

原 著

高齢2型糖尿病患者におけるイメグリミン塩酸塩 (ツイミーグ®) の有効性と安全性の検討

社会医療法人 景岳会 南大阪病院 内科

川 口 祐 司・羽 鹿 由 里 子

蘆 田 成 美・林 下 真 保

濱 井 智 恵・増 本 晃 治

澤 絢・濱 崎 健 司

久米田 靖 郎

要 旨

背景：イメグリミンはミトコンドリアに作用してインスリン分泌能とインスリン抵抗性の改善が期待できる薬剤であるが、実臨床における高齢糖尿病患者に対する有効性と安全性を検討した報告はないため、後ろ向き観察研究を行った。

方法：2022年9月1日～2024年1月31日の間に当院にてイメグリミン1回1000mgの1日2回投与が開始され、その後6カ月間は糖尿病治療の変更がない75歳以上の高齢2型糖尿病患者52名においてHbA1c、随時血糖値、BMI、eGFR、肝機能、脂質代謝の指標の変化およびHbA1cの変化度と相関のある指標、高齢糖尿病患者の目標HbA1c達成率の変化を検討した。

結果：イメグリミン投与後、HbA1cは有意な低下を認め肝機能と脂質代謝にも好影響を示した。BMIとeGFRに有意な変化は認めなかった。HbA1cの変化度はイメグリミン投与開始時のHbA1cと有意な負の相関を示し、糖尿病治療薬剤数と有意な正の相関を示した。全症例において高齢糖尿病患者の目標HbA1c達成率は73.1%となった。

結論：イメグリミンは高齢2型糖尿病患者に対して血糖マネジメントの改善効果を認め、体重減少や腎機能低下のリスクが少ない薬剤である。

責任著者連絡先：社会医療法人 景岳会 南大阪病院 内科 川口祐司

〒559-0012 大阪市住之江区東加賀屋1-18-18

Tel : 06-6685-0221 Fax : 06-6685-5208 E-mail : y.kawaguchi@minamiosaka.com

キーワード：イメグリミン、高齢糖尿病患者、HbA1c、BMI、eGFR

Evaluation of Efficacy and Safety of Imeglimin Hydrochloride in Elderly Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus

Yuji Kawaguchi, Yuriko Hajika, Narumi Ashida, Maho Rinka, Chie Hamai,
Kouji Masumoto, Jun Sawa, Kenji Hamazaki and Yasuro Kumeda

Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

Corresponding author : Yuji Kawaguchi

Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

1-18-18, Higashikagaya, Suminoe-ku, Osaka 559-0012, Japan

Tel : +81-6-6685-0221 Fax : +81-6-6685-5208

E-mail : y.kawaguchi@minamiosaka.com

緒言

2型糖尿病患者の膵β細胞機能は糖尿病の診断時点ですでに正常の50%前後であり、年間約4%の割合で機能が低下する¹⁾。このため糖尿病発症初期にはインスリン抵抗性が主な病態であるが、高齢者の糖尿病の病態にはインスリン分泌能低下も懸念される。実際にインスリン感受性評価指標 (Matsuda index) や膵β細胞機能の指標 (disposition index) は加齢とともに有意に低くなり、インスリン抵抗性の増大とインスリン分泌能の低下が認められる²⁾。この両者には炎症反応や酸化ストレスとミトコンドリア機能の低下による膵β細胞内でのadenosine triphosphate (ATP) 産生不足が関係していると言われており³⁾、高齢者の糖尿病治療にはインスリン抵抗性とインスリン分泌能低下をともに改善する治療が重要である。

イメグリミン塩酸塩 (イメグリミン, 商品名: ツイミーグ[®]) はミトコンドリア機能の改善により血糖依存性にインスリン分泌を促進する作用⁴⁾と、肝臓や骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用⁵⁾⁶⁾という2つの作用が想定されるため高齢糖尿病患者にイメグリミン1製剤で有効性を示す可能性がある。高齢者の糖

尿病治療で注意する点としてまずは低血糖、特に無自覚性低血糖や、低血糖により認知症の発症リスクが増大する⁷⁾ことが挙げられる。イメグリミンは血糖依存性にインスリン分泌を促進させるためインクレチン製剤と同様に単独では低血糖リスクが少ない薬剤に分類されており⁸⁾、高齢者に対しても安全に使用できる経口血糖降下薬である。次に注意する点として高齢糖尿病患者は低栄養の頻度が高く、体重減少をもたらす糖尿病治療薬はサルコペニアやフレイルによる骨折のリスクとなる⁹⁾。また糖尿病関連腎臓病や糖尿病性網膜症や糖尿病性神経障害などの合併症や高血圧症、脂質異常症の合併、消化器疾患や整形外科的疾患も併存しやすくポリファーマシーによる内服間違いや服薬継続率の低下、薬物相互作用にも注意が必要である¹⁰⁾。

高齢糖尿病患者の血糖マネジメントは、患者の認知機能や手段的・基本的日常生活動作 (activities of daily living; ADL), 併存疾患・機能障害により3つのカテゴリー (カテゴリー I: 認知機能正常かつADL自立, カテゴリー II: ①軽度認知障害~軽度認知症, または②手段的ADL低下, 基本的ADL自立, カテゴリー III: ①中等度以上の認知症, または②基本的ADL低下, または③多くの併存疾患や

機能障害)に分類され、重症低血糖リスクが危惧される薬剤の使用の有無によってHbA1cの目標値が設定される¹¹⁾。そして血糖マネジメント目標を十分に達成し目標下限値を大幅に下回っている場合、低血糖やポリファーマシーのリスクを勘案し、緩やかな治療への変更も考慮する一方で、持続血糖モニタリングでも低血糖が明らかでない症例や重症低血糖が回避できている症例では、個々のHbA1cの目標下限値の変更も考慮され、患者と家族の希望に沿った治療が重要となる。

イメグリミンの国内第3相臨床試験(TIMES 2試験)(イメグリミン単独または1剤の経口血糖降下薬との併用試験)の参加者の平均年齢はそれぞれの治療において56.6~63.6歳であり、65歳未満と65歳以上でサブグループ解析を行った結果、HbA1c低下効果に差がないことが示されている¹²⁾。ただし、高齢糖尿病患者では75歳以上でADL低下や認知症などの老年症候群、脳卒中や心不全などの併存疾患、重症低血糖が起こりやすいため、75歳以上の高齢者と身体機能や認知機能の低下がある65~74歳の糖尿病患者が治療や介護上、特に注意すべき「高齢者糖尿病」と定義されている¹³⁾。我々はイメグリミンを投与された2型糖尿病の106名に対し後ろ向き観察研究を行った結果、イメグリミン投与後にHbA1cとbody mass index (BMI)の有意な低下を認め、肝機能や脂質代謝にも好影響をもたらしたことを報告したが、この研究における平均年齢は 65.2 ± 12.8 歳であった¹⁴⁾。実臨床における75歳以上の高齢糖尿病患者に対してイメグリミンの有効性と安全性を検討した報告はなく、以前の我々の報告と同様なHbA1cの低下や高齢糖尿病患者の血糖マネジメント目標の達成度に対する有効性、サルコペニアやフレイルのリスクとなる体重減少や腎機能低下に対する安全性の評価が必要であり、イメグリミンの好適患者像なども明らかにする目的で後ろ向き観察研究を行った。

I 対象と方法

1. 対象患者

選択基準は2022年9月1日から2024年1月31日までに南大阪病院外来を受診し、イメグリミン1回1000mgの1日2回投与が開始された75歳以上(イメグリミン投与開始時点)の2型糖尿病患者のうち、イメグリミンを6カ月間継続投与され、かつイメグリミン投与開始から6カ月間は糖尿病治療薬の変更がない52名を対象とした。除外基準は調査期間中に重症感染症、手術、重篤な外傷によりイメグリミン内服が一時的に中止する必要があった患者、内服忘れによるイメグリミンの内服継続率が90%未満の患者とした。観察期間は2022年9月1日~2024年7月31日とし、後ろ向きに観察研究(以下、本研究)を行った。

本研究の実施に先立って、研究実施計画書は南大阪病院倫理委員会で審議され承認を得た(2024年8月1日承認、承認番号2024-6)。患者の同意取得は南大阪病院のWEBサイトに本研究の概要を掲載し、該当患者にオプトアウトの機会を与えたが、拒否した患者はいなかった。なお、本研究はヘルシンキ宣言(世界医師会)および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省、経済産業省)を遵守して実施された。

2. 評価項目

主要評価項目は有効性の指標としてイメグリミン投与開始時から投与6カ月後までのHbA1cの変化とし、安全性の指標としてイメグリミン投与開始時から投与6カ月後までのBMIと推算糸球体濾過値(estimated glomerular filtration rate; eGFR)の変化とした。副次評価項目は随時血糖値、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、血小板数、low density lipoprotein (LDL) コレステロール、high density lipoprotein (HDL) コレステロー

ル, triglyceride (TG) の変化, 高齢糖尿病患者の血糖マネジメントに対する目標HbA1c¹³⁾の達成度の変化とした。目標HbA1cの決定は高齢者糖尿病の血糖コントロール目標¹³⁾を参考にし, 患者の心理状態, QOL, 社会的・経済的状況, 患者や家族の希望などを考慮しながら, 患者ごとに主治医が設定した。その他HbA1cの変化度と関連が予測される指標としてイメグリミン投与開始時のBMI (BMI 0), イメグリミン投与開始時のHbA1c (HbA1c 0), イメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数(配合剤や配合注射の使用時は含有する薬剤をそれぞれ1として加算し, イメグリミンは含めない)との相関関係を検討した。さらに, イメグリミン投与開始時の減量薬剤や中止薬剤に関する情報と, 観察期間中に生じた有害事象に関して調査した。

3. 統計解析

数値は特に断りがなければ平均値±標準偏差で示した。HbA1c, 随時血糖値, BMI, eGFR, AST, ALT, 血小板数, LDLコレステロール, HDLコレステロール, TGのイメグリミン投与前後の比較はpaired t-testを用いて検定した。HbA1cの変化度とBMI 0, HbA1c 0の相関関係に関してはピアソンの積率相関係数を用い, HbA1cの変化度とイメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数の相関関係に関してはスピアマンの順位相関係数を用いた。解析はEZR 1.37 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II 結果

1. 患者背景

Table 1に本研究の対象患者のベースライン時における患者背景を示す。男性41名, 女性11名で平均年齢は 78.7 ± 3.5 歳, 糖尿病罹病歴は 14.8 ± 9.0 年, BMI 0は 23.3 ± 3.7 kg/m², HbA1c 0は $8.1 \pm 1.0\%$, 随時血糖値は $174.0 \pm$

60.1 mg/dLであった。イメグリミンはeGFRが 45 mL/min/1.73m²未満の患者への投与は推奨されておらず, 当院での全てのイメグリミン投与患者のeGFRはこの基準値以上で 64.7 ± 12.9 mL/min/1.73m²であった。イメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数はインスリンやGLP-1受容体作動薬の注射薬剤も含めて 2.9 ± 1.1 剤で, 2剤, 3剤, 4剤処方患者へのイメグリミン追加がそれぞれ26.9%, 30.8%, 26.9%と多く, drug naiveの患者に対して1剤目としてイメグリミンが投与開始されたケースはなかった。イメグリミン追加前薬剤の内訳はsulfonylurea (SU) 剤20名 (38.5%), グリニド薬3名 (5.8%), α -グルコシダーゼ阻害薬5名 (9.6%), メトホルミン32名 (61.5%), sodium-dependent glucose transporter-2 (SGLT-2) 阻害薬26名 (50.0%), dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬35名 (67.3%), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬14名 (26.9%), インスリン17名 (32.7%)であった。メトホルミン使用患者におけるメトホルミン量は1000mg以上の投与患者が22名 (68.8%)であった。イメグリミン投与開始時にメトホルミンを減量した患者は12名, インスリン単位を減量した患者は3名, SGLT-2阻害薬を中止した患者は1名であった。

2. 有効性と安全性の評価

Table 2にイメグリミン投与開始時と投与6カ月後の各指標を比較した結果を示す。主要評価項目のHbA1cは0.7%の有意な低下を認めた ($p < 0.001$)。副次評価項目のAST, ALT, TGも有意な低下を認め ($p < 0.05$), 血小板数, HDLコレステロールは有意な上昇を認めた ($p = 0.012, 0.027$)。随時血糖値, BMI, eGFR, LDLコレステロールに有意な変化は認めなかった。

Table 3に高齢糖尿病患者の血糖マネジメントに対する目標HbA1cの達成度の変化を示す。全体ではイメグリミン投与開始時の目標達成率は30.8%であったが投与6カ月後は73.1%

Table 1 Baseline characteristics of subjects (n=52)

baseline characteristics	subject data
age (y)	78.7 ± 3.5
duration of diabetes (y)	14.8 ± 9.0
hypertension, n (%)	27 (51.9)
dyslipidemia, n (%)	34 (65.4)
sex, male, n (%)	41 (78.8)
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.7
HbA1c (%)	8.1 ± 1.0
CPG (mg/dL)	174.0 ± 60.1
eGFR (mL/min/1.73m ²)	64.7 ± 12.9
number of antihyperglycemic drugs at the start of imeglimin administration	2.9 ± 1.1
1, n (%)	5 (9.6)
2, n (%)	14 (26.9)
3, n (%)	16 (30.8)
4, n (%)	14 (26.9)
5, n (%)	3 (5.8)
antihyperglycemic drugs other than imeglimin	
sulfonylurea, n (%)	20 (38.5)
glinide, n (%)	3 (5.8)
α-GI, n (%)	5 (9.6)
metformin, n (%)	32 (61.5)
SGLT-2 inhibitor, n (%)	26 (50.0)
DPP-4 inhibitor, n (%)	35 (67.3)
GLP-1RA, n (%)	14 (26.9)
insulin, n (%)	17 (32.7)
metformin dose (mg)	
500, n (%)	8 (25.0)
750, n (%)	2 (6.3)
1000, n (%)	18 (56.3)
1500, n (%)	3 (9.4)
2000, n (%)	1 (3.1)

BMI, body mass index ; HbA1c, glycated hemoglobin ; CPG, casual plasma glucose ; eGFR, estimated glomerular filtration rate ; α-GI, alpha-glucosidase inhibitor ; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2 ; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists
Data are presented as mean ± standard deviation or number (%).

イメグリミン投与開始時の患者背景を示す。イメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数について配合剤や配合注射を使用時は含有する薬剤をそれぞれ1として加算した (イメグリミンは含まず)。

Table 2 Changes in HbA1c, CPG, BMI, eGFR, liver function, and lipid metabolism before and 6 months after imeglimin treatment

	pre-treatment	post-treatment	p-value
HbA1c (%)	8.1 ± 1.0	7.4 ± 0.9	<0.001*
CPG (mg/dL)	174.0 ± 60.1	157.3 ± 57.4	0.069
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.7	23.2 ± 3.7	0.065
eGFR (mL/min/1.73m ²)	64.7 ± 12.9	66.8 ± 13.5	0.163
AST (IU/L)	26.3 ± 12.5	22.6 ± 9.0	0.008*
ALT (IU/L)	25.1 ± 14.8	19.5 ± 9.3	<0.001*
platelet (×10 ⁴ /μL)	20.9 ± 4.8	22.4 ± 6.1	0.012*
LDL cholesterol (mg/dL)	94.1 ± 31.3	92.7 ± 29.0	0.749
HDL cholesterol (mg/dL)	48.7 ± 10.8	51.4 ± 12.2	0.027*
TG (mg/dL)	142.5 ± 68.8	122.6 ± 49.0	0.030*

HbA1c, glycated hemoglobin ; CPG, casual plasma glucose ; BMI, body mass index ; eGFR, estimated glomerular filtration rate ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; LDL, low density lipoprotein ; HDL, high density lipoprotein ; TG, triglyceride

Data are presented as the mean ± S.D.. Pre-and post-treatment measurements are compared by paired t-tests.

* : indicates a statistically significant difference between time points.

イメグリミン投与前後のHbA1c, 随時血糖値, BMI, eGFR, 肝機能検査値, 血小板数, 脂質代謝検査値の変化を示す。

Table 3 Achievement rate of target HbA1c before and 6 months after imeglimin treatment (%)

	pre-treatment	post-treatment
all (n = 52)	30.8	73.1
HbA1c target < 8.5% (n = 5)	20.0	40.0
HbA1c target < 8.0% (n = 31)	41.9	80.6
HbA1c target < 7.0% (n = 16)	12.5	68.8

HbA1c, glycated hemoglobin

イメグリミン投与開始時と投与6カ月後の目標HbA1cの達成率を示す。

の達成率となっていた。

3. 有効性と関連ある指標

Figure 1にHbA1cの変化度とBMI 0 (a), HbA1c 0 (b) およびイメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数 (c) との関連結果を示

す。HbA1cの変化度はHbA1c 0と有意に負の相関を示し (p<0.001, r = -0.506), 糖尿病治療薬剤数と有意に正の相関を示した (p = 0.048, r = 0.244)。

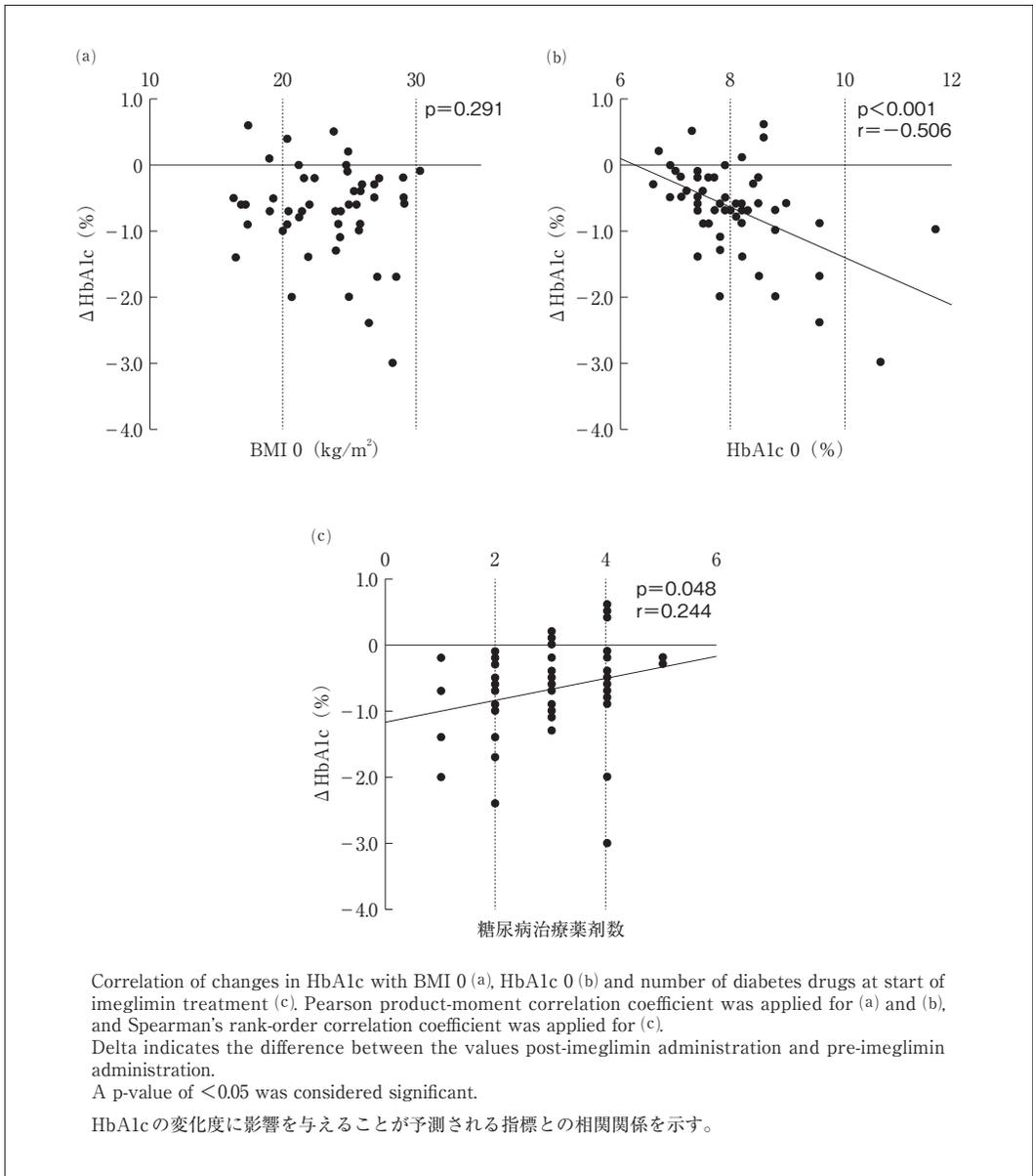


Figure 1 Correlation of factors affecting changes in HbA1c

4. 有害事象

観察期間中の有害事象は、全体では9.6%に認め、内訳は下痢(1.9%)、食思不振(5.8%)、便秘(1.9%)で低血糖は認めなかった。いずれも症状は軽度でイメグリミンの治療継続に支障はなかった。

Ⅲ 考察

本研究は高齢2型糖尿病患者にイメグリミンを6カ月間投与した結果、主要評価項目の有効性においてはHbA1cの有意な低下、安全性においてはBMI、eGFRに有意な変化は認

めなかった。副次評価項目であるAST, ALT, TGの有意な低下と血小板数, HDLコレステロールの有意な上昇を認めた。高齢糖尿病患者の血糖マネジメントに対する目標HbA1cの達成度は全体で2倍以上の増加を認めた。HbA1cの変化度はイメグリミン投与開始時のHbA1c 0と有意な負の相関を示し、イメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数と有意な正の相関を示した。経口血糖降下薬へのイメグリミン追加投与を52週間行ったTIMES 2試験の65歳以上を対象としたサブグループ解析ではHbA1cは0.32~0.99%の低下を認めている¹²⁾。本研究の6カ月間でのHbA1c 0.7%の有意な低下は、イメグリミン投与開始時に平均約3剤の併用療法を行っていた患者に対するイメグリミン追加による結果であるため、治療目標に達していない患者へのイメグリミン追加は有効であると思われる。また、我々の以前の報告では平均年齢65.2歳の患者にイメグリミンを3カ月投与した結果、HbA1cは0.5%の低下であった¹⁴⁾が、本研究の対象者の平均年齢78.7歳の患者にイメグリミンを投与した結果、HbA1cは0.7%の低下であった。我々の以前の報告におけるベースライン時のHbA1cは8.1%と本研究におけるベースライン時のHbA1cと同じであることから、より高齢者に対するイメグリミン追加投与は効果的であると考えられる。このような差が出た原因は以下のように考えられる。高齢になると特に骨格筋など強い酸化ストレスがかかる場所においてミトコンドリア機能の低下が生じ¹⁵⁾、この機能低下によりミトコンドリアタンパク質合成速度の低下、ミトコンドリア酵素活性の乱れ、および酸化能力とATP合成の低下などが加齢による変性組織で生じている¹⁶⁾。膵臓においても高血糖に由来する活性酸素がβ細胞内の電子伝達系の流れを阻害することによりATP合成の低下を惹起し、インスリン分泌を低下させる機序が想定されている¹⁷⁾。イメグリミンはnicotinamide phosphoribosyltransferase

(NAMPT) 遺伝子の発現増加によりnicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)が増加し、細胞内Ca²⁺を増加させグルコース濃度依存的なインスリン分泌を促進する⁴⁾。よって、ミトコンドリア機能が低下した高齢糖尿病患者に対して、イメグリミンはミトコンドリア機能を回復させることでインスリン分泌を促進し、その結果HbA1cがより低下したと考えられる。

高齢2型糖尿病患者の治療において留意することは体重減少によるフレイルである。日本語版フレイル基準では6カ月で2kg以上の(意図しない)体重減少が評価基準の1つである¹⁸⁾。本研究において、イメグリミン投与6カ月後のBMIは有意な変化を認めなかった。イメグリミンには悪心、下痢、便秘、嘔吐、腹部不快感、消化不良、上腹部痛、軟便、腹部膨満などの消化器症状の副作用が報告されているが、高齢者に使用しても極端な体重減少を来さないためサルコペニアやフレイルのリスクが少ない薬剤である。

イメグリミンは乳酸アシドーシスのリスクは少ないとはいえ、低~中等度腎機能低下患者では安全性が確立されていないため、eGFR 45mL/min/1.73m²未満の患者での使用は推奨されていない。ただし、eGFR 45mL/min/1.73m²未満の患者に対しては製造後販売臨床試験が実施されているため、その結果を待ちたい。また筋肉量の少ない高齢者では血清クレアチニンが低値となり、eGFRが実際の腎機能よりも高くなるため、血清シスタチンCから算出されるeGFR_{cys}で腎機能を評価することが勧められる¹⁹⁾。本研究ではイメグリミン投与によりeGFRの変化を認めなかったが、高齢者は発熱、食欲不振、下痢、嘔吐などを伴う急性疾患にかかりやすく、脱水になりやすいためシックデイに注意が必要で、症状が増悪した際には急性腎障害になるリスクもあるため、医療機関の受診を勧めておく必要がある。

イメグリミン投与6カ月後に肝機能の指標であるAST, ALTが有意に低下し, 脂質代謝の指標であるHDLコレステロールの有意な上昇とTGの有意な低下を認めた。これに関して17週間, 高脂肪・高スクロース (high-fat, high-sucrose; HFHS) 食を負荷したマウスでは6~7週間のイメグリミンの投与により, ステロール調節元素結合タンパク質-1c および炭水化物応答エレメント結合タンパク質とそれらの標的遺伝子が減少することで新規脂肪生成が抑制され, さらにカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼIが増加することで脂肪酸酸化が促進されて肝臓内の脂肪滴が減少し, 肝臓TG含有量が有意に減少することが報告されている²⁰⁾。イメグリミンは電子伝達系複合体Iの活性を低下させ, HFHS負荷により低下した複合体IIIのタンパク質量と活性を回復し⁶⁾, β 酸化で発生した還元型フラビンアデニンジヌクレオチドから合流する電子伝達系の電子の流れをスムーズにすることから脂質の処理能力が高くなり, TGの消費促進やそれに伴うHDLコレステロールの上昇につながった可能性がある。このような機序で脂肪肝を改善することでASTやALTの低下につながったと考えられるが, 本研究の対象患者が脂肪肝を合併しているか否かは不明であるため長期的な検証をする必要がある。

イメグリミン投与6カ月後に血小板数が有意に上昇したことに関しては明確なエビデンスは存在しない。糖尿病患者においては活性酸素による酸化ストレスが増大しており, 糖尿病のない人と比較して血小板ミトコンドリアにおける酸素消費量が減少し, 酸素依存性ATP産生が低下している²¹⁾。イメグリミンにより糖代謝が改善し酸化ストレスが減少したことや, イメグリミンのミトコンドリアに対する直接の作用でミトコンドリア呼吸機能が改善したことで骨髄巨核球内の酸化ストレスが減少し, 血小板産生機能が改善したことか

ら血小板数が増加したと考えられる。

高齢糖尿病患者の血糖マネジメントにおける目標HbA1cの達成度はイメグリミン投与6カ月後に全体で73.1%とイメグリミン投与開始時と比較して2倍以上の目標達成度となった。我々が以前行った経口セマグルチドの検討では高齢糖尿病患者における目標HbA1c達成率は24週間後に68.8%²²⁾であったことから, 高齢糖尿病患者に対するイメグリミン投与は有効である。しかし, 高齢糖尿病患者はHbA1cを下げることにより重症低血糖を起こしやすく, 重症低血糖は大血管合併症や認知症, 転倒・骨折などの老年症候群を起こしやすいことが明らかになっている^{23)~25)}。日本人高齢糖尿病患者を対象としたJ-EDIT研究 (観察開始時年齢約72歳) においてHbA1cと脳卒中発症との間にJカーブ現象がみられ, HbA1c 7.2%未満と8.8%以上で脳卒中発症が増加しているため²⁶⁾, 個々に応じた治療目標設定が重要となる。本研究において, 低血糖を起こした患者はなく, イメグリミンは血糖依存性にインスリン分泌を促進させる薬剤のため低血糖リスクが少なく高齢者にも安全に使用できる薬剤である。

HbA1cの変化度はイメグリミン投与開始時のHbA1c 0と有意な負の相関を示した。本研究において有意差はなかったが, 随時血糖値は174.0mg/dLから157.3mg/dLと低下傾向を示した。イメグリミン単独では低血糖の状態においてはインスリン分泌を促進しない⁴⁾ものの, 正常血糖値以上であれば空腹時血糖値を約20mg/dL低下させ²⁷⁾, イメグリミン1500mg \times 2回投与後の75g OGTT試験で負荷後1時間の血糖値は約100mg/dLの低下が認められた²⁸⁾。このようにイメグリミンは食前と食後の血糖低下効果があるため, HbA1cが高いほどHbA1cの変化度が大きくなったと考えられる。

HbA1cの変化度がイメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数と有意に正の相関を示し

たことについては、イメグリミンは内因性インスリン分泌能が残存している糖尿病の罹病早期により効果を示すことが想定される。本研究ではイメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数は2.9剤であり、第4選択としてのイメグリミンの位置づけが多くなっている。高齢糖尿病患者は糖尿病のない人と比較して、合併症や併存症を持つ人が多く、服薬剤数も服薬種類も多い²⁹⁾。糖尿病治療薬の多剤併用は重症低血糖を起こすリスクファクターである³⁰⁾。本研究ではSU剤が38.5%、インスリン製剤が32.7%と低血糖リスクが高い薬剤の使用者が約3人に1人の割合となっているため、イメグリミンを早期に導入することでポリファーマシーと重症低血糖を起こす問題の解決となり得る。

本研究のlimitationは、単施設の後ろ向き観察研究であったこと、観察期間が糖尿病治療の変更や追加が行われない期間として設定したために6カ月間と短いことである。高齢糖尿病患者に対するイメグリミンの有効性と安全性の評価をより長期的な前向き試験で行うことが必要である。

結 論

高齢2型糖尿病患者に対し、イメグリミン投与後6カ月間の後ろ向き観察研究をした結果、HbA1cは有意に低下し、肝機能や脂質代謝に関しても好影響を示した。安全性の面では体重減少や腎機能低下を来さないことが示された。イメグリミンは高齢糖尿病患者に対する治療目標を達成できる可能性のある薬剤であることが示唆された。

<謝辞>

筆者らは本研究の全ての参加者と南大阪病院のスタッフの協力を感謝をする。

利益相反

筆者の川口祐司は住友ファーマ株式会社から講演料を得ている。住友ファーマ株式会社は本研究に關与していない。

文 献

- 1) Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy : therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med.* 2009 ; 122(6 Suppl.) : S37-50.
- 2) Naito H, Kaga H, Someya Y, et al. Fat Accumulation and Elevated Free Fatty Acid Are Associated With Age-Related Glucose Intolerance : Bunkyo Health Study. *J Endocr Soc.* 2023 ; 8(2) : bvad164.
- 3) 三石正憲, 宮下和季, 伊藤 裕. ミトコンドリア機能障害と糖尿病. *医学のあゆみ* 2010 ; 232 : 740-745.
- 4) Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Fouqueray P, et al. Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. *PLoS One.* 2021 ; 16(2) : e0241651.
- 5) Vial G, Lamarche F, Cottet-Rousselle C, et al. The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver cells. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 ; 4(2) : e00211.
- 6) Vial G, Chauvin MA, Bendridi N, et al. Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes.* 2015 ; 64(6) : 2254-2264.
- 7) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013 ; 173(14) : 1300-1306.
- 8) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-

2023. 東京, 文光堂 : 2022. p.156.
- 9) Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults : the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2005 ; **165**(14) : 1612-1617.
 - 10) Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient : A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2016 ; **315**(10) : 1034-1045.
 - 11) Haneda M, Ito H. Glycemic targets for elderly patients with diabetes. *Diabetol Int.* 2016 ; **7**(4) : 331-333.
 - 12) Dubourg J, Fouquieray P, Quinslot D, et al. Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2) : A 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022 ; **24**(4) : 609-619.
 - 13) 日本老年医学会, 日本糖尿病学会編・著. 高齢者糖尿病診療ガイドライン2023. 南江堂 : 2023. p.1.
 - 14) 川口祐司, 羽鹿由里子, 蘆田成美ほか. 2型糖尿病に対するイメグリミン塩酸塩の有効性の評価と好適患者の考察. *新薬と臨牀* 2023 ; **72** : 739-750.
 - 15) Lanza IR, Nair KS. Mitochondrial function as a determinant of life span. *Pflugers Arch.* 2010 ; **459**(2) : 277-289.
 - 16) Short KR, Bigelow ML, Kahl J, et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 ; **102**(45) : 5618-5623.
 - 17) Zoratti M, Szabò I. The mitochondrial permeability transition. *Biochim Biophys Acta.* 1995 ; **1241**(2) : 139-176.
 - 18) Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int.* 2020 ; **20**(10) : 992-993.
 - 19) Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Diabetol Int.* 2020 ; **11**(3) : 165-223.
 - 20) Kikuchi O, Ikeuchi Y, Kobayashi M, et al. Imeglimin enhances glucagon secretion through an indirect mechanism and improves fatty liver in high-fat, high-sucrose diet-fed mice. *J Diabetes Investig.* 2024 ; **15**(9) : 1177-1190. <https://doi.org/10.1111/jdi.14249>.
 - 21) Avila C, Huang RJ, Stevens MV, et al. Platelet mitochondrial dysfunction is evident in type 2 diabetes in association with modifications of mitochondrial anti-oxidant stress proteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012 ; **120**(4) : 248-251.
 - 22) 羽鹿由里子, 川口祐司, 濱崎健司, 久米田靖郎. 日本人高齢2型糖尿病患者に対する経口セマグルチドの安全性と有効性の検討. *糖尿病* 2023 ; **66**(9) : 667-674.
 - 23) Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes : a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010 ; **375**(9713) : 481-489.
 - 24) Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016 ; **18**(2) : 135-141.
 - 25) Yanagita I, Fujihara Y, Eda T, et al. Low glycosylated hemoglobin level is associated with severity of frailty in Japanese elderly diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2018 ; **9**(2) : 419-425.
 - 26) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol : an important predictor of stroke and diabetes-related

- mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 ; **12**(Suppl. 1) : 18-28.
- 27) イメグリミン塩酸塩 申請資料概要. (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : PMDA).
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210630002/index.html>
- 28) Theurey P, Thang C, Pirags V, et al. Phase 2 trial with imeglimin in patients with type 2 diabetes indicates effects on insulin secretion and sensitivity. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022 ; **5**(6) : e371.
- 29) Strehblow C, Smeikal M, Fasching P. Polypharmacy and excessive polypharmacy in octogenarians and older acutely hospitalized patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2014 ; **126** (7-8) : 195-200.
- 30) Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and Risk Factors for Serious Hypoglycemia in Older Persons Using Insulin or Sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997 ; **157** (15) : 1681-1686.

(受理日 : 2024年10月7日)