

原 著

# 慢性腎臓病を合併した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<sup>®</sup>）投与前後の 血糖指標の推移

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・濱 井 智 恵  
増 本 晃 治・澤 絢  
久米田 靖 郎

## 要 旨

背景：腎機能低下を伴う2型糖尿病（type 2 diabetes：T2D）患者では、低血糖リスクや薬剤選択制限により血糖マネジメントが困難である。イメグリミン塩酸塩は新規作用機序を有する経口血糖降下薬であるが、腎機能低下例における血糖変動への影響は十分に検討されていない。

方法：推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）15～45mL/min/1.73m<sup>2</sup>の慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）を合併したT2D（CKD-T2D）患者23名を対象とした前向き介入研究を実施した。イメグリミン500mgを1日2回投与し、持続血糖測定器（professional continuous glucose monitoring：pro CGM）を用いてイメグリミン投与前後の血糖指標を比較した。有効性の主要評価項目は血糖値が70～179mg/dLの範囲にある時間の割合（time in range：TIR）、安全性の主要評価項目は血糖値が70mg/dL未満の低血糖域にある時間の割合（time below range：TBR）とした。副次評価項目として血糖値が180mg/dL以上の高血糖域にある時間の割合（time above range：TAR）、24時間平均血糖値、夜間平均血糖値、mean amplitude of glycemic excursions（MAGE）などの血糖変動指標とした。

結果：イメグリミン投与後、TIRは65.8±27.5（平均値±標準偏差、以下同）%から

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：type 2 diabetes, chronic kidney disease, imeglimin, continuous glucose monitoring, changes in glycemic parameters

87.3±12.9%へ有意に増加し (p<0.001), TAR, 24時間平均血糖値, 夜間平均血糖値, MAGEはいずれも有意に低下し, TBRおよび夜間低血糖頻度は有意な増加を認めなかった。Cペプチドインデックス (C-peptide index : CPI) と MAGE の変化量 ( $\Delta$ MAGE = 投与後 MAGE - 投与前 MAGE) は有意な負の相関が認められ内因性インスリン分泌能が保たれていると血糖変動が縮小される可能性が示唆された。

結論 : イメグリミンはCKD-T2D患者において, 低血糖を増加させることなく血糖変動を改善し, 血糖管理の質向上に寄与する可能性が示唆された。

## Changes in Glycemic Parameters Before and After Imeglimin Hydrochloride Treatment in Individuals with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease

Yuji Kawaguchi, Yuriko Hajika, Narumi Ashida, Chie Hamai, Kouji Masumoto,  
Jun Sawa 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 (type 2 diabetes : T2D) は, 膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌能低下と末梢組織におけるインスリン抵抗性の併存によって起こる疾患であり, 慢性的な高血糖状態が動脈硬化や腎・心血管・神経など多臓器合併症の進展をもたらす。中でも, 腎機能が低下したT2D患者では, 薬剤の用量制限や禁忌, 低血糖リスクの増加などにより治療選択肢が限られ, 血糖マネジメントおよび合併症の予防は臨床的な大きな課題となる。

現在, 腎機能低下例で比較的安全に使用可能な血糖降下薬としては, 主にインクレチン関連薬 [dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬],  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬, 一部の

グリニド薬などがある。しかし, これらは腎機能の良好な患者に比べて用量制限が設けられている薬剤もあり, 使用できるケースが限定される。一方で, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は心腎保護作用を有する点で重要だが<sup>1)</sup>, 血糖降下目的のみで使用されることは少なく, 血糖マネジメントの第一選択とはなりにくい<sup>2)</sup>。また, インスリン製剤は腎機能低下例で低血糖リスクが増加するため, 慎重な投与が必要である<sup>3)</sup>。

こうした背景のもと, 新たな治療オプションとして注目されるのが, イメグリミンである。イメグリミンは新規クラスに属する経口血糖降下薬であり, 従来薬とは異なる作用機序を持つ。具体的には, ミトコンドリア機能を標的とすることで, 膵 $\beta$ 細胞におけるグルコース濃度依存性のインスリン分泌促進作用 (膵

作用)により膵β細胞機能を維持または回復させる可能性が報告され<sup>4)</sup>、膵外作用としては肝臓における糖新生の抑制や骨格筋でのグルコース取り込み促進、インスリン抵抗性の改善が認められ、これはミトコンドリア機能改善を介したものと考えられている<sup>5)6)</sup>。このような作用機序から、イメグリミンはT2Dの根本病態であるインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両者に対処可能な経口血糖降下薬として位置づけられている。

臨床試験においても、イメグリミンは有効性と安全性が確認されてきた。たとえば、イメグリミン単剤あるいは他1剤併用での国内第3相試験では、HbA1cや空腹時血糖値(fasting plasma glucose:FPG)の有意な低下が示され、安全性・忍容性も良好であった<sup>7)</sup>。また、インスリン併用治療下でも、有意なHbA1c低下とプラセボと同等の安全性プロファイルが報告されている<sup>8)</sup>。最近の報告では、実臨床における多様な患者背景でも血糖降下作用が得られており、従来薬や併用治療の有無にかかわらず効果が確認されている<sup>9)</sup>。

しかしながら、これらの多くの臨床試験は主に腎機能が保たれたT2D患者を対象としており、腎機能低下例、特に、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate:eGFR)が45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の中等度～高度腎障害例に関するエビデンスは限られており、腎機能が低下した患者には投与が慎重視され、適応が制限されていた。

しかし、最近発表された慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)を伴うT2D(CKD-T2D)患者を対象とした52週間の国内第4相試験では、減量調整を行ったイメグリミン投与によって持続的な血糖改善および良好な安全性が示され<sup>10)</sup>、eGFRが15～45mL/min/1.73m<sup>2</sup>に低下した患者への治療適応が拡大された。しかしながら、腎機能低下例に関する報告は症例数が少なく、また解析期間が比較的短く、特に持続血糖モニタリング(continuous

glucose monitoring:CGM)を用いた血糖変動の詳細解析、低血糖頻度・夜間低血糖・血糖値が70～179mg/dLの範囲にある時間の割合(time in range:TIR)や食後過血糖の改善、腎機能・電解質・代謝指標の変化、消化器症状などの有害事象プロファイルといった包括的な評価は十分ではない。

したがって、CKD-T2D患者を対象に、イメグリミンを投与し、professional CGM(pro CGM)(医療機関で装着し、患者には測定値が表示されないブラインド型CGM)による血糖変動解析とともに、低血糖、有害事象などを包括的に評価する臨床研究を行うことは、臨床現場における治療選択肢の拡大および安全性の確認という観点から非常に意味がある。

本研究では、腎機能低下(eGFR 15～45mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を伴う腎代替療法を要していないT2D患者を対象にイメグリミンを投与し、血糖指標の推移を観察することを目的とした。CKDの有無にかかわらずイメグリミンにより糖尿病治療に対する同等の効果が得られれば、CKD-T2D患者に対する治療選択肢の拡大、治療設計の柔軟性向上、quality of life(QOL)向上、合併症進展予防、さらには心腎合併症の抑制を含む総合的な糖尿病管理の進展に有益な可能性がある。

## I 対象と方法

2025年6～12月に当院において血糖マネジメントを目的として入院した人のうち、本試験登録前に3カ月以上eGFRが15～45mL/min/1.73m<sup>2</sup>の範囲にあるCKD-T2D患者23名を対象とした。

### 1. 選択基準

本研究では、以下の基準をすべて満たす人を組み入れ対象とした。

- 1) 20歳以上75歳未満の人
- 2) 試験開始1年以上前にT2Dと診断されている人

3) HbA1c 7.0%以上10.5%未満の人

## 2. 除外基準

以下のいずれかに該当する人は除外した。

1) 試験開始前6週間以内に重度ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡の既往がある人

2) 試験開始前6週間以内に重度の低血糖（糖尿病性昏睡、前昏睡、けいれんなど第三者介助を要する低血糖）を発症した人

3) 腎動脈狭窄症、腎摘出、腎移植の既往を有する人

4) 増殖性網膜症を有する人（ただし光凝固術等により症状が安定している場合は組み入れ可能）

5) 試験開始前2週間以内に重篤な消化管障害の合併歴、または重篤な消化管障害の手術歴を有する人

6) 試験開始前3カ月以内に急性冠症候群または脳血管障害を発症した人

7) 妊娠中または妊娠の可能性のある女性、および授乳中の人

8) 重症感染症、手術前後、または重篤な外傷を有する人

9) 副腎皮質ステロイド系薬剤の全身投与を受けている人

10) 重篤な肝機能障害（ASTまたはALTが100U/L以上）を有する人

11) イメグリミンに対するアレルギー歴を有する人

12) 悪性腫瘍または悪性腫瘍の既往を有する人

13) その他、試験担当医師が本研究への参加が不適切と判断した人

## 3. 試験方法

本研究は前向き介入研究として実施した。研究参加への同意が得られた人に対し、以下の手順で介入を行った。

1) すべての参加者に対して、口頭および説明文書による研究説明を行い、文書にて同意が得られた時点で研究への登録とした。その後、pro CGMを2週間装着した（FreeStyle

Libre Pro, Abbott Japan Co. Ltd.を使用）。

2) CGM装着5日目の朝より、イメグリミン500mgの投与を1日2回（朝・夕食後）で開始した。

3) CGMデータの評価は、①イメグリミン投与前の2~4日目（以下、投与前）、②イメグリミン投与後の11~13日目（以下、投与後）の2期間に分けて行い、それぞれの血糖指標を比較した。

4) 観察期間中は、イメグリミン以外の糖尿病関連内服薬の変更およびインスリン投与単位の変更は行わないこととした。

5) すべての参加者には、管理栄養士指導のもと、総エネルギー摂取量25~30kcal/kg目標体重/日、タンパク質0.8~1.0g/kg目標体重/日を基本とする食事療法を実施した。また、運動量を一定に保つため、1日30分の中等度有酸素運動以外の過度な運動は控えるよう指導した。

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（2025年6月5日承認、承認番号2025-2）。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。

## 4. 評価項目

本研究の主要評価項目として、有効性はpro CGMによって得られたTIRとし、安全性はpro CGMによって得られた血糖値が70mg/dL未満の低血糖域にある時間の割合（time below range : TBR）とした。

副次評価項目として、pro CGMによって得られた血糖値が180mg/dL以上の高血糖域にある時間の割合（time above range : TAR）、および夜間（00:00~06:00h）におけるTBR、24時間平均血糖値、夜間平均血糖値、毎食2時間後の血糖値を指標として血糖動態を評価した。さらに血糖変動指標として、24時間平均血糖値の標準偏差（standard deviation :

S.D.), 変動係数 (coefficient of variation : CV), M 値 [目標血糖値 (本研究では100mg/dL) からの乖離をもとに算出される血糖変動指標であり, 高血糖および低血糖の両者を反映する指標], 平均血糖変動幅 (mean amplitude of glycemic excursions : MAGE) を算出した。併せて, 血糖関連指標以外の指標としてグリコアルブミン値の変化を評価した。イメグリミン内服による副作用として有害事象の発現状況, 特に消化器症状 (悪心, 嘔気, 下痢など) を含む自覚症状の出現を観察し, 記録した。またイメグリミンがどのような T2D 患者に有効であるかを検討するため, 内因性インスリン分泌能の指標である Cペプチドインデックス (C-peptide index : CPI) と, 血糖変動指標である MAGE の変化度 ( $\Delta$ MAGE = 投与後 MAGE - 投与前 MAGE) として算出し, 負の値を示す場合は血糖変動の減少を意味するとの相関関係を検討した。

### 5. 統計解析

数値は特に断りがなければ平均値  $\pm$  S.D. で示した。イメグリミン投与前後の各指標の比較は paired *t*-test を用いて検定した。CPI と  $\Delta$ MAGE との相関関係は, Pearson の積率相関係数を用いて検定した。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。本研究の症例数は, 主要評価項目である TIR の改善を指標として算出した。イメグリミン投与により TIR が 10% 改善することを期待する差 (効果量) とし<sup>11)</sup>, TIR の S.D. を 15% と設定した<sup>12)</sup>。有意水準 (両側) を  $\alpha = 0.05$ , 検出力を 80% とし効果量を算出したところ, Cohen's  $d = 0.667$  となり, この効果量を用いて必要症例数を算出し, 23 名となった。本研究は単施設研究であり, 対象症例の追跡およびデータ取得が確実に行える体制であったことから, 解析対象症例数が 23 名に達した時点で登録を終了することとした。このため, 脱落率を想定した症

**Table 1** Baseline characteristics of subjects (n = 23)

baseline characteristics	subject data
Age (y)	66.5 $\pm$ 8.8
Duration of diabetes (y)	16.4 $\pm$ 9.0
Hypertension, n (%)	18 (78.3)
Dyslipidemia, n (%)	15 (65.2)
Sex, male, n (%)	13 (56.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 $\pm$ 7.0
HbA1c (%)	8.3 $\pm$ 1.1
FPG (mg/dL)	145.5 $\pm$ 39.5
CPI	2.9 $\pm$ 2.4
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	31.0 $\pm$ 8.3
Serum albumin (g/dL)	3.7 $\pm$ 0.7
Antihyperglycemic drugs	
SGLT-2 inhibitor, n (%)	16 (69.6)
DPP-4 inhibitor, n (%)	11 (47.8)
GLP-1RA, n (%)	6 (26.1)
GIP/GLP-1RA, n (%)	4 (17.4)
Insulin, n (%)	8 (34.8)

BMI, body mass index ; HbA1c, glycated hemoglobin ; FPG, fasting plasma glucose ; CPI, C-peptide index ; eGFR, estimated glomerular filtration rate ; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2 ; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists ; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation or number (%).

例数の追加設定は行わなかった。

## II 結果

### 1. 対象のベースライン特性 (Table 1)

本研究は, eGFR が 15~45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> の範囲にある CKD-T2D 患者 23 名を対象とした。参加者の平均年齢は 66.5  $\pm$  8.8 歳, T2D の罹病期間は 16.4  $\pm$  9.0 年, BMI は 24.6  $\pm$  7.0 kg/

**Table 2** Changes of imeglimin on professional continuous glucose monitoring-based glucose variability and glycated albumin (n=23)

	pre-imeglimin treatment	post-imeglimin treatment	p-value
Time in range (glucose range 70-180mg/dL) (%)	65.8±27.5	87.3±12.9	<0.001
Time below range (glucose level<70mg/dL) (%)	2.2±3.6	1.4±2.6	0.283
Time above range (glucose level>180mg/dL) (%)	32.0±27.8	11.3±12.9	<0.001
Nocturnal time below range (glucose level<70mg/dL) (%) (00:00-06:00h)	1.2±2.3	0.5±1.0	0.071
24-h mean glucose level (mg/dL)	161.5±44.6	123.3±21.6	<0.001
00:00-06:00h mean glucose level (mg/dL)	125.2±28.7	99.7±13.1	<0.001
2-h post-breakfast glucose level (mg/dL)	194.2±54.8	141.1±34.5	<0.001
2-h post-lunch glucose level (mg/dL)	192.8±69.4	148.3±42.7	<0.001
2-h post-supper glucose level (mg/dL)	209.4±68.2	162.6±35.5	<0.001
24-h S.D. (mg/dL)	45.9±17.8	32.6±12.4	<0.001
24-h CV	0.3±0.1	0.3±0.1	0.055
24-h M value (target glucose level 100mg/dL)	21.6±23.2	5.7±5.2	<0.001
MAGE (mg/dL)	101.3±23.3	82.6±25.4	0.002
glycated albumin (%)	24.5±4.7	21.3±4.2	<0.001

S.D., standard deviation of glucose level ; CV, coefficient of variation of glucose level ; MAGE, mean amplitude of glycemic excursions

Data are presented as mean±S.D.. Data were compared using paired *t*-test. A p-value of <0.05 was considered significant.

m<sup>2</sup>であった。本研究開始時のHbA1cは8.3±1.1%、空腹時血糖値は145.5±39.5mg/dLであり、eGFRは31.0±8.3mL/min/1.73m<sup>2</sup>であった。内因性インスリン分泌能の指標であるCPIは2.9±2.4であった。併存疾患として高血圧症(78.3%)および脂質異常症(65.2%)を高頻度に認め、併用薬剤としてはSGLT2阻害薬(69.6%)、DPP-4阻害薬(47.8%)、インスリン(34.8%)が主に使用されていた。なお、観察期間中に脱落した症例は認めなかった。

## 2. pro CGM 指標および血糖変動指標の変化 (Table 2)

イメグリミン投与前後におけるpro CGM指標の比較により、血糖マネジメントに関するすべての評価項目で有意な改善が認められた。

主要評価項目であるTIRは、投与前の65.8±27.5%から投与後には87.3±12.9%に有意に増加した(p<0.001)。TIR増加は全例で認められ、特にベースラインTIRが低値例では増加幅が大きかった。一方、TARは32.0±27.8%から11.3±12.9%に有意に低下した(p<0.001)。

平均血糖値については、24時間平均血糖値が161.5±44.6mg/dLから123.3±21.6mg/dLへ、夜間平均血糖値が125.2±28.7mg/dLから99.7±13.1mg/dLへと、それぞれ有意な低下を示した(p<0.001)。また、食後2時間後血糖値は、朝食後、昼食後、夕食後のいずれにおいても投与後に有意な低下を認めた(p<0.001)。

血糖変動指標については、24時間平均血糖値のS.D., M値, およびMAGEが有意な低下

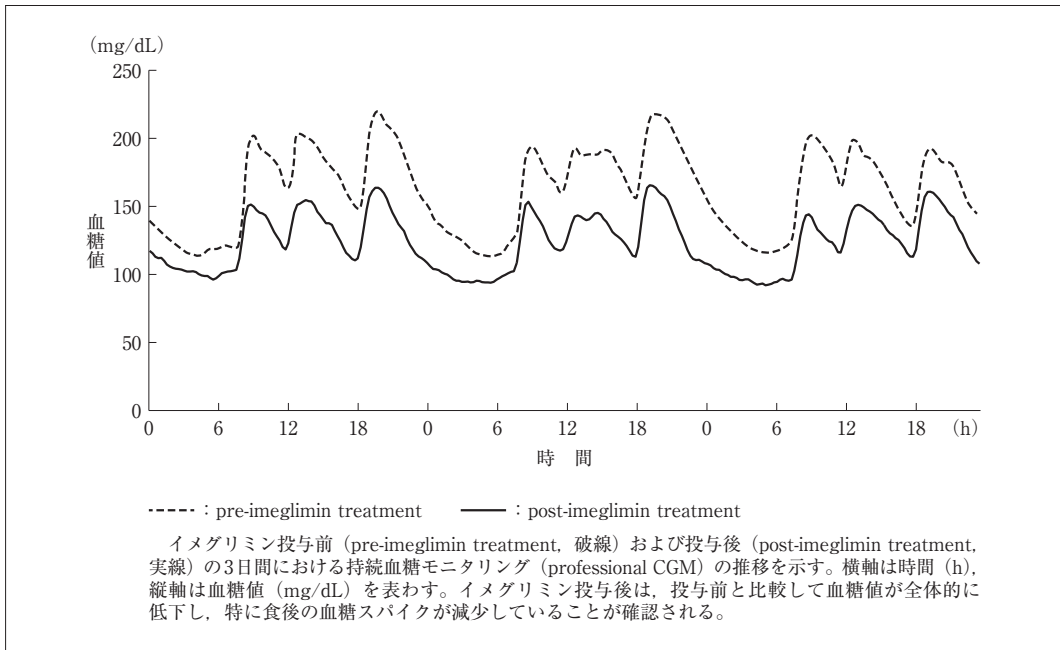


Figure 1 3日間の血糖変動曲線 (n=23)

を認め (すべて  $p < 0.05$ ), 日内血糖の安定化が示された。グリコアルブミン値は  $24.5 \pm 4.7\%$  から  $21.3 \pm 4.2\%$  へと有意に低下した ( $p < 0.001$ )。

ベースラインの pro CGM 解析では, TIR は  $65.8 \pm 27.5\%$  とばらつきが大きく, TIR が 50% 未満の症例が 7 名存在した。TAR は  $32.0 \pm 27.8\%$  と高値であり, 特に食後高血糖および夜間高血糖が顕著であった。一方, ベースライン時の TBR は  $2.2 \pm 3.6\%$  と元々低値であった。血糖変動指標では, 24 時間平均血糖値の S.D. は  $45.9 \pm 17.8 \text{ mg/dL}$ , MAGE は  $101.3 \pm 23.3 \text{ mg/dL}$  と高値を示した。

これらの傾向はインスリン併用例においても同様に認められ, 試験方法に基づき, 試験期間中のインスリン用量に変更は加えられなかった。

### 3. 血糖変動曲線およびCPIとΔMAGEの相関 (Figure 1, 2)

Figure 1 に示す3日間の血糖変動曲線におい

て, イメグリミン投与後は投与前と比較して血糖レベルが全体的に低下し, 食後の血糖スパイクが抑制され, 血糖変動幅が収束していることが確認された。

CPI と  $\Delta\text{MAGE}$  との相関を検討したところ, 両者の間に有意な負の相関が認められた ( $r = -0.470$ ,  $p = 0.024$ ) (Figure 2)。これは, ベースラインの CPI が高い (内因性インスリン分泌能が保たれている) 患者ほど, 血糖変動が縮小したことを示唆している。

### 4. 安全性評価

主要安全性評価項目である TBR は, 投与前  $2.2 \pm 3.6\%$  に対し投与後  $1.4 \pm 2.6\%$  であり, 有意な増加を認めなかった。夜間 TBR も有意な変化はなかった ( $p = 0.071$ ) (Table 2)。本研究期間中, 意識障害やけいれんを伴い, 他者の介助を必要とする重度低血糖や腎機能低下や乳酸アシドーシスは認めず, 消化器症状として, 便秘 1 名, 食思不振 1 名, 下痢 1 名を認めたが本研究の継続に支障はなかった。

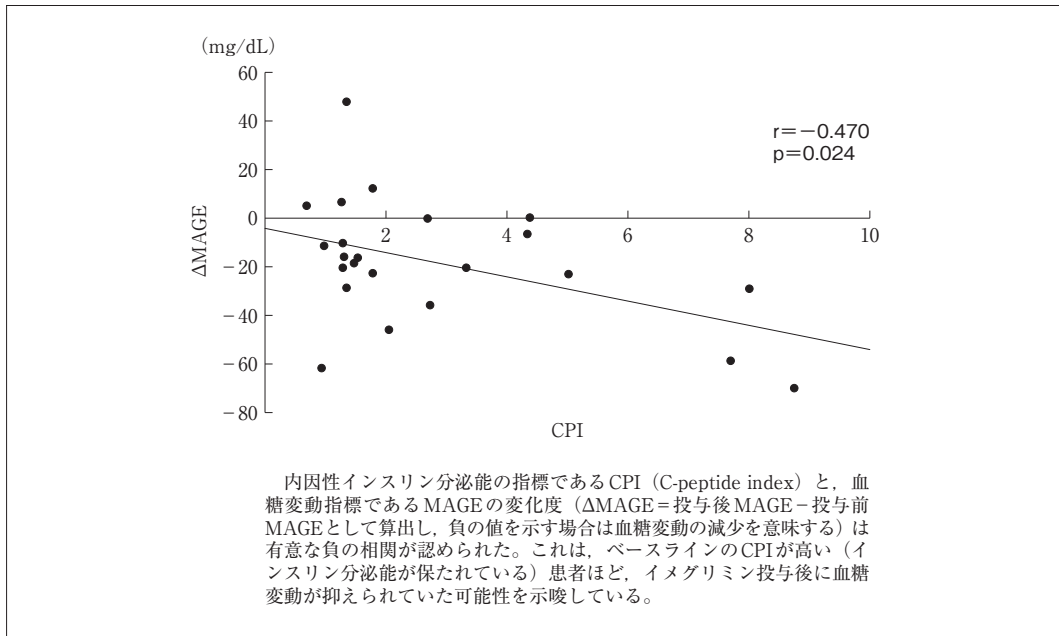


Figure 2 CPIと $\Delta$ MAGEの相関関係 (n=23)

### Ⅲ 考 察

本研究では、中等度から高度の腎機能低下 (eGFR 15~45mL/min/1.73m<sup>2</sup>) を伴うT2D患者を対象に、イメグリミン投与前後の血糖動態をpro CGMにより詳細に解析し、イメグリミン投与後にTIRおよび血糖変動指標の改善を認め、TBRは増大しなかった。CKD-T2D患者は、薬物動態の変化、低血糖感受性の亢進、心血管疾患のハイリスクなどにより治療難度が高い集団であり<sup>13)14)</sup>、コントロール群のない本研究の結果からは断定できないが、こうしたハイリスク患者群における血糖マネジメントの質を向上させる可能性が示唆された。

#### 1. CKD-T2Dにおける血糖変動と予後の関連

血糖変動は平均血糖とは独立して酸化ストレスを惹起し、血管内皮機能障害、炎症反応、動脈硬化進展を促進する<sup>15)~17)</sup>。CKD合併例では、腎機能低下に伴うインスリン動態の変化や低血糖リスクの増大により、血糖変動の影響がより顕在化する可能性が指摘されている<sup>18)</sup>。

このためCKD-T2D患者ではこれらの影響がさらに増幅される可能性がある。

本研究において、MAGE、24時間平均血糖値のS.D.、M値といった複数の血糖変動指標が一貫して改善したことは、イメグリミンが単なる血糖降下作用にとどまらず、T2Dの根本病態であるインスリン分泌不全およびインスリン抵抗性の双方に影響を及ぼす可能性を示唆する重要な所見である。T2Dの進展には、膵β細胞におけるミトコンドリア機能障害と、それに伴うアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) 産生低下、酸化ストレス亢進が深く関与していることが報告されている<sup>19)~22)</sup>。特にCKD-T2D患者では、尿毒素や慢性炎症によりミトコンドリア機能障害がさらに増悪し、インスリン分泌能低下と末梢インスリン抵抗性が相互に悪循環を形成する<sup>14)</sup>。イメグリミンは、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の機能調節を介して、過剰な電子リークと活性酸素産生を抑制しつつ、ATP産生効率を改善することが基礎研究で示されている<sup>23)</sup>。

この作用により、膵β細胞ではグルコース刺激に対するインスリン分泌応答が回復し、血糖上昇時にのみ分泌が促進されるという生理的制御が維持される<sup>6)</sup>。本研究で観察された食後血糖スパイクの抑制および低血糖を伴わない血糖安定化は、このグルコース依存性インスリン分泌改善と整合的である。

CKD-T2D患者では、腎機能低下に伴い低血糖の発生頻度が増加し、特に夜間～早朝に無自覚の低血糖イベントが生じやすいことがCGM研究で報告されている<sup>24)</sup>。実際に本研究では、ベースライン時のTBRが $2.2 \pm 3.6\%$ と低値であった。低血糖が予後に与える影響を考慮すると、既存治療において低血糖回避を優先した血糖マネジメントが行われていた可能性が考えられる。一方で、ベースライン時の24時間平均血糖値のS.D.およびMAGEはいずれも高値を示しており、低血糖を回避しつつも日内血糖変動が十分に抑制されていなかった実態が示唆された。このため、血糖変動の安定化および低血糖リスクの抑制はCKD-T2D治療において重要な治療目標であり、本研究における血糖変動改善や夜間低血糖を増やさなかったことはこうした臨床的課題に応える可能性を示唆する。また、骨格筋においてはミトコンドリア機能改善を介してインスリン刺激下のグルコース取り込みが増強されることが報告されており<sup>6)</sup>、これにより日中の基礎血糖レベルが低下し、血糖変動全体の振幅が縮小した可能性が考えられる。実際、本研究において24時間平均血糖値の低下と同時にMAGEが有意に低下したことは、血糖変動の背景にあるインスリン抵抗性の改善を反映している可能性が示唆される。これらの所見はインスリン併用例においても同様に認められ、インスリン用量を変更することなく血糖変動指標が改善した点は、低血糖リスクを増大させることなく血糖変動を是正し得る可能性を示すものとして、臨床的に重要である。

以上より、本研究において、pro CGMを用

いた解析により血糖変動指標の改善が認められたことは、イメグリミンがミトコンドリア機能改善を介してインスリン分泌能およびインスリン感受性の双方に作用するという既報の作用機序を支持する可能性が示唆される。

## 2. TIR改善の臨床的意義とCKD-T2Dでの重要性

TIRはHbA1cを補完する新たな血糖管理指標として国際的に確立されつつある。微小血管合併症や心血管イベントとの関連が報告されており<sup>25)</sup>、TIRが約10%増加するごとに糖尿病性網膜症や腎症などの微小血管合併症リスクが低下し、逆にTIRの低下はこれらのリスク増加と関連することが報告されている<sup>26)27)</sup>。このため微小血管合併症リスクがさらに高くなるCKD-T2Dでは特に有用な指標と考えられる。さらにCKD-T2Dでは、腎性貧血や赤血球寿命短縮の影響により、HbA1cが平均血糖値を低めに反映する可能性があり、血糖マネジメント状況を過小評価する可能性が指摘されている<sup>28)</sup>。この点において、CGM由来のTIRは実態をより正確に反映する指標であり、本研究ではTIRが平均20%以上増加していたことから、HbA1cの解釈に制約を伴うCKD-T2D患者の血糖マネジメントにおいて、イメグリミンが有用である可能性が示唆された。

## 3. 既存治療薬との比較と治療戦略上の位置づけ

SGLT2阻害薬は心腎保護作用が確立しているが、eGFR低下例では血糖降下作用が減弱する<sup>29)</sup>。DPP-4阻害薬は腎機能に依存せず使用可能で安全性が高いものの、血糖変動改善効果は限定的である<sup>30)</sup>。インスリン療法は強力な血糖降下作用を有する一方、CKD-T2Dでは低血糖リスクが高く、血糖変動が増大しやすいために単位調整が困難な症例が存在する<sup>3)</sup>。

これらと比較すると、イメグリミンは腎機能低下例においてもeGFRに応じた適切な用量調整を前提とすることで使用可能であり、グルコース濃度依存的な作用機序により低血

糖を惹起しにくい特性を有する点で特徴的である。本研究において、インスリン併用例を含む多剤併用症例でも血糖変動指標が有意に改善したことは、イメグリミンが単なる追加的血糖降下薬にとどまらず、血糖変動の安定化を目的とした補助療法として有用である可能性を示唆する重要な知見と考えられる。特に、基礎インスリン療法で問題となりやすい食後高血糖および日内血糖変動の増大が是正された点は、CKD-T2Dにおける治療の難しさを踏まえると臨床的意義が大きい。

#### 4. CPIと治療反応性：個別化医療への示唆

本研究でCPIと $\Delta$ MAGEに有意な負の相関が認められた。 $\Delta$ MAGEの負の値は血糖変動が縮小したことを意味しており、内因性インスリン分泌能が保たれている人ほど血糖変動が抑えられる可能性があることが示唆された。この点は、残存インスリン分泌能がイメグリミン治療反応性に影響する可能性を示す。イメグリミンは膵 $\beta$ 細胞に対してグルコース依存的なインスリン分泌の増強やミトコンドリア・小胞体機能の改善を介して $\beta$ 細胞機能を改善する作用が報告されており、 $\beta$ 細胞機能がある程度保たれている症例では治療効果がより発現しやすいことが示唆されていることから<sup>31)</sup>、今後の個別化医療戦略構築に資する知見である。すなわち、治療開始前にCPIなどの内因性インスリン分泌能を評価することで、イメグリミンによる血糖変動改善効果を予測し、適応症例を選択することが可能となると考えられる。CPIが保たれている症例では、イメグリミンを早期に導入することで血糖変動の安定化やインスリン増量の回避が期待される一方、CPIが低値の症例では、膵作用よりも膵外作用を重視した薬剤選択やインスリン治療を優先すべきという治療選択となる。

#### 5. 臨床応用と今後の研究課題

CKD-T2Dの治療目標は、低血糖を回避しつつTIRを最大化することである<sup>32)</sup>。本研究結果は、イメグリミンがこの要件を満たす治療

選択肢となり得ることを示している。一方、本研究には、単施設における少数例を対象とした単群・短期間の観察研究であるという限界がある。そのため、対照群を用いた客観的な比較や、併用薬、生活習慣、食生活の変化、基礎疾患などの交絡因子を調整できておらず、因果関係については言及できない。また、本研究結果は特定の施設背景に依存している可能性があり、一般的な患者集団への適用には注意を要する。今後は多施設共同研究や対照群を設定した長期介入試験により、心血管および腎アウトカムを含めた予後改善効果を検証する必要がある。さらに、CKD-T2Dにおける治療選択では、血糖指標そのものに加えて、治療継続性およびQOLへの影響も重要な評価項目となる。CKD-T2Dでは多剤併用となることが多く、服薬継続率低下が血糖マネジメント不十分や予後悪化に直結することが報告されている<sup>33)</sup>。よって服薬回数の増加は服薬継続率低下の要因となり得るが、CKD-T2Dでは低血糖への懸念や治療調整の複雑さも服薬継続に影響する。イメグリミンは1日2回内服であるものの、低血糖リスクが低く、治療調整が比較的容易である点で、治療継続を妨げにくい薬剤である可能性がある。

また、高齢CKD-T2D患者では、低血糖が転倒、骨折、認知機能低下を引き起こし、日常生活動作の低下や死亡リスクを高めることが示されている<sup>34)</sup>。本研究はコントロール群を有しない観察研究であるため因果関係の検証には限界があるが、TIRが改善したにもかかわらずTBRの増加が認められなかった点は、低血糖リスクを伴わない血糖マネジメントが行われた可能性を示唆する結果と考えられる。この特性は、高齢CKD-T2Dという転倒や低血糖リスクの高い集団において極めて重要である。

さらに近年、血糖変動と腎機能障害の進行の関連にも注目が集まっている。長期的な血糖変動はT2D患者におけるeGFR低下と独立

して関連しており<sup>35)</sup>、血糖値の変動が糖尿病性腎症進展の一因となることが示されている。血糖変動は酸化ストレスを亢進し血管内皮機能障害を悪化させることが報告されており、糸球体のメサンギウム領域拡大や内皮障害などの病理変化を介して腎機能低下を促進する可能性がある<sup>36)</sup>。本研究では短期間のため腎予後評価は困難であるが、MAGEや24時間平均血糖値のS.D.の低下は、CKD進行抑制に寄与する可能性がある。

以上より、イメグリミンはCKD-T2D患者において、血糖変動抑制、低血糖回避、治療継続性向上という複数の側面から臨床的価値を有すると考えられる。今後、心腎アウトカムやフレイル指標を含めた長期的評価を行い、本薬剤の臨床的位置づけを明らかにしていく必要がある。

## 結 論

CKD-T2D患者において、イメグリミン投与後に低血糖の増加を認めず、血糖変動指標の改善を認めた。

## <謝辞>

著者らは本研究のすべての参加者と南大阪病院のスタッフの協力に感謝をする。

## 利益相反

著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関与していない。共著者全員に、本研究に関連して開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Kalluri SR, Bhutta TH, Hannoodee H, et al. Do SGLT2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus : A Systematic Review. *Cureus*. 2021 ; **13**(9) : e17668.
- 2) Alicic RZ, Neumiller JJ, Galindo RJ, Tuttle KR. Use of Glucose-Lowering Agents in Diabetes and CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 ; **7**(12) : 2589-2607.
- 3) Grube D, Wei G, Boucher R, et al. Insulin use in chronic kidney disease and the risk of hypoglycemic events. *BMC Nephrol*. 2022 ; **23**(1) : 73.
- 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) Dubourg J, Fouqueray 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.
- 8) Reilhac C, Dubourg J, Thang C, et al. Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3) : A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab*. 2022 ; **24**(5) : 838-848.
- 9) 遅野井 健, 斎藤三代子, 細谷 満ほか. 2型糖尿病患者における日常診療下でのイメグリミン塩酸塩の有効性および安全性プロファイルの特徴. *診療と新薬* 2022 ; **59**(10) : 628-636.

- 10) Babazono T, Osonoi T, Okamoto H, et al. Long-term safety and efficacy of imeglimin in Japanese individuals with type 2 diabetes and chronic kidney disease : A 52-week postmarketing clinical study (TWINKLE). *J Diabetes Investig.* 2025 ; **16**(10) : 1808-1819.
- 11) Suzuki D, Yamada H, Yoshida M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors improved time-in-range without increasing hypoglycemia in Japanese patients with type 1 diabetes : A retrospective, single-center, pilot study. *J Diabetes Investig.* 2020 ; **11**(5) : 1230-1237.
- 12) Hansen KW, Bibby BM. Variation of glucose time in range in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022 ; **5**(6) : e379.
- 13) Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease : Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 ; **12**(12) : 2032-2045.
- 14) Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016 ; **12**(2) : 73-81.
- 15) Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006 ; **295**(14) : 1681-1687.
- 16) Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008 ; **57**(5) : 1349-1354.
- 17) Ceriello A. Glucose Variability and Diabetic Complications : Is It Time to Treat?. *Diabetes Care.* 2020 ; **43**(6) : 1169-1171.
- 18) Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, et al. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev.* 2020 ; **41**(5) : 756-774.
- 19) Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 2005 ; **307**(5708) : 384-387.
- 20) Maechler P, Wollheim CB. Mitochondrial function in normal and diabetic beta-cells. *Nature.* 2001 ; **414**(6865) : 807-812.
- 21) Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poirout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004 ; **53**(Suppl. 1) : S119-124.
- 22) Anello M, Lupi R, Spampinato D, et al. Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic beta cells from type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2005 ; **48**(2) : 282-289.
- 23) Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al. Mechanism of action of Imeglimin : A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021 ; **23**(3) : 664-673.
- 24) Hong S, Presswala L, Harris YT, et al. Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease : A Prospective Observational Study. *Kidney360.* 2020 ; **1**(9) : 897-903.
- 25) Bergenstal RM, Hachmann-Nielsen E, Kvist K, et al. Increased Derived Time in Range Is Associated with Reduced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and Microvascular Events in Type 2 Diabetes : A Post Hoc Analysis of DEVOTE. *Diabetes Technol Ther.* 2023 ; **25**(6) : 378-383.
- 26) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation : Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019 ; **42**(8) : 1593-1603.
- 27) Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose

- Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 ; **41**(11) : 2370-2376.
- 28) Tang M, Berg A, Rhee EP, et al. The impact of carbamylation and anemia on HbA1c's association with renal outcomes in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2023 ; **46**(1) : 130-137.
- 29) Dai ZC, Chen JX, Zou R, et al. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. *Front Immunol*. 2023 ; **14** : 1213473.
- 30) Walker SR, Komenda P, Khojah S, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Chronic Kidney Disease : A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nephron*. 2017 ; **136**(2) : 85-94.
- 31) Pacini G, Mari A, Fouquieray P, et al. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 ; **17**(6) : 541-545.
- 32) Galindo RJ, de Boer IH, Neumiller JJ, Tuttle KR. Continuous Glucose Monitoring to Optimize Management of Diabetes in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 ; **18**(1) : 130-145.
- 33) Nee R, Yuan CM, Narva AS, et al. Overcoming barriers to implementing new guideline-directed therapies for chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 ; **38**(3) : 532-541.
- 34) Mattishent K, Loke YK. Meta-Analysis : Association Between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated With Glucose-Lowering Agents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 ; **12** : 571568.
- 35) Low S, Lim SC, Yeoh LY, et al. Effect of long-term glycemic variability on estimated glomerular filtration rate decline among patients with type 2 diabetes mellitus : Insights from the Diabetic Nephropathy Cohort in Singapore. *J Diabetes*. 2017 ; **9**(10) : 908-919.
- 36) Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress : a link between diabetes and cardiovascular disease?. *Int J Mol Sci*. 2014 ; **15**(10) : 18381-18406.

(受理日 : 2026年2月18日)