

原 著

SGLT2阻害薬を内服中の2型糖尿病患者における イメグリミン追加群と他剤強化群の後ろ向き観察研究

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・久米田 靖 郎

要 旨

背景：イメグリミンはミトコンドリア機能の調節を介してインスリン分泌促進およびインスリン抵抗性改善の双方に作用する新規の経口血糖降下薬である。臨床試験では血糖降下作用が報告されているが、実臨床における治療強化としての有効性および代謝指標への影響については十分な検討がなされていない。

目的：2型糖尿病患者における治療強化としてのイメグリミン追加療法の有効性を、他剤による治療強化療法と比較して検討することを目的とした。

方法：当院を受診した2型糖尿病患者を対象とした6カ月間の後ろ向き観察研究を実施した。イメグリミン追加群と他剤強化群の背景因子の差を調整するため、傾向スコアマッチング（1：1）を用いた。主要評価項目はHbA1cの変化量とし、副次評価項目として脂質代謝指標および肝機能指標の変化を評価した。

結果：傾向スコアマッチング後、他剤強化群158例、イメグリミン追加群157例が解析対象となり、年齢、BMI、HbA1c、脂質代謝指標および肝機能指標などの背景因子は両群間で概ね均衡化された。6カ月後のHbA1cの変化量は他剤強化群とイメグリミン追加群で同程度であった（ $-0.7 \pm 0.8\%$ vs. $-0.7 \pm 0.8\%$, $p=0.528$ ）。副次評価項目として、トリグリセリドの変化量はイメグリミン追加群で有意に低下した〔0（ -21 - 20 ） vs. -5 （ -29 - 11 ）mg/dL, $p=0.015$ 〕。また、肝機能指標においてもASTの変化量（ -0.9 ± 9.8 vs. -3.0 ± 8.9 IU/L, $p=0.048$ ）およびALTの変化量（ 0.4 ± 10.5 vs. -2.9 ± 9.4 IU/L, $p=$

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

キーワード：type 2 diabetes mellitus, imeglimin, HbA1c, liver function, triglyceride

0.004) はイメグリミン追加群で有意に低下した。HDL-C, LDL-CおよびeGFRの変化量には有意差を認めなかった。

結論：イメグリミン追加療法は、他剤による治療強化療法と同程度の血糖降下効果を示した。副次評価項目として、トリグリセリドおよび肝機能指標の改善が認められたことから、血糖コントロールに加え代謝指標の改善にも寄与する可能性が示唆された。

Comparative Effectiveness of Add-on Imeglimin Versus Other Treatment Intensification in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with SGLT2 Inhibitors : A Retrospective Observational Study

Yuji Kawaguchi, Yuriko Hajika, Narumi Ashida, Chie Hamai,
Koji Masumoto 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 mellitus : T2DM) は、インスリン分泌不全およびインスリン抵抗性を基盤とする慢性進行性代謝疾患であり、世界的に有病者数は増加し続けている。国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation : IDF) の報告によれば、2021年時点で世界の糖尿病有病者数は約5億3700万人に達し、2045年には約7億8000万人に増加すると推計されている¹⁾。日本においても高齢化の進展に伴い糖尿病有病率は上昇しており、とりわけ高齢者層が大きな割合を占めることが報告されている²⁾。高齢のT2DM患者では多剤併用、腎機能低下、心血管疾患併存などが頻繁に認められ、低血糖や臓器障害のリスクも高い。このような背景は、単なる血糖値の是正にとどまらず、安全性および臓器保護

を重視した包括的治療戦略の重要性を一層高めている。T2DMは単なる血糖値異常ではなく、膵β細胞機能低下を基盤とする進行性疾患である。診断時点ですでに膵β細胞機能は健常者の約50%まで低下しているとされ、その後も持続的に機能低下が進行する³⁾。慢性高血糖はグルコース毒性 (glucotoxicity) を介して膵β細胞障害を惹起し、脂肪毒性 (lipotoxicity)、慢性炎症、酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害が相互に関与しながら膵β細胞アポトーシスを促進する⁴⁾⁵⁾。これらの病態因子は相互に影響しながら膵β細胞機能低下を加速させる悪循環を形成する。特にミトコンドリア機能障害は、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) 産生低下および活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) 増加を通じてグルコース刺激インスリン分泌を障害することが示されている⁶⁾。ミトコンドリアは

インスリン分泌のエネルギー基盤であり、その機能低下は病態の中核に位置する。したがって、細胞内エネルギー代謝異常に直接介入する治療戦略は、膵β細胞機能低下の進行を抑制し、糖尿病の進展そのものに影響を及ぼす可能性がある。こうした病態への介入は、合併症抑制という臨床的目標の達成にもつながると考えられる。糖尿病治療の目的は、持続的な血糖コントロールを通じて細小血管および大血管合併症の発症・進展を抑制することである。UKPDS (T2DM患者を対象とした大規模臨床試験) ではHbA1c低下と細小血管合併症抑制との関連が示され⁷⁾、HbA1cは主要評価指標として確立された。一方、ACCORD (厳格な血糖コントロールと標準治療を比較した大規模臨床試験) では過度な厳格管理が死亡率増加と関連する可能性が示され⁸⁾、血糖値の単純な厳格化が必ずしも予後改善に直結しないことが明らかとなった。これらの知見は、糖尿病治療を「数値中心」から「安全性および臓器保護を含む包括的リスク管理」へと転換させた。現在では、年齢、併存疾患、低血糖リスク、生活機能などを踏まえた個別化治療が推奨されている。このような治療概念の変化の中で、低血糖リスクが比較的少なく、かつ心血管および腎保護効果を有する薬剤が重要な役割を担っている。

ナトリウム・グルコース共輸送体2 (sodium-glucose cotransporter 2: SGLT2) 阻害薬は、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収を抑制し、インスリン非依存的に血糖を低下させる薬剤である。EMPA-REG OUTCOME (心血管疾患を有するT2DM患者を対象とした心血管アウトカム試験)、CANVAS Program (T2DM患者を対象とした心血管イベント抑制効果を検証した試験)、DECLARE-TIMI 58 (広範なT2DM患者を対象とした心血管アウトカム試験) では主要心血管イベント抑制効果が示され^{9)~11)}、DAPA-CKD (慢性腎臓病患者を対象とした腎アウトカム試験) では慢性

腎臓病進行抑制効果が確認された¹²⁾。これらの臨床試験において、SGLT2阻害薬は血糖コントロールのみならず、心血管合併症や腎機能低下の進行を遅らせる作用が示されており、T2DM治療における有用性が従来の血糖降下作用以外に副次的な評価をされつつある。しかしながら、SGLT2阻害薬単剤でのHbA1c低下幅は中等度にとどまり、治療目標未達例も少なくない。また、尿糖排泄増加に伴うエネルギー損失は代償的な肝糖新生亢進を誘導する可能性が報告されている¹³⁾。この代償機構により、血糖低下効果が弱まる可能性がある。さらに、SGLT2阻害薬は腎臓を標的とした作用を有するが、膵β細胞および肝細胞内の代謝異常そのものへの直接的作用は限定的である。したがって、腎で作用するSGLT2阻害薬と細胞内代謝に作用する薬剤の併用は、理論的に補完的な効果を示す可能性がある。

イメグリミンは、ミトコンドリア機能調節を作用機序とする経口血糖降下薬である。電子伝達系複合体IおよびⅢを調節し、ROS産生を抑制するとともにATP産生効率を改善することが報告されている¹⁴⁾。これによりグルコース依存性インスリン分泌が増強される。さらに、肝糖新生抑制作用およびインスリン感受性改善作用を併せ持つことが示されており¹⁵⁾、多面的な代謝改善効果が期待される。国内第Ⅲ相試験 (TIMES-1, TIMES-2, TIMES-3) では、有意なHbA1c低下と良好な安全性が確認されている^{16)~18)}。

筆者らはこれまでに、実臨床におけるイメグリミンの有効性および安全性を報告している¹⁹⁾²⁰⁾。外来T2DM患者を対象とした後ろ向き観察研究では、投与3カ月後にHbA1cは有意に低下し、低血糖の増加は認めなかった¹⁹⁾。さらに75歳以上の高齢のT2DM患者においても血糖改善効果は維持され、安全性に重大な懸念は認められなかった²⁰⁾。これらの知見は、高齢のT2DM患者においてもイメグリミンが忍容性良好であることを示唆している。

しかしながら、SGLT2阻害薬を継続投与している患者におけるイメグリミン追加の臨床的有効性については、十分な検討がなされていない。両薬剤は作用機序が異なることから、血糖コントロールに対して補完的に働く可能性がある。すなわち、SGLT2阻害薬が尿中グルコース排泄を促進するインスリン非依存的機序を有するのに対し、イメグリミンはミトコンドリア機能調節を介して膵β細胞機能およびインスリン感受性の改善に作用する。このような作用の違いにより、両者の併用は血糖降下作用の増強に加え、肝糖新生や脂質代謝異常といった代謝異常の是正にも寄与する可能性があるが、その効果が実臨床においてどの程度発揮されるかは明らかではない。特に、SGLT2阻害薬治療下でも血糖コントロールが不十分な患者に対する追加療法としての位置付けは確立されていない。本研究では、SGLT2阻害薬を継続投与しても血糖コントロールが不十分なT2DM患者を対象に、イメグリミン追加による治療強化と他剤による治療強化が、6カ月後のHbA1cに差をもたらすかどうかを比較・検討した。また、副次的評価として、肝機能指標および脂質代謝指標への影響も評価した。本研究は、SGLT2阻害薬治療下における治療強化としてのイメグリミン追加療法の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

I 対象および方法

1. 研究デザインおよび対象

本研究は単施設における後ろ向きコホート観察研究である。2024年1月から2025年6月までに南大阪病院内来を受診したT2DM患者のうち、すでにSGLT2阻害薬を3カ月以上継続投与されており、血糖コントロール改善を目的として治療強化が行われた患者を対象とした。治療強化として、SGLT2阻害薬にイメグリミンが追加された患者をイメグリミン追加群、イメグリミン以外の糖尿病治療薬が追

加された患者を他剤強化群と定義した。各追加治療を開始した日を追加治療開始日とし、同日を基準として臨床データを抽出した。なお、追加治療開始後6カ月間（±30日）に糖尿病治療内容の変更がなかった患者を解析対象とした。

2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外した。

・6カ月時点の評価データが欠測している患者

・1型糖尿病、妊娠糖尿病、膵性糖尿病などT2DM以外の患者

・重篤な肝障害または腎代替療法施行中の患者

・観察期間中に重大な急性疾患（重症感染症、急性心血管イベントなど）を発症し、血糖コントロールに大きな影響を及ぼした患者

3. 観察期間および評価時点

観察期間は追加治療開始日から6カ月（±30日）とした。

ベースラインは追加治療開始日時点とし、評価時点は開始6カ月後（±30日）と定義した。

4. 評価項目

主要評価項目は、HbA1cの変化量（ Δ HbA1c）とした。

副次評価項目は、随時血糖値の変化量（ Δ 随時血糖値）、脂質代謝指標〔LDL-C、HDL-C、トリグリセリド（TG）〕の変化量（ Δ LDL-C、 Δ HDL-C、 Δ TG）、肝機能指標（AST、ALT）の変化量（ Δ AST、 Δ ALT）、および推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）の変化量（ Δ eGFR）とした。

本研究における各評価項目の変化量（ Δ ）は、追加治療開始時を基準値とし、6カ月（±30日）時点の測定値から基準値を減じた値（6カ月後値－開始時値）として算出した。

5. 統計解析

イメグリミン追加群と他剤強化群のベースライン背景因子の差を調整するため、傾向スコアマッチングを実施した。傾向スコアはロ

ジスティック回帰分析により算出し、共変量として追加治療開始時の年齢、性別、body mass index (BMI)、HbA1c、eGFR、既往治療薬剤数*、AST、ALT、HDL-C、LDL-C、TGを含めた。1:1の最近傍マッチング (nearest neighbor matching) をキャリパー0.08で行い、マッチング後の集団を解析対象とした。マッチング後の群間バランスは標準化差 (standardized mean difference : SMD) を用いて評価し、SMD<0.1を背景因子の均衡が保たれている目安とした。両群間の比較については、連続変数 (HbA1c、随時血糖値、LDL-C、HDL-C、TG、AST、ALT、eGFR) は、マッチング後の各群においてShapiro-Wilk検定により正規性を評価した。正規分布に従う連続変数は平均値±標準偏差 (standard deviation : S.D.) で示し、群間比較にはStudent's t-testを用いた。一方、正規分布に従わない連続変数は中央値 (四分位範囲) で示し、群間比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。カテゴリカル変数は例数 (%) で示し、群間比較には χ^2 検定を用いた。

なお、TGはShapiro-Wilk検定において正規分布に従わなかったことから、中央値 (四分位範囲) で示し、群間比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。統計解析はEZR version 1.37 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を用いて実施し、両側p値<0.05を統計学的に有意とした。

6. 倫理的配慮

本研究は後ろ向き観察研究であり、南大阪病院ホームページ上でオプトアウト方式により情報公開を行った。解析に際しては個人情報情報を匿名化し、個人が特定され得る情報は含めなかった。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 (2025年12月4日承認、承認番号2025-7)。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、データは適切に管理した。

II 結 果

本研究の解析対象は、追加治療開始時にイメグリミンを追加された163例および他剤を追加された1444例の計1607例であった (Table 1)。マッチング前のベースライン背景因子には群間で差が認められたことから、傾向スコアマッチングを実施した。1:1最近傍マッチング (キャリパー0.08) の結果、イメグリミン追加群157例および他剤強化群158例が抽出され、最終的に315例を解析対象とした。マッチング後、多くの背景因子においてSMDは0.1未満であり、群間バランスは概ね良好であった。性別、BMIおよびALTではSMDが0.1をわずかに上回ったが、いずれも0.2未満であり、臨床的に大きな偏りは認められなかった (Table 2)。

ベースラインから6カ月後までの各検査値の変化量をTable 3に示す。

1. Changes in HbA1c

HbA1cは両群ともに低下した。HbA1cの変化量は他剤強化群 $-0.7 \pm 0.8\%$ 、イメグリミン追加群 $-0.7 \pm 0.8\%$ であり、群間差は認められなかった ($p=0.528$)。

2. Changes in lipid parameters

脂質代謝指標の変化量を比較した。

HDL-Cの変化量は他剤強化群 $-1.8 \pm 9.8\text{mg/dL}$ 、イメグリミン追加群 $-2.1 \pm 8.3\text{mg/dL}$ であり、群間差は認められなかった ($p=0.710$)。

* : 既往治療薬剤数は、追加治療開始時点において使用されていた糖尿病治療薬の種類数と定義した。対象薬剤には経口血糖降下薬および糖尿病注射薬 (インスリンおよびGLP-1受容体作動薬) を含めた。SGLT2阻害薬も1剤として含めた。配合剤は2剤としてカウントし、同一系統薬内での薬剤変更は1剤として扱った。短期間 (4週間未満) のみ使用された薬剤は、治療効果への寄与が限定的と考え、既往治療薬剤数には含めなかった。

Table 1 マッチング前の患者背景

	他剤強化群 (n=1444)	イメグリミン追加群 (n=163)	p 値	SMD
年齢 (歳)	71.1±13.2	66.0±13.8	<0.001	0.377
男性 (%)	63.8	67.5	0.400	0.078
BMI (kg/m ²)	25.0±5.1	25.9±5.5	0.030	0.173
HbA1c (%)	7.8±1.0	8.1±0.9	<0.001	0.379
既往治療薬剤数	2.6±0.9	3.3±0.9	<0.001	0.687
HDL-C (mg/dL)	54.7±15.7	53.9±14.1	0.520	0.055
LDL-C (mg/dL)	95.0±25.3	97.5±23.5	0.236	0.101
TG (mg/dL)	117 (84-166)	124 (90-168)	0.155	0.126
AST (IU/L)	28.8±87.2	25.7±15.9	0.645	0.050
ALT (IU/L)	24.7±18.2	27.6±17.6	0.055	0.161
eGFR (mL/min/1.73m ²)	61.9±22.2	74.2±20.0	<0.001	0.585

SMD, standardized mean difference ; BMI, body mass index ; HbA1c, glycated hemoglobin ; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol ; TG, triglyceride ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; eGFR, estimated glomerular filtration rate

数値は平均値±標準偏差, 中央値 (四分位範囲) または割合 (%) で示した。群間比較には, 正規分布に従う連続変数にはStudent's t-test, 正規分布に従わない連続変数にはMann-WhitneyのU検定, カテゴリカル変数には χ^2 検定を用いた。p<0.05を統計学的に有意差ありと判断した。SMD<0.1を群間バランス良好と判断した。

LDL-Cの変化量も他剤強化群 -1.1 ± 17.6 mg/dL, イメグリミン追加群 -1.6 ± 18.6 mg/dLであり, 群間差は認められなかった (p=0.779)。

一方, TGの変化量は, 他剤強化群0 (-21 -20) mg/dL, イメグリミン追加群 -5 (-29 -11) mg/dLであり, イメグリミン追加群において有意な低下を認めた (p=0.015)。

3. Changes in liver function

肝機能指標の変化量を比較した。

ASTの変化量は他剤強化群 -0.9 ± 9.8 IU/L, イメグリミン追加群 -3.0 ± 8.9 IU/Lであり, イメグリミン追加群で有意に低下していた (p=0.048)。

ALTの変化量も他剤強化群 0.4 ± 10.5 IU/L, イメグリミン追加群 -2.9 ± 9.4 IU/Lであり, イメグリミン追加群で有意な低下を認めた (p=0.004)。

4. Changes in renal function

eGFRの変化量は他剤強化群 0.1 ± 15.7 mL/min/1.73m², イメグリミン追加群 0.5 ± 9.8 mL/min/1.73m²であり, 群間差は認められなかった (p=0.776)。

他剤強化群からインスリン新規導入例を除外した感度解析を実施した。その結果, Δ ASTを除き, 主要な代謝指標における群間差は主解析と同様の傾向を示した (Supplementary Table 1)。

他剤強化群における追加薬剤の内訳をTable 4に示す。

III 考 察

本研究では, 傾向スコアマッチングにより背景因子を調整したT2DM患者を対象とし

Table 2 傾向スコアマッチング後の患者背景

	他剤強化群 (n = 158)	イメグリミン追加群 (n = 157)	SMD
年齢 (歳)	67.4 ± 13.6	66.9 ± 12.7	0.037
男性 (%)	61.4	66.9	0.119
BMI (kg/m ²)	26.4 ± 5.3	25.7 ± 5.4	0.122
HbA1c (%)	8.2 ± 1.2	8.1 ± 0.9	0.096
既往治療薬剤数	3.2 ± 1.0	3.2 ± 0.9	0.047
HDL-C (mg/dL)	53.6 ± 16.2	54.2 ± 14.2	0.038
LDL-C (mg/dL)	98.4 ± 27.7	96.9 ± 23.7	0.063
TG (mg/dL)	122 (83-180)	124 (90-166)	0.736
AST (IU/L)	26.5 ± 18.2	25.3 ± 15.8	0.074
ALT (IU/L)	28.6 ± 20.5	26.8 ± 16.7	0.104
eGFR (mL/min/1.73m ²)	73.4 ± 21.6	73.0 ± 19.4	0.020

SMD, standardized mean difference ; BMI, body mass index ; HbA1c, glycated hemoglobin ; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol ; TG, triglyceride ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; eGFR, estimated glomerular filtration rate

数値は平均値±標準偏差, 中央値 (四分位範囲) または割合 (%) で示した。ベースライン特性は傾向スコアマッチング (1 : 1) により調整した。SMD<0.1を群間バランスが良好であると判断した。

Table 3 ベースラインから6カ月後までの検査値変化量の群間比較

	他剤強化群 (n = 158)	イメグリミン追加群 (n = 157)	p 値
ΔHbA1c (%)	-0.7 ± 0.8	-0.7 ± 0.8	0.528
ΔHDL-C (mg/dL)	-1.8 ± 9.8	-2.1 ± 8.3	0.710
ΔLDL-C (mg/dL)	-1.1 ± 17.6	-1.6 ± 18.6	0.779
ΔTG (mg/dL)	0 (-21-20)	-5 (-29-11)	0.015
ΔAST (IU/L)	-0.9 ± 9.8	-3.0 ± 8.9	0.048
ΔALT (IU/L)	0.4 ± 10.5	-2.9 ± 9.4	0.004
ΔeGFR (mL/min/1.73m ²)	0.1 ± 15.7	0.5 ± 9.8	0.776

HbA1c, glycated hemoglobin ; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol ; TG, triglyceride ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; eGFR, estimated glomerular filtration rate

各評価項目の変化量 (Δ) は, 追加治療開始時を基準値とし, 6カ月 (±30日) 時点の測定値から基準値を減じた値 (6カ月後値-開始時値) として算出した。数値は平均値±標準偏差または中央値 (四分位範囲) で示した。群間比較には, 正規分布に従う変数にはStudent's t-test, 正規分布に従わない変数にはMann-WhitneyのU検定を用い, p<0.05を統計学的に有意差ありと判断した。

Table 4 他剤強化群における追加薬剤の内訳
(n = 158)

追加薬剤	n (%)
ビグアナイド	29 (18.4)
SU薬	23 (14.6)
DPP-4 阻害薬	36 (22.8)
チアゾリジン薬	5 (3.2)
α グルコシダーゼ阻害薬	9 (5.7)
グリニド	4 (2.5)
GLP-1 受容体作動薬	28 (17.7)
GIP/GLP-1 受容体作動薬	4 (2.5)
インスリン	20 (12.7)

SU, sulfonylurea ; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1, glucagon-like peptide-1 ; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide

数値は患者数 (n) および割合 (%) で示した。他剤強化群は、イメグリミン以外の糖尿病治療薬の追加または強化が行われた患者と定義した。

て、イメグリミン追加療法と他剤強化療法の治療効果を比較した結果、両群ともに同等の血糖コントロールの改善が認められたが、イメグリミン追加群では肝機能指標および脂質代謝指標において有意な改善が認められた。本研究結果は、イメグリミンが血糖降下作用のみならず、肝臓における代謝異常や脂質代謝異常にも影響を及ぼす可能性を示唆する。

イメグリミンはミトコンドリア機能を標的とする経口糖尿病治療薬であり、膵 β 細胞機能の改善とインスリン抵抗性の改善の双方に作用することが報告されている²¹⁾。イメグリミンはミトコンドリア電子伝達系の調節を介してATP産生を改善するとともに過剰なROS産生を抑制し、細胞エネルギー代謝を正常化すると考えられている²²⁾。

ミトコンドリア機能障害はインスリン抵抗性や脂質代謝異常の重要な病態基盤とされており、その改善は糖代謝のみならず脂質代謝にも影響を及ぼす可能性がある。特に肝臓は糖・脂質代謝の中心的臓器であり、ミトコン

ドリアは脂肪酸 β 酸化やTG代謝の調節に重要な役割を担っている²³⁾。ミトコンドリア機能障害は脂肪酸 β 酸化の低下を介して肝細胞内脂質蓄積を引き起こし、脂肪肝形成や肝細胞障害に伴うAST・ALT上昇に関与することが知られている²⁴⁾。

基礎研究では、高脂肪・高スクロース食を負荷したマウスモデルにおいてイメグリミン投与がミトコンドリア機能を改善し、脂肪酸 β 酸化の促進と肝TG含量の有意な減少をもたらすことが報告されている²²⁾。さらにイメグリミンはミトコンドリア由来のROS産生を抑制することで細胞内酸化ストレスを軽減する作用を有することが示されている²⁵⁾。酸化ストレスは脂肪肝から脂肪肝炎への進展に関与する重要な因子とされており²⁶⁾、その軽減は肝細胞障害の改善に寄与する可能性がある。

本研究ではHbA1cの低下量は両群で同程度であったにもかかわらず、イメグリミン追加群において肝機能指標および脂質代謝指標の有意な改善を認めた。この結果は、これらの代謝改善が単なる血糖降下作用による二次的变化ではなく、イメグリミンのミトコンドリア機能調節作用に関連した代謝改善効果を反映している可能性を示唆している。ミトコンドリア機能の改善は脂肪酸酸化の促進や肝細胞内脂質蓄積の抑制につながると考えられている。その結果として脂肪肝の改善や肝細胞障害の軽減が生じ、AST・ALTの低下やTGの改善として臨床的に観察された可能性がある。

近年、T2DM患者における代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease : MASLD) の合併が注目されている。MASLDはT2DM患者の約30~60%に認められ、インスリン抵抗性や脂質代謝異常、慢性炎症などが複雑に関与することが知られている²⁷⁾。そのため、T2DM治療においては血糖コントロールのみならず肝臓の代謝異常を改善することも重要

な課題である。本研究で観察された肝機能および脂質代謝の改善は、このような代謝異常の改善に寄与する可能性を示唆する所見と考えられる。本研究は、SGLT2阻害薬治療下のT2DM患者において、イメグリミン追加療法と他剤強化療法を比較し、肝機能および脂質代謝への影響を検討した数少ない臨床研究の1つである。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は後ろ向き観察研究であり、傾向スコアマッチングにより年齢、HbA1c、BMI、腎機能、併用薬などの背景因子を調整したが、食事療法や身体活動量など本研究で収集されていない因子については調整できていない可能性が残る。第二に、本研究ではインスリン治療の新規導入例を除外していない。一般にインスリン治療の開始は、血糖コントロールのみならず脂質代謝や肝機能にも影響を及ぼすことが知られており、本研究で観察された代謝指標の変化に影響した可能性がある。しかし、本研究は実臨床における治療強化の実態を反映することを目的としており、特定の治療介入を受けた患者を除外することは外的妥当性を損なう可能性があると考え、インスリン導入例も含めて解析を行った。一方で、傾向スコアマッチングにより群間の背景因子は可能な限り調整されているものの、インスリン導入の影響を完全に排除することは困難である。そこで、インスリン新規導入例を除外した感度解析を実施したところ、結果は概ね一貫しており、本研究結果がインスリン治療の影響によって説明される可能性は低いと考えられる。第三に、他剤強化群には複数の糖尿病治療薬の追加が含まれており、追加された薬剤の種類や作用機序は様々ではない。そのため、本研究の結果は特定の薬剤の効果を示すものではなく、実臨床におけるイメグリミン追加と他剤追加という治療強化方針の比較として位置付けられる。また、他剤強化群にはスルホニル尿素薬やインスリンなど低血糖リスクを有する薬剤が含まれることから、患

者ごとに設定された血糖コントロール目標が異なっていた可能性がある。これらの要因は治療効果の評価に影響を及ぼした可能性があり、本研究の結果を評価する上で留意が必要である。第四に、本研究は単施設の診療データを用いた解析であり、患者背景や治療方針が他施設と異なる可能性があるため本結果が他施設の患者集団にも同様に当てはまるとは限らない。

以上より、イメグリミン追加療法は血糖コントロールの改善に加えて、肝機能および脂質代謝の改善と関連する可能性が示唆された。イメグリミンのミトコンドリア機能改善作用は、肝臓における脂質代謝およびエネルギー代謝を改善する可能性があり、T2DM患者に高頻度に合併する脂肪肝や脂質代謝異常の管理において新たな治療的意義を有する可能性が示唆された。今後はこれらの代謝改善効果を前向き研究や長期追跡研究により検証することが望まれる。

<謝辞>

著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。

文 献

- 1) Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas : Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022 ; **183** : 109119.
- 2) Ikeda N, Nishi N, Noda H, Noda M. Trends in prevalence and management of diabetes and related vascular risks in Japanese adults : Japan National Health and Nutrition Surveys 2003-2012. *Diabetes Research and Clinical*

- Practice*. 2017 ; **127** : 115-122.
- 3) DeFronzo RA. Banting Lecture. From the Triumvirate to the Ominous Octet : A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009 ; **58**(4) : 773-795.
 - 4) Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications : A Unifying Mechanism. *Diabetes*. 2005 ; **54**(6) : 1615-1625.
 - 5) Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2006 ; **116**(7) : 1802-1812.
 - 6) Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005 ; **307**(5708) : 384-387.
 - 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 ; **352**(9131) : 837-853.
 - 8) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group ; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008 ; **358**(24) : 2545-2559.
 - 9) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 ; **373**(22) : 2117-2128.
 - 10) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 ; **377**(7) : 644-657.
 - 11) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 ; **380**(4) : 347-357.
 - 12) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 ; **383**(15) : 1436-1446.
 - 13) Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016 ; **65**(5) : 1190-1195.
 - 14) 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.
 - 15) Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Glucose-Lowering Effects of Imeglimin and Its Possible Beneficial Effects on Diabetic Complications. *Biology (Basel)*. 2023 ; **12**(5) : 726.
 - 16) Dubourg J, Fouqueray P, Thang C, et al. Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1) : A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial. *Diabetes Care*. 2021 ; **44**(4) : 952-959.
 - 17) 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 Obesity and Metabolism*. 2022 ; **24**(4) : 609-619.
 - 18) 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 Obesity and Metabolism*. 2022 ; **24**(5) : 838-848.
 - 19) 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**(9) : 739-750.
- 20) 川口祐司, 羽鹿由里子, 蘆田成美ほか. 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. 新薬と臨牀 2024 ; **73**(12) : 1357-1368.
- 21) Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al. Mechanism of action of Imeglimin : A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2021 ; **23**(3) : 664-673.
- 22) 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.
- 23) Satapati S, Kucejova B, Duarte JA, et al. Mitochondrial metabolism mediates oxidative stress and inflammation in fatty liver. *Journal of Clinical Investigation*. 2015 ; **125**(12) : 4447-4462.
- 24) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease : practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 ; **67**(1) : 328-357.
- 25) Daille D, Vial G, Borel AL, et al. Imeglimin prevents human endothelial cell death by inhibiting mitochondrial permeability transition without inhibiting mitochondrial respiration. *Cell Death Discovery*. 2016 ; **2**(1) : 15072.
- 26) Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 ; **65**(8) : 1038-1048.
- 27) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 ; **64**(1) : 73-84.

Supplementary Table 1 インスリン新規導入例を除外した感度解析 :
ベースラインから6カ月後までの検査値変化量の群間比較

	他剤強化群 (n = 138)	イメグリミン追加群 (n = 157)	p 値
ΔHbA1c (%)	-0.8 ± 0.7	-0.7 ± 0.8	0.308
ΔHDL-C (mg/dL)	-1.9 ± 10.3	-2.1 ± 8.3	0.849
ΔLDL-C (mg/dL)	-0.3 ± 18.0	-1.6 ± 18.6	0.525
ΔTG (mg/dL)	0 (-21-20)	-5 (-29-11)	0.011
ΔAST (IU/L)	-1.0 ± 10.2	-3.0 ± 8.9	0.067
ΔALT (IU/L)	0.6 ± 11.0	-2.9 ± 9.4	0.004
ΔeGFR (mL/min/1.73m ²)	0.8 ± 16.2	0.5 ± 9.8	0.851

HbA1c, glycated hemoglobin ; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol ; TG, triglyceride ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; eGFR, estimated glomerular filtration rate

各評価項目の変化量 (Δ) は, 追加治療開始時を基準値とし, 6カ月 (±30日) 時点の測定値から基準値を減じた値 (6カ月後値 - 開始時値) として算出した。数値は平均値 ± 標準偏差または中央値 (四分位範囲) で示した。群間比較には, 正規分布に従う変数には Student's t-test, 正規分布に従わない変数には Mann-Whitney の U 検定を用いた。本解析はインスリン新規導入例を除外したサブグループを対象とした感度解析である。p < 0.05 を統計学的に有意差ありと判断した。

(受理日 : 2026年4月3日)