原著論文　診療と新薬 2022; 59: 745-752

診療と新薬 Web

2 型糖尿病患者におけるイメグリミンの赤血球に及ぼす影響

医療法人健清会 那珂記念クリニック
遅野井健／調進一郎／斎藤三代子／細谷　満／道口佐多子／
大渕健介／加藤　誠

Imeglimin is Affected on Erythrocytes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi Osonoi／Shinichiro Shirabe／Miyoko Saito／Mitsuru Hosoya／
Satako Douguchi／Kensuke Ofuchi／Makoto Katoh

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景：イメグリミンはミトコンドリア機能改善薬として期待される新規機序の 2 型糖尿病治療薬である。我々は 2 型糖尿病患者へイメグリミンを投与した際，グリコアルブミン（GA）と比較して HbA1c の低下が緩徐であり，両者の低下率に乖離のあることを報告した。一般に HbA1c が異常値を示す場合，赤血球寿命の関与が示唆されているが，日常診療下では測定していない。そこで，今回，2 型糖尿病患者においてイメグリミンの赤血球に及ぼす影響を後方視的に検討した。
方法：2021 年 9 月～ 2022 年 10 月までに当院でイメグリミンを 3 カ月以上投与した患者 46 例を対象とした。イメグリミン投与 6 カ月間の血糖関連項目（HbA1c，GA，GA/HbA1c 比）および赤血球関連項目（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット：Ht，平均赤血球容積：MCV，平均赤血球ヘモグロビン濃度：MCHC，平均赤血球ヘモグロビン量：MCH）を評価した。
結果：対象患者において，HbA1c および GA はどちらもイメグリミン投与 1 カ月から 6 カ月後まで有意な低下が認められたが，HbA1c は緩徐な低下推移を示し，GA は投与 1 カ月後に大きく低下した。HbA1c と GA の変化率を比較すると，両者はイメグリミン投与 2 カ月後まで有意な乖離が認められ，GA/HbA1c 比も 2 カ月後まで有意に低下した。そこで，イメグリミン投与前後 6 カ月間の平均値での赤血球関連項目の変化を検討した。その結果，イメグリミン投与後に赤血球数（投与前：469.0 ± 48.5 ⇒ 投与後：456.6 ± 51.6 $10^4/\mu$L），ヘモグロビン（14.4 ± 1.6 ⇒ 13.9 ± 1.5 g/dL）および MCHC（33.7 ± 1.2 ⇒ 33.2 ± 0.9 g/dL）はいずれも有意に減少し，MCV（91.1 ± 4.7 ⇒ 92.1 ± 4.7 fL）は有意に増加した。一方，Ht および MCH はどちらも有意な変化ではなかった。
結論：今回，データを追加し，イメグリミン投与後の HbA1c と GA の変化率の乖離や GA/HbA1c 比の低下がより明確となった。また，イメグリミンは Hb，赤血球数および MCHC を有意に減少し，MCV を有意に増加させた。HbA1c は赤血球寿命に影響を受けるため，イメグリミンの赤血球に及ぼす影響がこの乖離に関連している可能性がある。また，イメグリミンは GA で評価すると速やかな血糖降下作用を有する新規 2 型糖尿病治療薬であり，HbA1c の役割を再評価する必要性が示唆された。

Key words：イメグリミン，HbA1c，グリコアルブミン，赤血球数，ヘモグロビン，赤血球恒数，2 型糖尿病

緒　　言

イメグリミンは2021年9月に発売されたテトラヒドロトリアジン（グリミン）系の新しいクラスの2型糖尿病治療薬である[1]。イメグリミンはグルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用およびインスリン抵抗性改善作用により，血糖低下作用を発揮する。その作用機序にはミトコンドリアへの作用を介する可能性が報告され[2]，ミトコンドリア機能改善薬といわれている。また，イメグリミンはミトコンドリアを標的とするメカニズムと酸化ストレスの軽減を通じて，2型糖尿病の病態生理に関与する3つの重要な器官である膵臓，骨格肉および肝臓に作用する可能性が示唆されている[3]。

イメグリミンの臨床成績において，日本での第Ⅲ相臨床試験（TIMES 1-3）[4～6]では，イメグリミンは単剤および他剤併用のいずれもHbA1cの低下が緩徐であり，投与24週間前後にプラトーになる推移が示されている。我々は，2型糖尿病患者へイメグリミンを投与した際，グリコアルブミン（GA）と比較してHbA1cの低下は緩徐であり，両者の変化率に乖離のあることを報告した[7]。HbA1cレベルは，赤血球寿命が約120日であることから，過去6～12週間の平均血糖値を反映し，長期的な血糖管理の指標として有用である。一方で，糖化蛋白のGAは，アルブミンの半減期が約17～23日と赤血球よりも短いため，より短期的な血糖管理の指標として用いられている[8]。そのため，GAは血糖値が変化すると，2～3週間でその変化を正確に把握することができるが，糖尿病治療薬処置などで短期間に血糖値の改善が起こるとHbA1cの変化が遅れ，両者に一過性の乖離が生じる。DPP-4阻害薬処方時のHbA1cおよびGAのベースラインからの低下率を比較すると，2カ月後に乖離がみられるが，その後両者はほぼ一致した推移を示すことが報告されている[9]。しかしながら，イメグリミンで観察されたHbA1cとGAの乖離は，この報告の結果とは乖離の大きさや期間が明らかに異なっており，血糖値の短期変化だけでは説明できないと考えられた。

一般に，HbA1cとGAの乖離において，HbA1cが異常値を示す要因として，赤血球寿命の短縮・延長[10]や赤血球の産生の亢進・低下[11]などが知られている。イメグリミンではGAと比較してHbA1cが高値を示しているが，その要因の1つとして，赤血球寿命の延長が考えられる。しかしながら，日常診療下では赤血球寿命の検査は実施していない。そこで，本研究では，日常診療下での2型糖尿病患者におけるイメグリミンのHbA1cおよびGAの変化率の乖離を，症例数を追加して再解析し，加えて日常診療下で測定する赤血球関連項目について，イメグリミン投与前後で変化するかどうかを後方視的に検討した。

対 象 と 方 法

1. 対象および調査期間

2021年9月から2022年7月までに当院を受診した2型糖尿病患者でイメグリミン塩酸塩（イメグリミン；ツイミーグ®錠）を1日2回（2,000 mg/日），3カ月以上投与した患者46例を対象とした。調査期間は2021年3月から2022年10月までとし，日常診療下での診療記録を後方視的に解析した。

なお，本研究実施に先立って，研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的，倫理的に審査され，承認された。患者の同意取得は，那珂記念クリニックでの掲示およびウェブサイトでオプトアウトを実施して得られ，拒否した患者はいなかった。また，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）を遵守して実施した。

2. 調査項目

年齢，HbA1c，グリコアルブミン（GA），GA/HbA1c比，body mass index（BMI），推算糸球体濾過量（eGFR），白血球数，赤血球数，ヘモグロビン（Hb），ヘマトクリット（Ht），平均赤血球容積（MCV），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH），糖尿病治療薬剤

3. 評価項目

イメグリミン投与前から投与6カ月後までの変化（HbA1c，GA，GA/HbA1c比，BMI），およびベースラインを100％としたときのHbA1cおよびGAの変化率は，既知報告データ[7]に新たな症例およびデータを追加して再解析した。赤血球関連項目（白血球数，赤血球数，Hb，Ht，MCV，MCHC，MCH）の測定は6カ月間隔での実施が多いため，イメグリ

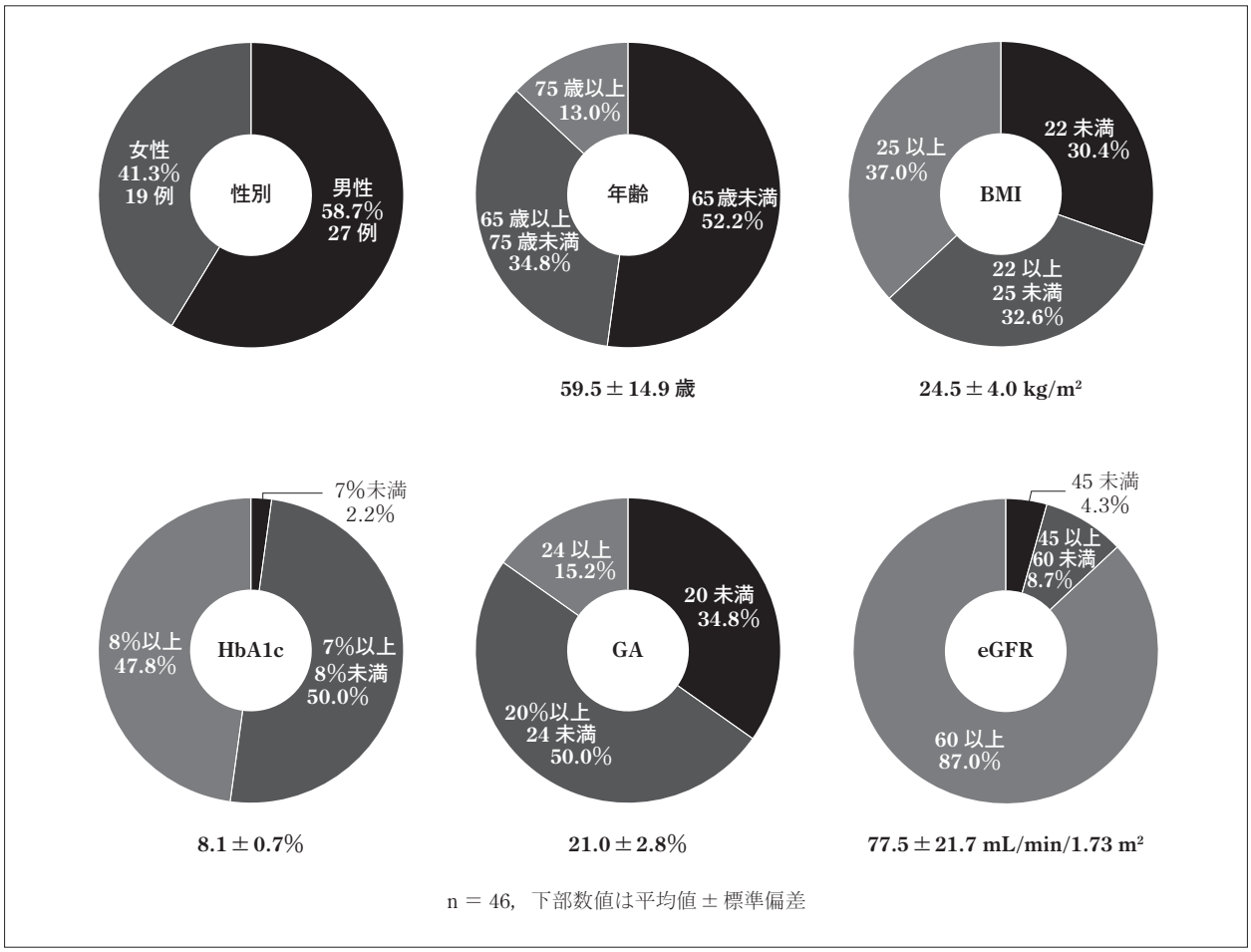


図 1　イメグリミン投与前の患者背景

ミン投与前後 6 カ月間の平均値で比較した。

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差で表示した。経時的評価は投与前値に対する反復測定分散分析を行い，Bonferroni's multiple comparison test を，投与前後および HbA1c と GA の変化率の比較は paired t-test を用いて検定し，それぞれ有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

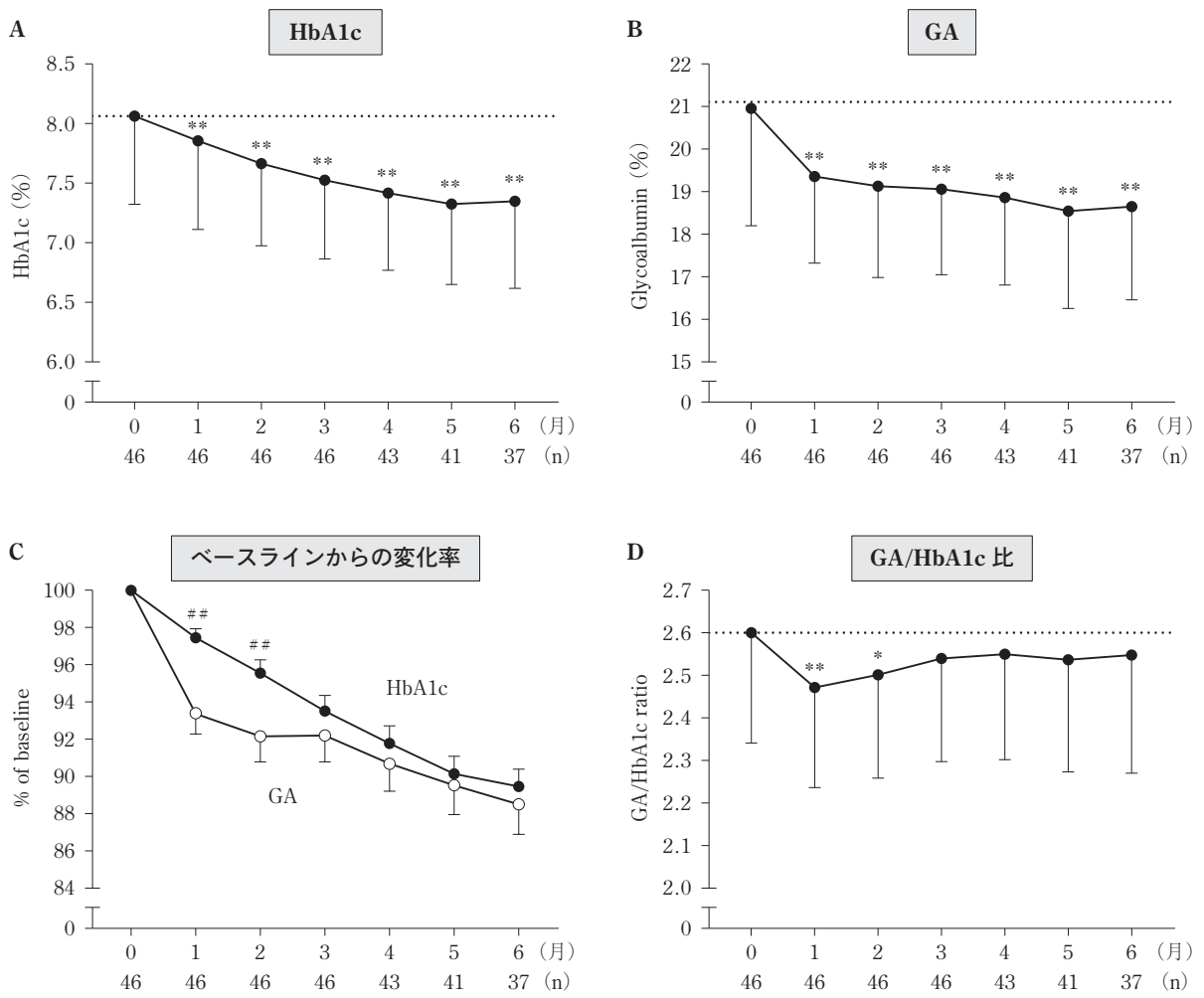
結　　果

1. 患者背景

イメグリミンを投与した 2 型糖尿病患者 46 例の患者背景を**図 1** に示した。本結果は，既知報告データ[7]に新たな症例およびデータを追加して再解析した。性別では男性が 58.7%（27/46 例）と多く，年齢（平均 ± 標準偏差）は 59.5 ± 14.9 歳，HbA1c は 8.1 ± 0.7%，GA は 21.0 ± 2.8%，BMI は 24.5 ± 4.0 kg/m² であった。また，腎機能の指標である eGFR は 77.5 ± 21.7 mL/min/1.73 m² であり，87% が 60 mL/min/1.73 m² 以上であった。貧血の指標である Hb は 14.4 ± 1.6 g/dL であり，1 例のみ貧血患者が含まれていた。糖尿病治療薬の処方率は，α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）: 58.7%，メトホルミン : 39.1%，DPP-4 阻害薬 : 30.4%，グリニド薬 : 28.3%，チアゾリジン薬 : 4.3%，GLP-1 受容体作動薬 : 4.3%，SGLT2 阻害薬 : 2.2% の順であり，薬剤処方無しは 17.4% であった。また，平均使用薬剤数は 1.5 ± 1.2 剤であった。

2. イメグリミン投与 6 カ月間の HbA1c および GA の実測値および変化率，ならびに GA/HbA1c 比の推移

イメグリミン投与後 6 カ月間の HbA1c および GA の実測値および変化率，ならびに GA/HbA1c 比の推移をそれぞれ**図 2A ～ 2D** に示した。本結果は，既知報告データ[7]に新たな症例およびデータを追加して再解析した。HbA1c および GA はどちら



n は例数，A，B，D：* P ＜ 0.05，** P ＜ 0.01 vs 0 カ月（反復測定分散分析-Bonferroni's multiple comparison test），
C：## P ＜ 0.01 vs GA（paired t-test）

図 2　イメグリミン投与 6 カ月間の HbA1c および GA の実測値（A および B）および変化率（C），ならびに GA/HbA1c 比（D）の推移

もイメグリミン投与 1 カ月後より有意な減少が認められ，その効果は投与 6 カ月後まで継続した（**図 2A** および **2B**）。ベースラインを 100％として，イメグリミン投与後の HbA1c および GA の変化率を比較すると，HbA1c は緩徐な低下を示し，GA は投与 1 カ月後に大きく低下し，両者の変化率は投与 1 ～ 2 カ月後に有意差（乖離）が認められた（**図 2C**）。GA/HbA1c 比はイメグリミン投与 1 ～ 2 カ月後に有意な低下が認められ，低下の方向性は投与 6 カ月後まで持続した（**図 2D**）。

3. イメグリミン投与 6 カ月間の BMI の推移

BMI はイメグリミン投与 1 カ月後（24.5 ± 4.0 kg/m^2）から 6 カ月後（25.1 ± 3.9 kg/m^2）まで有意な変化はなかった。

4. イメグリミン投与前後 6 カ月間の Hb，赤血球数，Ht および白血球数の平均値の変化

イメグリミン投与前後 6 カ月間の Hb，赤血球数，Ht および白血球数の平均値の変化をそれぞれ **図 3A** ～ **3D** に示した。イメグリミン投与前後 6 カ月間のこれらデータのある症例は 43 例であった。イメグリミン投与後に Hb および赤血球数は有意に減少し，Ht は減少傾向（P ＝ 0.09）がみられた。一方，白血球数はイメグリミン投与前後で有意な変化を示さなかった。

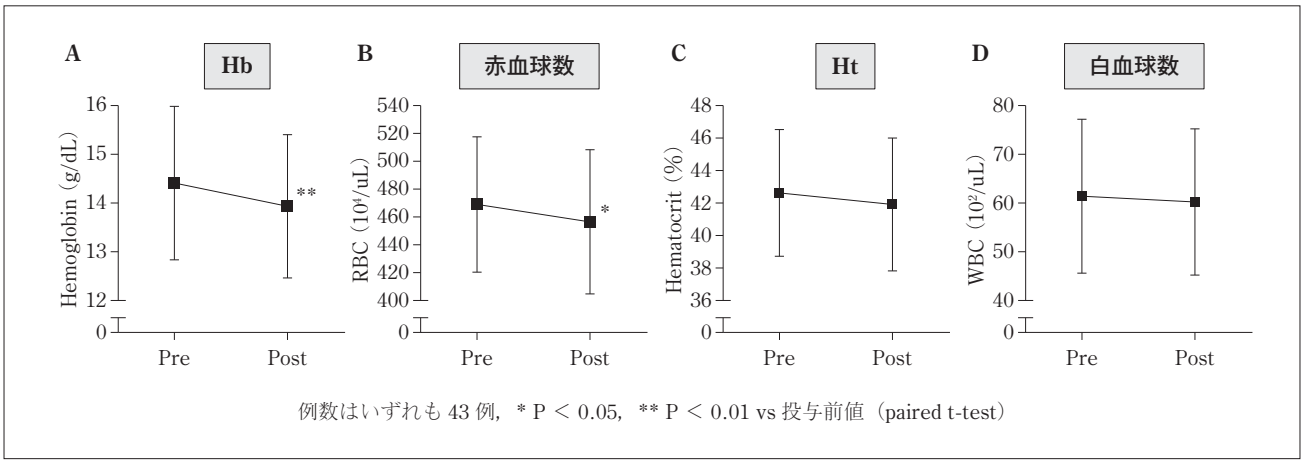


図 3　イメグリミン投与前後 6 カ月間の Hb（A），赤血球数（B），Ht（C）および白血球数（D）の平均値の変化

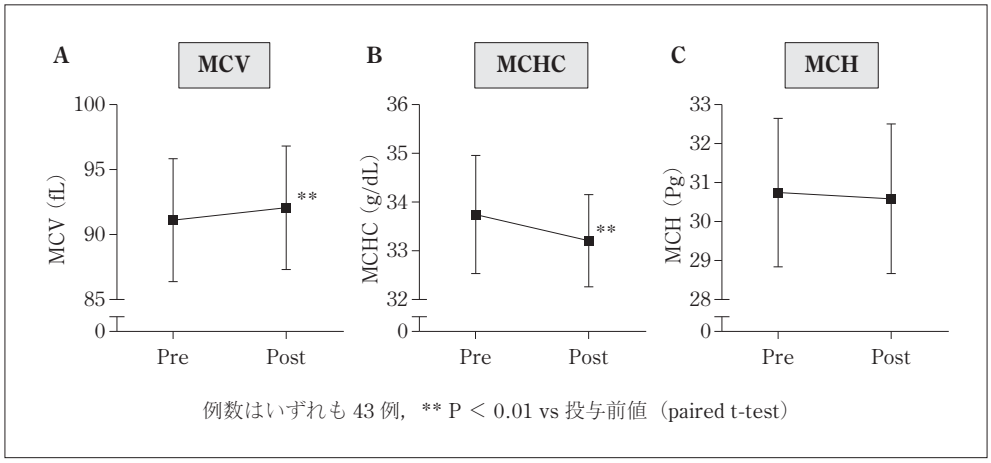


図 4　イメグリミン投与前後 6 カ月間の MCV（A），MCHC（B）および MCH（C）の平均値の変化

5. イメグリミン投与前後 6 カ月間の MCV，MCHC および MCH の平均値の変化

イメグリミン投与前後 6 カ月間の MCV，MCHC および MCH の平均値の変化をそれぞれ**図 4A ～ 4C** に示した。イメグリミン投与前後 6 カ月間のこれらデータのある症例は 43 例であった。イメグリミン投与後に MCV は有意に増加し，MCHC は有意に減少した。一方，MCH はイメグリミン投与前後で有意な変化を示さなかった。

考　　察

我々は，イメグリミンが 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを速やかに改善するが，GA と比較して HbA1c の低下は緩徐であり，両者の変化率に乖離が認められることを報告した[7]。今回，データを追加し，イメグリミン投与後の HbA1c と GA の変化率の乖離や GA/HbA1c 比の低下がより明確となった。また，この原因の 1 つとして，赤血球に対する影響を検討した結果，イメグリミンが Hb，赤血球数および MCHC を有意に減少し，MCV を有意に増加させることを初めて見出した。HbA1c は赤血球寿命に影響を受けるため，イメグリミンの赤血球に及ぼす影響がこの乖離に関連している可能性が示唆された。

TIMES 1-3 試験において[4)～6)]，イメグリミンは単剤および他剤併用のいずれも HbA1c が緩徐に低下し，投与 24 週間前後にプラトーに達することが示されている。さらに，TIMES 1（単剤療法）試験（106 例）[12)] の空腹時血糖値の推移は，4 週目に大きく低下し，4 週から 24 週まで横ばいで推移し，同時に測定した HbA1c の緩徐に低下する推移とは異なっていた。この結果は，我々の検討した GA と

HbA1cとの関係と類似し，HbA1cが見かけ上，高値となっている可能性を示唆している。加えて，FreeStyleリブレを用いた持続グルコースモニタリングを行った報告では[13]，イメグリミン投与約2週間での24時間平均グルコースレベルが，ベースラインから下方にシフトし，短期での血糖コントロール改善が示された。このように，イメグリミン投与後のHbA1cは，血糖コントロール状態を正確に反映していない可能性があり，HbA1cの役割を再評価する必要性が考えられた。

一般に，HbA1cの値は血糖だけでなく，赤血球寿命にも依存するため，寿命の短縮・延長により偽低値・偽高値を呈する[10]。イメグリミンによりHbA1cが偽高値を示す場合，赤血球寿命の延長が示唆されるが，日常診療下で赤血球寿命は測定しないため，今回，その検討はできなかった。貧血患者では，赤血球寿命に影響を及ぼすこともある[11)14]が，本研究の対象患者では貧血患者は1例のみであり，貧血の関与はほとんどないと考えられた。そこで，本研究では赤血球関連項目への影響を検討した結果，イメグリミンはHbおよび赤血球数を減少させた。血液透析患者において，リコンビナントエリスロポエチン製剤（rEPO）を投与した報告[15]では，赤血球寿命変化量とHb変化量あるいは赤血球数変化量との間には有意な負の相関が認められている。したがって，イメグリミンによるHbおよび赤血球数の減少は赤血球寿命延長と関連する可能性も考えられた。赤血球寿命については，非侵襲的に呼気中の一酸化炭素濃度を測定することで評価できるので[16]，今後のさらなる研究で明らかにする必要がある。

赤血球の機能として，毛細血管をしなやかに変形して通過する能力（赤血球変形能）は，良好な血液循環や酸素運搬能による血流改善につながることが知られている[17]。赤血球変形能は，主に細胞の幾何学的因子（表面積容積比，形態変化），細胞内部粘度および細胞膜の粘弾性の3つの要因により規定される[18]。MCVは表面積容積比に関連し，MCVの増加によって赤血球変形能が改善することが認められている[19]。また，赤血球内部粘度はヘモグロビン濃度に依存している。すなわち，MCHCの増加に伴って粘度は非直線的に増加し，赤血球変形能は著明に低下することが報告されている[19]。本研究において，イメグリミンはMCVを増加させ，MCHCを減少させた。この結果は，イメグリミンが赤血球変形能改善作用を有している可能性を示唆している。糖尿病ではさまざまな血液レオロジーの異常が報告されており，赤血球変形能が低下するという報告もある[20]。したがって，イメグリミンが赤血球変形能改善作用を有することは，2型糖尿病患者にとって大きなメリットになると考えられる。赤血球変形能については，いくつかの測定方法が確立しているので，今後，イメグリミンのこの作用を明らかにする必要がある。

イメグリミンはミトコンドリア機能改善を有する新規機序の薬剤である。イメグリミンは膵島β細胞内のニコチンアミド（NAM）を利用するサルベージ経路において，NAMホスホリボシルトランスフェラーゼ（NAMPT）の発現上昇を介してNAMからニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）へと変換し，さらにNMNアデニルトランスフェラーゼ（NMNAT）によりNMNからニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）が合成され，ミトコンドリア機能の向上とともにインスリン分泌を促進すると示唆されている[2]。一方で，ヒト赤血球の細胞質にもNMNATは発現していると報告があり[21]，NMNAT遺伝子を欠損させたマウスでは赤血球のNADレベルの著明な低下がみられ，赤血球寿命が10日程度と正常マウスのそれ（60日程度）よりも短く，形態も変形した異常赤血球がほとんどであることが報告された[22)23]。したがって，イメグリミンが赤血球のNADレベルを増加させることが可能であれば，赤血球の寿命や変形能に影響を及ぼすことができると考えられた。

ま　と　め

2型糖尿病患者において，これまでイメグリミンの血糖コントロールの指標として，HbA1cが用いられ，イメグリミンは作用発現の緩徐な糖尿病治療薬と考えられている。本研究ではイメグリミンが赤血球に影響を及ぼすことを明らかにし，このことはHbA1cを見かけ上，高値としている原因に関連している可能性を示している。イメグリミンはGAで評価すると速やかな血糖降下作用を有する新規2型糖尿病治療薬であり，HbA1cの役割を再評価する必要性が示唆された。今後，イメグリミンの赤血球

寿命の延長作用や赤血球変形能の改善効果を明確にすることが重要な手がかりとなる。

利 益 相 反

本研究に関して，開示すべき利益相反関係にある企業として，住友ファーマ株式会社より講演料および研究費の提供を受けた。

謝　　辞

本研究を進めるにあたり，データ抽出に協力いただいた伊藤正樹氏，稲葉信照氏，川又賢司氏に深く感謝いたします。

文　　献

1）Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab. 2012; **14**: 852-858.
2）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**: e0241651. doi: 10.1371/journal.pone.0241651.
3）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**: 664-673.
4）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**: 952-959.
5）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**: 609-619.
6）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**: 838-848.
7）遅野井健，斎藤三代子，細谷　満，他．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**: 628-636.
8）Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control. Endocr J. 2007; **54**: 139-144.
9）Shimizu N, Ogawa A, Hayashi A, et al. Discordance in the reduction rate between glycated albumin and glycated hemoglobin levels in type 2 diabetes patients receiving SGLT2 inhibitors. J Diabetes Complications. 2022 ; **36**: 108225. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108225.
10）Panzer S, Kronik G, Lechner K, et al. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. Blood. 1982; **59**: 1348-1350.
11）Waters W, Wellner V, Baldamus CA, et al. Effect of erythropoietin on iron kinetics in patients with end-stage renal disease. Contrib Nephrol. 1988; **66**: 156-164.
12）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
13）Oda T, Satoh M, Nagasawa K, et al. The Effects of Imeglimin on the Daily Glycemic Profile Evaluated by Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring: Retrospective, Single-Center, Observational Study. Diabetes Ther. 2022 Jul 27. doi: 10.1007/s13300-022-01298-w.
14）Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, et al. Iron deficiency, and glycosylated haemoglobin A1. Lancet. 1980; **316**: 140 (letter).
15）千葉栄市，沢岡憲一，大村清隆，他．慢性血液透析症例における recombinant human erythropoietin（rEPO）の赤血球機能に与える影響．透析会誌 1991; **24**: 459-464.
16）Strocchi A, Schwartz S, Ellefson M, et al. A simple carbon monoxide breath test to estimate erythrocyte turnover. J Lab Clin Med. 1992; **120**: 392-399.
17）鴫原　晃，赤間洋一，田勢長一郎，他．PGE の赤血球機能に及ぼす影響．日本臨床麻酔学会誌 1993; **13**: 42-48.
18）Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. Semin Hematol. 1993; **30**: 171-192.
19）von Tempelhoff GF, Schelkunov O, Demirhan A, et al. Correlation between blood rheological properties and red blood cell indices (MCH, MCV, MCHC) in healthy women. Clin Hemorheol Microcirc. 2016; **62**: 45-54.
20）Shin S, Ku Y, Babu N, et al. Erythrocyte deformability and its variation in diabetes mellitus. Indian J Exp Biol. 2007; **45**: 121-128.
21）Stefano MD, Galassi L, Magni G. Unique expression pattern of human nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase isozymes in red blood cells. Blood Cells Mol Dis. 2010; **45**: 33-39.

22）Hikosaka K, Ikutani M, Shito M, et al. Deficiency of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 3 (nmnat3) causes hemolytic anemia by altering the glycolytic flow in mature erythrocytes. J Biol Chem. 2014; **289**: 14796-14811.
23）Yaku K, Okabe K, Gulshan M, et al. Metabolism and biochemical properties of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) analogs, nicotinamide guanine dinucleotide (NGD) and nicotinamide hypoxanthine dinucleotide (NHD). Sci Rep. 2019; **9**: 13102. doi: 10.1038/s41598-019-49547-6.