

シンポジウム①腎保護薬の進歩と透析予防の向上

多用量GLP-1受容体作動薬の導入と 透析予防の向上(1)

皆野病院内科 後藤敏夫



GLP-1受容体作動薬

リラグルチド(ビクトーザ)

デュラグルチド(トルリシティ)

セマグルチド(オゼンピック)

1日1回 多用量製剤

週1回 単用量製剤

週1回 多用量製剤

26位アミノ酸の修飾

リジンに高分子親水性リンカーと
γグルタミン酸を介して
脂肪酸(C-18脂肪二酸鎖)を結合(アシル化)

→アルブミンへの結合が増強されることで、
分解が遅延、腎クリアランスが低下



- 内因性のGLP-1との94%の構造的な相同性を有する
- 血中半減期は約1週間

8位アミノ酸の修飾

アラニンを2-アミノイソ酪酸で置換
→DPP-4に対する安定性の向上



34位アミノ酸の修飾

リジンをアルギニンで置換
→脂肪酸(C-18脂肪二酸鎖)の結合を阻止

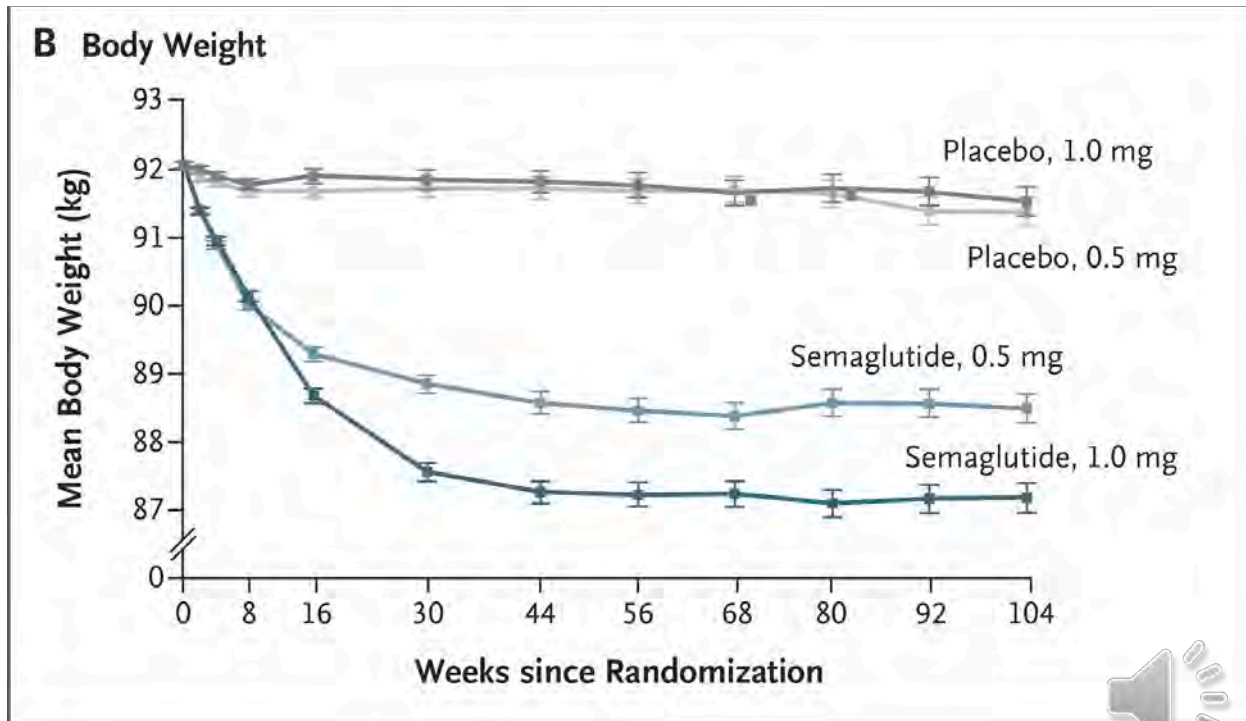
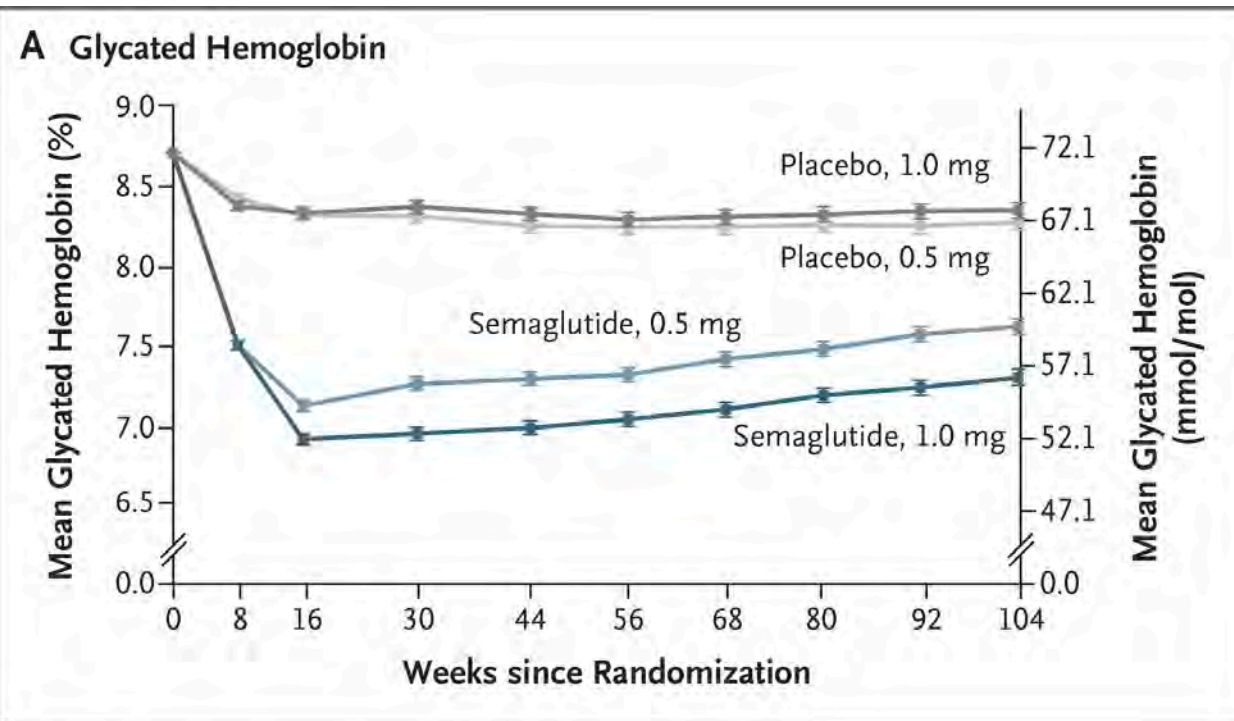


セマグルチドの大規模臨床試験SUSTAIN 6(1)

心血管イベント発生リスクの高い成人2型糖尿病患者3297人
無作為 二重盲検 プラセボ対照

プラセボ(P)群1649人 セマグルチド(S)群1648人

104週間治療 S群でP群に比し有意なHbA1c低下 体重減少あり



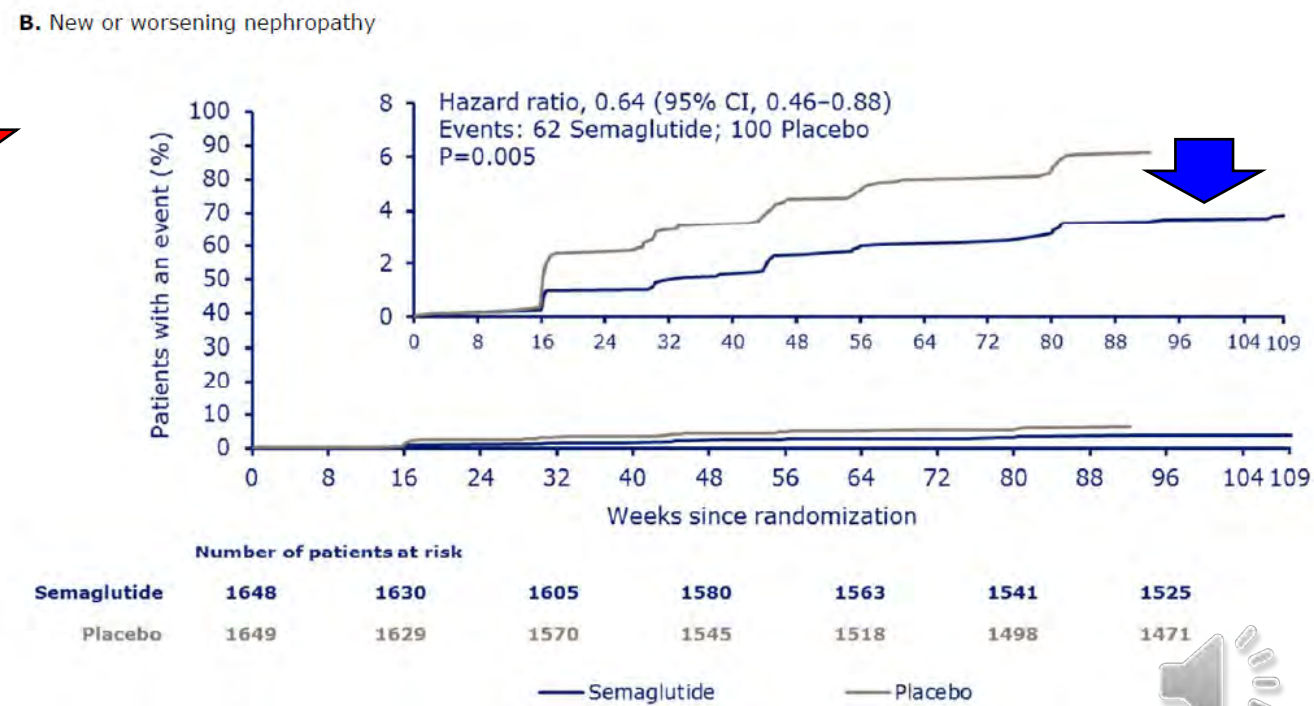
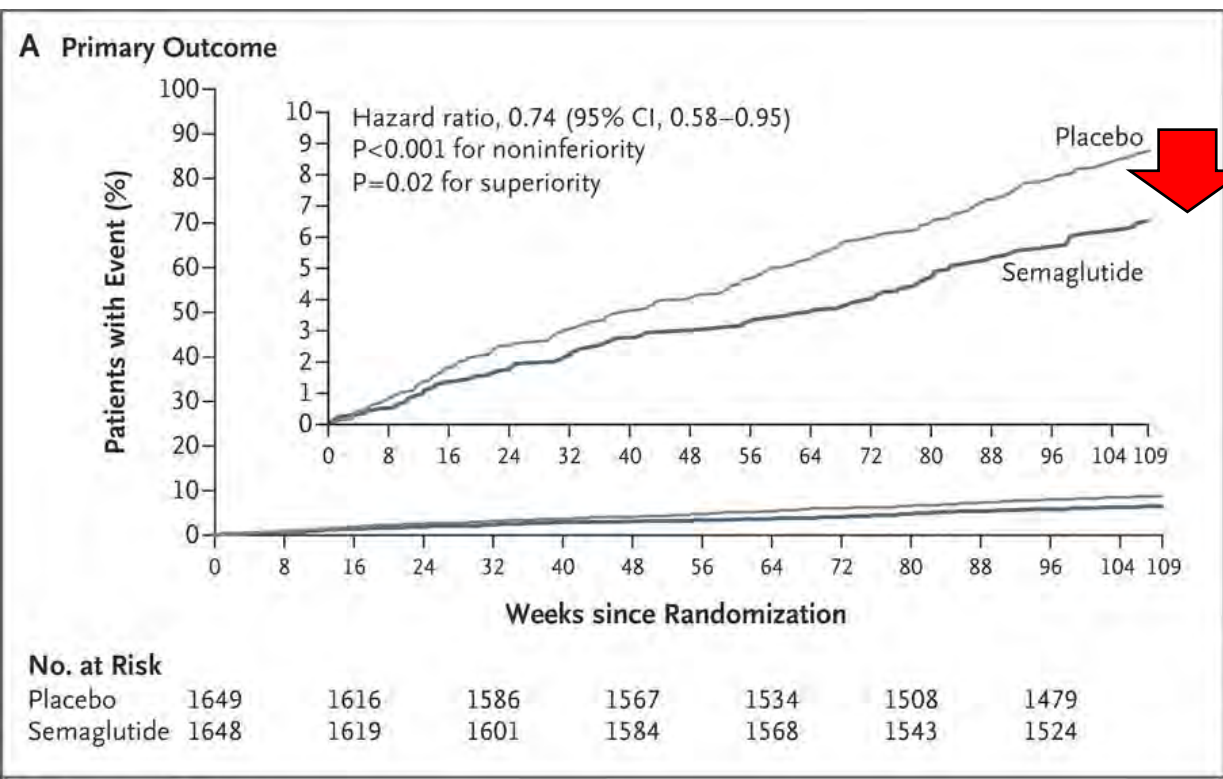
セマグルチドの大規模臨床試験SUSTAIN 6(2)

・主要心血管イベントリスクを26%低下

主要評価項目発生率はP群(146例 8.9%) S群(108例 6.6%)

・糖尿病性腎症の新規発症あるいは悪化を38%低下

P群(100例 6.1%)に比しS群(62例 3.8%)で有意に(38%)減少



当院のセマグルチド使用状況

(2022年2月7日現在)

セマグルチド皮下注

0.25mg 8人

0.5mg 6人

1.0mg 8人

セマグルチド経口薬

3mg 2人

24人

昨年2月から処方開始。専門医1人内科医2人により処方。
2月～9月が8人 10月以後が18人 転院により2人治療中断。

セマグルチドの導入背景

デュラグルチドから変更 12人

- ①血糖コントロール不十分 7人
- ②腎保護効果不十分 4人
- ③夜間低血糖の回避 1人

リラグルチドから変更 9人

- ①0.3mgから変更 3人
- ②0.9mgから変更 4人
- ③1.8mgから変更 2人

新規導入 5人

- ①血糖コントロール改善 4人
- ②腎保護効果 1人



セマグルチドの使用状況(人数)

2022年2月7日現在

	0.25mg	0.5mg	1.0mg	合計	
導入時用量	13	9	2	24	(→中断2名)
最大用量	4	9	9	22	(→経口薬2名)
最終投与量	6	6	8	20	

1. 別に0.25mgで新規導入の2人(最大用量・最終投与量未定)あり
2. 経口薬に変更2人; 経過良好1人 皮下注時疼痛1人
3. 0.5mg→0.25mgに減量 3人
 - 体重減少 1人
 - 夜間低血糖 1人
 - 副作用(下痢 腹痛 倦怠感) 1人



セマグルチド使用状況

2022年2月7日現在

腎症ステージ別用量別患者数（人）

	0.25mg	0.5mg	1.0mg	計
腎症1期	2	1		3
腎症2期	4	3	6	13
腎症3期	1	2	2	5
腎症4期	1			1

BMI別・用量別患者数（人）

	0.25mg	0.5mg	1.0mg	計
BMI>30	1	3	3	7
BMI22-30	6	3	4	13
BMI<22	1		1	2



セマグルチド投与前後のHbA1cとBMIの推移

HbA1c(%)

	0.25mg		0.5mg		1.0mg	
	使用前	使用后	使用前	使用后	使用前	使用后
腎症1期	8.8	6.1	7.1	6.8	8.7	7.3
腎症2期	7.8	7.7	7.0	6.7	8.5	8.4
腎症3期	8.5	7.0	7.0	7.1	7.9	8.4
腎症4期	6.0	6.7				

BMI

	0.25mg		0.5mg		1.0mg	
	使用前	使用后	使用前	使用后	使用前	使用后
腎症1期	25.6	25.1	29.4	29.0	26	26
腎症2期	22.3	22.1	31.5	31.0	36.6	36.1
腎症3期	22.6	20.7	29.2	28.6	21	20.4
腎症4期	26.7	25.7				



症例1 70歳男性 腎症4期

デュラグルチド(D)

デュラグルチド(D)+MCT追加

セマグルチド(S) 0.25mg

2018/9/9~9/14

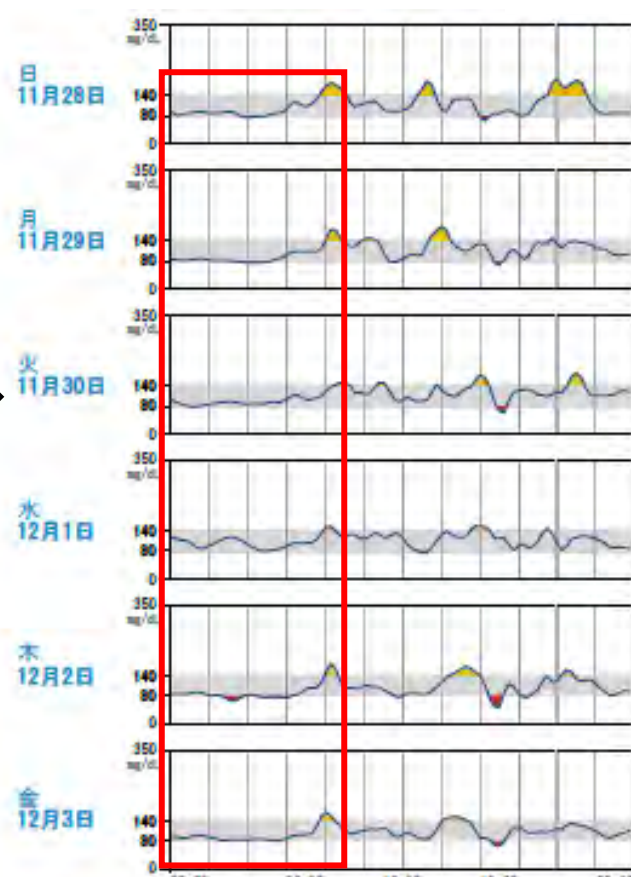
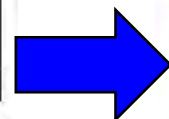
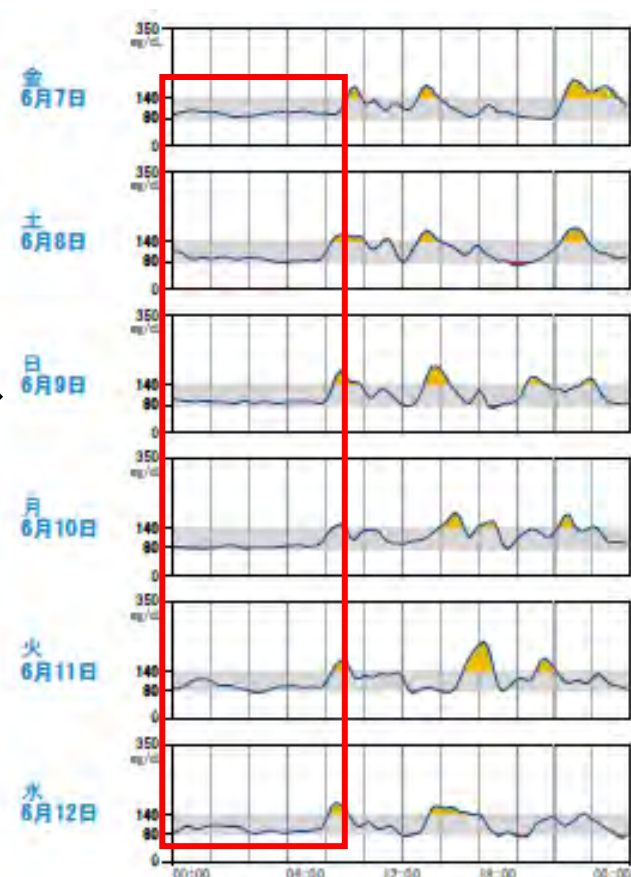
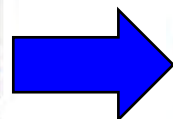
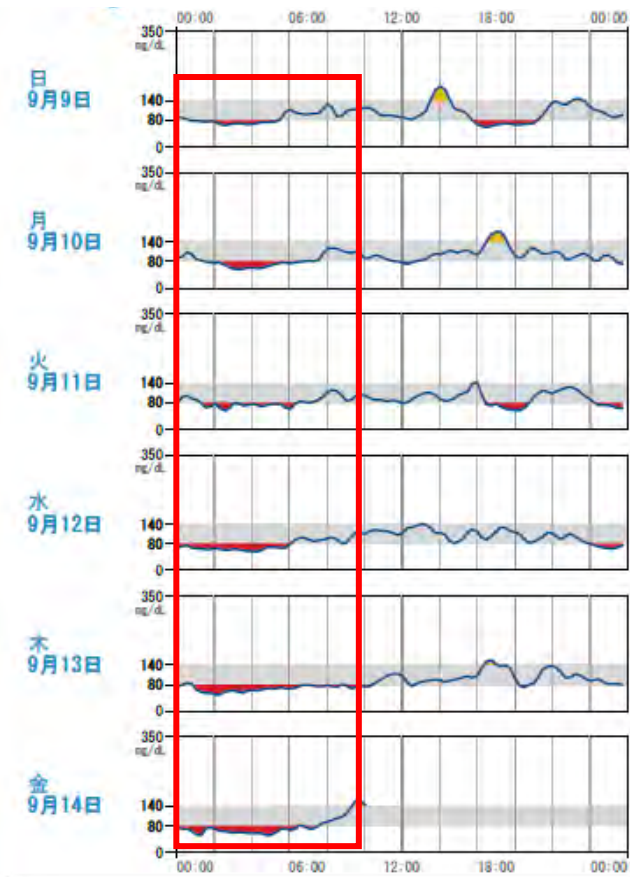
HbA1c 5.6%
eGFR 29

2019/6/7~6/12

HbA1c 5.6%
eGFR 28

2021/11/28~12/3

HbA1c 5.9%
eGFR 22



夜間50-60台の
夜間遷延性無自覚低血糖が出現

マクトン油(MCT75%)15gで
夜間遷延性無自覚低血糖が改善

MCT不要で、低血糖なし



症例2 86歳男性 腎症3期

セマグルチド0.5mgで順調だったが体重減少をきたして0.25mgに変更。

体重 56kg (BMI 22.6) → 51.6kg (21.1) → 変更後1か月51kg (20.7)

握力(左右とも)28kg 歩行速度1.25m/秒

BIA法(InBody)による骨格筋量指数(SMI) 6.6kg/m²

AWGS(2019)診断基準: 握力 歩行速度はぎりぎり正常、筋肉量低下

→サルコペニア前段階(プレサルコペニア) → 栄養指導で経過を追う。

	日付	体重(kg)	HbA1c(%)	eGFR	尿蛋白(g)
(S)開始前	2021/6/8	56	8.5	39	2.71
(S)開始6か月後	2021/12/14	51.6 ↓	6.8 ↓	41 ↑	1.48 ↓
(S)減量1か月後	2022/1/25	51 ↓	7.0 ↓	41 ↑	1.51 ↓

症例3 44歳男性 腎症2期

血糖コントロール不良(HbA1c:8%) 重症肥満

2021/11/27 シタグリプチン100mg内服→**セマグルチド0.25mg皮下注に変更。**

変更1か月後 HbA1c:8.0%→7.9% 体重:102.4kg(BMI 34.6)→100.6kg(BMI34.0)

→ **効果不十分の為、セマグルチドを0.5mgに増量。**

増量1か月後 HbA1c7.6% 体重101.2kg (BMI34.0)

	日付	体重(kg)	HbA1c(%)	eGFR	尿中アルブミン (mg/g・Cre)
(S)開始前	2021/11/27	102.4	8.0	67	47.6
(S)開始1か月後	2021/12/25	100.6	7.9	63	38.2
(S)増量1か月後	2022/1/29	101.2	7.6	66	65.1



症例4 39歳女性 腎症2期

高度肥満(BMI60以上)で肥満手術を考慮中。

手術までに、心血管合併症のリスク低減、顕性腎症・肥満腎症の進展抑制を目的に、セマグルチド0.5mgから1.0mgに増量。

尿アルブミンの減量みられるも、減塩不十分の為、セマグルチドの効果不十分。

	日付	体重(kg)	HbA1c(%)	eGFR	尿アルブミン (mg)	摂取食塩量 (g)
(S)開始前	2021/11/12	157.2	6.3	98	303.5	11.6
(S)0.25開始 1か月後	2021/12/9	158.0	6.2	98	103.8 ↓	15.7
(S)0.5に増量 1か月後	2022/1/14	158.9	6.2	98	87.5 ↓	12.2
(S)1.0に増量 4日後	2022/2/4	157.2	6.1	117	134.2 ↓	13.3



まとめ

1. セマグルチドは週1回多用量の新しいGLP-1受容体作動薬である。従来のリラグルチド(1日1回多用量) デュラグルチド(週1回単用量)と違い、**3つの異なる用量が選択**でき、**患者の病態に応じて使い分け**ることにより、**患者ごとの治療の最適化**を図ることが可能となり、大変有用である。
2. デュラグルチド使用中の高度腎機能障害患者では、**夜間遷延性無自覚低血糖を生じるリスク**があり、**CGMを活用**して夜間低血糖と診断した場合には、**低用量(0.25mg)セマグルチドへの変更**が有益である。
3. **デュラグルチド使用で体重減少**をきたす患者には、**薬剤性サルコペニア**を疑い**InBody(BIA法)を活用**してサルコペニアと診断した場合には、**低用量(0.25mg)セマグルチドへの変更**が有益である。

