

原 著 インスリン治療中の2型糖尿病において
C-ペプチドインデックスは Dipeptidyl Peptidase-4
阻害薬併用による血糖低下効果の予測に有用である

昭和大学医学部内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科学部門）

大野香代子 福井 智康 友安 雅子
樋口 明子 伊藤 利香 平野 勉

要約：近年，新しく使用可能となった経口糖尿病薬である Dipeptidyl Peptidase-4（以下 DPP-4）阻害薬は，DPP-4 を選択的に阻害しインクレチンと称される Glucagon-like peptide-1 や Gastric inhibitory polypeptide の濃度を高めることによって，血糖依存的に血糖低下作用を発揮させる薬剤である．これまで経口糖尿病薬を内服中の2型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬併用後の有効性を予測できる因子は明らかとなっているが，インスリン治療中の2型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬併用療法に関しては有効性に影響する患者背景について十分な検討がなされていない．そこで今回われわれは，インスリン治療を行っている2型糖尿病患者を対象にシタグリプチンを12週間追加投与し，有効性に影響する患者背景について検討した．方法と結果：昭和大学病院糖尿病・代謝・内分泌内科学外来通院中でインスリン治療を行っている2型糖尿病患者49名を対象とし，シタグリプチンを12週間追加投与した．シタグリプチン併用後の HbA1c はベースラインに比べて4週後 -0.26% ，12週後 -0.47% と有意に低下した．ベースラインから12週後の HbA1c の変化量とベースラインの各種パラメーターとの相関関係を解析すると，HbA1c の変化量は年齢，罹病期間，HbA1c，随時血糖値，インスリン使用量/体重，インスリンの注射回数，シタグリプチンの用量と相関関係を認めなかったが，BMI ($r = -0.322$, $p < 0.05$)，C-peptide index (CPI) ($r = -0.533$, $p < 0.0005$) との間に強い負の相関を認めた．BMI および CPI を独立変数，ベースラインと12週後の HbA1c の変化量を従属変数として重回帰分析を行った結果，CPI が有意な説明変数であった．シタグリプチン併用後に重症低血糖は1例も認めず，併用前後で体重の変化を認めなかった．結論：インスリン治療中の2型糖尿病患者におけるシタグリプチン併用は有用であり，有効性の予知因子としてインスリン分泌能を示す CPI が重要である．

キーワード：シタグリプチン，Dipeptidyl Peptidase-4 阻害薬，2型糖尿病，インスリン治療

近年，新しく使用可能となった経口糖尿病薬である Dipeptidyl Peptidase-4（以下 DPP-4）阻害薬は，DPP-4 を選択的に阻害することでインクレチンと称される Glucagon-like peptide-1（以下 GLP-1）や Gastric inhibitory polypeptide（以下 GIP）の分解・不活性化を阻害・遅延し活性型インクレチンの濃度を高めることによって，血糖依存的に血糖低下作用を発揮させる薬剤である^{1,2)}．GLP-1 や GIP は，膵 β 細胞に作用しグルコース濃度依存性にインスリン分泌を増強させ，ある一定以上のグルコース存在下でのみ発揮する^{3,4)}．さらに GLP-1 は α 細胞から分

泌されるグルカゴン分泌を低下させる³⁻⁵⁾ ため，DPP-4 阻害薬は強力な血糖低下作用を発揮する^{1,2)}．シタグリプチンは2009年に本邦で初めて発売された DPP-4 阻害薬であり，2011年9月には DPP-4 阻害薬の中で唯一インスリンとの併用が保険適応となった．海外では経口糖尿病薬を内服中の2型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬併用後の有効性を予測できる因子として，併用前の HbA1c が高く，BMI が低く，糖尿病の罹病期間が短いことなどが明らかとなっている^{6,7)}．インスリン治療中の2型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬併用療法に関しては最

Table 1 Characteristics of the patients at baseline

	n = 49
Gender (male/female) (n)	33/16
Age (male/female) (years)	63.5 ± 2.2/67.1 ± 2.4
BMI (kg/m ²)	25.0 ± 0.5
Duration of diabetes (years)	16.1 ± 1.3
Retinopathy (NDR/SDR/PDR/PPDR/unknown) (%)	49.0/10.2/8.2/22.4/10.2
Nephropathy (none/micro-albuminuria/macro-albuminuria) (%)	44.9/38.8/16.3
Baseline HbA1c (%)	8.80 ± 0.19
Plasma glucose (mg/dL)	195.2 ± 14.0
CPI (n = 43)	0.99 ± 0.10
Insulin injection (times/day: 1/2/3/4) (%)	6.1/28.6/14.3/51.0
Amount of insulin/weight (unit/kg)	0.53 ± 0.04
Prior use of oral OADs (MET/Pio/α-GI) (%)	59.2/6.1/20.4
Average of sitagliptin dosage (mg/day)	43.18 ± 14.0

Data are expressed as mean ± SE, number or frequency

BMI: body mass index

NDR: none diabetic retinopathy, SDR: simple diabetic retinopathy

PPDR: preproliferative diabetic retinopathy, PDR: proliferative diabetic retinopathy

CPI: C-peptide immunoreactivity index, OADs: oral antidiabetes drugs

Met: metformin, Pio: Pioglitazone, α-GI: α-glucosidase inhibitor

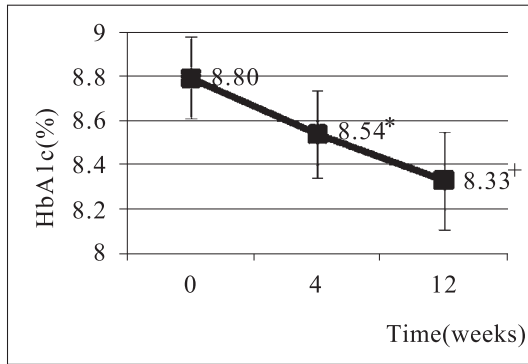
近いいくつかの報告により有意なHbA1cの低下が報告されているが^{8-10, 13, 14}、有効性に影響する患者背景については十分な検討がなされていない。そこで今回われわれは、インスリン治療を行っている2型糖尿病患者を対象にシタグリプチンを12週間追加投与し、有効性に影響する患者背景について検討した。

研究方法

昭和大学病院糖尿病・代謝・内分泌内科外来通院中でインスリン治療を行っている2型糖尿病患者49名（男性33名、女性16名）を対象とし、シタグリプチンを12週間追加投与し有効性に影響する患者背景について検討した。対象は20歳以上85歳未満の2型糖尿病患者とし、スルホニル尿素薬（SU薬）を内服中の患者、明らかな肝障害を有する患者、糖尿病腎症4期以上、感染症、悪性疾患の合併症例、ステロイド内服中の患者、妊婦または授乳中の患者は除外した。インスリンに併用されていた糖尿病治療薬の割合はメトホルミン29名（59.2%）、チアゾリジン3名（6.1%）、α-グルコシダーゼ阻害薬10名（20.4%）であった。シタグリプチンの初

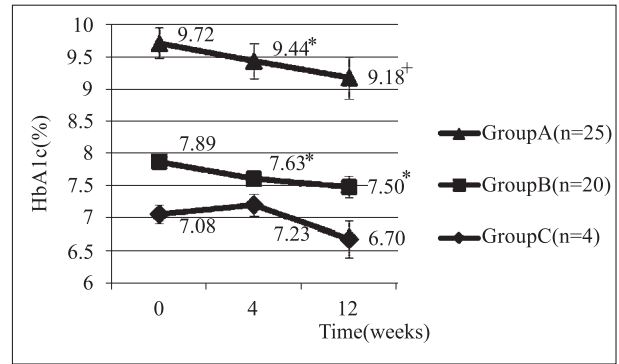
回投与量は50 mg/日としたが、担当医の判断で25 mg/日からの内服も可能とした。また原則として臨床試験期間中はインスリン単位数の変更、経口糖尿病薬の追加、すでに併用している経口糖尿病薬の投与量の変更は認めなかったが、主治医の判断でインスリンの単位数は増減可能とした。HbA1cはHPLC法により測定しNGSP値で表記した¹¹。血糖値はヘキソキナーゼ法で、C-ペプチド（C-peptide immunoreactivity: CPR）はEIA法により測定し、CPR index（CPI）はCPR/随時血糖値×100から算出した¹²。なおCPRは保険上の理由などから43名での測定となった。

ベースラインの患者背景をTable 1に示す。年齢64.6 ± 1.7歳、BMI 25.0 ± 0.5 kg/m²、罹病期間16.1 ± 1.3年であった。細小血管合併症の割合は、網膜症については網膜症なし49%、単純性10.2%、前増殖性8.2%、増殖性22.4%、不明10.2%であり、腎症は1期44.9%、2期38.8%、3期16.3%であった。また血液検査項目ではHbA1c 8.80 ± 0.19%、随時血糖値195.2 ± 14.0 mg/dL、CPI 0.99 ± 0.10であった。インスリン投与量/体重は平均0.53 ± 0.04単位/kgであり、持効型インスリンが3例、混合型インスリ



*: $p < 0.05$ vs 0week, +: $p < 0.005$ vs 0week

Fig. 1 The time courses of HbA1c after administration of sitagliptin.



*: $p < 0.05$ vs each 0week, +: $p < 0.01$ vs each 0week

Fig. 2 The time courses of HbA1c after administration of sitagliptin by baseline HbA1c distribution

ンが19例、超速効型インスリンと持効型インスリンによる強化療法は27例であった。1日のインスリン注射回数は1回が3名、2回が14名、3回が7名、4回が25名であった。

シタグリプチン併用4週後、12週後のHbA1cの推移を解析し、さらにベースラインのHbA1c値により8.4%以上（以下グループA：25例）、7.4%以上8.4%未満（以下グループB：20例）、7.4%未満（以下グループC群：4例）の3群に分けてHbA1cの推移を層別解析した。また1日のインスリン注射回数別でベースラインと12週後のHbA1cの変化量の群間比較し、ベースラインと12週後のHbA1cの変化量と、ベースラインの各種臨床パラメーターの相関関係を解析した。次にBMIを 25 kg/m^2 で2群に分類し（以下グループI：BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ (26名)、グループII：BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (19名))、各種臨床パラメーター、ベースラインからの4週後、12週後のHbA1cの低下量に関して群間比較を行った。

測定値はmean \pm SEで表記し、各測定値の統計解析はStatView-ver5.0を用いた。ベースラインと12週後の各種臨床パラメーターの比較にはpaired-t検定を行った。2変量の相関関係はピアソンの相関係数を用いて解析し、相関関係を認めた因子に関しては重回帰分析を行った。2群間の比較はunpaired-tで検定、多群間の比較はTurkey-Kramerで検定した。なお $p < 0.05$ を有意差ありとした。

本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会による承認（承認番号1337号）を得て施行した。

結 果

シタグリプチン併用後のHbA1cの推移をFig. 1に示す。ベースライン時 $8.80 \pm 0.19\%$ 、4週後 $8.54 \pm 0.20\%$ 、12週後 $8.33 \pm 0.22\%$ とベースラインに対し4週後 $-0.26 \pm 0.08\%$ ($p < 0.05$ vs baseline)、12週後 $-0.47 \pm 0.12\%$ ($p < 0.005$ vs baseline)と有意な低下を認めた。

Fig. 2にベースラインのHbA1c値別のHbA1cの推移を示す。グループAは併用前 $9.72 \pm 0.24\%$ から12週後 $9.18 \pm 0.32\%$ と有意に低下した ($-0.54 \pm 0.19\%$, $p < 0.01$)。グループBは併用前 $7.89 \pm 0.06\%$ から12週後 $7.50 \pm 0.16\%$ と有意に低下したが ($-0.39 \pm 0.16\%$, $p < 0.05$)、グループCは併用前 $7.08 \pm 0.14\%$ から併用12週後 $6.70 \pm 0.29\%$ と低下傾向を示したが有意差はなかった ($-0.37 \pm 0.25\%$, $P = 0.23$)。3群間でHbA1cの低下量に有意差を認めなかった。

Fig. 3に1日のインスリンの注射回数別のベースラインと12週後のHbA1cの変化量を示す。インスリンの注射回数は1回注射では $+0.10\%$ 増加した。2回注射は -0.61% 、3回注射は -0.45% 、4回注射は -0.46% といずれの群も低下し、2回注射、4回注射ではそれぞれ有意差（ともに $p < 0.05$ ）を認めた。4群間の比較ではインスリンの注射回数とHbA1cの低下量との間に有意差を認めなかった。

ベースラインから12週後のHbA1cの変化量とベースラインの各種パラメーターとの相関をTable 2に示す。HbA1cの変化量は、年齢、罹病期間とは

相関関係を認めなかったが、BMI とは負の相関を認めた ($r = -0.322$, $p < 0.05$)。またベースラインの HbA1c、随時血糖値と相関関係を認めなかったが、CPI ($r = -0.533$, $p < 0.0005$) との間に強い負の相関を認めた。ベースラインのインスリン使用量/体重、インスリンの注射回数、シタグリプチンの用

量とはいずれも相関を認めなかった。BMI および CPI を独立変数、ベースラインからの 12 週後の HbA1c の変化量を従属変数として重回帰分析を行った結果、CPI のみが有意な説明変数であった (Table 3)。

BMI 別の各種臨床パラメーター、ベースラインからの 4 週間、12 週後の HbA1c の低下量の群間比較を Table 4 に示す。ベースラインの年齢、糖尿病罹病期間は 2 群間に有意差を認めず、HbA1c、随時血糖値も 2 群間に有意差は認めなかった。しかし CPR は、グループ I は 1.48 ± 0.19 ng/mL、グループ II は 2.22 ± 0.38 ng/mL とグループ II で高い傾向 ($p = 0.06$) であった。CPI は、グループ I は 0.81 ± 0.07 、グループ II は 1.31 ± 0.89 とグループ II は有意に高値 ($p < 0.05$) であった。BMI 別の 2 群間でインスリン使用量/体重、インスリン注射回数に差は認められず、4 週間、12 週後の HbA1c 低下量に有意差は認められなかった。

本研究ではシタグリプチン併用後に重症低血糖は 1 例も認めず、第三者の介助を必要としない低血糖を数例に認めたが併用前後で出現頻度に差はなかつ

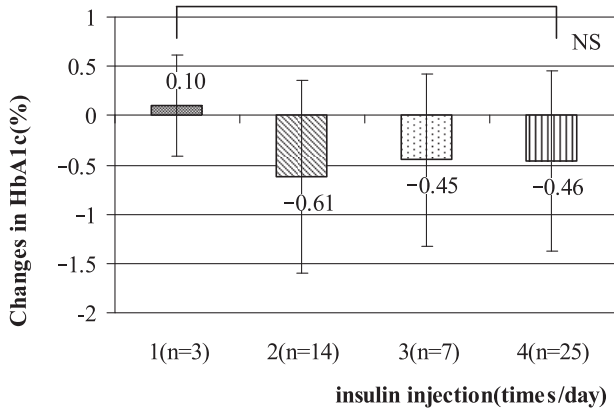


Fig. 3 Changes in HbA1c after 12 weeks of sitagliptin treatment by various insulin regimens distribution.

Table 2 Correlation between a decline of HbA1c and various clinical parameters

	r	p
Age (years)	0.19	NS
BMI (kg/m ²)	- 0.332	< 0.05
Duration of diabetes (years)	0.235	NS
HbA1c (%)	- 0.022	NS
Plasma glucose (mg/dL)	0.159	NS
CPI (n = 43)	- 0.533	< 0.0005
Amount of insulin/weight (unit/kg)	- 0.01	NS
Number of times to inject insulin	- 0.016	NS
Average of sitagliptin dosage (mg/day)	- 0.002	NS

Table 3 Multiple regression analysis for change in HbA1c

	β	p
dependent variable	Change in HbA1c	
independent variable	BMI (kg/m ²)	-0.133 0.381
	CPI	-0.471 < 0.005

R² = 0.259

Table 4 Mean \pm SE, number or frequency of various clinical parameters by BMI distribution

	BMI < 25 (kg/m ²) (n = 26)	BMI \geq 25 (kg/m ²) (n = 19)
Gender (male/female) (n)	5/21	12/7
Age (years)	65.2 \pm 2.2	65.0 \pm 2.6
Duration of diabetes (years)	19.1 \pm 1.8	13.7 \pm 2.0
Diabetic retinopathy (%)	53.8 (%)	36.8 (%)
Diabetic nephropathy (%)	50.0 (%)	36.8 (%)
Baseline HbA1c (%)	8.58 \pm 0.26	8.97 \pm 0.30
Plasma glucose (mg/dL)	187.5 \pm 15.1	207.4 \pm 27.7
CPI (n = 42)	0.81 \pm 0.07* (n = 26)	1.31 \pm 0.89 (n = 16)
Amount of insulin/weight (unit/kg)	0.56 \pm 0.05	0.55 \pm 0.06
Number of times to inject insulin (%)	3.23 \pm 0.19	3.16 \pm 0.22
Changes in HbA1c (%) 4 w/12 w	-0.28 \pm 0.10/ -0.54 \pm 0.13	-0.26 \pm 0.16/ -0.66 \pm 0.27

*p < 0.05 vs BMI \geq 25 kg/m²

た。また併用前後で体重の変化を認めなかった。

考 察

本研究によりインスリン治療を行っている外来通院中の2型糖尿病患者を対象としてシタグリプチンを12週間併用した結果、低血糖のリスクを増加させずにHbA1cは有意に低下し、有効性に影響する患者背景としてCPI測定的重要性が明らかとなった。インスリン治療を行っているにも関わらず血糖コントロールに難渋する日本人2型糖尿病患者へのシタグリプチンの併用の臨床的有用性が明らかとなった。過去の国内で行われたインスリン治療を行っている2型糖尿病患者に対するシタグリプチン併用試験によると、HbA1cはベースラインと比べて平均0.80%¹³⁾、平均1.02%¹⁴⁾と有意に低下しており、過去の併用試験と比べて本研究は平均0.47%の低下と低値であった。本研究は1)他の試験と比べて内因性インスリン分泌能が低く¹⁴⁾、2)DPP-4阻害薬と併用する糖尿病治療薬として臨床効果が高いスルホニル尿素薬(SU薬)を除外していることなどがHbA1c低下量の違いとなったと考えられた。

血糖値が上昇するとグルコースが膵 β 細胞に取り込まれ、代謝されてアデノシン3リン酸(adenosine triphosphate: ATP)が産生される。このATPがATP感受性K⁺(K_{ATP})チャネルを閉じると電位依存性Caチャネルが活性化して細胞内Ca²⁺濃度の上昇が引き金となってインスリンの分泌が促進される。インクレチンは膵 β 細胞の膜上の受容体(イン

クレチン受容体)に作用して、膵 β 細胞内のcyclic AMP(cAMP)濃度を高めることで、プロテインキナーゼA(protein kinase A: PKA)、cAMP-GEF(guanine nucleotide exchange factor)II(Epac2)を介し先に示したグルコース依存性インスリン分泌を増幅させる。一方、SU薬は、K_{ATP}チャネルに作用して膵 β 細胞内のCa濃度を増加させることでインスリン分泌を促すため、 β 細胞内代謝に関係なくブドウ糖濃度に依存せずインスリン分泌を促進する。そのためインクレチンはSU薬が存在すると、低濃度ブドウ糖存在下でも細胞内Ca²⁺濃度が上昇することにより、インクレチンによってインスリン分泌は増強されることが報告されている^{15,16)}。また最近では、cAMPセンサーであるEpac2が一部のSU薬の直接のターゲットでもあることが報告された¹⁷⁾。これらのSU薬によるインスリン分泌促進はEpac2欠損マウスで有意に減少することが示されており、SU薬がK_{ATP}チャネルだけでなくEpac2を介してインクレチンシグナルをさらに増強している可能性が示唆されている。そのため本研究ではSU薬の併用症例を除外してインスリンとシタグリプチンの併用療法の効果を検討した。

インスリン治療が必要な患者は、進行性に低下する膵 β 細胞機能を背景として血糖コントロールを得るために治療を次第に強化する必要があるが、低血糖や体重増加を招くことなく血糖値を改善することが大切である。DCCT/EDICなどの大規模臨床試

験により、強化インスリン療法による良好な血糖コントロールは細小血管障害のみならず大血管障害の発症、進展を抑制することが明らかとなった^{18,19)}。しかし厳格な血糖コントロールにより合併症の発症、進展を予防しようとした結果、重症低血糖の出現頻度は強化インスリン療法群のほうが従来インスリン療法群よりも3.3倍多く、体重は4.6 Kg増加した。低血糖の出現は、QOLや治療コンプライアンスの低下、合併症の増悪などの原因となるばかりでなく、ACCORD試験によりインスリンを中心とした強化療法は重症低血糖の頻度を有意に上昇させ、総死亡率が22%増加する結果となり²⁰⁾、現在の糖尿病治療においては低血糖のリスクを軽減しながら良好な血糖コントロールを達成することが求められている。CSI研究は、インスリン療法実施にも関わらず血糖コントロールが不良の2型糖尿病を対象に、シタグリプチン100 mgを追加した場合とインスリンの単位数を増量した場合の有効性、忍容性を比較した臨床試験である²¹⁾。結果はインスリンを増量する群に比べ、インスリン療法にシタグリプチンを追加した方が24週後のHbA1c低下効果は高く、低血糖および体重増加を伴うことが少なかったと報告されており、本研究同様にインスリン療法へのシタグリプチンの追加投与は低血糖、体重増加のリスクを増加させることなく臨床的に有用な治療戦略であると考えられる。

これまで2型糖尿病患者に対してシタグリプチン単独または他の経口糖尿病薬との追加投与併用に関しては、ベースラインのHbA1c値が高いほどHbA1c低下量が大きいことが報告され、血糖依存性にインスリン分泌を促進し^{6,22,23)}、さらにはグルカゴン分泌を抑制する¹⁾メカニズムが推定されている。本研究ではベースラインのHbA1c別に4週、12週後のHbA1cの推移を検討したが、A群、B群、C群の3群間でHbA1cの低下量に差を認めず、またベースラインと12週後のHbA1cの変化量とベースラインのHbA1cとに相関を認めなかった。経口糖尿病薬で治療可能な患者に比べ膵β細胞機能が低下しているインスリン治療患者へシタグリプチンを追加投与した場合、ベースラインのHbA1cは有効性の予測に関係しない可能性があり、シタグリプチン追加投与によるHbA1cの変化量は内因性インスリン分泌能に影響する可能性が考えられた。シタグ

リプチン追加投与によるHbA1cの変化量と内因性インスリン分泌能との関係は、今後多数例での検討が必要である。

本研究で観察されたベースラインからのHbA1c低下量は、BMIとCPIとの間に負の相関を認めた。2型糖尿病患者に対するシタグリプチンの有効性に影響する患者背景として、BMIが低値であることが複数報告されている^{7,24,25)}。またインスリン治療にシタグリプチンを併用した臨床試験でも、ベースラインのBMIが低い群が高い群に比べHbA1cの低下量が大きいことが報告されている¹⁴⁾。内臓脂肪量とDPP-4活性との間には強い相関があり^{26,27)}、DPP-4活性が亢進している肥満2型糖尿病患者は、痩せ型の患者に比べDPP-4阻害剤の臨床効果が低いため²⁸⁾、低いBMIがシタグリプチンの臨床効果を予測できる因子のひとつに考えられている。

既知の報告と異なり、今回の研究でベースラインのBMIが有効性に影響する因子となった要因として、BMI ≥ 25 Kg/m²のCPIがBMI < 25 Kg/m²に比べて有意に高く、BMIが高い群でインスリン分泌能が保たれた患者が多く含まれていたことが考えられる。しかしベースラインのBMIとシタグリプチンの有効性に関しては今後多数例での検証が必要である。

本研究の重回帰分析の結果、有効性を予測する患者背景はCPIであった。卯木らも、インスリン治療とシタグリプチン併用療法によるHbA1cの低下量はCPIが高い群において有意に高値であったと報告しており¹⁴⁾、インスリン療法とシタグリプチン併用療法による血糖改善効果は、内因性インスリン分泌が残存している症例ほど強く発揮されることを示唆している。またインスリン注射回数別でのHbA1cの低下量に群間で有意差を認めなかった。本研究では、検討した症例数が少ない1日1回のインスリン注射群のHbA1cは平均0.1%増加したが、1日2回注射からbasal-bolus療法まで幅広いインスリン使用患者でHbA1cは低下した。本研究において、1日のインスリン注射回数とベースラインからのHbA1c低下量に関係を認めないため、内因性インスリン分泌が最も低いと考えられるbasal-bolus療法を受ける患者にもresponderが存在すると考えられ、インスリン注射回数に関係なく、インスリン治療患者にシタグリプチンを併用する場合に臨床的な

効果を予測するには全症例でCPIを測定することが重要であると考えられた。

本研究の限界として、1) 観察期間が12週と比較的短い期間である、2) 対照薬がない後ろ向き試験であるため、今後長期にわたる臨床試験デザイン、さらにプラセボ対照もしくは実薬対照試験が必要である。しかしながら、本研究によりインスリン治療を行っているにも関わらず血糖コントロールに難渋する日本人2型糖尿病患者へのシタグリプチンの併用の臨床的有用性が明らかとなった。

インスリン治療中の2型糖尿病患者におけるシタグリプチン併用は有用であり、有効性の予知因子としてインスリン分泌能を示すCPIが重要である。

文 献

- Herman G, Bergman A, Stevens C, *et al.* Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4612-4619.
- Ahren B. Emerging dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of diabetes. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2008;13:593-607.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-1705.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131-2157.
- Aaboe K, Krarup T, Madsbad S, *et al.* GLP-1: physiological effects and potential therapeutic applications. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:994-1003.
- Lim S, An JH, Khang AR, *et al.* Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study. *Clin Endocrinol.* 2012;77:215-223.
- Kim SA, Shin WH, Lee EH, *et al.* Predictive clinical parameters for the therapeutic efficacy of sitagliptin in Korean type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2011;35:159-165.
- Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvine H, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:167-177.
- Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, *et al.* Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA_{1c} (1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:1145-1152.
- Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, *et al.* Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50:1148-1155.
- 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会, 清野裕, 南條輝志男, ほか. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病.* 2010;53:450-467.
- 浅野貴子, 川村光信, 渡辺孝之, ほか. 2型糖尿病におけるインスリン治療の要否判定の指標としての尿中Cペプチド補正值(UCC)およびCペプチドインデックス(CPI)の有用性. *糖尿病.* 2008;51:759-763.
- 医薬品インタビューフォーム ジャヌビア[®]錠 25 mg, ジャヌビア[®]錠 50 mg, ジャヌビア[®]錠 100 mg. 改訂第13版. 東京: MSD株式会社; 2012. 日本標準商品分類番号: 873969.
- 卯木 智, 江川克哉, 福家智也, ほか. 血糖管理不良インスリン療法患者におけるシタグリプチン追加投与の効果. *Prog Med.* 2012;32:2203-2207.
- de Heer J, Holst JJ. Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1. *Diabetes.* 2007;56:438-443.
- Ozaki N, Shibasaki T, Kashima Y, *et al.* cAMP-GEFII is a direct target of cAMP in regulated exocytosis. *Nat Cell Biol.* 2000;2:805-811.
- Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, *et al.* The cAMP sensor Epac2 is a direct target of anti-diabetic sulfonylurea drugs. *Science.* 2009;325:607-610.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-2653.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-1589.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.
- Hong ES, Khang AR, Yoon JW, *et al.* Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:795-802.
- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, *et al.* Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sita-

- gliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2632-2637.
- 23) Raz I, Hanefeld M, Xu L, *et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:2564-2571.
- 24) Maeda H, Kubota A, Tanaka Y, *et al.* The safety, efficacy and predictors for HbA1c reduction of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95:e20-e22.
- 25) Nomiya T, Akehi Y, Takenoshita H, *et al.* Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95:e27-e28.
- 26) Kirino Y, Kamimoto T, Sato Y, *et al.* Increased plasma dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) activity and decreased DPP IV activity of visceral but not subcutaneous adipose tissue in impaired glucose tolerance rats induced by high-fat or high-sucrose diet. *Biol Pharm Bull*. 2009;32:463-467.
- 27) Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60:1917-1925.
- 28) Aso Y, Ozeki N, Terasawa T, *et al.* Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. *Transl Res*. 2012;159:25-31.

C-PEPTIDE INDEX IS AN IMPORTANT PREDICTOR OF HYPOGLYCEMIC ACTION OF THE CONCOMITANT ADMINISTRATION OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITOR IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS TREATED WITH INSULIN

Kayoko OHNO, Tomoyasu FUKUI, Masako TOMOYASU,
Akiko HIGUCHI, Rika ITO and Tsutomu HIRANO

Department of Internal Medicine, Division of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology,
Showa University School of Medicine

Abstract — Dipeptidyl Peptidase-4 (referred to as DPP-4 hereinafter) inhibitors are a new class of oral diabetes drug with proven effects in selectively inhibiting DPP-4, increasing the concentrations of glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide (incretins), and eliciting a hypoglycemic response (depending on the basal blood glucose level). To date, there is little evidence to suggest that the patient background affects the efficacy of concomitant DPP-4 inhibitor for type 2 diabetes patients treated with insulin. **Methods and Results:** We assessed the background of patients to determine any influence on the efficacy of sitagliptin in addition to insulin for 12 weeks. Forty-nine type 2 diabetes patients undergoing insulin therapy were studied. Sitagliptin, added to the previous medications, significantly reduced HbA1c by -0.26% from baseline after 4 weeks of treatment and by -0.47% after 12 weeks. Reduction in HbA1c showed significant negative correlations with BMI ($r = -0.322$, $p < 0.05$), and C-peptide index (CPI) ($r = -0.533$, $p < 0.0005$). The multiple regression analysis revealed that BMI and CPI were independently associated with a reduction in HbA1c. Serious hypoglycemia or change in body weight was not observed by sitagliptin treatment. **Conclusions:** The concomitant administration of sitagliptin is useful in type 2 diabetes patients treated with insulin. CPI, an index of the insulin secretion capacity, is an important predictor of efficacy of DPP-4 inhibitors.

Key words: Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors, Sitagliptin, type 2 diabetes, insulin therapy

[特別掲載 (査読修正後受理)]