

<特集「腎疾患と移植」>

糖尿病腎症に対する集学的治療

福 井 道 明*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Multimodal Therapy for Diabetic Nephropathy

Michiaki Fukui

*Department of Endocrinology and Metabolism,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

糖尿病腎症による透析患者数は今もなお増加しつつあり、糖尿病は我が国における新規透析導入の原疾患第一位である。糖尿病腎症は、高血糖により惹起されるポリオール経路の活性化、ヘキソサミン経路の亢進、活性酸素種産生の増加、終末糖化産物 (AGE) の蓄積、protein kinase C (PKC) の活性化、レニン・アンジオテンシン系の活性化、腎血行動態の変化、遺伝素因など様々な要因が関与している。近年、厳格な血糖・血圧コントロール、蛋白制限食、脂質管理など集学的な治療により糖尿病腎症を発症・進展させないだけでなく、寛解をきたすことも可能であるといわれている。血圧変動、ビリルビン、アンドロゲン、尿酸、セロトニンなども腎症と関連がある。今後期待される治療標的として、AGEs、酸化ストレス、PKC、炎症、線維化などがある。医師と看護師又は保健師、管理栄養士等が連携して、重点的な医学管理を行うことについて評価を行えば、糖尿病透析予防指導管理料を算定できるようになった。医師と看護師又は保健師、管理栄養士等が連携して腎症予防のための食事・運動療法を含む生活指導を行うことが腎症進展抑制につながると思われる。

キーワード：糖尿病腎症，強化療法，危険因子，治療標的，透析予防。

Abstract

The number of patients with dialysis due to diabetic nephropathy is increasing, and diabetes is the most common origin of newly dialysis patients. Diabetic nephropathy is caused by high glucose mediated various factors such as activation of polyol pathway and hexosamine pathway, increase of oxidative stress, accumulation of AGEs, activation of protein kinase C and rennin-angiotensin system, change of renal circulation, and genetic factors. Recently, intensive therapies, including strict control of blood glucose and blood pressure, restriction of protein intake and lipid control, have been reported to induce not only protection of development and progression of diabetic nephropathy but also remission of diabetic nephropathy. Blood pressure variabilities, androgen, uric acid and serotonin are associated with diabetic nephropathy. Future targets of therapy of diabetic nephropathy include AGEs, oxidative stress, PKC,

平成25年1月7日受付

*連絡先 福井道明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
michiaki@koto.kpu-m.ac.jp

inflammation and fibrosis. Life style instructions, including diet and exercise, by doctors, nurses and nutritionists will lead to protect progression of diabetic nephropathy.

Key Words: Diabetic nephropathy, Intensive therapy, Risk factor, Target of therapy, Protection of dialysis.

はじめに

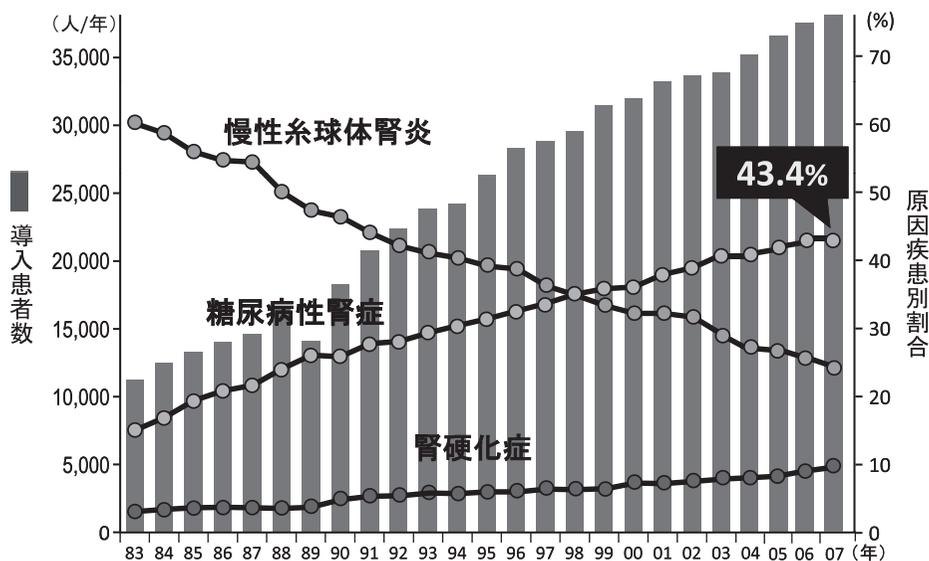
糖尿病腎症は、臨床的には尿蛋白（アルブミン）排泄量と糸球体濾過量で腎症前期、早期腎症期、顕性腎症期、腎不全期、透析療法期に分類される。糖尿病腎症による透析患者数は今もなお増加しつつあり、糖尿病は我が国における新規透析導入の原疾患第一位であり、全体の40%以上を占めている（図1）。さらに透析導入後の5年生存率は約50%と生命予後は不良であるとともに、医療経済的にも大きな負担となっている。糖尿病腎症は、高血糖により惹起されるポリオール経路の活性化、ヘキソサミン経路の亢進、活性酸素種産生の増加、終末糖化産物（AGE）の蓄積、protein kinase C（PKC）の活性化、レニン・アンジオテンシン系の活性化、腎血行動態の変化、遺伝素因など様々な要因が

関与している¹⁾。近年、厳格な血糖・血圧コントロールなど集学的な治療により糖尿病腎症を発症・進展させないだけでなく、寛解をきたすことも可能であるといわれている。本稿では糖尿病腎症に対する集学的な治療について我々のデータも交えて述べる。

腎症分類

糖尿病腎症の病期は、尿蛋白（アルブミン）排泄量とeGFR（Ccr）で分類されているが（表1）、尿蛋白（アルブミン）排泄量とeGFR（Ccr）に乖離が生じる症例がある。

たとえば、正常アルブミン尿でeGFRが60 ml/min/1.73 m²未満の症例、逆に顕性蛋白尿でeGFRが60 ml/min/1.73 m²以上の症例が存在する。問題点は前者を糖尿病腎症と診断して良いかということと、前者は後者より予後（末期腎



日本透析医学会統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の実況(2007年12月31日現在)より作成

図1 透析導入者における原疾患年次推移

表1 糖尿病腎症病期分類

病期	尿蛋白（アルブミン）	GFR（Ccr）
第1期（腎症前期）	正常	正常、ときに高値
第2期（早期腎症期）	微量アルブミン尿	正常、ときに高値
第3期A（顕性腎症前期）	持続性蛋白尿	ほぼ正常
第3期B（顕性腎症後期）	持続性蛋白尿（1g/日以上）	低下（60ml/min以下）
第4期（腎不全期）	持続性蛋白尿	著明低下（sCr上昇）
第5期（透析療法期）		

不全にいたる、あるいは心血管イベントを発症する）が悪いのかということである。

前者は糖尿病腎症というより、動脈硬化に伴う腎硬化症が主因と考えられ、eGFRの低下速度はそれほど速くない。一方、アルブミン尿を有する症例はeGFRの低下速度が速いといわれている²⁾ので集学的な治療が必要となる。

これまで報告された成績のなかで、ADVANCE trialが最も症例数が多く、長期間のトライアルになるが、アルブミン尿とeGFRの低下は各々、心血管イベント・腎イベントの独立した危険因子であることが示されているので、両者とも有用な指標と考えられる。また2012年に発表されたCKD分類ではアルブミン尿とeGFRの値によって分類されるようになった（表2）。

腎症発症・進展予防のための集学的治療

これまでに糖尿病腎症に対して、多くの大規模ランダム化試験が発表され、これらのエビデンスに基づいた治療を行う必要がある。

治療の基本は

1. 厳格な血糖コントロール
2. 血圧コントロール（レニンアンジオテンシン系阻害薬を中心に糸球体高血圧の是正）
3. 蛋白制限食（0.6～0.8 g/kg：標準体重）
4. 脂質管理

である。

厳格な血糖管理によって腎症の発症・進展を阻止または遅延することができることがDiabetes Control and Complications Trial (DCCT), United Kingdom Prospective Study (UKPDS), Kumamoto Studyにより明らかにされた。ADVANCE Trialでは血糖の厳格なコントロール群で、通常治療群に比し、顕性腎症の新規発症、クレアチニン値の倍化、透析導入を有意に抑制した。

抗糖尿病薬のなかでも、チアゾリジン誘導体やGLP-1受容体作動薬は血糖降下作用と独立した腎保護作用を有する。チアゾリジン誘導体はPPAR- γ を介した抗炎症作用でNF- κ B活性を抑制することによって腎保護作用を示す³⁾。GLP-1受容体は腎臓において、糸球体内皮細胞、メサングウム細胞、マクロファージなどに存在する。動物実験においてGLP-1受容体作動薬は炎症を引き起こす重要な因子であるNF- κ B活性を抑制し、マクロファージの浸潤と糸球体の接着因子の発現を抑制した。またTGF- β や酸化ストレスの抑制効果も報告されている。1型糖尿病症例に単独腎移植を施行することにより、10年間血糖値を正常化することにより、既に生じていた糸球体病変が改善することが報告された⁴⁾。

UKPDSのサブ解析で、平均収縮期血圧が低

表2 CKDの重症度分類

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常		微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
			30未満		30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性囊胞腎 腎移植 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常		軽度蛋白尿	高度蛋白尿
			0.15未満		0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

CKD診療ガイド2012 p.3 表2

下するほど腎症を含む血管合併症の発症率は有意に減少したと報告されている。降圧療法の中で、レニンアンジオテンシン系阻害薬が糸球体高血圧の是正を介して、糖尿病腎症の治療薬として有用であることは、多くのエビデンスから明らかにされている。SMART Studyでは日本人2型糖尿病患者において、ARBのバルサルタンがCCBに比し、有意にアルブミン尿を抑制した⁵⁾。最近CCBでもN型あるいはT型チャンネルブロッカーでは輸出細動脈を拡張させることにより糸球体内圧を低下させ、L型チャンネルブロッカーに比し、腎保護作用があるといわれている。

高蛋白食によりグルカゴン、IGF-1、キニンの発現が誘導され腎糸球体輸入細動脈が拡張し、またレニン・アンジオテンシン経路の活性化を介して腎糸球体輸出細動脈が収縮して、結果的に糸球体内圧の増加・糸球体過剰濾過を惹起する(図2)。動物実験において、蛋白制限食により著明な硬化病変の改善を認め、その効果は糸

球体硬化や臓器線維化に重要な役割を担うTGF- β 、platelet-derived growth factor、コラーゲンなど細胞外基質産生を制御する遺伝子発現レベルの低下を伴っていた⁶⁾。上記のように、基礎的検討において蛋白制限食は腎機能保護作用を有する可能性が理論的にも示唆され、多くの臨床的検討がなされてきた。しかし、軽度の蛋白制限食(0.6~0.8 g/kg/day)は、腎疾患の進展抑制に若干の効果はある傾向を示すものの、これまでの臨床成績はこれら基礎的検討で認められたほどのインパクトを腎機能保護の臨床的視点でもたらしてきたわけではなく、今後さらなる大規模臨床研究の結果が待たれる。

酸化LDLは糸球体へのマクロファージ侵入を促進し、メサンギウム細胞の泡沫化、炎症性サイトカイン放出によりメサンギウム基質を増生させ、糸球体硬化をひきおこす(図3)。したがってHMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンによるLDLコレステロール低下は腎保護作用をもたらす。さらにスタチンはRho/Rhoキ

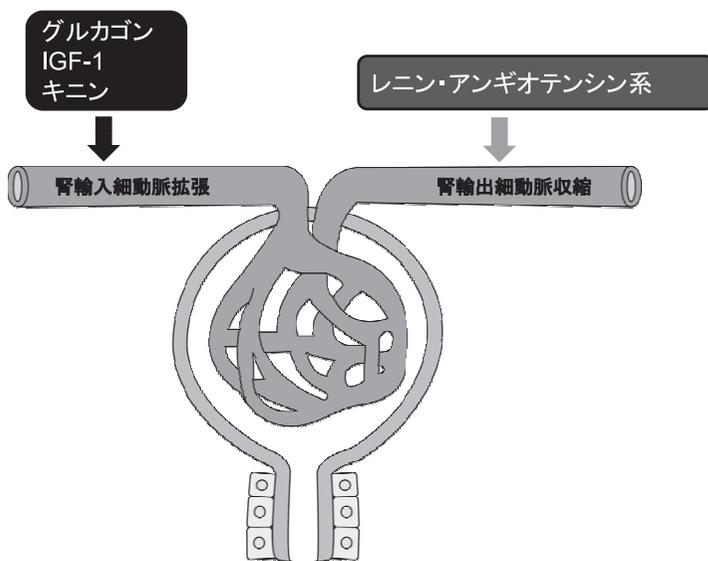
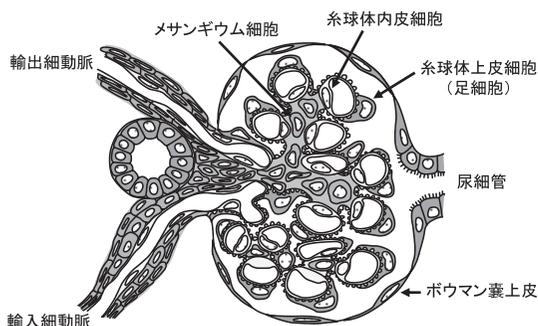


図2 高蛋白食による球体高血圧発生機序

● 腎糸球体の構造(模式図)



● 高脂血症の腎障害進展に対する関与

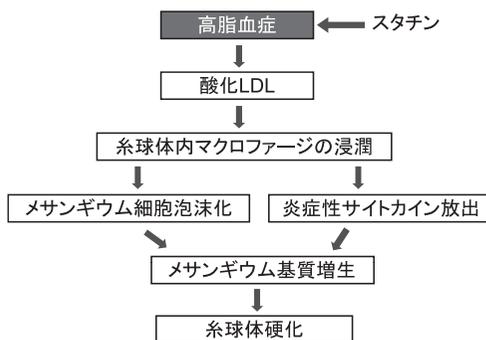


図3 高脂血症による腎症発症メカニズム

ナーゼを介した抗炎症作用による独立した腎保護効果をもたらす。スタチンを糖尿病モデル動物に投与することによりNF- κ B活性と酸化ストレスの抑制による腎保護作用も報告されている⁷⁾。

腎症に関与する因子

腎症発症・進展予防のための集学的治療として厳格な血糖・血圧コントロール，蛋白制限食，

脂質管理が重要であるが，その他にも腎症に関与する因子を我々は模索してきた。腎症のリスク因子として，外来血圧よりも家庭血圧（早朝，就寝時）のほうが関与が強く，また血圧値のみならず血圧の変動（外来・家庭）が腎症に寄与していることを明らかにした⁸⁾⁹⁾。

さらに抗酸化物質であるビリルビン，副腎アンドロゲン，尿酸，セロトニンなども腎症と関連があることを見出した。体質性黄疸である

Gilbert 症候群の患者は血管障害が少ないことが報告され、我々も血清ビリルビン値とアルブミン尿の関係性を調査したところ、有意な負の相関を認め¹⁰。副腎アンドロゲンである血清 Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) 値とアルブミン尿も有意な負の相関を認め、前向き研究でも血清 DHEA-S 値がアルブミン尿の予知因子となった¹¹。高尿酸血症は痛風発作をおこすだけでなく、腎症のリスク因子ともなる。また高尿酸血症は腎症の結果でもあるが、腎症の原因ともなると報告されている。実際尿酸の産生を抑制する薬剤や、排泄を促進する薬剤により介入することで、腎症の進展を抑制したという報告がある。ただしこれらの薬剤そのものに腎保護作用があるともいわれている。血小板より放出されたセロトニンは血小板を凝集させたり、血管平滑筋を収縮させたりして、末梢動脈の血流不全に関与しているが、腎のメサンギウム細胞にもセロトニン受容体が存在し、腎症にも関与している。セロトニンの代謝産物である 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) 値とアルブミン尿は負の相関があり¹²、セロトニン受容体拮抗薬であるサルボグレラートを投与にてアルブミン尿が減少すると報告されている。

今後期待される治療標的

1. AGEs

AGEs は、タンパク質のアミノ基が非酵素的に糖化修飾を受けることによって生じる。AGEs による臓器障害は、細胞内外のタンパクの修飾・架橋による直接の機能障害と、AGEs をリガンドとして認識する細胞表面の種々の受容体を介して生じる酸化ストレス、サイトカイン放出などによる細胞障害の 2 つの経路があると考えられている。In vitro の解析では、AGEs は糸球体メサンギウム細胞の増殖を抑制し、TGF- β などの増殖因子を介して IV 型コラーゲン産生を助長する。ヒトにおいても、進行した糖尿病性腎症患者の糸球体メサンギウム領域の結節性病変部位への蓄積が示されている。さらに AGEs 生成阻害剤 (aminoguanidine など) により、糖尿病モデル動物において、糖尿病性腎

症進展が抑制されるとの報告も多くなされており、AGEs 阻害治療の有用性が期待されている。一方、AGEs 受容体のノックアウトマウスでは、 β 細胞機能不全糖尿病モデル動物との交配により誘発された糖尿病において、糸球体肥大、糸球体硬化、アルブミン尿、クレアチニン上昇などの腎症の進行が有意に遅延したと報告されている¹³。

2. 酸化ストレス

高グルコース下の細胞において、グルコースの自動酸化、糖化タンパク (AGEs) 産生、グルタチオンサイクル障害、ヘキサミン経路充進、PKC 活性化、ミトコンドリア電子伝達系からのスーパーオキシド産生などによって酸化ストレスが増加することが知られている。酸化ストレスは、活性酸素種による脂質やタンパク質、核酸などの細胞構成要素の酸化を介した直接の細胞機能障害のほかに、レドックス感受性が高い NF- κ B などの転写因子の細胞内分布や活性の制御を介して monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) や iNOS, laminin, TGF- β などの遺伝子発現を変化させ、糖尿病腎合併症の発症に密接に関連することが示されている。

酸化ストレスの消去による糖尿病性腎症治療の可能性が多くの動物実験から示されている。ビタミン E、タウリン、 α リポ酸などの抗酸化作用を有する種々の薬剤により糖尿病モデル動物での腎症が改善することが示されているほか、Hamada らは還元酵素 thioredoxin1 のトランスジェニックマウスを用いた糖尿病モデルにおいて、腎臓での酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) 含量の低下とともに、アルブミン尿、糸球体肥大、尿細管障害が抑制されることを報告している¹⁴。ヒト糖尿病性腎症において、ビタミン E、N-acetylcysteine などの抗酸化剤による治療の試みがなされているが、その効果については十分に証明されていない。

3. PKC

糖尿病腎症の発症機序として、PKC 活性化の関与を示す成績が集積されている。高血糖状態では、細胞内に過剰に取り込まれたグルコー

スの代謝産物により de novo の diacylglycerol (DAG) 合成が起こり、PKC が活性化されると考えられている。この de novo の DAG 合成反応はポリオール経路での sorbitol の生成過程における NADH/NAD⁺ 比の増加によって促進されることも知られている。

PKC- β 特異的阻害剤投与により、STZ 誘発糖尿病モデルラットで認められる腎糸球体 PKC- β 活性化ならびに糸球体濾過値尿アルブミン排泄が改善すること、また、糸球体における TGF- β 、IV 型コラーゲンなどの遺伝子発現が抑制されることが報告されている¹⁵⁾。ヒト糖尿病性腎症に対する PKC- β 特異的阻害剤の有効性を示す報告もある。

4. 炎症

糖尿病腎症の腎組織にはマクロファージを中心とする炎症細胞浸潤が認められる。MCP-1 などのケモカイン、intercellular adhesion-molecule-1 (ICAM-1) などの細胞接着分子、cyclooxygenase-2 (COX-2) などの酵素、interleukin (IL)-1, -18, TNF- α などの炎症性サイトカインの発現亢進などを伴っており、糖尿病腎症の成因には炎症が関与すると考えられている。ヒト糖尿病腎症において、炎症性サイトカインを標的とする治療の有用性が示されている。

5. 線維化

TGF- β は、メサンギウム細胞外マトリックスの集積、尿管細胞にみられる上皮間質移行に関与している。TGF- β 阻害薬は動物レベルで細胞外基質の抑制効果など組織的な改善を認めたが、アルブミン尿の減少効果は認めなかった¹⁶⁾。TGF- β のほかに肝細胞増殖因子 (HGF)、Connective tissue growth factor (CTGF)、Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) が動物モデ

ルでは細胞外基質の抑制効果を認め、CTGF 阻害薬の臨床に向けた開発が進められている。

糖尿病透析予防指導管理料

透析患者数が増加している中、透析導入患者の原疾患は糖尿病腎症が最も多くなっており、これらに係る医療費も増加していることを勘案し、糖尿病患者に対し、外来において、医師と看護師又は保健師、管理栄養士等が連携して、重点的な医学管理を行うことについて評価を行えば、糖尿病透析予防指導管理料として 350 点算定できるようになった。

算定要件としては HbA1c が 6.1% (JDS 値) 以上、6.5% (国際標準値) 以上または内服薬やインスリン製剤を使用している外来糖尿病患者であって、糖尿病腎症第 2 期以上の患者 (透析療法を行っている者を除く) に対し、透析予防診療チームが透析予防に係る指導管理を行った場合である。医師と看護師又は保健師、管理栄養士等が連携して腎症予防のための食事・運動療法を含む生活指導を行うことが腎症進展抑制につながると思われる。

ま と め

糖尿病腎症の発症進展阻止とともに寛解を目指すことが治療目標となる。このためには、厳格な血糖コントロール、血圧コントロール (レニンアンジオテンシン系阻害薬を中心に糸球体高血圧の是正)、蛋白制限食 (0.6~0.8 g/kg: 標準体重)、脂質管理など集学的な治療が必要となる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文

献

- 1) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414: 813-820.
- 2) Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, Krolewski AS. Microalbu-

minuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1353-1361.

- 3) Ohga S, Shikata K, Yozai K, Okada S, Ogawa D, Usui H, Wada J, Shikata Y, Makino H. Thiazolidinedione

- ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF-kappaB activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1141-F1150.
- 4) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
 - 5) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 2007; 30: 1581-1583.
 - 6) Fukui M, Nakamura T, Ebihara I, Nagaoka I, Tomino Y, Koide H. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 224-234.
 - 7) Usui H, Shikata K, Matsuda M, Okada S, Ogawa D, Yamashita T, Hida K, Satoh M, Wada J, Makino H. HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 265-272.
 - 8) Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Tanaka M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res* 2011; 34: 1271-1275.
 - 9) Okada H, Fukui M, Tanaka M, Matsumoto S, Mineoka Y, Nakanishi N, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* in press.
 - 10) Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, Hasegawa G, Nakamura N. Relationship between serum bilirubin and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008; 74: 1197-1201.
 - 11) Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Hasegawa G, Yoshikawa T. Association between urinary albumin excretion and serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration in male patients with type 2 diabetes: a possible link between urinary albumin excretion and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 2893-2897.
 - 12) Fukui M, Ose H, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Association between urinary albumin excretion and plasma 5-hydroxyindole-3-acetic acid concentration in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2649-2651.
 - 13) Myint KM, Yamamoto Y, Doi T, Kato I, Harashima A, Yonekura H, Watanabe T, Shinohara H, Takeuchi M, Tsuneyama K, Hashimoto N, Asano M, Takasawa S, Okamoto H, Yamamoto H. RAGE control of diabetic nephropathy in a mouse model: effects of RAGE gene disruption and administration of low-molecular weight heparin. *Diabetes* 2006; 55: 2510-2522.
 - 14) Hamada Y, Miyata S, Nii-Kono T, Kitazawa R, Kitazawa S, Higo S, Fukunaga M, Ueyama S, Nakamura H, Yodoi J, Fukagawa M, Kasuga M. Overexpression of thioredoxin1 in transgenic mice suppresses development of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1547-1557.
 - 15) Koya D, Jirousek MR, Lin YW, Ishii H, Kuboki K, King GL. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 115-126.
 - 16) Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-De La Cruz MC, Hong SW, Isono M, Chen S, McGowan TA, Sharma K. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8015-8020.

著者プロフィール



福井 道明 Michiaki Fukui

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・講師

略歴：1990年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1990年5月 京都府立医科大学第一内科

1992年4月 明治鍼灸大学附属病院内科助手

1994年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学

1998年4月 綾部市立病院内科医長

2000年4月 大阪鉄道病院血液内分泌内科医長

2004年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌機能制御学助手

2009年4月 現職

京都府立医科大学附属病院栄養管理部副部長（兼任）

2010年6月～8月 米国マサチューセッツ医科大学医学部客員教授（兼任）

専門分野：糖尿病学，内分泌学，代謝学，抗加齢医学

- 主な業績：1. Fukui M, Ushigome E, Tanaka M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, Ohnishi M, Oda Y, Hasegawa G, Nakamura N. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* in press
2. Fukui M, Tanaka M, Toda H, Okada H, Ohnishi M, Mogami S, Kitagawa Y, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Andropausal symptoms in men with type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2012; 29: 1036-1042.
3. Fukui M, Tanaka M, Toda H, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Imai S, Nakamura N. High plasma 5-hydroxyindole-3-acetic acid concentration in subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2012; 35: 163-167.
4. Fukui M, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Imai S, Fujinami A, Ohta M, Obayashi H, Nakamura N. Serum allograft inflammatory factor-1 is a novel marker for diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 146-150.
5. Fukui M, Tanaka M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Imai S, Nakamura N. Toe-brachial index is associated more strongly with albuminuria or glomerular filtration rate than ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2012; 35: 745-749.
6. Fukui M, Tanaka M, Toda H, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Imai S, Fujinami A, Ohta M, Nakamura N. The serum concentration of allograft inflammatory factor-1 is correlated with metabolic parameters in healthy subjects. *Metabolism* 2012; 61: 1021-1025.
7. Fukui M, Tanaka M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nishimura M, Iwamoto N, Ono T, Imai S, Nakamura N. Low serum bilirubin concentration in haemodialysis patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2011; 28: 96-99.
8. Fukui M, Tanaka M, Toda H, Senmaru T, Sakabe K, Ushigome E, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Imai S, Nakamura N. Risk factors for development of diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: e15-18.
9. Fukui M, Tanaka M, Okada H, Iwase H, Mineoka Y, Senmaru T, Ohnishi M, Mogami SI, Kitagawa Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Five-item version of the international index of erectile function correlated with albuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 991-997.
10. Fukui M, Senmaru T, Hasegawa G, Yamazaki M, Asano M, Kagami Y, Ishigami A, Maruyama N, Iwasa K, Kitawaki J, Itoh Y, Okanoue T, Ohta M, Obayashi H, Nakamura N. 17 β -estradiol attenuates saturated fatty acid diet-induced liver injury in ovariectomized mice by up-regulating hepatic senescence marker protein-30. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415: 252-257.