

<特集「動脈硬化症の早期発見と治療」>

糖尿病患者における動脈硬化の リスク管理と動脈硬化の評価

福井 道明, 長谷川剛二, 中村 直登

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学*

Risk Control and Evaluation of Atherosclerosis in Patients with Diabetes

Michiaki Fukui, Goji Hasegawa and Naoto Nakamura

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

抄 録

心血管疾患を有する糖尿病患者は増加しており, 糖尿病患者において心血管疾患は長期予後を決定する因子として非常に重要である. 2型糖尿病患者はインスリン抵抗性に基づく高血圧, 脂質異常症などの動脈硬化のリスクファクターを重複して有することが多く, こうした代謝異常が重複することは動脈硬化を相乗的に促進する. 糖化, 酸化ストレス, 凝固系の亢進などが動脈硬化に寄与する. 食後高血糖は重要な動脈硬化促進因子で血管内皮障害や炎症を引き起こす. 女性のみならず男性においても性ホルモンの低下は動脈硬化を促進する. 2型糖尿病患者において心血管イベントの発症を予防するためには, 動脈硬化を早期より評価し, 血糖コントロールのみならず血圧や脂質異常にも積極的に介入することが必要である.

キーワード: 糖尿病, 動脈硬化, 高血圧, 脂質異常.

Abstract

The number of diabetic patients with cardiovascular disease (CVD) is increasing. CVD is the primary cause of mortality and morbidity in patients with diabetes, and several risk factors, including hypertension and dyslipidemia, have been shown to accelerate the progression of CVD. Increased glycation, oxidative stress, protein kinase C and coagulative activity may contribute to progression of atherosclerosis in patients with diabetes. Postprandial hyperglycemia is an important factor for progression of atherosclerosis due to direct endothelial injury and induction of inflammation. Hormonal deficiency for men as well as women also contributes to progression of atherosclerosis. Early evaluation of atherosclerosis and treatment against hyperglycemia, especially postprandial hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia would be needed to prevent atherosclerosis in patients with diabetes.

Key Words: Diabetes mellitus, Atherosclerosis, Hypertension, Dyslipidemia.

はじめに

糖尿病患者は現在も増加の一途をたどり、その数は2010年には1000万人を超えるといわれている。2型糖尿病患者においては粥状硬化が非糖尿病患者の約2~4倍の頻度で出現し、心血管疾患は長期予後を決定する因子として非常に重要である。2型糖尿病患者はインスリン抵抗性に基づく高血圧、脂質異常症などの動脈硬化のリスクファクターを重複して有することが多く、こうした代謝異常が重複することは動脈硬化を相乗的に促進する。したがって2型糖尿病患者において心血管イベントの発症を予防するためには、血糖コントロールのみならず、血圧や脂質などの管理も重要となる。また動脈硬化疾患のハイリスクである2型糖尿病患者の心血管イベントの発症を予防するためには、動脈硬化の程度を早期より評価することも重要であり、我々が日常臨床で施行している評価法についても述べる。

糖尿病領域の主要な疫学臨床研究

まず1990年頃に発表されたのは、世界的な大規模臨床試験であるDCCT (Diabetes Control and Complication Trial)¹⁾やUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)³³⁾であ

る(図1)。いずれの介入試験においても厳格な血糖コントロールは網膜症や腎症などの細小血管障害の発症リスクを軽減させることが証明された。しかし、その後UKPDS 35ではHbA1cを厳格に低下させても、心筋梗塞や脳梗塞などの大血管障害の発症は、細小血管障害ほどには抑制できないという結果が報告された³⁾。またFinnish Studyでは心筋梗塞の発症率は糖尿病患者で初発、再発ともに非糖尿病患者より有意に高く、糖尿病患者の初発は非糖尿病患者の再発率と同程度に高いことが明らかにされた⁴⁾。さらにその後、DECODE study⁵⁾やFunagata Study⁶⁾で空腹時血糖よりも糖負荷後血糖のほうが心血管死や総死亡と強く関連することが報告された。そしてSTOP-NIDDM⁷⁾で食後血糖を改善することによって、心血管イベントの発症を抑制できたと発表された。またDPP (Diabetes Prevention Program)⁸⁾では、インスリン抵抗性を改善する治療により糖尿病の発症を抑制でき、UKPDS 34⁹⁾やPROactive¹⁰⁾ではインスリン抵抗性を改善する治療により大血管障害の発症を抑制できることが証明された。2008年の米国糖尿病会議(ADA)でいずれも10000人を超える2つの大規模臨床研究ADVANCEとACCORD試験の結果が報告され注目をあびた。血管障害のリスクの高い症例に対して、厳格な

1970	UGDP	[Diabetes,19 (Suppl 2),747,1970]
1993	DCCT	[NEJM,329,977,1993]
1995	Kumamoto Study	[Diabetes Res. Pract.,28,103,1995]
1998	UKPDS 33	[Lancet,352,837,1998]
	UKPDS 34	[Lancet,352,854,1998]
	Finnish Study	[NEJM,339,229,1998]
1999	DECODE Study	[Lancet,354,617,1999]
	Funagata Study	[Diabetes Care,22,920,1999]
2000	UKPDS 35	[BMJ,321,405,2000]
2002	STOP-NIDDM	[Lancet,359,2072,2002]
2004	MeRIA ⁷⁾	[Eur Heart J,25,10,2004]
2005	DPP	[Diabetes,54,1150,2005]
	PROactive	[Lancet,366,1279,2005]
	DCCT/EDIC	[NEJM,353,2643,2005]

図1 糖尿病領域の主要な疫学臨床研究

血糖管理が大血管障害、細小血管障害、総死亡を抑制することができるかを評価した臨床研究である。ADVANCE 試験においては、厳格治療群で標準治療群に比し、有意に細小血管イベントを抑制することができた¹¹⁾。しかし大血管イベントや総死亡では両群間に有意差がなかった。一方 ACCORD 試験においては、大血管イベントでは両群間に有意差がなかっただけでなく、総死亡が厳格治療群で標準治療群に比し有意に多く、厳格な血糖管理が総死亡をむしろ増やすのではないかと報じられた¹²⁾。この ADVANCE と ACCORD 試験の違いは何かというと、ADVANCE 試験では厳格治療群でも HbA1c の低下率は 6 ヶ月で 0.5% とゆっくり低下させているのに比し、ACCORD 試験ではリスクの高い症例に対して 4 ヶ月で 1.4% と比較的低下のスピードが速かったこと。またそのために ACCORD 試験では厳格治療群で標準治療群に比し、低血糖の頻度が高く、体重増加を認めたことである。したがって厳格な血糖管理が悪いのではなく、低血糖や体重増加をきたすことなくゆっくりと血糖値を下げていくことが、特にリスクの高い症例では重要であるといえる。また 2008 年に UKPDS80 が *New England Journal of Medicine* に発表され、UKPDS 試験終了後 10 年間フォローアップしたところ試験期間中厳格な血糖管理をした群では、大血管イベントの発症率が有意に低下した¹³⁾。これは Legacy effect と称され、早期から厳格な血糖管理をすることは細小血管障害のみならず大血管障害をも抑制することが証明された。

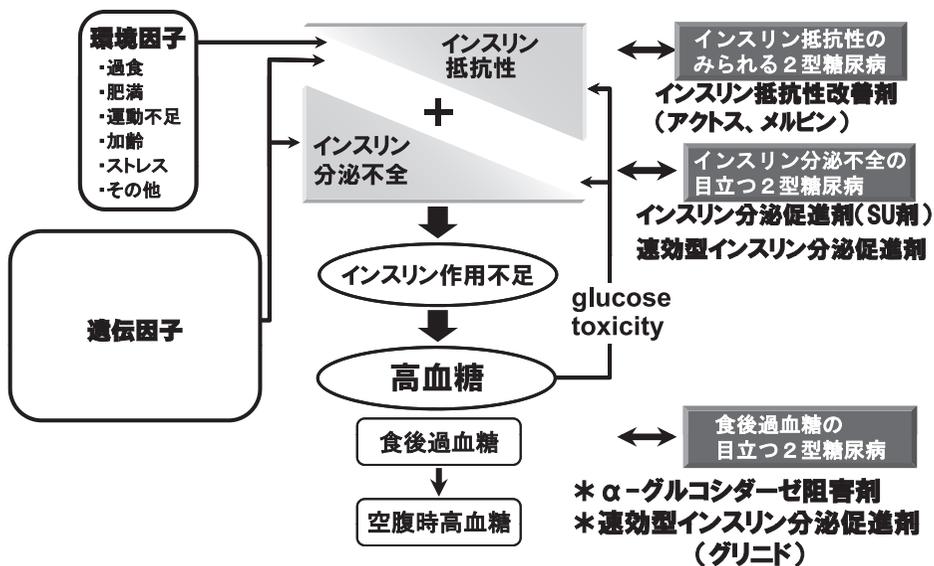
大血管障害発症進展予防のための リスク管理

糖尿病患者の動脈硬化を予防するには、血糖コントロールのみならず糖尿病に合併する高血圧や脂質異常症にたいしても積極的に介入する必要がある

軽症糖尿病においても食後高血糖を厳格にコントロールすることが必要である。そのためにはまず空腹時血糖や HbA1c のみを測定するのではなく随時血糖測定やブドウ糖負荷試験を

積極的に行い食後高血糖を見逃さないことが重要であると思われる。そして食事・運動療法の徹底や肥満の解消などの生活指導や、食後高血糖改善剤である α グルコシダーゼ阻害剤や速効型インスリン分泌促進剤であるグリニド系薬剤を単独あるいは併用することにより積極的に食後高血糖を改善することなど、病態に応じた治療をすることが重要である (図 2)。最近グライセミック・インデックス (GI) を用いた栄養指導が日本でも海外でも見直されている¹⁴⁾。これは 1981 年にカナダの Jenkins 博士らが発表したもので、ブドウ糖を摂取した時の血糖曲線下面積を 100 として、同じグラム数の炭水化物を含む食品の同比率を数値化したもので、この数字が低いものは血糖値が上昇しにくいのでインスリン分泌は過剰にならず内臓脂肪が蓄積しにくいといわれている。GI 値の高いものとしては食パン [95]、うどん [80]、白米 [70]、バナナ [63] などがある。それに対して GI 値の低いものは、全粒粉パン [35]、パスタ [65]、玄米 [50]、リンゴ [39] などである。2009 年に日本でも発売予定のインクレチン製剤は血糖に応じてインスリン分泌を促進する薬剤であり、低血糖のリスクを少なく食後血糖を低下させてくれる。インクレチンは膵 β 細胞の分化・誘導促進、アポトーシス抑制作用にて膵 β 細胞を増殖させたり、視床下部の摂食中枢に作用し、食欲を低下させ、体重減少をもたらす。また胃内容物の排出低下作用にて、食後高血糖を改善したり、筋肉・肝臓・脂肪細胞に作用し、インスリン抵抗性を改善するなど、非常に多彩な作用をもち、期待できる薬剤である¹⁵⁾ (図 3)。さらには食後血糖値を低下させるため、超速効型インスリンなども必要に応じて使用する。

UKPDS 35 において新規に発症した 2 型糖尿病患者に対し厳格な血糖コントロールで最小血管障害は約 37% 減少したものの、心血管系疾患の減少はわずかであった。しかし高血圧を伴った患者で降圧療法を厳格にした群では、心筋梗塞が約 21%、脳血管障害が約 44% も減少した³⁾。血糖コントロールのみならず血圧コントロールも大血管障害を減少させるためには非常に重要



岩本安彦：医学のあゆみ,188(5),472,1999. (一部改変)

図2 2型糖尿病の成因と病態

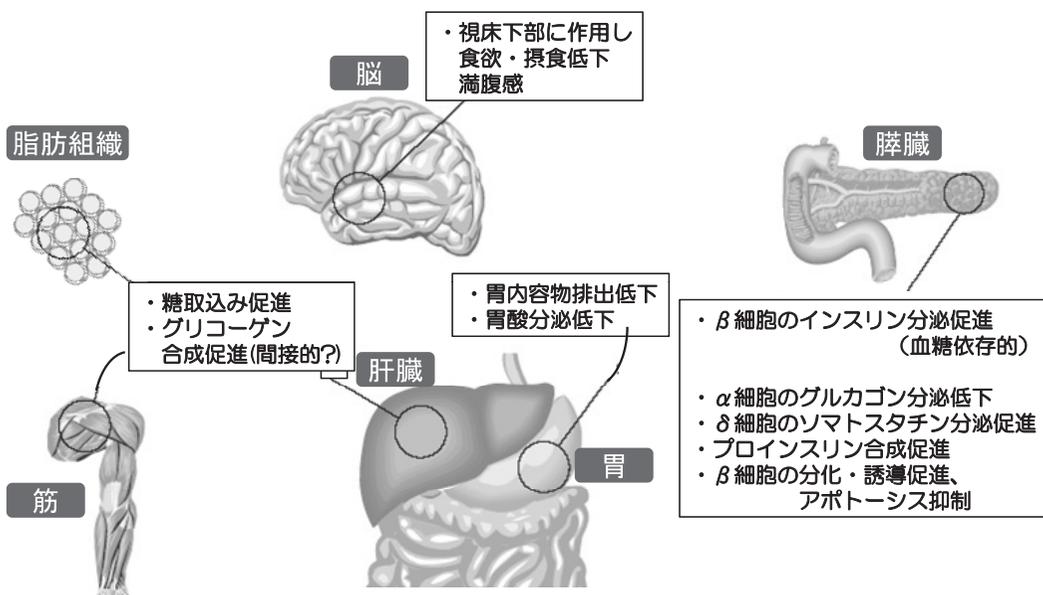


図3 インクレチン (GLP-1) の多様な作用 (文献15より引用改変)

であると思われる。2009年に高血圧治療ガイドラインが発表され、糖尿病患者の降圧目標は130/80 mmHg未滿とされている。さらにこのガイドラインでは家庭血圧の重要性が説かれ、糖尿病患者の家庭血圧の降圧目標は125/75 mmHg未滿とされた。また降圧剤の選択にあたっては腎や心保護作用のあるアンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACE-I)やアンギオテンシンII受容体拮抗剤(ARB)が第一選択とされている。それでも十分な降圧がえられない時は長時間作用型Ca拮抗剤あるいは少量の利尿剤を使用することが推奨された(図4)。

2007年に日本動脈硬化学会が発表した動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは、糖尿病があれば他の主要冠危険因子(加齢, 高血圧, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低HDLコレステロール血症)の数にかかわらず脂質の管理目標値は総コレステロール<200 mg/dL, LDLコレステロール<120 mg/dL, HDLコレステロール \geq 40 mg/dL, triglyceride<150 mg/dLとされている(図5)。UKPDSにおいてもJDCS(Japan Diabetes

Complications Study)においてもLDLコレステロールが最も有意な虚血性心疾患の危険因子といわれている¹⁶⁾¹⁷⁾。LDLコレステロールを積極的にさげるためにはスタチン系の薬剤が有効である。スタチン系薬剤の一つであるプラバスタチンはコレステロール低下作用の他に抗炎症作用, 抗酸化作用, 血栓形成改善作用, 血管内皮細胞機能障害の改善作用やプラークの安定化などの多面的作用にて心血管イベントを抑制したという大規模臨床試験の結果が報告されている¹⁸⁾。JDCS5年次の中間報告でLDLコレステロール>100 mg/dLではLDLコレステロールが低いほど冠動脈疾患の危険率は低下すると報告されている¹⁹⁾。糖尿病患者の冠動脈イベント発症においてLDLコレステロール高値の次に重要な因子としてはHDLコレステロールが低値であることである。さらに最近ではLDLコレステロールとHDLコレステロールの比(L/H)が低値であるほど冠動脈のプラークは退縮するといわれている。ロスバスタチンを用いた大規模臨床試験のメタ解析にてL/Hが1.5以下であ



図4 JSH 高血圧治療ガイドライン 2009

リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値(mg/dL)		
		LDL-C以外の 主要危険因子*	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後、薬物治療の 適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
二次予防 生活習慣の改善とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100		

脂質管理と同時に他の危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

* LDL-C以外の主要危険因子

加齢(男性≥45歳、女性≥55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症(<40mg/dL)
・糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーⅢとする。

〔日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版〕

図5 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007

ばプラークは退縮するというデータが出された。したがって冠動脈イベントの一次予防の患者で糖尿病を合併しているようなリスクの高い患者や二次予防の患者では動脈硬化性疾患診療ガイドラインの目標値を達成したうえで、L/Hを1.5以下にすることが推奨されている。京都府立医大でも生化学検査結果にこのL/Hが算出されるようになり正常値は2.0以下となっている。コレステロール管理には抗酸化作用を有するプロブコール、インスリン抵抗性改善作用も有すると最近いわれているコレステミド、さらには食後高脂血症も改善するといわれているエゼチミブを単独使用あるいはスタチンと併用する。糖尿病患者ではコレステロールのみならず中性脂肪が高値の患者も多くフィブラート系やEPA系の薬剤をも積極的に投与する必要がある。また既に動脈硬化が進展している患者のみならず予防も含めて抗血小板剤の投与も考慮すべきであると思われる。

性ホルモンと動脈硬化

閉経後女性では閉経前女性より冠動脈疾患の発生率は高いとされている。つまり女性においてはエストロゲンの低下が動脈硬化の進展に関与する。男性においても男性ホルモンであるテストステロンや副腎アンドロゲンであるDehydroepiandrosterone (DHEA)の低下がインスリン抵抗性、動脈硬化の進展に関与すると報告されている²⁰⁻²³⁾。我々も外来通院中の男性2型糖尿病患者の血清テストステロン値やDHEA sulfate (DHEA-S) 値を測定し、頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度(IMT)、プラーク・スコア(PS)との関係を調査した²⁴⁾²⁵⁾。その結果血清テストステロン値やDHEA-S値はIMTやPSと有意な逆相関を認めた。男性2型糖尿病患者において男性ホルモン値が低値であることは動脈硬化を促進する一因であると考えられた。また糖尿病性腎症のみならず心血管イベントのリスクマーカーといわれている尿中微量アルブミン排泄量と血清DHEA-S値とも有

意な逆相関があることも我々は報告している²⁶⁾。

これらのホルモンの低下は体脂肪の増加，筋肉量の減少，凝固系の亢進，血管内皮細胞障害や機能障害をもたらすインスリン抵抗性や動脈硬化を促進するとされている。またこれらのホルモンは20歳台をピークに漸減するといわれているが，糖尿病患者では非糖尿病患者に比し低値であることを我々は報告しており²⁷⁾ 糖尿病患者の動脈硬化進展に寄与しているものと思われる。

動脈硬化の評価

糖尿病患者は動脈硬化のハイリスク群であるため，日常臨床で常に動脈硬化を評価しなければならない。まず身体所見として足のチェックは重要であり，足背動脈や後頸骨動脈を触知し，足の温度もみる。また頸動脈の雑音を聴取する。さらに単純X線で動脈の石灰化や，心電図で虚血性変化をチェックする。生理検査としては，スクリーニングとして脈波伝播速度(PWV)や足首上腕血圧比(ABI)を測定する。ただし，糖尿病患者では，下肢動脈の中膜石灰化により，ABIは異常値を示さない(偽正常化)ことがあるので，足趾上腕血圧比(TBI)を測定するほうが好ましい。頸動脈エコーは，内膜中膜肥厚度，プラーク(性状，スコア)，狭窄などを評価でき，全身の血管の動脈硬化度を評価する非侵襲的な検査として優れている。また脳血管障害・閉塞性動脈硬化症を評価するために，MRIやMRAを施行する。冠動脈疾患を疑う場合はCAGを循環器内科で施行していただくが，心筋梗塞は不安定プラークの破裂により生じ，不安定プラーク破裂部位はその70%が狭窄度50%未満の軽度狭窄の部位に発生することが知られている(狭窄度50%未満では，胸部症状に乏しく，運動負荷試験でも虚血の証明は困難)。そこで冠動脈疾患のリスクの高い症例にはまずMSCT(MultiSlice Computed Tomography)を施行する。MSCTは冠動脈の狭窄度だけでなく，冠動脈の壁の性状をも評価できる。我々はMSCTにて，有意狭窄を認めない症例でも，不

安定病変の可能性のあるPositive Remodelingを有している群では心血管疾患のリスクマーカーとされている高感度CRPが上昇していることを発表した²⁸⁾。また本学放射線診断治療学の西村恒彦教授を代表研究者とし，虚血性心疾患において心電図同期心筋SPECT検査を用いたJ-ACCESS studyが2008年に発表された²⁹⁾。これは全国117施設において負荷心筋SPECTを施行した虚血性心疾患4629症例の3年間における追跡調査であり，この研究は症例数の多さだけでなく，回収率が95.2%と非常に高く，価値のある研究である。この研究において，心事故発生の有意な因子は負荷時血流欠損像(SSS)，年齢，収縮末期容積，そして糖尿病であった。そこでこのJ-ACCESS studyは2型糖尿病患者における無症候性心筋虚血の評価(J-ACCESS II)に発展した。ハイリスクの糖尿病患者513症例を3年間追跡した研究である。この研究で，SSSが9以上の症例は有意に心事故を発生した。そこで，この研究よりSSSが9以上の症例を予測する因子の解析が行われており，この結果を待って今後心事故を予防するために，対象となる症例において積極的に負荷心筋SPECTを施行していくことが望ましいと考える。

ま と め

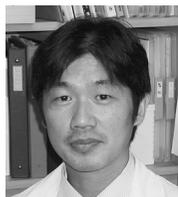
糖尿病患者の数は年々増加しそれに伴い大血管障害の発症も増加しており，医学的にも社会的にも問題となっている。糖尿病患者を治療する際に大血管障害を予防するためには，血糖(特に食後血糖)のみならず，血圧，脂質も積極的に管理する必要がある。また動脈硬化疾患のハイリスクである2型糖尿病患者の心血管イベントの発症を予防するためには，動脈硬化の程度を早期より評価することも重要である。食事・運動療法などの生活指導をしたうえで薬剤の投与が必要な場合は血糖，血圧，脂質低下作用の他に抗動脈硬化作用などの多面的作用をもつ薬剤を選択することも重要になってくる。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- 2) 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: 837-853.
- 3) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
- 4) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- 5) Glucose tolerance and mortality; comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
- 6) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
- 7) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
- 8) Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; 54: 1150-1156.
- 9) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- 10) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
- 11) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- 12) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- 13) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
- 14) Jenkins DJ, Wolever TM, Buckley G, Lam KY, Giudici S, Kalmusky J, Jenkins AL, Patten RL, Bird J, Wong GS. Low-glycemic-index starchy foods in the diabetic diet. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 248-254.
- 15) 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.
- 16) 曾根博仁, 水野佐智子, 大橋靖雄, 齋藤 康, 井藤英喜, 吉村幸雄, 山下英俊, 清野弘明, 松岡健平, 山崎義光, 片山茂裕, 赤沼安夫, 山田信博, JDCS グループ. Japan Diabetes Complications Study (JDCS) の中間報告. *Diabetes Frontier* 2003; 14: 445-450.

- 17) Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-828.
- 18) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- 19) 曾根博仁, 山田信博, JDCS グループ. 糖尿病における動脈硬化症予防のためのトータルケア Japan Diabetes Complication Study (JDCS) 中間結果より. *最新医学* 2004; 59: 99-105.
- 20) Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 682-685.
- 21) Fukui M, Koyama M, Nakagawa Y, Itoh Y, Nakamura N, Kondo M. Castration and diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1032-1033.
- 22) Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Ciswicka-Sznajderman M, Srzednicki M, Soszynski P, Biernacka M, Woroszylska M, Ruzyllo W, Sadowski Z. Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1989; 79: 197-203.
- 23) Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3632-3639.
- 24) Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C, Ichio N, Wada K, Hasegawa G, Yoshikawa T. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1869-1873.
- 25) Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Yoshida M, Hirata C, Wada K, Hasegawa G, Yoshikawa T. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2005; 181: 339-344.
- 26) 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.
- 27) Fukui M, Soh J, Tanaka M, Kitagawa Y, Hasegawa G, Yoshikawa T, Miki T, Nakamura N. Low serum testosterone concentration in middle-aged men with type 2 diabetes. *Endocr J* 2007; 54: 871-877.
- 28) Tanaka M, Tomiyasu K, Fukui M, Akabame S, Kobayashi-Takenaka Y, Nakano K, Kadono M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Evaluation of characteristics and degree of remodeling in coronary atherosclerotic lesions by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Atherosclerosis* 2009; 203: 436-441.
- 29) Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H, Yamashina A, Nishimura S. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 319-328.

著者プロフィール



福井 道明 Michiaki Fukui

職・所属：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 綾都市立病院 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

2008年4月 現職

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, Tanaka M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Shiraishi E, Harusato I, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Eosinophil count is positively correlated with albumin excretion rate in men with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* In press.
2. Fukui M, Tanaka M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Shiraishi E, Harusato I, Hasegawa G, Nakamura N. Plasma serotonin is a predictor for deterioration of urinary albumin excretion in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 1076-1079.
3. Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu KI, Akabame S, Nakano K, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC). *Atherosclerosis* 2009; 206: 287-291.
4. Fukui M, Tanaka M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Association between serum bioavailable testosterone concentration and the ratio of glycated albumin to glycated hemoglobin in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 397-401.
5. Fukui M, Tanaka M, Kadono M, Imai S, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 930-931.
6. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, Kadono M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57: 625-629.
7. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, Hasegawa G, Nakamura N. Relationship between serum bilirubin concentration and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008; 74: 1197-1201.
8. Ohnishi M, Fukui M, Ishikawa T, Ohnishi N, Ishigami N, Yoshioka K, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Helicobacter pylori infection and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2008; 57: 1760-1764.
9. Fukui M, Ose H, Kitagawa Y, Yamasaki M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Relationship between low serum endogenous androgen concentrations and arterial stiffness in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 1167-1173.
10. Fukui M, Soh J, Tanaka M, Kitagawa Y, Hasegawa G, Yoshikawa T, Miki T, Nakamura N. Low serum testosterone concentration in middle-aged men with Type 2 diabetes. *Endocr J* 2007; 54: 871-877.