症例報告

血液透析導入 1 か月後に上腸間膜動脈閉塞症をきたした 1 例

安田 圭子¹ 佐々木 公一¹ 畑中 雅喜¹ 猪阪 善隆²
 楽木 宏実² 林 晃正¹
 りんくう総合医療センター市立泉佐野病院腎臓内科¹
 大阪大学医学部老年・腎臓内科²

キーワード：ワルファリン，心房細動，血液透析，上腸間膜動脈閉塞症

〈要旨〉

症例は 85 歳，男性．慢性腎臓病，慢性心不全のため入退院を繰り返していた．血清クレアチニン（creatinine : Cr）値は 4.5 mg/dL 前後であったが保存的には体液管理ができず，平成 21 年 10 月から血液透析（hemodialysis : HD）を導入した．内シャント造設術に際して，慢性心房細動（atrial fibrillation : Af）に対して内服していたワルファリンをヘパリンに変更したが，11 月下旬の術後からはワルファリンを再開した．術後 11 日目の夕食摂取後に，突然上腹部痛が出現したが，心電図に変化はなく腹部所見は乏しく，腹部 X 線および検査所見では大きな変化を認めなかったため，鎮痛薬の投与を行い経過観察した．しかし，翌朝腹部全体に反跳痛が出現したため，造影 CT を施行したところ上腸間膜動脈（superior mesenteric artery : SMA）に閉塞を認めた．発症から約 12 時間が経過しており，カテーテルによる動脈造影下での血栓除去療法の適応はないと判断し，手術を勧めたが同意が得られず，その翌日死亡した．SMA 閉塞症は，近年の画像診断および治療法の進歩にもかかわらず，依然として予後不良の疾患である．その原因としては早期に本疾患を疑うことの困難さによる治療の遅れがある．また，本疾患の発症には Af の合併との関連が指摘されているが，HD 患者では Af に対する抗凝固療法に関して一定の見解が得られておらず，今後の検討課題といえる．

A case of superior mesenteric artery occlusion occurring one month after dialysis initiation

Keiko Yasuda¹, Koichi Sasaki¹, Masaki Hatanaka¹, Yoshitaka Isaka², Hiromi Rakugi²
 and Terumasa Hayashi¹

Department of Nephrology, Izumisano Municipal Hospital, Rinku General Medical Center¹; Department of Geriatric and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine²

Key words : warfarin, atrial fibrillation, hemodialysis, superior mesenteric artery occlusion

〈Abstract〉

This report describes an 85-year-old man with chronic kidney disease and chronic heart failure with a history of repeated hospitalization due to volume overload. Hemodialysis (HD) was initiated in October 2009. He took warfarin because of chronic atrial fibrillation (Af). To prepare for the establishment of an arterio-venous fistula, we switched warfarin to heparin. Post operatively, warfarin was administered again. On the 11th postoperative day, he complained of abdominal pain after supper. At that time, clinical and laboratory findings were unremarkable. He then received pain-relieving medicine, which masked the symptom and allowed him to sleep during the night. The next morning, abdominal pain was worsening and rebound tenderness was noted. Enhanced computed tomography demonstrated superior mesenteric artery (SMA) occlusion. Since 13 hours had passed from the first symptom, we considered that interventional radiology (IVR) was inadequate and recommended surgery to resect the intestine. The patient and his family rejected surgery and the patient died 42 hours after the abdominal pain had initially occurred. It is still difficult to manage SMA occlusion even though diagnostic imaging

and treatment have recently been developed. Even now, the outcome of SMA occlusion is extremely poor. One of the reasons is the difficulty to diagnose the disease soon after the abdominal pain initially occurs as in our case. Although Af is the most frequent cause of SMA occlusion, the indications for warfarin administration in HD patients with Af have not been established, which makes this case more complicated. A strategy for warfarin use in HD patients with atrial fibrillation needs to be investigated.

緒 言

上腸間膜動脈 (superior mesenteric artery : SMA) 閉塞症は高齢者 (発症時平均年齢 83 歳) に好発し、発症頻度は低いものの死亡率は 60~80% と極めて予後不良の疾患である^{1~3)}。発症早期においては診断に至る特異的身体所見や検査所見に乏しく、積極的に本疾患を疑わないと早期診断は難しい。基礎に慢性心房細動 (atrial fibrillation : Af) を有する率が高く、近年の透析 (hemodialysis : HD) 患者の高齢化に伴う Af 合併例の増加を考慮すれば、今後 SMA 閉塞症の増加が予想される。今回、われわれは Af に対してワルファリン内服中、内シャント造設術に際してヘパリン置換を行い、術後ワルファリン投与量調整中に SMA 閉塞症をきたした HD 患者の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

I. 症 例

患者：85 歳，男性。

主訴：腹痛

既往歴：54 歳：2 型糖尿病，73 歳：白内障，78 歳：慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD)，80 歳：慢性心不全 (chronic heart failure : CHF)，80 歳：慢性 Af，80 歳：洞不全症候群に対して DDD ペースメーカー挿入。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし。

現病歴：約 2 年前から CKD，CHF のため入退院を繰り返しており，腎機能は血清 Cr 値 4.5 mg/dL 前後で推移していた。平成 21 年になり保存的治療では体液管理が困難となり，同年 10 月末に右大腿静脈から HD 用カテーテルを挿入し，HD を導入した。

HD 導入時身体所見ならびに検査所見：身長 143 cm，体重 48.6 kg，血圧 130/60 mmHg，脈拍 68 回/分 (Af)。

血液検査では Cr 4.63 mg/dL (estimated glomerular filtration rate : eGFR 10.1 mL/min/1.73 m²)，BUN 143.8 mg/dL と Cr，BUN の解離がみられた。

Alb 3.0 g/dL と低下しており，貧血 (Hb 9.3 g/dL) を認めていた。HbA1c 6.7% であり HbA1c の値はおおむね変動がなかった。ワルファリン内服により PT 30%，PT (INR) 2.68 であった。

心エコー：駆出率 66% と心収縮能は保たれており，壁運動も異常なし。左房の拡大 (左房径 41 mm) と壁肥厚 (心室中隔壁厚 12 mm，左室後壁厚 12 mm) および僧房弁逆流症 (2/4) を認めていた。明らかな血栓は認めなかった。

頸動脈エコー：max IMT (intima-media thickness) 右 2.9 mm，左 3.4 mm。両側総頸動脈から内頸動脈にかけてプラーク形成を認め，右総頸動脈は断面積狭窄率測定にて 80% 狭窄を認めた。

ABI (ankle brachial pressure index)：右 0.91，左 0.96 であった。間欠性跛行など，閉塞性動脈硬化症を積極的に疑うべき症状は認めなかった。

眼底所見：糖尿病網膜症を認め，新福田分類 B1 期 (増殖前網膜症) に相当した。

臨床経過：慢性 Af に対してワルファリンによる抗凝固療法を行っており，内シャント造設術に際してワルファリンをヘパリン (1 万単位/日) に切り替え，11 月下旬の術後よりヘパリンに加えてワルファリンを再開していた。しかし，内シャント造設術後 11 日目の夕食摂取後，排便に続いて突然上腹部痛が出現した。

腹痛出現時身体所見：体重 45.1 kg，血圧 142/60 mmHg，脈拍 61 回/分 (Af)，体温 35.9℃，酸素飽和度 (SpO₂) 96% (room air)，意識清明で呼吸音，心音ともに異常はなかった。腹部は平坦・軟であったが，上腹部に自発痛および圧痛があった。反跳痛はなかった。嘔吐はあったが，吐・下血はなく，神経学的に異常所見はなかった。皮疹はなく，下肢に浮腫を認めなかった。

腹痛出現時検査所見：WBC 8,370/ μ L，CRP 2.5 mg/dL と軽度の炎症所見を認めた。生化学検査では T-bil 1.3 mg/dL，D-bil 0.1 mg/dL，AST 31 IU/L，ALT 6 IU/L，ALP 370 IU/L， γ -GTP 40 IU/L，AMY 108 IU/L であり，急性腹症の原因として肝臓，胆嚢，膵臓の疾患は否定的と考えられた。一方，LDH は 332 IU/L と軽度の上昇を認めていた。CPK 76 IU/L，CKMB 21 IU/L と心筋逸脱酵素の上昇は認めなかつ

た。PT (INR) は 1.23 と延長が不十分であり、D-dimer は $10.8 \mu\text{g/mL}$ と 1 週間前 ($2.9 \mu\text{g/mL}$) と比較して上昇を認めていた (表 1)。

腹痛出現後の臨床経過：腹痛出現後、1 時間半が経過しても差し込むような疼痛が持続していた。心電図に変化はなく、自己脈は Af であり、自己脈とペースング波形とが認められた (図 1)。胸部 X 線、腹部 X 線にて腹痛の原因を示唆する所見は認めなかった。鎮

痛薬投与により入眠したため、それ以上の検査を施行しなかった。しかし翌朝になり腹部全体に反跳痛が出現したため、造影 CT 検査を施行した。

腹痛出現翌日の検査所見：WBC $23,560/\mu\text{L}$ (neutrophil 90.6%), CRP 4.1 mg/dL と炎症所見の悪化を認めた。T-bil 2.1 mg/dL , D-bil 0.1 mg/dL と直接ビリルビン優位に上昇を認めた。CPK は 69 IU/L と上昇を認めなかったが、LDH は 458 IU/L と前日に比較してさらに上昇を認めていた。PT (INR) は 1.39 であり D-dimer は $13.5 \mu\text{g/mL}$ と上昇していた (表 2)。腹部造影 CT における動脈相で SMA の途絶像を認めた (図 2)。そのほかに脾彎曲部口側での大腸の拡張、小腸の拡張、肝内胆管の軽度の拡張を認めた。胆管結石、腹水貯留は認めなかった。この結果から SMA 閉塞症と診断した。すでに発症から約 12 時間が経過しており、動脈カテーテル下での血栓除去、血栓溶解は適応外と判断した。広範腸管切除術による外科的治療について説明したが、患者本人、家族から同意を得られず、その翌日に死亡した。HD 導入時、内シヤント造設時、腹痛出現 2 日前、腹痛出現時、腹痛出現翌日の主な検査値の推移を表 3 に示す。HD 導入後、ドライウェイト調整、ESA (erythropoiesis stimulating agent) 製剤投与により、貧血改善を認めており、HD 導入時には Hb 9.3 g/dL であったのが腹痛出

表 1 腹痛出現時の検査所見

Complete blood count	Alb	3.4 g/dL
WBC 8,370/ μL	T-bil	1.3 mg/dL
Hb 12.6 g/dL	D-bil	0.1 mg/dL
RBC $417 \times 10^4/\mu\text{L}$	AST	31 IU/L
Ht 38.2 %	ALT	6 IU/L
Plt $20.4 \times 10^4/\mu\text{L}$	LDH	332 IU/L
	ALP	370 IU/L
Coagulation status	γ -GTP	40 IU/L
PT 74 %	CPK	76 IU/L
PT (INR) 1.23	CKMB	21 IU/L
D-dimer $10.8 \mu\text{g/mL}$	AMY	108 IU/L
	BUN	48.2 mg/dL
Blood chemistry	Cr	2.64 mg/dL
PG 175 mg/dL	Na	137 mEq/L
HbA1c 6.7 %	K	3.5 mEq/L
T-chol 172 mg/dL	Cl	97 mEq/L
TG 44 mg/dL	CRP	2.5 mg/dL
LDL-chol 97 mg/dL

図 1 腹痛出現時の心電図

現時には Hb 12.6 g/dL となっていた。HD 導入時、PT (INR) 2.68 と十分なワルファリンの効果が得られていたが、腹痛出現時にはシャント造設術後 11 日が経過していたが、PT (INR) 1.23 と、目標としていた PT (INR) 1.6~2.6 を下回っていた。

表 2 腹痛出現翌日の検査所見

Complete blood count		Blood chemistry	
WBC	23,560/ μ L	Alb	3.3 g/dL
Hb	13.5 g/dL	T-bil	2.1 mg/dL
RBC	457×10^4 / μ L	D-bil	0.1 mg/dL
Ht	40.2 %	AST	40 IU/L
Plt	17.0×10^4 / μ L	ALT	7 IU/L
Coagulation status		LDH	458 IU/L
		ALP	343 IU/L
		γ -GTP	39 IU/L
		CPK	69 IU/L
		CKMB	28 IU/L
		AMY	80 IU/L
		BUN	54.1 mg/dL
		Cr	2.46 mg/dL
PT	63 %	Na	139 mEq/L
PT (INR)	1.39	K	3.4 mEq/L
D-dimer	13.5 μ g/mL	Cl	98 mEq/L
		CRP	4.1 mg/dL

II. 考 察

急性腹症の中でも血管系が原因で起こる急性腹症の発生率は 0.1~1% とされ、疾患としての頻度は低い⁴⁾。SMA 閉塞症は、激烈な腹痛で発症し、腸管虚血が進行すると腸管壊死から汎発性腹膜炎をきたし、24 時間前後でショック状態に至ることが多い。一方で腹痛の激しさに比して、発症早期には腹部所見に乏しいことが特徴である。しかし、この時期を逸すると血行再開の機会を逃すという医師の迅速な診断能力を問われる急性腹症の一つである。SMA は遠位十二指腸から空腸、回腸、脾彎曲部までの結腸に血液を供給していることから、本幹で閉塞を起こした場合には、広範な腸管壊死が起き、それとともに、著明な腹部圧痛、筋性防御など腹膜炎の徴候があらわれる。SMA 閉塞症は大部分が左心由来の血栓により発症するとされており、Af の合併率が高く (60%)、虚血性心疾患や弁膜症の合併が認められることもある⁵⁾。本症例の発症時の臨床症状と経過はほぼこれに合致していた。

近年の報告では multi-detector-row CT による三次元画像により、血管造影検査と同等な SMA 閉塞の診断が得られるとされる⁶⁾。そのため、非閉塞性腸管虚

図 2 腹痛出現翌日の造影 CT

表 3 経過中の主な検査値の推移

	HD 導入時	シャント造設時	腹痛出現2日前	腹痛出現時	腹痛出現翌日
Hb (g/dL)	9.3	12.4	10.0	12.6	13.5
PT (INR)	2.68	1.27	1.10	1.23	1.39
APTT (秒)	43.1	106.6	40.5	—	—
D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)	0.90	2.90	—	10.80	13.50
LDH (IU/L)	283	193	181	332	458
CPK (IU/L)	59	38	40	76	69
Alb (g/dL)	3.0	2.8	2.5	3.4	3.3
BUN (mg/dL)	143.8	64.4	48.2	48.2	54.1
Cre (mg/dL)	4.63	2.91	2.45	2.64	2.46
CRP (mg/dL)	4.5	0.2	1.3	2.5	4.1

血 (non-occlusive mesenteric ischemia : NOMI) を鑑別する観点からも、血管造影を今なお診断の gold standard とする見解の一方で、血管造影の適応は、あくまで IVR (interventional radiology) を目的とした場合に限ると考えた方がよいとの見解もある⁷⁾。しかし、すでに HD に導入された CKD 患者であり造影剤使用は可能であったことから、まずスクリーニング検査として造影 CT 検査を行ったところ SMA 閉塞を確認できた。

治療の基本は、早期の血行再開と広範腸管切除に大別される。腸管壊死に至った場合には、広範な腸管切除を要することから、術後も短腸症候群を呈することによる合併症が危惧される。近年、ウロキナーゼ選択的動注による血栓溶解療法や血栓吸引といった IVR での治療成功例が報告されてきており、腸管壊死に陥る前の第一選択治療法と考えられはじめている。しかし、本法は緊急を要する治療であり中結腸動脈分岐部よりも末梢閉塞例で 10～12 時間⁸⁾、中枢閉塞例では 5 時間⁹⁾ 以内の施行が望ましいとされており、救命のためには迅速な診断が必須である。

実際、本邦の HD 患者における SMA 閉塞症の文献的報告は少なく、自験例を含めても 11 例にすぎない^{10～15)}。これらの報告によると、多くは高齢者に発症しており、Af は 5 例 (45%) に認められている。11 例中 7 例に対して外科手術が施行されているが、全 11 例のうち 9 例 (82%) が死亡の転帰を辿っており、非常に予後不良といえる。HD 患者の場合には、血栓を惹起する因子として HD による過度の体液量減少も誘因の一つとして留意すべきである。通常 HD 中にはヘパリン製剤が数時間投与されているが、田中ら¹⁰⁾、黒木ら¹²⁾、青竹ら¹⁵⁾ の報告においては HD 施行後の発症であったことから、ドライウェイトを下げた HD 日には抗凝固薬の効果が切れる時間帯には本症発症のリスクが上がる可能性も考えられる。本症例は、HD を開始した時点の体重が 48.6 kg であり、その後 2 週間

でドライウェイトを 3 kg 減としていた。発症日は HD 施行日ではなかったが、体液量減少が SMA 閉塞症に関連した可能性は否定できない。

近年、HD 患者の高齢化に伴い、Af の合併例も増加している (5.6%)¹⁶⁾。HD 患者を含む CKD 患者に対するワルファリン投与については、有害事象を取りあげた研究が相次いで報告されている。高度腎機能障害患者に対するワルファリン投与が主要な出血の危険性を 2 倍以上増加させたとする報告¹⁷⁾や、HD 患者に対するワルファリン投与が新規の脳血管障害のリスクを約 2 倍上昇させた¹⁸⁾、との報告があり、いずれにおいても、少量からのワルファリン投与開始および PT (INR) の慎重な follow を推奨している。Sood ら¹⁹⁾ は、HD 患者における Af に対するワルファリンの使用と有害事象に関して五つの観察研究をあげて、ワルファリン使用による脳血管障害や出血性合併症の危険性上昇について述べているが、一方でワルファリン使用が必要な患者を適切に選択すべきであることも強調している。「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版)」²⁰⁾ によれば、手術前 3～5 日までにワルファリン中止後、ヘパリン (1.0～2.5 万単位/日) を静注もしくは皮下注し、リスクの高い症例では APTT が正常対照値の 1.5～2.5 倍に延長するようにヘパリン投与量を調整、術後は病態が安定したらワルファリン療法を再開し、PT (INR) が治療域に入ったらヘパリンを中止することが推奨されている。本症例のように、動脈硬化病変が強く、心疾患、高血圧、糖尿病の合併があり、血栓リスクが高い高齢患者においては、十分な抗凝固療法が必要であったにもかかわらず内シャント造設術後のワルファリン投与量の決定が遅れ、迅速な PT (INR) コントロールをしなかったことが SMA 閉塞症発症に関係したと考えられる。加えて、HD 導入時、エリスロポエチン 9,000 単位/週投与としたのを貧血改善に伴いエリスロポエチン 6,000 単位/週に減量としたが、結果とし

ては投与量過剰であった可能性は否定できず、腹痛出現時にはHb 12.6 g/dLであった。また、Af患者において頻用されているCHADS₂ score²¹⁾は、CKD患者を対象にしておらず、CKD患者に対する血栓リスク評価方法の確立が望まれる。

結 語

HD導入1か月後にSMA閉塞症をきたした症例を経験した。急性腹症におけるSMA閉塞症の頻度は低いが、腸管壊死に至ると予後不良である。急性腹症では本症を鑑別疾患に含めることを忘れず、疑った場合には積極的に造影CTあるいは血管造影を施行すべきである。HD患者におけるAfに対しての抗凝固療法に関しては未だ一定の見解が得られていないが、血栓リスクが高い患者においては、必要十分な抗凝固療法が肝要であると考えられた。

文献

- 1) Acosta S, Björck M : Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery : a prospective study in a well defined population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26 : 179-183, 2003
- 2) Acosta S, Organ M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M : Clinical implications for the management of acute thrombotic occlusion of the superior mesenteric artery : autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg* 241 : 516-522, 2005
- 3) Barakate MS, Cappe I, Curtin A, Engel KD, Li-Kim-Moy J, Poon MS, Sandeman MD : Management of acute superior mesenteric artery occlusion. *ANZ J Surg* 72 : 25-29, 2002
- 4) 味村俊樹, 安達実樹, 野澤慶次郎, 松田圭二, 沖永功太 : 腸間膜動脈閉塞症の診断. *消化器外科* 28 : 25-35, 2005
- 5) Björck M, Acosta S, Lindberg F, Troëng T, Bergqvist D : Revascularization of the superior mesenteric artery after acute thromboembolic occlusion. *Br J Surg* 89 : 923-927, 2002
- 6) Wiesner W, Hauser A, Steinbrich W : Accuracy of multidetector row computed tomography for the diagnosis of acute bowel ischemia in non-selected study population. *Eur Radiol* 14 : 2347-2356, 2004
- 7) 原田裕久, 安藤暢敏 : 上腸間膜動脈血栓症. *血管外科* 25 : 15-17, 2006
- 8) 茂木克彦, 石飛幸三, 関みな子, 戸枝弘文, 奈良貞博, 倉田忠宣, 古寺研一 : 急性上腸間膜動脈閉塞症一閉塞部位と臨床経過について. *日腹部救急医会誌* 16 : 427-432, 1996
- 9) 宗岡克樹, 白井良夫, 高木健太郎, 小山高宣 : 急性上腸間膜動脈閉塞症に対するウロキナーゼ動注療法 : 2症例の報告. *日消外会誌* 34 : 495-499, 2001
- 10) 田中 茂, 益田勝敏, 鶴田 宏, 江口大彦, 三井信介, 山下 茂 : 上腸間膜動脈閉塞症をきたした維持透析患者の1例. *臨牀透析* 22 : 255-258, 2006
- 11) 川本進也, 半田祐一, 中山雅之, 薄井尊信, 小形幸代, 菅谷忠幸, 藤枝 毅, 中野純樹 : 血液透析患者に合併した急性腸間膜動脈閉塞症の1剖検例, 当院における非透析患者例との比較. *腎と透析* 51 : 845-848, 2001
- 12) 黒木慶和, 伊藤哲也, 伊藤周二, 森川洋二, 池内博和, 成山陸洋 : 維持血液透析患者に発症した門脈ガス血症を伴う急性上腸間膜動脈閉塞症の一救命例. *透析会誌* 37 : 1323-1326, 2004
- 13) 安友紀幸, 森川 満 : 血液透析患者に発生した急性腸間膜動脈閉塞症の一例. *日臨外会誌* 65 : 2226-2230, 2004
- 14) 永井 恵, 海老原至 : 急性硬膜下血腫の治療中に腹部動脈閉塞症をきたした心房細動を有する透析患者の1例. *臨牀透析* 26 : 105-109, 2010
- 15) 青竹利治, 田中文恵, 藤井秀則, 廣瀬由紀, 山本広幸, 松下利雄 : 血液透析中の患者にみられた上腸間膜動脈血栓症による門脈ガス血症が疑われた1例. *臨外* 59 : 1349-1352, 2004
- 16) Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM, Georg Hass Dialysezentrum, Giessen, Germany : Atrial fibrillation in hemodialysis patients : clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 77 : 1098-1106, 2010
- 17) Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M : Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 20 : 912-921, 2009
- 18) Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM : Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 20 : 2223-2233, 2009
- 19) Sood MM, Komenda P, Sood AR, Ridatto C, Buetti J : The intersection of risk and benefit : is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest* 136 : 1128-1133, 2009
- 20) 堀 正二, 池田康夫, 石丸 新, 井上 博, 内山真一郎, 小川久雄, 川副浩平, 米田正始, 住吉徹哉, 中澤誠, 中谷武嗣, 野々木宏 : 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版)
- 21) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ : Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285 : 2864-2870, 2001