維持血液透析患者における心房性ナトリウム利尿ペプチド, および cyclic GMP の臨床的意義 —特に心胸比高値の患者の dry weight の決定における有用性について—

水野 正司 伊藤 恭彦 鈴木 高志 馬場 美香
市田 静憲 坂本 信夫 松尾 清一*

中部労災病院内科 名古屋大学第3内科*

key words : hANP, cGMP, 血液透析, dry weight (至適体重)

〈要旨〉

維持血液透析患者に血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) ・ cyclic GMP (cGMP) を測定して, dry weight (DW) 決定に意義があるか, また特に心胸比 (CTR) が常に高値の患者の DW 決定に有用かを検討した。結果は, 1. cGMP は, 透析前 31.4 ± 15.9 pmol/m ℓ (平均 $\pm$ 標準偏差), 透析後 10.4 ± 5.4 pmol/m ℓ で有意に下降し, hANP と同様に DW の指標になると考えられた。2. 心臓超音波所見上, 透析前後で hANP の血中濃度と左室拡張末期径 (LVDd) や左室収縮末期径 (LVDs) の間に, それぞれ相関がみられ, また左室駆出率 (EF) との間には透析前後でそれぞれ負の相関が認められ, 容量負荷を反映していた。3. CTR が 50% 以上でも, 身体所見・心臓超音波検査より容量負荷がみられず, かつ透析後の hANP 濃度が正常域となる群が存在して, これらの患者に対し, さらなる除水および DW 低下は不要であると考えた。よって, 血漿 hANP 濃度が透析前 CTR 高値群の DW 決定において有用であることが示唆された。また, cGMP も hANP と同様に有用性が認められた。

Clinical significance of human atrial natriuretic peptide and cyclic GMP in patients on chronic hemodialysis—Usefulness in determination of dry body weight in patients who have a high cardiothoracic ratio

Masashi Mizuno, Yasuhiko Ito, Takashi Suzuki, Mika Baba, Shizunori Ichida, Nobuo Sakamoto, Seiichi Matsuo*

Department of Internal Medicine, Chubu Rousai Hospital ; Third Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine*

We assessed whether human atrial natriuretic peptide (hANP) and cyclic GMP (cGMP) might be suitable markers to determine “dry body weight” in chronic hemodialysis patients, especially those whose cardiothoracic ratio (CTR) is always high. The results are as follows : 1. Plasma cGMP decreased significantly from 31.4 ± 15.9 pmol/m ℓ before hemodialysis therapy to 10.4 ± 5.4 pmol/m ℓ after hemodialysis therapy (n=22). Plasma cGMP levels are a good indicator of “dry body weight”, the same as hANP levels. 2. Serum hANP levels are correlated with left ventricular diameter as determined by echocardiography, and inversely correlated with left ventricular ejection fraction. Thus plasma hANP levels appear to be a reliable marker for fluid overload. Even when the CTR is greater than 50%, some patients have no clinical signs of hyperhydration on the basis of their physical findings, echocardiography findings or plasma hANP levels. Therefore, in these patients “dry body weight” does not need to be reduced until the CTR is within the normal range.

In conclusion, measurement of both serum hANP and cGMP is useful in determining and monitoring the “dry

body weight” of hemodialysis patients.

緒言

透析療法において DW 設定は重要であり、さまざまな方法が提唱されている。現在最も汎用されている検査法としての心胸比 (CTR) は、立位で撮影が不可能な症例や心肥大・心嚢液貯留を含めた心拡大・心疾患を合併した場合に、CTR を 50% 以下にしようと試みると除水困難状態に陥り除水過剰と判断されることをしばしば経験する。このような場合に、心臓超音波検査・下大静脈径等を考慮するとよいという報告が見られる¹⁻⁴⁾。

心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) は、容量負荷で心房筋の伸展により分泌され、ナトリウム利尿作用・血管平滑筋拡張作用およびレニン・アンギオテンシン・アルドステロン抑制作用を有しており、体液調節に重要な役割を果たしているホルモンである⁵⁻⁹⁾。近年 hANP は、本態性高血圧・うっ血性心不全・洞性頻脈等の心疾患、慢性閉塞性肺疾患、肝硬変、末期慢性腎不全といった疾患で血中濃度の上昇が報告されている^{5,6,10-13)}。また、hANP 濃度が血液透析患者の DW 決定に有用との報告も見られる^{2,14-27)}。しかし、具体的にどのような場合に有用かという点に言及する報告は少ない。今回我々は、特に CTR 高値の症例において、hANP が DW 決定の指標の一つと成り得るか、また hANP の 2nd messenger と考えられている cGMP が DW 決定に有効かを検討した。

目的

1. hANP・cGMP が DW 決定に意義があるかどうかを検討した。

2. 透析前の CTR が高値の患者において、DW をどこに設定するか、どこまで除水するかが問題となるが、この患者群において hANP が DW 決定の一助と成り得るか否かについて検討した。

対象と方法

1. 対象

当院で維持血液透析施行中の患者 40 例 (男性 17, 女性 23) について検討した。年齢は 27 から 85 歳で平均 58.5 ± 15.4 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差) (男性 55.6 ± 18.1 , 女性 60.6 ± 13.1)。透析歴は 3 から 309 か月であり、基礎疾患は、慢性腎炎 13 例、糖尿病性腎症 18 例、多発性嚢胞腎 4 例、その他 5 例である。透析時間は原則として 4 時間で、透析方法はナトリウム濃度 140 mEq/l、カリウム濃度 2.0 mEq/l の重曹透析で、透析液流量は 500 ml/min であった。

2. 方法

中二日の透析前後で、胸部 X 線撮影 (立位正面)・心臓

超音波検査・血漿 hANP 濃度・血漿 cGMP 濃度の測定を行った。心臓超音波検査所見については超音波ビーム投入困難な症例は除外した。採血は、仰臥位で 15 分以上安静後に行った。

1) 血漿 hANP 濃度の測定方法：全ての患者に透析施行前 (穿刺時) および透析終了時回収直前で EDTA-2Na⁺ 入りスピッツに採血して RIA 2 抗体法 (hANP キット “栄研”) で測定した。

2) 血漿 cGMP 濃度の測定方法：上記の患者中、肝疾患・慢性呼吸器疾患を合併しない患者で、かつ一日尿量が 100 ml/day 以下の 22 例 (男性 8, 女性 14) に行った。上記の hANP の測定と同様に透析前後で EDTA-4Na⁺ 入りスピッツに採血し、速やかに 2,000 回転/min で 5 分間遠心して、測定時まで -80°C で保存した。測定は RIA 法 (YAMASA キット) で、全ての検体を同時に同一の標準曲線を用いて測定した。得られた結果については、図 1, 7 は t-test で、図 2~6, 8, 9 については Pearson correlation で評価した。

結果

1. 透析前後の hANP の平均血中濃度は透析前 166.3 ± 129.1 pg/ml, 透析後 67.8 ± 60.6 pg/ml で有意に下降した ($P < 0.001$) (図 1)。

2. CTR と hANP の血中濃度の間に、透析前後でそれぞれ相関 ($r = 0.453$, $r = 0.496$) が認められた (図 2)。

3. 心臓超音波検査所見との関係では、透析前後で hANP の血中濃度と LVDd ($r = 0.473$, $r = 0.494$) および LVDs ($r = 0.592$, $r = 0.711$) の間に、それぞれ相関を見た (図 3, 4)。また hANP の血中濃度と EF との間には透析前後でそれぞれ負の相関 ($r = -0.544$, $r = -0.753$) が得られた。

4. 透析前後の cGMP の平均血中濃度は、透析前 31.4 ± 15.9 pmol/ml, 透析後 10.4 ± 5.4 pmol/ml で有意に下降した ($P < 0.001$) (図 5)。

5. 透析前の cGMP と hANP の血中濃度の間に有意な相関は得られなかったが、透析後の cGMP と hANP の間には相関 ($r = 0.698$, $P < 0.001$) を認めた (図 6 (a), (b))。また、hANP と同様に、透析後の CTR ($r = 0.476$)、LVDs ($r = 0.557$)、EF ($r = -0.611$) とそれぞれ相関を認めた。

6. CTR が 50% 以下の群では全例理学所見および心臓超音波上、容量負荷所見はなく、これらの症例では透析後の hANP の血中濃度は、5 例を除き、15.0 から 63.0 pg/ml (平均 40.6 ± 12.7) にあり、このときの血漿 cGMP

図 1 透析前後の血漿 hANP 濃度

図 3 透析前後の血漿 hANP 濃度と LVDd の関係

図 4 透析前後の血漿 hANP 濃度と LVDs の関係

図 2 透析前後の血漿 hANP 濃度と CTR の関係

濃度は 3.5 から 11.0 pmol/ml (平均 8.1 ± 1.9) であった。

7. 表は、透析後も CTR が 50% を越えるが、さらに DW の減量を試みると透析後半の血圧下降や下肢牽引痛等が起こる患者群である。これらの症例では心臓超音波検査上 LVDd・LVDs・EF・右房径は正常範囲で前負

荷がないと判断され¹⁹⁾、かつ身体所見上容量負荷を認めなかった。この時の透析後の hANP の血中濃度は症例 8, 9 を除き正常域であり、この時の cGMP の血中濃度は 5.1 から 9.4 pmol/ml (平均 7.8 ± 1.7) であった。

考察

維持血液透析患者において、適切な DW の設定は患者の生命予後・生活に重要な影響を与える。すなわち不適切な DW 下では、慢性的な overhydration 状態・dehydration 状態に陥り、容量依存性の高血圧、浮腫、肺うっ血、低血圧等を合併してくる。しかし、現時点では DW の設定は主に血圧を含めた身体所見、CTR などをもとにかなり経験的に決められることが多い。実際、広く利用されている CTR は心肥大・心嚢水貯留を含めた心拡大・心疾患例や、撮影条件が透析前、透析後の条件により、また CTR 測定法等によっても大きく差がみられ、現在の臨床上で決められている DW はかなり主治医

図5 透析前後の血漿 cGMP 濃度

図6 透析前後の血漿 cGMP 濃度と血漿 hANP 濃度の関係 (a:透析前, b:透析後)

の主観が介入している。一方、DW の定義自体も、臨床
上細かく使い分けることは困難であるが質的に異なった
2つの概念が並存する^{1,4)}。すなわち、一方では euvo-
lemia の状態を目指した細胞外液量が是正された時点の体
重をとり、他方ではそれ以上の限外濾過を行うと低血圧
が起るような体重を指し、体液量を血圧維持限界の
hypovolemia 域まで減少させることを意味している。こ
のように DW 設定について、従来からの胸部X線、血圧
のみでは正確性・信頼性に欠け、より精密・客観性のある
検査法が期待されている^{1,4)}。

新たに提唱されている検査法はいくつかみられるが、
通常、外来を主体とする長期透析患者の診察に際して、
中心静脈圧を含めた観血的方法は不適切であり非侵襲的
手法、かつ多くの患者に利用が可能である方法が望まれ
る。今までに超音波による心臓^{1,2,4)}、下大静脈径の測定
法^{1,3,4)}、電気的インピーダンス^{1,4)}を用いた方法の報告が
ある。しかし心臓超音波法は、心機能のスクリーニング
としては良いが、DW の評価として多くの患者を年に何
度も行うことは困難といえる。また、後者は、低周波、
高周波を用い細胞内、外液をモニターする方法であるが、
スクリーニングとしては煩雑な点を含めて適さない。近年、
生化学的指標としての hANP が DW 決定に有用と
報告され、各種パラメータとの相関が検討されその意義
が確認されてきている^{1-3,7,18,20-29)}。しかし、現在までの報
告では具体的にどのような場合に有効かという点に言及
するものは少ない。今回我々は、この点に関して注目し
て見た。

今回の検討では、血漿 hANP 濃度は従来の報告と一致

して透析前に比較して透析後は、有意な低下を示し
た^{2,3,7,14,18,20-28)}。また CTR・心臓超音波所見とも相関を
認めた。心臓超音波上、LVDd は前負荷を、LVDs は前
負荷および後負荷を反映すると考えられており¹⁹⁾、
hANP が LVDd、LVDs と有意に相関したことは、
hANP が容量負荷を反映していると判断できる。また、
Anderson ら²⁾の報告と同様に hANP は EF と負の相関
を示した。左房径 (LAD) やその変化量と hANP 濃度
との間には有意な相関があったとの報告もみられる
が^{2,21,29)}、今回の検討では相関を認めなかった。これは、
心臓超音波検査における解像力の影響が考えられた。と
ころで、透析後の hANP 濃度を 50 から 100 pg/ml 以下
に達した時点に至適 DW とするのが良いと述べられて
いるが²¹⁾、我々の施設では透析後の hANP 濃度が 75 pg/
ml 以下の症例では全例容量負荷が認められず、これを目
標値とした。また、hANP の 2nd messenger である
cGMP も DW の指標となり得るとの報告があるが^{14,27)}、
今回の検討では、透析後の CTR、LVDs、EF、および
hANP 濃度と良い相関を示した。一方、透析前の hANP

表 透析後の CTR が 50%以上である症例の dry weight (DW), 体重変化率, CTR, 血漿 hANP 濃度, 血漿 cGMP 濃度, 心臓超音波についての検討 (a : 透析前, b : 透析後)

Pt. No.	Age	Sex	DW (kg)	BW (a/b) (kg)	体重変化率 (%)	CTR (a/b) (%)	hANP (a/b) (pg/ml)	cGMP (a/b) (pmol/ml)	LADd (a/b) (mm)	LADs (a/b) (mm)	LVDd (a/b) (mm)	LVDs (a/b) (mm)	EF (a/b)
1	42	M	53.5	55.6/53.6	3.74	58.0/57.5	150/20	29/8.6					
2	30	M	47.5	49.4/47.6	3.79	52.0/51.5	140/43	32/9.4	28/28	22/17	43/46	28/28	0.77/0.72
3	62	F	46.8	48.3/46.8	3.21	53.0/51.0	170/46	23/7.8	29/27	20/20	37/37	14/14	0.90/0.90
4	63	F	45.2	47.1/45.1	4.42	57.5/54.5	230/46	18/5.1	37/32	26/24	46/41	27/21	0.79/0.86
5	51	F	40.2	42.2/40.3	4.73	51.0/50.5	120/32		25/22	20/17	43/41	27/25	0.75/0.77
6	50	F	41.5	44.0/41.7	5.54	58.5/56.0	170/56	18/5.7	35/35	27/23	49/49	26/26	0.80/0.80
7	63	F	46.5	47.4/46.3	2.37	53.0/50.5	81/27	27/8.8	34/32	25/16	42/42	25/25	0.78/0.78
8	84	F	40.1	42.0/40.2	4.49	63.5/56.0	110/94	13/9.3	22/20	16/14	40/40	22/22	0.83/0.83
9	60	F	36.7	38.0/36.8	3.27	58.0/57.0	110/96		34/36	27/28	48/48	31/28	0.73/0.80

濃度等とは相関が見られなかったが, その理由としては, hANP の半減期が cGMP と比べて短いこと³⁰⁾, 透析前の cGMP の測定値が標準曲線より逸脱するほど高値であったことが考えられた。ところで, cGMP は hANP と比べて分子量が小さく, ダイアライザーを通過することも予想される。Lauster ら¹⁴⁾は, 除水を行わずに透析を行った場合, 血漿 cGMP 濃度に有意な変化は見られなかったと報告し, 透析によって cGMP が除去されて影響が生じることを否定している。この点から, 透析前後の血漿 cGMP 濃度の変化は体液量の変化を反映していると思われ, 透析後の血漿 cGMP 濃度は DW の一指標になると判断した。透析後の hANP 濃度が 75 pg/ml 以下の時の透析後の血漿 cGMP 濃度は 11.0 pmol/ml 以下にあり, これを cGMP の目標値とした。hANP の半減期がわずか数分で, かつ EDTA 下でも不安定で -80°C で保存しても 1 か月で 50%減少してしまうのに対して^{30,31)}, cGMP は安定した物質といえ, この点においては hANP 以上に良い指標となる可能性があり今後に期待される。しかし, 諸家の報告でもみられるように, hANP の透析後の値が目標値以下にならなくても容量負荷があるとはいえない症例もありこの点は注意する必要がある^{4,26)}。

さて今回我々が注目した CTR が高値の患者群についての検討であるが, 表の症例は透析後も CTR が 50%を越えるが, 理学所見・心臓超音波検査から容量負荷所見がないと判断され, この時の透析終了時の hANP は 2 例を除き目標値 75 pg/ml 以下となった。これらの群は, 心臓超音波検査上全例に軽度から高度の心肥大を認め, このため CTR が高値を呈していたと考えた。また, 同時に測定した透析終了時の cGMP は, すべてが先に述べた目標値である 11.0 pmol/ml 未満となった。このため, 透析後の CTR が 50%以上でもこの時点に至適 DW と判断した。一方, CTR 高値であり超音波上も容量負荷所見の改善がみられていない患者群 (NYHA 分類の 1

～3 度)は, いずれも基準値を越えていた。以上より CTR が高値の患者の DW 決定において hANP, cGMP 値が有用かつ鋭敏な一指標となり得ると考えた。

このように我々は, しばしば透析後の CTR が 50%を越えていてもそれ以上 DW を減少する必要がない, もしくは増加した方が良いと思われる症例を経験する。その際, 透析後の hANP・cGMP を測定して, その血中濃度が目標値以下にあることを確認することがその時点での DW が適切であるか否かを判断する一助となると考える。今後, このような患者群に対し, どこに DW を設定するかを決定する上で, hANP・cGMP を従来の方法と併用することによってより適切な DW 設定が可能となると考える。

結論

1. cGMP は, hANP と同様に DW の指標になると考えられた。

2. hANP は心臓超音波検査所見と関連しており容量負荷を反映していると思われる。

3. 常に CTR が高値であっても, 透析後の血漿 hANP 濃度が正常域となる群では, 心臓超音波所見等に容量負荷の所見は見られず, それ以上の除水は不要と判断した。よって, 血漿 hANP 濃度測定が CTR 高値群の DW 決定においての一手段となり得ることが示唆された。また, このとき cGMP も同様に低値となり, hANP と同様に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第 37 回日本透析療法学会総会 (横浜) にて発表した。

文献

- 1) 安藤康宏, 浅野 泰: Dry weight 設定法の改良. 日本臨床 49: 345-359, 1991
- 2) Anderson U, Sylven C, Lindvall K, Theodorsson E, Noree LO: Cardiac function and cardiovas-

- cular hormone balance during hemodialysis with special reference to atrial natriuretic peptide. Clin Nephrol 30 : 303-307, 1988
- 3) 赤井洋一, 草野英二, 古谷裕章, 大野修一, 江幡 理, 手塚俊文, 安藤康宏, 鈴木宗弥, 田部井薫, 浅野 泰 : 透析患者の ANP は体液貯留の指標となりうるか? 透析会誌 24 : 1143-1148, 1991
 - 4) Leunissen KML, Kouw P, Kooman JP, Cheriex EC, deVries PMJM, Donker AJM, van Hoff JP : New techniques to determine fluid status in hemodialyzed patients. Kidney Int 43 : s50-s56, 1993
 - 5) Opie LH : Atrial natriuretic peptide. In "The heart. Physiology and metabolism, second edition" ed Opie LH, p 396-424, Raven Press, New York, 1991
 - 6) Needleman P, Blaine EH, Greenwald JE, Michener ML, Saper CB, Stockmann PT, Tolunary HE : The biochemical pharmacology of atrial peptides. Annu Rev Pharm Tox 29 : 23-54, 1989
 - 7) Chatel R, Mako J, Toth M, Barna I, Lang RE : Atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis. Int Urol Nephrol 23 : 177-183, 1991
 - 8) Sagnella GA, Singer DRJ, Markandu ND, MacGregor GA, Shirley DG, Tremblay J, Hamet P : Atrial natriuretic peptide-cyclic GMP coupling and urinary sodium excretion during acute volume expansion in man. Can J Physiol Pharmacol 68 : 535-538, 1990
 - 9) Richards AM, Tonolo G, Tree M, Robertson JIS, Montorsi P, Leckie BJ, Polonia J : Atrial natriuretic peptides and renin release. Am J Med 84 : 112-118, 1988
 - 10) Burnett Jr. JC : Atrial natriuretic factor. Is it physiologically important? Circulation 82 : 1523-1524, 1990
 - 11) Tulassay T, Rascher W, Scharer K : Atrial natriuretic peptide and sodium homeostasis in chronic renal failure. Pediatr Nephrol 3 : 397-400, 1989
 - 12) Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M : Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 13 : 1534-1539, 1989
 - 13) Jespersen B, Jensen L, Sorensen SS, Pedersen EB : Atrial natriuretic factor, cyclic 3'5'-guanosine monophosphate and prostaglandin E2 in liver cirrhosis : relation to blood volume and changes in blood volume after furosemide. Eur J Clin Invest 20 : 632-641, 1990
 - 14) Lauster F, Gerzer R, Weil J, Fulle HJ, Schiffel H : Assessment of Dry Body-Weight in Haemodialysis Patients by the Biochemical Marker cGMP. Nephrol Dial Transplant 5 : 356-361, 1990
 - 15) 泰江弘文, 城ヶ崎倫久, 尾畑憲司, 吉村道博, 斉藤能彦, 中尾一和 : 心不全の病態と治療における心房性ナトリウム利尿ホルモン. 最新医学 46 : 16-19, 1991
 - 16) 瀬川富郎 : グアニール酸シクラーゼ-cGMP. 日本臨床 47 : 61-65, 1989
 - 17) Blaine EH : Atrial Natriuretic Factor Plays a Significant Role in Body Fluid Homeostasis. Hypertension 15 : 2-8, 1990
 - 18) Lettgen B, Bald M, Vallee H, Bonzel KE, Rascher W : Atrial natriuretic peptide and cyclic 3'5'-guanosine monophosphate as indicators of fluid volume overload in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 6 : 60-64, 1992
 - 19) Tomson CRV : Echocardiographic Assessment of Systolic Function in Dialysis Patients. Nephrol Dial Transplant 5 : 325-331, 1990
 - 20) 佐藤 滋, 工藤卓次, 佐久間芳文, 藤塚 勲, 久保隆, 伊藤隆司, 小原礼子 : 血液透析患者の α -心房性 Na 利尿ペプチド (α -ANP) —dry weight 決定における有用性について—. 透析会誌 23 : 289-294, 1990
 - 21) 大橋宏重, 小田 寛, 松野由紀彦, 渡辺佐知郎, 杉下総吉, 琴尾泰典, 上野勝己, 杉山 明, 岡田邦博, 松原徹夫, 松尾仁司, 荒井正純 : 維持透析患者の心房性ナトリウム利尿ペプチドの臨床的意義. 透析会誌 24 : 43-47, 1991
 - 22) 高野吉行, 下条文武, 荒川正昭 : 透析患者における心房性ナトリウム利尿ホルモンとカテコラミン濃度の検討. 透析会誌 21 : 703-707, 1988
 - 23) Ando R, Matsuda O, Miyake S, Yoshiyama N : Plasma Levels of Human Atrial Natriuretic Factor in Patients Treated by Hemodialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Nephron 50 : 225-228, 1988
 - 24) Kojima S, Inoue I, Hirata Y, Kimura G, Saito F, Kawano Y, Satani M, Ito K, Omae T : Plasma

- Concentrations of Immunoreactive-Atrial Natriuretic Polypeptide in Patients on Hemodialysis. *Nephron* 46 : 45-48, 1987
- 25) Eisenhauer T, Talartschik J, Scheler F : Detection of Fluid Overload by Plasma Concentration of Human Atrial Natriuretic Peptide (h-ANP) in Patients with Renal Failure. *Klin Wochenschr* 64 : 68-72, 1986
- 26) 安藤亮一, 石田雄二, 前川 清, 前田 治, 三宅祥三, 吉山直樹, 高橋弘一, 川越正孝 : 透析患者における血中ヒト心房性 Na 利尿ペプチド. *透析会誌* 21 : 607-612, 1988
- 27) Shiota J, Kubota M, Hamada C, Koide H : Plasma atrial natriuretic peptide during hemodialysis with or without fluid removal. *Nephron* 55 : 283-286, 1990
- 28) Deray G, Maistre G, Basset JY, Cacoub P, Carayon A, Anouar M, Baumelou A, Legrand JC, Ancrì D, Jacobs C : Plasma levels of atrial natriuretic peptide in chronically dialyzed patients. *Kidney Int* 34 : s86-s88, 1988
- 29) Huting J, Kramer W, Schutterle G, Wizemann V : Analysis of left-ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 49 : 284-290, 1988
- 30) Heim JM, Gottmann K, Weil J, Haufe MC, Gerzer R : Is cyclic GMP a clinically useful marker for ANF action? *Z Kardiol* 77 : 41-46, 1988
- 31) Nelesen RA, Dimsdale JE, Ziegler MG : Plasma Atrial Natriuretic Peptide Is Unstable Under Most Strage Conditions. *Circulation* 86 : 463-466, 1992