血液透析患者の長期生命予後予測因子としてのBNPの意義 —13年間の予後調査—

寺西 恵^{*1} 平田 恭信^{*2} 宮下 和久^{*1} 鈴木 正志^{*1}
石井 策史^{*1} 後藤 淳郎^{*1} 西山 敬介^{*1}
日本赤十字社医療センター腎臓内科^{*1} 東京大学循環器内科^{*2}

key words : 予後, 血管作動物質, ANP, BNP, 血液透析

〈要旨〉

透析患者の長期生命予後に及ぼす因子を検討するために、透析患者 52 人において透析前に血圧、心胸比、血清アルブミン、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、血漿レニン活性 (PRA)、血漿ノルアドレナリン濃度 (PNA) を測定した。患者は測定の中央値で高低 2 群に分けて Kaplan-Meier (KM) 生存曲線を求め Logrank 法で検定した。生存期間に及ぼす因子の解析は各項目値を説明変数として Cox 比例 hazard 法で行った。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。13 年間で 41 人が死亡し、うち 38 人が病死であった。KM 生存曲線は高齢群 ($p < 0.001$)、低血清アルブミン群 ($p = 0.008$)、高 BNP 群 ($p < 0.001$) で有意に生存期間が短い。透析期間、収縮期血圧、心胸比、ANP、PRA、PNA では高低 2 群間に有意差を認めなかった。Cox 比例 hazard 法による単変量解析では年齢 ($p < 0.001$)、心胸比 ($p = 0.010$)、血清アルブミン ($p < 0.001$)、BNP ($p = 0.011$) が生命予後の有意なリスク因子となり、多変量解析を行うと p 値は年齢 $p < 0.001$ 、心胸比 $p = 0.816$ 、血清アルブミン $p = 0.020$ 、BNP $p = 0.062$ となり、年齢と血清アルブミンのみが生命予後の独立したリスク因子であることが示された。以上より透析患者の BNP 値は生命予後の独立したリスク因子とはいえなかったがリスク因子として年齢、血清アルブミン値に次いで重要であることが証明された。透析前の ANP 値は生命予後に関与しなかった。

Significance of plasma brain and atrial natriuretic peptides as long-term survival predictors in hemodialysis patients—13-year follow up study—

Megumi Teranishi^{*1}, Yasunobu Hirata^{*2}, Kazuhisa Miyashita^{*1}, Masashi Suzuki^{*1},
Kazuchika Ishii^{*1}, Atsuo Goto^{*1}, Keisuke Nishiyama^{*1}

Division of Nephrology, Department of Medicine, Japanese Red Cross Medical Center^{*1}; Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo^{*2}

This study was designed to clarify the clinical significance of plasma vasoactive substances including atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) as a survival predictor in chronic hemodialysis (HD) patients. Cardiothoracic ratio (CTR) and blood pressure were measured and blood samples were collected before the HD session for the measurements of ANP, BNP, plasma renin activity (PRA) and noradrenalin (PNA) in 52 HD patients. During 13-year follow-up period 41 patients died; 18 of either sudden death or cardiac death, 7 strokes, 8 infections, 5 other diseases, 2 accidents, and 1 suicide. Patients were divided into two groups using the median of their age and clinical and laboratory variables. Kaplan-Meier (KM) survival analysis demonstrated that the groups showing older age, lower serum albumin level and higher plasma BNP concentration had significantly lower survival rates as compared with each counterpart ($p < 0.001$, $p = 0.008$, $p < 0.001$, respectively). Univariate and multivariate Cox proportional hazard regression analysis was used to assess the potential association of patient age, and clinical and laboratory variables. Univariate Cox hazard analysis showed that age, CTR, serum albumin level and plasma BNP concentration had a significant relationship with overall mortality ($p < 0.001$, $p = 0.010$, $p < 0.001$, $p = 0.011$, respectively). However, stepwise multivariate analysis

demonstrated that there was a significant relationship with overall mortality for patient age ($p<0.001$), and serum albumin level ($p=0.020$). The relationship with overall mortality was not significant for plasma BNP concentration ($p=0.062$) or CTR ($p=0.816$). These results demonstrated that age and serum albumin level were independent risk factors for long-term survival and that the plasma BNP concentration was an important risk factor next to age and serum albumin level, though it was not independent. Predialysis plasma ANP level was not significantly associated with overall mortality.

緒 言

透析患者の予後を規定する因子として年齢, 原疾患, 血圧, 心胸比, 血清アルブミン値などが周知されている¹⁾. 最近では心エコー検査が普及して左室壁厚, 左室重量比, 左室駆出率など心臓の形態と機能の測定が一般化し, また頸動脈の内・中膜肥厚度が測定されるようになり, これらの測定値が心血管系合併症(イベント)の発症や患者の生命予後に密接に関与することが明らかにされた²⁻⁴⁾. しかし, これらの検査は装置に加えて高度な技術と時間を要するため透析患者全員から客観的な測定値を得ることは容易ではない.

最近, 心筋由来のナトリウム利尿ホルモンである心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の血漿濃度が心筋負荷や心筋障害の程度とよく相関し, これらホルモンを測定することで患者の心血管系疾患のスクリーニングと障害度評価, イベント発症リスク, ひいては生命予後の予測も可能との報告が多数みられる⁵⁻⁸⁾. 透析患者においても ANP と BNP の測定は心血管系疾患のスクリーニングと将来のイベント発症を予測するのに有用との報告が散見される^{3,9-11)}. しかし報告はいずれも比較的短期におけるイベント発症や心血管系死亡をみたものであり, 長期の生命予後を調べたものではない.

われわれは年齢, 透析期間と one point で測定した血圧, 心胸比, 血清アルブミン値, 脈管作動物質である ANP, BNP, 血漿レニン活性(PRA), 血漿ノルアドレナリン (PNA) が透析患者の生命予後にどう影響するかを知るために患者を prospective に 13 年間観察した. その結果 BNP は年齢, 血清アルブミンに次いで生命予後に深く関与することが判明したので報告する.

I. 対 象

対象は 1992 年 8 月に日本赤十字社医療センターで血液透析を受けた入院および外来の維持透析患者それぞれ 8 人と 44 人の計 52 人である. 入院患者は導入お

表 1 対象患者の年齢, 性別および臨床像

背景因子	症例数			
年齢	24~39 歳	4	40~59 歳	18
	60~79 歳	26	80~83 歳	4
性別	男性	28	女性	24
	慢性腎炎	20	糖尿病	11
原疾患	腎硬化症	11	他疾患	10
	透析期間	1 年未満	1~5 年未満	17
既往歴・合併症	5~10 年未満	9	10 年以上	9
	脳卒中	脳出血 2 脳梗塞 4	くも膜下出血 1	
虚血性心疾患	心筋梗塞	1	狭心症	7
	心不全	入院歴	3	
足趾壊疽	(含む切断例)	4		
	手術歴	3		
手根管症候群	手術歴	2		
	脊柱管狭窄症	43		
高血圧の既往・現症	降圧薬服用中	38		
	Ca 拮抗薬	37	ACE 阻害薬	12
血清尿素窒素	α 遮断薬	5	β 遮断薬	2
	交感神経遮断薬	7	血管拡張薬	3
血清クレアチニン	78.6 $\pm$ 17.8 mg/dL (平均 $\pm$ SD)			
	12.2 $\pm$ 3.8 mg/dL (平均 $\pm$ SD)			

よびシャントトラブル, 整形外科的理由による入院であり, 内科的合併症による者は対象外とした. 対象患者には研究の目的を話し, 口頭にて参加の同意を得た. 患者の年齢, 性別, 原疾患, 透析期間および臨床像は表 1 に列挙した. 患者は種々の既往症, 合併症を有していたが, 研究の開始時には全員が 4~5 時間, 週 3 回の透析により症状は安定していた. 高血圧症の既往または現症のある患者は 43 人であり, うち 38 人が降圧薬を服用し 18 人は 2 剤以上を服用していた.

II. 方 法

患者は週明けの透析日に朝食後, 胸部 X 線写真を撮り, 全自動血圧計 (日本コーリン) を使用して座位にて血圧を測定し, ベッドで 30 分安静臥床した. 採血は透析開始前にシャント血管に穿刺した透析針から行った.

血清生化学は自動分析器で測定し, ANP, BNP, PRA は放射免疫法 (RIA) で, PNA 濃度は高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) で測定した.

表 2 低値および高値群の中央値と最小・最大値

項目	低値群 中央値 (最小～最大値)	高値群 中央値 (最小～最大値)
年齢 (歳)	51 (24～62)	71 (63～84)
透析期間 (月)	6 (1～25)	88 (27～219)
収縮期血圧 (mmHg)	131 (102～149)	170 (150～213)
心胸比 (%)	49 (41～52)	57 (53～65)
血清アルブミン (g/dL)	3.6 (3.1～3.7)	4.0 (3.8～4.7)
ANP (pg/mL)	66 (23～90)	170 (94～554)
BNP (pg/mL)	87 (8～197)	454 (207～6,010)
PRA (ng/mL/h)	0.6 (0.2～1.6)	4.4 (1.7～37)
PNA (pg/mL)	190 (31～263)	390 (281～1,009)

患者は以後も 4～5 時間、週 3 回の透析を継続した。予後は診療録で確認し、転医した患者については転医先の医療機関に 1 年ごとに文書で生死、死因および合併症発症の有無を問い合わせた。

患者は年齢、透析期間、収縮期血圧、心胸比、血清アルブミンおよび ANP、BNP、PRA、PNA の中央値で高低 2 群に分けた。各項目別に高低 2 群の Kaplan-Meier (KM) 生存曲線を求め、両者の比較は Logrank 法で行い、 $p < 0.05$ を有意な差異とした。生存期間に及ぼす因子の解析には Cox 比例 hazard 法を用いた。説明変数の ANP、BNP、PRA、PNA 値は正規分布に近づけるために対数変換を行ったうえでリスク比を計算し、 $p < 0.05$ をもって有意な因子と判定した。先ず単変量解析を行い、有意を示した変数については変数減少法で多変量解析を行った。以上の統計処理には市販のソフトウェア StatMate III を用いた。

III. 成 績

対象患者 52 人は 160 か月 (約 13 年) 間に 41 人が死亡した。死亡者のうち 38 人が病死であり、死因は突然死と心疾患が 18 人、脳卒中 7 人、感染症 8 人、その他の疾患 5 人であった。病死以外は事故死 2 人、自殺 1 人であった。

年齢、透析期間、収縮期血圧、心胸比、血清アルブミン、ANP、BNP、PRA、PNA 値で分けた高低 2 群の中央値および最小・最大値は表 2 に示した。各項目についての高低 2 群の KM 生存曲線は ANP と BNP のみ図 1, 2 に示した。

Logrank 法で求めた項目別のリスク比と p 値は表 3 にまとめて記した。年齢、血清アルブミン、BNP の高値群の低値群に対するリスク比はそれぞれ 3.79, 0.44, 2.91, p 値は < 0.001 , 0.008, < 0.001 であり、年齢と BNP は高値群で有意に生命予後が悪く、反対に血清アルブミンは低値群で有意に生命予後が悪いこ

とが示された。透析期間、収縮期血圧、心胸比、ANP、PRA、PNA についてはいずれも $p > 0.05$ であり、高低 2 群の生命予後に有意差を認めなかった。

Cox 比例 hazard 法による生存期間解析では生存者 11 人と事故死と自殺の 3 人を打ち切り (censor) 例として統計処理を行った。単変量解析では年齢、心胸比、血清アルブミン、BNP の p 値がいずれも < 0.05 であり、有意のリスク因子であることが示された (表 4)。ANP は $p = 0.056$ で、有意のリスク因子といえなかった。単変量解析で有意となった 4 項目について変数減少法で多変量解析を行うと年齢と血清アルブミンは $p < 0.05$ であり有意であったが、BNP は $p = 0.062$ で有意とならなかった (表 4)。したがって生存期間に関して年齢と血清アルブミンは独立した有意のリスク因子であったが、BNP は該当しなかった。

死亡と死因を BNP 高低 2 群に分けて示したのが表 5 である。 χ^2 検定を使って両群間の病死数を検定すると高値群で有意に病死が多かった ($p < 0.001$)。これを死因別に検討すると突然死・心臓死は高値群に多い傾向がみられたが有意ではなかった ($p = 0.080$)。一方、脳卒中死は高値群に有意に多くみられた ($p = 0.004$)。感染症死と他疾患死はいずれも 2 群間で有意な差異がみられなかった。

IV. 考 察

本研究は症状の安定した透析患者について 13 年間の長期生命予後に影響する因子を prospective に調べたものであり、特に Na 利尿ペプチドについて焦点を当てた。

ANP および BNP は 1980 年代になって発見された生理活性物質である。いずれも心筋細胞で産生、分泌されるペプチド物質であり、ナトリウム利尿作用と血管拡張作用を持ち、他方レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、交感神経系およびアルギニン・バ

図 1 ANP 値による高低 2 群の Kaplan-Meier 生存曲線

注：グラフのヒゲは打ち切り (censor) 例を示す。

図 2 BNP 値による高低 2 群の Kaplan-Meier 生存曲線

注：グラフのヒゲは打ち切り (censor) 例を示す。

表 3 Kaplan-Meier 生存曲線にみる高低 2 群間のリスク比と p 値 (Logrank 法による)

項目	リスク比 (95%信頼区間)	p 値
年齢	3.79 (2.52-10.8)	<0.001
透析期間	1.51 (0.81-2.88)	0.201
収縮期血圧	1.28 (0.67-2.45)	0.439
心胸比	1.64 (0.87-3.14)	0.124
血清アルブミン	0.44 (0.20-0.79)	0.008
ANP	1.28 (0.67-2.45)	0.438
BNP	2.91 (1.60-6.06)	<0.001
PRA	0.64 (0.33-1.21)	0.173
PNA	1.05 (0.55-2.01)	0.865

ゾプレッシン系に対しては抑制作用を有し、生体のホメオスタシスに大きな役割を有している^{5,6)}。

ANP は通常は心筋筋細胞内で産生され、心房圧の上昇で心筋が伸展されると血中に分泌される。一方、BNP は心室内で産生され心筋負荷に呼応して産生が亢進し血漿濃度が上昇する。通常は ANP が BNP に比べて高値であり、心筋障害時に両者は並行して上昇し BNP がしばしば ANP より高値となる⁵⁾。

血漿 ANP と BNP 値は心エコーによる形態と機能の測定値および心不全の重症度とよく相関し、臨床上心不全のみられない患者や高齢者においても高値をとるとイベント発症や死亡率が高くなることが明らかとなり、心血管系疾患における予後予測因子とみなされるようになった^{6,12,13)}。

透析患者において水分が貯留すれば心房圧が高まり ANP は上昇するが、透析により除水が進むと心房圧に並行して低下する¹⁴⁾。そのため ANP は至適 dry weight の設定に役立つ^{15,16)}。一方、BNP は ANP に比べて生理的条件下では変動が少なく、透析によっても急性の変化が少ないために透析患者の心筋障害を示す指標としては ANP より優れている^{3,8)}。

透析患者においてもこれらペプチドとイベント発症および死亡との関係が研究された^{3,9-11)}。Cataliotti ら⁹⁾は臨床的にうっ血性心不全症状のない透析患者 112 人において平均 26 か月の観察で 16 人が心血管系疾患で死亡し、Cox 比例 hazard 法による解析で ANP と BNP の上昇が死亡の有意なリスク因子であったと報

表 4 Cox 比例ハザード法による各項目についての生存期間の解析
(単変量解析と多変量解析)

項目	単変量解析		多変量解析	
	リスク比 (95%信頼区)	p 値	リスク比 (95%信頼区)	p 値
年齢	1.06 (1.03-1.10)	<0.001	1.05 (1.02-1.09)	<0.001
透析期間	1.00 (0.99-1.01)	0.142	—	—
収縮期血圧	1.00 (0.99-1.01)	0.596	—	—
心胸比	1.07 (1.01-1.14)	0.010	1.00 (0.94-1.07)	0.816
血清アルブミン	0.12 (0.03-0.39)	<0.001	0.21 (0.05-0.79)	0.020
logANP	2.78 (0.97-7.95)	0.056	—	—
logBNP	2.15 (1.18-3.91)	0.011	1.70 (0.97-2.99)	0.062
logPRA	0.80 (0.32-2.01)	0.805	—	—
logPNA	1.87 (0.47-7.41)	0.369	—	—

表 5 BNP 値別にみた死亡と死因

	低値群 (BNP<200)	高値群 (BNP≥200)	総数
病死	13	25*	38
突然死・心臓死	6	12†	18
脳卒中死	0	7†	7
感染症死	5	3	8
他疾患死	2	3	5
事故死・自殺	3	0	3
生存	10	1	52

*p<0.001; †p=0.004; ‡p=0.080 (2 群間での χ^2 検定による比較)

告している。Goto ら¹⁰⁾は ANP と BNP を透析後に測定し、臨床的に心疾患がみられない場合も高値群は低値群に比べて心筋梗塞や心不全などのイベント発症頻度が有意に高いと報告した。Naganuma ら¹¹⁾は 164 人の透析患者につき BNP を測定し、36 か月間に心疾患(突然死を含む)で死亡した 13 人につき Cox 比例 hazard 法でリスク因子を解析した。その結果は単変量解析では BNP, 左室駆出率, 左室重量比, 年齢, 糖尿病の有無, 血清アルブミン, CRP が有意なリスク因子であったが, 多変量解析では BNP, 左室重量比, CRP のみが有意となり, 独立したリスク因子であったと報告した。Zoccali ら³⁾は心不全のない透析患者 246 人の BNP と ANP を測定し、最大 37 か月間観察したところ 63 人が死亡, うち 35 人が心血管系死亡であり, BNP と ANP は心血管系疾患死亡の有意のリスク因子であるばかりでなく全死亡の有意なリスク因子であったと報告している。

われわれの研究は 13 年間の死亡例のリスク因子を Zoccali らと同様の方法で調べたが, BNP は有意のリスク因子ではあるが独立したものとはならなかった。患者数と観察期間の差がこれに関与した可能性があるかもしれない。

ANP についてはこれまでの報告^{3,9,10)}と異なり高値群と低値群の間で KM 生存曲線に有意差がみられず,

Cox 比例 hazard 法による単変量解析でも ANP が有意なリスク因子とならなかった。その理由として本研究では採血が透析直前に行われたために ANP が採血時の水分負荷状況の影響を強く受け^{14,17)}, 心筋障害度を反映するものとならなかったと思われる。

本研究でも死亡例は BNP 高値群に多く, これは従来の報告に合致する所見である^{3,6)}。死因別にみると突然死・心臓死が高値群に多いが統計的には有意ではなかった。一方, 脳卒中死は高値群で有意に多かった。脳卒中が BNP 高値者に多いことは市民を対象とした Framingham 研究ですでに報告されており⁷⁾, 透析患者でも同じ結果が得られたことは興味深い。

Val-HeFT 研究で心不全のある患者において PRA および PNA の高値群で死亡リスクの高いことが報告されており¹⁸⁾, 透析患者において PRA と PNA が生命予後に影響を及ぼすことは十分考えられる。Zoccali ら¹⁹⁾は透析患者 228 人を平均 34 か月間観察したところ PNA 高値群では低値群に比べて死亡およびイベント発症がともに有意に多く, Cox 比例 hazards 法において PNA は死亡およびイベント発症において独立した危険因子であったと報告した。本研究では PRA と PNA が生命予後に関与するとの成績は得られなかった。患者数が少ないことと採血条件の違い, それに観察期間の差が影響した可能性がある。

心臓疾患の治療において BNP, ANP を治療上の指標として利用すると従来の方法に比べてイベント発症や入院回数など予後の面で有意の改善がみられることが報告されている^{6,20)}。本研究で BNP 値が透析患者の予後予測に有用な指標となることが証明された。これより透析患者で BNP 高値者にあつては dry weight や血圧についてより厳格な管理が必須であることが示された。

本研究でも透析患者において年齢と心胸比の高値は生命予後のリスク因子であったが、収縮期血圧は健常者と異なり高値がリスク因子とならないことが示された¹⁾。血清アルブミンの低値が長期生命予後の独立したリスク因子であることが示されたが、副島ら²¹⁾も自験例から長期の生存率を悪化させることを報告している。また Iseki ら²²⁾はわれわれと同様の統計解析法により透析導入時の血清アルブミン濃度が性、年齢、透析期間と独立した生命予後の予測因子であったと報告した。

結 論

透析患者 52 人において年齢、血圧、心胸比、血清アルブミン、ANP、BNP、PRA、PNA 値が生命予後に及ぼすリスクを 13 年間にわたって観察した。KM 生存曲線と Cox 比例 hazard 法で解析すると BNP は透析患者において年齢、血清アルブミンに次いで重要であることが証明された。透析前の ANP 値は生命予後に関与しなかった。

文献

- 1) 日本透析医学会：X. 血液透析患者の 1 年生命予後に関与する因子。わが国の慢性透析療法の現況 (2001 年 12 月 31 日現在) compact disc.
- 2) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE : The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 5 : 2024-2031, 1995
- 3) Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Curtrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS : Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 1508-1515, 2001
- 4) Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, Emoto M, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Inaba M : Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41(Suppl 1) : S 76-79, 2003
- 5) 吉村道博：BNP 測定による心不全患者の管理。循環器科 56 : 186-193, 2004
- 6) Clerico A, Emdin M : Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides : a review. *Clin Chem* 50 : 33-50, 2004
- 7) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS : Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 350 : 655-663, 2004
- 8) Hirata Y, Matumoto A, Aoyagi T, Yamaoki K, Komuro I, Suzuki T, Ashida T, Sugiyama T, Hada Y, Kuwajima I, Nishinaga M, Akioka H, Nakajima O, Nagai R, Yazaki Y : Measurement of plasma brain natriuretic peptide level as a guide for cardiac load. *Cardiovasclar Research* 51 : 585-591, 2001
- 9) Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, Bellanuova I, Tripepi R, Seminara G, Parlongo S, Stancanelli B, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Belluaro P, Signorelli SS, Heublein DM, Lainchbury JG, Leskinen HK, Bailey KR, Redfield MM, Burnett JC Jr : Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease : role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 76 : 1111-1119, 2001
- 10) Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Tsuru N, Masuda H, Hayashi K, Ueda R, Dohi Y : Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis. *Nephron* 92 : 610-615, 2002
- 11) Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sugimura T, Masuda C, Uchida J, Nakatani T : The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22 : 437-444, 2002
- 12) McCullough PA, Omland Y, Maisel AS : B-type natriuretic peptide : A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 4 : 72-80, 2003
- 13) Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y : BNP predicts mortality and death in the elderly. *Heart* 77 : 264-267, 1997
- 14) Kohse KP, Feifel K, Mayer-Wehrstein R : Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 40 : 83-90, 1993
- 15) 水野正司, 伊藤恭彦, 鈴木高志, 馬場美香, 市田静憲, 坂本信夫, 松尾静一：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—。透析会誌 25 : 1295-1301,

- 1994
- 16) 石井恵理子, 安藤康宏, 山本尚史, 小藤田敬介, 浅野泰, 草野英二：血液透析患者の血中心房性ナトリウム利尿ペプチド値によるドライウエイトの判断基準に関する検討. 透析会誌 37 : 1417-1422, 2004
 - 17) Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, Takahashi M, Suzuki T, Minami J, Honda T, Uetake S, Asakawa H, Kobayashi N, Horinaka S, Ishimitu T, Matsuoka H : Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients : influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 37 : 1201-1208, 2001
 - 18) Latin R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN : The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 25 : 292-299, 2004
 - 19) Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, Bonanno G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Seminara G, Cateliotti A, Stancanelli B, Malatino LS : Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 105 : 1354-1359, 2002
 - 20) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM : Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentration. *Lancet* 355 : 1126-1130, 2000
 - 21) 副島昭典, 松澤直輝, 長澤俊彦：血液透析患者の予後決定因子とアルブミン代謝. *Annual Review 腎臓* 2000 (長澤俊彦, 伊藤克己, 浅野泰, 遠藤仁, 東原英二編). p 142-147, 中外医学社, 東京, 2000
 - 22) Iseki K, Uehara H, Nishime K, Tokuyama K, Yoshihara K, Kinjo K, Shiohira Y, Fukiyama K : Impact of initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28 : 541-548, 1996