

平成18年度研究報告書

島根難病研究所 老年医学研究部門
研究代表者 島田 俊夫

課題：透析終了後血漿 ANP 濃度による慢性血液透析患者の予後予測に関する研究（8年間のフォローアップから）

島根大学医学部附属病院循環器内科 島田俊夫、村上 陽、公受伸之、佐藤秀俊、坂根健志、吉富裕之、高橋伸之、平野能文、菅森 峰、國沢良嗣、小谷暢啓、徳丸 睦、安達和子、伊藤早希、佐藤寛大、石橋 豊
おおつかクリニック 鈴木恵子

背景

血漿 ANP 濃度は慢性心不全の重症度、予後の予測に有用であると多数の報告がなされている。透析患者においてもその有用性に関しての報告が散見されるが透析終了後の ANP を用いての報告は少ない。血漿 BNP が頻用されている昨今であるが透析終了時に正常化しないため血液透析患者においては血漿 ANP の方が有用性において優れていると思われる。

目的

本研究の目的は透析前後の血漿 ANP 濃度が水管理のみならず予後予測に有用か否かを前向きに追跡調査し、その有用性を検討することである。

対象・方法

慢性血液透析を週3回5時間透析している安定期の66名（年齢 55±11歳、男性/女性：50/16）を本研究の対象とした。病因別の内訳は慢性腎炎49、嚢胞腎3、痛風腎2、糖尿病腎症2、腎硬化症3、ネフローゼ1、強皮症1、その他5であった。研究登録時に血液一般検査、肝機能、腎機能、電解質、脂質、血糖、透析前後の血漿 ANP 濃度を測定した。血漿 ANP 濃度はシオノリア ANP キットを用いて測定した。心機能評価のために心エコー図を行った。統計解析は JMP version 5.1 にて行い $p < 0.05$ をもって統計上有意と判断した。生存解析は Cox の比例ハザードモデルを用い、Kaplan—Meier 法にて表示し、群間比較は Log—rank test にて評価した。正規分布しない連続変量に関しては自然対数変換後に統計処理を行った。

結果

エントリー時の患者臨床データのプロフィールを示す (表 1)。年齢 53 ± 11.8 歳、体重 53 ± 7.9 kg、収縮期圧 130.3 ± 28.8 mmHg、心拍数 74.1 ± 13.2 bpm、血漿 ANP 45.1 ± 1.8 pg/ml、Na 138.3 ± 2.7 mEq/L、K 3.4 mEq/L、BUN 7.6 ± 0.9 、LVDd 47.2 ± 5.4 mm、LVDs 30.6 ± 5.8 mm、%FS 35.9 ± 7.3 、IVSth 12.4 ± 2.1 mm、PWth 12 ± 2 、LAD 30.5 ± 4.7 mm、E/A 0.88 ± 0.35 であった。図 1 に示すごとく 66 名の患者の透析前後での血漿 ANP 濃度の Drop-Down-Line-Chart を示しているが心臓に異常がなく透析時の水管理がうまくいっている症例では透析後の血漿 ANP 濃度が 43pg/ml をしたまわっていた。8 年わたる追跡期間中に 21 名 (32%) が死亡した。エンドポイントとして総死亡を選択し単変量、多変量の Cox の比例ハザードモデルを用いた生存分析を行った。透析終了後の血漿 ANP 濃度の自然対数変換後の値は単変量 Cox の比例ハザードモデルで統計上 $p=0.0173$ で有意であり、尤度比検定で $p=0.0173$ で有意で相対リスクは 1.935(1.135 – 3.067)であった。血漿 ANP 濃度の自然対数変換後の値を独立変数、死亡の有無を従属変数としてロジスティック回帰分析から ROC 曲線を作成し、カットオフ値を決定した。モデルは $p=0.0078$ で統計上有意であり、効果の尤度比検定にて $p=0.0078$ で統計上有意であった。透析終了後の血漿 ANP 濃度のカットオフ値は 43pg/ml であった (図 1)。このカットオフ値を用い透析後の血漿 ANP 値をカテゴリー化した。43pg/ml 以上を異常、43pg/ml 未満を正常とした。収縮期血圧、年齢、血漿 ANP、血清 BUN、ヘモグロビンを独立変数とし、従属変数として死亡の有無を用いた。透析により変動する変数の場合は血漿 ANP の値と同じ時期に測定された値をモデルに組み込んだ。多変量 Cox 比例ハザードモデルの p 値は <0.0001 で統計上有意であった。それぞれの因子のリスク比は収縮期血圧 1.024、ANP 1.911、年齢 1.089、BUN 0.994、ヘモグロビン 1.059 であり、 p 値はそれぞれ 0.0123、0.0227、0.0003、0.8639、0.0033 であった (表 2)。薬物の影響を評価するために年齢、血圧でアジャストするために年齢、血圧、薬物 (カルシウム拮抗剤、ACE、 β ブロッカー、エリスロポエチン、亜硝酸製剤、糖尿病治療剤) を独立変数、死亡の有無を従属変数として組み込んだ多変量 Cox 比例ハザードモデルにて解析を行った。モデル全体の p 値は 0.0008 で統計上有意であった。効果の尤度比検定の結果は年齢のみが $p=0.0002$ で有意であったが収縮期血圧は有意でなく、薬物はカルシウム拮抗剤、ARB は有意な薬物として残った (表 3)。しかし介入目的の試験でないため正確な薬物の効果は検討不十分であると考えられる。(図 2-3)。Kaplan-Meier の生存解析では ARB 服用群は延命し、カルシウム拮抗剤群は短命という結果であるが対象数も少なく結論を出すには不十分と考えられた。ARB に関しては大部分が試験の途中で発売されているためこの研究で

の評価は正確には困難と考える。またカルシウム拮抗剤も病状の本研究では参考データとして記述するにとどめる。心エコー図パラメータについても年齢、収縮期血圧（透析直後）を組み込んだモデルで総死亡の有無を従属変数として、多変量 Cox 比例ハザードモデル解析を行うと左心房のサイズはのみが年齢、血圧アジャスト後にも $p=0.0679$ と統計学的には必ずしも有意とはいえないが濃厚に関与する因子の可能性が強く示唆された（図4）。

考察

慢性血液透析患者に血漿 ANP 濃度と他の血液検査を透析終了後に同時に採血を行い、心エコー図の測定も併せ行った。8年にわたり前向きに遺跡調査した結果この期間中に21人が死亡した。今回はエントリー患者数が少なかったため病因別に検討するパワーがないため総死亡をエンドポイントとして生存分析を行った。透析患者に関する血漿 BNP 濃度による予後評価の論文もあるが水管理と心不全の有無、予後の評価を行うためには血漿 BNP 濃度は透析の終了時において低下傾向を示すが正常化しないので使用しにくいのが問題点である。しかし、血漿 ANP は水管理、心不全のない透析患者では正常化することが我々がすでに報告済みである。これは生体の中での半減期が短い点と密接に関係している。本研究は透析のインターミッション中の体液の増加を除いた状態での循環器系システムの病態を透析終了後の血漿 ANP 濃度を用い評価し、予後への関与を明らかにするために計画された。エントリー時に高齢であった患者さんは当然かもしれないが予後不良であった。しかし加齢に対しては介入の余地がない（老化に対しては介入の余地はある）。高血圧の患者も予後不良であった。さらに透析後の血漿 ANP 濃度が 43pg/ml をこえる患者も予後不良であることが本研究で判明した。今回の研究のリミテーションとして糖尿病腎症による患者のエントリーが少なかったため糖尿病に関する検討はできなかったことがあげられる。薬物の生命予後への検討は観察研究であるために不完全ではあるが年齢、血圧の関与をアジャストした多変量 Cox 比例ハザードモデル解析にて症例数は少ないが ARB が予後改善方向に作用し、逆にカルシウム拮抗剤は予後を悪化させるかも知れないとの示唆に富むデータが得られたので今後の課題として取り組んでいくつもりである。

結語

血液患者の心不全の重症度、予後の予測には透析終了時の血漿 ANP 濃度を正常化させることが重要であり、合併する高血圧の治療も併せ行うことが予後の改善に繋がると考えられる。高血圧では ARB の使用がファーストライン治療になる可能性があり今後の課題にしたい。

論文

1. Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Sugamori T, Hirano Y, Oyake N, Murakami Y.

Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease: a case report and review.
Am J Med Sci. 332:354-6, 2006 (Review)

2. Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, Shido O.

Docosahexaenoic acid-induced protective effect against impaired learning in amyloid beta-infused rats is associated with increased synaptosomal membrane fluidity.

Clin Exp Pharmacol Physiol. 33:934-9, 2006

- 3: Ohata S, Ishibashi Y, Shimada T, Takahashi N, Sugamori T, Sakane T, Hirano Y, Oyake N, Murakami Y, Higami T.

Effects of oral beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, on endothelium dependent vasodilatation in the forearm of patients with coronary artery disease.

Clin Exp Pharmacol Physiol. 33:381-7, 2006

4. Fujiwaki T, Tasaka M, Takahashi N, Kobayashi H, Murakami Y, Shimada T, Yamaguchi S.

Quantitative evaluation of sphingolipids using delayed extraction matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry with sphingosylphosphorylcholine as an internal standard. Practical application to cardiac valves from a patient with Fabry disease.

J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 832:97-102,2006

- 5: Ishibashi Y, Takahashi N, Shimada T, Sugamori T, Sakane T, Umeno T, Hirano Y, Oyake N, Murakami Y.

Short duration of reactive hyperemia in the forearm of subjects with multiple cardiovascular risk factors.

Circ J. 70:115-23, 2006

6: Takahashi N, Shimada T, Murakami Y, Katoh H, Oyake N, Ishibashi Y, Nishino I, Nonaka I, Goto Y.

Vascular involvement in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes.

Am J Med Sci. 329:265-6, 2005

発表

1. 公受伸之, 島田俊夫, 村上 陽, 石橋 豊

おおつかクリニック 鈴木恵子

京都大学大学院大学医学研究科循環動態学 松森 昭

性透析患者の心筋障害に対する ARB・ACE 阻害剤の効果

厚生労働省科学研究難治性疾患克服研究事業特発性心筋症に関する調査研究班平成16年度
第2回班会議 2005.2.4 札幌市

2. 島田俊夫 (ランチョンセミナー)

血漿 BNP レベルをガイドとした循環器疾患の臨床

第16回日本臨床モニター学会 2005.4.22 東京都

3. 公受伸之, 島田俊夫, 石橋 豊, 村上 陽, 吉富裕之, 佐藤秀俊, 坂根健志, 高橋伸幸, 平野能文, 菅森 峰

慢性透析患者における心脳血管事故に及ぼす C 型肝炎ウイルス感染の影響

第53回日本心臓病学会学術集会 2005.9.19 - 21 大阪市

4. 村上 陽, 島田俊夫, 佐藤秀俊, 落合康一, 小谷暢啓, 徳丸 睦, 石橋 豊

重症大動脈弁狭窄における心筋障害の規定因子の検討

第53回日本心臓病学会学術集会 2005.9.19 - 21 大阪市

5. 島田俊夫, 小谷暢啓, 村上 陽, 吉富裕之, 公受伸之, 高橋伸幸, 平野能文, 坂根健志, 佐藤秀俊, 徳丸 睦, 菅森 峰, 國澤良嗣, 落合康一, 石橋 豊

奥出雲臨床研究における心負荷マーカ(血漿 BNP)・心筋傷害マーカ(血清トロポニン T)

第53回日本心臓病学会学術集会 2005.9.19 - 21 大阪市

6. Kodani N., Murakami Y., Tokumaru A., Ochiai K., Takahashi N., Sakane T., Satou H., Oyake N., Ishibashi Y., Shimada T.

The Clinical Significance of Plasma Brain Natriuretic Peptide Measurement in Asymtomatic Subjects without Overt Disease

第9回日本心不全学会学術集会 2005.10.20 - 22 下関市

7. Sato H., Shimada T., Tahara H., Hirano Y., Sugamori T., Takahashi N., Oyake N., Murakami Y., Ishibashi Y.

Toyohashi Heart Center Suzuki T.

Usefulness of Serial Serum Troponin T Measurements for Evaluating Myocardial Damage Associated with Elective Percutaneous Cardiac Intervention

第9回日本心不全学会学術集会 2005.10.20 - 22 下関市

8. Ishibashi Y., Umeno T., Shimada T., Takahashi N., Oyake N., Murakami Y.

Prognostic Value of Activation of Inducible NOS in the Forearm Vessels of Patients with Congestive Heart Failure

第9回日本心不全学会学術集会 2005.10.20 - 22 下関市

9. 島田俊夫, 公受伸之, 村上 陽, 吉富裕之, 小谷暢啓

京都大学大学院医学研究科循環器内科 松森 昭

住民健康診断におけるバイオマーカー(血漿 BNP)による心機能障害の早期発見に関する臨床的意義に関する検討—奥出雲臨床研究第2弾—

厚生労働省難治性疾患克服研究事業特発性心筋症に関する調査研究「友池班」2005年度第2回総会

2005.12.15 大阪市

10. Murakami Y., Kodani N., Yoshitomi H., Oyake N., Shimada T.

Clinical Significance of Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Biomarker for Mass Screening of Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction

第70回記念日本循環器学会総会・学術集会 2006.3.24 - 26 名古屋市

11. Ochiai K., Shimada T., Ishibashi Y., Murakami Y., Oyake N., Yoshitomi H., Satoh H., Sakane T., Takahashi N., Kunizawa Y., Hirano Y., Sugamori T., Kodani N., Tokumaru A.

Clinical Implication of Delayed Contrast Enhancement by Gd-DTPA MRI and Elevated Brain Natriuretic Peptide Hormone in Aortic Stenosis

第70回記念日本循環器学会総会・学術集会 2006.3.24 - 26 名古屋市

12. Ishibashi Y., Umeno T., Shimada T., Oyake N., Murakami Y.

Laboratory Medicine, Shimane University Faculty of Medicine Notsu Y., Nabika T., Masuda J.

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Shimane University

Faculty of Medicine Kikuchi K., Higami T.

Increased Plasma Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Decreased Arginine Levels Predict Poor Prognosis in Elderly Patients with Severely Exacerbated Heart Failure

第70回記念日本循環器学会総会・学術集会 2006.3.24 - 26 名古屋市

13. Shimada T. (Morning Lecture invited)

Pathophysiological Evaluation and Therapeutic Guide for Cardiovascular Diseases Using Plasma Brain Natriuretic Peptides and N-terminal ProBNP

第70回記念日本循環器学会総会・学術集会 2006.3.24 - 26 名古屋市

14. Shimada T., Oyake N., Murakami Y., Takahashi N., Satoh H., Sakane T., Hirano Y., Kodani N., Sugamori T., Tokumaru A., Kunizawa Y., Ochiai K., Yoshitomi H., Ishibashi Y.

Prognostic Implication of High Post-hemodialysis Plasma Atrial Natriuretic Polypeptide Levels in Hemodialysis Patients with End-stage Renal Failure over 12-years Follow-up

第70回記念日本循環器学会総会・学術集会 2006.3.24 - 26 名古屋市

15. Shimada T. (The 1st (SJCF Symposium invited)

Dual Secretion of Brain Natriuretic Peptides from the Atria and the Ventricles in a Variety of Heart Disease in Man

The 1st Sino-Japan Cardiovascular Forum (SJCF) 2005.11.4

16. Shimada T. (proCardio Symposium invited)

Cross sectional data analysis by natriuretic peptides, BNP and NT-pro-BNP for mass screening of cardiovascular diseases in a local cohort study in Shimane, Japan

proCardio Symposium 4th International Symposium on NT-proBNP 2006.05.12-13 Lyon, France

17. Shimada T. (KSC/JCS Joint Symposium invited)

The Sources of Brain Natriuretic Peptides in A Variety of Cardiovascular Diseases

KSC/JCS Joint Symposium : Heart Failure 2006.4.12-15 Jeju, Korea

18. 島田俊夫, 村上 陽, 小谷暢啓, 吉富裕之, 公受伸之, 佐藤秀俊, 坂根健志, 高橋伸幸, 平野能文, 菅森 峰, 國澤良嗣, 徳丸, 若林景子, 石橋 豊

京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科 松森 昭

地域住民健康診断における心血管疾患スクリーニングとしてのバイオマーカの有用性に関する検討:住民の一部を選択対象とした拡張機能障害の研究を基礎として

厚生労働省難治性疾患克服研究事業特発性心筋症に関する調査研究「友池班」2006年度第1
回総会 2006.6.8 東京都

19. Murakami Y., Yoshitomi H., Kodani N., Sakane T., Takahashi N., Oyake N., Sugamori T., Sato
H., Hirano Y., Ishibashi Y., Shimada T.

Role of Left Ventricular Hypertrophy and Functional Abnormality in Age-related Increase of Brain
Natriuretic Peptide Level

第54回日本心臓病学会学術集会平成18年9月25～27日 鹿児島市

20. Ishibashi Y., Shimada T., Maeda A., Satoh H., Sakane T., Takahashi N., Sugamori T., Hirano Y.,
Tokumar A., Wakabayashi K., Oyake N., Murakami Y.

Additional Pleiotropic Effects of Fluvastatin Beyond Pravastatin on Arterial Stiffness

第54回日本心臓病学会学術集会平成18年9月25～27日 鹿児島市

21. 小谷暢啓(発表・村上 陽),村上 陽, 吉富裕之, 落合康一, 佐藤秀俊, 坂根健志, 高橋伸幸,
菅森 峰, 平野能文, 公受伸之, 石橋 豊, 島田俊夫

循環器集団検診における血漿利尿ペプチド測定意義についての検討

第54回日本心臓病学会学術集会平成18年9月25～27日 鹿児島市

22. 島田俊夫,村上 陽, 吉富裕之, 小谷暢啓, 公受伸之, 佐藤秀俊, 坂根健志, 高橋伸幸, 平野
能文, 菅森 峰, 徳丸 睦, 若林景子, 石橋 豊

10年にわたる追跡調査に基づく透析前血漿 ANP と透析後血漿 ANP による生命予後評価

第54回日本心臓病学会学術集会平成18年9月25～27日 鹿児島市

23. 島田俊夫,村上 陽, 吉富裕之, 小谷暢啓, 公受伸之, 佐藤秀俊, 坂根健志, 高橋伸幸, 平野
能文, 菅森 峰, 徳丸 睦, 若林景子, 石橋 豊

奥出雲コーホート研究における利尿ペプチドの心血管疾患スクリーニングにおける意
義とそれに影響する因子に関する横断研究

第54回日本心臓病学会学術集会平成18年9月25～27日 鹿児島市

24. Murakami Y., Shimada T., Ishibashi Y., Oyake N., Sato H., Yoshitomi H., Sakane T.,
Takahashi N., Hirano Y., Sugamori T.

Clinical Significance of Patient Evaluation with Plasma Brain Natriuretic Peptide and
Cardiac Troponin T in Elderly Aortic Valvular Stenosis

第10回日本心不全学会学術集会平成18年10月13～15日 東京都

25. Murakami Y., Shimada T., Ishibashi Y., Oyake N., Yoshitomi H., Kotani N., Takahashi N., Hirano Y., Sugamori T., Tokumaru A.
Clinical Usefulness of Brain Natriuretic Peptide and T Terminal ProBNP in Screening Subclinical Cardiac Abnormalities in Asymptomatic Subjects
第10回日本心不全学会学術集会平成18年10月13～15日 東京都
26. 島田俊夫(イブニングセミナー)
ナトリウム利尿ペプチド (BNP と NTproBNP) の新しい展開
第10回日本心不全学会学術集会 平成18年10月13～15日 東京都
27. 島田俊夫(教育セミナー)
心不全管理における心筋障害マーカーの活用法
第10回日本心不全学会学術集会 平成18年10月13～15日 東京都
28. 島田俊夫, 村上 陽, 吉富裕之, 小谷暢啓, 公受伸之, 佐藤秀俊, 坂根健志, 高橋伸幸, 平野能文, 菅森 峰, 徳丸 睦, 國澤良嗣, 若林景子, 安達和子, 石橋 豊
一般住民健康診断受診者を対象とした血漿脳性利尿ペプチド (BNP) と血清 NT-proBNP に影響を与える諸因子の検討(奥出雲臨床疫学研究)シンポジウム
第1回 NT-proBNP 研究会 平成18年10月14日 東京都
29. Shimada T. (Symposium)
Cross Sectional Data Analysis by Natriuretic Peptides, BNP and NT-pro BNP for Mass Screening of Cardiovascular diseases in General Population
The 2nd china-Japan Cardiovascular Forum (CJCF) 2006.11.4 北京, 中国
30. Oyake N.,Shimada T., Murakami Y.
Kyoto University Graduate School of Medicine Matsumori A.
Hepatitis C Virus Infection, as A Risk Factor of Increased Aortic Stiffness and Cardiovascular Event in Dialysis Patients
The 2nd china-Japan Cardiovascular Forum (CJCF) 2006.11.4 北京, 中国
31. Murakami Y., Yoshitomi H., Kodani N., Takahashi N., Shimada T.
Serum N-terminal pro-BNP Concentration as a Useful Biomarker for Mild Cardiac Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Persons
The 2nd china-Japan Cardiovascular Forum (CJCF) 2006.11.4 北京, 中国

32. Ishibashi Y., Shimada T., Takahashi N., Sakane T., Sugamori T., Hirano Y., Sato H., Oyake N., Murakami Y.

Vascular Responses to Acetylcholine, Nitroglycerin, Non-Selective NOS Inhibitor and Selective iNOS Inhibitor in the Forearm and Outcome in Patients with Heart Failure
79th Scientific Sessions of American Heart Association 2006.11.12-15 Chicago, USA

33.住民健康診断における新しいバイオマーカーによる心機能障害の早期発見に関する臨床研究-奥出雲臨床研究第3報-島田俊夫 厚生労働省難治性疾患克服研究事業特発性心筋症に関する調査研究「友池班」2006年度第2回総会・研究報告会,平成19年2月23日,吹田市

34. Plasma Brain Natriuretic Levels as a Prognostic Predictor in Elderly Population, Shimane Prefecture

Shimada T., Kawakami K., Tsukihashi H., Murakami Y., Oyake N., Sato H., Sakane T., Yoshitomi H., Takahashi N., Hirano Y., Sugamori T., Kodani N., Kunizawa Y., Tokumaru A., Wakabayashi K., Adachi T., Ishibashi Y. The 1st International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2007.3.10-13, Kyoto, Japan

35. Serum Cardiac Troponin T Levels and Left Ventricular Geometry, as Pivotal Predictors of Cardiac Events in Patients with Dilated Cardiomyopathy

Oyake N., Shimada T., Ishibashi Y., Murakami Y., Sato H., Yoshitomi H., Sakane T., Takahashi N., Kunizawa Y., Hirano Y., Sugamori T., Kodani N., Tokumaru A., Wakabayashi K.

Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine
Matsumori A. The 1st International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2007.3.10-13, Kyoto, Japan

36. Plasma Asymmetric Dimethylarginine Level and Outcome in Elderly Patients with Severely Exacerbated Heart Failure

Ishibashi Y., Shimada T., Oyake N., Murakami Y., Umeno T., Sato H., Sakane T., Takahashi N., Sugamori T., Hirano Y., Yoshitomi H.

Shimane University Faculty of Medicine Laboratory Medicine Notsu Y., Masuda J.
Shimane University Faculty of Medicine Functional Pathology Nabika T.

The 1st International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure
2007.3.10-13, Kyoto, Japan

37. Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels as a Pivotal Predictor for the Evaluation of Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndrome

Sato H., Shimada T., Adachi T., Wakabayashi K., Tokumaru A., Kodani N., Sugamori T., Hirano Y., Kunizawa Y., Takahashi N., Sakane T., Yoshitomi H., Oyake N., Murakami Y., Ishibashi Y.

The 1st International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2007.3.10-13, Kyoto, Japan

38. Brain Natriuretic Peptide as a Marker of Left Atrial Enlargement in the

Community, Murakami Y., Yoshitomi H., Kodani N., Sugamori T., Takahashi N., Oyake N., Sato H., Ishibashi Y., Shimada T.

The 1st International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2007.3.10-13, Kyoto, Japan

39. Activation of iNOS in Peripheral Vessels and Outcome in Patients with Heart

Failure, Ishibashi Y., Shimada T., Takahashi N., Sakane T., Sugamori T., Tokumaru A., Hirano Y., Wakabayashi K., Sato H., Oyake N., Yoshitomi H., Murakami Y.

第71回日本循環器学会総会・学術集会,"平成19年3月15~17日,神戸市

40. N-terminal pro-BNP as a Screening Tool of Diastolic Dysfunction

Murakami Y., Yoshitomi H., Kodani N., Sato H., Sakane T., Takahashi N., Hirano Y., Sugamori T., Ishibashi Y., Shimada T. 第71回日本循環器学会総会・学術集会,平成19年3月15~17日,神戸市

41. Analysis of Pivotal Factors Affecting Mortality in Elderly Population Based on

2-year follow-up, Shimada T., Kawakami K., Takahashi N., Tsukihashi H., Oyake N., Murakami Y., Sakane T., Sato H., Hirano Y., Sugamori T., Kodani N., Tokumaru A., Kunizawa Y., Yoshitomi H., Wakabayashi K., Adachi T., Ishibashi Y.

第71回日本循環器学会総会・学術集会,平成19年3月15~17日,神戸市

42. Endothelium Independent Vasodilatation with Sublingual Low Dose Nitroglycerin is Useful to Detect Early Stage of Smooth Muscle Cell Dysfunction, Tokumaru A., Ishibashi

Y., Karino K., Ishibashi Y., Karino Y., Morita M., Shimada T.

第71回日本循環器学会総会・学術集会,平成19年3月15~17日,神戸市

年齢(歳)	53.4 ± 11.8	N=66
体重(kg)	53.0 ± 7.9	N=66
収縮期血圧(mmHg)	130.3 ± 28.8	N=66
心拍数(bpm)	74.1 ± 13.2	N=63
ANP(pg/ml)	45.1 ± 1.8	N=66
Hb (mg/dl)	11.6 ± 1.5	N=66
Na(mEq/L)	138.3 ± 2.7	N=66
K (mEq/L)	3.4 ± 0.3	N=66
BUN(mg/dl)	7.6 ± 0.9	N=66
LVDd(mm)	47.2 ± 5.4	N=59
LVds(mm)	30.6 ± 5.8	N=59
%FS	35.9 ± 7.2	N=59
IVSth(mm)	12.4 ± 2.1	N=59
PWth(mm)	12 ± 2	N=59
LAD(mm)	30.5 ± 4.7	N=59
E/A	0.88 ± 0.35	N=45

表1: 透析終了後の血漿ANPによる予後評価研究ためにエントリーされた

慢性血液透析患者の臨床パラメータ値

モデル全体

イベントの数	21			
打ち切りの数	45			
合計数	66			
モデル (-1)*対数尤度	カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)	
差分	15.35735	30.7147	5	<.0001
完全	69.05096			
縮小	84.40831			

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
年齢	0.08588223	0.0265047	0.0374022	0.1423317
収縮期血圧	0.02462512	0.0106829	0.0050698	0.0475839
透析後対数ANP	0.64795975	0.2949892	0.0888847	1.2659517
透析後Hb	0.05826028	0.0198892	0.0195267	0.0984178
透析後BUN	-0.00585505	0.0341917	-0.074682	0.0598502

リスク比

項	リスク比	下側信頼限界	上側信頼限界
年齢	1.089678	1.03811	1.152959
収縮期血圧	1.024931	1.005083	1.048734
透析後対数ANP	1.911637	1.092955	3.546466
透析後Hb	1.059991	1.019719	1.103424
透析後BUN	0.994167	0.928039	1.061677

効果の尤度比検定

要因	パラメータ数	自由度	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
年齢	1	1	13.2351245	0.0003
収縮期血圧	1	1	6.27012819	0.0123
透析後対数ANP	1	1	5.19117426	0.0227
透析後Hb	1	1	8.62900663	0.0033
透析後BUN	1	1	0.02939447	0.8639

表2: 多変量Cox比例ハザードモデルによる生存解析

(年齢、収縮期血圧、透析後対数ANP、透析後Hb、透析後BUN)

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
カルシウム拮抗剤[0]	-0.8475735	0.4091187	-1.815645	-0.136108
ARB[0]	7.40481996	314.92652	2373126.8	
SBP_post_HD	0.00407538	0.0080276	-0.011834	0.0200749
Age	0.060884	0.0236248	0.0176185	0.1115535
ACE阻害剤[0]	0.22887431	0.2954054	-0.331736	0.85208
スタチン[0]	0.00409645	0.5288096	-0.837918	1.4628887
エリスロホ・イチン[0]	-0.0218591	0.555326	-1.506923	0.8980951
亜硝酸製剤[0]	-0.235445	0.281329	-0.758473	0.3654323

リスク比

項	リスク比	下側信頼限界	上側信頼限界
カルシウム拮抗剤[0]	0.428453	0.162733	0.872748
ARB[0]	1643.889		
SBP_post_HD	1.004084	0.988235	1.020278
Age	1.062776	1.017775	1.118014
ACE阻害剤[0]	1.257184	0.717677	2.344518
スタチン[0]	1.004105	0.43261	4.318416
エリスロホ・イチン[0]	0.978378	0.221591	2.454922
亜硝酸製剤[0]	0.790219	0.468381	1.441137

効果の尤度比検定

要因	パラメータ数	自由度	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
カルシウム拮抗剤	1	1	5.65228238	0.0174
ARB	1	1	10.0863767	0.0015
SBP_post_HD	1	1	0.257495	0.6118
Age	1	1	7.93989367	0.0048
ACE阻害剤	1	1	0.62204108	0.4303
スタチン	1	1	0.00006023	0.9938
エリスロホ・イチン	1	1	0.001564	0.9685
亜硝酸製剤	1	1	0.65773356	0.4174

表3: 多変量Cox比例ハザードモデルによる生存解析(年齢、収縮期血圧、種々治療薬)

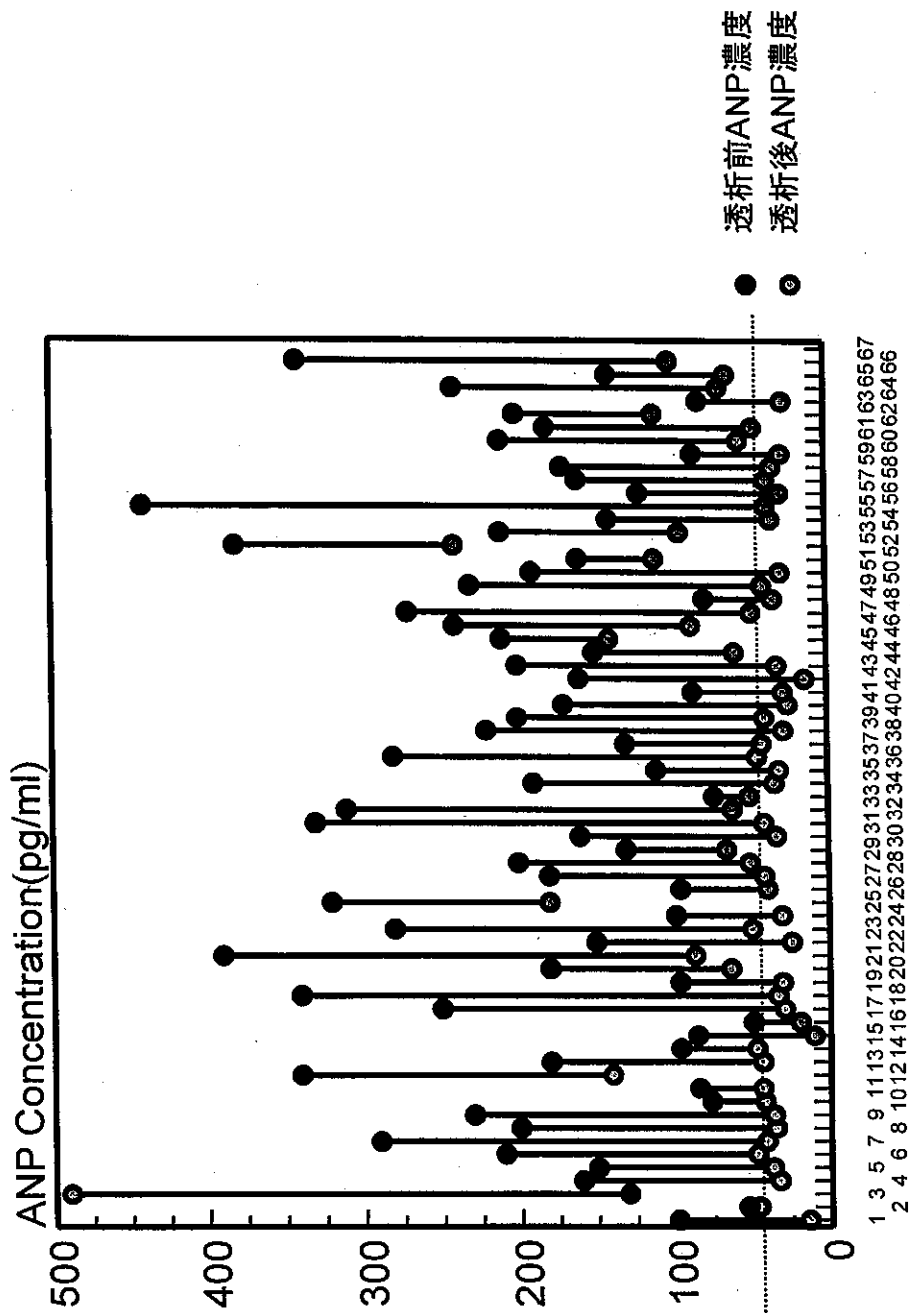


図1. 透析前後での血漿ANP濃度のDrop-Down-Line-Chart

N = 66

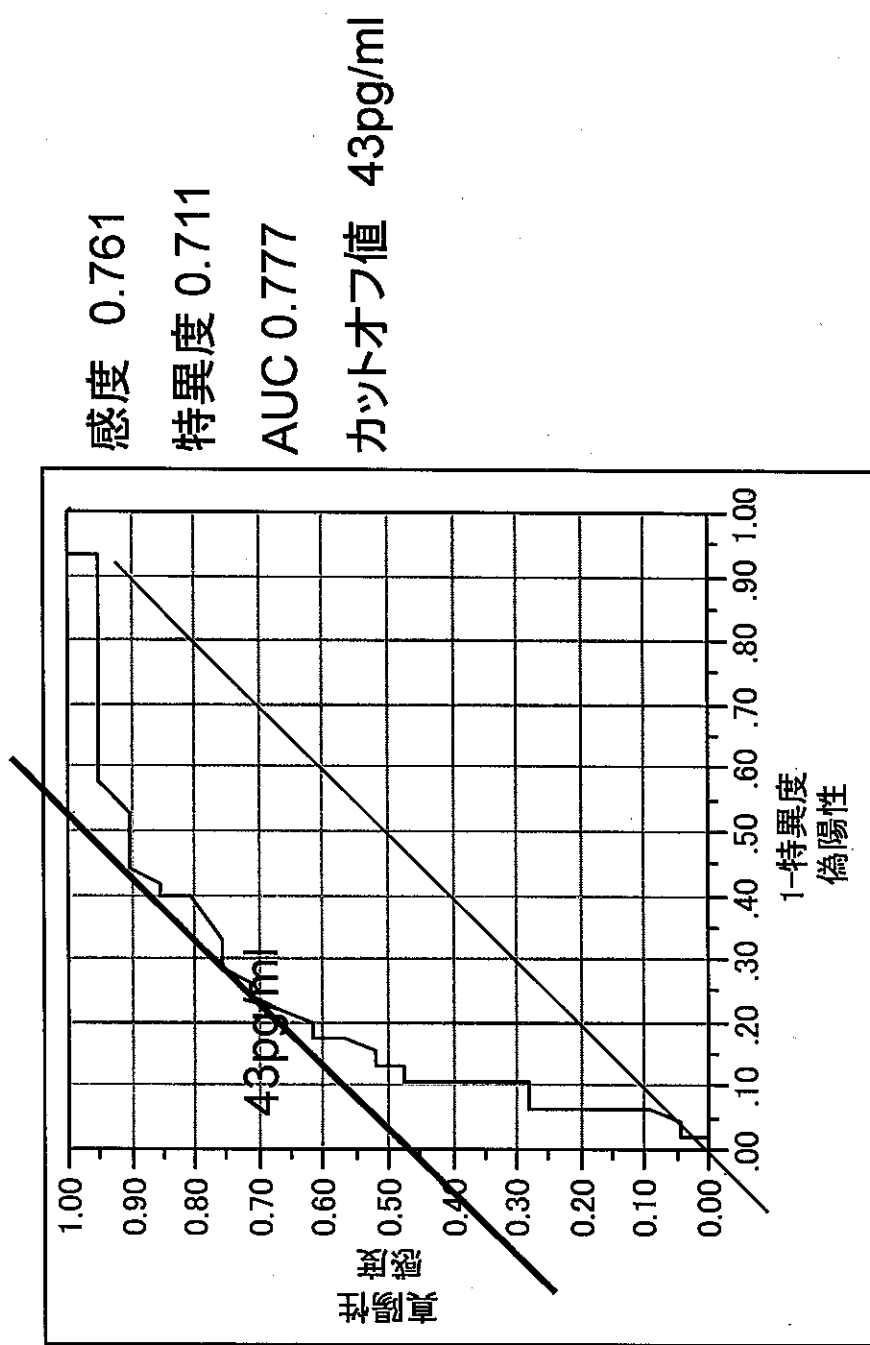


図2:慢性血液透析患者の死亡に基づく透析終了後の自然対数血漿ANP濃度のカットオフ値

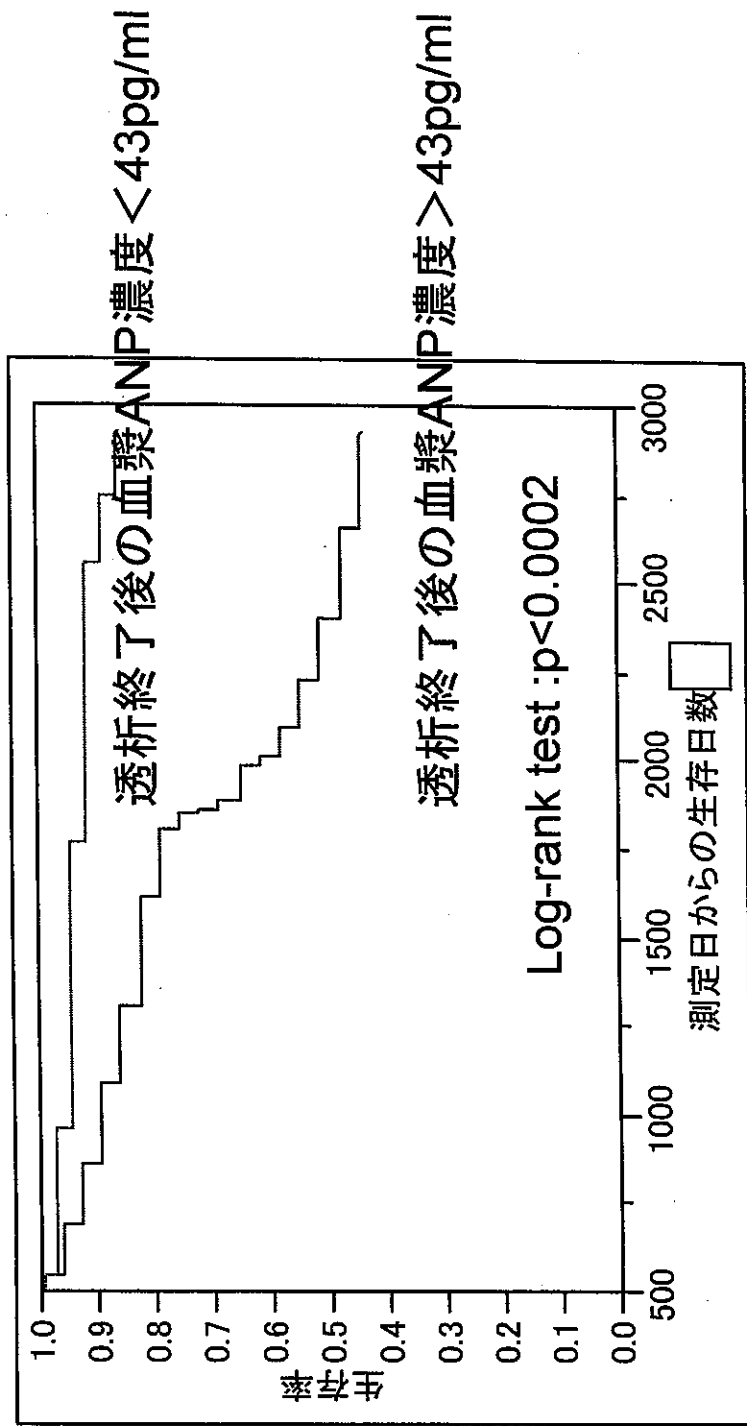


図3: 慢性血液透析患者の透析終了後の自然対数血漿ANP濃度によるKaplan-Meier生存分析

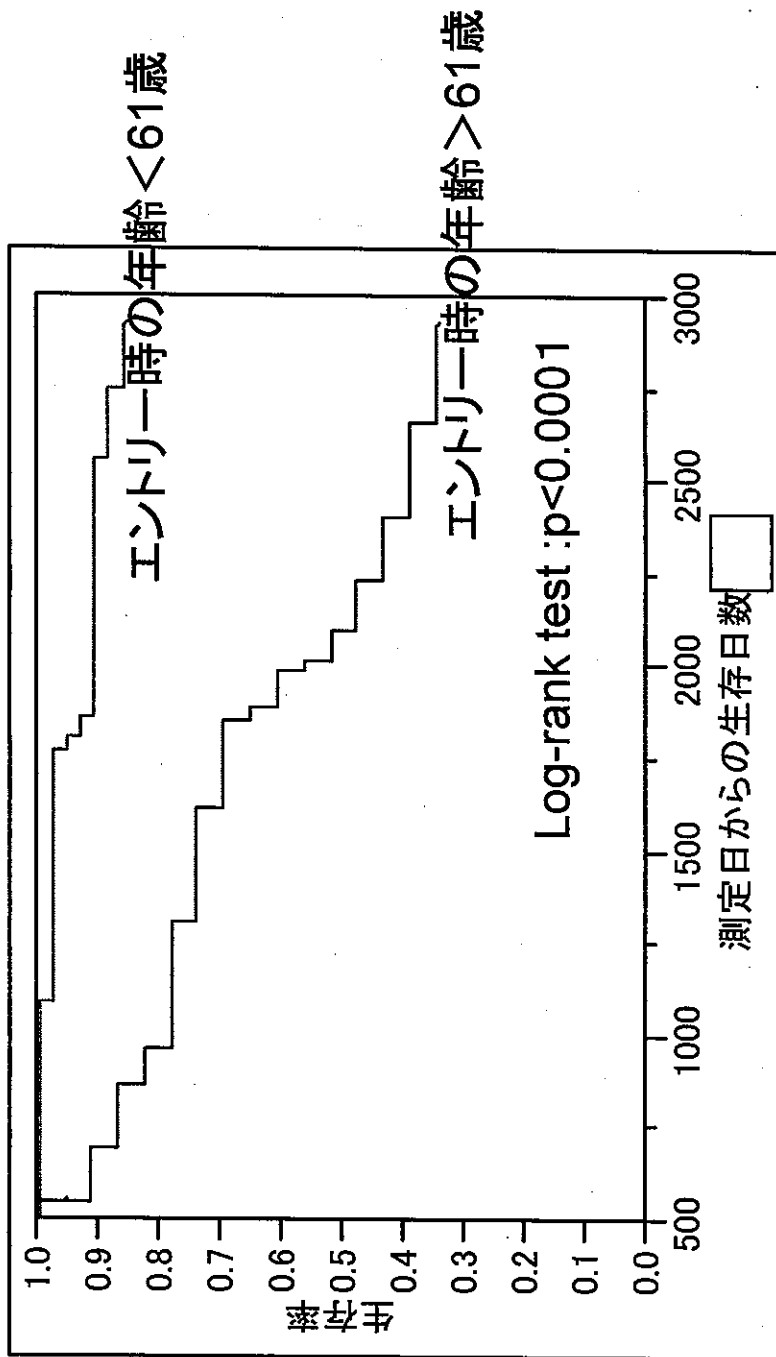


図4：慢性血液透析患者の透析終了後の年齢による

Kaplan-Meier生存分析