

急性心筋梗塞症患者の入院時血清クレアチニン値上昇と血清 C-reactive protein 値上昇の併存が予後に与える影響について

本田 淳, 山口 淳一, 高木 厚, 長嶋 道貴, 栗原 朋宏
新井 清仁, 石井 康宏, 鶴見由起夫, 萩原 誠久, 笠貫 宏

【目的と方法】急性心筋梗塞症患者の入院時の腎機能障害と炎症反応の上昇が併存している場合の予後について検討した報告はない。今回われわれは当院 CCU に入院した急性心筋梗塞症連続 229 例を対象とし、入院時の血清クレアチニン値、血清 C-reactive protein (CRP) 値の上昇が予後に与える影響について、血清クレアチニン 1.2 mg/dl、血清 CRP 1.0 mg/dl を基準値とし 4 群に分けて検討を行った。【結果】患者背景で年齢、性別、緊急冠動脈造影の有無、Killip 分類、発症から入院までの時間について 4 群間で有意差を認めず。院内予後では両者上昇群の全死亡率が 21.6%と有意に高率 ($p=0.0009$) であった。長期予後についての多変量解析では、両者上昇群の両者低値群に対する相対危険度は 3 倍であり、両者上昇の併存は独立した予後規定因子であった。【結論】血清クレアチニン値、血清 CRP 値両者上昇の併存は院内および長期予後不良の予測因子であることが示唆された。

KEY WORDS: creatinine, C-reactive protein, myocardial infarction, prognosis

Honda A, Yamaguchi J, Takagi A, Nagashima M, Kurihara T, Arai K, Ishii Y, Tsurumi Y, Hagiwara N, Kasanuki H: **The elevation of both serum creatinine and C-reactive protein predicts short- and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction.** J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 24-28

I. はじめに

近年、急性心筋梗塞症の入院時の腎機能障害や炎症反応の上昇が、それぞれ独立した予後規定因子であるとの報告が見られる。腎機能障害患者の不安定狭心症あるいは急性心筋梗塞症の予後に関する検討では、クレアチニンクリアランス、血清クレアチニン値がその予後予測因子となるという報告がある¹⁻³⁾。近年、急性期経皮的冠動脈形成術 (primary percutaneous coronary intervention; primary PCI) を施行した急性心筋梗塞症患者においても血清クレアチニン値が予後予測因子であるとの報告⁴⁾があり、さらに primary PCI に成功した急性心筋梗塞症患者を対象とした検討でも、入院時の血清クレアチニン値上昇群が予後不良であると報告されている⁵⁾。

また、C-reactive protein (CRP) に関しては、入院時血清 CRP 値が急性心筋梗塞症の長期予後の独立した指標であるとの報告⁶⁾や、急性心筋梗塞症患者の再灌流療法の効果に影響するという報告⁷⁾がある。さらに primary PCI を施行した急性心筋梗塞症患者の発症から 6 時間以内に測定した血清高感度 CRP 値と 30 日主要心血管イベント(死亡、

虚血の再発、再閉塞)との関連についての報告⁸⁾、急性心筋梗塞症患者の入院時血清 CRP 値が primary PCI 後の長期予後規定因子であるとの報告⁹⁾もある。また、安定狭心症患者で PCI 前後の血清 CRP 値が高値である場合、再狭窄の予測因子であるとの報告¹⁰⁾もある。

両者はともに入院時において簡便に施行することができ、かつ迅速に評価することが可能である。しかしながら、血清クレアチニン値と血清 CRP 値の両者上昇が併存している場合の予後について検討した報告はない。急性心筋梗塞症患者の予後予測因子といわれている両者がともに上昇している場合には予後不良であると考えられるが、単独で上昇した場合と同程度であるか、それ以上に悪化するのかわ不明である。急性心筋梗塞症患者の入院時から予後を考慮した治療を行う上で、両者の関連性について検討することは意義があると考えられ、今回われわれは急性心筋梗塞症患者の入院時の血清クレアチニン値および血清 CRP 値の上昇が院内予後および長期予後に与える影響について検討を行った。

II. 方法

対象は 1999 年 1 月から 2001 年 6 月に当院の CCU (coronary care unit) に急性心筋梗塞症の診断で入院となった連続 229 例である。入院時の血液検査上、血清クレアチニン 1.2 mg/dl、血清 CRP 1.0 mg/dl を基準値として 4 群に分け

東京女子医科大学循環器内科 (〒 162-8666 東京都新宿区河田町 8-1) (本論文の要旨は第 18 回日本冠疾患学会学術集会, 2004 年 12 月・熊本で発表した)
(2005.7.6 受付, 2005.8.29 受理)

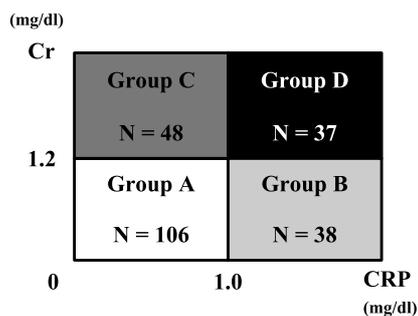


図1 入院時血清クレアチニン値と血清CRP値による4群の内訳
Cr: creatinine, CRP: C-reactive protein

(図1), それぞれの患者背景と院内予後, 長期予後(全死亡)について検討を行った. 急性心筋梗塞症は, 発症48時間以内に入院した典型的な胸痛もしくは心電図変化に加えて, 心筋逸脱酵素が正常値の2倍以上に上昇した症例¹⁾, 緊急冠動脈造影は, 心筋梗塞発症後24時間以内に行った造影と定義した. 長期予後の平均追跡期間は40カ月であった.

III. 統計学的処理

統計解析はSAS System8e (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)を用いた.

正規分布を仮定できる連続データは平均値±標準偏差, 正規分布を仮定できない連続データは中央値 [25th パーセンタイル, 75th パーセンタイル] で要約した. 4群間の比較にはデータ特性に応じ, 分散分析 (ANOVA), Kruskal-Wallis 検定, χ^2 検定を用いた. 累積生存率算出にはKaplan-Meier 法を用い, その群間比較には log-rank 検定を用いた. 血清クレアチニン値, 血清CRP値の長期予後に対する独立した影響を検討するために, 多変量 Cox proportional hazards model で hazard 比とその95% 信頼区間を算出した. 両側検定 $p < 0.05$ を有意水準とした.

IV. 結果

各群 (A 群 106 名: クレアチニン < 1.2 mg/dl, CRP ≤ 1.0 mg/dl, B 群 38 名: クレアチニン < 1.2 mg/dl, CRP > 1.0 mg/dl, C 群 48 名: クレアチニン ≥ 1.2 mg/dl, CRP ≤ 1.0 mg/dl, D 群 37 名: クレアチニン ≥ 1.2 mg/dl, CRP > 1.0 mg/dl) の患者背景 (表1) では年齢, 性別, 入院時

表1 患者背景

Variable	Group A (n=106)	Group B (n=38)	Group C (n=48)	Group D (n=37)	p-value
Age (yrs)	64.2 ± 12.4	64.9 ± 11.9	67.1 ± 10.5	72.5 ± 8.3	0.002
Men	74 (69.8%)	23 (60.5%)	42 (87.5%)	35 (94.6%)	<0.001
Systemic Hypertension	57 (53.8%)	22 (57.9%)	36 (75.0%)	28 (75.7%)	0.021
Diabetes mellitus	43 (40.6%)	20 (52.6%)	24 (50.0%)	21 (56.8%)	0.281
Hyperlipidemia	64 (60.4%)	16 (42.1%)	28 (58.3%)	17 (45.9%)	0.157
Smoker	69 (65.1%)	25 (65.8%)	37 (77.1%)	26 (70.3%)	0.495
Previous myocardial infarction	19 (17.9%)	8 (21.1%)	18 (37.5%)	11 (29.7%)	0.054
Location of myocardial infarction					0.352
Anterior	48 (45.3%)	25 (65.8%)	26 (54.2%)	21 (56.8%)	
Posterior	48 (45.3%)	10 (26.3%)	19 (39.6%)	12 (32.4%)	
Lateral	9 (8.5%)	3 (7.9%)	3 (6.3%)	3 (8.1%)	
Narrowed coronary arteries					0.543
0	3 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	
1	44 (41.5%)	13 (34.2%)	13 (27.1%)	4 (10.8%)	
2	21 (19.8%)	5 (13.2%)	12 (25.0%)	3 (8.1%)	
3	16 (15.1%)	4 (10.5%)	7 (14.6%)	3 (8.1%)	
Killip class					<0.001
1	99 (93.4%)	28 (73.7%)	31 (64.6%)	18 (48.6%)	
2	4 (3.8%)	5 (13.2%)	6 (12.5%)	4 (10.8%)	
3	2 (1.9%)	5 (13.2%)	6 (12.5%)	12 (32.4%)	
4	1 (0.9%)	0 (0.0%)	5 (10.4%)	3 (8.1%)	
Emergent CAG	84 (79.2%)	22 (57.9%)	33 (68.8%)	10 (27.0%)	<0.001
Time from onset to admission (hours) median (25th %, 75th %)	6.9 (2.3, 7.8)	14.6 (3.0, 22.0)	9.7 (2.4, 9.9)	14.2 (2.7, 20.0)	0.004
Time from onset to reperfusion (hours) median (25th %, 75th %)	6.1 (3.5, 7.8)	7.9 (3.4, 13.2)	6.1 (3.3, 8.3)	6.5 (3.9, 5.4)	0.94

CAG: coronary angiography

Killip 分類, 発症から入院までの時間, 緊急冠動脈造影の施行について4群で有意差を認めた ($p < 0.001$) が, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙, 心筋梗塞の既往, 梗塞部位, 病変枝数, 発症から再灌流までの時間には有意差は認められなかった。

全症例を対象とした院内死亡率は6.6%であった。各群における死亡率はそれぞれA群3.8%, B群2.6%, C群4.2%, D群21.6%であり有意差が認められた(図2)。生存退院症例での退院時の投薬内容(表2)に関しては, D群におけるアスピリン, スタチンの投薬率が低く(各々51.4%, 10.8%), 4群間でも有意差を認めた(アスピリン: $p = 0.004$, スタチン: $p = 0.006$)。

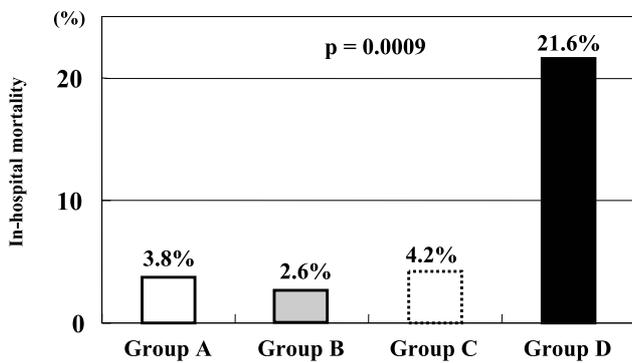


図2 院内予後 (全死亡)

図3に平均観察期間40カ月のKaplan-Meier曲線を示す。36カ月における生存率はA群94.3%, B群81.3%, C群83.3%, D群51.3%であり有意差が認められた ($p < 0.001$)。

死因の検討(表3)では, D群において心不全死が有意に高率であった。

さらに, 患者背景で有意差を認めた年齢, 性別, Killip分類, 発症から入院までの時間, 緊急冠動脈造影の施行を含めての多変量解析(表4)では血清クレアチニン値上昇, 血清CRP値上昇の併存群であるD群の予後に関する相対危険度はA群(両者低値群)に対して3.09倍であった。

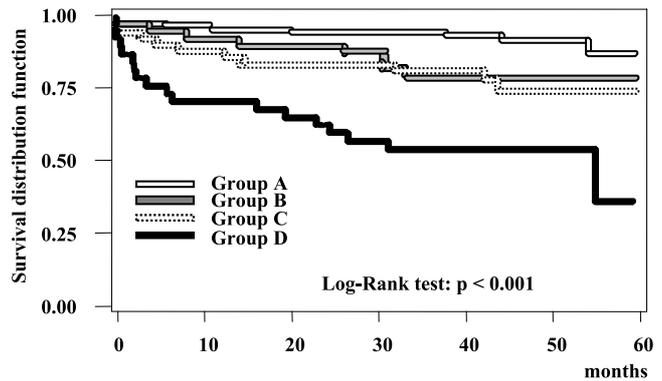


図3 長期予後 (全死亡) Kaplan-Meier 曲線

表2 生存退院症例退院時投薬内容

Variable	Group A (n=106)	Group B (n=38)	Group C (n=48)	Group D (n=37)	p-value
Aspirin	94 (88.7%)	31 (81.6%)	37 (77.1%)	19 (51.4%)	0.004
Nitrate	52 (49.1%)	18 (47.4%)	23 (47.9%)	18 (48.6%)	0.692
β -Blocker	54 (50.9%)	24 (63.2%)	27 (56.3%)	19 (51.4%)	0.481
Calcium channel antagonist	29 (27.4%)	11 (28.9%)	13 (27.1%)	8 (21.6%)	0.997
ACEI/ARB	85 (80.2%)	32 (84.2%)	35 (72.9%)	22 (59.5%)	0.509
Statin	49 (46.2%)	12 (31.6%)	21 (43.8%)	4 (10.8%)	0.006

ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin II receptor blocker

表3 死因

Event	Group A (n=106)	Group B (n=38)	Group C (n=48)	Group D (n=37)	p-value
Total death	9 (8.5%)	7 (18.4%)	10 (20.8%)	18 (48.6%)	<0.001
Cardiac death	5 (4.7%)	2 (5.3%)	7 (14.6%)	8 (21.6%)	0.01
AMI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0.19
Heart failure	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (8.3%)	5 (13.5%)	0.003
Sudden death	1 (0.9%)	1 (2.6%)	2 (4.2%)	1 (2.7%)	0.10
Others	2 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.7%)	0.57
Non-cardiac death	4 (3.8%)	5 (13.2%)	3 (6.3%)	10 (27.0%)	<0.001
CVD	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	3 (8.1%)	0.13
Malignancy	2 (1.9%)	2 (5.3%)	2 (4.2%)	1 (2.7%)	0.26
Others	2 (1.9%)	3 (7.9%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)	0.27

AMI: acute myocardial infarction, CVD: cerebrovascular disease

表4 長期予後（全死亡）多変量解析結果

Creatinine/CRP levels group	No. of patients	No. of death (%)	Multivariate adjusted HR (95% CI)	p-value
Group A	106	9 (8.5)	1.00	
Group B	38	7 (18.4)	1.65 (0.57-4.82)	0.35
Group C	48	10 (20.8)	1.87 (0.69-5.10)	0.21
Group D	37	18 (48.6)	3.09 (1.05-9.11)	0.001

CRP: C-reactive protein, CI: confidence interval, HR: hazard ratio

Odds ratios were adjusted by age, gender, hypertension, previous myocardial infarction and time from onset to admission and emergent coronary angiography.

V. 考 察

今回の検討の結果、入院時の血清クレアチニン値と血清CRP値両者の上昇の併存は院内および長期予後不良の予測因子と考えられた。

これまで腎機能障害患者の急性心筋梗塞症が予後不良である原因として、正常腎機能患者と比較し急性期再灌流療法が積極的に行われていないこと、十分な薬物療法、とくにアスピリン、ベータ遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬の投与が行われていないことなどが報告されている^{2, 12, 13}。腎機能障害患者において薬物投与が困難である原因としては、アスピリンでは薬剤アレルギー、消化管出血などの出血傾向および貧血などが多く認められることが挙げられている。ベータ遮断薬では徐脈や低血圧、来院時に心原性ショックである場合、高度房室ブロックの存在には投与が慎重となる場合が多い。アンギオテンシン変換酵素阻害剤の場合はアレルギー反応、心原性ショック、低血圧、非透析患者で血清クレアチニン2.5 mg/dl以上である場合に投与は慎重にならざるを得ないことが報告されている¹³。今回のわれわれの検討においても、腎機能低下例では急性期冠動脈造影の施行率が低く、アスピリン、スタチンの薬物療法の割合も低く、予後不良の一因であると考えられた。

さらに近年、血清クレアチニン値は腎機能を反映するのみならず、生体内の代謝の状態、高脂血症、リポ蛋白(a)、高ホモシステイン血症、凝固能の亢進、酸化ストレスの増加、高レニン血症などと関連があり、血管内皮機能、動脈硬化を反映するといわれており²、multiple risk factorの一つの表れであるとも考えられる。以上より、腎機能障害患者は臨床経過において左室機能不全などによる心不全を含む心血管イベントを起こす要因を多数有していると考えられ、長期予後を悪化させている可能性がある。

一方、血清CRP値と冠動脈疾患との関連についての近年の見解では、血清CRP値は全身性炎症反応の活動性の指標であり、全身の血管の動脈硬化の程度を強く反映するといわれており¹⁴、持続する炎症反応の上昇は冠動脈の多数の脆弱な粥腫と血管内皮細胞の炎症の進行を促進すると考えられている¹⁵。

また、梗塞巣における単球、マクロファージによる炎症

性サイトカインの上昇に伴い、線維芽細胞の増殖、コラーゲンの蓄積が起り、間質の線維化による梗塞巣の伸展、左室のリモデリングをきたすことで、慢性期における左室機能不全にともなう心不全を含む主要心血管イベントが高率に起り、長期予後を悪化させていると考えられる^{6, 8, 15-18}。今回の検討でも、死因としては心不全死が多く認められた。

さらに今回のわれわれの検討では、血清クレアチニン値もしくは血清CRP値のみが上昇している群の長期予後は両者低値群と比べて有意差を認めなかった。すなわち、血清クレアチニン値と血清CRP値の上昇の併存がとくに予後を増悪させる原因となっている可能性が示唆された。血清CRP値と腎機能障害の関連については、非糖尿病患者において炎症反応の軽度上昇が腎濾過の減少に関連しているとの報告¹⁹や、慢性腎機能障害患者において、アンギオテンシンII値の高値がNF- κ Bを活性化し、さらにTNF (tumor necrosis factor) の活性化を引き起こし、炎症性サイトカインであるCRPやフィブリノーゲン、インターロイキン-6などの上昇を促進するとの報告がある^{20, 21}。その結果、慢性炎症が持続し、心血管イベントの増加と腎機能障害による治療法の制限などが加わり、急性心筋梗塞症患者の院内予後、長期予後を悪化させていると考えられた。両者の上昇の詳細なメカニズムについては未だ明らかではない点も多く、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

VI. 本研究の限界

1) 血清クレアチニン値、血清CRP値はそれぞれ単独で急性心筋梗塞症の予後予測因子の一つであるといわれているが、本研究ではそれぞれ単独で上昇していた群では両者低値群と比べ有意差がなかった。これは、今回のわれわれの検討が単一施設の症例によるものであり、対象症例数が非常に少数であることに起因する可能性が考えられた。今後、より多施設多数例での検討を行うことが必要であると考えられた。

2) また、今回の検討には透析患者も含まれている。各々の群での透析患者の割合はA群、B群では0%であるが、C群、D群ではそれぞれ、12.5%、21.6%であった。透析は予後不良の予測因子といわれており、今回の結果に影響を与えていると考えられた^{22, 23}。

VII. 結 論

急性心筋梗塞症患者の入院時の血清クレアチニン値、血清CRP値両者の上昇の併存は院内および長期予後不良の予測因子であると考えられた。腎機能障害と炎症反応の併存は、急性期、さらには慢性期における治療法に影響を与えていることが示唆され、心機能の増悪や心血管イベントの再発にも関連すると考えられた。

文 献

- 1) Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS: Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; **147**: 623-629
- 2) Wison S, Foo K, Cunningham J, Cooper J, Deaner A, Knight C, Ranjadayalan K, Timmis AD: Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1051-1054
- 3) Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E; TIMI Study Group: Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1535-1543
- 4) Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD: Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; **108**: 2769-2775
- 5) Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, Yagi M, Ogawa H, Fujii SY, Koganei H, Okada H, Kimura H, Horie T, Haze K, Sumiyoshi T, Honda T; HIJC Study Group: Prognostic significance of serum creatinine concentration for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] Registry). *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1526-1528
- 6) Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Imai K, Nanto S, Naka M, Matsumura Y, Takeda H, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group: Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 931-935
- 7) Dibra A, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Bollwein H, Braun S, Neverve J, Schomig A, Kastrati A: Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1128-1133
- 8) Yip HK, Hang CL, Fang CY, Hsieh YK, Yang CH, Hung WC, Wu CJ: Level of high-sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest* 2005; **127**: 803-808
- 9) Hong YJ, Jeong MH, Park OY, Kim W, Kim JH, Ahn YK, Cho JG, Ahn BH, Suh SP, Park JC, Kim SH, Kang JC: The role of C-reactive protein on the long-term clinical outcome after primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2003; **18**: 29-34
- 10) Hoshida S, Nishino M, Takeda T, Tanouchi J, Yamada Y, Hori M: A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis* 2004; **173**: 285-290
- 11) Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE: International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984; **108**: 150-158
- 12) Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, Miller WL, Murphy JG, Kopecky SL, Jaffe AS: Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 563-570
- 13) Berger AK, Duval S, Krumholz HM: Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 201-208
- 14) Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B: C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; **43**: 607-619
- 15) Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Yang CH, Yeh KH, Chua S, Fu M: Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction. *Chest* 2004; **126**: 1417-1422
- 16) Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Takahashi T, Ishikawa S, Mitamura H, Ogawa S: Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 241-246
- 17) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; **98**: 839-844
- 18) Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S: C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; **96**: 778-784
- 19) Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJL, Gans ROB, De Jong PE, De Zeeuw D: C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003; **63**: 654-661
- 20) Knight EL, Rimm EB, Pai JK, Rexrode KM, Cannuscio CC, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC: Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1897-1903
- 21) Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE; PREVEND Study Group: The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; **67**: 1967-1973
- 22) Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, Yee J, Borzak S, Garg M, McCullough PA: Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2001; **37**: 1191-1200
- 23) Iseki K, Fukiyama K; The Okinawa Dialysis Study Group: Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; **36**: 820-825