

## Risk of Cardiovascular Death associated with Long-term Anemia in Maintenance Hemodialysis

Hajime HIRANO, Toshiaki MURATA and Takao SAITO

*Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine, Fukuoka University*

**Abstract :** Two hundred and one patients (male 136, female 65, mean age 59.5 year-old) receiving maintenance hemodialysis at Fukuoka University Hospital Blood Purification Center and the related hemodialysis units were enrolled to study the relationship between anemia and cardiovascular death (CVD). First, the cumulative hemoglobin concentrations between the start of observation and each month during the follow-up time were calculated, and then the correlations with the CVD ratio for 24 months were analyzed. In addition, the significance of the average doses of erythropoietin per week was examined. The continuance of hypohemoglobinemia for more than 6 months and a low response to more than 6,000 units of erythropoietin per week were statistically associated with CVD. In addition, a multivariable analysis for CVD of the factors and clinical characteristics which were significant for CVD in the univariable analysis revealed that smoking, a history of cardio-ischemic disease before hemodialysis and hypercalcemia were stronger risk factors than hypohemoglobinemia and a low response to erythropoietin. Therefore, the prevention of these risk factors as well as the early recovery and maintenance of the appropriate hemoglobin concentration are necessary to obtain a favorable prognosis for hemodialysis patients.

**Key words :** Maintenance hemodialysis, Hemoglobin, Erythropoietin, Smoking, Hypercalcemia, Cardiovascular death

### 維持血液透析における心血管疾患死に対する長期貧血のリスク

平野 一 村田 敏晃 斉藤 喬雄

福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学

**要旨 :** 福岡大学病院血液浄化療法センターおよびその関連施設において維持血液透析を受けていた20歳から74歳までの患者201名(男性136名, 女性65名, 平均年齢59.5歳)を対象に, 観察開始時から各月までの累積ヘモグロビン(Hb)値を計算し, 2年間にわたる心臓血管疾患による死亡すなわち心血管死(cardiovascular death, CVD)との関連を検討した。また, その観察期間におけるエリスロポエチンの投与量との検討も行った。その結果, 6か月以上にわたる低Hb血症の持続と, それに対して週6,000単位以上を必要とするエリスロポエチンへの低反応性が, CVDの有意なリスク因子であることが示された。さらに, これらの因子と, その他の主な背景因子のうち単変量解析でCVDに有意だったものについて, 多変量解析を行った結果, 喫煙, 虚血性心疾患の既往, 高Ca血症が, 貧血の影響を凌いで予後に強い影響を与えていることが明らかになった。このことから, 適正ヘモグロビン値の早期達成およびその維持とともに, このようなリスクの予防が, 透析患者の予後改善のために必要と考えられた。

**検索用語 :** 維持血液透析, ヘモグロビン, エリスロポエチン, 喫煙, 高カルシウム血症, 心血管疾患死

## はじめに

現在、新規透析導入患者数は増加の一途をたどり、世界で100万人を超える患者が、透析医療を受けている。それとともに、透析患者の合併症管理が大きな課題となっている。そのなかでも、透析患者は年齢・性・人種に関係なく、心不全、動脈硬化性心疾患、不整脈、心筋梗塞、脳血管障害などの心臓血管疾患による死亡すなわち心血管死 (Cardiovascular death, CVD) は一般住民と比べて10~20倍多いとされており<sup>1)</sup>、透析患者であること自体が CVD のリスクファクターであるといえる。DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) の調査結果では、アメリカ、ヨーロッパ、日本のどの地域でも心臓血管疾患の有病率は高く、冠動脈疾患、うっ血性心不全、脳血管障害、糖尿病を CVD リスクとしている<sup>2)</sup>。そのため、透析患者においては、最大の死因である CVD をいかに予防するかが、生命予後改善の鍵になる。

最近では、Silverberg らにより、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)、うっ血性心不全、貧血の3疾患が互いにそれぞれの原因となり、病態を進展させ悪循環を生じるという「Cardio-Renal Anemia Syndrome」という概念が提唱され<sup>3,4)</sup>、心不全、CKD、貧血が互いにリスク因子となって引き起こされる悪循環を立ち切るため、貧血治療を適切に行うことの重要性が示唆されている<sup>5)</sup>。

既存の研究では、血液透析患者における貧血改善の影響について、標準的な透析患者の Hb 値に比べ高値に維持した場合に心機能改善効果が報告されている一方で<sup>6)</sup>、シャント閉塞をはじめとする各種合併症の発症を報告するもの<sup>7)</sup>、CREATE study<sup>8)</sup> や、CHOIR study<sup>9)</sup> のようにヘモグロビン (Hb) 値の正常化により心血管系イベントは増加するといった報告もある。このような矛盾した結果が得られている理由として、対象患者の背景の違いもさることながら、結果が登録時の Hb 値または

Ht 値に大きく依存し、登録後の変化が反映されにくい観察研究の特性が影響を及ぼしていることがあげられる。

そこで今回、実際の臨床に即し、臨床にフィードバックされやすい解析をすべきであると考えた。臨床の現場では、経時的な観点も重要であり、1ヶ月毎の臨床検査値の変動に対して、その都度治療内容を変更するというよりは、それ以前の検査成績も含め経時的な変化を加味したうえで、投薬量をはじめとする治療方法について検討を行うことが一般的である。本研究では、アウトカムを CVD とし、特に、Hb 値においては登録後の経時的な変化を考慮したモデルを新たに構築し、影響を与える因子について検討を行った。

## 対象と方法

観察対象は、福岡大学病院血液浄化療法センター、およびその関連血液透析施設において、2005年3月から2007年2月までの24ヶ月間、評価観察が連続して可能であり、自己通院可能な外来維持血液透析患者とした。このうち、観察開始時の2005年3月の時点で、透析導入3ヶ月未満、20歳未満、75歳以上の患者は除外した。また、透析導入後に虚血性心疾患、脳梗塞・肺塞栓などの血栓塞栓症の既往歴を有した患者、また、悪性腫瘍、明らかな慢性炎症、感染、消化管出血のある患者、心血管合併症以外の原因で死亡した患者、転院などで追跡不可能な患者については除外した。担当医師が不適当と判断した患者についても除外とした。

以上により、試験参加の同意が得られた201名 (男: 136名, 女: 65名, 年齢: 男: 59.4歳, 女: 59.8歳, 全体 59.5歳) に対してレトロスペクティブに検討を行った。登録患者の原疾患については、慢性糸球体腎炎78名、糖尿病性腎症57名、腎硬化症29名、多発性嚢胞腎12名、その他25名であり、我が国の維持透析患者における原疾患の割合と概ね一致した。

調査開始時の背景因子 (表1) としては、年齢、性別、

表1 主な患者背景

項目	平均値	標準偏差	対象数
年齢 (歳)	59.48	10.54	201
透析歴 (年)	9.64	6.16	201
Hb (g/dL)	10.15	1.14	201
EPO 投与量 (IU/週)	3758.79	2359.88	182
血清鉄 (μg/dL)	63.88	26.78	201
血清フェリチン (ng/dL)	171.38	280.79	201
血清カルシウム (mg/dL)	8.32	2.04	201
血清リン (mg/dL)	5.44	1.35	201
Intact PTH (pg/mL)	168.46	155.34	201
血清アルブミン (g/dL)	3.93	0.75	201

原疾患，透析導入前の虚血性心疾患合併症の既往，及び現在の合併症，喫煙の有無について調査した．また，臨床検査データは週初めの透析前のデータを使用した．Hb 値については毎月ごと計24ポイントのデータ，また，血清アルブミン，血清カルシウム，血清リン，血清ナトリウム，血清鉄，血清フェリチン，intact-PTH については3ヶ月ごとに測定した8ポイントのデータを調査した．これ以外にも透析前後の血圧，CTR について月ごと合計24ポイントのデータを，週あたりの遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤（rHuEPO）投与量や鉄剤投与の有無については，3ヶ月ごとに合計8ポイントのデータを調査した．アウトカムについては，2年間のCVD とし，人口統計学的な比較は，データの分布状況により，平均または頻度の%で示した．平均値の比較は対応のないt-検定，分散が等しくない場合には Welch test を用いた．分割表の解析は<sup>2</sup> 検定を行った．

まず Hb 値について，観察開始後の長期間の経時的変化について検討した．Hb 値を1ヶ月毎に逐次累計した値（ ）を定義し，CVD に対しどのような影響を及ぼしているのか検討を行った．さらに，rHuEPO 投与がアウトカムに及ぼす影響を，rHuEPO 投与の有無や投与量によりカテゴリー分類し検討した．まずカテゴリー EPO1 として，rHuEPO 投与群と非投与群にわけてCVD との関係を検討した．さらにカテゴリー EPO2，3，4 では，それぞれ，rHuEPO 週4,500，6,000，9,000 国際単位（IU）を cut-off 値として，各症例を2群に分けて検討を行った．

また，CVD のリスク因子を明らかにする目的で，ロジスティクス回帰により予後を評価した．連続変数の単変量オッズ比（以下 OR）を求め，単変量解析にて有意であった因子について，多変量モデルを構築した．有意な影響因子の検出は変数減少法（尤度比）によった．

すべての解析は両側で，有意水準は0.05以下を有意とし，統計解析は SPSS Windows 版（SPSS ver13.0 Chicago Illinois）で行った．

## 結 果

### 1. Hb の経時的変化が CVD に与える影響

Hb 値について，時系列データを1ヶ月毎に逐次累計した値を とし，それぞれを独立変数として，CVD に対するリスク因子としての検討を行った（表2）．この結果，CVD については，低 Hb 値が持続するとリスクが高くなる傾向がみられ，累積月数が6ヶ月以上になると統計学的有意差（Hb1to6 OR : 0.97 [95% CI : 0.93 ~ 0.99 p = 0.049]）が生じた．その後，累積月数が増えるごとに有意確率は高くなった．

また，rHuEPO 投与量の影響について検討を行った結果（表3），カテゴリー EPO3 では p = 0.046 と投与量が多い群で，CVD のリスクが有意に高く，カテゴリー EPO4 では p = 0.076 と統計学的な有意差はないものの，同様の傾向がみられた．

### 2. 多変量解析による CVD リスク因子の検討

生存群に対する2年間のCVD のリスクを，Logistic 回帰モデルで解析した．単変量解析で有意だったのは，喫煙，虚血性心疾患の既往，糖尿病性腎症，血清 Ca 高

表2 累積 Hb 値と CVD のリスク，単変量オッズ比

	有意確率	exp B	95.0%信頼区間
Hb 1to4	0.145	0.96	0.91-1.01
Hb 1to5	0.095	0.97	0.93-1.01
Hb 1to6	0.049	0.97	0.93-1.00
Hb 1to7	0.018	0.96	0.93-0.99
Hb 1to8	0.007	0.96	0.93-0.99
Hb 1to9	0.003	0.96	0.93-0.99
Hb 1to10	0.002	0.96	0.94-0.99
Hb 1to11	0.002	0.96	0.94-0.99
Hb 1to12	0.001	0.97	0.94-0.99

観察期間開始時より各観察月までの累積 Hb 値のうち，4 ~ 12か月までのものと CVD のオッズ比を示す．太字部分が有意である．

表3 エリスロポエチン（EPO）投与と CVD リスクの検討

カテゴリー	EPO (IU)	例数	生存	死亡	有意確率	exp B	95.0%信頼区間
EPO1	非投与	13	11	2		1	
	投与	169	152	17	0.549	0.62	0.13-3.01
EPO2	<4,500	94	85	9		1	
	4,500	88	78	10	0.694	1.21	0.47-3.14
EPO3	<6,000	147	135	12		1	
	6,000	35	28	7	0.046	2.81	1.02-7.78
EPO4	<9,000	165	150	15		1	
	9,000	17	13	4	0.076	3.08	0.89-10.63

週あたりの EPO 投与に関して，投与と非投与（EPO1），週4,500，6,000，9,000IU 以上と未満（EPO 2~4）の4カテゴリーに分類し，それぞれについて EPO 投与の有無または投与量の程度が，アウトカムに及ぼす影響を検討した．

値(血清 A1b 値による補正後), 登録後 6 ヶ月間の低 Hb 値( Hb 1to6), 登録後12ヶ月間の低 Hb 値( Hb 1to12)の各因子であった(表4)。この結果に基づき多変量解析を行ったが, 喫煙, 虚血性心疾患の既往, 糖尿病性腎症, 血清 Ca 高値, 登録後12ヶ月間の低 Hb 値( Hb 1to12)が有意となり, 変数減少法(尤度比)の最終ステップでは, 喫煙 OR: 9.06 [95% CI: 1.86~44.0 p=0.006], 虚血性心疾患の既往 OR: 3.82 [95% CI: 1.19~12.25 p=0.024], 血清 Ca OR: 1.77 [95% CI: 1.00~3.13 p=0.049]の3因子(表5)が有意なリスク因子として検出された。

## 考 察

本研究では, 調査結果を二つの観点から検討した。まず, Hb 値を1ヶ月毎に逐次累計して( )各期間の累積値を示し, Hb 値の経時的な変化がアウトカムとしての CVD に対し, 影響を及ぼしているか否かについて検討を行った。次に, これをふまえ, 多変量解析により, さまざまな背景因子が Hb の変化と共に, アウトカムに及ぼす影響について検討した。

累積値を用い検討した理由は以下のとおりである。

既に目標 Hb 値については多くの検討がなされているが<sup>6)~9)</sup>, あくまでその時点での評価であり, 経時的な変化を反映させた検討も行うべきであると考えた。実際, 臨床の現場では Hb 値の経過が一定しないことはしばしばあり, このような場合は rHuEPO 投与に対する反応性も良好でない。一方, 平均値の検討は, データのばらつきの情報量を隠してしまう恐れがある。日常診療に応用することを考えると, より情報の損失がなく, しかも簡便な方法として, 本研究では累積値による検討を採

用した。

このようにして, Hb 累積値の CVD への影響を検討した結果, 累積期間が6ヶ月以上の場合, 低 Hb 値の持続が有意なリスクとなることが示され, その後累積月数が増えるごとに, 有意性は上昇した(表2)。このことは, 低 Hb 値の期間が長期にわたれば, それだけリスクが高くなることを示しており, さらに, 一時的な改善が得られても, それが維持できなければリスクは軽減しないことを意味している。Ishani らの報告では, 目標とする適正な Hb 値到達に時間を要した群の予後が悪いとしており<sup>10)</sup>, この群は, 我々が示したような Hb 累積値が長期間低値であった群と言い換えることができる。すなわち, 貧血管理に際しては, Hb 値がたとえ一時的に是正されたとしても, 長期的に適正値が保てなければ, リスクが大きいことを示すものである。

また, 本研究では rHuEPO 投与量が週6,000単位以上で CAD のリスクが有意に増加しており, 投与量が多いとリスクが高まることを示したが(表3), 低 Hb 値ほど, Hb の目標値に達するためには多くの rHuEPO 投与量を必要とすることと, 関連があるのかもしれない。たしかに, 我が国での保険診療上の上限である rHuEPO 週9,000単位の高用量投与群では, 平均 Hb 値は 9.25g/dl と他の群より低かった。一方, DOPPS 12カ国における貧血管理と予後の研究では, rHuEPO が高用量投与されている国で平均 Hb 値が高いとされている<sup>11)</sup>。しかし, FDA で2007年9月に行われた, Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) と Drug Safety and Risk Management Committee の合同聴聞会で Ellis と Unger<sup>12)</sup> は, Besarab らの US Normal Hematocrit Study<sup>7)</sup>を再解析した結果, rHuEPO 投与量と反応性は逆相関しており,

表4 CVD リスク因子, 単変量のオッズ比

	有意確率	exp B	95.0%信頼区間
喫煙	0.031	2.86	1.10~ 7.44
虚血性心疾患	0.000	5.50	2.14~14.11
糖尿病性腎症	0.039	2.63	1.05~ 6.59
血清 Ca 値	0.028	1.55	1.05~ 2.30
Hb1to6	0.049	0.96541	0.93~ 1.00
Hb1to12	0.001	0.96464	0.94~ 0.99

表5 CVD リスク因子, 多変量解析・調整済みオッズ比

	有意確率	exp B	95.0%信頼区間
喫煙	0.006	9.06	1.86~44.00
虚血性心疾患	0.024	3.82	1.19~12.25
血清 Ca 値	0.049	1.77	1.00~ 3.13

単変量で有意な変数を変数減少法(尤度比)で解析し, 最終ステップで有意な変数を示した。

rHuEPO が高用量であるほど生存率が低下していたと報告した。これは、Ishani らの報告にもみられるように<sup>10)</sup>、rHuEPO に対する反応性低下による結果であり、われわれの研究でもほぼ同様のことがいえる。

多変量解析の結果、CVD のリスク因子は、喫煙、慢性維持血液透析導入以前の虚血性心疾患の既往、血清 Ca 高値の 3 因子であり、少なくとも本研究において、これらの因子は Hb 低値よりも強い影響を示していた。USRDS (US Renal Data System) の追跡調査では、透析患者の心筋梗塞発症後の予後はきわめて不良であり<sup>13)</sup>、このことは我々の臨床経験からも明らかである。そこで、今回は透析導入後に虚血性心疾患を発症した症例は除外した。しかしながら、透析療法導入以前の虚血性心疾患の既往も、アウトカムに非常に大きな影響を及ぼしていた点は重要である。このことは、透析患者における虚血性心疾患有病者の管理が、発症の時期を問わず慎重に行われなければならないことを意味している。

また、喫煙と CVD の OR が 9.06 であり、喫煙は最も大きなリスク因子であった。喫煙は、CKD における心血管合併症のいわゆる “traditional risk factor”<sup>14)</sup> であり、CKD 進行のリスク要因でもある<sup>15)</sup>。今回の調査での喫煙率は 44% と、厚生労働省の調査<sup>16)</sup> による我が国の平均的喫煙率 24.2% と比べ、はるかに高かった。さらに興味深いことに、糖尿病性腎症を原疾患とする透析患者 57 名中 36 名にあたる 63.1% が喫煙者であった。透析患者における喫煙は加速度的に予後を増悪させ<sup>17)</sup>、短期的のみならず長期的なリスク因子である<sup>18)</sup>。糖尿病患者を対象とした調査<sup>19)</sup> で、喫煙患者が腎症を発症するリスクは、非喫煙患者の 2.1 倍であり、禁煙した患者でも 1.9 倍であった。本研究の喫煙率が一般人口の喫煙率より高く、そのなかで糖尿病性腎症患者の喫煙率がさらに高いという結果は、喫煙が、糖尿病から CKD さらに末期腎不全そして CVD に至る過程の、大きな進行因子となっていることを物語っている。したがって、禁煙は CVD の重要な予防策であり、これまででも、保存期腎不全あるいはそれ以前の段階からの禁煙が重要であることが、多くの研究で明らかとなっていた。しかし、透析患者についての有効な禁煙プログラムについて検討した文献はないので、今後、喫煙者を減らすことと、禁煙者のリスク低減を示すことが、透析療法でも必要である。

高 Ca 血症も、CVD のリスク因子としてあげられた。血清 Ca の上昇は、血管の Ca 沈着すなわち石灰化が動脈硬化を促し、心血管障害発症に関わっている可能性がある。Block らは、補正 Ca 値が上昇するに従い、死亡リスクも上昇することを示した<sup>20)</sup>。また、DOPPS の報告<sup>21)</sup> は、血清 Ca 値が 1mg/dl 上昇するに従い、CVD のリスクは 13% 増加することを示した。Ca 値の上昇は、透析患者で重要な問題であり、透析液の Ca 濃度設

定や活性型ビタミン D の投与に当たっては、血清 Ca 値を常に監視する必要がある。

高血圧についても検討を試みたが、あえて本論文では除外した。透析においては、血圧が透析の前後等で変動することが多く、他のさまざまな因子と相互作用を有するので、正確な判定が難しいためである。高血圧は、多くの疫学研究や大規模臨床試験で、CVD のみならず、CKD 進展の独立したリスク因子とされており、透析患者では 70~90% に合併するとの報告<sup>22)</sup> がある。しかし、透析患者の血圧値そのものと予後について十分に検討はなされていないのが現状であり、Zoccali ら<sup>23)</sup> の報告のように、透析前の収縮期血圧 180mmHg 以上が透析患者の高血圧する高い設定もある。実際に、血圧の管理は、透析療法上重要な問題と考えられるので、今後、明確な基準の作成が望まれる。

## 文 献

- 1) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Suppl 3): S112-119, 1998.
- 2) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 14: 3270-3277, 2003.
- 3) Silverberg DS, Wexler D, Iaina A: The role of anemia in the progression of congestive heart failure - Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 17: 749-761, 2004.
- 4) Silverberg D: Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Suppl. 2): ii 7-ii12, 2003.
- 5) Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagar MJ, Frei D: Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 2180-2189, 2005.
- 6) Li S, Collins AJ: Association of hematocrit value with cardiovascular morbidity and mortality in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 65: 626-633, 2004.
- 7) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339: 584-590, 1998.
- 8) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, CREATe Investigators: Normalization of hemoglobin

- level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355 : 2071–2084, 2006.
- 9 ) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, CHOIR Investigators : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355 : 2085–2098, 2006.
  - 10 ) Ishani A, Guo H, Gilbertson DT, Liu J, Dunning S, Collins AJ, Foley RN, et al : Time to target haemoglobin concentration ( 11g/dl )-risk of hospitalization and mortality among incident dialysis patients. *Nephrol. Dial Transplant* 22 : 2247–2255, 2007.
  - 11 ) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al : Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study ( DOPPS ). *Am J Kidney Dis* 44 : 94–111, 2004.
  - 12 ) Ellis F, Unger J : FDA Perspectives on Erythropoiesis-Stimulating Agents ( ESAs ) for Anemia of Chronic Renal Failure : Hemoglobin Target and Dose Optimization. FDA Advisory Committee Briefing Document Joint Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Committee, September 11, 2007.
  - 13 ) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ : Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Eng J Med* 339 : 799–805, 1999.
  - 14 ) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al : Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108 : 2154–2169, 2003.
  - 15 ) Orth SR : Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 13 : 1663–1672, 2002.
  - 16 ) 厚生労働省統計調査 : 喫煙の状況について ,『平成17年 国民健康・栄養調査の概要』 : 2007年 5月 .
  - 17 ) Yokota C, Kimura G, Inenaga T, Kawano Y, Matsuoka H, Omae T : Risk factors for progression of diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 15 : 488–492, 1995.
  - 18 ) Plantinga LC, Fink NE, Levin NW, Jaar BG, Coresh J, Levey AS, Klag MJ, Powe NR : Early, intermediate, and long-term risk factors for mortality in incident dialysis patients : the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD ( CHOICE ) Study. : *Am J Kidney Dis.* 49 : 831–840, 2007.
  - 19 ) Saito K, Sone H, Kawai K, et. al : Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria : analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care* 30 : 1286–1288, 2007.
  - 20 ) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2208–2218, 2004.
  - 21 ) Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, Jadoul M : Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study ( DOPPS ). *Am J Kidney Dis* 44 ( 5 Suppl 2 ) : S34–38, 2004.
  - 22 ) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE : Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal. *Kidney Int* 49 : 1379–1385, 1996.
  - 23 ) Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G : Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure. *Curr Hypertens Rep* 4 : 381–386, 2002.  
(平成22. 1. 9受付 , 22. 3. 2受理)