

## Coronary Event を合併した高齢血液透析患者の長期予後

長谷弘記 常喜信彦 西條公勝 深沢祐之  
石川裕泰 田中友里 今村吉彦\* 中村良一\*\*  
中村正人 山口 徹

Long-term outcome of coronary events in hemodialysis patients younger and older than 65 years of age

Hiroki HASE, Nobuhiko JOKI, Tomokatsu SAIJYO, Masayuki FUKAZAWA, Hiroyasu ISHIKAWA, Yuri TANAKA, Yoshihiko IMAMURA\*, Ryoichi NAKAMURA\*\*, Masato NAKAMURA, and Tetsu YAMAGUCHI

Third Department of Internal Medicine, Toho University Ohashi Hospital,

\*Dialysis Division, Nissan Tamagawa Hospital, \*\*Komazawa-Jin Clinic, Tokyo, Japan

**Background and Aim :** It has been reported that a coronary event is the leading cause of mortality in HD patients. The aim of this study was to examine and compare prospectively the effect of aging in relation to the in-hospital and the long-term outcome in HD patients with or without revascularization therapy who had experienced a coronary event.

**Study patients and Methods :** Seventy consecutive HD patients with coronary events (9 AMI, 48 AP, and 13 CHF) were registered in this study and 69 patients underwent CAG. Patients were classified into elderly ( $\geq 65$ ,  $n=33$ ) and younger ( $<65$ ,  $n=37$ ) groups based on their ages at the time of the events. Forty-six patients (21 vs 25) underwent initial coronary revascularization therapy. We followed 70 HD patients with coronary events for a mean period of  $31 \pm 21$  months (range : 1 day to 77 months).

**Results :** A level of 64 % of the elderly group and 41 % of the younger group experienced coronary events within the first year of HD. The diseased vessels (2.2 vs 1.9 per patient) and stenotic lesions (2.8 vs 2.5 pre patients) were not significantly different between the two groups. The 70-month survival rate was significantly lower (21 % vs 65 %,  $p=0.0423$ ) in the elderly group than in the younger group. The complicated rate of stroke after a major event was significantly higher (14 vs 4,  $p=0.0025$ ) in the elderly group than in the younger group. Moreover 21 elderly patients (11 cardiac death, 5 stroke, 4 cancer) and 9 younger patients (8 cardiac death, 1 stroke) died during the 70-month follow-up period.

**Conclusions :** Coronary events were most frequent in the first year of HD. Long-term survival rate was significantly lower in elderly patients than in younger patients. Cardiac death was the most common cause of death in both groups regardless of performing coronary revascularization. Death due to stroke and cancer was also more common in elderly patients.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 747-753.

**Key words :** hemodialysis, coronary event, long-term outcome, cause of death

### 緒 言

1998 年末における日本透析医学会の統計<sup>1)</sup>によると,

慢性血液透析(HD)患者の 38%(70,298 名), 年間 HD 導入患者の 49%(14,693 名)が 65 歳以上のいわゆる高齢患者であり, HD 患者の高齢化が一段と進んでいるのが現状であ

る。一方、死亡原因に占める心臓死の割合は 32% (心不全 24%, 心筋梗塞 8%) で、HD 患者における最も重要な合併症となっている。Lindner ら<sup>2)</sup> は HD 患者の死亡原因の 61% が cardiovascular-related death であり、その 57% が coronary event に関連していると報告している。近年、冠動脈病変 (CAD) を有する HD 患者に対して冠動脈造影検査 (CAG), coronary balloon angioplasty や CABG など aggressive な治療がなされるようになってきた<sup>3-7)</sup> にもかかわらず、欧米および本邦における最近の統計結果においても心臓死、特に coronary event が依然として主たる死亡原因を占めていることに変化はない<sup>1,8,9)</sup>。この事実は CAD を伴う HD 患者、特に高齢患者に対する現行の治療法がその生命予後を改善するのに不十分であることを示唆している可能性がある。

本論文の目的は coronary event を発症し、aggressive な治療を要し、かつ可能であった HD 患者、および保存的治療を行った HD 患者の治療効果と生命予後を prospective に検討することによって、今後さらに増加することが予想される coronary event を合併した高齢 HD 患者に対する治療戦略を再検討することである。

## 対象と方法

### 1. 対象患者

Table 1 に 1991 年 10 月から 1998 年 6 月までに coronary event にて東邦大学大橋病院に入院した連続 70 例の慢性 HD 患者の入院理由を示した。急性心筋梗塞 (AMI) が 9 例、不安定狭心症を含む狭心症 (AP) が 48 例、無痛性心筋虚血による一過性うっ血性心不全 (CHF) が 13 例であった。これらの患者を発症時年齢によって 55 歳未満 (n=20), 55~64 歳 (n=17), 65~74 歳 (n=26), 75 歳以上 (n=7) の 4 群に分類した。なお、生命予後の検討に関しては、各群の症例数が少ないために 65 歳未満 (n=37) と 65 歳以上 (n=33) の 2 群に分けて比較検討した。

### 2. 冠動脈造影 (CAG)

AMI 急性期にショックに陥り発症 24 時間以内に死亡した 1 例を除く 69 例に対して初回 CAG を施行した。CAG にて 75% 以上の冠動脈狭窄を有意狭窄病変とした。

### 3. 冠動脈血行再建術

Table 2 に coronary event にて入院した HD 患者の治療選択を示した。AMI 急性期に死亡した 1 例を除く 69 例中 46 例 (67%) に冠動脈再建術を施行した。初回血行再建術の内訳は catheter intervention が 40 例 (balloon angioplasty

Table 1. Coronary events in HD patients

Age	<55 (n=20)	55~64 (n=17)	65~74 (n=26)	75≤ (n=7)
AMI	1	3	3	2
AP	15	10	20	3
CHF (silent ischemia)	4	4	3	2

AMI : acute myocardial infarction, AP : angina pectoris,  
CHF : congenital heart failure

Table 2. Treatment for HD patients with coronary events

Age	<55 (n=20)	55~64 (n=17)	65~74 (n=26)	75≤ (n=7)
Revascularization Initial	14	11	16	5
CI	11	11	15	3
CABG with CI	0	0	0	1
CABG	3	0	1	1
Total				
CI alone	9	11	13	2
CABG and CI	3	0	2	2
CABG alone	2	0	1	1
Medication alone	6	5	10	2

CI : catheter intervention, CABG : coronary artery bypass grafting

32 例, balloon angioplasty と stenting の併用 4 例, rotational atherectomy と stenting の併用 4 例), CABG と stenting の併用が 1 例, CABG 単独が 5 例であった。

冠血行再建術施行患者に対しては術後 6 カ月、心筋虚血症状出現時、諸検査にて restenosis や new lesion を疑った場合にはそれぞれの時点で follow-up CAG を施行した。restenosis または new lesion の出現によって 2 度以上 catheter intervention を施行した患者が 20 例、1 度以上の catheter intervention 後に CABG を施行した患者が 5 例、CABG 後のバイパス狭窄にて catheter intervention を施行した患者が 1 例であった。

### 4. 臨床的 follow-up

初回 coronary event 発症後における合併症の発現、再入院の有無および死亡時期と死亡原因は転院先医療機関への定期的な訪問にて行った。なお、遠隔医療機関へ転院した 3 例に関しては電話調査を行った。follow-up 期間終了時点における予後調査は死亡例を除く全例で可能であった。follow-up 期間は 1 日~77 カ月間、平均 31±21 カ月間であった。

**Table 3. Clinical characteristics of HD patients with coronary events**

Age	<55 (n=20)	55~64 (n=17)	65~74 (n=26)	75≤ (n=7)
Mean age	48±7	59±3	69±3	79±2
Male/Female	16/4	16/1	15/11	4/3
Duration of HD	85±100	52±62	26±39*	6±8*
Diabetic nephropathy	7(35%)	7(41%)	18(69%)	5(71%)
Smoking	11(55%)	13(77%)	15(58%)	4(57%)
Hypertension	17(85%)	15(88%)	24(92%)	7(100%)

\* p<0.05 vs patients aged<55 years

**Table 4. Number of patients with coronary events by duration of HD therapy**

Age	<55 (n=20)	55~64 (n=17)	65~74 (n=26)	75≤ (n=7)
Duration of HD (months)				
<13	7(35%)	8(47%)	15(58%)	6(86%)
13~24	2	1	3	1
25~36	1	1	1	0
37~48	2	1	2	0
48<	8	6	5	0

## 5. 統計処理

すべてのデータは平均値±SDで記載した。多群間の比較は一元配置分散分析または Chi-square test にて、2群間の比較は Mann-Whitney U test にて統計解析を行った。生存率の比較は Kaplan-Meier 法を用いた。群間比較における有意水準は危険率5%未満とした。なお、すべての統計処理は StatView Statistical Package (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA) を使用して行った。

## 結 果

### 1. Coronary event 発症時の臨床像

Table 3 に各年齢層における coronary event 発症患者の臨床像を示した。高齢患者ほど女性の占める割合が高く、糖尿病性腎症を基礎疾患とする割合が高かったが、4群間に統計学的有意差を認めなかった。しかし、HD 歴には4群間に有意差(p=0.0106)を認め、55歳未満の患者に比較して65~74歳の患者(p=0.0035)および75歳以上の患者(p=0.0084)ではHD歴が有意に短いことが認められた。Table 4 に示すようにHD歴を詳細に検討すると、65歳以上では患者の64%がHD導入後1年以内に coronary event を発症していることが明らかとなった。Table 5 に CAG 所見を示した。特徴としては多枝病変、石灰化病変が各年齢層で50%以上の患者に認められたが、4群間に有意差を認めなかった。なお、CAG にて有意な冠動脈狭窄病変を認めなかった3例は冠攣縮性狭心症を伴う無痛性心筋梗塞患者であった。また、左室駆出分画に関しても4群間に有意差を認めなかった。

### 2. 長期生存率

Fig. に長期生存率を示した。coronary event 発症70ヵ月後における生存率は65歳未満のHD患者では64.7%で

**Table 5. Angiographic features in HD patients with coronary events**

Age	<55 (n=20)	55~64 (n=16)	65~74 (n=26)	≥75 (n=7)
CAD				
0 vessel disease	1	0	2	0
1 vessel disease	8	7	4	1
2 vessel disease	4	4	9	2
3 vessel disease	7	5	11	4
Mean diseased vessel	1.9±1.0	1.9±0.9	2.1±1.0	2.4±0.8
Mean stenotic lesion	2.4±1.4	2.7±1.6	2.7±1.4	3.1±1.5
Calcified	14(70%)	12(80%)	22(85%)	6(86%)
Ejection fraction(%)	58±13	50±14	50±14	56±11

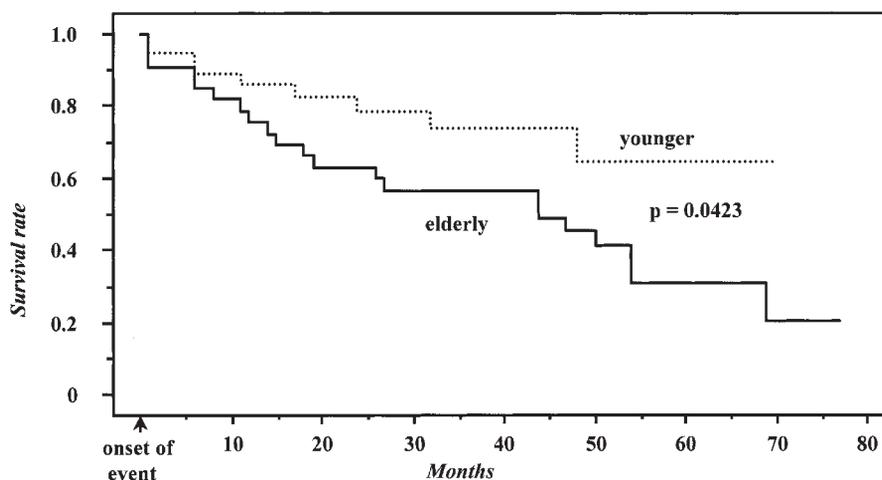
あるのに比較して65歳以上のHD患者では20.6%と有意に低値であった。

### 3. 初回 coronary event 発症後における心血管合併症

Table 6 に coronary event 発症後における心血管合併症を示した。心合併症としては冠血行再建術後の再狭窄が最も高頻度であり、冠血行再建術を施行した45例中26例(58%)に合計61回(平均2.3回/人)認められた。再狭窄によるAPも同様に高頻度であったが、これら冠動脈および心合併症の発生頻度は4群間で有意差を認めなかった。一方、脳梗塞を主体とした stroke の合併頻度は4群間に有意差を認め、65歳以上の患者で有意に高いことを認めた。その他、下肢動脈閉塞や大動脈合併症(2例とも大動脈解離)の合併頻度は4群間で有意差を認めなかった。

### 4. 院内および慢性期死亡原因

Table 7 に院内死亡および慢性期死亡原因を示した。全死亡数は30例であり、院内および慢性期を含めた全死亡率は4群間で有意に異なり、65歳未満のHD患者に比較して65歳以上のHD患者でより高率であることを認め



	onset of event	10	20	30	40	50	60	70	80
<b>Elderly</b>									
N Remaining	33	26	20	15	15	9	3	1	
Survival	1	0.817	0.629	0.566	0.566	0.411	0.309	0.206	
Deaths	0	6	12	14	14	18	20	21	
<b>Younger</b>									
N remaining	37	31	21	18	13	6	3	0	
Survival	1	0.890	0.825	0.785	0.739	0.647	0.647	0.647	
Deaths	0	4	6	7	8	9	9	9	

Fig. Long-term survival in hemodialysis patients who experienced coronary events

Table 6. Cardiovascular complications after initial coronary events

Age	< 55 (n=19)	55~64 (n=15)	65~74 (n=23)	≥ 75 (n=6)
Cardiac disease	12	8	13	2
AMI	1	1	0	1
AP	6	4	7	0
CHF	1	1	4	0
Restenosis	21	17	21	2
Sudden death	1	1	2	0
Stroke*	1	3	11	3
Infarction**	1	1	8	2
Bleeding	0	2	3	1
Lower-extremity stenosis	3	1	3	1
Aortic disease	0	1	1	0

Multiple answers \* p=0.0195, \*\* p=0.0542

た。coronary event 発症早期における院内死亡数は全体で7例であり、4群間に有意差を認めなかったのに対し、慢性期死亡率は65歳未満の患者に比較して65歳以上の患者で有意に高率であった。

### 5. 心臓死と冠動脈重症度の関連

Table 8 に院内および慢性期に心臓死(procedural complication を含む)をきたした患者と長期生存患者の入院時冠動脈重症度と左室駆出分画の比較を示した。冠動脈病変枝数、有意狭窄部位数は心臓死の患者で有意に多く、左室

Table 7. Causes of death in HD patients with coronary events

Age	< 55 (n=20)	55~64 (n=17)	65~74 (n=26)	≥ 75 (n=7)
Hospital death	1(5%)	2(12%)	3(12%)	1(14%)
AMI	0	2	0	0
Procedural complication	1	0	3	1
Chronic death	2(10%)	4(24%)	13(50%)	4(57%)
Cardiac	2	3	6	1
Stroke	0	1	3	2
Cancer	0	0	3	1
Traffic accident	0	0	1	0
Total death*	3(15%)	6(35%)	16(62%)	5(71%)

AMI : acute myocardial infarction, \* p=0.0091

駆出分画は心臓死の患者で有意に低値を示した。

## 考 察

6年9カ月の期間に coronary event にて入院した HD 患者連続70例中33例(47%)がいわゆる65歳以上の高齢 HD 患者であった。これら coronary event を発症した高齢 HD 患者の臨床的特徴は、HD 導入から coronary event 発症までの期間が短く、特に HD 導入後1年以内の発症が

**Table 8. Angiographic features in HD patients with cardiac death**

	Cardiac death (n=18)	Alive (n=39)
CAD		
Diseased vessel	2.6±0.6*	1.8±1.0
Stenotic lesion	3.2±1.4**	2.4±1.4
Ejection fraction (%)	44±14***	58±11

\* p=0.0012, \*\* p=0.0335, \*\*\* p<0.0001

60%以上を占めることであった。Ritzら<sup>10)</sup>は cardiac mortality が HD 導入1年以内に特に高率であることを指摘しており、その理由を HD 導入以前に獲得した cardiac disease によるとしている。われわれも HD 導入1カ月以内に施行した CAG にて 62.5%の HD 患者に有意な CAD がすでに存在していることを確認している<sup>11)</sup> ことから、高齢 HD 患者では腎不全の保存期より CAD が進行していた可能性が高い。また、高齢 HD 患者では糖尿病性腎症を基礎疾患とする頻度が高いことも加齢以外の CAD 進展因子として重要であると考えられた。また、HD 導入に際して作成される内シャントによる左室容量負荷、腎性貧血の進行や腎性高血圧による心筋肥大が心筋酸素需要量を増大させる結果、HD 導入後の比較的早期に coronary event 発症を惹起させる可能性が高い。しかし、一部には保存期よりすでに心筋虚血症状があるにもかかわらず、CAG による腎機能悪化を危惧する<sup>12)</sup> ために HD 導入まで CAG を施行しなかった症例が含まれていたことも事実であった。

coronary event 発症 70 カ月後における長期生存率は 65 歳以上の高齢 HD 患者で有意に低いことが明らかとなった。予後調査のスタート時点と coronary event 発症時とする検討報告がないため、単純に比較することは不可能であるが、Latas は<sup>13)</sup>65 歳以上で HD 導入となった患者の 5 年生存率が 7~22%と報告し、今回の結果とほぼ同程度であった。しかし、日本透析医学会の統計調査<sup>1)</sup>と比較すると、60 歳未満では HD 導入患者の 6 年生存率 67%と今回の結果とほぼ同程度であったが、60 歳以上で導入した患者の 36%と比較するとかなり低値を示した。coronary event を発症した高齢 HD 患者の生命予後悪化要因を検討すると、① CABG 施行に伴う procedural complication が多いこと、② 慢性期の心臓死、stroke や癌による死亡率が高いことが重要であった。CABG は catheter intervention に比較して術後の cardiac event free rate は有意に高い<sup>14)</sup> が、hospital mortality は 2.6~31%と非 HD 患者に比

較して有意に高く<sup>14~17)</sup>、特に高齢者で hospital death が多い<sup>15)</sup> とされている。われわれの CABG 後院内死亡 3 例は全例高度石灰化を伴う 3 枝病変で、78 歳女性症例の左室駆出分画は 69%と正常範囲を呈していたが、他の 2 例はそれぞれ 40%、35%と高度左室収縮機能低下症例であった。一方、慢性期心臓死の HD 患者では長期生存 HD 患者に比較して冠動脈病変の重症度がより高く、左室収縮機能がより低下していた。重症冠動脈病変では完全血行再建が容易ではないこと、左室収縮機能低下が心不全のみならず致死的不整脈の原因となりうること、などが高齢 HD 患者で慢性期心臓死が多いことに関与しているものと考えられた。

高齢 HD 患者の長期生存を制限する他の要因として stroke がある。今回の検討では coronary event を発症した高齢 HD 患者の 48%に stroke を合併し、慢性期死亡原因の 33%が stroke であった。日本透析医学会の統計調査<sup>1)</sup>では 60 歳以上の HD 患者における死亡原因に占める脳血管障害の頻度はわずか 11%にすぎない。また、PTCA を施行した非 HD 患者の死亡原因に占める stroke の頻度も 4.1%にすぎない<sup>18)</sup> のと比較して、今回の結果は非常に高率であった。これまで、本邦の HD 患者では脳梗塞に比較して脳出血の発症頻度が高いとされてきた<sup>19,20)</sup> が、今回の研究では coronary event を発症した高齢 HD 患者ではむしろ脳梗塞の発症頻度が高かった。これは coronary event 発症後の血圧管理が厳重になされた<sup>21)</sup> ことが脳出血予防に有効であった可能性が高い。さらに、CAD 患者では carotid intimal-media thickness の進展が著しく<sup>22)</sup>、脳梗塞の発症頻度も高い<sup>23)</sup> ことから、coronary event を発症した高齢 HD 患者では脳梗塞合併の可能性が高いものとも考えられた。しかし、stroke による死亡は癌死と同様に coronary event を発症した HD 患者が冠血行再建術などによって延命が可能となった結果、相対的に多くなった可能性も否定はできない。

coronary event を発症した HD 患者に対して、われわれは 70 カ月以上にわたり積極的に冠血行再建術を施行してきた。その結果、65 歳以上のいわゆる高齢 HD 患者に対しては生命予後を改善するには限界があることが明らかとなった。その理由は高齢 HD 患者の場合、① CABG 後の procedural complication による院内死亡率が高く、② 左室収縮機能が低下した症例で慢性期心臓死が多いことが重要であった。これらの点を十分に認識し、高齢 HD 患者に対してはより侵襲が少ない治療法である catheter intervention を、また外科的治療が必要な場合には体外循環を

必要としない minimally invasive direct coronary artery bypass grafting (MIDCAB)<sup>7)</sup>, さらに MIDCAB と catheter intervention の併用などを考慮すること, また左室収縮機能が維持されている段階での冠血行再建術(保存期を含む)を施行することが重要であり, 今後の課題と考えられた。

本研究は coronary event を発症した HD 患者を連続的に 6 年 9 カ月間にわたって治療し, その予後を prospective に検討したものであるため, 治療時期によって冠血行再建術の適応や方法が必ずしも一定ではなかった。また, 75 歳以上の症例数が少ないために, 年齢による詳細な検討ができなかったことが本研究の限界と考えられた。

## 結 論

1) coronary event を発症した 65 歳以上の高齢 HD 患者の臨床的特徴と 70 カ月に及ぶ長期予後を prospective に検討した。

2) 65 歳以上の高齢 HD 患者では HD 導入早期, 特に最初の 1 年以内に coronary event 発症率が高かった。

3) 65 歳以上の高齢 HD 患者の長期生命予後は冠血行再建術の有無とは無関係に 65 歳未満の HD 患者に比較してより不良であった。

4) coronary event を伴った 65 歳以上の高齢 HD 患者における長期生命予後決定因子として心臓死が最も重要であったが, 65 歳未満 HD 患者と異なり stroke や癌の合併も重要であった。

本論文の要旨は第 96 回日本内科学会学術集会(1999. 3, 東京)において発表した。

## 文 献

1. 日本透析医学会透析調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(1998 年 12 月 31 日現在). 名古屋: 日本透析医学会, 1999; 57-158.
2. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
3. Vandelli L, Medici G, Perrone S, Lusvardi E. Haemodialysis therapy in elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 9): 89-94.
4. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Hartzler GO. Short- and long-term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic dialysis patients. *Am Heart J* 1990; 119: 484-9.
5. Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K, Heering P, Jax TW,

- Grabensee B, Strauer BE, Leschke M. Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end-stage renal disease: a case-control study using quantitative coronary angiography. *Heart* 1997; 78: 337-42.
6. Kobayashi Y, Degregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Moussa I, Di Mario C, Finzi L, Colombo A. Lower restenosis rate with stenting following aggressive versus less aggressive rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46: 406-14.
  7. Izzat MB, Yim AP, El-Zufari MH. Minimally invasive left anterior descending coronary artery revascularization in patients with three-vessel disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 7: 205-8.
  8. Raine AEG. Hypertension and ischaemic heart disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 1): 95-100.
  9. Valderrabano F, Berthoux FC, Jones EHP, Mehls O. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 1): 2-21.
  10. Ritz E, Deppisch E, Stier E, Hansch G. Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(Suppl 2): 165-72.
  11. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718-23.
  12. 中川義仁, 藤本眞一, 原 知里, 川本篤彦, 土肥直文, 上村史朗, 椎木英夫, 橋本俊雄, 土肥和紘. 保存期慢性腎不全患者の腎機能に及ぼす coronary intervention の影響. *日腎会誌* 1997; 39: 150-4.
  13. Latas DL. Chronic dialysis in patients over age 65. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 637-46.
  14. Simser SA, Kohlman-Trigoboff D, Flood R, Lindsay L, Smith BM. A comparison of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients on hemodialysis. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 500-5.
  15. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, Pacifico AD. Results of coronary artery bypass grafting in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 266-70.
  16. Samuels LE, Sharma S, Morris RJ, Kuretu MLR, Grunewald KE, Stromg MD, Brockman SK. Coronary artery bypass grafting in patients with chronic renal failure: A reappraisal. *J Card Surg* 1996; 11: 128-33.
  17. Opsahl JA, Husebye DG, Helseth HK, Collins AJ. Coronary artery bypass surgery in patients on maintenance dialysis: Long-term survival. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 271-4.
  18. Malenka DJ, O'Rourke D, Miller MA, Hearne MJ, Shubrooks S, Kellett Jr MA, Robb JF, O'Meara JR, VerLee P, Bradley WA, Wennberg D, Ryan Jr T, Vaitkus PT, Hettelman B, Watkins MW, McGrath PD, O'Connor GT. Cause

- of in-hospital death in 12,232 consecutive patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1999 ; 137 : 632-7.
19. Onoyama K, Kumagai H, Mishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K, Fujishima M. Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 1986 ; 27 : 686-91.
  20. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 1086-90.
  21. Kawamura M, Fujimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factor of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 991-6.
  22. Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JCM, Grobbee DE. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Int Med* 1999 ; 245 : 269-76.
  23. Ozeren A, Acarturk E, Koc F, Demir M, Sarica Y, Eroglu H. Silent cerebral lesions on magnetic resonance imaging in subjects with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 1998 ; 39 : 611-8.