

# 慢性腎臓病合併例に対する冠動脈バイパス術の遠隔期成績

Long-term Clinical Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease after Coronary Artery Bypass Grafting

荒木 正\* 板谷 英毅 大塚 健紀 山本 雅人

Tadashi ARAKI, MD\*, Hideki ITAYA, MD, Takenori OTSUKA, MD, Masato YAMAMOTO, MD, PhD

せんぼ東京高輪病院循環器センター

## 要 約

**目的** 慢性腎臓病 (CKD) を合併する冠動脈バイパス術 (CABG) 患者の短期予後は不良であるが長期予後についてのデータは少ない。当院におけるCKDを有するCABG患者の長期予後を検討した。

**方法** 2002年から2007年の間に当院で行われたCABGのうち急性冠症候群、緊急手術例、癌死、維持透析の患者を除いた連続148例を対象とした。術前にCKDを合併していない群 [non-CKD群; eGFR  $\geq$  50 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)] と、CKDを合併している群 [CKD群; eGFR < 50 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)] に分け、比較検討した。エンドポイントを主要心血管イベント (MACCE) とした。

**結果** non-CKD群は119例 (80.4%)、CKD群が29例 (19.6%) であり、平均観察期間は3.2  $\pm$  1.8年であった。患者背景において、CKD群ではHemoglobin値は低く ( $p = 0.033$ )、EURO scoreは高い傾向にあった ( $p = 0.002$ )。MACCEは全体で31例 (20.9%) あり、non-CKD群で18例 (15.1%)、CKD群で13例 (44.8%) とCKD群で有意に頻度が高かった ( $p = 0.001$ )。MACCE回避曲線も、CKD群で有意に低かった ( $p < 0.001$ )。またMACCE予測因子に関し単変量解析を行ったところ、CKDが唯一の因子であった ( $p < 0.001$ )。CKD群のハザード比を年齢、性別、心血管リスクファクターで補正したところ、心血管死で1.702倍 ( $p = 0.02$ )、MACCE全体で3.526倍 ( $p = 0.002$ ) であった。

**結論** CKDを合併したCABG患者の遠隔期成績は不良である。

<Keywords> 心臓手術  
冠動脈バイパス  
冠動脈疾患

腎臓 (慢性腎臓病)

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 13 – 19

## はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は冠動脈疾患の危険因子であると共に虚血性心疾患の予後を悪化させる因子であることが以前より注目されている。末期腎不全状態のみならず保存期腎不全の段階から心血管イベント発生率を高めるとされ<sup>1)</sup>、本邦における久山町研究でもCKD合併が虚血性心疾患の発症を約3倍増加させたと報告されている<sup>2)</sup>。

重症冠動脈疾患を背景にもつ冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG) では患者の約37%にCKDを合併しているとされており<sup>3)</sup>、透析導入、非導入に関わらず術後合併症や手術死亡率の独立した予後規定因子とされている<sup>4)</sup>。一方で、平均観察期間が3年間を超える長期予後を検討した報告は本邦では少ない。今回、われわれはCKDを有するCABG患者の長期予後を検討した。

## 対象と方法

2002年1月から2007年12月の間に当院で施行したCABG患者連続148例を対象とし、術前のEstimated glomerular filtration rate (以下eGFR) が $\geq$  50 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) を

\* せんぼ東京高輪病院循環器センター

108-8606 東京都港区高輪 3-10-11

E-mail: tadashiaraki@yahoo.co.jp

2009年7月24日受付, 2009年8月29日改訂, 2009年9月14日受理

non-CKD群, eGFR < 50 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) をCKD群とに分け, 後ろ向き調査にて検討した. eGFRは日本人の推算式であるeGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × Age<sup>-0.287</sup> (corrected in female by a factor of 0.739)<sup>5)</sup>のmodification of diet in renal disease (以下MDRD)簡易式を用いて計算した. エンドポイントは主要心血管イベント (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events [MACCE]: 心血管死, 再血行再建, 入院の必要な脳血管障害ならびに心不全)とした. 高血圧の定義は収縮期血圧 ≥ 140 mmHg, 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg, 降圧剤の内服のいずれかを有していること, 高脂血症の定義は総コレステロール ≥ 220 mg/dl, LDLコレステロール ≥ 140 mg/dl, HDLコレステロール < 40 mg/dl, 中性脂肪 ≥ 150 mg/dl, 高脂血症治療薬の内服のいずれかを有していること, 糖尿病の定義は空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl, 糖尿病薬の内服, インスリン注射のいずれかを有していることとした. また, 術前状態を客観的に評価するためにNashefらが発表したEURO scoreを<sup>6)</sup>, それぞれの症例において算出した. 急性冠症候群, 緊急手術例, 癌死, 維持透析の患者は除外し, 予後調査はカルテベースならびに本人への直接または電話によるインタビューにて行った.

統計学的処理は, 連続変数については平均±標準偏差で表記した. non-CKD群とCKD群の2群間比較をstudent's *t*-testにて, 比率の比較を $\chi^2$ 検定にて行った. 両群のMACCE回避率についてLog-rank検定を行い, Kaplan-Meier曲線を作成した. MACCEの予測因子については, Coxの比例ハザードモデルを用いて各因子につき単変量解析を行った. non-CKD群に対するCKD群のMACCEならびに心血管死のハザード比は, 年齢, 性別, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 貧血の有無で補正したCox比例ハザードモデルを用いて解析した. 有意性の検定は両側検定とし,  $p < 0.05$ をもって統計学的に有意と判断した. また統計解析はStat View 5.0 soft ware (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた.

## 結 果

CABG患者連続148例のうち, non-CKD群は119例(80.4%), CKD群が29例(19.6%)であり, 平均観察期間は3.2 ± 1.8年であった. 患者背景ならびに対象病変, 手術方法を表1, 2に示す. CKD群でヘモグロビン値は低く( $p = 0.033$ ), EURO scoreは高い傾向にあり( $p = 0.002$ ), 血清クレアチ

ニン値の項目を除いてもEURO scoreは同様に高い傾向にあったが( $p = 0.009$ ), 術前の内服状況に両群間で有意差はなかった. MACCEは全体で31例(20.9%)あり, non-CKD群で18例(15.1%), CKD群で13例(44.8%)とCKD群で頻度が高かった( $p = 0.001$ ). MACCEの内訳は心血管死6例, 再血行再建12例, 脳血管障害8例, 心不全5例であり, どのイベントもCKD群で頻度が高かったが, 項目別で有意差はなかった(表3). また心血管死6例のうち周術期死亡は4例あり, non-CKD群, CKD群ともに2例ずつであった.

MACCE回避曲線は, CKD群で有意に低かった( $p < 0.001$ ; 図1). またMACCE予測因子の単変量解析を行ったところ, CKDが唯一の予測因子であった(ハザード比 3.585: 95% confidence interval 1.749-7.350;  $p < 0.001$ ) (表4). またCKD群のハザード比を年齢, 性別, 心血管リスクファクター, 貧血(Hb < 11.0 mg/dl)で補正したところ, 心血管死で1.702倍(95% confidence interval 1.083-2.676;  $p = 0.02$ ), MACCE全体で3.526倍(95% confidence interval 1.564-7.947;  $p = 0.002$ )であった(図2).

## 考 察

GFRを測定するにはイヌリンクリアランスを用いるのが正確なためにゴールドスタンダードとされているが, 高価で持続静注が必要なために一般的ではない. また血清クレアチニン値もGFRが50%未満に低下して初めて値が上昇するために過小評価される傾向にある. 蓄尿法によるクレアチニンクリアランス(creatinine clearance: Ccr)は不完全な蓄尿による誤差が生じることやGFRを過大評価しやすいこと, 入院での測定が必要なことなど欠点が多い. このために近年ではMDRD簡易式にてeGFRを求める方法が頻用されている<sup>5)</sup>. CKD診療ガイド2009ではCKDの定義を腎障害の存在が蛋白尿もしくは病理画像診断で明らか, またはeGFR < 60 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)のいずれかもしくは両者が3か月以上持続する場合とされており, eGFR < 50 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)を腎臓専門医に紹介する基準としている<sup>7)</sup>. しかし, MDRD簡易式によるeGFRの算出も万能ではなく人種間での相違があり, 日本人ではGFRを過大評価する傾向にあるとされている<sup>8)</sup>. また前述した久山町研究においてもeGFRを日本人でのMDRD簡易式にて計算しなおすとeGFR < 60 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)はeGFR < 52.86 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)にあたりとされており<sup>2)</sup>, 本研究ではCKDの定義をeGFR < 50 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)とした<sup>9)</sup>.

表1 患者背景.

	non-CKD n = 119 (80.4%)	CKD n = 29 (80.4%)	p-value
Age (yrs)	66.6 ± 9.6	68.7 ± 9.1	0.291
Male gender (%)	87 (73.1)	19 (65.5)	0.560
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 2.9	23.1 ± 3.8	0.543
Hypertension (%)	95 (79.8)	26 (89.7)	0.176
Hyperlipidemia (%)	74 (62.2)	19 (65.5)	0.906
Diabetes mellitus (%)	78 (65.5)	19 (65.5)	0.999
Total cholesterol (mg/dl)	188.0 ± 39.4	172.8 ± 29.3	0.053
Triglyceride (mg/dl)	140.6 ± 82.3	158.0 ± 128.8	0.369
Hemoglobin A1c (%)	6.5 ± 1.6	6.1 ± 1.1	0.190
LVEF (%)	62.1 ± 13.4	61.3 ± 11.9	0.793
Hemoglobin (mg/dl)	13.1 ± 1.6	12.3 ± 1.5	0.033
Creatinine (mg/dl)	0.83 ± 0.17	1.64 ± 1.58	< 0.001
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	69.2 ± 14.6	39.4 ± 12.9	< 0.001

数値は n (%) または平均値±標準偏差にて表記した.

CKD: chronic kidney disease, LVEF: left ventricular ejection fraction, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

CKDが心血管イベントを増加させる理由に関しては諸説あり、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系や交感神経系活性の亢進、カルシウム・リン代謝異常、高ホモシステイン血症、一酸化窒素産生低下などの病態が、血管内皮障害や炎症、動脈硬化病変の発現を介して心血管イベントの発症に繋がるとされている<sup>10</sup>。これらの変化はCKD発症早期から存在しているため、貧血やメタボリックシンドロームなどの病態と複雑に絡み合って多彩な臨床像を示す。本研究の患者背景でもCKD群はヘモグロビン値が低く、EURO SCOREは高い傾向にあった。貧血はeGFR < 50 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) にて腎性貧血のリスクが上昇することが示唆されていることから<sup>11</sup>、ヘモグロビン値が低いことは予想されたが、MACCEの予測因子として単変量解析では有意ではなかった。EURO SCOREは血清クレアチニン > 200 μmol/l が2点として加算されてしまうことを除いてもCKD群で高い傾向にあり、術前状態がより悪かったものと推測されたが、単変量解析では同様に有意ではなかった。

1990年代後半に登場したoff-Pump Coronary Artery

Bypass (以下OPCAB) は現在、日本の全CABGの61.0%を占めるに至り標準的術式となっている<sup>12</sup>。本研究でのCABGは、OPCABの割合 58.0%、平均バイパス数3.0本、全グラフトにおける動脈グラフト使用率 70.8%であり、2005年時における全国平均のOPCABの割合 61.0%、平均バイパス数 2.8本、全グラフトにおける動脈グラフト使用率 69.9%と比較しても<sup>12</sup>、標準に近い手術が行われたものと推測される。CKDを有するCABG患者の長期予後を改善させる方法としてNakayamaら<sup>13</sup>は動脈グラフトの積極的な使用が有用であると報告している。しかし、CKD患者は将来の維持透析や腹膜透析を考慮すると、橈骨動脈や胃大網動脈を使用しにくいこと、また上行大動脈の粥状動脈硬化や石灰化病変のため大動脈クランプ時に塞栓症を生じやすいことなどから、開存率の高い両側内胸動脈を*in-situ*にていかに使用できるかがより重要と思われる。

また、本研究でCABG患者におけるCKD群のMACCE全体のハザード比はnon-CKD群と比較し3.526倍であり、以前の同様の研究におけるハザード比3.3倍<sup>13</sup>と比較しても、

表2 対象病変ならびに手術方法.

	non-CKD <i>n</i> = 119 (80.4%)	CKD <i>n</i> = 29 (19.6%)	<i>p</i> -value
Pre-operation medical treatment			
ACE-I or ARB (%)	69 (58.0)	18 (62.1)	0.849
CCB (%)	45 (37.8)	13 (44.8)	0.532
Statine (%)	50 (42.0)	12 (41.4)	0.999
OPCAB (%)	64 (53.8)	16 (55.2)	0.999
LMT disease (%)	43 (36.1)	5 (17.2)	0.084
Number of diseased vessel	2.5 ± 0.7	2.3 ± 0.8	0.311
Number of bypass grafts	3.0 ± 1.2	2.8 ± 1.3	0.515
Number of arterial grafts (%)	2.2 ± 1.3	1.9 ± 1.4	0.281
EURO SCORE	3.1 ± 2.2	4.6 ± 2.7	0.002
EURO SCORE (exclude Cr)	3.1 ± 2.2	4.4 ± 2.8	0.009

数値は *n* (%) または平均値±標準偏差にて表記した.

CKD : chronic kidney disease, ACE-I : angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin II receptor blocker, CCB : calcium-channel blocker, OPCAB : off-pump coronary artery bypass, LMT : left main trunk, Cr : creatinine.

表3 主要心血管イベント (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; MACCE).

	non-CKD <i>n</i> = 119 (80.4%)	CKD <i>n</i> = 29 (19.6%)	<i>p</i> -value
Cardiac death (%)	3 (2.5)	3 (10.3)	0.164
Revascularization (%)	8 (6.7)	4 (13.8)	0.384
Stroke (%)	5 (4.2)	3 (10.3)	0.393
Heart failure (%)	2 (1.7)	3 (10.3)	0.081
All events (%)	18 (15.1)	13 (44.8)	0.001

数値は *n* (%) で表記した.

CKD : chronic kidney disease.

ほぼ近似したものであった。CKD患者の長期予後を改善するためには、腎機能を改善させることに加え、その背景となる糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満、貧血を積極的に治療するかがより肝要となってくる。Tonelliら<sup>14)</sup>はCKDステージ3の患者においてスタチンを投与した群では、有意に心血管イベント発症が減少したと報告している。またGREACE試験においては<sup>15)</sup>、冠動脈疾患を有するメタボリックシンドローム患者に対し、同様にスタチンを投与させた群でeGFRが3年間の間に13.4%上昇すると共に、心血管イベント発症

を減少し、尿中アルブミンを減少させたと報告している。アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) についても腎保護作用を期待した報告がいくつかなされている。本邦で行われたHIJ-CREATE試験では<sup>16)</sup>、冠動脈疾患を有する高血圧患者にカンデサルタンを投与した群と、非投与群で比較したところ、CKDではないグループでは両群で有意差がなかったものの、CKDグループではカンデサルタン投与群でMACEの発現を21%減少できたと報告している。VALLIANT試験のサブ解析では<sup>17)</sup>、急性心筋梗塞患者に

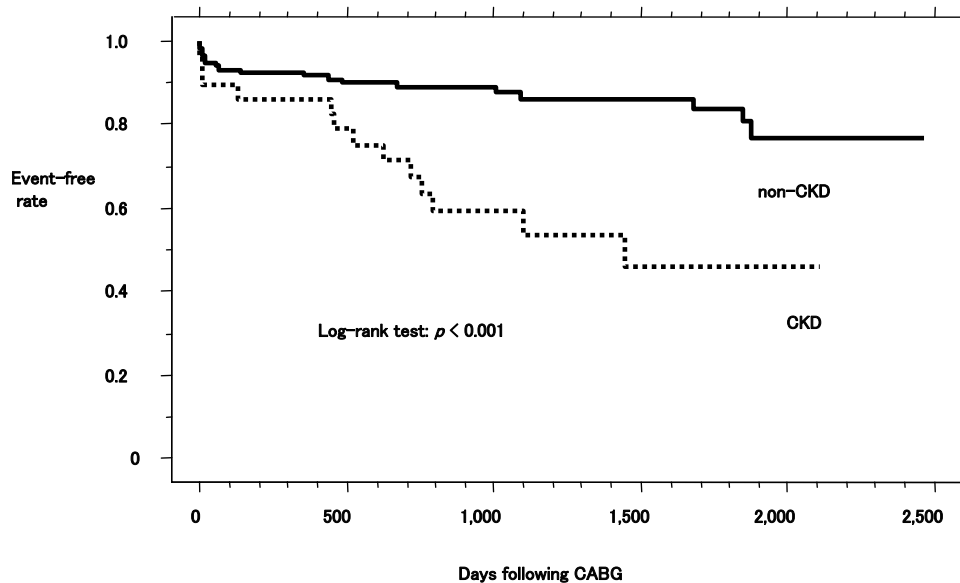


図1 Kaplan-Meier event 法による major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) 回避曲線。  
CKD : chronic kidney disease, CABG: coronary artery bypass grafting.

表4 Cox 比例ハザードモデルを用いた major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) 予測因子における単変量解析.

	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Age (> 70 years old)	1.083 (0.531-2.209)	0.827
Male gender	0.657 (0.283-1.527)	0.329
Body mass index (> 25)	2.092 (0.802-5.453)	0.131
Hypertension	1.676 (0.507-5.537)	0.397
Diabetes mellitus	1.110 (0.536-2.299)	0.779
Hyperlipidemia	0.926 (0.443-1.935)	0.837
3 vessel disease	0.873 (0.430-1.771)	0.706
On-Pump surgery	1.224 (0.598-2.505)	0.580
LMT disease	1.249 (0.575-2.714)	0.575
No arterial graft use	1.161 (0.352-3.826)	0.806
Hemoglobin < 11.0 mg/dl	2.425 (0.974-6.037)	0.057
LVEF < 40%	1.011 (0.241-4.243)	0.988
CKD	3.585 (1.749-7.350)	< 0.001
EURO SCORE $\geq$ 4	1.187 (0.586-2.403)	0.634

CI : confidence interval, LMT : left main trunk, LVEF : left ventricular ejection fraction, CKD : chronic kidney disease.

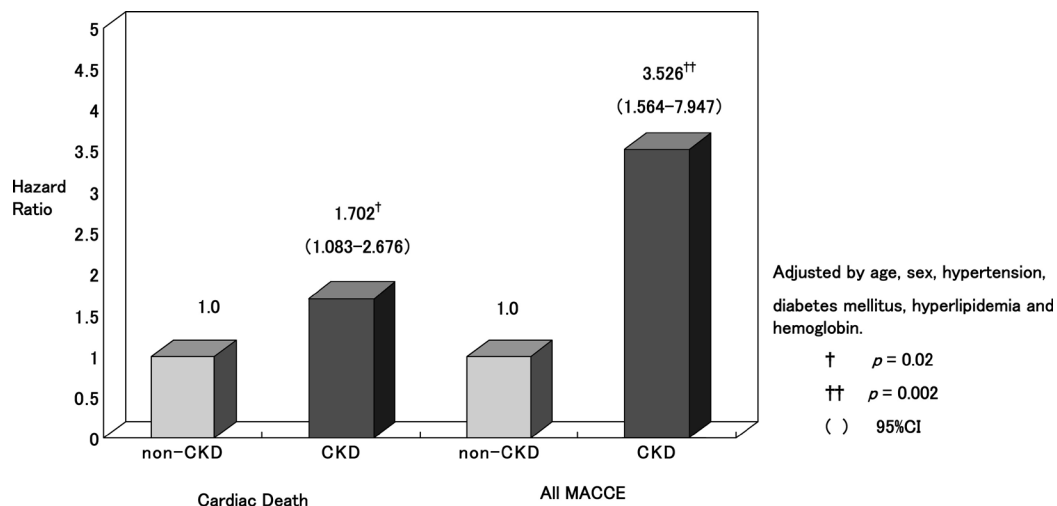


図2 年齢，性別，心血管リスクファクター，貧血で補正したCoxの比例ハザードモデル。

CI : confidence interval, CKD : chronic kidney disease, MACCE: major adverse cardiovascular and cerebrovascular events.

においてeGFRが81 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)より10ずつ下がることに心血管イベントは増大し，軽度の腎障害でも予後規定因子となりうる事が示された。また，この傾向はカプトリル，バルサルタン，両剤の併用投与の3群においても変わらないものであったとしている。貧血も心血管イベントの独立した因子とされており，2003年にSilverbergらはCKDにおいて腎不全と貧血と心不全がそれぞれ関連し，おのおの増悪が他の病態の増悪につながり，悪循環を形成するというcardio-renal anaemia syndrome (CRAS)という概念を提唱している<sup>18)</sup>。このようなスタチンやアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) を積極的に使用すると共に貧血やメタボリックシンドロームなどの基礎疾患を改善させることがCKDはもちろん，心血管イベントの抑制につながる可能性があるものと思われる。しかし，本研究では腎機能障害の進行を考慮していないことから，これらを証明するためにはさらなる解析が必要となる。

本研究のlimitationとして単施設での研究であり，観察数が十分でないこと，GFRの計算にイヌリンクリアランスを使用していないこと，MDRD簡易式に使用したクレアチニンは個人の筋肉量に影響を受けること，CKDの定義がガイドライン通りではなく術前の1点の採血におけるeGFR < 50

(ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)をCKDの定義として用いていること，術者が複数人おり術者バイアスが存在すること，外来での治療内容は主治医に一任されており患者間で治療内容に差が出てしまうことなどが挙げられる。

## 結論

CKDを合併したCABG患者の遠隔期成績は不良である。

## 文献

- 1) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- 2) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236.
- 3) Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Millar CG, Prescott GJ, Cuthbertson BH. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation* 2006; 113: 1056-1062.
- 4) Hirose H, Amano A, Takahashi A, Nagano N. Coronary artery bypass grafting for patients with non-dialysis-depen-

- dent renal dysfunction (serum creatinine  $\geq$  2.0 mg/dl). *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 565-572.
- 5) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
  - 6) Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13.
  - 7) 日本腎臓学会. 日本腎臓学会編, CKD 対策委員会・CKD 診療ガイド作成ワーキンググループ: CKD 診療ガイド 2009. 東京: 東京医学社; 2009.
  - 8) Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 156-163.
  - 9) Yoshida T, Kato K, Fujimaki T, Yokoi K, Oguri M, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Tanaka M, Nozawa Y, Yamada Y. Association of a polymorphism of the apolipoprotein E gene with chronic kidney disease in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Genomics* 2009; 93: 221-226.
  - 10) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. 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* 2003; 108: 2154-2169.
  - 11) Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2007; 107: S4-9.
  - 12) Sezai Y, Orime Y, Tsukamoto S. Coronary artery surgery results 2005 in Japan. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 220-223.
  - 13) Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Itoh T. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 496-500.
  - 14) Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, Craven T, West M. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557-1563.
  - 15) Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Ganotakis ES, Elisaf M. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 118-127.
  - 16) Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, Nagashima M, Yamaguchi J, Origasa H, Urashima M, Ogawa H; HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203-1212.
  - 17) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295.
  - 18) Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: S7-12.