

軽・中等度本態性高血圧の長期降圧療法における弁逆流の臨床的意義

Clinical Significance of Valvular Regurgitation During Long-Term Antihypertensive Therapy in Patients With Mild to Moderate Essential Hypertension

高岡 典子
富山 博史
吉田 秀夫
道場 信孝

Noriko TAKAOKA, MD
Hirofumi TOMIYAMA, MD
Hideo YOSHIDA, MD
Nobutaka DOBA, MD, FJCC

Abstract

Changes in valvular function and blood pressure level during long-term pharmacological anti-hypertensive therapy were investigated in patients with mild to moderate essential hypertension. Sixty-seven patients with hypertension (mean $[\pm SD]$ 60 ± 10 years) were followed up for 5.4 ± 1.6 years with antihypertensive medication. During the follow-up period, valvular dysfunction was assessed by color Doppler echocardiography.

Increased mitral valve regurgitation \geq grade II and/or aortic valve regurgitation \geq grade II were aggravated in 17 patients, whereas the other 50 patients did not reveal any significant changes in valvular functions. Systolic blood pressure and end-systolic wall stress at the end of the follow-up period were higher in the aggravated group (156 ± 30 mmHg and 79 ± 23 dyne/cm²) than in the unchanged group (143 ± 17 mmHg and 63 ± 18 dyne/cm²). Dimensions of the left atrium and left ventricle at both systole and diastole were enlarged in the aggravated group (37 ± 4 to 40 ± 4 , 31 ± 4 to 33 ± 4 and 48 ± 3 to 51 ± 3 mm, respectively), but not in the unchanged group. Nine patients in the aggravated group received additional treatment with imidapril hydrochloride over 6 months in an attempt to further reduce blood pressure levels, resulting in significant improvements in systolic blood pressure (151 ± 12 to 129 ± 7 mmHg), diastolic blood pressure (91 ± 4 to 79 ± 8 mmHg), left atrial dimension (41 ± 3 to 39 ± 3 mm) and left ventricular end-diastolic dimension (49 ± 4 to 48 ± 3 mm).

Adequate pharmacological intervention can ameliorate valvular dysfunction, left ventricular enlargement and increased ventricular wall stress.

Key Words

Antihypertensive therapy, Aortic regurgitation, Doppler ultrasound, Follow-up studies, Hypertension, Mitral regurgitation

はじめに

高血圧では血圧上昇のため増大する左室壁応力の代償が左室肥大を生じる一因とされる。しかし、左室壁肥厚の増大に伴って拡張能の障害が生じ、更に心筋細胞の肥大および心筋や血管周囲の間質における繊維化

の進行とともに、冠予備能は低下する。これらの病態の進行に伴い、左室は左室壁応力の増大に対応する求心性肥大の形態から、適応不全となった遠心性肥大の形態へと変化し、その結果、左室収縮能障害が進行すると心不全が生じる^{1,2)}。この過程において、大動脈弁逆流や僧帽弁逆流の存在する症例では、左室、左房へ

帝京大学医学部 第三内科：〒299-01 千葉県市原市姉崎 3426-3

The Third Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Chiba

Address for reprints: TAKAOKA N, MD, The Third Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Anesaki 3426-3, Ichihara, Chiba 299-01

Manuscript received November 27, 1996; revised February 12, 1997; accepted February 13, 1997

Selected abbreviations and acronyms

ACE=angiotensin converting enzyme
 AOD=aortic diameter
 CI=cardiac index
 CO=cardiac output
 ESWS=end-systolic wall stress
 LAD=left atrial diameter
 LVDd=left ventricular end-diastolic diameter
 LVDs=left ventricular end-systolic diameter
 LVMI=left ventricular mass index
 Pd=diastolic blood pressure
 Ps=systolic blood pressure
 RWTd=relative wall thickness at diastole
 TPR=total peripheral resistance

の容量負荷および圧負荷のために心不全の生じる危険性がより高いと考えられ、したがって高血圧性心不全発症予防の観点から、左室肥大および左室形態の経過と弁機能障害との関連について検討することが必要と思われる。

経胸壁心臓超音波検査において、軽度の弁逆流は健常者にも時にみられるが^{3,4)}、高血圧患者では種々の程度の弁逆流がしばしば経験される⁵⁾。しかし、こうした弁逆流の臨床的意義についてはこれまで十分に研究されていない。本研究では、降圧薬が処方され経年的に経過観察が行われている高血圧症例において、弁逆流の変化と左心形態の変化との関連を検討した。更にアンジオテンシン変換酵素素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬である imidapril hydrochloride を使用し、十分な降圧により弁逆流に改善がみられるか否かを検討した。

対象と方法

1. 対象

帝京大学医学部附属市原病院内科循環器外来を 1986 年 6 月-1994 年 3 月に受診した軽・中等度の本態性高血圧患者で、4 人の医師により 3 年以上薬物療法が継続され、その前後で計測可能な心エコー図記録の得られた 67 例(男 34 例, 女 33 例), 年齢 38-80 歳(平均 60 ± 10 歳)を対象とした。虚血性心疾患, 心臓弁膜症(弁狭窄および中等度以上の弁逆流), 不整脈, 糖尿病, 腎機能障害を有する患者は除外した。薬物療法での降圧目標は 140/90 mmHg 以下とした。当院初診時未治療例

は 31 例で、36 例は既に他院で 3 年以上薬物治療を受けていた。

2. 方法

1) 経胸壁心エコー図法

心エコー図検査は患者を左側臥位で行い、装置は東芝製 SSH-65A および SSH-140HG, 3.75 MHz および 2.5 MHz 探触子を使用し、断層法を併用した M モード法で記録した。胸骨傍よりの長軸断層像で左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic diameter: LVDd), 左室収縮末期径 (left ventricular end-systolic diameter: LVDs), 拡張末期心室中隔厚 (interventricular septal thickness at end-diastole: IVSTd), および左室後壁厚 (left ventricular posterior wall thickness at end-diastole: PWTd), 左房径 (left atrium diameter: LAD), 大動脈径 (aortic diameter: AOD) を計測した。左室心筋重量係数 (left ventricular mass index: LVMI) は Devereux らの方法⁶⁾、左室相対壁厚 (relative wall thickness at diastole: RWTd) は Reichek らの方法⁷⁾、拡張末期および収縮末期左室容積 (end-diastolic volume: EDV, end-systolic volume: ESV), 心拍出量 (cardiac output: CO) は Teichholz 法⁸⁾、左室収縮末期壁応力 (end-systolic wall stress: ESWS) および全末梢血管抵抗 (total peripheral resistance: TPR) は de Simone らの方法⁹⁾ により以下の計算式で求めた。

$$LVMI (g/m^2) = \{1.04 [(LVDd + PWTd + IVSTd)^3 - LVDd^3] - 13.6\} / BSA$$

BSA = body surface area (体表面積)

$$RWTd = 2PWTd / LVDd$$

$$CO (l/min) = (EDV - ESV) \cdot HR$$

HR = heart rate (心拍数)

$$ESWS (dyne/cm^2) = (0.334 \cdot Ps \cdot LVDs) / PWTs \cdot [1 + (PWTs / LVDs)]$$

Ps = systolic blood pressure (収縮期血圧); PWTs = posterior wall thickness at end-systole (左室収縮期後壁厚)

$$TPR (dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}) = 79.92 \cdot (Pm / CO)$$

Pm = mean blood pressure (平均血圧)

2) 弁逆流の評価

僧帽弁逆流, 大動脈弁逆流の評価はカラー Doppler 法により行った¹⁰⁾。

僧帽弁逆流は胸骨傍からの長軸断層像, 短軸断層像および心尖部からの四腔断面像にて, 僧帽弁起始の収

縮期に観察される逆流映像とした。逆流の到達度より、I度：逆流映像が僧帽弁尖の先端から僧帽弁輪レベルまでの距離の1/2以下、II度：逆流映像が僧帽弁輪レベル、III度：逆流映像が僧帽弁輪を越えて大動脈後方に及び、それが弁輪レベルよりも約2cm以下、IV度：逆流映像が弁輪レベルよりも2cm以上深く左房内に及ぶものとした。

大動脈弁逆流は胸骨傍からの長軸断層像、短軸断層像、心尖部からの長軸断層像にて、大動脈弁起始の拡張期に観察される逆流映像とし、逆流の到達度より、I度：逆流映像が僧帽弁前尖の1/2のレベル以下、II度：逆流映像が僧帽弁前尖の先端レベル、III度：逆流映像が僧帽弁前尖を越えて乳頭筋レベルに及ぶ、IV度：逆流映像が乳頭筋レベルを越えて心尖部に及ぶものとした。

弁逆流増悪の判断は、経過後、逆流度のI度以上の増大を示し、新たにII度以上の僧帽弁逆流あるいは大動脈弁逆流の生じたものとした。

3) 血圧の測定

随時血圧は、診察室で3回測定した坐位血圧の平均値とした。

4) 弁逆流改善についての検討

弁逆流増悪群の中で1995年3月まで継続して外来受診していた14例のうち、既にACE阻害薬を使用していた1例を除く13例を対象とした。患者同意のもと、imidapril hydrochloride 2.5または5mg/dayをそれまでの降圧薬と併用し、外来時随時血圧を140/90mmHg以下にコントロールし、6ヵ月後に心エコー図検査を再度施行し、経過前後で比較検討した。

5) 統計処理

各計測値は、平均±標準偏差で示した。統計学的検討はNEC98-AP2にてSPSSソフト(SPSS Inc., Chicago, USA)を使用した。観察前後の比較はpaired t検定、群間の比較はStudentのt検定を、そして群間の喫煙習慣、高脂血症、薬剤使用の比較についてはχ²検定を用い、p<0.05をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 対象者の臨床背景

対象者全体の平均観察期間は5.4±1.6年で、観察開始前の収縮期血圧は158±18mmHg、拡張期血圧は95±11mmHgであった。心エコー図上左室相対壁厚は

Table 1 Aggravation of valvular regurgitation

	Grade		Number of patients
	Before	After	
MR	0	→ II	8
	I	→ II	
	II	→ III	
AR	0	→ II	5
MR+AR	MR 0	→ II	1
	AR 0	→ III	
	MR 0	→ II	1
	AR 0	→ II	
Total			17

MR=mitral regurgitation; AR=aortic regurgitation.

正常範囲にあったが(0.44±0.05)、左室心筋重量係数は明らかに増大していた(153±33g/m²)。また、喫煙者は18%、高脂血症は19%にみられた。

2. 経過観察前後での弁逆流について (Table 1)

弁逆流増悪群は67例中17例(25%)で、その内訳は僧帽弁逆流増悪10例、大動脈弁逆流増悪5例、双方とも増悪したものが2例であった。経過観察中に弁逆流がみられなかったか、あるいはその増悪のなかったものは50例であった。50例中11例は経過観察開始時に弁逆流がみられたが(僧帽弁逆流I度:3例、II度:2例、大動脈弁逆流I度:3例、両方の弁逆流ともI度:3例)、7例は経過観察終了時改善を示した。

3. 弁逆流増悪群と不変群の比較 (Table 2)

随時血圧は増悪群では有意な変化を示さなかったが、不変群では有意な降圧を示した(p<0.01)。両群間には平均6年の年齢差を認め、増悪群で有意に高年齢であった。喫煙習慣、高脂血症の罹患に有意差はなかった。増悪群においては、左房径、拡張期左室径、収縮期左室径はいずれも有意に増大した。不変群では有意な変化はなかった。左室心筋重量係数は増悪群で増加傾向、不変群で減少傾向にあったが、有意差は認められなかった。左室収縮末期壁応力は増悪群では有意な変化を示さなかったが、不変群では76±19から63±18dyne/cm²へと有意な低下を示した。全末梢血管抵抗は両群とも治療により有意に減少したが、両群間に有意差はみられなかった。大動脈径、心係数には両群とも有意の変化はなかった。

Table 2 Clinical characteristics of the aggravated group and the unchanged group

		Valvular function		p value
		Aggravated (n=17)	Unchanged (n=50)	
Age (yr)		64±8	58±10	<0.05
Follow-up period (yr)		5.3±1.4	5.5±1.7	NS
Smoking (+)		2 (12%)	10 (20%)	NS
Hyperlipidemia (+)		4 (24%)	9 (18%)	NS
Ps (mmHg)	Before	155±19	160±17	NS
	After	156±30	143±17**	<0.05
Pd (mmHg)	Before	91±9	96±11	NS
	After	88±15	85±10**	NS
LAD (mm)	Before	37±4	37±5	NS
	After	40±4*	38±5	NS
AOD (mm)	Before	31±3	32±3	NS
	After	32±3	31±2	NS
LVDd (mm)	Before	48±3	50±4	NS
	After	51±3**	49±4	NS
LVDs (mm)	Before	31±4	32±4	NS
	After	33±4*	32±4	NS
CI (l/min/m ²)	Before	3.4±0.5	3.6±0.8	NS
	After	3.6±0.3	3.4±0.5	NS
RWTd	Before	0.43±0.05	0.44±0.05	NS
	After	0.41±0.05*	0.45±0.06	<0.01
LVMI (g/m ²)	Before	145±20	158±36	NS
	After	154±17	151±28	NS
ESWS (dyne/cm ²)	Before	81±21	76±19	NS
	After	79±23	63±18**	<0.01
TPR (dyne·sec·cm ⁻⁵)	Before	1,798±467	1,730±528	NS
	After	1,599±390*	1,490±319*	NS

Values are mean ± standard deviation.

p value compares the aggravated group with the unchanged group; *p<0.05 vs before treatment, **p<0.01 vs before treatment.

4. 使用降圧薬の比較 (Table 3)

両群とも Ca 拮抗薬が約 8 割の症例で使用され、次に β 遮断薬が多く用いられていたが、使用された薬剤の種類に関しては両群に有意差はなかった。ACE 阻害薬の使用は増悪群では 1 例、不変群では 4 例であった。

5. 弁逆流増悪群に対する imidapril hydrochloride の効果

弁逆流増悪群 13 例に対して imidapril hydrochloride の併用を開始したが、4 例は途中で併用を中止した。すなわち 2 例は咳、1 例は眼底出血、そして 1 例は定期的に来院がなかったためである。随時血圧、左房径、左室拡張末期径、左室心筋重量係数はいずれも有意な改善を示した。他の指標に有意な変化はなかった

Table 3 Details of pharmacological antihypertensive therapy

	Valvular function	
	Aggravated (n=17)	Unchanged (n=50)
Calcium antagonists	15 (88%)	39 (78%)
β-blocker	6 (35%)	16 (32%)
ACE inhibitor	1 (6%)	4 (8%)
Diuretics	3 (18%)	2 (4%)
α-blocker	0	2 (4%)

(Table 4). 同時に観察された弁逆流の変化については、imidapril hydrochloride の併用により弁逆流の増悪した例はなく、9 例中 7 例に改善をみた (Table 5). 弁逆流増悪群のうち、54 歳、女性の症例のカラードップラー心エコー図を Fig. 1 に示した。血圧 156/96 mmHg、僧

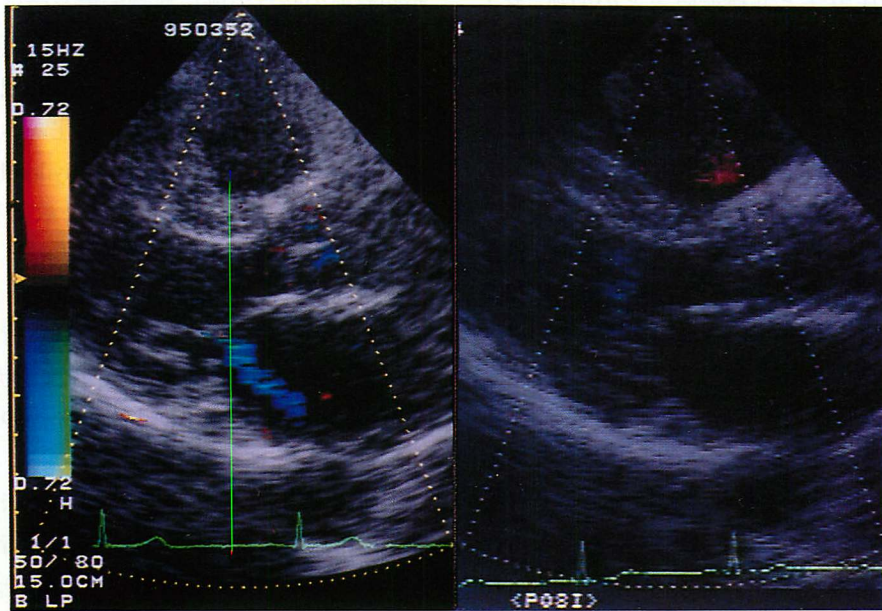


Fig. 1 Color Doppler echocardiograms showing mitral valve regurgitation (grade III) before treatment with imidapril hydrochloride (left), and no mitral valve regurgitation after additional treatment with imidapril hydrochloride 5 mg/day (right), in a 54 year-old woman

帽弁逆流 III 度であったが、imidapril hydrochloride 5 mg/day を 6 ヶ月間併用した結果、血圧 136/84 mmHg となり、僧帽弁逆流は認められなくなった。

考 察

本研究では 67 例の軽・中等度の高血圧を有する中年患者を対象に、5.4 ± 1.6 年の経過における病態の変化と治療効果を評価した。観察開始時の血圧は降圧目標レベルよりも高く、また心筋重量係数は明らかに増大していた。経過観察後 67 例中 17 例に僧帽弁逆流あるいは大動脈弁逆流の増悪を認めた。弁逆流増悪群では血圧は経過観察前後で有意な変化がなく、弁逆流不変群より高値を示し、また左室径、左房径の拡大を認めた。弁逆流増悪群 17 例中 9 例に対し、ACE 阻害薬である imidapril hydrochloride を併用して降圧治療の強化を図った結果、弁逆流の改善および左室径、左房径の有意な縮小をみた。

高血圧に対する適切な薬物療法は、降圧とともに左室径の減少と左室肥大の改善をきたすことが知られており¹¹⁾、また最近、長期薬物療法による左室肥大の改善例の予後が、左室肥大非改善例より良好であることが報告されている¹²⁾。しかし、降圧療法に伴う弁機能の変化についてはこれまで検討されていない。本研究

Table 4 Changes in Ps, Pd, LAD, LVDd and LVMI after administration of imidapril hydrochloride

	Before	After	p value
Ps (mmHg)	151 ± 12	129 ± 7	< 0.01
Pd (mmHg)	91 ± 4	79 ± 8	< 0.01
LAD (mm)	41 ± 3	39 ± 3	< 0.01
LVDd (mm)	49 ± 4	48 ± 3	< 0.05
LVMI (g/m ²)	139 ± 25	119 ± 15	< 0.01

Table 5 Changes in valvular regurgitation after administration of imidapril hydrochloride

	Grade		Number of patients
	Before	After	
MR	II	→ 0	2
	II	→ I	
	II	→ III	
	III	→ 0	
AR	II	→ I	1
MR + AR	MR II	→ I	1
	AR III	→ II	
Total			9

Abbreviations as in Table 1.

では、不十分な降圧療法と弁機能障害との関連、および十分な降圧に伴う弁機能の改善を認めた。

Ren ら¹³⁾は本態性高血圧で求心性肥大に遠心性再形成を伴った症例(左室相対壁厚増大, 左室心筋重量係数増大, 同時に拡張末期左室容積増大のあるもの)に, 僧帽弁逆流あるいは大動脈弁逆流を認めたと報告している。これらの症例は求心性肥大のみの症例より拡張能の低下が著明であり, 弁逆流には容量負荷と圧負荷の両者が関与していると述べている。本研究での弁逆流増悪群では, 経過とともに拡張期左室径が拡大し, 遠心性変化を示し, 容量負荷の増大が推測された。本研究で弁逆流増悪群に使用した ACE 阻害薬である imidapril hydrochloride は, 末梢血管抵抗を低下させ心への圧負荷を軽減するとともに, 心肥大に対しても改善の作用を有することが知られている^{14,15)}。Imidapril hydrochloride の使用によって僧帽弁および大動脈弁逆流が改善した機序としては, 十分な降圧による左室への後負荷の軽減と, 容量負荷の軽減による左室径の縮小の2つが考えられる。

弁逆流の原因には, 弁自体の器質的変化も想定されるが, 経過観察前後でそのような変化は認められなかった。更に僧帽弁逆流の成因として, 左室径, 左房径の増大に伴う僧帽弁輪の拡大も考えられる。本研究では弁逆流増悪群で左室径と左房径の増大を認めたが, 僧帽弁の逆流を原因とする径の拡大なのか, あるいは圧負荷が代償されない結果生じた左室径の拡大を原因とする僧帽弁逆流なのかについては, 更に検討を要する。大動脈弁逆流の成因としては大動脈起始部の拡大も考えられるが¹⁶⁾, 本研究では大動脈弁逆流増悪例において大動脈起始部径には変化がなく, 成因としてその関与の可能性は少ないと思われる。また弁逆流に関しては, 正常者においても高齢になるほどその頻度が増すと報告があり⁴⁾, 本研究でも弁逆流増悪群の平均年齢が高いことから, 弁機能における加齢の影響に関しても今後検討の必要がある。

圧負荷の持続あるいは降圧による圧負荷の軽減によって, 左室肥大の進行と退縮が起こるが¹⁷⁾, 弁逆流不変群では血圧は下降したにもかかわらず, 心肥大は改善していない。これは不変群の 50 例中 27 例 (54%)

が観察前の時点で既に薬物治療を受けており, 心の形態の変化がそれ以前から生じていたためとも考えられる。また, 降圧薬の種類によって心肥大の退縮効果に差があることから, 明らかな変化がみられなかった可能性もある¹¹⁾。一方, imidapril hydrochloride の併用による降圧後には左室心筋重量係数は有意の減少を示し, 心肥大改善効果が認められた。

本研究では, imidapril hydrochloride 以外の薬剤は検討されていないので, 左室の容量負荷を軽減する降圧利尿薬の使用によっても同様な弁逆流の改善や左室, 左房の縮小がみられるか否か, 今後の検討が必要と考えられる。

本研究で用いたカラードップラー法による弁逆流の評価の信頼度は高く¹⁸⁾, Perry らの報告¹⁹⁾によると, カラードップラー法の感受性は大動脈弁逆流で 94%, 僧帽弁逆流で 94% であった。しかし肺疾患や肥満など, 被験者自体の心外性の要因, 検者の技術面での問題, また逆流の向かう方向や速度によっては, 適切に評価できない場合もあることを考慮しなければならない。

弁逆流増悪群で降圧が不十分であった理由は不明である。両群間に年齢差が認められ, 増悪群でより高年であったことは, 降圧の目標が規定されていても高年群ではより緩徐な降圧が行われ, その結果として不十分な治療に終わった可能性がある。また, 使用薬の種類に関しては両群間に差はなかったが, 使用量や服薬のコンプライアンスは検討しておらず, 特に高年者においてはコンプライアンスが低かった可能性も考えられる。したがって良好な血圧コントロールを得るためには, 服薬のコンプライアンスに関しての検討も今後必要と思われる。

結 語

弁逆流の増悪を示す高血圧症例では不十分な降圧と左心の拡大が認められ, 十分な降圧によりこの弁機能と左心形態の異常が改善されたことから, より確実な降圧治療の重要性が示された。また高血圧による左心負荷の指標の一つとして, 弁機能の評価が重要な意義を有すると考えられた。

要 約

長期降圧療法における降圧の程度と、カラードップラーエコー検査にて検出される僧帽弁および大動脈弁逆流、左心形態の経年的変化を検討し、更に血圧コントロール不良例については降圧改善の前後での弁逆流および左心形態の変化を検討した。

3年以上継続して薬物治療を受けている軽ないし中等度の本態性高血圧患者67例(年齢60±10歳)を対象とし、経過観察前後の2回のMモードとカラードップラー心エコー図検査により、左室径、左房径、左室収縮末期壁応力などの計測および弁機能の評価を行い、随時血圧と対比検討した。更に、弁逆流増悪例ではimidapril hydrochloride併用により血圧を140/90 mmHg以下に6ヵ月間コントロールした後、再度各指標を評価した。

平均観察期間は5.4±1.6年で、経過後、新たにII度以上の僧帽弁逆流あるいは大動脈弁逆流を生じた弁逆流増悪群(17例)では左房径が37±4から40±4 mmへ、左室拡張末期径は48±3から51±3 mmへ、左室収縮末期径は31±4から33±4 mmへと有意に拡大した。不変群(50例)では左房径、左室径とも変化はみられなかった。観察終了後、収縮期血圧は増悪群で156±30 mmHg、不変群で143±17 mmHg、また左室収縮末期壁応力は増悪群で79±23 dyne/cm²、不変群で63±18 dyne/cm²となり、ともに増悪群で有意に高値であった。増悪群のうち9例にimidapril hydrochlorideを6ヵ月間追加処方した結果、随時血圧は151±12/91±4から129±7/79±8 mmHgとなり、有意な降圧とともに弁逆流の改善と左室拡張末期径(49±4から48±3 mm)、左房径(41±3から39±3 mm)の有意な縮小を認めた。

弁逆流増悪群では不十分な降圧と左心の拡大が認められ、より確実な降圧によって弁機能と左心形態の異常が改善された。

J Cardiol 1997; 29: 209-216

文 献

- 1) Strauer BE: Functional dynamics of the left ventricle in hypertensive hypertrophy and failure. *Hypertension* 1984; **6** (Suppl III): 4-12
- 2) 宿谷正毅, 道場信孝, 山下 真, 富山博史, 久代登志男, 上松瀬勝男, 梶原長雄, 日野原重明: 軽症高血圧症における左室肥大進展の様式と諸血圧値に関する検討. *日内会誌* 1993; **82** (臨増): 112 (abstr)
- 3) Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S, Shiratori K, Koizumi K, Okumachi F, Kato H, Fukaya T: Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988; **78**: 840-847
- 4) Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, Thomas JD, Weyman AE: Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1989; **117**: 636-642
- 5) Lonati L, Cuspidi C, Sampieri L, Boselli L, Bocciolone M, Leonetti G, Zanchetti A: Prevalence of physiological valvular regurgitation in hypertensive patients: Echocardiographic and color Doppler study. *Cardiology* 1992; **81**: 365-370
- 6) Devereux RB, Reichek N, Klunder PJ: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; **55**: 613-618
- 7) Reichek N, Devereux RB: Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic-determined end-diastolic relative wall thickness: Identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J* 1982; **103**: 202-209
- 8) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R: Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; **37**: 7-11
- 9) de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, Laragh JH: Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 1444-1451
- 10) 尾本良三: 後天性弁膜疾患. *in* リアルタイムドップラ断層心エコー図法: ドップラ断層の臨床. 診断と治療社, 東京, 1983; pp 57-65
- 11) Doba N, Tomiyama H, Yoshida H, Kihara Y, Watanabe G, Hinohara S: Left ventricular hypertrophy in mild essential hypertension: Its progression, prediction and treatment strategy. *Jpn Heart J* 1996; **37**: 417-429
- 12) Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E: Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; **13**: 1091-1095
- 13) Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS, Lighty GW, Mallavarapu C, Segal BL: Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension.

Am Heart J 1994; 127 : 906-913

- 14) 築山久一郎, 大塚啓子, 小野 慈, 伊勢俊秀: 新 ACE 阻害薬 ACE/TA-6366 の本態性高血圧の循環動態に及ぼす影響. 臨床医薬 1991; 7 : 2221-2229
- 15) Kubo M, Ochiai T, Kato J, Ishida R : Pharmacological studies on TA-6366, a new ACE inhibitor : II. Effect of long-term administration from the pre-hypertensive stage on blood pressure, relative heart weight and ACE activity of various tissues in spontaneously hypertensive rats (SHRs). Jpn J Pharmacol 1991; 57 : 517-526
- 16) Seder JD, Burke JF, Pauletto FJ : Prevalence of aortic regurgitation by color flow Doppler in relation to aortic root size. J Am Soc Echocardiogr 1990; 3 : 316-319
- 17) 高岡典子, 宿谷正毅, 吉田秀夫, 中山 豪, 山内雅人, 諸岡茂, 稲垣雅之, 道場信孝: 高齢者高血圧患者の心の形態と機能に関する検討. Ther Res 1994; 15 : 1964-1968
- 18) Cooper JW, Nanda NC, Philpot EF, Fan P : Evaluation of valvular regurgitation by color Doppler. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2 : 56-66
- 19) Perry GJ, Nanda NC : Recent advances in color Doppler evaluation of valvular regurgitation. Echocardiography 1987; 4 : 503-513