

肥大心における冠血流予備能の意義：ドップラー心エコー図指標，心内圧および血漿ナトリウム利尿ペプチド濃度との対比検討

Clinical Significance of Coronary Flow Reserve in Hypertrophied Heart: Comparison With Doppler Index, Hemodynamics and Plasma Natriuretic Peptide Concentrations

篠原 尚典
福田 信夫
添木 武
田中 英治
板東 完治
田村 禎通

Hisanori SHINOHARA, MD
Nobuo FUKUDA, MD, FJCC
Takeshi SOEKI, MD
Hideji TANAKA, MD
Kanji BANDO, MD
Yoshiyuki TAMURA, MD

Abstract

Objectives. The relationship was investigated between coronary flow reserve and Doppler echocardiographic parameters, hemodynamic parameters and plasma natriuretic peptide concentrations in the hypertrophied heart.

Methods. The subjects were 19 patients with hypertrophied heart due to various etiologies and no significant coronary artery stenosis. All patients were in sinus rhythm. The left ventricular wall thickness, the E/A ratio in transmitral flow velocity pattern and the Doppler index were determined by Doppler echocardiography, and the plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations were measured. At cardiac catheterization, pulmonary capillary wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure were measured, and the coronary flow reserve was obtained by injecting intracoronary adenosine triphosphate into the left anterior descending artery using a Doppler guidewire.

Results. Coronary flow reserve in the patients was significantly lower than in 11 normal control subjects (2.50 ± 0.76 vs 3.90 ± 0.64 , $p < 0.001$). There were no significant correlations between coronary flow reserve and the left ventricular wall thickness or the E/A ratio. The mean value of the Doppler index in the patients was 0.48 ± 0.10 and there was a significant negative correlation between coronary flow reserve and the Doppler index ($r = -0.73$, $p < 0.001$). The correlation between coronary flow reserve and left ventricular end-diastolic pressure was not significant, but there was a significant negative correlation between coronary flow reserve and pulmonary capillary wedge pressure ($r = -0.64$, $p < 0.01$). There were significant negative correlations between coronary flow reserve and atria ($r = -0.62$, $p < 0.01$) or brain natriuretic peptide concentrations ($r = -0.56$, $p < 0.05$).

Conclusions. Coronary flow reserve may reflect overall cardiac performance evaluated by the Doppler index and plasma natriuretic peptide concentrations in the hypertrophied heart, and the measurement of coronary flow reserve may be useful for evaluating disease severity in patients with hypertrophied heart.

J Cardiol 2001; 37(1): 19-25

Key Words

Coronary circulation(coronary flow reserve) Hypertrophy
Doppler ultrasound(Doppler index) Natriuretic peptides
Hemodynamics

国立善通寺病院 循環器科・臨床研究部：〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町2-1-1

Department of Cardiology and Clinical Research, Zentsuji National Hospital, Kagawa

Address for reprints: SHINOHARA H, MD, Department of Cardiology and Clinical Research, Zentsuji National Hospital, Senyu-cho 2-1-1, Zentsuji, Kagawa 765-8507

Manuscript received August 21, 2000; revised October 13, 2000; accepted October 26, 2000

はじめに

肥大型心筋症や大動脈弁狭窄症をはじめとする各種肥大心患者では、冠動脈狭窄を有しないにもかかわらず、胸痛発作を生じたり心筋虚血所見を呈することがある。この機序として、心筋肥大に伴う冠血流の相対的減少や冠血流予備能の低下が考えられている^{1,2)}。

一方、最近Teiら^{3,4)}により収縮能と拡張能を連させた新しいドップラー心エコー図指標(Doppler index)が提唱され、この指標により総合的な心機能を簡便かつ正確に評価できるとされている³⁾。また、心房性および脳性Na利尿ペプチドの血中濃度は心不全あるいは心機能の重症度と良好な相関を示すとされている^{5,6)}。

心筋肥大や心室拡張障害の程度の強い肥大心例では、冠血流予備能は低下し、Doppler indexや血漿Na利尿ペプチド濃度は高値を示すと推測されるが、これらの関係を検討した報告はない。本研究では、各種肥大心患者において冠血流予備能が、Doppler indexを含む心エコー図諸指標、心内圧および血漿Na利尿ペプチド濃度といかなる関係を有するかについて検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は、冠動脈造影上50%以上の有意狭窄を認めない洞調律の各種肥大心患者19例(肥大心群)で、男性14例、女性5例、平均年齢 54 ± 12 歳であった。左室造影より求めた左室拡張末期容積が130ml以上の左室拡大例は除外した。基礎疾患の内訳は非閉塞性肥大型心筋症13例(非対称性中隔肥大11例、心尖部肥大2例)、高血圧性心疾患3例、ミトコンドリア脳筋症2例、心アミロイドーシス1例であった。なお、閉塞性肥大型心筋症と大動脈弁狭窄症は対象から除外した。

2. 方法

1) 心エコー図検査

超音波診断装置SSD-220(アロカ製)および2.5MHzの探触子を用いて経胸壁心エコー図法を施行した。Mモード像で計測した拡張末期における心室中隔厚と左室後壁厚の和により左室壁厚を算出した。また、乳頭筋レベルの左室短軸断層像において心室中隔から前側

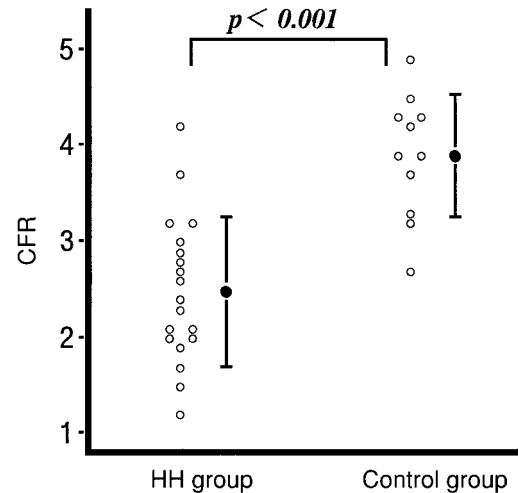


Fig. 1 Comparison of coronary flow reserve between the patients with hypertrophied heart and the control subjects

CFR = coronary flow reserve; HH = hypertrophied heart.

壁の領域での最大壁厚を計測し、前壁壁厚とした。また、パルス・ドップラー法を用いて僧帽弁口部で左室流入血流速度波形を記録し、拡張早期波(E)と心房収縮期波(A)の最大速度の比(E/A)を算出した。さらに、Teiらの提唱した方法に従ってDoppler indexを計測した。すなわち、僧帽弁口部での左室流入血流速度波形の終了から開始までの時間をa、左室流出路での左室駆出血流速波形での駆出時間をbとして、 $(a - b)/b$ の式によりDoppler indexを算出した。

2) 血漿心房性・脳性Na利尿ペプチド濃度の測定

心臓カテーテル検査施行日の早朝空腹時に末梢静脈より採血し、ラジオメトリックイムノアッセイ法により心房性および脳性Na利尿ペプチドの血漿中濃度を測定した。

3) 心臓カテーテル検査

心エコー図検査とほぼ同時期に、通常の方法で心臓カテーテル検査を施行し、Swan-Ganzカテーテルを用いて平均肺動脈楔入圧を、ピッグテールカテーテルを左室内に留置して左室拡張末期圧を測定した。左室拡張末期圧は、左室圧曲線において心房波に続き左室圧が急激に上昇し始める点で計測した。また、左室造影の右前斜位30°像より面積・長さ法を用いて、左室拡張末期容積および左室駆出率を測定した。

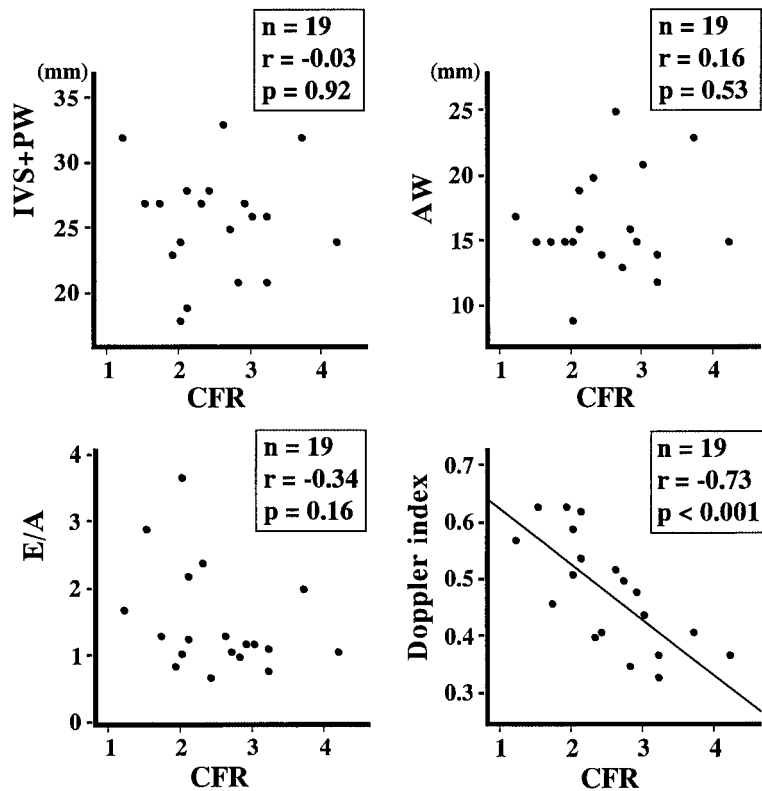


Fig. 2 Relationships between coronary flow reserve and Doppler echocardiographic parameters
 IVS + PW = sum of the interventricular septum thickness and left ventricular posterior wall thickness; AW = left ventricular anterior wall thickness. Other abbreviation as in Fig. 1.

4) 冠血流予備能の測定

通常の冠動脈造影終了後、5F Judkins型カテーテルを左冠動脈入口部に留置し、0.014inch、15MHzのドップラーガイドワイヤー(Flowwire, Cardiometrics製, Mountain View)を左前下行枝中間部に挿入して冠動脈血流速を測定した。良好かつ安定した血流速波形を観察しうる部位で、平均最大血流速を測定した。冠血流予備能は、アデノシン三リン酸40 μ g冠動脈注入後の平均最大血流速を安静時の平均最大血流速で除した値として求めた。

また、胸痛などのため入院し、心エコー図検査で異常所見を認めず、冠動脈に有意狭窄を認めなかった11例(男性7例, 女性4例, 平均年齢 58 ± 7 歳)を対照群として、冠血流予備能の測定を行った。なお、対照群における左室壁厚は 16.4 ± 2.0 mm, 前壁壁厚は 8.2 ± 0.8 mmであった。

5) 統計学的検討

すべての計測値は平均 \pm 標準偏差で表し、2群間の平均値の差の検定にはunpaired *t*検定を用いた。2つのパラメーターの相関は単回帰分析を用いて検討した。両検定とも $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 肥大心における冠血流予備能: 対照群との比較

冠血流予備能は、肥大心群 2.50 ± 0.76 , 対照群 3.90 ± 0.64 であり、肥大心群は対照群に比べて有意に低値を示した($p < 0.001$; Fig. 1)。

2. 肥大心の冠血流予備能と他指標との関係

1) 冠血流予備能と心エコー図所見との関係

肥大心群における左室壁厚は 25.7 ± 4.2 mm, 前壁壁厚は 16.3 ± 3.9 mm, E/Aは 1.52 ± 0.79 , Doppler indexは 0.48 ± 0.10 であった。冠血流予備能と心エコー図所見との関係をFig. 2に示す。冠血流予備能と左室壁厚, 前壁壁厚およびE/Aの間には有意な相関関係を認めなかったが、冠血流予備能とDoppler indexの間には有意な負の相関関係($r = -0.73$, $p < 0.001$)を認めた。なお、心尖部肥大型心筋症2例を除いた17例においても、冠血流予備能と左室壁厚, 前壁壁厚の間には有意な相関を認めなかった。

2) 冠血流予備能と心内圧との関係

肥大心群における平均肺動脈楔入圧は 16.7 ± 7.8

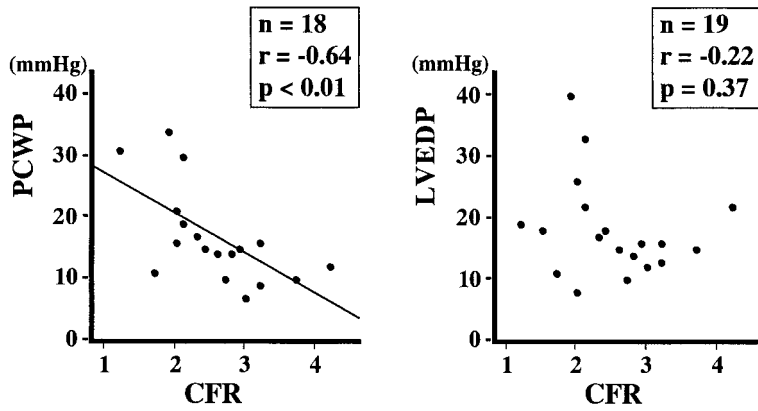


Fig. 3 Relationships between coronary flow reserve and hemodynamic parameters
 PCWP = mean pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure. Other abbreviation as in Fig. 1.

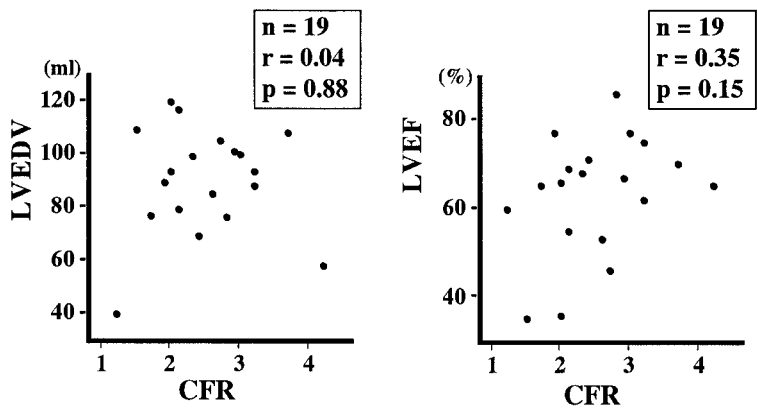


Fig. 4 Relationships between coronary flow reserve and left ventriculographic parameters
 LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVEF = left ventricular ejection fraction. Other abbreviation as in Fig. 1.

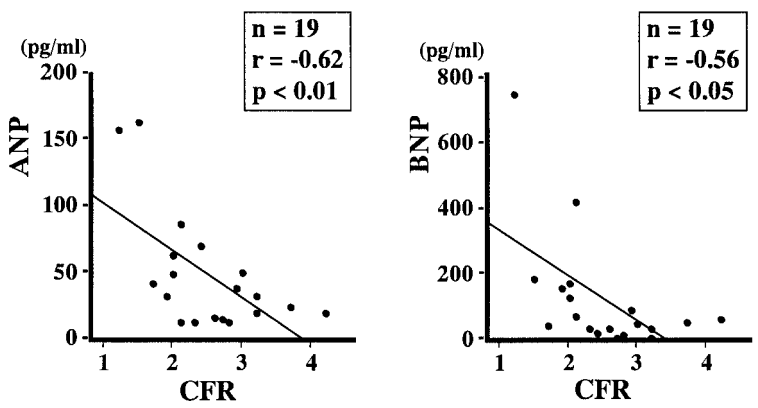


Fig. 5 Relationships between coronary flow reserve and plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations
 ANP = atrial natriuretic peptide; BNP = brain natriuretic peptide. Other abbreviation as in Fig. 1.

mmHg, 左室拡張末期圧は 18.2 ± 7.9 mmHgであった。冠血流予備能と心内圧との関係を Fig. 3 に示す。冠血流予備能と平均肺動脈楔入圧の間には有意な負の相関関係 ($r = -0.64, p < 0.01$) を認めしたが、左室拡張末期圧との間には有意な相関関係を認めなかった。

3) 冠血流予備能と左室造影指標との関係

肥大心群における左室拡張末期容積は $89.8 \pm$

20.2 ml, 左室駆出率は $63.3 \pm 13.4\%$ であった。冠血流予備能と左室造影指標との関係を Fig. 4 に示す。冠血流予備能と左室拡張末期容積および左室駆出率の間にはいずれも有意な相関関係を認めなかった。

4) 冠血流予備能と心房性および脳性 Na 利尿ペプチドとの関係

肥大心群における心房性 Na 利尿ペプチド濃度は

48.1 ± 44.7 pg/ml, 脳性 Na 利尿ペプチド濃度は 124.4 ± 179.8 pg/ml であった。冠血流予備能と血漿 Na 利尿ペプチド濃度との関係を Fig. 5 に示す。冠血流予備能と心房性および脳性 Na 利尿ペプチド濃度の間にはいずれも有意な負の相関関係 ($r = -0.62, p < 0.01$; $r = -0.56, p < 0.05$) を認めた。

考 察

ドップラーガイドワイヤーは直接かつ正確に冠動脈血流速度を測定でき、臨床に応用されている。とくに、冠血流予備能はババペリン、アデノシン、アデノシン三リン酸などの薬物を負荷することにより比較的簡便に測定が可能で、冠動脈狭窄の生理学的評価に有用であるとされている⁷⁻⁹⁾。しかし、冠動脈に有意狭窄がなくても、肥大型心筋症^{1,10,11)}や大動脈弁狭窄症^{12,13)}、高血圧性心疾患^{14,17)}などの左室肥大例では正常例よりも冠血流予備能が低下することが指摘されている。これらのうち、肥大型心筋症で冠血流予備能が低下する原因として、1) 心筋肥大や心筋壁張力増加による心筋酸素需要の増加に伴う安静時冠血流量の増加、2) 冠微小循環障害による毛細血管拡張能の低下が考えられている^{1,2)}。

今回、左心機能評価の指標として、Tei^{3,4)}により提唱された Doppler index を用いた。これは左室の流入および駆出血流速波形から[(等容収縮時間 + 等容拡張時間) / 駆出時間]によって求めた指標であり、左室の収縮能と拡張能を連合した総合的な左心機能を正確に反映するとされている。この指標は 0.37 ± 0.05 が正常、それより大であれば左心機能は不良と評価され³⁾、拡張型心筋症¹⁸⁾や心アミロイドーシス¹⁹⁾の重症度評価に有用であると報告されている。

本研究では、各種肥大心において冠血流予備能と Doppler index を含む各種心機能指標との関係を検討した。なお、閉塞性肥大型心筋症と大動脈弁狭窄症の両疾患は左室駆出時間の延長をきたし、Doppler index によって病態を正確に把握するのは困難であるため、本研究対象から除外した。

心エコー図所見との関係では、冠血流予備能は Doppler index と有意な負の相関を認めた。本研究対象では左室駆出率 $\geq 60\%$ の収縮能正常例が 19 例中 13 例を占めたため、Doppler index は主に左室拡張障害の程度を反映すると考えられる。したがって、左室拡張障

害の著明な例では冠血流予備能が低下するのではないかと考えられた。肥大心における冠血流予備能と心内圧との関係については、冠血流予備能は左室拡張末期圧あるいは肺動脈楔入圧と有意な負の相関を示すと報告されている^{1,20)}。本研究においても、冠血流予備能は肺動脈楔入圧と有意な負の相関を認めた。これらの結果は、肥大心における冠血流予備能低下に左室拡張障害の程度が関連することを示すものであり、同時に本研究における Doppler index での成績を支持する所見と考えられた。しかし、冠血流予備能と左室拡張末期圧の間には有意な相関関係を認めなかった。左室拡張末期圧は心房波直後の時点で計測したが、心拍ごとのばらつきがあったことや症例数が少なかったことがこの原因と考えられた。

冠血流予備能と左室壁厚および前壁壁厚とは、全症例の検討および心尖部肥大型心筋症を除いた検討のいずれにおいても有意な相関関係を認めなかった。その原因の一つとしては、各種原因による肥大心を対象としたことが考えられ、ミトコンドリア脳筋症や心アミロイドーシスでは心筋肥大の程度以上に冠血流予備能が低下していると推測される。他の原因としては、左前下行枝領域全体の壁肥大の指標として、左室壁厚および前壁壁厚が適切でなかったことが考えられる。また、冠血流予備能は E/A とも有意な相関関係を示さなかったが、これは対象の平均年齢が 53 歳と比較的若年であるため、E/A ≥ 1 の中には正常例と偽正常例が混在していたためではないかと思われる。

左室造影所見との関係については、本研究対象として左室拡大例は除外し、左室収縮能正常例が多数を占めていたため、冠血流予備能は左室拡張末期容積および左室駆出率とは有意な相関関係を示さなかったと考えられる。

心房性および脳性 Na 利尿ペプチドなどの血漿中 Na 利尿ペプチド濃度の上昇は心不全の重症度と密接に相関し、心不全の血行動態を評価しうる生化学的指標とされている。しかし、心不全をきたしていなくても、肥大型心筋症²¹⁻²³⁾、高血圧性心疾患^{24,25)}や大動脈弁狭窄症²⁶⁾などの心肥大を有する疾患では血漿心房性および脳性 Na 利尿ペプチド濃度が疾患の重症度を反映して増加することが明らかにされている。本研究においても、冠血流予備能と血漿 Na 利尿ペプチド濃度との間にはいずれも有意な負の相関関係を認めた。この点

からも冠血流予備能は肥大心の重症度を的確に反映する指標になりうると考えられた。

本研究の問題点として、以下のことが挙げられる。第1に、本研究では左前下行枝の冠血流予備能と各指標を対比したが、本来ならば左前下行枝領域の壁厚や局所の拡張動態と比較すべきであった。心室中隔厚と左室後壁厚の和による左室壁厚および前壁中隔領域の最大壁厚を肥大の指標として用いたが、対象例には非対称性中隔肥大型、心尖部肥大型およびび慢性肥大型の種々の肥大様式の疾患が混在しており、本研究で用いた壁厚の指標は必ずしも左室全体としての肥大の程度を反映していないと考えられる。しかし、通常の検査で容易に計測しうる項目であるため壁厚の指標とし

て用いた。第2に、対象にミトコンドリア脳筋症や心アミロイドーシスが含まれており、これらの疾患では心筋内血管に異常ミトコンドリアやアミロイドが沈着するために微小循環が障害され、左室拡張障害に加えて血管病変自体により冠血流予備能の低下をきたした可能性が考えられる。

結 語

各種原因による肥大心例において、冠血流予備能の低下はDoppler indexの高値、肺動脈楔入圧の上昇、血漿心房性および脳性Na利尿ペプチド濃度の異常と関連を示したことから、肥大心における冠血流予備能の計測はその重症度評価に有用であると考えられる。

要 約

目 的: 肥大心における冠血流予備能がドップラー心エコー図指標(Doppler index)、心内圧および血漿Na利尿ペプチド濃度といかなる関係を有するかについて検討した。

方 法: 有意な冠狭窄を認めない洞調律の各種肥大心患者19例(肥大心群)を対象として、ドップラー心エコー図法により左室壁厚、左室流入血流速波形のE/A比およびDoppler indexを計測し、同時に血漿心房性および脳性Na利尿ペプチド濃度を測定した。心臓カテーテル検査時に肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧を測定し、またドップラーガイドワイヤーを左前下行枝に挿入してアデノシン三リン酸冠注時の冠血流予備能を算出した。

結 果: 肥大心群の冠血流予備能は 2.50 ± 0.76 であり、正常対照群11例の 3.90 ± 0.64 に比べて有意に低値であった($p < 0.001$)。冠血流予備能は左室壁厚およびE/A比と有意な相関を示さなかった。肥大心群のDoppler indexは 0.48 ± 0.10 であり、冠血流予備能と有意な負の相関を示した($r = -0.73, p < 0.001$)。冠血流予備能は左室拡張末期圧と有意な相関を示さなかったが、肺動脈楔入圧と有意な負の相関を示した($r = -0.64, p < 0.01$)。冠血流予備能は心房性($r = -0.62, p < 0.01$)および脳性Na利尿ペプチド濃度($r = -0.56, p < 0.05$)と有意な負の相関を示した。

結 論: 肥大心において、Doppler indexや血漿Na利尿ペプチド濃度で評価される総合的な心機能は冠血流予備能と関連を示したことから、冠血流予備能の計測はその重症度評価に有用であると考えられる。

J Cardiol 2001; 37(1): 19-25

文 献

- 1) Cannon RO, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, Epstein SE: Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985; **71**: 234-243
- 2) Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC: Intramural("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; **8**: 545-557
- 3) Tei C: New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; **26**: 135-136
- 4) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Robeffer RJ, Tajik AJ, Seward JB: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; **26**: 357-366
- 5) Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; **231**: 1145-1147
- 6) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki

J Cardiol 2001; 37: 19-25

- M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; **87**: 464 - 469
- 7) Kern MJ, Deligonul U, Tatineni S, Serota H, Aguirre F, Hilton TC: Intravenous adenosine: Continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 718 - 729
- 8) Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichel N: Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 940 - 947
- 9) Heller LI, Cates C, Popma J, Deckelbaum LI, Joye JD, Dahlberg ST, Villegas BJ, Arnold A, Kipperman R, Grinstead WC, Balcom S, Ma Y, Cleman M, Steingart RM, Leppo JA, for the FACTS Study Group: Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: Comparison with ²⁰¹Tl imaging and coronary angiography. *Circulation* 1997; **96**: 484 - 490
- 10) Cannon RO, Schenke WH, Maron BJ, Tracy CM, Leon MB, Brush JE Jr, Rosing DR, Epstein SE: Differences in coronary flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10**: 53 - 62
- 11) Memmola C, Iliceto S, Napoli VF, Cavallari D, Santoro G, Rizzon P: Coronary flow dynamics and reserve assessed by transesophageal echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; **74**: 1147 - 1151
- 12) Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL: Decreased coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1362 - 1366
- 13) Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM: Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries: Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997; **95**: 892 - 898
- 14) Opherck D, Mall G, Zebe H, Schwarz F, Weihe E, Manthey J, Kubler W: Reduction of coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; **69**: 1 - 7
- 15) Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM, Koyanagi S, Inou T, Tomanek RJ, Martins JB, Eastham CL, Hiratzka LF: Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation* 1987; **75** (Suppl): -19 - -25
- 16) Brush JE Jr, Cannon RO, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, Epstein SE: Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1302 - 1307
- 17) Iriarte M, Caso R, Murga N, Faus JM, Sagastagoitia D, Molinero E, Lopez de Argumedo M, Boveda J: Microvascular angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 335 - 339
- 18) Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB: Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 1071 - 1076
- 19) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB: Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 658 - 664
- 20) Ten Cate FJ, Serruys PW: Coronary flow reserve and diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1987; **17**: 25 - 36
- 21) Ishii Y, Kawashima E, Kawabe J, Kikuchi K: Secretion of atrial natriuretic peptide from the left ventricle and heart in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Relationship with hemodynamic and echocardiographic profiles. *J Cardiol* 1997; **30**: 19 - 28 (in Jpn with Eng abstr)
- 22) Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, Mukoyama M, Nakao K, Imura H, Sasayama S: Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; **88**: 372 - 380
- 23) Nishigaki K, Tomita M, Kagawa K, Noda T, Minatoguchi S, Oda H, Watanabe S, Morita N, Nakao K, Fujiwara H: Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1234 - 1242
- 24) Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N: Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; **92**: 29 - 34
- 25) Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H: Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; **28**: 22 - 30
- 26) Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, Nakao K, Ban T: Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; **133**: 307 - 314