

IHSS (HOCM) に対する
propranolol 長期経口投与
の効果: ことに心エコー図
上の変化について

Long-term propranolol
therapy in IHSS (HOCM):
with special reference to
the echocardiographic
findings

坂本 二哉
一安 弘文
林 輝美
天野 恵子
羽田 勝征
鄭 忠和

Tsuguya SAKAMOTO
Hirofumi ICHIYASU
Terumi HAYASHI
Keiko AMANO
Yoshiyuki HADA
Chuwa TEI

Summary

The clinical course and the echocardiographic change in 9 patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (IHSS) with long-term propranolol therapy (30-90 mg/day) were analyzed (Table 1). The follow-up period was 1 month to 5 years and 3 months.

The significant changes include: (1) dyspnea and palpitation, the most frequent symptoms, were alleviated in many cases (Table 2). New York Heart Association classification changed from class II to class I in 3 cases, and the other cases did not have any changes. (2) Heart rates decreased (Figure 3), and mean blood pressure was normalized (Figure 4). (3) No change in the intensity of systolic murmur was noted in all, although atrial gallop was attenuated in 3. (4) The electrocardiogram and chest X-ray film revealed no change except one (Figure 5). (5) PEP/LVET (Figure 6), A/E on apex cardiogram (Figure 7) and IIA-O interval (Figure 8) also showed no changes. (6) Various echocardiographic parameters (8 patients): in all cases, systolic hump and its grade did not change. Diastolic descent rate (DDR) of the anterior mitral valve (AMV) was almost unchanged, and no case showed the improvement to the normal range (Figure 9). A/E of AMV showed a tendency to increase in 3 cases. No case showed the improvement of A/E (Figure 10). There was no case, in which the left ventricular end-diastolic dimensions increased, and all showed unchanged dimensions (Figure 11). $(Dd^3 - Ds^3)/Dd^3$, equivalent to the ejection fraction, decreased in 3 and increased in 4 (Figure 12). Posterior wall motion of the left ventricle, i.e., mean posterior systolic velocity (PW excursion/(Dd-Ds) interval), maximum posterior wall systolic velocity and maximum posterior wall diastolic velocity showed no change (Figures 13, 14 and 15).

This study indicates that, in most cases with IHSS, the symptoms diminish or stabilize during therapy with propranolol. However, it is clearly evident that any parameters of echocardiographic estimation do not change significantly. Therefore, it seems likely that the basis of the obvious effect of propranolol to IHSS is remained unclear.

Key words

echocardiography
phonocardiography
mechanocardiography
electrocardiography
roentgenography
propranolol

はじめに

特発性肥大性大動脈弁下狭窄 (idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: IHSS; HOCM) においては, digitalis や isoprenaline のような positive inotropic action をもつ薬剤投与により, 左室流出路の圧較差が増強することが知られている.¹⁾²⁾ また興奮や運動によっても同様の変化がもたらされるといわれている.³⁾ このような理由により, 1964 年以來 β -blocker が本症に用いられ,⁴⁾ 以來, その長期投与の効果について多くの報告がある.⁵⁾⁻²⁰⁾ しかし, その評価は必ずしも確立されたものではなく, また本邦における検討は皆無と言って良い。

元來, 本症は心エコー図病とも言うべき, 特異的なエコーパターンを有しており,²¹⁾ したがって薬剤によるそのパターンの変化を観察することは, 本症の病態生理の解明に役立つのみならず, 治療効果の客観的判定にも有用であると思われる。しかしこのような検討は Popp ら,⁸⁾ Shah ら¹³⁾ の報告以外にはみられず, しかも僧帽弁前尖の前方にみられる異常な収縮期運動 (systolic hump) のみの検討にとどまる。

以上の点に鑑み, 本報告は IHSS において, β -blocker に対する心エコー図上の諸変化を総合的に検討したものである。

対象と方法

対象は心エコー図上, 僧帽弁前尖の著明な systolic hump を有し, 心室中隔 (IVS) の厚さ, 平均 22 mm (14~32 mm), 左室後壁 (PW) の厚さ, 平均 13 mm (10~18 mm), IVS/PW 比, 平均 1.7 (1.3

~2.5) の諸計測値を有す 9 例である。Table 1 に各例別に心エコー図上の所見を示し, 他の臨床所見も併記した。平均年齢は 39 才 (16~62 才), 男 8 例, 女 1 例である。

Propranolol の服用量は 30~90 mg, 投与期間は 1 カ月間から 5 年 3 カ月間のもまで種々である (Figure 1)。図中の wave line は propranolol の効果のコントロールを求めため, 1 週間前から投薬を中止したことを示す (Case 4, 7, 8)。全 9 例に propranolol 投与前後を通じ, 適時諸検査を反復施行した。なお検討項目中, 投与前に実施していないものがある。

検討項目は以下のごとくである。

1. 症状および New York Heart Association 分類による functional class の変化
2. 心拍数, 平均血圧
3. 心音図上の収縮期雑音と心房音
4. 心電図, 胸部 X 線写真上の心胸廓係数 (CTR)
5. Weissler らの方法で求めた PEP/ET, 心尖拍動図 (ACG) における A/E, および IIA-O interval (isometric relaxation time, IRT)
6. 心エコー図所見: 8 例に実施し, i)~viii) の項目につき検討
 - i) systolic hump
 - ii) 僧帽弁前尖拡張期後退速度 (DDR)
 - iii) 僧帽弁前尖 (AMV) の A/E
 - iv) 左室拡張末期径 (Dd): IVS, PW 間の距離が最大となる時点で測定
 - v) $(Dd^3 - Ds^3)/Dd^3$: Ds は左室収縮末期径を示し, IVS, PW 間の距離が最小となる時点で測定。左室駆出率の近似値として利用

Table 1. Clinical manifestation and echocardiographic findings in 9 patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis

Case no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age/Sex	43/M	45/M	47/F	50/M	62/M	26/M	16/M	32/M	33/M
Echocardiography									
systolic hump	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IVS (mm)	16	20	20	14	19	25	32	24	22
PW (mm)	12	14	12	10	10	18	13	12	14
IVS/PW	1.3	1.4	1.7	1.4	1.9	1.4	2.5	2.0	1.6
Symptoms: dyspnea	+	+	+	+	+	+			+
palpitation	+	+	+					+	+
chest oppression	+		+	+	+	+			
anginal pain			+		+				
fatigue		+			+		+		
syncope		+							
Initial functional class	II	II	II*	II	II	II	II	I	II
Propranolol: dosis (mg)	30	60	60	60	30	30	60	90	60
duration	1M	9M	1Y	1Y1M	1Y3M	2Y8M	2Y10M	4Y9M	5Y3M
ECG: SV ₁ +RV ₅	18/21	16/13	41/38	25/42	36/30	7/28**	—/46***	16/36	28/32
ST-T change	+	+	+	+	+	+	+	±	+
abnormal Q	—	—	—	—	—	—	+	+	—
abnormal P	—	—	—	—	+	+	+	+	+
CTR on chest X-ray film (%)	49	51	61	58	53	57	56	46	51
PCG: atrial sound	+	+	+	+	±	+	+	+	+
systolic murmur	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Catheterization									
LV-SA PSG (mmHg)	5		28		5	50	145		30
Brockenbrough phenomenon	+		+		?	?	?		+
Angiography (LV): inverted cone	—		+		+		+		+
Combined use of drug			Fluitran® 2 mg		Nitorolg® 40 mg				Persantin® 75 mg

IVS: interventricular septal thickness, PW: posterobasal left ventricular free wall thickness, LV: left ventricular, SA: systemic arterial, PSG: peak systolic gradient, SOB: short of breath, * past history of systemic hypert ension, ** left axis deviation, *** CRBBB. Fluitran: Trichlormethiazide, Nitorol: Isosorbid dinitrate, Persantin: Dipyridamole.

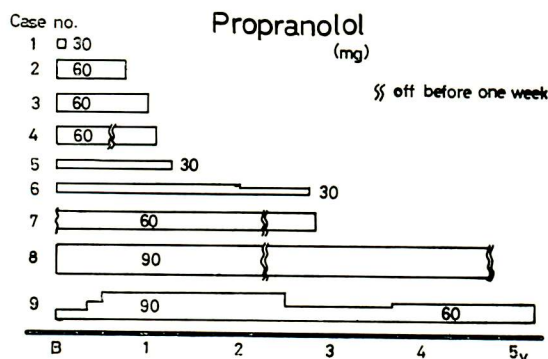


Figure 1. Daily dose of propranolol and the follow-up period in years.

Wave lines indicate the temporary withdrawal of propranolol for the test. B: beginning of administration, 1, 2, . . . 5 Y: years of observation.

vi) (PW excursion)/(Dd-Ds) interval : 平均左室後壁収縮速度の近似値

vii) 最大左室後壁収縮速度 (max SV̇) : 測定は接線法を用いた

viii) 最大左室後壁拡張速度 (max DV̇) : これも同様に接線法により求めた

成績

1. 症状

症状としては呼吸困難, 胸部圧迫感, 動悸などが多くみられたが, propranolol 投与後大多数例で消失した (Table 2). しかし Case 2 での失神は投与後さらに増悪し, まためまいの出現を見た.

このめまいが自然の経過によるものなのか, 本剤の副作用によるものかは明らかでない. このさい本例では心拍数の著明な減少を伴っていた. また本例では別に胃症状をみたが, 副作用と思われるこのような胃腸症状は他の2例 (Case 4, 7) にも, 腹痛ならびに下痢として見られた.

NYHA 分類では9例中8例がII度, 1例がI度であったが, 投与後6例は不変, 3例 (Case 5, 7, 9) に改善を見た (Figure 2). なお図中の丸印は検査1週間前から propranolol を中止していた例を示す(以下の図中の丸印の意味もすべて同様). また改善例中, Case 5 は Nitorol®, Case 9 は Persantin® を併用している.

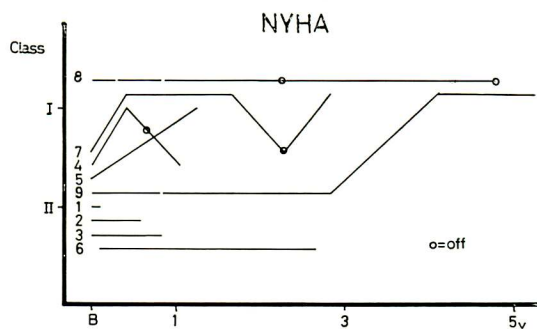


Figure 2. Change in New York Heart Association functional class following long-term oral propranolol therapy.

Open circle shows the withdrawal of propranolol one week prior to the initial echocardiographic examination.

Table 2. Changes in symptoms by propranolol therapy

Symptoms	Before	After			
		improved	unchanged	deteriolated	newly developed
Dyspnea	6	5	1		
Chest oppression	6	3	3		
Palpitation	5	4	1		
Fatigue	3	2	1		
Angina	2	1	1		
Syncope	1			1	
Dizziness					1



Figure 3. Change in heart rate.

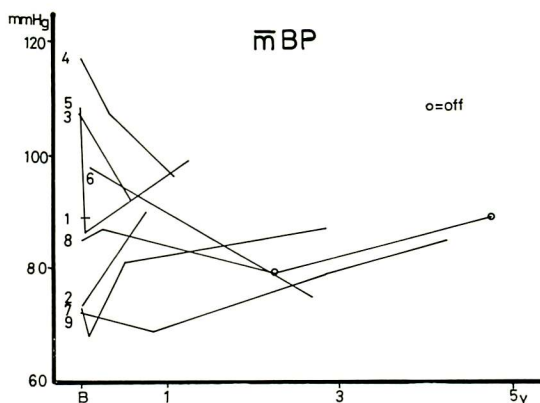


Figure 4. Change in mean blood pressure.

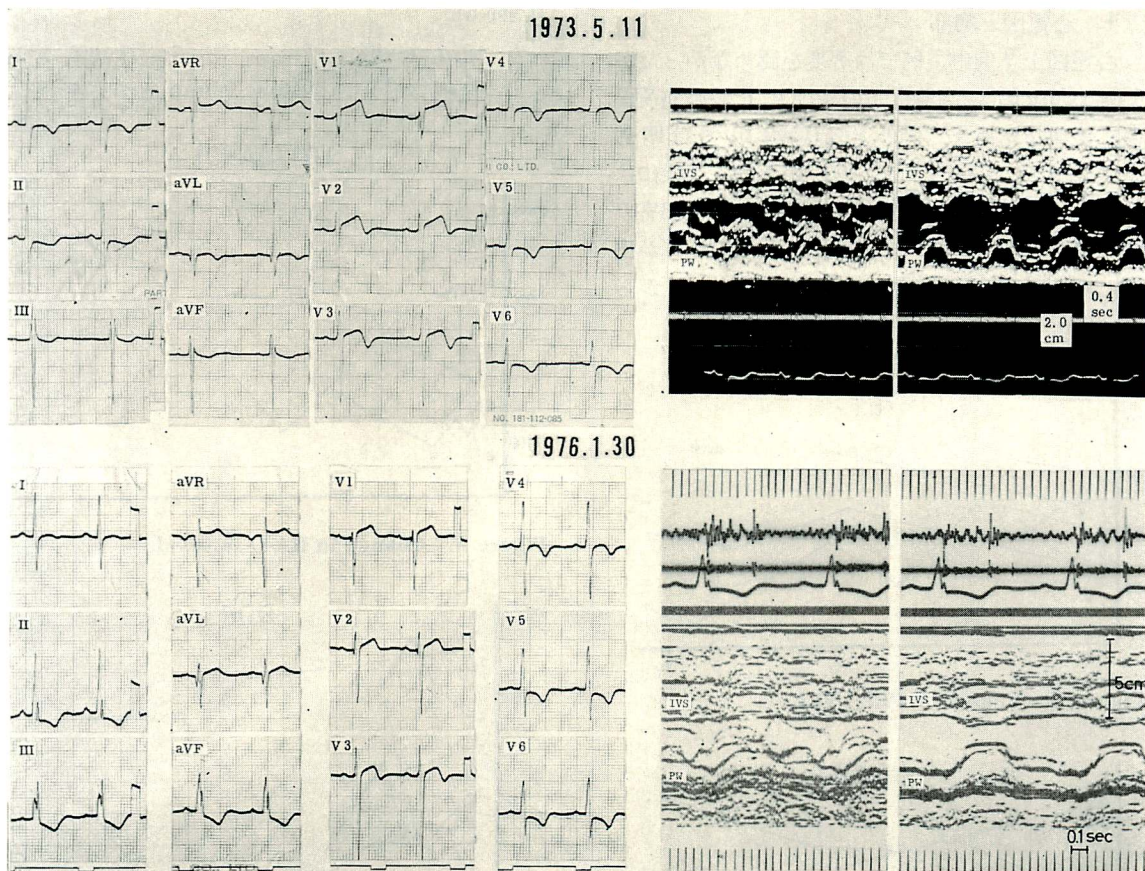


Figure 5. Electrocardiographic change and left ventricular posterior wall thickness on echocardiogram.

In this case (Case 6: 26 year-old man), the electrocardiogram revealed left axis deviation (-60°) and thickness of the left ventricular posterior wall was 15 mm (posterobasal wall was 18 mm) on May 11, 1973 (upper panel). Three years later, on January 30, 1976, the axis was $+72^\circ$ and posterior wall thickness was 16 mm (posterobasal 19 mm) (bottom panel). A possibility exists that left ventricular fibrosis extended to the posterior wall.

2. 心拍数と血圧

心拍数は以前から徐脈傾向を有した3例で増加, 5例で減少したが, 全体的にやや減少傾向にあった (Figure 3). 平均血圧は投与前から高値を示した例で正常化, つまり上昇を示した (Figure 4).

3. 心音図

収縮期雑音は全例その大きさ, 形態とも不変であったが, 心房音は3例で減弱 (Case 2, 3, 8), 2例で増強 (Case 1, 5), その他4例では不変であった. 減弱例3例での functional class に変化を認めなかった.

4. 心電図と胸部 X-P

心電図上9例中7例では著変を認めなかったが, 1例 (Case 8) に高電位差の減少と P 波の負荷所見の出現を認めた. 他の1例 (Case 6) では明らかな軸変化がみられ, -60° から約3年後には $+72^\circ$ となった (Figure 5). 本例では心尖部寄りおよび心基部寄りで, 左室後壁の軽度の肥厚が出現した (15 mm から 16 mm および 18 mm から 19 mm).

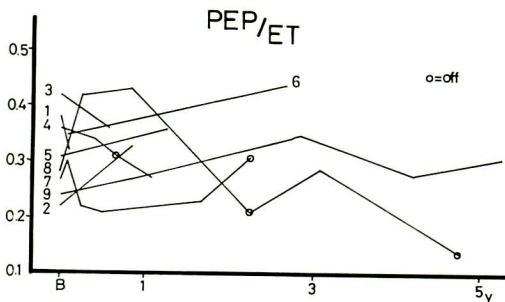


Figure 6. Change in PEP/LVET.

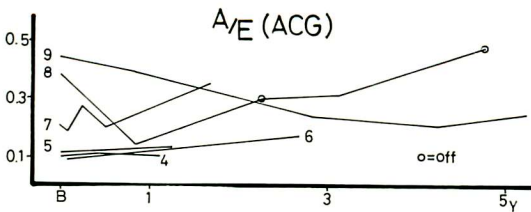


Figure 7. Change in A/E ratio on apex cardiogram.

心胸廓係数には全例変化を認めなかった.

5. PEP/ET および心尖拍動図

PEP/ET は全例ほぼ不変であった (Figure 6). 1週間投与を中止した Case 8 では低値を示すようになった. 心尖拍動図上の A/E は, Case 8 以外は不変であった (Figure 7). Case 8 は心房音が減弱したにもかかわらず A/E は上昇を示した. IIA-O interval (IRT) は全体としてほぼ不変であった (Figure 8). 心拍数の減少した例では当然その短縮はみられなかった. 逆に心拍数が増加したにもかかわらず, IRT 延長が1例にみられた (Case 6).

6. 心エコー図

i) 全例 AMV の systolic hump は消失せず,

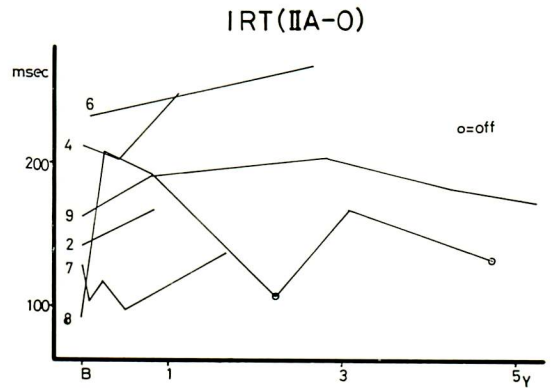


Figure 8. Change in IIA-O interval.

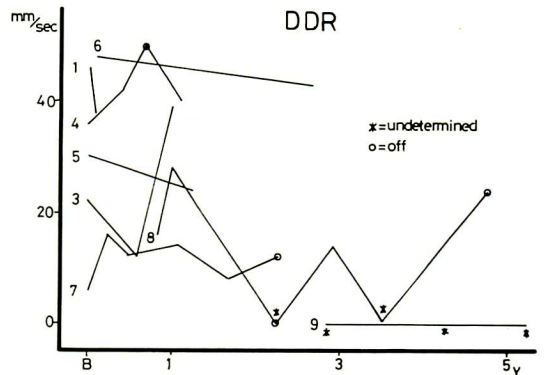


Figure 9. Change in diastolic descent rate (DDR) of the anterior mitral valve.

その程度も不変であった。

ii) DDR はほとんど不変で、少なくとも正常化する例はみられなかった (Figure 9).

iii) AMV の A/E はやや高値を示す傾向にあったが、3例 (Case 1, 8, 9) 以外は不変であった (Figure 10).

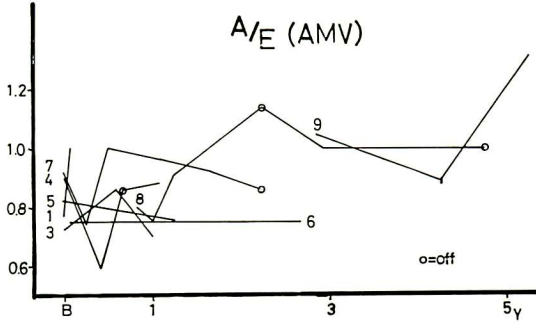


Figure 10. Change in A/E ratio of the anterior mitral valve.

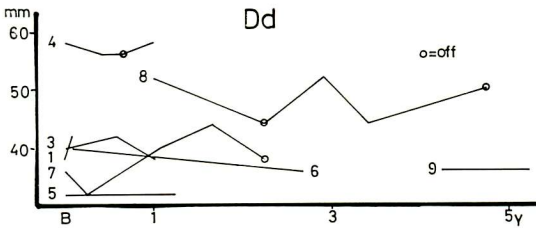


Figure 11. Change in left ventricular end-diastolic dimension (Dd).

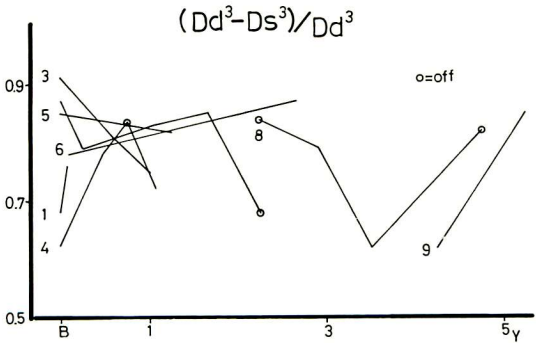


Figure 12. Change in $(Dd^3 - Ds^3) / Dd^3$.

Dd: left ventricular end-diastolic dimension, Dd: left ventricular end-systolic dimension. This index indicates total ejection fraction.

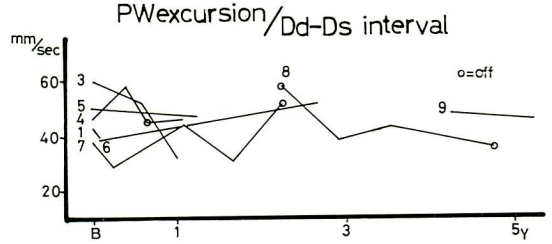


Figure 13. Change in PW excursion / (Dd - Ds) interval.

This index indicates mean left ventricular posterior wall systolic velocity.

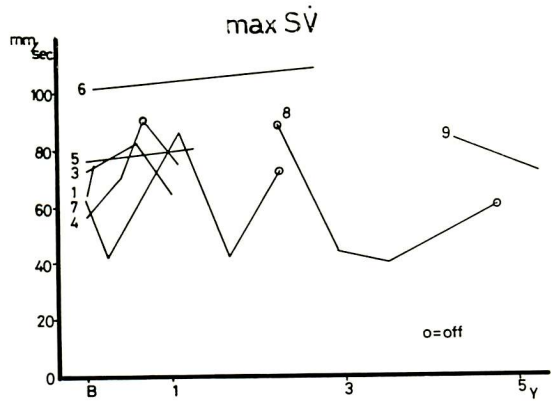


Figure 14. Change in max SV.

Max SV: maximum left ventricular posterior wall systolic velocity.

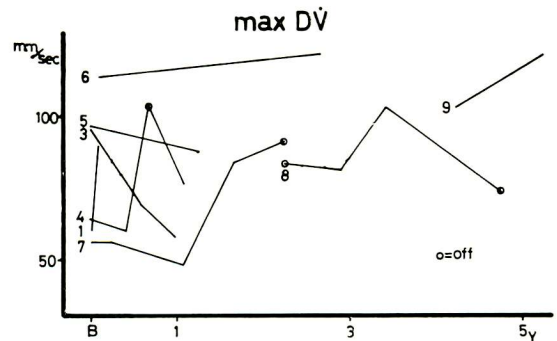


Figure 15. Change in max DV.

Max DV: maximum left ventricular posterior wall diastolic velocity.

iv) Dd はほぼ不変で, 左室腔の拡大した例はみられなかった (**Figure 11**).

v) $(Dd^3 - Ds^3) / Dd^3$ の変化には一定の傾向がなく, 全体的には不変であった (**Figure 12**). 個々の例でみると, 低下例 3 例 (Case 3, 5, 7), 増大例 4 例 (Case 1, 4, 6, 9) であった.

vi) PW excursion / (Dd - Ds) interval は不変ないし低下傾向にあった (**Figure 13**).

vii) Max $\dot{S}\dot{V}$ (**Figure 14**) と max $\dot{D}\dot{V}$ (**Figure 15**) はともに不変であった.

考 案

IHSS に対する propranolol の効果については, 1966 年, Cherian らの報告⁵⁾ に始まり, 現在まで主に英国の Goodwin 一派によって多数例の検討結果が報告されてきた.⁵⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ 一方, 1974 年 Shah ら¹⁷⁾ が 4 施設の例をまとめた 101 例の検討結果では, propranolol は急死には無効であり, また投与による症状の改善例はわずか 28 例 (28%) にすぎない. 他の報告でも同様な傾向にあり, β -blocker によって一応症状は消褪するが, 予後的には決して楽観できないというのが大方の結論である. 我々の成績も同様な傾向にあり, 自覚症としては改善されるが, 心エコー図による客観的な諸指標は不変ないし一定の傾向を示さず, 少なくとも心エコー図上の改善はみられない. 1969 年, Popp ら⁸⁾ は, 慢性投与の 1 例に systolic hump の消失をみたと報告したが, Shah ら²⁷⁾ は 3 ないし 6 カ月間の経過観察で, 18 例全例に systolic hump の消失をみなかったという. Propranolol 投与例で心エコー図上の変化を長期観察した報告は以上の 2 つに限られ, しかも systolic hump についてのみの検討にすぎない.

今回の我々の報告では, systolic hump の消失がみられず, しかもその程度も不変であること (つまり左室流出路の狭窄の程度が不変であること) は勿論, そのほか Dd, AMV の A/E, 左室後壁の動きなどにもなんら著変がみられないことが示されている. これら心エコー図上の各指標の

信頼性については先に述べたので詳細は省略するが²²⁾, 個々の指標は多くの変化因子を有するため, その変化の解釈には慎重を期せねばならないとしても, 本研究におけるがごとき多数の指標について, そのすべてが不変であるということは, 本質的な変化がないことを意味すると解釈しても差支えないと思われる.

客観的検査結果が改善されないのにひきかえ, 自覚症が改善するという機序には次のような理由が考えられる. Goodwin²³⁾ によると, 本症に対する propranolol の効果には, 主に inotropic intervention または運動によっておこされる圧較差の増大を防ぐこと, ならびに左室の伸展性の改善があるという. あるいはまた運動性頻脈の予防, 抗不整脈作用, 狭心痛の改善も期待しうるともいう²⁴⁾. とすれば, propranolol により自覚症だけは抑えられると考えても良いかもしれない. しかしこのさい留意しなければならないことは, 投薬例にみられる治療指示後の患者の生活態度, ことに安静の問題がある. またさらに併用薬剤の検討も必要である. NYHA のクラス別での改善例には Nitorol[®] あるいは Persantin[®] を併用しているものがあり, その薬剤効果の可能性も全く否定は出来ない.

さらに本研究において考慮されなければならぬことに, 心エコー図を薬剤効果判定の客観的手段として用いる場合, 心エコー図が本来有している検査手段としての特殊性がある. この方法は解剖学的変化を非観血的に知る上に非常に有用であるが, 血行力学的諸指標の代用として用いるにはいくつかの仮定を有し, その点に若干の限界がある. 本研究での自覚症の改善が, 解剖学的というよりはより血行力学的な背景によって齎されるとすれば, 軽度の力学的変化を心エコー図上の変化として擷えることには無理があるのかもしれない.

さらに今回の我々のような検討方法, つまり長期にわたる薬剤投与例の retrospective な分析は, 薬剤効果そのものの評価法として問題がないわけではない. 第 1 の問題点は natural course との相

互関係である。Frank & Braunwald²⁵⁾ の 126 の例 natural course では、加齢とともに症状は増悪するが、突然死しない限り、その経過は比較的初期には不変であるという。同様に未治療例 31 例をまとめた Shah らの報告¹⁷⁾ でも、突然死を生じない限り、大多数は stable であったという。本研究における我々の症例には突然死の例は含まれておらず、その意味ではすべてが stable で、propranolol の効果を期待し難い例であることも考えられる。この点については placebo 使用による double-blind 法による検討が必要であろうが、現在までそのような方法による報告には Hubner ら¹⁵⁾ の 1 カ月間という短期間の経過観察があるにすぎず、今後さらに検討が重ねられなければならぬであろう。

要 約

Propranolol 長期投与をうけた IHSS (HOCM) について、一般的臨床所見とともに、心エコー図を中心とした非観血的心機能検査所見の経過を観察した。

本剤 30~90 mg を平均 2 年 1 カ月、最長 5 年 3 カ月間投与した 9 例での検討結果は以下のとおりであった。

1. 呼吸困難、動悸は著明に改善した。NYHA 分類による改善は 3 例にみられ、他の 6 例は不変であった。

2. 心拍数は減少傾向、平均血圧はほぼ不変であった。

3. 収縮期雑音は不変であったが心音は 3 例で減弱した。

4. 心電図、心胸廓係数はほぼ不変であった。

5. PEP/ET, ACG 上の A/E, IIA-O interval もほぼ不変であった。

6. 心エコー図。DDR, AMV の A/E, LVDd, (Dd³-Ds³)/Dd³, PW excursion/(Dd-Ds) interval, max SV̇, max DV̇ はすべて不変ないし、一定の傾向を示さなかった。

以上、propranolol 投与を受けている IHSS 例

は自覚的には改善を期待しうるが、心エコー図を中心とした他覚的所見では、著明な変化を認めないと結論される。

文 献

- 1) Braunwald E, Brockenbrough EC, Frye RL: Study on digitalis. V. Comparison of effects of ouabain on left ventricular dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **26**: 166-173, 1962
- 2) Braunwald E, Ebert PA: Hemodynamic alterations in idiopathic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs. *Amer J Cardiol* **10**: 489-495, 1962
- 3) Whalen RE, Cohen AI, Sumner RG, McIntosh HD: Demonstration of dynamic nature of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Amer J Cardiol* **11**: 8-17, 1963
- 4) Harrison DC, Braunwald E, Glick G, Mason DT, Chidsey CA, Ross J Jr: Effects of beta adrenergic blockade on the circulation with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **29**: 84-98, 1964
- 5) Cherian G, Brockington IF, Shah PM, Oakley CM, Goodwin JF: Beta-adrenergic blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Brit Med J* **1**: 895-898, 1966
- 6) Sloman G: Propranolol in management of muscular subaortic stenosis. *Brit Heart J* **29**: 783-787, 1967
- 7) Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW: Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* **38**: 846-858, 1968
- 8) Popp RL, Harrison DC: Ultrasound in the diagnosis and evaluation of therapy of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **40**: 905-914, 1969
- 9) Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED: Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Brit Heart J* **32**: 804-811, 1970
- 10) Edwards RHT, Kristinsson A, Warrell DA, Goodwin JF: Effects of propranolol on response to exercise in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Brit Heart J* **32**: 219-225, 1970
- 11) Swan DA, Bell B, Oakley CM, Goodwin JF: Analysis of the symptomatic course and treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Brit Heart J* **33**: 671-685, 1971
- 12) Shand DG, Sell CG, Chir B, Oates JA: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in an infant.

- Propranolol therapy for three years. *N Eng J Med* **285**: 843-844, 1971
- 13) Shah PM, Gramiak R, Adelman AG, Wigle ED: Echocardiographic assessment of the effects of surgery and propranolol on the dynamics of outflow obstruction in hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* **45**: 516-521, 1972
 - 14) Powell WJ, Whiting RB, Dinsmore RE, Sanders CA: Symptomatic prognosis in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (IHSS). *Amer J Med* **55**: 15-24, 1973
 - 15) Hubner PJB, Ziady GM, Lane GKM, Hardarson T, Scakes B, Oakley CM, Goodwin JF: Double-blind trial of propranolol and practolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Brit Heart J* **35**: 1116-1123, 1973
 - 16) Wigle ED, Adelman AG, Felderhof CH: Medical and surgical treatment of the cardiomyopathies. *Circulat Res* **34, 35**: Suppl II 196-207, 1974
 - 17) Shah PM, Adelman AG, Wigle ED, Gobel FL, Burchell HB, Hardarson T, Curiel R, de la Calzada C, Oakley CM, Goodwin JF: The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulat Res* **34, 35**: Suppl II 179-195, 1974
 - 18) Tajik AJ, Giuliani ER, Weidman WH, Brandenburg RO, McGoon DC: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Long-term surgical follow-up. *Amer J Cardiol* **34**: 815-822, 1974
 - 19) El Gamal M, Schasfoort BA, Schrijvers LCM: Relief of severe left ventricular outflow obstruction in a case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy treated with practolol. *Brit Heart J* **37**: 225-228, 1975
 - 20) Maron BJ, Henry WL, Clark C, Redwood DR, Roberts WC, Epstein SE: Asymmetric septal hypertrophy in childhood. *Circulation* **53**: 9-19, 1976
 - 21) Feizi Ö, Emanuel R: Echocardiographic spectrum of hypertrophic cardiomyopathy. *Brit Heart J* **37**: 1286-1302, 1975
 - 22) 坂本二哉, 一安弘文, 天野恵子, 羽田勝征: IHSS (HOCM) に対する propranolol の急性効果. *J Cardiology* **6**: 357-366, 1976
 - 23) Goodwin JF: ? IHSS. ? HOCM. ? ASH. A plea for unity. *Amer Heart J* **89**: 269-277, 1975
 - 24) Goodwin JF: Treatment of the cardiomyopathies. *Amer J Cardiol* **32**: 341-351, 1973
 - 25) Frank S, Braunwald E: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* **37**: 759-788, 1968