

高血圧治療前後における左室拡張機能の比較検討: Ca拮抗薬と $\beta$ 遮断薬について

Effects of calcium antagonists or  $\beta$ -blockade on left ventricular diastolic function in essential hypertension

塩谷 雅彦  
有田 幹雄  
中津 千種  
中村 信男  
大鹿 裕之  
中村 吉成  
藤原 節子  
上野 雄二  
西尾 一郎  
増山 善明

Masahiko SHIOTANI  
Mikio ARITA  
Chigusa NAKATSU  
Nobuo NAKAMURA  
Hiroyuki OHSHIKA  
Yoshinari NAKAMURA  
Setsuko FUJIWARA  
Yuhji UENO  
Ichiro NISHIO  
Yoshiaki MASUYAMA

**Summary**

This study was performed to assess the effect of a calcium channel blocker (nifedipine) and beta-blockade (atenolol) on left ventricular early diastolic function and filling in essential hypertension (WHO stage I, II; HT).

Twenty-two untreated patients were randomly divided as nifedipine (11 patients) and atenolol (11 patients) treatment groups and both the groups had complete echocardiographic and Doppler studies. Twenty normotensive cases served as controls. Clinical and echo-Doppler data obtained at baseline and four weeks after initiation of each therapy showed no difference between the two HT groups as to mean blood pressure (before therapy,  $119 \pm 3$  vs  $117 \pm 11$  mmHg; after therapy,  $106 \pm 3$  vs  $110 \pm 3$  mmHg), left ventricular dimension, left atrial dimension, and wall thickness.

To evaluate early diastolic function, the interval from the aortic closure sound (IIA, phonocardiography) to the opening of the mitral valve (MVO, echocardiography) and that from MVO to the O point of the apexcardiogram were measured. The IIA-O interval was also calculated. The peak velocities in the rapid filling (R) and atrial contraction phases (A) were measured using pulsed Doppler echocardiography at the center of the mitral orifice. The MVO-O/IIA-MVO and A/R ratios were also calculated.

Compared with the controls, the IIA-O interval ( $143.9 \pm 6.8$  msec) and the IIA-MVO interval ( $81.5 \pm 4.9$  msec) were significantly prolonged in HT ( $p < 0.01$ ). There was no significant difference

和歌山県立医科大学 循環器内科  
和歌山市七番丁 27 (〒640)

Division of Cardiology, Department of Medicine,  
Wakayama Medical College, 27, 7-Bancho, Waka-  
yama 640

Received for publication January 25, 1989; accepted May 11, 1989 (Ref. No. 36-120)

between the MVO-O interval and R. Velocity A ( $54.2 \pm 2.7$  cm/sec) and the A/R ratio ( $1.01 \pm 0.11$ ) increased significantly in HT ( $p < 0.05$ ).

The IIA-O interval (before therapy,  $153.3 \pm 7.6$  vs after therapy,  $134.3 \pm 6.2$  msec) and IIA-MVO interval ( $87.3 \pm 6.3$  vs  $77.8 \pm 5.9$  msec) decreased and R ( $43.7 \pm 3.8$  vs  $49.1 \pm 3.0$  cm/sec) increased significantly with nifedipine. The IIA-O interval ( $135.7 \pm 11.3$  vs  $150.4 \pm 7.6$  msec) and the MVO-O ( $58.4 \pm 3.9$  vs  $66.5 \pm 4.7$  msec) interval were significantly prolonged with atenolol, however the IIA-MVO interval, R, and A/R did not change. A ( $57.5 \pm 4.0$  vs  $50.2 \pm 2.9$  cm/sec) was also significantly decreased with atenolol. There was a significant correlation between reduction in velocity A and prolongation in the MVO-O interval ( $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ ) with atenolol. These results suggested that the prolongation of the diastolic closure rate of the mitral valve by atenolol was related to increased ventricular filling and decreased atrial contraction.

Nifedipine and atenolol had different effects on left ventricular diastolic function in hypertension, suggesting that several parameters are necessary for evaluating the effects of therapy on left ventricular diastolic functions in hypertensive heart disease.

**Key words**

Calcium antagonist     $\beta$ -blocker    Hypertensive heart disease    Diastolic function    Echocardiography

**目 的**

本態性高血圧患者の心病変に関し、心肥大の出現する以前に、すでに拡張機能に異常がみられることが心エコー図法<sup>1-3)</sup>や核医学<sup>4)</sup>を用いた検討にて報告されている。最近は新たにドップラー心エコー図法を用い、左室流入血流パターンを指標として左室拡張機能動態の変化を検討した報告がなされ、その有用性が示されている<sup>5-7)</sup>。

本研究では、本態性高血圧患者の拡張機能を心エコー図法、心尖拍動図、ドップラー心エコー図法を同時に用いて測定し、さらに Ca 拮抗薬である nifedipine,  $\beta$  遮断薬である atenolol を投与した際の左室拡張能の変化を比較し、高血圧性心病変に及ぼす各薬剤の影響を検討した。

**対 象**

対象は未治療の本態性高血圧患者 (WHO I, II 期) 22 例、平均年齢  $49.5 \pm 2.6$  歳、男性 14 例、女性 8 例である。年齢、心拍数に差のない正常血圧者 (正常群) 20 例を対照として検討を行った。全例洞調律で、明らかな他の心疾患の合併を認めた例はなかった。さらに高血圧患者を無作為に 2 群に分け、おのおの 11 名に対して nifedipine (アダ

**Table 1. Comparison of clinical data in normotensives and in patients with essential hypertension**

	Normotensives	Hypertension (WHO I, II)	
		Nifedipine (40 mg) (4 weeks)	Atenolol (50 mg) (4 weeks)
Number	20	11	11
Sex (M: F)	13: 7	6: 5	8: 3
Age (years)	$54.3 \pm 4.5$	$54.6 \pm 3.7$	$45.5 \pm 3.6$
mean BP (mmHg)	$87 \pm 2$	$119 \pm 3$	$117 \pm 11$
HR (beats/min)	$67.8 \pm 1.4$	$66.3 \pm 3.9$	$64.5 \pm 3.3$

Values are expressed as mean  $\pm$  SEM.

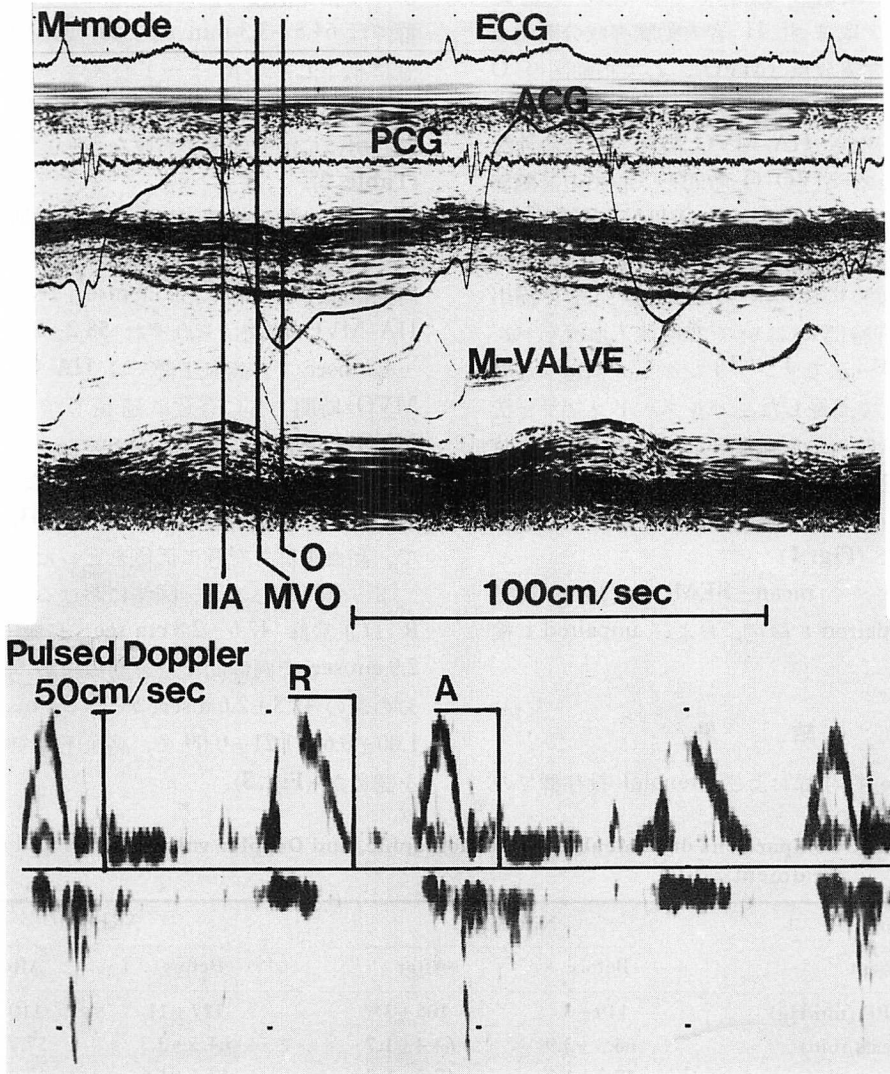
ラート L ®) 20 mg および atenolol (テノーミン ®) 50 mg を 4 週間経口投与した。これら nifedipine 群, atenolol 群の 2 群には、年齢、平均血圧、心拍数に有意な差を認めなかった (Table 1)。

**方 法**

脈拍数、血圧は心エコー図記録時、安静臥位 30 分にて計測した。自然呼吸下で検査を施行し、超音波心臓断層装置には Aloka 製 SSD-870 を用

い、探触子は 3.5 MHz を使用した。左室内径、左房径および左室壁厚は American Society of Echocardiography に準じ、leading edge 法<sup>8)</sup>に

より計測した。心エコー図と心尖拍動図の同時記録では、胸骨傍アプローチによる左室長軸断層面を描出し、僧帽弁尖部で M モード心エコー図



**Fig. 1.** Simultaneous recordings of the echocardiogram, electrocardiogram (ECG), phonocardiogram (PCG), and apexcardiogram (ACG) (top), and pulsed Doppler echocardiogram (bottom) illustrating the measurement method of diastolic time intervals.

IIA=aortic component of the second heart sound; O=O point of the apexcardiogram; MVO=point of mitral valve opening; RV=right ventricle; IVS=interventricular septum; LVPW=left ventricular posterior wall; M-valve=mitral valve; R=peak velocity of a rapid filling wave; A=peak velocity of atrial contraction.

を記録した. 同時に心電図 (ECG), 第2肋間胸骨右縁でフクダ製 TY-30 型マイクを用い心音図 (PCG) を, 心尖部でフクダ製 MA250 を用い心尖拍動図 (ACG) を Aloka 製 760 strip chart にて, 紙送り速度 100 mm/sec で記録した. 計測ではまず II 音大動脈弁成分開始点 (IIA), 僧帽弁開放点 (MVO), 心尖拍動図の O 点をそれぞれ同定した. ついで IIA-O 時間, 等容拡張期にあたる IIA-MVO 時間, ほぼ急速流入時相にあたる MVO-O 時間を 5 心拍の計測値の平均により測定し, MVO-O/IIA-MVO 比を算出し, 早期左室拡張機能の指標とした. また断層心エコー図法により心尖部四腔断面図を描出し, 僧帽弁弁輪部において左室流入血流をパルス・ドップラー法でサンプリングし, 紙送り速度 100 mm/sec で記録した. パルス・ドップラー法では急速流入時の最大血流速度 (R), 心房収縮時の最大血流速度 (A) のそれぞれ 5 心拍で計測, 平均し, また A/R 比を算出, 左室全体の拡張機能の指標とした (Fig. 1).

測定値はすべて mean±SEM で表わし, 有意差検定には paired t 検定, および unpaired t 検定を用いた.

### 結 果

Nifedipine 投与群および atenolol 投与群での

平均血圧は, おのおの 119±3 から 106±3 mmHg, 117±11 から 110±3 mmHg に降下した. 降下度はそれぞれ 13±4 mmHg, 16±5 mmHg で, 両群間に差は認めなかった. 心拍数は nifedipine 群では治療前後で差は認めなかったが, atenolol 群では 64.5±3.3/min から 57.7±1.8/min へと有意に低下した. M モード心エコー図上の計測値では, 左室内径, 心室中隔厚, 左室後壁厚, 左心房径に治療前後で有意な差を認めなかった (Table 2).

治療前の拡張指標面では, 拡張早期時相分析において正常群と, 高血圧群を比較すると IIA-O 時間はおのおの 114.7±3.6 msec, 143.9±6.8 msec, IIA-MVO 時間はそれぞれ 58.2±2.2 msec, 81.5±4.9 msec で, 高血圧群では IIA-O 時間, IIA-MVO 時間ともに有意に延長していた. 一方, MVO-O 時間は 56.3±1.8 msec, 61.8±2.6 msec で両群で有意な差は認めなかった. MVO-O/IIA-MVO 比はおのおの 0.98±0.03, 0.79±0.03 で, 高血圧群で有意に低値をとった (Fig. 2).

ドップラー心エコー図法における R, A では, R は正常群 47.6±2.8 cm/sec, 高血圧群 48.4±2.9 cm/sec で両群間で差を認めなかったが, A はおのおの 47.3±2.6 msec, 54.2±2.7 msec, A/R は 1.00±0.60, 1.21±0.09 で, 高血圧群で有意に高値を認めた (Fig. 3).

Table 2. Comparisons of clinical, echocardiographic, and Doppler values before and after treatment

Group Treatment	Nifedipine		Atenolol	
	Before	After	Before	After
Mean BP (mmHg)	119±3	106±3**	117±11	110±3**
HR (beats/min)	66.3±3.9	64.4±1.7	64.5±3.3	57.7±1.8*
LVDd (mm)	48.2±1.7	47.5±1.5	47.4±1.6	47.2±1.2
LVDs (mm)	28.1±1.8	28.8±1.6	31.1±1.1	29.4±1.1
IVSth (mm)	12.5±0.8	12.3±0.7	12.6±3.5	12.4±1.1
PWth (mm)	11.4±0.6	11.6±0.6	11.3±1.2	11.3±0.8
LAD (mm)	33.9±1.8	35.2±2.3	33.6±1.4	33.5±1.5

Values are expressed as mean±SEM.

\*\* : probability (versus normotensives) <0.01, \* : probability (versus normotensives) <0.05.

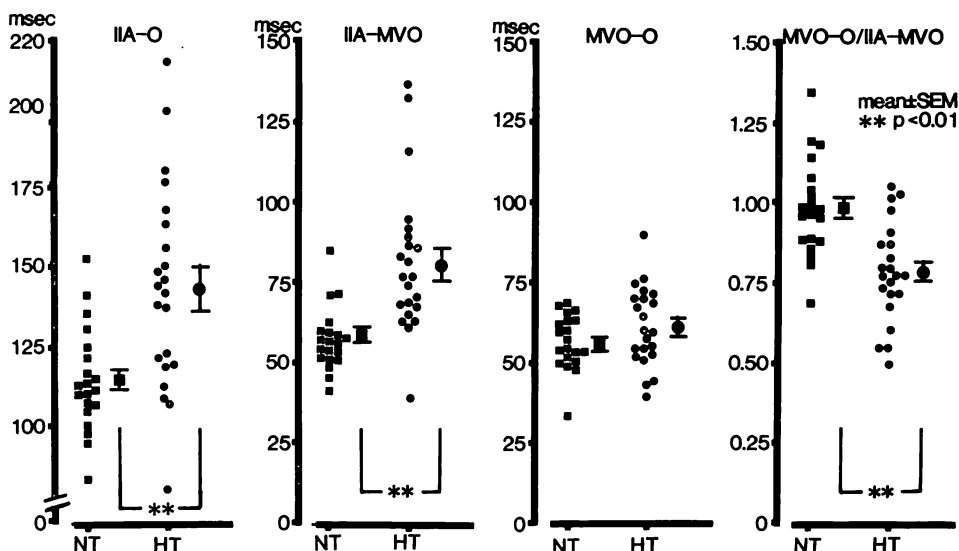


Fig. 2. Comparisons of IIA-O interval, IIA-MVO interval, MVO-O interval, and MVO-O/IIA-MVO in the controls (NT) and patients with essential hypertension (HT).

HT=essential hypertension; NT=normotensives; mean  $\pm$  SEM = mean  $\pm$  mean standard error; \*\*: probability (versus normotensives) < 0.01 by analysis of unpaired t-test.

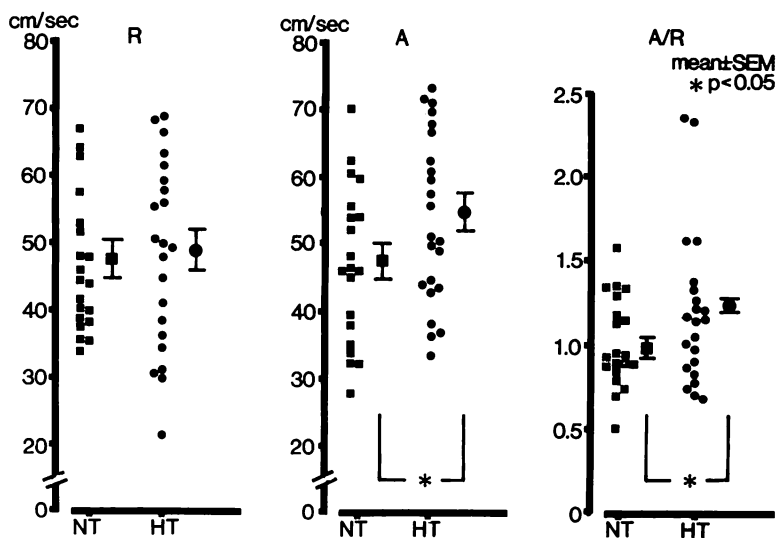


Fig. 3. Comparisons of peak flow velocity of rapid filling and atrial contraction in normotensives (NT) and patients with essential hypertension (HT).

R=peak velocity of rapid filling wave; A=peak velocity of atrial contraction.

Nifedipine, atenolol 投与前後における IIA-O 時間, IIA-MVO 時間, MVO-O 時間を比較すると, nifedipine 投与により, IIA-O 時間は  $153.3 \pm 7.6$  msec から  $134.3 \pm 6.2$  msec へ, IIA-MVO 時間  $87.3 \pm 6.3$  msec から  $77.8 \pm 5.9$  msec へと有意に改善し, MVO-O 時間は  $65.2 \pm 3.5$  msec から  $56.5 \pm 2.5$  msec へと改善する傾向

が認められた. 一方, atenolol 投与では IIA-O 時間は  $137.7 \pm 11.3$  msec から  $150.4 \pm 7.6$  msec, MVO-O 時間は  $58.4 \pm 3.9$  msec から  $66.5 \pm 4.7$  msec へと有意な延長を認めた. IIA-MVO 時間は治療前後  $77.0 \pm 7.8$  msec,  $82.5 \pm 4.1$  msec で有意な差を認めなかった (Fig. 4).

Nifedipine 投与前後における R は  $43.7 \pm$

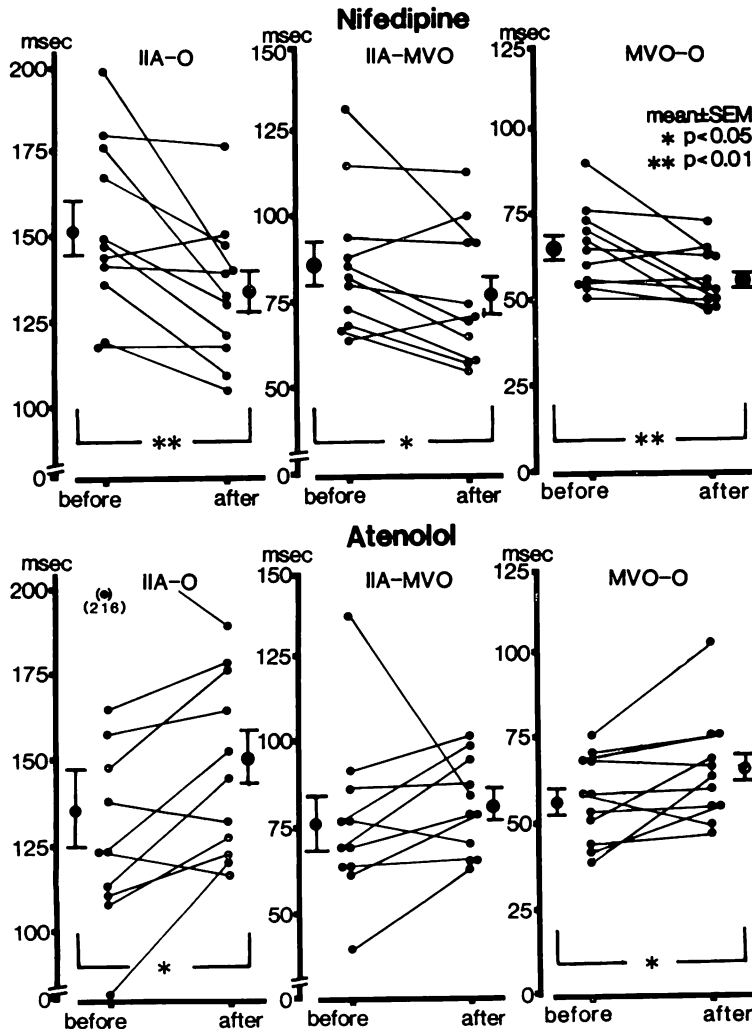


Fig. 4. Changes in diastolic properties caused by nifedipine and atenolol in patients with essential hypertension (HT).

before=before treatment, after=after treatment; mean  $\pm$  SEM=mean  $\pm$  mean standard error; \*\*: probability (versus before) < 0.01, \*: probability (versus before) < 0.05.

3.8 cm/sec から  $49.1 \pm 3.0$  cm/sec と有意に改善した。A は  $50.9 \pm 3.9$  cm/sec から  $47.0 \pm 3.1$  cm/sec と低下する傾向は認められたものの、有意差はなかった。A/R は  $1.23 \pm 0.14$  から  $1.01 \pm 0.11$  と有意な低下を認めた。Atenolol 投与後では A は

$\pm 4.0$  cm/sec から  $50.2 \pm 2.9$  msec と有意な低下を認めたが、R は  $49.6 \pm 4.4$  cm/sec から  $46.9 \pm 4.1$  cm/sec, A/R は  $1.23 \pm 0.15$  から  $1.11 \pm 0.07$  へと、治療前後で有意な差を認めなかった (Fig. 5). Atenolol投与前後での MVO-O 時間の延長の

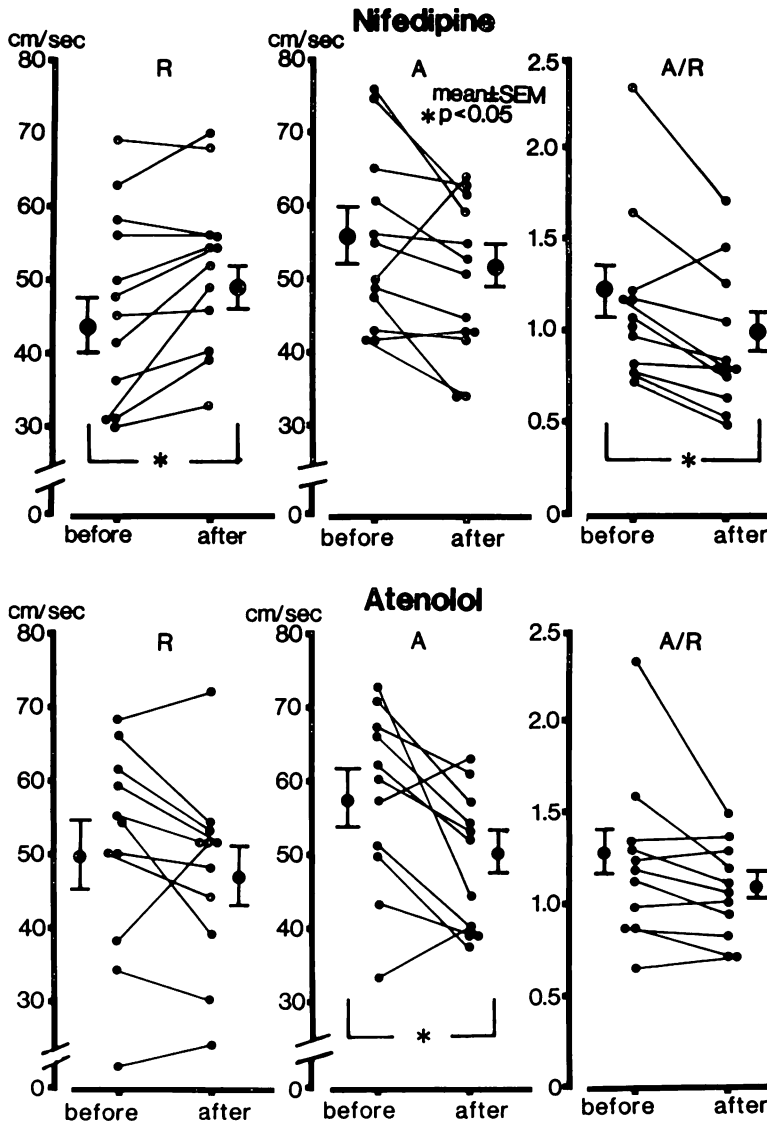
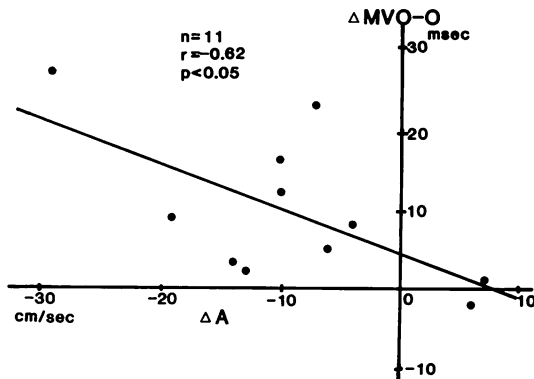


Fig. 5. Changes in diastolic properties of pulsed Doppler echocardiograms caused by nifedipine and atenolol in patients with essential hypertension.

before=before treatment, after=after treatment; mean  $\pm$  SEM=mean  $\pm$  mean standard error; \*: probability (versus before) < 0.05.



**Fig. 6. Relationship between  $\Delta$ MVO-O interval and  $\Delta$ A induced by administration of atenolol.**

$\Delta$ MVO-O=changes of the MVO-O interval by atenolol;  $\Delta$ A=changes of A by atenolol.

程度と心房収縮期のピーク血流速 (A) の増加度の関係を見ると、両者間に ( $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ ) 有意な負の相関を認めた (Fig. 6).

### 考 按

本態性高血圧における左室肥大, 左室機能について、すでに心エコー図法, RI アンジオグラフィなどを用い、様々な報告がなされている。またその治療後の変化に関しては、評価方法, 対象, 高血圧重症度, 投薬治療期間などにより、一定した結果は得られていない。降圧薬 (交感神経抑制薬<sup>9)</sup>, アンジオテンシン変換酵素阻害薬<sup>10)</sup>, カルシウム拮抗薬<sup>11)</sup>など) を使用し、左室肥大が改善したという結果が報告されている。

左室拡張障害は、高血圧性心機能障害の早期より出現し、かつ sensitivity が高いと報告されている<sup>2,4,8,14)</sup>。今回は4週間と比較的短期間の治療前後の検討を行うことにより、心室内径, 心房径, 心室壁厚など、拡張機能に重要な影響を与えらると思われる各要素が有意に変化する以前の状態で、各薬剤が拡張機能にどのように作用するかを評価した。

本態性高血圧の拡張機能時相分析では、IIA-O 時間が延長するとする報告<sup>1)</sup> や IIA-MVO 時間

が延長するとする報告<sup>12)</sup> があり、左室流入血流パターンについて A, A/R の高値を示す報告<sup>13)</sup> がある。我々の今回の検討でもほぼ同様で、治療前での拡張期指標では、拡張早期時相分析上、血圧正常群に比し、高血圧群では IIA-O 時間, IIA-MVO 時間が有意に延長し、等容拡張期の延長を認めた。左室自体のコンプライアンスのみでほぼ規定されるとされる MVO-O 時間<sup>1)</sup> は両群間で有意な差を認めなかった。MVO-O / IIA-MVO 比は有意に低値を示した。ドップラー心エコー図法より算出した R は両群間で差を認めなかったが拡張期血圧と比較的よく相関し左房圧を反映するとされる<sup>6)</sup> A, A/R は、高血圧群で有意に高値を認めた。したがって軽, 中等症の高血圧心では、等容拡張期の変化と左心房圧負荷の低下が示唆された。

Nifedipine が拡張機能に及ぼす影響に関し、軽・中等度の本態性高血圧に本剤を長期投与した場合、降圧と末梢血流増大とともに、左室心筋量の低下を認めたとする報告<sup>11)</sup>, あるいは本態性高血圧患者に diltiazem 静注後、拡張早期の高血圧心の拡張障害を改善したとする報告<sup>7)</sup> がある。今回の検討においても nifedipine 投与後は、高血圧性の心病変により生じた拡張機能障害の指標、すなわち、拡張早期時相分析、左室流入血流パターンが、ともに改善する方向に作用した。その作用機序としては、心筋に対する直接作用として、Ca の心筋内過剰負荷状態に対する抑制機序、および冠動脈拡張作用による肥大心の心内膜下層の虚血を改善する機序が示唆されている<sup>14)</sup>。比較的心筋肥厚の軽い軽・中等症の高血圧では、心筋細胞レベルでの Ca チャンネル抑制が主ではないかとする報告<sup>7)</sup> もある。

Atenolol 投与後には、IIA-O 時間, MVO-O 時間は nifedipine とは逆に有意な延長を認めた。一方、IIA-MVO 時間は治療前後で有意な差を認めなかった。さらに左室流入血流パターンで、A/R は atenolol 投与により低下する傾向はあるが、有意ではないとする報告<sup>15)</sup> もある。今回の検



討では R は治療前後で有意な改善を認めないが、A の有意な改善を認めた。この IIA-O 時間、MVO-O 時間の有意な延長は  $\beta$  遮断薬投与により、高血圧性心臓の拡張機能が悪化する可能性が考えられる。しかし、IIA-O 時間、MVO-O 時間は拡張早期の拡張機能を反映し、R, A, A/R は拡張期全体にわたる拡張機能を反映しているとされているため、表わしているものが異なる可能性がある。Alvares らは心筋症患者に  $\beta$  遮断薬の pindolol を投与すると急速流入期は延長するが、流入血流量は増加することにより、左心房圧を低下させ、その結果、心房収縮期に流入する血流量が減少し、結果的に拡張機能が改善されると報告<sup>16)</sup>している。したがって  $\beta$  遮断薬投与による拡張機能に及ぼす影響は、特定のパラメーターのみで一概に結論づけるわけにはいかないと考えられる。

A 波が低下したことに関し、atenolol 投与前後の MVO-O 時間延長の程度と A の増加度の関係で、両者間に有意な負相関を認めたことから、急速流入期が延長し、左室内への流入血流量が増加するため、心房収縮期の血流量が減少したのではないかと推測された。その作用機序としては、Fouad ら<sup>17)</sup>は RI を用いた検討で、 $\beta$  遮断薬投与後の拡張機能に及ぼす作用として、心拍出量の低下と総末梢抵抗の減少だけではなく、心筋に及ぼす特異的な作用が存在すると推測している。また Inouye ら<sup>18)</sup>も降圧の程度が変わらないにもかかわらず、症例により、あるいは同一症例においても、投与期間によって拡張機能に差を認めることから、 $\beta$  遮断薬特有の心筋に対する作用を推測している。また心拍数に関して atenolol 群では治療後、有意に低下していた。心拍数が拡張早期時相には関与しないとする報告がある<sup>16)</sup>が、A の低下に関しては心拍数の影響を否定できないと考えられた。

以上、高血圧心に対し、Ca 拮抗薬と  $\beta$  遮断薬が拡張機能に及ぼす影響に関して、これが Ca 拮抗薬、 $\beta$  遮断薬の一般的な薬理作用によるのか、

あるいは nifedipine, atenolol の特異的な作用であり、他の Ca 拮抗薬、 $\beta$  遮断薬では異なった作用を示すのか、そのいずれの可能性も考えられる。長期の観察を行い、心肥大の退縮、心内腔や心房径の変化が生じて来た場合、拡張機能がどのように変化するのか、さらに実地上、高血圧の臨床治療に対してどのような意味があるのかという点に関して、今後、検討の余地があると思われる。

また拡張機能に影響を及ぼす因子としては、心筋のみならず、前負荷、後負荷なども関与しており、体、肺血管抵抗、循環血液量などの心外性要因を考慮する必要もある。

今回の検討からは、nifedipine, atenolol を高血圧患者に 4 週間投与した場合の左室拡張機能に与える影響は、降圧程度がないにもかかわらず、異なった作用を示すことは明らかであった。さらに薬剤の効果を詳細に検討する上で、複数の指標を用いることは有用であると考えられた。

## 結 語

本態性高血圧患者では、正常血圧者に比し、拡張早期時相である IIA-O 時間、IIA-MVO 時間の有意な延長、および左室流入血流パターンにて A 波の増高と A/R の増加を認めた。

Ca 拮抗薬の nifedipine は、本態性高血圧における拡張機能の変化を有意に改善した。

$\beta$  遮断薬の atenolol は、本態性高血圧患者における MVO-O 時間をさらに有意に延長させたが、一方で、A 波の有意な減高を認め、左室拡張動態を改善すると考えられた。

左室拡張早期時相分析と左室流入血流パターンを用いた検討で、高血圧心における拡張機能障害に対して nifedipine と atenolol は異なる作用を示したが、降圧薬投与の拡張機能を複数の方法で検討することは、薬剤を選択する場合や薬剤の効果を知る上で、有意義であることが示唆された。

## 要 約

WHO I 期, II 期の本態性高血圧患者に、Ca

拮抗薬,  $\beta$  遮断薬を投与した際の左室拡張能の変化を, 左室拡張時相分析および僧帽弁左室流入血流パターンを用いて比較検討した. 未治療の本態性高血圧患者 (WHO I, II 期) 22 例を対象とし, Ca 拮抗薬である nifedipine (N=11) および  $\beta$  遮断薬の atenolol (N=11) を 4 週間投与した. 対照は年齢に差のない正常者 20 例とした. 心エコー図, 心音図, 心尖拍動図, FFT による左室流入血流パターンより, IIA-O 時間, IIA-MVO 時間, MVO-O 時間, MVO-O / IIA-MVO, 拡張急速流入期を最大流入速 (R), 心房収縮期の最大流入速 (A), A/R を計測し, 治療前後で比較した.

正常群と高血圧群を比較すると, IIA-O 時間と IIA-MVO 時間は高血圧群で有意に延長しており, R は両群間で差を認めなかったが, A, A/R はともに高血圧群において有意に高値を示した.

治療後, nifedipine 投与群および atenolol 投与群で平均血圧の降下度に差は認めなかった.

Nifedipine 投与群では, IIA-O 時間, IIA-MVO 時間はともに有意に改善し, MVO-O 時間もやや改善, R は有意に改善した. A には有意な差はなかった. したがって A/R は有意に低下した.

一方, atenolol 投与群では, IIA-O 時間と MVO-O 時間はともに有意な延長を示し, 一方, IIA-MVO 時間は治療前後で差を認めなかった. A は有意に低下し, 一方, R, A/R は治療前後で変化を示さなかった. また MVO-O 時間の延長程度と A の増加度との間には,  $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$  の有意な負相関を認め, 急速流入期の血流量増加により心房収縮期の流入血流量が減少し, そのため A の低下を生じたと推測された.

以上より, 高血圧心における拡張機能障害を拡張早期時相分析とドップラー心エコー図法により解析すると, nifedipine はいずれの方法においても改善の徴候を示したが, atenolol は拡張早期時相分析においてはむしろ拡張機能を障害する傾向を示し, ドップラー心エコー図法では逆に改善の徴候を示した. 薬剤の選択および効果を検討する

上で, このように複数の指標を用いることは, より有用であると考えられた.

## 文 献

- 1) Hartfold M, Wikstrand J, Walentin I, Ljungman S, Wilhelmssen L, Berglund G: Diastolic function of the heart in untreated primary hypertension. *Hypertension* **6**: 329-338, 1984
- 2) Shapiro LM, McKenna WJ: Left ventricular hypertrophy: Relation of structure to diastolic function in hypertension. *Br Heart J* **51**: 637-642, 1984
- 3) Chen W, Gibson D: Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* **42**: 51-56, 1979
- 4) Fouad FM: Left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Circulation* **75** (Suppl I): I-48-I-55, 1987
- 5) Gardin JM, Drayer JIM, Weber M, Rohan MK, Knoll M, Shu VWC, Garcia R, Brewer D, Henry WL: Doppler echocardiographic assessment of left ventricular systolic and diastolic function in mild hypertension. *Hypertension* **9** (Suppl II): II-90-II-96, 1987
- 6) Graettinger WF, Weber MA, Gardin JM, Knoll ML: Diastolic blood pressure as a determinant of Doppler left ventricular filling indexes in normotensive adolescents. *J Am Coll Cardiol* **10**: 1280-1286, 1987
- 7) Wada S, Morita H, Senda S, Mizushige K, Nakajima S, Lim YJ, Takamitsu Y, Matsuo H: Effect of calcium antagonist (diltiazem) on left ventricular diastolic properties in essential hypertension: A pulsed Doppler echocardiographic study. *J Cardiogr* **15**: 753-759, 1985 (in Japanese)
- 8) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weymann A: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* **58**: 1072-1083, 1978
- 9) Dunn RF, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I, Frohlich ED: Time course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. *Circulation* **76**: 254-258, 1987
- 10) Nakashima Y, Fouad FM, Tarazi RC: Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol* **53**: 1044-1049, 1984
- 11) McLeay RA, Stallard TJ, Watson RSB, Littler WH: The effect of nifedipine on arterial pressure

- and reflex cardiac control. *Circulation* **67**: 1084–1090, 1983
- 12) Hamada M, Matuzaki K, Kazatani Y, Shigematu Y, Kato M, Doiuchi J, Ochi T, Ito T, Kokubu T: Comparison of the myocardial characteristics between hypertrophic cardiomyopathy and myocardial hypertrophy due to essential hypertension using the early diastolic time intervals. *J Jpn Soc Intern Med* **72**: 25–31, 1982 (in Japanese)
  - 13) Dianzumba SB, Dipette DJ, Joyner CR, Townsend R, Weber E, Mauro K, Cornman C: Left ventricular function in mild hypertension after adrenergic blockade. *Hypertension* **11** (Suppl I): I-98–I-102, 1988
  - 14) Matsumoto M, Nakajima S, Fukushima M, Maeda T, Yasui K, Matsuyama T, Shimazu T, Hamanaka Y, Inoue M, Abe H: Effect of diltiazem on diastolic performance of the hypertrophied left ventricle in patients with systemic hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiogr* **13**: 905–911, 1983 (in Japanese)
  - 15) Dianzumba SB, Dipette DJ, Cornman C, Weber E, Joyner CR: Left ventricular filling characteristics in mild untreated hypertension. *Hypertension* **8** (Suppl I): I-156–I-160, 1986
  - 16) Alvares RF, Goodwin JF: Non-invasive assessment of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J* **48**: 204–212, 1982
  - 17) Fouad FM, Slominski MJ, Tarazi RC, Galagher JH: Alterations in left ventricular filling with beta-adrenergic blockade. *Am J Cardiol* **51**: 161–164, 1983
  - 18) Inouye IK, Massie BM, Loge D, Simpson P, Tubau JF: Failure of antihypertensive therapy with diuretic, beta-blocking and calcium channel-blocking drugs to consistently reverse left ventricular diastolic filling abnormalities. *Am J Cardiol* **53**: 1583–1587, 1984