

正常血圧男性における左室心筋重量および左室拡張能に関する因子の検討

Analysis of Factors Influencing Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Normotensive Men

瀬田 斉
石光 俊彦
玉野 宏一
高橋 正樹
大類 方巳*

Hitoshi SETA, MD
Toshihiko ISHIMITSU, MD
Kouichi TAMANO, MD
Masaki TAKAHASHI, MD
Masami OHRUI, MD*

Abstract

Objectives. Increase in left ventricular weight is an important risk factor for the incidence of cardiovascular diseases, and reduction in diastolic function of the left ventricle is an early marker for cardiac dysfunction. Factors related to the left ventricular mass and diastolic function were analyzed in middle-aged normotensive men.

Methods. The subjects were 126 normotensive men aged 49 ± 1 years who were hospitalized for health-checkup. In addition to physical examination and routine laboratory tests, echocardiography including the pulse-Doppler method was performed and urinary electrolyte excretions, plasma angiotensin, plasma noradrenaline and the angiotensin converting enzyme genotype were examined.

Results. Left ventricular mass index was positively correlated with mean blood pressure ($r = 0.249, p < 0.006$) and body mass index ($r = 0.279, p < 0.002$). With regard to the index of left ventricular diastolic dysfunction, the late to early peak transmitral flow velocity ratio (A/E) was positively correlated with age ($r = 0.465, p < 0.001$) and urinary sodium excretion ($r = 0.240, p < 0.007$). Neither left ventricular mass index or A/E was affected by the angiotensin converting enzyme genotype and was not significantly correlated with plasma angiotensin or noradrenaline.

Conclusions. Increase in left ventricular mass is influenced by blood pressure and obesity, whereas reduction in left ventricular diastolic function is affected by greater age and salt intake.

J Cardiol 2001; 37(5): 249 - 256

Key Words

Aging Blood pressure Doppler ultrasound Obesity
Echocardiography, transthoracic Sodium

はじめに

一般的に、血圧が140/90 mmHg 以上の場合に高血圧と判定されるが、正常血圧の範囲においても血圧と心血管疾患の発症率の関係は直線的であり、正常範囲内で血圧が高値である群では相当数の心血管疾患の発症があることが観察されている^{1,2)}。米国合同委員会の第6次報告、世界保健機関と国際高血圧学会のガイド

ラインや我が国の高血圧治療ガイドライン³⁾においても、130 - 139/85 - 89 mmHg を正常高値血圧として定期的なフォローアップの必要性が述べられている。したがって、今後はこの正常高値血圧に対する心血管リスクのコントロールが重要な問題になることが予想される。

心血管系のリスクを評価する際に心肥大の存在は、高血圧性臓器障害の存在を反映するのみならず、心血

獨協医科大学 循環器内科, *健康管理科: 〒321 - 0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

Departments of Hypertension and Cardiorenal Medicine, and * Health Care, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi

Address for correspondence: ISHIMITSU T, MD, Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine, Dokkyo University School of Medicine, Kitakobayashi 880, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321 - 0293

Manuscript received January 9, 2001; revised March 5, 2001; accepted March 6, 2001

管疾患発症のリスクを大きく増加させることが示されている^{4,5)}。左室肥大は心エコー図法によって心電図よりも鋭敏に検出されるが、さらにはパルス・ドップラー法による血流速度波形の描出により、虚血性心疾患や高血圧性心疾患の拡張期における機能的異常の評価が可能である⁶⁾。一方、*in vitro*の実験系においてはアンジオテンシン やカテコラミンなどの神経体液性因子は心筋細胞の肥大を促進することが報告されているが^{7,8)}、実際に臨床の症例においてこれらの心血管系ホルモンと心肥大の進展や左室拡張能の低下との関係を示した成績は少ない。また、疫学的にNa, K, Ca, Mgなどの摂取量は、心血管疾患の有病率と関係することが示されており⁹⁾、これらの電解質が心血管系の臓器障害の進展に関与することが推測される。さらに、心肥大や動脈硬化の発生に遺伝的な素因が寄与する可能性が考えられており^{10,11)}、中でもアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)の遺伝子多型については多くの研究がされているが、必ずしも一致した結果が得られていない¹²⁻¹⁵⁾。

本研究においては、正常血圧者を対象として、神経体液性因子や尿中電解質排泄も含め、心エコー図上の左室心筋重量や左室拡張能と関係する因子を検索し、将来的な心血管疾患発症の予防を考えるうえで有用な情報を得ることを目的とした。

対象と方法

1997年7月-1998年3月の期間に、当施設の人間ドック(1泊2日)を受診した収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満の正常血圧男性126例(平均年齢 49 ± 1 歳、範囲35-67歳)を対象とした。問診により現病歴、既往歴とともに飲酒、喫煙習慣の有無を聴取し、定期的な服薬、通院を行っている患者や検査の結果、治療や通院が必要と判断された患者は除外した。身長、体重を計測して体重指数(body mass index; kg/m^2)を算出するとともに、入院第1日および第2日の午前8-9時に10分以上の臥位安静の後、血圧を水銀柱血圧計を用いた聴診法により測定し、両測定値の平均を血圧の評価に用いた。心拍数は心電図より計測した。

早朝空腹安静時に前腕末梢静脈より採血し、ただちに氷冷・遠沈して血漿レニン活性および血漿アンジオテンシン 濃度をラジオイムノアッセイで測定し¹⁶⁾、

血漿ノルアドレナリン濃度は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。血清ACE活性の測定にはACEカラーキット(富士レビオ製)を用いた。そして、自動分析装置(HITACHI 736-60, 日立製作所製)により血清クレアチニン濃度、血清総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、中性脂肪およびグルコース濃度を測定した。血清低比重リポ蛋白コレステロール濃度はFriedewaldの計算式、

$$\text{低比重リポ蛋白コレステロール} = \text{総コレステロール} - (\text{高比重リポ蛋白コレステロール} + 1/5 \text{中性脂肪})$$

により算出した。また、対象者よりゲノム解析の承諾を得て、末梢血白血球よりEasy-DNAキット(フナコシ製)を用いゲノムDNAを抽出し、Rigatら¹⁷⁾およびShanmugamら¹⁸⁾の方法に従いinsertion(I)およびdeletion(D)のACE遺伝子型を決定した。入院中に1日蓄尿し、尿中のNa, K, Ca, Mgなどの電解質およびアルブミンを測定し、クレアチニン1g当たりの排泄量として表した。

経胸壁心エコー図法の記録には2.5MHzの探触子を接続した超音波診断装置(SSH-260A, 東芝製)を使用した。傍胸骨Mモード像で心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室拡張末期径、左室収縮末期径を計測し、左室内径短縮率(左室拡張末期径-左室収縮末期径)/左室拡張末期径 $\times 100$ で計算し、左室心筋重量をDevereuxら¹⁹⁾の式、

$$\text{左室心筋重量} = 0.8 \times 1.04 \{ (\text{心室中隔壁厚} + \text{左室拡張末期径} + \text{左室後壁厚})^3 - (\text{左室拡張末期径})^3 \} + 0.6$$

に従い計算した。そして左室心筋重量を体表面積により補正し、左室心筋重量係数を求めた。また、パルス・ドップラー法により四腔断面像で僧帽弁弁口部における左室流入血流速度を測定し、心房収縮流入波(A波)と拡張早期血流(E波)の最大速度の比(A/E)、およびE波の減速時間を求めた。

データは平均 \pm 標準誤差で表した。2変数の相関は回帰直線解析で評価し、左室心筋重量係数およびA/E比を目的変数とした多変量の相関の検定には重回帰分析を用いた。 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

Table 1は対象者の背景因子であるが、体重指数が $26.4 \text{kg}/\text{m}^2$ を超える肥満は21例(16.7%)において認められた。血圧は収縮期、拡張期ともに正常域

(140/90 mmHg 以下)にあり, 50.0% が飲酒習慣, 45.2% が喫煙習慣を有していた. Keith-Wagener分類で評価した眼底所見では, 14例(11.1%)がⅡ度, 3例がⅢ度(2.4%)の病変を示した.

血液および尿検査所見を Table 2 に示す. 血清脂質について日本動脈硬化学会の規準を適用すると, 41例(32.5%)が総コレステロール220mg/dl以上, 49例(38.9%)が中性脂肪150mg/dl以上の高脂血症を呈し, いずれかに当てはまる患者は65例(51.6%)であった. 血清クレアチニン濃度は全員正常値を示し, 空腹時血糖も全員126mg/dl未満であったが, 9例は110mg/dl以上の境界域を呈した. 尿中Na排泄量を食塩に換算すると9.3g/gクレアチニンとなり, 尿中アルブミン排泄に関しては4例(3.2%)において21-49mg/gクレアチニンの微量アルブミン尿が認められた. ACE遺伝

子型は, II型40例(31.7%), ID型61例(48.4%), DD型25例(19.8%)で, Hardy-Weinbergの平衡に沿う分布を示した. 各アレルの頻度は, Iアレルが0.56, Dアレルが0.44と計算された. Fig. 1は各遺伝子型別にレニン-アンジオテンシン系の因子を比較したものであるが, 血漿レニン活性および血漿アンジオテンシン

Table 1 Background characteristics of the subjects

Age(yr)	49 ± 1
Body length(cm)	167 ± 1
Body weight(kg)	66.7 ± 0.8
Body mass index(kg/m ²)	23.9 ± 0.2
Systolic blood pressure(mmHg)	118 ± 1
Diastolic blood pressure(mmHg)	73 ± 1
Heart rate(beats/min)	59 ± 1
Habitual alcohol intake(+ / -)	63/63
Smoking(+ / -)	57/69

Continuous values are mean ± SE.

Table 2 Laboratory findings

Blood chemistry	
Serum creatinine(mg/dl)	1.0 ± 0.1
Serum total cholesterol(mg/dl)	202 ± 3
Serum HDL cholesterol(mg/dl)	50 ± 1
Serum LDL cholesterol(mg/dl)	122 ± 3
Serum triglycerides(mg/dl)	152 ± 8
Fasting blood glucose(mg/dl)	96 ± 1
Urinalysis	
Sodium excretion(mmol/g Cr)	159 ± 5
Potassium excretion(mmol/g Cr)	30 ± 1
Calcium excretion(mmol/g Cr)	111 ± 4
Magnesium excretion(mmol/g Cr)	62 ± 2
Albumin excretion(mg/g Cr)	5.2 ± 0.6
Neurohumoral factors	
Plasma renin activity(ng/ml/hr)	1.5 ± 0.1
Serum ACE activity(U/l)	20.7 ± 0.4
Plasma angiotensin (pg/ml)	4.9 ± 0.4
Plasma noradrenaline(pg/ml)	232 ± 18

Values are mean ± SE.

HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; Cr = creatinine; ACE = angiotensin converting enzyme.

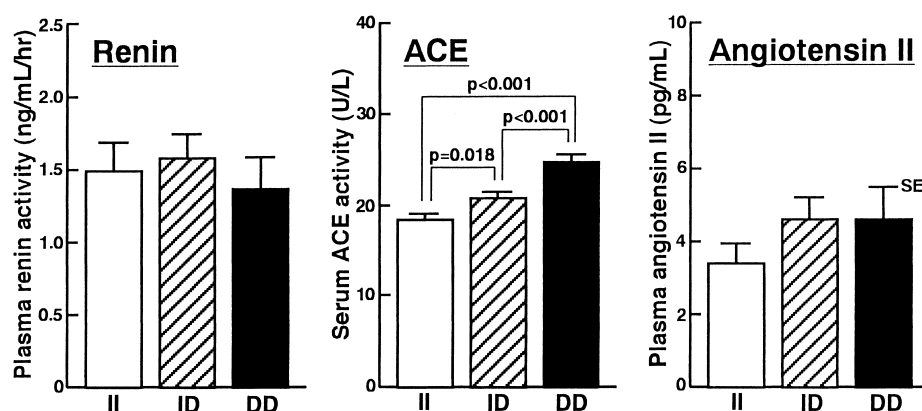


Fig. 1 Plasma renin activity(left), serum angiotensin converting enzyme activity(middle) and plasma angiotensin concentration(right) in the subjects grouped by angiotensin converting enzyme genotype

I = insertion; D = deletion. Other abbreviation as in Table 2.

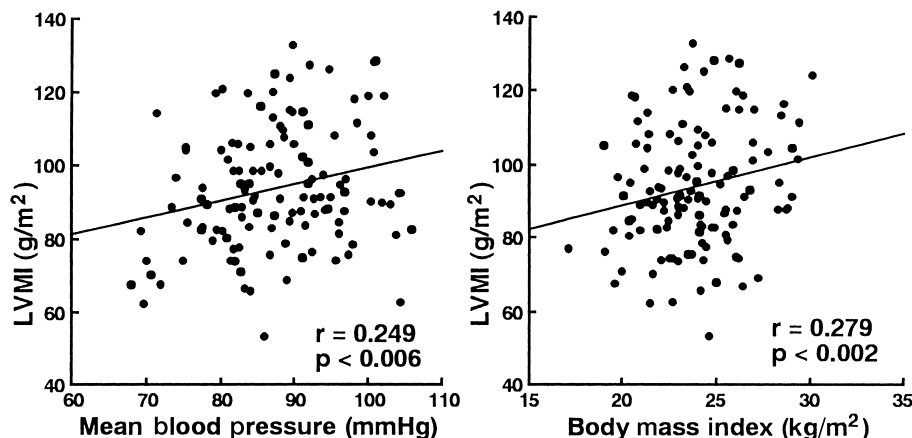


Fig. 2 Correlations of left ventricular mass index with mean blood pressure(left)and body mass index(right)

LVMI = left ventricular mass index.

Table 3 Echocardiographic findings

Interventricular septal thickness(mm)	10 ± 1
Posterior wall thickness(mm)	10 ± 1
End-diastolic left ventricular diameter(mm)	47 ± 1
End-systolic left ventricular diameter(mm)	31 ± 1
Fractional shortening(%)	38 ± 1
Left ventricular mass index(g/m ²)	94 ± 1
A/E peak velocity ratio	0.84 ± 0.02
Deceleration time of E velocity(msec)	201 ± 3

Values are mean ± SE.

A velocity = late transmitral flow velocity; E velocity = early transmitral flow velocity.

濃度にはACE遺伝子型により有意な違いは認められなかったが、血清ACE活性はDD, ID, II型の順に高値を示した。

Table 3にMモードおよびパルス・ドップラー法による心エコー図所見を示す。心室中隔壁厚あるいは左室後壁厚が12mmを超える受診者が6例(4.8%)おり、左室心筋重量係数が125g/m²を超える受診者⁴⁾も6例(4.8%)存在した。左室内径短縮率が30%以下の左室収縮機能低下を呈する受診者が5例(4.0%)おり、パルス・ドップラー法により計測したA/E比が1を超える受診者²⁰⁾は28例(22.2%)であった。

Table 4は、左室心筋重量係数を目的変数、年齢、体重指数、平均血圧、血清脂質の指標として低比重リポ蛋白コレステロール、空腹時血糖、尿中Na, K, Ca, Mgおよびアルブミン排泄、そして血漿アンジオ

Table 4 Multiple regression analysis of the effect of various parameters on left ventricular mass index

	r	p value
Age	- 0.017	NS
Body mass index	0.203	< 0.04
Mean blood pressure	0.249	< 0.01
Serum LDL cholesterol	- 0.145	NS
Fasting blood glucose	- 0.089	NS
Urinary sodium excretion	- 0.133	NS
Urinary potassium excretion	0.182	NS
Urinary calcium excretion	0.016	NS
Urinary magnesium excretion	0.064	NS
Urinary albumin excretion	0.026	NS
Plasma angiotensin	- 0.158	NS
Plasma noradrenaline	0.085	NS

Abbreviation as in Table 2.

テンシン と血漿ノルアドレナリン濃度を説明変数とした重回帰分析の結果である。他の因子の影響を補正しても、体重指数および平均血圧が左室心筋重量係数と有意な正相関を示した。Fig. 2はこの体重指数、平均血圧と左室心筋重量係数の関係をプロットしたものであるが、2変数間の回帰直線解析においても、平均血圧および体重指数と左室心筋重量係数の間には有意な正相関が認められた。

つぎに、左室拡張能の指標であるA/E比を目的変数とした重回帰分析の結果をTable 5に示すが、各種の説明変数の中で年齢と尿中Na排泄量が他の因子とは

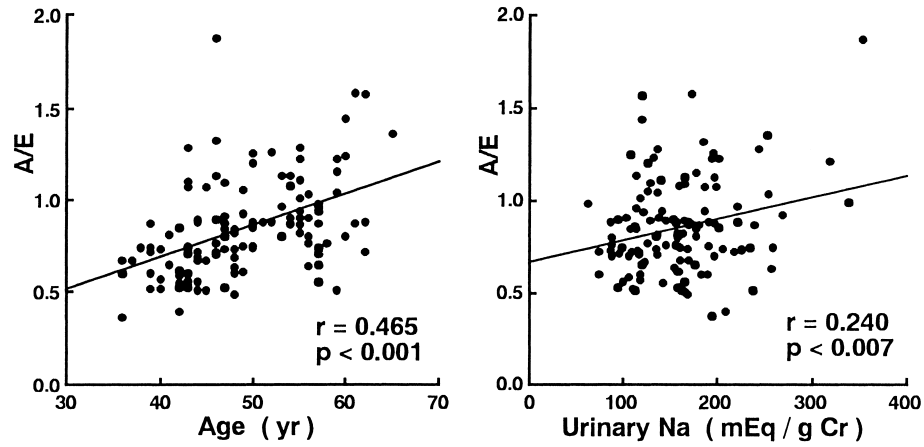


Fig. 3 Correlations of late to early peak transmitral flow velocity ratio (A/E) with age (left) and urinary sodium excretion (right)
Na = sodium. Other abbreviations as in Tables 2, 3.

Table 5 Multiple regression analysis of the effect of various parameters on A/E peak velocity ratio

	r	p value
Age	0.375	< 0.001
Body mass index	0.031	NS
Mean blood pressure	0.160	NS
Serum LDL cholesterol	- 0.025	NS
Fasting blood glucose	0.155	NS
Urinary sodium excretion	0.265	< 0.02
Urinary potassium excretion	- 0.210	< 0.05
Urinary calcium excretion	- 0.085	NS
Urinary magnesium excretion	0.013	NS
Urinary albumin excretion	- 0.087	NS
Plasma angiotensin	0.103	NS
Plasma noradrenaline	0.039	NS

Abbreviations as in Tables 2, 3.

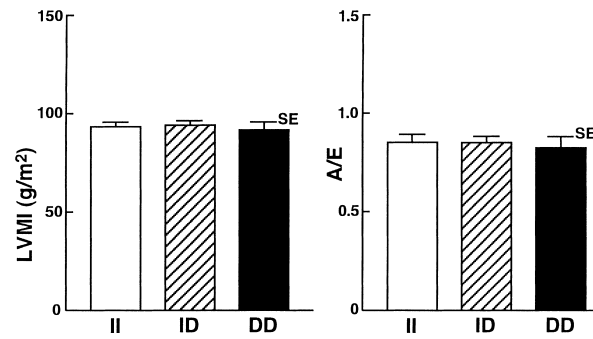


Fig. 4 Left ventricular mass index (left) and late to early peak transmitral flow velocity ratio (A/E, right) in the subjects grouped by angiotensin converting enzyme genotype
Abbreviations as in Figs. 1, 2, Table 3.

独立してA/E比と有意に正相関した。また、尿中Na排泄は単相関としてはE波の減速時間と直接的に有意な関係を示さなかったが、重回帰分析においては有意な相関が認められた($p < 0.03$)。Fig. 3は年齢、尿中Na排泄量とA/E比の関係をプロットしたグラフであるが、とくに年齢とA/Eは2変数間の回帰直線解析においても強い正相関を示した。

Fig. 4にACEの遺伝子型各群における左室心筋重量係数およびA/E比を示すが、いずれもACE遺伝子型による有意な違いは認められなかった。

考 案

心血管疾患のリスクを評価するうえで高血圧は重要な因子であるが、正常血圧者においても相当数の心血管疾患が発症する。心肥大の存在は心血管疾患発症の予測因子の一つであることが示されているため^{4,5}、健常人においても左室心筋重量係数の増加が心血管疾患発症のリスクと関係する可能性が推測される。今回、対象とした正常血圧男性においても左室壁厚あるいは左室心筋重量係数の増加を示す例が数%の頻度で存在した。また、眼底病変を有する例や腎障害の早期指標である微量アルブミン尿を呈する例も、それぞれ十数%および数%の頻度で認められた。近年、微量ア

ルブミン尿も長期的に心血管疾患発症のリスクと関係することが報告されている²¹⁾。したがって、正常血圧患者の中でも、これらの臓器障害の徴候を示す例は、将来的に心血管疾患を発症するリスクが高い可能性が推測されるため、積極的な治療を行うことの是非につき、今後の検討が必要であると思われる。

左室肥大の検出には心電図よりも心エコー図のほうが特異性、感受性ともに高いことが示されている²²⁾、さらに、パルス・ドップラー法を用いて記録した僧帽弁血流波形の計測による左室拡張能の評価は、高血圧患者において左室肥大が認められる以前の段階における機能異常の検出に有用であると考えられている²³⁾。本研究で対象とした正常血圧患者においても、左室心筋重量係数の増加を示す例は数%であったが、A/E比の増加は22.2%とより高頻度に認められた。しかし、A/E比は年齢に相関するため、高血圧性臓器障害の評価に用いるに際しても加齢の影響を考慮する必要がある。

高血圧の存在が心肥大の進展を促進することは広く認識されているが、本研究で対象とした人間ドック受診者においても血圧と左室心筋重量係数の間には有意な正相関が認められ、正常血圧の範囲においても血圧が心筋重量に影響する重要な因子であることが窺われる。このほかに心筋重量の増加には容量負荷²⁴⁾、カテコラミンやアンジオテンシンなどの神経体液性因子^{7,8)}、インスリン抵抗性²⁵⁾、そして遺伝的素因^{12,13)}などの因子が関与すると考えられている。

血圧すなわち圧負荷のみならず、心拍出量や循環血液量の増加による容量負荷も心筋重量の増加に寄与する因子であり、食塩感受性高血圧患者では左室肥大の頻度が高く²⁶⁾、正常血圧患者においても尿中Na排泄量、すなわち食塩摂取量と左室心筋重量係数の間に正相関を認めた成績が報告されている²⁷⁾。本研究では、尿中Na排泄量と左室心筋重量係数の間に一定の関係は認められなかったが、A/E比との間には有意な相関が観察された。高血圧患者における早期の左室拡張能の低下には、食塩摂取量の多寡が関与することが報告されていることを考慮すると²⁸⁾、本研究で対象とした正常血圧患者においても食塩摂取量の増加が左室拡張能の低下に寄与する因子の一つであることが推測される。

*In vitro*の実験系においてカテコラミンの α_1 受容体

やアンジオテンシンの1型受容体の刺激は心筋細胞の肥大を促進し^{7,8)}、Harrapら²⁹⁾は若年の健常人において血漿アンジオテンシンと左室心筋重量が相関することを報告している。また、多くの臨床研究の結果を総合したメタアナリシスによれば、各種の降圧薬の中でACE阻害薬が心肥大の退縮効果に優れることが示されている³⁰⁾。本研究では、血漿アンジオテンシンやノルアドレナリン濃度と左室心筋重量係数の間に有意な関係は認められなかったが、これには我々がHarrapらの対象に比べて高い年齢の正常血圧患者を対象としたため、他の環境因子による修飾が関与した可能性が考えられる。また、実験動物モデルにおいて血中のアンジオテンシンやカテコラミンのレベルが必ずしも心筋組織における濃度と並行しないことも報告されている³¹⁾。

左室心筋重量に遺伝的な素因が影響することは、大規模な疫学的調査や双生児を対象とした検討において示されている^{10,11)}。また、各種の遺伝子多型の中でACE遺伝子のDアレルは、冠動脈疾患や腎不全の発症・進展と関連する可能性が指摘されている^{32,33)}、高血圧患者や冠動脈疾患患者において左室肥大と関連を認めた成績が報告されている^{12,13)}。このACE遺伝子型と左室心筋重量の関係に関し、健常人においては否定的な報告が多いようである^{14,15)}、本研究においてもACEの遺伝子型により左室心筋重量係数に有意差は認められなかった。左室拡張能については、Kupariら³⁴⁾が36-37歳の健常人を対象とした成績を報告しているが、僧帽弁の血流速度パターンはACEの各遺伝子型で同等であった。左室拡張能の指標である僧帽弁血流速度波形のA/E比は加齢により増加することが知られており³⁵⁾、本研究では、平均年齢49歳とより高齢の正常血圧者を対象としたが、やはりACE遺伝子型によりA/E比に違いは認められなかった。従来^{13,36)}では、Dアレルの存在により血中ACE活性は増加するが血中アンジオテンシン濃度には影響がないとされている。本研究の結果も同様であり、循環血液中においてアンジオテンシン産生の律速段階はレニン活性に依存すると思われる¹³⁾。したがって、ACE遺伝子多型と循環器疾患の発症・病態との関係に血中アンジオテンシン濃度の増加が関与する可能性は否定的であり、左室の心筋重量や拡張能との関係についても、さらなる検討が必要であると思われる。

結 論

正常血圧の中年男性において、左室心筋重量の増加

には血圧と肥満が関係し、左室拡張能の低下には加齢の影響が大きく、それに加えて食塩摂取による容量負荷が寄与すると推測された。

要 約

目 的: 健常人においても加齢とともに左室心筋重量の増加や左室拡張能の低下が起こるが、この心臓の構築や機能の変化にどのような因子が影響するかは十分に明らかではない。本研究では、中年の正常血圧男性において、心エコー図上の左室心筋重量および左室拡張能とさまざまな身体所見、血液・尿検査所見との関係を検討した。

方 法: 人間ドックを受診した正常血圧中年男性126例(平均年齢 49 ± 1 歳)を対象に、身体所見、一般血液検査とともに血漿アンジオテンシン およびノルアドレナリン濃度、尿中電解質排泄量の測定を行い、アンジオテンシン変換酵素の遺伝子型を決定した。また、心エコー図法により左室心筋重量係数を計測し、左室拡張能の指標としてパルス・ドップラー法で心房収縮期と心室拡張早期の最大血流速度の比(A/E)を算出した。

結 果: 左室心筋重量係数は平均血圧($r = 0.249, p < 0.006$)および体重指数($r = 0.279, p < 0.002$)と正の相関を示したが、飲酒量、喫煙量、尿中電解質排泄量などとは有意な関係は認められなかった。一方、左室拡張能の指標であるA/E比は年齢($r = 0.465, p < 0.001$)および尿中Na排泄量($r = 0.240, p < 0.007$)と正の相関を示した。血漿アンジオテンシン、ノルアドレナリンあるいはアンジオテンシン変換酵素遺伝子型と左室心筋重量係数、A/E比の間には有意な関係は認められなかった。

結 論: 血圧が正常な中年男性においても、左室心筋重量の増加には血圧と肥満が関係し、一方、左室拡張能の低下には加齢の影響が大きく、それに加えて食塩摂取による容量負荷が寄与すると推測された。

J Cardiol 2001; 37(5): 249 - 256

文 献

- 1) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; **335**: 765 - 774
- 2) Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 56 - 64
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン, 2000年版. 日本高血圧学会, 東京, 2000
- 4) Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; **114**: 345 - 352
- 5) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1561 - 1566
- 6) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 426 - 440
- 7) Schunkert H, Sadoshima J, Cornelius T, Kagaya Y, Weinberg EO, Izumo S, Riegger G, Lorell BH: Angiotensin II-induced growth responses in isolated adult rat hearts: Evidence for load-independent induction of cardiac protein synthesis by angiotensin II. *Circ Res* 1995; **76**: 489 - 497
- 8) Simpson P, Bishopric N, Coughlin S, Karliner J, Ordahl C, Starksen N, Tsao T, White N, Williams L: Dual trophic effects of the alpha 1-adrenergic receptor in cultured neonatal rat heart muscle cells. *J Mol Cell Cardiol* 1986; **18** (Suppl 5): 45 - 58
- 9) Kotchen TA, McCarron DA: Dietary electrolytes and blood pressure: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 1998; **98**: 613 - 617
- 10) Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D: Heritability of left ventricular mass: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997; **30**: 1025 - 1028
- 11) Verhaaren HA, Schieken RM, Mosteller M, Hewitt JK,

- Eaves LJ, Nance WE: Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *Am J Cardiol* 1991; **68**: 661 - 668
- 12) Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA: Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1634 - 1638
- 13) Tsukada K, Ishimitsu T, Tsuchiya N, Horinaka S, Matsuoka H: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular endocrine system in coronary angiography patients. *Jpn Heart J* 1997; **38**: 799 - 810
- 14) Linhart A, Sedlacek K, Jachymova M, Jindra A, Beran S, Vondracek V, Heller S, Horky K: Lack of association of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes polymorphisms with left ventricular structure in young normotensive men. *Blood Press* 2000; **9**: 47 - 51
- 15) Jalil JE, Piddo AM, Cordova S, Chamorro G, Braun S, Jalil R, Vega J, Jadue P L, Lavandero S, Lastra P: Prevalence of the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism, plasma angiotensin converting enzyme activity, and left ventricular mass in a normotensive Chilean population. *Am J Hypertens* 1999; **12**: 697 - 704
- 16) 太尾泰雄, 石光俊彦, 小川吉一, 寺西 恵, 松岡博昭: 慢性血液透析患者の予後とACE遺伝子多型性の関連. *透析会誌* 1999; **32**: 997 - 1003
- 17) Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F: PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCPI) (dipeptidyl carboxypeptidase I). *Nucleic Acids Res* 1992; **20**: 1433
- 18) Shanmugam V, Sell KW, Saha BK: Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 1993; **3**: 120 - 121
- 19) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 450 - 458
- 20) Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Mishiro Y, Abe M, Onose Y, Iuchi A, Ito S: Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; **11**: 1106 - 1112
- 21) Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; **300**: 297 - 300
- 22) Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Okin PM, Kligfield P: Methods for detection of left ventricular hypertrophy: Application to hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1993; **14**(Suppl D): 8 - 15
- 23) Kapuku GK, Seto S, Mori H, Mori M, Utsunomia T, Suzuki S, Oku Y, Yano K, Hashiba K: Impaired left ventricular filling in borderline hypertensive patients without cardiac structural changes. *Am Heart J* 1993; **125**: 1710 - 1716
- 24) Jones EC, Devereux RB, O Grady MJ, Schwartz JE, Liu JE, Pickering TG, Roman MJ: Relation of hemodynamic volume load to arterial and cardiac size. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 1303 - 1310
- 25) Lind L, Andersson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO: Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995; **13**: 433 - 438
- 26) de la Sierra A, Lluch MM, Pare JC, Coca A, Aguilera MT, Azqueta M, Urbano-Marquez A: Increased left ventricular mass in salt-sensitive hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1996; **10**: 795 - 799
- 27) Du Cailar G, Ribstein J, Daures JP, Mimran A: Sodium and left ventricular mass in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Physiol* 1992; **263**: H177 - H181
- 28) Langenfeld MR, Schobel H, Veelken R, Weihprecht H, Schmieder RE: Impact of dietary sodium intake on left ventricular diastolic filling in early essential hypertension. *Eur Heart J* 1998; **19**: 951 - 958
- 29) Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Foy CJ, Watt GC: Plasma angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation* 1996; **93**: 1148 - 1154
- 30) Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; **275**: 1507 - 1513
- 31) Dang A, Zheng D, Wang B, Zhang Y, Zhang P, Xu M, Liu G, Liu L: The role of the renin-angiotensin and cardiac sympathetic nervous systems in the development of hypertension and left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 1999; **22**: 217 - 221
- 32) Beohar N, Damaraju S, Prather A, Yu QT, Raizner A, Kleiman NS, Roberts R, Marian AJ: Angiotensin-I converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Investig Med* 1995; **43**: 275 - 280
- 33) Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F: Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; **43**: 384 - 388
- 34) Kupari M, Perola M, Koskinen P, Virolainen J, Karhunen PJ: Left ventricular size, mass, and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in humans. *Am J Physiol* 1994; **267**: H1107 - H1111
- 35) Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H, Nimura Y: Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 586 - 589
- 36) Harrap SB, Davidson HR, Connor JM, Soubrier F, Corvol P, Fraser R, Foy CJ, Watt GC: The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993; **21**: 455 - 460