

冠動脈狭窄と脳性ナトリウム利尿ペプチドの関連性: 加齢による影響

Relationship Between Brain Natriuretic Peptide and Coronary Stenosis: Influence of Aging

鈴木 伸明
森 秀樹
迫 稔
高橋 和宏
森谷 学
矢野 捷介*

Nobuaki SUZUKI, MD
Hideki MORI, MD, FJCC
Minoru HAZAMA, MD
Kazuhiro TAKAHASHI, MD
Manabu MORIYA, MD
Katsusuke YANO, MD, FJCC*

Abstract

Objectives. The relationship between brain natriuretic peptide (BNP) and coronary stenosis, and the utility of BNP for the prediction of coronary stenosis were investigated.

Methods. This study included 100 consecutive patients (48 men, 52 women, mean age 65.8 ± 9.9 years) who underwent elective cardiac catheterization for the diagnosis of coronary stenosis without other heart diseases (heart failure, valvular heart disease, cardiomyopathy, sick sinus syndrome), and E/A was recorded by echocardiography. The relationship between coronary stenosis, left ventricular ejection fraction by left ventriculography, left ventricular end-diastolic pressure, E/A, left ventricular stroke volume index by echocardiography and BNP were investigated.

Results. Thirty-nine patients revealed coronary stenosis $\geq 75\%$ (CS $_{+}$), and 6 patients had chronic total occlusion. In the CS $_{+}$ group, BNP and left ventricular end-diastolic pressure were elevated significantly (50.7 ± 48.5 vs 22.1 ± 21.6 pg/ml, $p < 0.05$; 9.2 ± 5.3 vs 6.4 ± 3.4 mmHg, $p < 0.05$). In logistic regression analysis, BNP and left ventricular end-diastolic pressure had significant correlations with CS $_{+}$, independent of age, systolic blood pressure, E/A and left ventricular ejection fraction ($p = 0.007$, $p = 0.05$, respectively). Prognostic values of BNP (> 20 pg/ml) for the diagnosis of CS $_{+}$ were sensitivity of 79%, and specificity of 61% ($p < 0.005$). In the CS $_{-}$ group, the patients showing BNP > 20 pg/ml were older than the patients showing BNP ≤ 20 pg/ml (68.4 ± 8.5 vs 60.0 ± 9.4 , $p < 0.05$). Therefore, the prognostic values were reduced (sensitivity 78%, specificity 82%, $p < 0.005$) in the younger group (age < 65 , $n = 42$). Even in patients with coronary stenosis but without chronic total occlusion, both BNP and left ventricular end-diastolic pressure were elevated significantly compared with the patients without coronary stenosis (22.1 ± 21.6 vs 44.0 ± 43.2 pg/ml, $p < 0.01$; 6.4 ± 3.4 vs 9.1 ± 5.2 mmHg, $p < 0.01$).

Conclusions. Plasma BNP levels are useful markers for detecting coronary stenosis, especially in younger patients.

J Cardiol 2004 Mar; 43(3): 117-122

Key Words

■Natriuretic peptide, brain ■Coronary artery disease (stenosis) ■Aging
■Prognosis (sensitivity, specificity)

日本赤十字社長崎原爆病院 循環器科: 〒852-8511 長崎県長崎市茂里町3-15; *長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環病態制御内科学, 長崎

Department of Cardiology, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital, Nagasaki; * Department of Cardiovascular Medicine, Course of Medical and Dental Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki

Address for correspondence: MORI H, MD, FJCC, Department of Cardiology, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital, Morimachi 3-15, Nagasaki, Nagasaki 852-8511

Manuscript received September 1, 2003; revised October 14 and November 4, 2003; accepted November 5, 2003

はじめに

脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)は、強力なNa利尿作用、血管拡張作用を有するNa利尿ペプチドファミリーのうち、1988年にブタの脳から単離同定された32アミノ酸残基により構成されるペプチド¹⁾で、種々の循環器疾患で上昇することがこれまで判明している。その後の研究から、主に心筋から分泌され、左室の収縮機能異常のみならず、拡張機能異常も反映することが判明し、いわゆる左心機能の生化学的マーカーとして、心エコー図法や核医学的手法と並んで、とりわけ心不全の診断、治療適応の判断、予後の推測に有用であることが明らかとなっている。虚血性心疾患に関しては、急性冠症候群や急性心筋梗塞症例においては初期診断や長期予後の判定に有用であることがすでに報告されており^{2,3)}、とくに急性心筋梗塞に伴うBNPの上昇には心筋リモデリングが関与しているとの報告もある^{4,6)}。しかし、現時点では冠動脈狭窄が及ぼす影響とその臨床的意義について論じた研究は少ない。

本研究は、冠動脈狭窄が疑われ、心臓カテーテル検査を行った症例を対象とし、冠動脈狭窄がBNP値に及ぼす影響を検討するために行った後ろ向きコホート研究である。さらに、他の臨床的特徴がBNPに及ぼす影響も考慮し、BNPが冠動脈狭窄を予測する因子となりうるかを検討した。

対象と方法

対象は当施設で2000年8月-2002年2月に、症状、心電図異常、運動負荷心電図、運動負荷心筋シンチグラフィの結果から虚血性心疾患が疑われ、心臓カテーテル検査を待機的に施行した連続126例のうち、経胸壁心エコー図上のE/A比の測定が困難であった16例、臨床診断として心筋症、3度以上の弁膜症、心不全[胸部X線上の肺うっ血およびNew York Heart Association(NYHA)心機能分類 Ⅲ度以上の症状を有する]、洞不全症候群を指摘された10例を除いた100例(男性48例、女52例、平均年齢 65.8 ± 9.9 歳)である。BNPは入院時の正午前後に採血して測定した。測定に関しては、immuno-radiometric assay法の原理に基づき、シオノリアBNP(塩野義製薬)を用いて行われた。全例に対して入院中に経胸壁心エコー図検査を行い、

連続波ドップラー法を用いて左室流入速波形よりE/A比を測定し、傍胸骨左室長軸像から求められた1回拍出量を体表面積で除した左室拍出量指数(left ventricular stroke volume index: LVSVI)を測定した。心臓カテーテル検査では、まず冠動脈造影を行い、American Heart Association(AHA)分類上75%以上の狭窄病変が認められた場合、有意狭窄とした。続いて左室内にピッグテールカテーテルを挿入して左室拡張末期圧を測定し、続いて左室造影を行った。左室造影から面積-長さ法を用い、左室駆出率を測定した。また、全例に既往も含めた喫煙の有無を聴取し、高血圧(内服治療中、あるいは入院中WHO/ISH高血圧分類⁷⁾でGradeⅠ以上)、糖尿病(入院前あるいは今回入院中の75g糖負荷試験もしくは空腹時血糖、随時血糖から日本糖尿病学会の診断基準に基づいて診断)、高脂血症(内服治療中、あるいは入院時の血液生化学検査結果により総コレステロール ≥ 220 mg/dl、トリグリセリド ≥ 150 mg/dl、高比重リポ蛋白 ≤ 40 mg/dl、低比重リポ蛋白 ≥ 150 mg/dlのいずれかを満たす)の有無を検討した。各種検査前に服用していた各種薬物についても比較検討の対象とした。

統計学的有意差の有無に関しては t 検定および χ^2 検定、ロジスティック回帰分析によって検討した。また全例において、本検討にかかわる検査への同意が得られた。

結 果

Table 1に患者背景を示した。少なくとも1ヵ所以上の冠動脈狭窄が認められた39例を狭窄群、まったく狭窄がなかった61例を非狭窄群とした。狭窄群のうち6例(6%)は慢性完全閉塞であった。19例が1枝病変、20例が多枝病変であり、さらにそのうち2例は左主幹部病変であった。17例(17%)が侵襲的治療の対象となり、11例に経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)を、8例に冠動脈バイパス術(coronary artery bypass graft: CABG)を行った。慢性完全閉塞の6例のうち4例がCABGの対象、1例がPTCAの対象となり、1例は薬物療法により経過観察となった。Table 1に狭窄群と非狭窄群の臨床的特徴を示す。性別に有意差は認められなかったが、年齢は狭窄群において有意に高値を示した。冠動脈危険因子に関しては、高血圧にのみ有意差が認めら

Table 1 Patient characteristics

	CS + group	CS - group
Male/female	21/18	27/34
Age(yr, mean \pm SD)	70.8 \pm 8.0*	63.3 \pm 9.9
Range(yr)	50 - 84	37 - 80
Hypertension(%)	66.6*	39.3
Hyperlipidemia(%)	64.1	41.0
DM or IGT(%)	35.9	21.3
Smoking history(%)	38.5	24.6
Myocardial infarction	6	0
Coronary stenosis		
One-vessel disease	19	0
Two-vessel disease	9	0
Three-vessel disease	11	0
Including LMT	2	0
Intervention		
PTCA/CABG	11/8	0

* $p < 0.05$ vs CS -)CS = coronary stenosis $\geq 75\%$; DM = diabetes mellitus; IGT = impaired glucose tolerance; LMT = left main coronary trunk; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; CABG = coronary artery bypass grafting.**Table 2 Findings of cardiac catheterization and echocardiography, and brain natriuretic peptide levels**

	CS + group	CS - group
Cardiac catheterization		
LVEF(%)	72.4 \pm 9.7	72.9 \pm 7.0
LVEDP(mmHg)	9.2 \pm 5.3*	6.4 \pm 3.4
SBP(mmHg)	133.3 \pm 20.2*	119.5 \pm 18.9
Echocardiography		
E/A	0.78 \pm 0.23*	0.88 \pm 0.25
LVSVI(ml/m ²)	48.2 \pm 7.2	51.9 \pm 9.5
Laboratory data		
BNP(pg/ml)	50.7 \pm 48.5*	22.1 \pm 21.6

Values are mean \pm SD. * $p < 0.05$ vs CS -)

LVEF = left ventricular ejection fraction; LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure; SBP = systolic blood pressure; E/A = early diastolic filling/left ventricular filling at atrial systole ratio; LVSVI = left ventricular stroke volume index; BNP = brain natriuretic peptide. Other abbreviation as in Table 1.

れた(66.6% vs 39.3% , $p < 0.05$). 服用薬剤に関してもアンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシン受容体拮抗薬, 利尿薬, 遮断薬, Ca拮抗薬, 硝酸薬の服用の有無に関して検討したが, 有意差は認め

Table 3 Logistic regression analysis for correlation with coronary stenosis $\geq 75\%$

Clinical findings	<i>p</i> value
BNP	0.007
LVEDP	0.05
E/A	0.54
LVEF	0.93
Age	0.56
SBP	0.17

Abbreviations as in Table 2.

られなかった. Table 2に両群の各種検査結果の比較を示す. BNP値は狭窄群において有意に高値を示した. 心臓カテーテル検査における左室造影での左室駆出率および心エコー図上のLVSVIには有意差は認められなかったのに対して, 狭窄群では左室拡張末期圧は有意に上昇しており(9.2 \pm 5.3 vs 6.4 \pm 3.4 mmHg , $p < 0.05$), 心エコー図上のE/A比は有意に低下していた(0.78 \pm 0.23 vs 0.88 \pm 0.25 , $p < 0.05$). さらに, 冠動脈狭窄の有無についてのロジスティック回帰分析では, BNPと左室拡張末期圧のみが, 年齢, 収縮期血圧, 左室駆出率, E/A比とは独立した関連性を認めた($p = 0.007$, $p = 0.05$; Table 3).

つぎに, BNPは冠動脈狭窄の予測因子となりうるかについて検討した. BNP > 20 pg/mlを陽性とした場合, 今回の対象症例における75%以上の冠動脈狭窄検出の感度は79%で, 特異度は61%となった($p < 0.005$; Fig. 1 - A). 特異度が低値となった背景として, 非狭窄群である61例中, 37例がBNP ≤ 20 pg/mlであったこと, 24例がBNP > 20 pg/mlであった. そこで, 両者の臨床的特徴の相違を比較したところ, 年齢にのみ有意差が認められた(68.4 \pm 8.5 vs 60.0 \pm 9.4歳 , $p < 0.05$; Table 4). したがって, 65歳未満の比較的若年者を対象として, 同様にBNP > 20 pg/mlを陽性とした場合での75%以上の冠動脈狭窄検出の感度, 特異度を検討したところ, それぞれ78%, 82%となった($p < 0.005$; Fig. 1 - B).

さらに, 慢性完全閉塞のない場合におけるBNPと冠動脈狭窄の関連性を検討するため, 狭窄群のうち慢性完全閉塞の6例を除いた群と非狭窄群の比較を行ったが, 前者において, BNP, 左室拡張末期圧ともに有意な上昇が示された(22.1 \pm 21.6 vs 44.0 \pm 43.2 pg/ml ,

A	BNP > 20 (pg/ml)		BNP ≤ 20 (pg/ml)	
	CS(+)	CS(-)	CS(+)	CS(-)
	31	8	7	2
	24	37	6	27
	55	45	13	29
				42

• Sensitivity 79%
 • Specificity 61%
 p < 0.005

B	BNP > 20 (pg/ml)		BNP ≤ 20 (pg/ml)	
	CS(+)	CS(-)	CS(+)	CS(-)
	7	2	9	
	6	27	33	
	13	29	42	

• Sensitivity 78%
 • Specificity 82%
 p < 0.005

Fig. 1 Prognostic values of brain natriuretic peptide (> 20 pg/ml) for the diagnosis of coronary stenosis ≥ 75% in this group (A) and for the diagnosis of coronary stenosis ≥ 75% in younger patients (age < 65 years, n = 42; B). Abbreviations as in Tables 1, 2.

Table 4 Characteristics of the patients without coronary stenosis ≥ 75%

	BNP > 20 (pg/ml)	BNP ≤ 20 (pg/ml)
Male/female	12/12	15/22
Age (yr, mean ± SD)	68.4 ± 8.5*	60.0 ± 9.4
Range (yr)	48 - 81	37 - 77
Hypertension (%)	37.5	40.5
Hyperlipidemia (%)	41.7	40.5
DM or IGT (%)	25.0	18.9
Smoking history (%)	20.8	27.0
LVER (%)	72.7 ± 7.6	73.0 ± 6.7
LVEDR (mmHg)	6.9 ± 4.6	6.0 ± 2.4
SBR (mmHg)	128.1 ± 19.2	120.0 ± 17.8
E/A	0.90 ± 0.25	0.87 ± 0.25
LVSVI (ml/m ²)	50.1 ± 10.2	53.2 ± 9.4

Continuous values are mean ± SD. *p < 0.05 vs BNP ≤ 20 (pg/ml)

Abbreviations as in Tables 1, 2.

p < 0.01; 6.4 ± 3.4 vs 9.1 ± 5.2 mmHg, p < 0.01).

考 察

BNPは、種々の循環器疾患で上昇することがこれまで判明している。とりわけ虚血性心疾患に関しては、とくに急性心筋梗塞、急性冠症候群においてその初期における長期予後の判定に有用であることがすでに報告されているが、冠動脈狭窄の有無の診断目的で有用であるとの報告はない。吉村⁸⁾は、安定労作性狭心症例では、左心機能障害がない限り、BNPは上昇しないと述べている。同様にKikutaら²⁾も、不安定狭心症では安定労作狭心症や正常者に比べて、BNPは有意に上昇したと報告しており、いずれも冠動脈狭窄の診

断における有用性は示唆していない。しかし、本研究では、慢性完全閉塞を伴わなくても冠動脈狭窄を有する場合は、BNPは有意に上昇する可能性があることが示唆された。TateishiらとKyriakidesらはPTCA 24時間後のBNPが上昇したことから、一過性の心筋虚血によってもBNPが上昇しうることを報告している^{9,10)}が、このことから、一過性の心筋虚血であってもBNPを上昇させる機序がありうると思われる。

しかし、冠動脈狭窄の診断における意義となると、BNP > 20 pg/mlを陽性とした場合、75%以上の冠動脈狭窄検出の感度は79%で、特異度は61%であった。現在のところ、冠動脈狭窄の有無を診断する検査としては、負荷心電図、負荷心筋シンチグラフィ、負荷心エコー図法が一般的に用いられているが、中でもとりわけ簡便に行うことが可能な2段階試験ダブル負荷を用いた場合は、過去の報告では75%以上の冠動脈狭窄に対し、0.05 mVの下降が感度86%、特異度73%、0.1 mVの下降が感度77%、特異度83%と報告されている¹¹⁾。これらと比較すると、BNPの冠動脈狭窄に対する診断精度は不十分と考えられた。とりわけ今回の研究では、BNP > 20 pg/mlを陽性とした場合の特異度は、61%と低値を示した。

つぎに非狭窄群における臨床的特徴を検討した。結果としてBNP > 20 pg/mlを示した群はBNP ≤ 20 pg/mlであった群と比較して、性別、冠危険因子、左室駆出率、左室拡張末期圧、E/A比、LVSVIに有意差は認められず、年齢のみに有意差があった。そこで、65歳未満の非高齢者を対象として、同様にBNP > 20 pg/mlを陽性として冠動脈狭窄75%以上の感度、特異度を検討したところ、それぞれ78%、82%と、特異度は高い値を示した。したがって、高齢者では冠動脈狭窄が

なくても、BNPの上昇をきたしうるため、BNPから冠動脈狭窄の有無を予測することは困難であると考えられた。すなわち、BNPは安定狭心症でも上昇しうるが、それは心不全や急性心筋梗塞などと比較して非常に低いレベルにとどまるため、高齢者ではその微量な変化を捉えにくいと考えられた。これまでも正常者における年齢とBNPの関連性については数多くの報告があり、佐山ら¹²⁾は、収縮機能正常、洞調律、腎機能正常、左室肥大なしの群でも加齢に伴ってBNPが上昇していることを指摘し、その原因として高齢者に一般的に認められる拡張機能障害を挙げている。

一方、今回の結果では、冠動脈に有意狭窄が認められる場合、左室拡張末期圧が有意に上昇しており、加えて心エコー図上のE/A比も有意に低下していた。しかし、左室造影での左室駆出率においては有意差は認められなかった。このことから、冠動脈狭窄に伴い、左室収縮能障害は生じなくても左室拡張能障害が生じ、BNP上昇の原因となっている可能性が考えられた。ただし、ここでの拡張能障害が、心筋虚血によるものかは明らかではない。事実、冠動脈狭窄を有する群では、高血圧の有病率が有意に高値であり、冠動脈狭窄に伴うBNPの上昇は、冠危険因子としての高血圧による後負荷の増大を反映したものである可能性も考えられる。冠動脈狭窄に伴いBNPが上昇した理由が一過性心筋虚血にあるとするならば、少なくとも再灌流療法を行った症例においてBNPが改善したことが示される必要があり、加えて一過性心筋虚血におけるBNP上昇の機序を証明する基礎的研究が必要であると考えられる。

本研究の限界点

本研究の限界として、BNPの測定が1回のみであり、再現性の有無が明確でないという問題点が挙げられる。また、今回の研究では視覚的に狭窄度を評価しており、狭窄度の正確性について疑問を指摘されると考えられる。しかし、定量的冠動脈解析にも数々の限界があることがすでに知られている。加えてDanchinら¹³⁾は、検者の熟練により狭窄度は視覚的に十分評価しうることを示している。さらに、狭窄が冠循環に与える影響を評価するため、冠動脈ドップラーカテーターを用いた冠血流予備能の評価も必要と思われる。しかし、冠血流予備能と狭窄度の関連性についてはすでに既知のとおりであり¹⁴⁾、狭窄度からおおよその評価は可能であると考えられる。

そのほか、今回の研究における対象症例における診断精度と、前述の2段階試験ダブル負荷の診断精度を比較することは、おのおの対象症例の検査前確率が異なるという点からは厳密には比較できない。すなわち同一対象者において、既知の虚血性心疾患の診断法とBNPを比較する研究が必要であり、外来診療などにおける初期診断の指標として有用であるかの判断には、さらなる検討が必要と考えられる。

結 論

冠動脈狭窄を有する症例におけるBNPおよびそのほかの臨床的特徴を検討した。冠動脈狭窄を有する症例でのBNPおよび左室拡張末期圧の有意な上昇が示され、とくに比較的若年層においては、BNPは冠動脈狭窄を予測する有用な指標となりうると思われた。

要 約

目的: 冠動脈狭窄の予測における脳性Na利尿ペプチド(BNP)の有用性を検討する。

方法: 虚血性心疾患が疑われ新規に冠動脈造影を行った症例中、心エコー図上のE/A比が測定可能であり、他の心疾患(心不全、心筋症、3度以上の弁膜症、洞不全症候群)のない連続100例(男性48例、女52例、平均年齢 65.8 ± 9.9 歳)。AHA分類上75%以上の冠動脈狭窄の有無、左室造影における左室駆出率、左室拡張末期圧、心エコー図上のE/A比、左室拍出量指数とBNPの関連性を検討した。

結果: 39例(39%)に少なくとも1ヵ所以上の冠動脈狭窄があり、そのうち6例(6%)が慢性完全閉塞であった。冠動脈狭窄群(39例)ではBNPおよび左室拡張末期圧は非冠動脈狭窄群と比べて有意に高値を示した(50.7 ± 48.5 vs 22.1 ± 21.6 pg/ml, $p < 0.05$; 9.2 ± 5.3 vs 6.4 ± 3.4 mmHg, $p < 0.05$)。冠動脈狭窄の有無についてのロジスティック回帰分析ではBNPと左室拡張末期圧のみが、年齢、

収縮期血圧，左室駆出率，E/A比とは独立した関連性が認められた($p = 0.007$ ， $p = 0.05$)。BNP > 20 pg/mlを陽性とした場合では，冠動脈狭窄に対する感度が79%，特異度が61%($p < 0.005$)であった。また，非冠動脈狭窄群(61例)において，BNP > 20 pg/mlを示した群はBNP ≤ 20 pg/mlであった群に比べて，有意に高齢であった(68.4 ± 8.5 vs 60.0 ± 9.4 歳， $p < 0.05$)ことから，65歳未満(42例)に限って同様の検討をしたところ，感度が78%，特異度が82%($p < 0.005$)となった。さらに，冠動脈狭窄群のうち慢性完全閉塞であった6例を除いて(33例)，同様の比較をしたが，やはりBNP，左室拡張末期圧ともに有意な上昇が示された(22.1 ± 21.6 vs 44.0 ± 43.2 pg/ml， $p < 0.01$ ； 6.4 ± 3.4 vs 9.1 ± 5.2 mmHg， $p < 0.01$)。

結 論：とくに比較的若年層においては，BNPは冠動脈狭窄を予測する有用な指標となりうる。

J Cardiol 2004 Mar; 43(3): 117 - 122

文 献

- 1) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; **332**: 78 - 81
- 2) Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, Kugiyama K, Ogawa H, Okumura K, Ogawa Y, Nakao K: Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996; **132**: 101 - 107
- 3) de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1014 - 1021
- 4) White M, Rouleau JL, Hall C, Arnold M, Harel F, Sirois P, Greaves S, Solomon S, Ajani U, Glynn R, Hennekens C, Pfeffer M: Changes in vasoconstrictive hormones, natriuretic peptides, and left ventricular remodeling soon after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; **142**: 1056 - 1064
- 5) Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, Daikoku S, Matsumoto T, Miyazaki S, Matsuoka H, Takishita S, Kangawa K, Matsuo H, Nonogi H: Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; **135**: 21 - 28
- 6) Crilley JG, Farrer M: Left ventricular remodeling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart* 2001; **86**: 638 - 642
- 7) Guidelines Subcommittee : 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; **17**: 151 - 183
- 8) 吉村道博: 心負荷のマーカーとしてのANP, BNP. *in* 心筋障害と心筋/血管マーカー(清野精彦 編). *メジカルレビュー*, 東京, 2002; pp 132 - 138
- 9) Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T: Transient increase in plasma brain(B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; **23**: 776 - 780
- 10) Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DT: Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; **23**: 285 - 288
- 11) Cohn PF, Vokonas PS, Herman MV, Gorlin R : Postexercise electrocardiogram in patients with abnormal resting electrocardiograms. *Circulation* 1971; **43**: 648 - 654
- 12) 佐山晴美, 中村保幸, 齊藤 昇: 血漿ANP, BNP濃度に影響を与える因子についての検討. *日老医誌* 1998; **35**: 851 - 857
- 13) Danchin N, Juilliers Y, Foley D, Serruys PW: Visual versus quantitative assessment of the severity of coronary artery stenoses: Can the angiographer's eye be reeducated? *Am Heart J* 1993; **126**: 594 - 600
- 14) Mechem CJ, Kern MJ, Aguirre F: Safety and outcome of angioplasty guidewire Doppler instrumentation in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *Circulation* 1992; **86**(Suppl): - 323(abstr)