糖尿病性・非糖尿病性慢性腎不全血液透析患者 における左室肥大の差異

西村 真人^{*1} 橋本 哲也^{*2} 小林 裕之^{*2} 福田 豊史^{*2}
沖野 功次^{*3} 山本 則之^{*2} 中村 直登^{*4} 吉川 敏一^{*4}
小野 利彦^{*2}

桃仁会病院循環器科^{*1} 同泌尿器科^{*2} 同外科^{*3} 京都府立医科大学第1内科^{*4}

key words : 左室肥大, 血液透析, BNP, 心筋リモデリング, 心不全

〈要旨〉

目的：慢性腎不全による維持血液透析例の左室肥大の成因について、糖尿病（DM）罹患の有無の観点から臨床的に検討した。対象と方法：維持血液透析患者 486 例（DM 145 例，非 DM 341 例）を対象に、透析前に心臓超音波検査を施行し、心機能とともに心室中隔径（IVST）、相対的左室壁厚（rLVWT）、左室重量係数（LVMI）を計測した。透析施行直前のヘマトクリット値、血漿 BNP 濃度、血漿アルドステロン濃度を測定し、左室肥大との関係を検討した。結果：非 DM 例では、左室壁ストレスの指標である血漿 BNP 濃度は、LVMI ($r=0.245$, $p=0.0001$)、IVST ($r=0.250$, $p=0.0001$)、rLVWT ($r=0.149$, $p=0.006$) と正相関を示した。LVMI は、透析前後の平均血圧および脈圧、IVST ならびに rLVWT は、透析前後の脈圧と正相関を示した。DM 例では、LVMI、IVST、rLVWT のいずれも血漿 BNP 濃度、透析前後の血圧・脈圧値との関連はなかった。非 DM・DM 例ともに、ヘマトクリット値、血漿アルドステロン濃度は左室肥大の指標との関連を認めなかった。結論：非 DM 性透析患者では持続的な容量・圧負荷による左室壁ストレス増加に対して左室心筋リモデリングによる代償性の左室肥大を生じる。DM 性透析患者では、左室肥大は圧・容量負荷とは関係なく生じ、左室壁ストレスに対する心筋リモデリング・代償性左室肥大の機構に障害がある可能性がある。

Differences in left ventricular hypertrophy between diabetic and non-diabetic maintenance hemodialysis patients

Masato Nishimura^{*1}, Tetsuya Hashimoto^{*2}, Hiroyuki Kobayashi^{*2}, Toyofumi Fukuda^{*2}, Koji Okino^{*3}, Noriyuki Yamamoto^{*2}, Naoto Nakamura^{*4}, Toshikazu Yoshikawa^{*4}, Toshihiko Ono^{*2}
Division of Cardiovascular Medicine^{*1}, Division of Urology^{*2}, Division of Surgery^{*3}, Toujinkai Hospital ; First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine^{*4}

We investigated possible differences in left ventricular hypertrophy (LVH) between hemodialysis patients with or without diabetes mellitus. Left ventricular mass index (LVMI), interventricular septal wall thickness (IVST), and relative left ventricular wall thickness (rLVWT) were measured in 486 subjects receiving maintenance hemodialysis in Toujinkai Hospital (diabetic, $n=145$, non-diabetic, $n=341$) using ultrasonic echocardiography before hemodialysis. Blood was collected before the start of hemodialysis, and hematocrit values and plasma concentrations of aldosterone and B-type natriuretic peptide (BNP), a humoral parameter indicating left ventricular wall stress, were measured by RIA or ELISA methods. In non-diabetic subjects, plasma BNP concentration showed a positive correlation with LVMI ($r=0.245$, $p=0.0001$), IVST ($r=0.250$, $p=0.0001$), or rLVWT ($r=0.149$, $p=0.006$). LVMI was positively correlated with mean blood pressure and pulse pressure before and after dialysis; IVST and rLVWT were positively correlated with pulse pressure before and after dialysis. In contrast, factors investigated in this study, including plasma concentrations of BNP and aldosterone, hemato-

crit, mean blood pressure or pulse pressure, were not associated with LVMI, IVST or rLVWT in diabetic subjects. Plasma BNP concentration was positively correlated with end-systolic or end-diastolic left intraventricular dimensions in diabetic subjects, but not in non-diabetic subjects. In non-diabetic hemodialysis patients, increased stress caused concentric LVH via myocardial remodeling ; however, this left ventricular wall remodeling induced by either volume or pressure overload which may be a compensatory mechanism against left ventricular overload appears to be impaired in diabetic hemodialysis patients.

緒 言

慢性血液透析患者の高齢化とともに、透析患者の死因に占める循環器系疾患の重要性はますます大きくなってきている。なかでも心不全は致死的な場合もあり透析患者の循環器系合併症のなかでも最も重要なものの一つである¹⁾。心肥大、特に左心室の肥大は拡張性および収縮性左室機能障害を惹起しやすく、心不全の独立した危険因子の一つである²⁾。左室肥大は、左室重量増加を意味し、左室壁厚の増加を伴う求心性肥大と左室壁厚の増加は伴わずに左室が拡大する遠心性肥大とに二分される。長期血液透析患者の剖検心の検索では74%に左室肥大を認め、そのうち約8割が求心性肥大とされている³⁾。組織学的には、心筋細胞の肥大、変性、融解消失化、間質および血管周囲の線維化などの不全心と同様の所見がみられる。血液透析患者では、透析間の体重増加、シャントによる前負荷の増加、高血圧・末梢循環不全による後負荷の増加など、持続的な左心室への容量・圧負荷の状態にある。過剰な左室壁へのストレスに対して、心筋細胞の肥大や線維芽細胞の増殖が生じ、代償性に左室の壁厚を増加させる左室心筋リモデリングにより対応しようとするが⁴⁾、左室への負担が続くと左室は拡大しはじめ、最終的には心不全に至る^{5,6)}。左室肥大の改善は、血液透析患者の心不全死予防のために重要である。

今回、慢性腎不全の原因として増加しつつある糖尿病罹患の有無により、慢性血液透析患者の左室肥大に影響する因子ならびに左室心筋リモデリングに差異があるか否かという点に着目し、臨床的に検討した。

I. 対象と方法

維持血液透析開始後6か月以上経過している非糖尿病性慢性腎不全（糖尿病性腎症を慢性腎不全の原因としない）透析患者341例ならびに糖尿病性慢性腎不全（糖尿病性腎症を慢性腎不全の原因とする）透析患者145例を対象とした。なお、臨床的にNYHAⅢ度以上

の心不全を呈している症例、ならびに²⁰¹Tl心筋血流シンチグラムおよび¹²³I-BMIPP 脂肪酸代謝心筋シンチグラムにて明らかな欠損像を呈した例、もしくは冠動脈造影検査にて75%以上の有意の狭窄・閉塞病変を認めた例は対象より除外した。透析前に心臓超音波検査を施行し、左室肥大の指標として、心室中隔径、相対的左室壁厚（2×左室後壁厚/左室拡張末期径）、左室重量係数⁷⁾、ならびに左室内径短縮率、左室流入血流速E/A比などの心機能を計測した。透析開始直前に5mL採血し、ヘマトクリット値、血漿アルドステロン濃度、血漿B型Na利尿ペプチド（BNP）濃度の測定に供した。アルドステロン濃度はRIA法で、BNP濃度はELISA法を用いて測定した。なお血漿インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）値はELISA法にて測定し、心臓超音波検査施行日より2か月以内の測定値を用いた。血漿中のアルドステロン、BNP、iPTH濃度の測定は衛生検査所エスアールエスに依頼した。血漿アルドステロン、血漿BNP濃度のintra-assay variationおよびinter-assay variationは、各々4.7%、4.5%、ならびに5.3%、5.9%であった。血圧値は、体重減少がほぼ同一で心臓超音波検査施行日を含む過去3回（3週間以内）の透析時の血圧値を平均したものをを用いた。対象例における各種降圧薬の使用頻度は、非糖尿病例でCa拮抗薬35%、アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害薬6%、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬8%、β受容体遮断薬8%、α₁受容体遮断薬11%であり、糖尿病例ではCa拮抗薬36%、アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害薬8%、アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬8%、β受容体遮断薬7%、α₁受容体遮断薬10%であり、心機能に影響する薬剤の使用分布は非糖尿病・糖尿病例間に明らかな差異はなかった。測定結果は、mean±SEM値で示し、各群間の統計学的有意差の検討には一元分散分析を用い、p<0.05をもって有意とした。左室肥大に対する各種因子の寄与度検定には多重回帰分析を用いた。

II. 結 果

表 1 に、非糖尿病性透析群 341 例、糖尿病性透析群 145 例の臨床的背景を示す。非糖尿病群に比して糖尿病性透析群で透析期間が短く、左室重量係数および心室中隔径が大である以外は、平均年齢、心胸比、透析前後の脈圧・平均血圧、ヘマトクリット値、血漿アルドステロン、BNP、iPTH の各濃度、相対的左室壁厚、左室拡張・収縮末期径、左室内径短縮率、ならびに左室流入血流速 E/A 比は両群間に差異はなかった。

非糖尿病例では、左室肥大の指標である左室重量係数、心室中隔径、相対的左室壁厚は、いずれも血漿 BNP 濃度と正の相関を示した(図 1)。加えて、左室重量係数は、透析前平均血圧($r=0.123$, $p=0.023$, $n=341$)、透析後平均血圧($r=0.236$, $p=0.0001$, $n=341$)、透析前脈圧($r=0.183$, $p=0.0007$, $n=341$)、透析後脈圧($r=0.246$, $p=0.0001$, $n=341$)と正相関、心室中隔径は、透析前脈圧($r=0.273$, $p=0.0001$, $n=341$)、透析後脈圧($r=0.193$, $p=0.0003$, $n=341$)と正相関、相対的左室壁厚は、透析前脈圧($r=0.170$, $p=0.002$, $n=341$)、透析後脈圧($r=0.099$, $p=0.068$, $n=341$)と正相関を示した。なお、ヘマトクリット値は左室重量係数($r=0.075$, $p=0.197$, $n=299$)、心室中隔径($r=$

0.071 , $p=0.220$, $n=299$)、相対的左室壁厚($r=0.046$, $p=0.429$, $n=299$)のいずれとも相関を示さなかった。また、透析期間は血漿 BNP 濃度ならびに左室肥大の

表 1 非糖尿病性および糖尿病性血液透析対象例の臨床的背景

	非糖尿病性	糖尿病性	<i>p</i>
男性, 女性 (名)	195, 147	85, 60	
平均年齢 (歳)	61±0.7	63±1.0	NS
透析期間 (月)	138±5.4	74±5.0	<0.01
心胸比 (%)	52±0.3	52±0.4	NS
透析前脈圧 (mmHg)	67±0.8	68±1.5	NS
透析後脈圧 (mmHg)	67±0.9	67±1.5	NS
透析前平均血圧 (mmHg)	96±0.7	96±1.2	NS
透析後平均血圧 (mmHg)	85±0.8	83±1.1	NS
ヘマトクリット値 (%)	32±0.2	32±0.3	NS
血漿 Ald 濃度 (pg/mL)	190±16.4	141±17.4	NS
血漿 BNP 濃度 (pg/mL)	427±20.1	455±37.7	NS
血漿 iPTH 濃度 (pg/mL)	279±15.5	275±24.9	NS
左室心筋重量係数 (g/m ²)	130±2.9	144±4.9	<0.05
心室中隔径 (mm)	11.1±0.18	11.9±0.30	<0.05
相対的左室壁厚	0.39±0.008	0.39±0.011	NS
左室拡張末期径 (mm)	49±0.4	49±0.6	NS
左室収縮末期径 (mm)	31±0.5	32±0.7	NS
左室内径短縮率 (%)	37±0.5	36±0.9	NS
左室流入血流速 E/A 比	0.70±0.015	0.73±0.022	NS

Ald: aldosterone, BNP: B-type natriuretic peptide, iPTH: intact parathyroid hormone, NS: non specific; $p \geq 0.05$, 数値は mean±SEM.

図 1 非糖尿病性血液透析患者 (A) ならびに糖尿病性血液透析患者 (B) の血漿 BNP 濃度と左室重量係数 (LVMI), 心室中隔径 (IVST), 相対的左室壁厚 (rLVWT) との関係

表 2 非糖尿病性、糖尿病性血液透析対象例における左室肥大に対する各種因子の寄与度

	非糖尿病				糖尿病			
	左室心筋重量		心室中隔径		左室心筋重量		心室中隔径	
	rc	p	rc	p	rc	p	rc	p
年齢	-0.060	0.409	0.088	0.259	-0.097	0.433	0.106	0.413
性別	0.323	<0.0001	0.096	0.163	0.181	0.109	0.047	0.689
透析期間	0.050	0.437	-0.048	0.490	-0.150	0.182	-0.041	0.726
喫煙習慣	0.060	0.358	0.120	0.090	0.144	0.229	0.075	0.548
脈圧（透析前）	0.058	0.518	0.129	0.182	0.081	0.627	0.061	0.728
脈圧（透析後）	0.101	0.281	0.074	0.467	-0.177	0.319	-0.123	0.509
平均血圧（透析前）	-0.077	0.381	0.074	0.437	0.022	0.895	-0.007	0.968
平均血圧（透析後）	0.215	0.021	-0.108	0.281	0.063	0.721	0.057	0.757
ヘマトクリット値	0.008	0.891	-0.013	0.843	0.144	0.959	-0.067	0.558
血漿 PTH 濃度	0.014	0.809	0.062	0.329	0.083	0.448	0.138	0.227
血漿 BNP 濃度	0.281	<0.0001	0.229	0.001	0.104	0.331	-0.115	0.306
血漿 Ald 濃度	0.045	0.459	0.081	0.213	-0.033	0.774	-0.054	0.652

rc : standard regression coefficient, PTH : parathyroid hormone, BNP : B-type natriuretic peptide,
Ald : aldosterone.

指標のいずれとも相関はなかった。

多重回帰分析による非糖尿病性透析例における左室肥大に寄与する因子の検討では、性差と血漿 BNP 濃度、続いて透析後の平均血圧値が左室重量係数に強く関連していた（表 2）。性差では女性に比して男性で左室重量係数が大であったが（ $111.6 \pm 3.7 \text{ g/m}^2$ [n=147] vs. $144.5 \pm 4.0 \text{ g/m}^2$ [n=194], $p < 0.01$ ），左室重量係数と血漿 BNP 濃度との正相関は、男性（ $r = 0.276$, $p = 0.0001$, $n = 194$ ）ならびに女性（ $r = 0.283$, $p = 0.0005$, $n = 147$ ）の両者において認められた。また、心室中隔径には血漿 BNP 濃度が最も寄与していたが（表 2），今回検討したなかでは相対的左室壁厚に有意に寄与する因子は認められなかった。

一方、糖尿病例では、血漿 BNP（図 1）・アルドステロン濃度、透析前後の平均血圧・脈圧値、ヘマトクリット値を含めて、左室肥大の指標である左室重量係数、心室中隔径、相対的左室壁厚と有意に関連する因子はなく、また多重回帰分析においても有意に寄与する因子は認められなかった（表 2）。また、透析期間は、血漿 BNP 濃度ならびに左室肥大の指標のいずれとも相関はなかった。

平均 HbA1c 値は $6.2 \pm 0.11\%$ ，インスリン使用は 145 例中 53 名であった。HbA1c 値と左室重量係数、心室中隔径、相対的左室壁厚との間に関連はなく、インスリン投与例・非投与例間においても、左室肥大の指標に差異はなかった。

左室収縮能の指標の一つである左室内径短縮率は非糖尿病例（ $r = -0.289$, $p = 0.0001$, $n = 341$ ），糖尿病例（ $r = -0.172$, $p = 0.038$, $n = 145$ ）ともに左室重量係数と負の相関を認めた。左室拡張能の指標の一つで

ある左室流入血流速 E/A 比は、非糖尿病例では心室中隔径（ $r = -0.165$, $p = 0.0024$, $n = 337$ ），相対的左室壁厚（ $r = -0.117$, $p = 0.032$, $n = 337$ ）と負の相関を認めたが、糖尿病例では心室中隔径・相対的左室壁厚ともに左室流入血流速 E/A 比との間に相関はみられなかった。また、左室流入血流速 E/A 比は、非糖尿病例では透析期間と正の相関を認めたが（ $r = 0.193$, $p = 0.0004$, $n = 337$ ），糖尿病例では両者間に相関関係は全くみられなかった。なお、糖尿病例では、左室流入血流速 E/A 比は心胸比と有意の負の相関を示したが（ $r = -0.214$, $p = 0.0098$, $n = 145$ ），非糖尿病例では両者間に相関はなかった。

糖尿病例では、左室拡張末期径・収縮末期径はともに血漿 BNP 濃度と有意の正相関を、左室内径短縮率は負の相関を示した（図 2）。一方、非糖尿病例では、左室内径と血漿 BNP 濃度との間に関連はなく、左室内径短縮率と血漿 BNP 濃度との間には弱い正相関を認めたが糖尿病例に比して弱いものであった（図 2）。

III. 考 察

今回の成績から、非糖尿病性透析例では、左室重量係数と心室中隔径の増加、すなわち求心性左室肥大に、血漿 BNP 濃度と透析前後の血圧・脈圧値が関連し、特に左室重量係数は女性に比して男性で大であることを認めた。それに比べて糖尿病性透析例では、血漿 BNP 濃度、透析前後の血圧・脈圧値を含めて、左室肥大に関連する因子は見出し得なかった。また、左室重量係数ならびに心室中隔径はともに非糖尿病例に比して糖尿病例で大きかった。非糖尿病・糖尿病例間に

図2 非糖尿病性血液透析患者 (A) ならびに糖尿病性血液透析患者 (B) の血漿 BNP 濃度と左室拡張末期径 (LVIDd), 左室収縮末期径 (LVIDs), 左室内径短縮率 (%FS) との関係

において、透析期間に有意の差異があったが、非糖尿病・糖尿病例ともに血漿 BNP 濃度ならびに左室肥大の指標と透析期間との間に全く関連を認めなかった。このため、透析期間による影響がある可能性は完全には否定できないが、今回認められた非糖尿病・糖尿病患者間の心肥大の差異については、透析期間の差はあまり関係していないものと考えられる。以上より、維持血液透析例の左室肥大に関連する因子は腎不全の原疾患となる糖尿病の有無により異なっている可能性がある。

非糖尿病性透析例では、左室拡張末期圧を反映し左室壁ストレスの体液性指標とされる血漿 BNP 濃度^{8~10)}ならびに透析前後の血圧・脈圧値が左室肥大の指標と関連したことから、左心室への容量・圧負荷による持続的な左室壁ストレス増加が左室肥大に関与していると考えられる。心筋への機械的伸展負荷は、心筋細胞の蛋白リン酸化酵素である C キナーゼを活性化し¹¹⁾、心筋内での蛋白合成を促進し、心筋細胞肥大に働く^{12,13)}。また、心筋の伸展負荷により心筋細胞から分泌されたアンジオテンシン II^{14~16)}、エンドセリン-1^{17~19)}がオートクリン/パラクリン因子として作用し MAP キナーゼの活性化を生じ、心筋細胞肥大に働く。また、アンジオテンシン II、エンドセリン-1 はともに線維芽細胞の増殖に関与することから^{15,18)}、伸展負荷

により心筋細胞より分泌されたこれらのペプチドが線維芽細胞増殖を介して心筋の線維化に影響しているものと考えられる。このように、圧・容量負荷により左室壁ストレスが増加している非糖尿病性透析例では、心筋細胞肥大・線維化などの左室心筋リモデリングを介して左室壁厚を増し、増大した左室壁ストレスに代償性に対応しているものと想定される。

一方、先に述べたように、糖尿病性透析例では左室肥大の指標はいずれも血漿 BNP 濃度、血圧・脈圧値とは関連していなかった。糖尿病性透析例の左室肥大の発症成因に血圧・脈圧増加などを含む左室壁ストレスの増加が関与している可能性は充分にあると思われるが、少なくとも今回の成績からは糖尿病性透析例の左室肥大の維持に左室壁ストレス増加が必ずしも関連していない可能性がある。糖尿病例においては、血漿 BNP 濃度は左室拡張末期径・収縮末期径と正相関、左室収縮能の指標である左室内径短縮率と強い逆相関を示した。血漿 BNP 濃度が左室重量係数と関連しなかったことと併せ考えると、糖尿病性透析例では、左室への容量・圧負荷増大が持続した場合、心筋リモデリングによる代償性の左室心筋肥厚が生じず、そのため増大した左室壁ストレスを軽減し得ず、左心室拡大・収縮能低下に至る可能性も考えられる。

左室拡張能の指標の一つである左室流入血流速 E/

A 比は、非糖尿病性透析例で左室壁厚と負の相関を示したが、糖尿病性透析例では相関を認めなかった。両群間における透析期間の差異が影響している可能性は否定できないが、透析期間と左室流入血流速 E/A 比との間に非糖尿病例では正相関を認めたのに対して糖尿病例では全く相関関係を認めなかったこと、糖尿病・非糖尿病両群ともに左室壁厚と透析期間との間に関連がなかったことから、透析期間そのものが左室流入血流速 E/A 比と左室壁厚との関係に関与している可能性は低いと思われる。心不全を生じていない場合、左室流入血流速 E/A 比の減少は左室弛緩能低下、左室スティッフネス増加などによる軽度の左室拡張能低下を示すものと考えられるため²⁰⁾、非糖尿病例では左室壁厚の増加は軽度の左室拡張能低下を伴うと思われる。一方、糖尿病例では、左室流入血流速 E/A 比の結果より左室壁厚と左室拡張能は必ずしも関連していないように思われるが、この点については他の左室拡張能の指標とも併せた検討が必要である。

左室肥大に副甲状腺ホルモンが関与しているとの報告があるが²¹⁻²³⁾、今回の検討では、糖尿病・非糖尿病例ともに、左室肥大の指標と血漿 iPTH 濃度との間に有意の関連を認めなかった。その理由の一つとして、本対象例の血漿 iPTH レベルが副甲状腺摘出を必要とするほど高値の例が少なかったことも関与していると考えられるが、明らかではなく今後の検討を要する。また、今回の対象例では、非糖尿病群・糖尿病群間に平均 iPTH 値の差異を認めなかった。糖尿病例の平均血液透析期間が 74 か月と比較的長期であることが一因かもしれないが、詳細は明らかではない。

今回の結果から、非糖尿病性透析例では、圧・容量負荷による左室壁ストレスの増加が持続すると左室心筋リモデリング機構が作動し、求心性左室肥大を助長するものと考えられる。適切なドライウェイトの設定、血圧のコントロールなどにより、透析前の血漿 BNP 濃度が減少するように左室壁ストレスを軽減することにより、左室肥大の程度を改善し得るものと思われる。一方、糖尿病性透析例の左室肥大例では圧・容量負荷による左室壁ストレス増加は必ずしも左室肥大の維持に関与していない可能性が考えられ、左室肥大に関与する臨床因子は今回の研究からは明らかではなかった。糖尿病性透析例では、左室壁ストレスに対する左室心筋リモデリング機構に障害がある可能性があり、代償性の左室肥大を生じないことから容易に左心不全に至る場合もあると想定される。糖尿病性透析例の左室心筋リモデリング、左室肥大については、心不全との関係もふまえて今後の詳細な検討が必要である。

文献

- 1) Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS : Congestive heart failure in dialysis patients : Prevalence, incidence, prognosis, and risk factors. *Kidney Int* 47 : 884-890, 1995
- 2) Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS : The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 117 : 831-836, 1992
- 3) Taniguchi K, Sasaoka T : Myocardial lesions, cardiac function, and arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Jap J Med* 26 : 262-266, 1987
- 4) Morgan HE, Gordon EE, Kita Y, Chua BHL, Russo LA, Peterson CJ, McDermott PJ, Watson PA : Biochemical mechanisms of cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 49 : 533-543, 1987
- 5) Pfeffer MA, Braunwald E : Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 81 : 1161-1172, 1990
- 6) Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, Muffly KE, Clark LC, Reaves PY, Malec KB, McKeown PP, Schocken DD : Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 86 : 426-430, 1992
- 7) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux RB, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ : Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography : American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 2 : 358-367, 1989
- 8) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, Kambayashi Y, Inoue K, Imura H : Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 87 : 1402-1412, 1991
- 9) 中島貞男, 熊谷裕生, 梅田俊一, 河野浩貴, 猿田享男 : 維持透析患者における brain natriuretic peptide の意義. *透析会誌* 30 : 321-327, 1997
- 10) 荒木 勉, 東福要平 : 糖尿病性腎不全血液透析患者における心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチドの臨床的意義. *糖尿病* 40 : 772-782, 1997
- 11) Komuro I, Katoh Y, Kaida T, Shibasaki Y, Kurabayashi M, Hoh E, Takaku F, Yazaki Y : Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 266 : 1265-1268, 1991
- 12) Yamazaki T, Tobe K, Hoh E, Maemura K, Kaida T, Komuro I, Tamemoto H, Kadowaki T, Nagai R, Yazaki Y : Mechanical loading activates mitogen-activated protein kinase and S6 peptide kinase in

- cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 268 : 12069-12076, 1993
- 13) Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, Zou Y, Shiojima I, Mizuno T, Takano H, Hiroi Y, Ueki K, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Yazaki Y : Mechanical stress activates protein kinase cascade of phosphorylation in neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 96 : 438-446, 1995
 - 14) Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S : Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 75 : 977-984, 1993
 - 15) Sadoshima J, Izumo S : Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. *Circ Res* 73 : 413-423, 1993
 - 16) Kojima M, Shiojima I, Yamazaki T, Komuro I, Yunzeng Z, Ying W, Mizuno T, Ueki K, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Yazaki Y : Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 induces regression of hypertensive left ventricular hypertrophy in vivo and inhibits the intracellular signaling pathway of stretch-mediated cardiomyocyte hypertrophy in vitro. *Circulation* 89 : 2204-2211, 1994
 - 17) Ito H, Hirata Y, Hiroe M, Tsujino M, Adachi S, Takamoto T, Nitta M, Taniguchi K, Marumo F : Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 69 : 209-215, 1991
 - 18) Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, Tsujino M, Koike A, Nogami A, Marumo F, Hiroe M : Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* 92 : 398-403, 1993
 - 19) Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Fujisaki H, Adachi S, Akimoto H, Ohta Y, Marumo F : Endothelin ET_A antagonist blocks cardiac hypertrophy provoked by hemodynamic overload. *Circulation* 89 : 2198-2203, 1994
 - 20) Nishimura RA, Tajik AJ : Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease : doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 30 : 8-18, 1997
 - 21) London GM, De Vernejoul M-C, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, London AM, Llach F : Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 32 : 900-907, 1987
 - 22) Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G : A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 14 : 1814-1819, 1994
 - 23) Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim C-M, Kim Y-S, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK : Intravenous calcitriol myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 33 : 73-81, 1999