慢性血液透析患者の左室心筋重量に関係する因子の検討

谷 仲 肇 子 石 光 俊 彦 高 橋 正 樹 南 順 一
小 野 英 彦

獨協医科大学循環器内科

key words: 血液透析, 左室心筋重量, 血圧, アンジオテンシンII, ACE 遺伝子多型

〈要旨〉

慢性血液透析患者において左室心筋重量の増加と関係する因子を検討した。安定した維持血液透析下にあり、虚血性心疾患や心臓弁膜症を合併しない166例(男80例, 女86例, 年齢 56 ± 1 歳)を対象として心エコー検査を行い左室心筋重量係数(LVMI)を算出した。患者の身体所見, 病歴, 一般検査所見とともに, 血漿アンジオテンシンII(AII)濃度およびACE遺伝子型を調査し, LVMIとの関係を検討した。身体所見および背景因子の中では血圧がLVMIと強い相関を示し(収縮期血圧 $r=0.254$, $p=0.001$; 拡張期血圧 $r=0.261$, $p<0.001$), 年齢, 性, Body mass index(BMI), 腎不全の原疾患, 透析年数, 喫煙, 飲酒, 脈拍数, 透析間の体重増加などの項目とLVMIの間には有意な相関は認められなかった。検査所見では血漿AII($r=0.184$, $p=0.020$)が有意に相関し, 肝酵素, BUN, 血清Na, K, Ca, P, ヘマトクリット, β_2 ミクログロブリン, ACE遺伝子型などはLVMIと有意な関係を示さなかった。慢性血液透析患者においては, 血圧がLVMIに影響する主要な因子であり, これとともにレニン-アンジオテンシン系の亢進がLVMIの増加に関係すると推測される。

Analysis of factors influencing the left ventricular mass in chronic hemodialysis patients

Hatsuko Yanaka, Toshihiko Ishimitsu, Masaki Takahashi, Junichi Minami, Hidehiko Ono
Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine, Dokkyo University School of Medicine

Incidences of cardiovascular diseases are increased in hemodialysis patients, and the existence of left ventricular hypertrophy is one of the major risk factors for cardiovascular events. The purpose of this study is to elucidate the factors contributing to the development of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. Left ventricular mass index (LVMI) on echocardiography was measured in 166 chronic hemodialysis patients (80 men, 86 women, age 56 ± 1 years) without ischemic or valvular heart disease, and the correlations with physical and laboratory findings including the renin-angiotensin system were analyzed. Among the physical findings, systolic and diastolic blood pressure strongly correlated with LVMI ($r=0.254$ and $r=0.261$, respectively, $p=0.001$). Factors such as age, duration of dialysis, cause of renal failure and inter-dialysis weight gain did not significantly correlate with LVMI. Regarding laboratory data, plasma angiotensin II (AII) showed positive correlation with LVMI ($r=0.184$, $p=0.02$). However, insertion/deletion (I/D) polymorphism of ACE gene did not significantly affect LVMI (II 152 ± 7 , ID 151 ± 6 , DD 142 ± 9 g/m²), and plasma AII was not significantly different between the genotypes (II 15.8 ± 2.8 , ID 12.4 ± 1.5 , DD 14.8 ± 3.1 pg/mL). It is suggested that blood pressure is an important factor contributing to the increase in LVMI in chronic hemodialysis patients and that activation of the renin-angiotensin system may participate in the development of left ventricular hypertrophy.

緒 言

透析患者においては心血管疾患が感染症とともに死因の中で大きな割合を占めている¹⁾。Framingham 研究²⁾などの疫学的調査により心肥大が心血管疾患発症の主要な危険因子であることが示されているが、透析患者においても左室肥大が存在すると心血管疾患発症のリスクが高く、予後に影響する重要な因子の一つであることが明らかにされている^{3,4)}。特に透析患者においては左室肥大の頻度が高く、心血管疾患の抑制および予後の改善を図る上で心肥大の進展を抑制することが重要であると考えられる。そのためには心筋重量の増加に寄与する因子を同定し、改善することが効果的であると思われる。

心肥大の進展には圧負荷のみならずレニン-アンジオテンシン系などの神経体液性因子が関与することが推定されている。本研究では、慢性血液透析患者においてレニン-アンジオテンシン系を含め左室心筋重量に関係する因子を検討した。

I. 対象および方法

対象は安定した慢性維持血液透析下にあり、弁膜症や虚血性心疾患を合併しない男性 80 例、女性 86 例で、年齢は平均 56±1 歳であった。調査項目は、飲酒、喫煙などの生活習慣、血圧、体重などの身体所見、一般血液検査に加えて、血漿アンジオテンシン II (AII) 濃度の測定およびアンジオテンシン変換酵素 (ACE) の遺伝子型の決定を行った。血圧は各透析前に 10 分間の安静の後に仰臥位にて測定し、2 週間の血圧値の平均を評価に用いた。

透析終了後患者がドライウェイトにある時に、経胸壁心エコー図検査を施行し左室心筋重量係数を計測した。心エコー図の記録には、2.5 MHz の探触子を接続した超音波診断装置 (SSH-260 A, 東芝) を使用した。傍胸骨 M モード像で心室中隔壁厚、左室後壁厚および左室拡張末期径を計測し、Devereux ら⁵⁾の式 (左室心筋重量=0.8[1.04{(心室中隔壁厚+左室拡張末期径+左室後壁厚)³-(左室拡張末期径)³]+0.6) に従い左室心筋重量を計算した。これを体表面積 (m²) で除し、左室心筋重量係数 (LVMI) とした。

透析前、10 分以上の臥位安静の後、静脈側穿刺時に採血し、ただちに氷冷・遠沈して血漿 AII 濃度を既報のラジオイムノアッセイで測定した⁶⁾。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) を用いてゲノム DNA を抽出し、Rigat ら⁷⁾および Shanmugam ら⁸⁾の方法に従い insertion (I) および deletion (D) の ACE 遺伝子型を決定した。

データは平均±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。

II. 結 果

表 1 に対象とした透析患者の身体所見および背景因子を男女別に示した。年齢や透析継続年数に男女差はなかったが、Body mass index (BMI) は男性の方がやや大きく、飲酒や喫煙習慣を持つ者も男性に多く認められた。腎不全の原疾患は、男女とも、60~70%が慢性糸球体腎炎、20~30%が糖尿病性腎症で、有意な違いはなかった。血圧は収縮期血圧が男性の方が高く、

表 1 Clinical characteristics of the study subjects.

	男 (n=80)	女 (n=86)	p 値
年齢 (歳)	55.6±1.3	55.4±1.4	
Body mass index (kg/m ²)	21.3±0.3	20.0±0.3	0.002
原疾患 慢性糸球体腎炎	48 (60.0%)	56 (65.1%)	
糖尿病性腎症	25 (31.2%)	20 (23.3%)	
その他	7 (8.8%)	10 (11.6%)	
透析継続年数 (年)	5.8±0.5	6.9±0.6	
飲酒習慣 (+/-)	26/54	10/76	0.001
喫煙習慣 (+/-)	43/37	9/77	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	159±2	153±2	0.016
拡張期血圧 (mmHg)	82±1	80±1	
脈拍数 (bpm)	77±1	78±1	
透析間体重増加率 (%)	5.3±0.2	5.9±0.2	0.005

(平均±標準誤差)

表 2 Correlations of left ventricular mass index with background characteristics and physical findings.

	相関係数	p 値
年齢	0.039	NS
性	0.011	NS
Body mass index	-0.085	NS
原疾患	-0.023	NS
透析年数	-0.100	NS
飲酒量	0.048	NS
喫煙量	-0.039	NS
収縮期血圧	0.254	0.001
拡張期血圧	0.261	<0.001
脈拍数	-0.013	NS
透析間体重増加率	0.022	NS

表 3 Correlations of left ventricular mass index with laboratory findings.

	相関係数	p 値
ヘマトクリット	0.040	NS
血清 GPT	-0.001	NS
血清アルブミン	0.043	NS
血液尿素窒素	-0.007	NS
血清 Na	0.019	NS
血清 K	0.068	NS
血清 Ca	-0.039	NS
血清 P	-0.039	NS
血清 β_2 ミクログロブリン	0.019	NS
血漿アンジオテンシン II	0.184	0.020
ACE 遺伝子型	-0.051	NS

図 1 Correlation of left ventricular mass index (LVMI) with blood pressure and plasma angiotensin II in patients on chronic hemodialysis.

透析間の体重増加率は女性の方が多かった。

対象とした 166 例のうち 112 例 (67.5%) が利尿薬以外の降圧薬を服用していた。そのうち 46 例 (27.7%) が単剤, 42 例 (25.3%) が 2 剤, 24 例 (14.5%) は 3 剤以上の降圧薬により加療されていた。降圧薬の種類は, Ca 拮抗薬が 102 例 (61.4%) と最も多く, ACE 阻害薬 44 例 (26.5%), α 遮断薬 31 例 (18.7%), β 遮断薬 17 例 (10.2%) がこれに続き, 中枢性交感神経抑制薬などその他の降圧薬が 16 例 (9.6%) に投与されていた。AII 受容体拮抗薬を投与されている症例はなかった。ACE 阻害薬服用群と非服用群の血漿 AII 濃度は, それぞれ 16.8 ± 3.2 pg/mL および 13.4 ± 1.4 pg/mL と有意差は認められなかった。

表 2 に対象とした透析患者の身体所見や背景因子と LVMI との関係を個別に検討した結果を示す。LVMI は収縮期および拡張期血圧と強い相関を示したが, 年齢, BMI, 透析継続年数や透析間の体重増加度との間には有意な相関は認められなかった。

表 3 に各種の検査所見と LVMI との関係を示した。ヘマトクリットや一般血液生化学所見と左室心筋重量の間には有意な相関は認められなかった。レニン-アンジオテンシン系の因子については, 血漿 AII が LVMI と有意な相関を示したが, ACE 遺伝子型は有意な関係を示さなかった。

図 1 の左は横軸に平均血圧, 縦軸に LVMI を, 右は横軸に血漿 AII, 縦軸に LVMI をプロットしたグラフであるが, LVMI は血圧および血漿 AII と有意な相関を示した。

表 4 に LVMI に影響する因子をステップワイズ重回帰分析により解析した結果を示すが, 各種の因子の中で血圧が LVMI と最も強く相関し, 血漿 AII も, 他の因子の影響を補正した後においても, LVMI と有意な相関を示した。

図 2 は対象とした透析患者を ACE 遺伝子型により分け, 血漿 AII 濃度および LVMI を比較したグラフである。血漿 AII 濃度は II 15.8 ± 2.8 , ID 12.5 ± 1.5 ,

表 4 Stepwise multiple regression analysis of factors correlated with left ventricular mass index.

	標準相関係数	p 値
平均血圧	0.285	0.002
血漿アンジオテンシン II	0.179	0.041

DD 14.7 ± 3.0 pg/mL, LVMI は II 152 ± 7 , ID 151 ± 6 , DD 142 ± 9 g/m²といずれも ACE 遺伝子型により有意な違いは認められなかった。

III. 考 察

本研究において、慢性血液透析患者の左室心筋重量に関係する因子を検討した結果、各種の独立変数の中で血圧が LVMI と最も強い相関係数を示した。心エコー図で左室心筋重量を検討した過去の多くの報告では、非腎不全の集団においては血圧が左室心筋重量の増加に寄与する主要な因子であることが多く示されているが^{9,10}、透析患者における血圧と左室心筋重量の関係についての成績は必ずしも一定していない¹¹⁻¹⁴。これには透析患者の血圧が透析間の体重増加の影響を受け変動が大きいことが関与する可能性が考えられる。この点に関しては、携帯式自動血圧計を用いて透析患者の血圧をモニターし、24 時間の平均血圧が左室心筋重量と良い相関をもつことを観察した成績がいくつか示されている^{15,16}。24 時間血圧のモニターを行わなくても、透析前の血圧測定を繰り返し、その平均値が 24 時間血圧と同様に左室心筋重量と良く相関することも報告されている^{17,18}。本研究で用いた血圧値は 2 週間の透析前血圧を平均したものであり、より正確に個体の血圧値を反映していたと考えられる。

これに対し、透析患者の予後と血圧の関係は直線的でなく、高血圧のみならず低血圧も心機能障害の存在を反映し予後不良と関係する因子であることが示されている^{19,20}。特に透析後も高い血圧を呈する場合あるいは透析前に血圧が低値である場合にリスクが増加するようである。

また、透析患者では透析間に体重が変化するため、左室心筋重量との相関を検討する際には、心エコー図を記録する時間により計測値が影響を受ける可能性がある。Harnett ら²¹の検討によれば、透析前後で左室拡張末期径は減少するものの、左室壁厚の増加は有意でなく、結果として左室心筋重量の計算値が減少する傾向を示すことが報告されている。本研究においては心エコー図の記録は透析後ドライウェイト時に行われた

図 2 Plasma angiotensin II (AII) concentration (left panel) and left ventricular mass index (LVMI) (right panel) in chronic hemodialysis patients grouped by ACE genotype.

ため体重の変化による計測値への影響は少ないと思われるが、過去の研究において必ずしも血圧と左室心筋重量の相関が有意でないことには、血圧測定に加え、このような心エコー図記録上の問題が関与する可能性が推測される。

透析患者においては、正常血圧であっても左室肥大を呈する症例があり^{22,23}、心肥大の進展に血圧以外の因子が関与すると推測される。過去の成績では、年齢、ヘマトクリットや透析間の体重増加と左室心筋重量の間に有意な相関が観察されているが^{11,24,25}、本研究においてはこれらの因子の影響は有意ではなく、心肥大との関係については血圧が主要な因子であると思われる。また、貧血の進行に対するエリスロポエチン投与や体重増加に伴う循環血液量の増加は血圧を上昇させる原因となるため、これらの因子も血圧の上昇を介し左室心筋重量の増加に寄与する可能性が考えられる。

心筋重量の増加には圧負荷や容量負荷などの物理的因子の他に、カテコラミン、レニン-アンジオテンシン系などの神経内分泌系や体液性因子が関与することが推定されている。特に AII は、*in vitro* の実験系において、心筋細胞の肥大や間質線維芽細胞の増殖を促進し²⁶⁻²⁹、心肥大の進展に寄与すると考えられる。臨床においても、多くの研究の結果を総合して解析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おり^{30,31}、透析患者においても血圧に影響を与えない用量の ACE 阻害薬の長期投与によって心肥大の退縮が起こることが報告されている³²。さらに透析患者において血漿レニン活性が高値であるほど左室肥大を呈する頻度が高いことが観察されており³³、循環血液中における AII 産生の律速段階がレニン活性に依存する

ことを考慮すると³⁴⁾、本研究において血漿 AII と LVMI の間に血圧とは独立して正相関が認められたことは、透析患者における心肥大進展の病態にレニン-アンジオテンシン系の因子が関与することを支持する成績であると思われる。

各種の降圧薬の中で AII の産生を抑制する ACE 阻害薬は血漿 AII 濃度を低下させるが、長期投与下の高血圧患者においてはエスケープ現象が起こり、血漿 AII 濃度は投与前と変わらないレベルに戻ることが示されている³⁵⁾。本研究の対象者でも、約 1/4 の症例は ACE 阻害薬を服用していたが、その血漿 AII 濃度は非服用群と有意差を示さなかったことから、透析患者においても長期的には ACE 阻害薬に対し血漿 AII 濃度にエスケープが生じることが推測される。

左室心筋重量の増加に遺伝的な素因が影響を及ぼすことは、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^{36,37)}。また、レニン-アンジオテンシン系の因子にはさまざまな遺伝子多型が存在するが、その中で 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注目されており^{38,39)}、心肥大に関しても高血圧患者や冠動脈疾患患者において左室心筋重量と関連を認めた成績が報告されている^{34,40)}。しかし、この ACE 遺伝子型と左室心筋重量の関係については、健常人においては否定的な成績が多く^{10,41,42)}、本研究においても有意な関係は認められなかった。従来の報告^{10,34,43)}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 AII 濃度には遺伝子型による影響は認められていない。心筋組織中の AII 濃度と ACE 遺伝子多型の関係を検討した成績は報告されていないが、心筋組織の ACE 活性は血中と同様に DD 型で上昇していることが示されている⁴⁴⁾。また、近年、ヒトの心臓においては ACE 以外の酵素によっても AII が産生されることが示されており⁴⁵⁾、心肥大の進展と局所のレニン-アンジオテンシン系およびその遺伝子多型との関連についてはさらなる検討が必要であると思われる。

結 論

慢性血液透析患者においては、血圧が LVMI に影響する主要な因子であり、これに加えレニン-アンジオテンシン系の亢進による血中 AII の上昇が、血圧に対する影響とは独立した機序により LVMI の増加に関係すると推測される。

謝辞：本研究にあたり御指導を賜りました獨協医科大学

循環器内科松岡博昭教授に深く御礼申し上げます。

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の実況（1999 年 12 月 31 日現在）。透析会誌 34：1-31, 2001
- 2) 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* 322 : 1561-1566, 1990
- 3) Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, Barre PE : The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 55 : 114-120, 1990
- 4) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE : Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49 : 1379-1385, 1996
- 5) 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* 57 : 450-458, 1986
- 6) 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 32 : 997-1003, 1999
- 7) Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F : PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP 1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 20 : 1433, 1992
- 8) Shanmugam V, Sell KW, Saha BK : Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 3 : 120-121, 1993
- 9) Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP : Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy : prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 108 : 7-13, 1988
- 10) 瀬田 斉, 石光俊彦, 玉野宏一, 高橋正樹, 大類正巳 : 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与する因子の検討. *J Cardiol* 37 : 249-256, 2001
- 11) Washio M, Okuda S, Mizoue T, Kiyama S, Ando T, Sanai T, Hirakata H, Nanishi F, Kiyohara C, Ogimoto I, Yoshimura T, Fujishima M : Risk factors for left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 47 : 362-366, 1997
- 12) de Lima JJ, Abensur H, Krieger EM, Pileggi F : Arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *J Hypertens* 14 : 1019-1024, 1996
- 13) Dahan M, Siohan P, Viron B, Michel C, Paillole C,

- Gourgon R, Mignon F : Relationship between left ventricular hypertrophy, myocardial contractility, and load conditions in hemodialysis patients : an echocardiographic study. *Am J Kidney Dis* 30 : 780-785, 1997
- 14) Covic A, Goldsmith DJ, Georgescu G, Venning MC, Ackrill P : Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 45 : 104-110, 1996
- 15) Erturk S, Ertug AE, Ates K, Duman N, Aslan SM, Nergisoglu G, Diker E, Erol C, Karatan O, Erbay B : Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 2050-2054, 1996
- 16) Cannella G, Paoletti E, Ravera G, Cassottana P, Araghi P, Mulas D, Peloso G, Delfino R, Messa P : Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 58 : 260-268, 2000
- 17) Conion PJ, Walshe JJ, Heinle SK, Minda S, Krucoff M, Schwab SJ : Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7 : 2658-2663, 1996
- 18) Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cottini E, Giacone G, Malatino L : Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients : CREED investigators. *J Hypertens* 17 : 1751-1758, 1999
- 19) Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, Young EW : Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33 : 507-517, 1999
- 20) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P : "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54 : 561-569, 1998
- 21) Harnett JD, Murphy B, Collingwood P, Purchase L, Kent G, Parfrey PS : The reliability and validity of echocardiographic measurement of left ventricular mass index in hemodialysis patients. *Nephron* 65 : 212-214, 1993
- 22) Huting J, Kramer W, Schutterle G, Wizemann V : Analysis of left-ventricular changes associated with chronic hemodialysis. A noninvasive follow-up study. *Nephron* 49 : 284-290, 1988
- 23) Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, Barre PE : The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 55 : 114-120, 1990
- 24) London GM, Fabiani F : Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease. Echocardiographic insights. In "Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia" ed Parfrey PS, Harnett JD, p 117-137, Kluwer Academic, Basel, Switzerland, 1992
- 25) Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS : Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 4 : 1486-1490, 1994
- 26) Dzau VJ : Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 153 : 937-942, 1993
- 27) Kojima M, Shiojima I, Yamazaki T, Komuro I, Zou Z, Wang Y, Mizuno T, Ueki K, Tobe K, Kadowaki T : 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 : 2204-2221, 1994
- 28) Crabos M, Roth M, Hahn AW, Erne P : Characterization of angiotensin II receptors in cultured adult rat cardiac fibroblasts. Coupling to signaling systems and gene expression. *J Clin Invest* 93 : 2372-2378, 1994
- 29) Sadoshima J, Qiu Z, Morgan JP, Izumo S : Angiotensin II and other hypertrophic stimuli mediated by G protein-coupled receptors activate tyrosine kinase, mitogen-activated protein kinase, and 90-kD S6 kinase in cardiac myocytes. The critical role of Ca(2+)-dependent signaling. *Circ Res* 76 : 1-15, 1995
- 30) Dahlof B, Pennert K, Hansson L : Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 5 : 95-110, 1992
- 31) Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A : Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 275 : 1507-1513, 1996
- 32) Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S : Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 30 : 659-664, 1997
- 33) Vlahakos DV, Hahalis G, Vassilakos P, Marathias KP, Geroulanos S : Relationship between left

- ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8 : 1764-1770, 1997
- 34) 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* 38 : 799-810, 1997
 - 35) Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H, Antihypertensive therapy with MK 421 : angiotensin II--renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 4 : 966-972, 1982
 - 36) Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D : Heritability of left ventricular mass : the Framingham Heart Study. *Hypertension* 30 : 1025-1028, 1997
 - 37) 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* 68 : 661-668, 1991
 - 38) 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 Invest Med* 43 : 275-280, 1995
 - 39) 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* 43 : 384-388, 1994
 - 40) 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* 330 : 1634-1638, 1994
 - 41) 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* 9 : 47-51, 2000
 - 42) 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* 12 : 697-704, 1999
 - 43) 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* 21 : 455-460, 1993
 - 44) Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H : Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 92 : 1387-1388, 1995
 - 45) Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A : Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 265 : 22348-22357, 1990