

循環器外来通院患者における Brain Natriuretic Peptide と 心臓超音波検査所見の比較検討

—— BNP と心機能の相関について ——

太田正人¹ 芝田貴裕¹ 小川和男¹
岩上慎也¹ 野尻明由美² 川井真¹

¹東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科（指導：望月正武教授）

²東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

（受付 平成18年8月15日）

INVESTIGATION OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND ECHOCARDIOGRAPHY FINDINGS IN OUTPATIENTS WITH HEART DISEASE

—— CORRELATION BETWEEN BNP LEVEL AND CARDIAC FUNCTION ——

Masato OTA¹, Takahiro SHIBATA¹, Kazuo OGAWA¹,
Shinya IWAGAMI¹, Ayumi NOJIRI², and Makoto KAWAI¹

¹*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine*

²*Department of Clinical Medicine, The Jikei University School of Medicine*

Background: The level of plasma brain natriuretic peptide (BNP) is known to increase as a result of secretion from the left ventricle as heart failure progresses. One report, however, states that 23% of the BNP mRNA exists in the atrium of normal heart. We investigated the plasma BNP levels and echocardiographic findings of outpatients with heart disease in order to clarify the relationship between the plasma BNP level and the progression of heart disease. Methods: 267 patients with no apparent heart failure symptoms (178 male, 89 females; mean age 65.0±11.8 years old; 60 patients with atrial fibrillation and 207 patients with sinus rhythm) but with a plasma BNP level more than 20 pg/ml were selected from outpatients at our hospital between January, 2004 and December, 2004. These patients were examined to see whether or not the increased plasma BNP level was affected by gender or the presence of atrial fibrillation. We evaluated the relationships between the plasma BNP level, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular mass index (LVMI), and left atrium dimension (LAD). Results: Gender had no significant influence on the plasma BNP level. The plasma BNP level was higher in the atrial fibrillation group than in the sinus rhythm group ($P < 0.01$). The rise in the plasma BNP level correlated with age ($r = 0.219$, $P < 0.01$), LVEF ($r = 0.172$, $P < 0.01$), and LVMI ($r = 0.159$, $P < 0.01$). In the sinus rhythm group, the BNP level correlated with age ($r = 0.226$, $P < 0.01$), LAD ($r = 0.181$, $P < 0.01$), LVEF ($r = 0.154$, $P < 0.05$), and LVMI ($r = 0.137$, $P < 0.05$). The plasma BNP level strongly correlated with LAD when the ejection fraction was $\geq 45\%$ ($r = 0.157$, $P < 0.05$). Multivariable linear regression analysis revealed that the plasma BNP level correlated more strongly with LAD than with LVEF or LVMI. Conclusion: In outpatients with heart disease and without symptomatic heart failure, left atrium enlargement seemed to be associated with an increase of the plasma BNP level.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2006 ; 121 : 305-14)

Key words: brain natriuretic peptide, left atrium dimension, echocardiography, left ventricular mass index, left ventricular ejection fraction

I. 緒 言

循環器診療においては多くの慢性心不全患者に遭遇し、その原因は陳旧性心筋梗塞、弁膜症、心筋症、高血圧性心疾患等さまざまである。またこれらの心不全患者を評価するにあたり、今までの外来診療では心臓超音波検査がより良い指標となっている。しかし超音波所見上、左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction: LVEF) が保たれているにもかかわらず心不全を発症する症例が散見される事実もあり、より正確な心不全発症前の病態把握が必要と考えられた。近年心臓ホルモンの1つで心筋への負荷により上昇するとされるBNP (Brain Natriuretic Peptide) が注目されている¹⁾。その生理作用は、血管拡張作用、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (Renin-

Angiotensin-Aldosterone: RAA) 系および交感神経系の抑制、ナトリウム利尿作用²⁾を示し神経体液性因子との密接な関係を認める。最近の大規模試験では症候性の心不全患者 (LVEF 40% 未満) を対象に神経体液性因子の中でBNP濃度がかつとも予後との関連が強いことが示されている³⁾。しかし外来診療ではBNP高値にもかかわらず、心不全兆候を認めない症例に遭遇し、心不全との関連においてはその解釈にまだまだ不明点が多く存在する。そこでBNPと患者背景および心臓超音波検査所見の関連について、当施設通院中の安定期循環器疾患患者を対象としBNPがどのような因子により変動するかを若干の文献的考察を加え検討した。なお安定期循環器疾患患者とは、外来通院可能なNYHA (New York Heart Association) 分類I~II度で、BNP 20 pg/mlよ

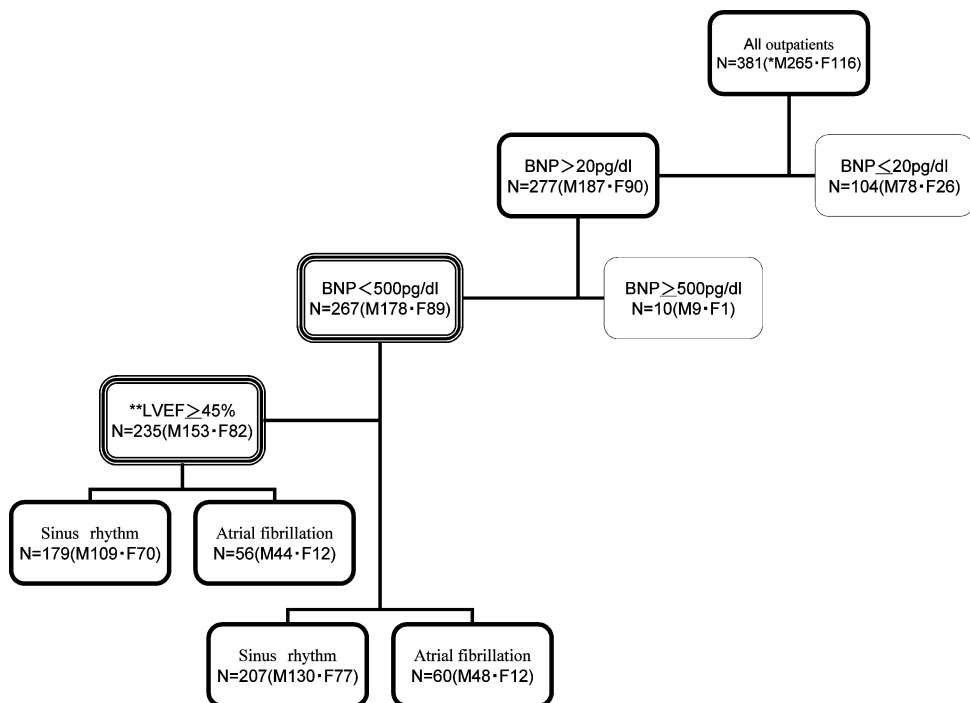


Fig. 1. Enrollment and retention of the study group.

Stable circulatory outpatients without obvious heart failure symptom in our hospital from January, 2004 to December, 2004. Normal BNP level group ($n=104$: BNP ≤ 20 pg/dl) and clearly increased BNP level group ($n=10$: BNP ≥ 500 pg/dl) are excluded from all outpatients.

M: Male, F: Female, LVEF=Left ventricular ejection fraction.

り大きく500 pg/ml未満を示し、病態は安定している患者と定義した。

II. 対象と方法

対象は2004年1月から2004年12月までの1年間における当院外来通院中の患者で、心臓超音波検査を施行した明らかな心不全兆候のない、BNP 20 pg/mlより大きく500 pg/ml未満を呈し、血清クレアチニン値1.5 mg/dl以下の症例とし、Fig. 1に示すよう抽出後、BNPと患者背景および心臓超音波所見の比較検討を行った。患者背景はTable 1に示す。総患者数267名、平均年齢65.0±11.8歳(男性:178名、平均年齢64.7±11.6、

女性:89名、平均年齢65.7±12.3)、うち心房細動患者数は60名(男性48名、女性12名)であった。なお数値は平均±標準偏差を表す。その基礎疾患に関しては高血圧72例、高脂血症79例、糖尿病35例、陳旧性心筋梗塞44例、肥大型心筋症18例、拡張型心筋症16例、弁膜症35例(重複の疾患あり)であった。心臓超音波検査は熟練した臨床検査技師および循環器内科医の最低2人以上で評価を行うことを基本とし、心臓超音波装置はALOKA: Pro Sound SSD-5500, Heulett Packard: Sonos 5500, General Electric Company: System Fiveの3機種を使用した。左房径(Left atrium dimension: LAD)、左室拡張末期径(Left

Table 1. Characteristics of the subjects in outpatients with heart disease.

	Male (number)	(%)	Female (number)	(%)	Total	(%)
Total	178	(67)	89	(33)	267	(100)
AF	48	(18)	12	(4)	60	(22)
HT	103	(39)	44	(16)	147	(55)
OMI	38	(14)	6	(2)	44	(16)
HCM	11	(4)	7	(3)	18	(7)
DCM	13	(5)	3	(1)	16	(6)
DM	28	(10)	7	(3)	35	(13)
HL	55	(21)	24	(9)	79	(30)
Valve dysfunction	23	(9)	12	(4)	35	(13)
ARB	94	(35)	37	(14)	131	(49)
	Male (mean)	±SD	Female (mean)	±SD	Total	±SD
BNP (pg/dl)	117.6	102.1	98.4	84.1	111.2	96.7
Age (year)	64.7	11.6	65.7	12.3	65.0	11.8
Height (cm)	167.2	6.9	153.3	5.8	162.6	9.3
Weight (kg)	66.9	10.1	53.0	9.4	62.2	11.8
BMI	23.9	2.9	22.5	3.8	23.4	3.3
LAD (mm)	40.1	7.4	38.0	7.4	39.4	7.5
LVDd (mm)	51.4	7.5	47.3	6.7	50.0	7.5
LVDs (mm)	34.7	9.2	30.2	7.1	33.2	8.8
IVS (mm)	9.8	2.2	9.4	1.9	9.7	2.1
PW (mm)	9.7	1.3	9.3	1.2	9.6	1.3
LVEF (%)	60.8	13.4	65.9	10.7	62.5	12.8
LVMI	127.5	45.0	120.8	38.91	125.3	43.1

Comparison of characteristics, echocardiography findings and BNP level of the subjects between male and female. The percentage of subjects is shown in parentheses.

AF=Atrial fibrillation, HT=Hypertension, OMI=Old myocardial infarction, HCM=Hypertrophic cardiomyopathy, DCM=Dilated cardiomyopathy, DM=Diabetes mellitus, HL=Hyperlipidemia, ARB=Angiotensin II type-1 receptor blocker, BMI=Body mass index, LAD=Left atrium dimension, LVEF=Left ventricular ejection fraction, LVMI=Left ventricular mass index, LVDd=Left ventricular dimension in diastole, LVDs=Left ventricular dimension in systole, IVS=Inter-ventricular septum, PW=Posterior LV wall thickness.

Table 2. BNP levels in various primary disease.

Primary disease	BNP		P-value
	(Presence)	(Absence)	
AF	157.5±105.2	97.8±90.0	0.01>
HT	116.3±97.9	105±95.3	N.S.
OMI	118.9±103.7	109±95.5	N.S.
HCM	128.4±91.8	110±97.1	N.S.
DCM	134.3±94.2	109.7±96.9	N.S.
DM	84.6±80.9	115.2±98.4	N.S.
HL	94.1±99.9	118.4±94.7	N.S.
Valve dysfunction	135.9±92.6	107.5±97.0	N.S.

BNP is higher in the atrial fibrillation group than in the sinus rhythm group ($P < 0.01$). The significant difference of BNP by presence or absence of other primary disease is not recognized. Values are expressed as “mean ± SD”.

AF=Atrial fibrillation, HT=Hypertension, OMI=Old myocardial infarction, HCM=Hypertrophic cardiomyopathy, DCM=Dilated cardiomyopathy, DM=Diabetes mellitus, HL=Hyperlipidemia.

Table 3. Comparison of echocardiography findings in the sinus rhythm group and in the atrial fibrillation group.

	Sinus rhythm group	Atrial fibrillation group	P-value
LAD (mm)	37.5±5.6	46.0±9.2	N.S.
LVDD (mm)	50.1±7.6	49.7±6.9	N.S.
LVDs (mm)	33.2±9.0	33.0±8.1	N.S.
IVS (mm)	9.7±2.2	9.6±1.67	N.S.
PW (mm)	9.6±1.3	9.6±1.2	N.S.
LVEF (%)	62.6±13.2	62.2±11.1	N.S.
LVMI	127.2±43.7	118.7±40.7	N.S.

The significant difference of echocardiography findings between these two group was not recognized. Values are expressed as “mean ± SD”.

LAD=Left atrium dimension, LVDD=Left ventricular dimension in diastole, LVDs=Left Ventricular dimension in systole, IVS=Inter-ventricular septum, PW=Posterior LV wall thickness, LVEF=Left ventricular ejection fraction, LVMI=Left ventricular mass index.

ventricular dimension in diastole: LVDD), 左室収縮末期径 (Left ventricular dimension in systole: LVDs), 心室中隔厚 (Inter-ventricular septum: IVS), 左室後壁厚 (Posterior LV wall thickness: PW) の計測を行い, 左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction: LVEF) を求め, Devereux らの式⁴⁾により左室心筋重量係数 (Left ventricular mass index: LVMI) を算出した. BNP の測定方法は IMRA (Immunoradiometric assay) にて行い, 心臓超音波検査施行および BNP 測定との時間的差異は 3 カ月以内のもの

し, 以下の評価を行った. 1. 性差・心房細動の有無と BNP の関係, 2. 年齢, LVEF および LVMI と BNP の関係, 3. 全症例での LAD と BNP の関係, LAD (心房細動群) と BNP および LAD (洞調律群) と BNP の関係, 4. 洞調律群と心房細動群の 2 群における各計測値と BNP の相関関係, 5. 洞調律群で LVEF 45% 以上の患者 (左室収縮機能の比較的保たれている症例) における LAD と BNP の関係を評価した. 6. BNP に関する様々な交絡因子による影響を解析するため, 重回帰分析による検討を行い, 従属変数を BNP, 独立

変数の各指数を性別、年齢、BMI、心房細動の有無、高血圧、陳旧性心筋梗塞、拡張型心筋症、肥大型心筋症、高脂血症、ARB (Angiotensin II type-1 receptor blocker) の服用の有無とした。なお Yamamoto らの論文⁵⁾⁶⁾によると LVEF 45% 未満を左室駆出率低下としていたため、LVEF 45% 以上を抽出し左室収縮能の保たれている症例とした。また相関の有無は Pearson の相関解析で検定し $P < 0.05$ を有意とし、それぞれの有意差検定では Student-*t* 検定を用い $P < 0.05$ を有意差ありとした。なお本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会より承認を得て「倫理委員会規定」に従って行った。

III. 結 果

1. 本研究の患者背景について

Table 1 に示すように、男女の性差による BNP の比較では男性 117.6 ± 102.1 pg/ml、女性 98.4 ± 84.1 pg/ml と男性の方が高値を示したが、両群間に有意差を認めなかった。心房細動の有無による BNP の比較では、洞調律群 BNP 97.8 ± 90.0 pg/ml、心房細動群 BNP 157.7 ± 105.2 pg/ml と心房細動群で高値を示し有意差を認めた ($P < 0.01$)。また両群における LAD の比較でも洞調律群 LAD 37.5 ± 5.6 mm、心房細動群 LAD 46.0 ± 9.2 mm と心房細動群で高値を示し有意差を認めた ($P < 0.01$)。患者背景に関しては Table 1~3 に示

したとおりで、その他に有意差が認められた因子はなかった。

2. 年齢、LVEF および LVMI と BNP の関係

全症例の年齢と BNP の関係では加齢により BNP は上昇し、相関係数 (r_p) 0.219 と弱い相関ではあったが、 $P < 0.01$ と有意差を持って相関関係を認めた。Fig. 2, 3 に示すとおり、LVEF および LVMI と BNP の関係では、それぞれ $r_p = 0.172$ および 0.159 と弱い相関をしめし、いずれも $P < 0.01$ と有意差を持って相関関係を認めた。

3. LAD と BNP の関係

Fig. 4 に示すとおり、洞調律群における LAD と BNP の関係は $r_p = 0.181$ と弱い相関しか認めなかったが $P < 0.01$ 有意差を持って相関関係を認めた。しかし、心房細動群における LAD と BNP では有意な相関関係が認められなかった。

4. 洞調律群と心房細動群の2群における各計測値と BNP の相関関係

Table 4 に示すとおり、BNP は洞調律群で年齢 ($P < 0.01$)、LAD ($P < 0.01$)、LVEF ($P < 0.05$)、LVMI ($P < 0.05$) と有意差を持って相関関係を示し、心房細動群では年齢 ($P < 0.01$)、LVDd ($P < 0.01$) および LVDs ($P < 0.01$) と相関関係を認めた。洞調律群における、その他の心臓超音波検査測定値に有意な相関関係を認めなかった。

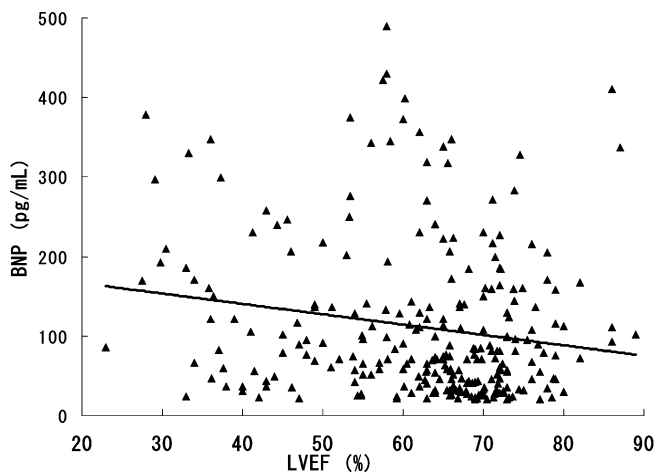


Fig. 2. Relations of BNP and LVEF in all patients.
The BNP value correlates with LVEF in all 267 patients ($r = 0.172$, $P < 0.01$).

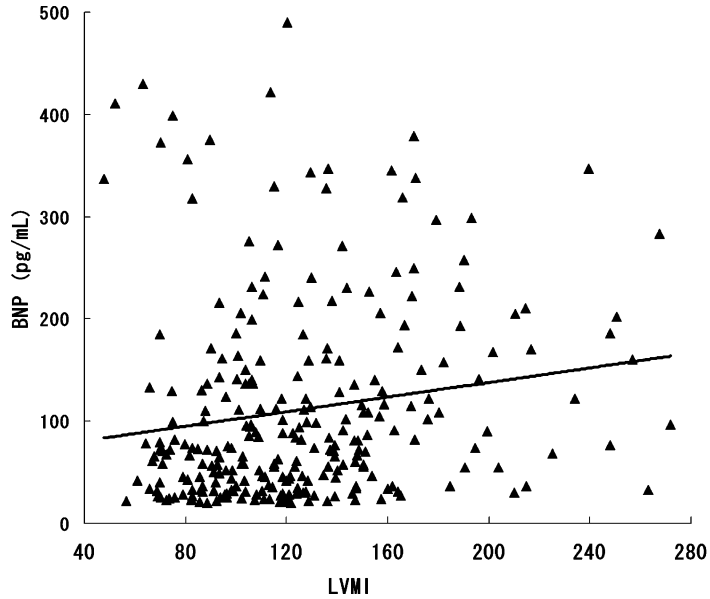


Fig. 3. Relations of BNP and LVMI in all patients.
The BNP value correlates with LVMI in all 267 patients ($r=0.159$, $P<0.01$).

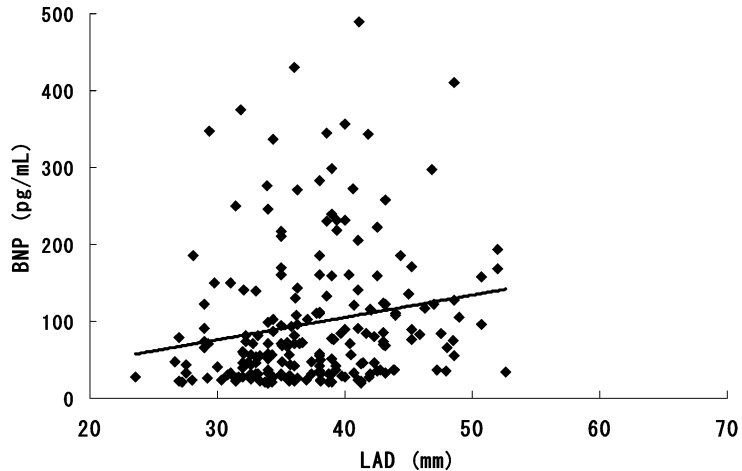


Fig. 4. Relations of BNP and LAD in all sinus rhythm group.
The BNP value correlates with LAD in sinus rhythm group of 207 patients ($r=0.181$, $P<0.01$).

5. LVEF 45%以上の症例におけるLADとBNPの関係

Fig. 5に示すとおり洞調率群LVEF 45%以上の症例におけるLADとBNPの関係はLADが増加にすると伴いBNPも増加し、 $r_p=0.157$ と弱い相関しか認められなかったが $P<0.05$ と有意差を持って相関関係を認めた。

6. BNPに対する重回帰分析について

BNPと各指数の関連を、その他の交絡変数の影響を補正し評価するために、重回帰分析を用いて行った。従属変数をBNP、独立変数の各指数を性別、年齢、BMI、心房細動の有無、高血圧、陳旧性心筋梗塞、拡張型心筋症、肥大型心筋症、高脂血症、ARBとした。結果はTable 5に示すとおり

Table 4. Relation between BNP and each value of age, LAD, LVEF, LVMI, LVDd/s, IVS/PW in SR and AF groups.

	SR (n=207)		AF (n=60)	
	P-value	r_p	P-value	r_p
Age	0.001**	0.226	0.005**	0.355
LAD	0.009**	0.181	N.S.	—
LVEF	0.027*	0.154	N.S.	—
LVMI	0.013*	0.137	N.S.	—
LVDd	N.S.	—	0.025*	0.289
LVDs	N.S.	—	0.019*	0.301
IVS	N.S.	—	N.S.	—
PW	N.S.	—	N.S.	—

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

SR=Sinus rhythm, AF=Atrial fibrillation, LAD=Left atrium dimension, LVEF=left ventricular ejection fraction, LVMI=left ventricular mass index, LVDd=Left ventricular dimension in diastole, LVDs=Left ventricular dimension in systole, IVS=Inter-ventricular septum, PW=Posterior LV wall thickness.

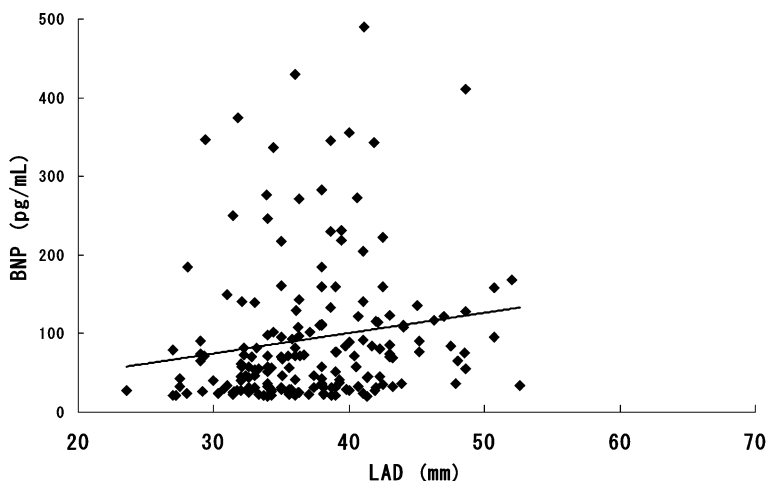


Fig. 5. Relations of BNP and LAD in sinus rhythm group with an ejection fraction >45%.

The BNP value correlates with LAD in sinus rhythm group of 179 patients with an ejection fraction >45%. ($r=0.157$, $P < 0.05$).

り、3種類の組み合わせで検討したが、いずれの組み合わせにおいてもLAD、LVEF、LVMIが有意な規定因子であり、この中ではLADが一番強い規定因子であった。その他で有意な因子は年齢、BMI、心房細動のみであった。

IV. 考 察

我々の解析では安定期循環器疾患患者において、BNPは心房細動群で高値を示し、洞調律群で

は年齢、LVEF、LVMI、LADに相関関係を認めた。BNPは必ずしも心不全の重症度に比例しないことがあり、このことはBNPが複数の因子により規定されていることが予想される。性差・年齢とBNPの関連においては、海外および日本国内での調査で、いずれも男性に比して女性が高く、高齢者になるほど高くなる傾向があることを報告している⁷⁻⁹⁾。今回の我々の調査では男女間に有意差を認めなかったが、これらの報告が健常者を

Table 5. Multivariable linear regression results.

	Independent variable	β Coefficient	95% C.I.	<i>P</i> -value
I	LAD	2.64	0.97-4.32	0.002
	LVEF	-1.28	-2.13-(-0.43)	0.003
	LVMI	0.42	0.17-0.67	0.001
II	LAD	2.79	1.11-4.48	0.001
	LVEF	-1.53	-2.42-(-0.64)	0.001
	LVMI	0.48	0.22-0.74	0.001>
III	LAD	2.63	0.96-4.30	0.002
	LVEF	-1.18	-2.19-(-0.17)	0.022
	LVMI	0.36	0.10-0.63	0.007

In all patients ($n=267$), BNP is selected as a dependent variable. LAD, LVEF and LVMI are selected as the independent variables.

I: Controlling for sex, age, BMI, rhythm, hypertension.

II: Controlling for sex, age, BMI, rhythm, hypertension, ARB.

III: Controlling for sex, age, BMI, rhythm, hypertension, OMI, HCM, DCM.

LAD=Left atrium dimension, LVEF=Left ventricular ejection fraction, LVMI=Left ventricular mass index, BMI=Body mass index, ARB=Angiotensin II type-1 receptor blocker, OMI=Old myocardial infarction, HCM=Hypertrophic cardiomyopathy, DCM=Dilated cardiomyopathy.

対象としたものであるのに対し、我々は無症候性心不全患者を含め基礎疾患を有する安定期循環器疾患患者を対象としており、心筋障害の程度に多少のばらつきが生れ性差間での有意差に影響したものと考えられた。BNPが心筋より分泌されることが証明されてから、初めに注目されたのは心不全患者における左室収縮能つまりはLVEFとの関連であり⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾、次に左室肥大つまりはLVMIとの関連であった¹¹⁾¹²⁾。拡張型心筋症を対象とした報告⁵⁾や、低左心機能患者を対象とした報告⁶⁾¹⁰⁾ではBNPとLVEFの間に負の相関を認めている。また肥大型心筋症を対象とした報告¹¹⁾、高血圧に伴う左室肥大心臓を対象とした報告¹²⁾ではBNPとLVMIの間に正の相関を認め、安定期循環器疾患患者を対象とした我々の調査でも同様の結果が得られたことは意義あることである。さらに男性に比し女性のBNPが高いことは、LVMIの観点からBNPは男性で高いとの予想に矛盾する。この点からもLVMI以外の因子がBNP分泌に密接に関与していることが予想される。またSayamaらの報告では¹³⁾、左室肥大のない、左室収縮能正常、腎機能正常、心血管疾患を認めない洞調律の高齢者においても正常値に比べ有意にBNPが高いと言うもので、このことはBNPが加

齢により起こされるLVEF低下やLVMI増加以外の何らかの影響を受けている可能性が示唆される。

Mukoyamaらは¹⁴⁾、正常心筋での心房および心室におけるBNP mRNA総含有量の割合を報告しており、これによると23%が心房由来であった。またWangらは¹⁵⁾、高血圧患者を対象にしたものでLVMIの増加に比し左房の拡大が早期より認められることを報告している。そこで我々は左房に注目し、心機能障害が比較的軽症と予想される安定期循環器疾患患者を対象としLADとBNPの関係を調べたところ、洞調律群においては弱いながらも正の相関関係を認める結果が得られた。さらにLVEF低下によるBNPの影響を除くためLVEFが45%以上の患者を抽出し同様の検討を行ったところ同じ結果が得られた(相関係数0.157, $P<0.05$)。心筋への伸展刺激がBNP分泌亢進のトリガーであること、さらにLVEFが45%以上の患者群においてBNPとLVMIの相関関係が有意ではなかったこと、また上記の報告のように心筋障害によりLVMIに比し早期に左房の拡大を認めることを考えれば、BNP分泌亢進が左房の大きさに強く依存していることが示唆された。そして軽症心機能障害例では心室からの

BNP 上昇が軽度であると考えられるため、心房からの BNP 分泌量が相対的に無視できず、心房由来の BNP 増加により心筋全体としての BNP 上昇が認められることが予想された。洞調律群と心房細動群の BNP 比較において心房細動群で有意に高かった今回の結果や同一症例において心房細動時と電氣的除細動後の洞調律時で BNP の比較を行った報告¹⁶⁾¹⁷⁾があり、洞調律に改善することで BNP の低下を認めている。このことから BNP の分泌源として左房がある程度の役割を占めている可能性が考えられた。実際に Inoue らの報告では¹⁸⁾、孤発性心房細動患者において大動脈基部、前室間静脈、冠状静脈洞からの選択的な採血により心房細動時の BNP 分泌が心房から有意に亢進していることが示されている。しかし心房細動群における LAD と BNP において相関関係が認められなかった点は、心房細動罹患期間や心拍数のコントロール状態、左心機能の状態など心房筋の変性・線維化・Remodeling に影響しうる因子が考慮されておらず、BNP を分泌しうる心房筋の残存状態にばらつきがあったものと予想される。近年 BNP と左室拡張能との関連について注目が集まっている。左室拡張能評価についての議論はあるものの、左室拡張能障害が左室収縮能障害前の比較的早期から出現していることは周知の事実であり、以前より左房の大きさや拡張能の関連には多数の報告が存在する¹⁹⁾²⁰⁾。また拡張能障害では、BNP が有意に上昇するとの報告もある²¹⁾。そこで左房由来の BNP という見地から拡張能を検討すると、拡張能障害による BNP 上昇の一因として少なくとも軽度心機能障害例においては左房での BNP 分泌亢進が、全体の BNP 上昇に関与している 1 つの可能性が考えられた。そして今回の解析結果により安定期循環器疾患患者において BNP が必ずしもその重症度に比例しないことは、BNP の上昇が左房径に独立して規定されていることによる可能性が強く示唆された。

V. 結 語

安定期循環器疾患患者を対象としても、多くの報告と同様に、BNP と LVEF および LVMI との相関関係を認めることができた。また、多変量解析の結果から安定期循環器疾患患者に代表される

軽症心機能障害例においては、左房径変化が BNP 上昇の一因である可能性が示唆された。心房細動症例においてはこの相関関係は認められなかった。

本稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科望月正武教授に謹んで謝意を表すと同時に、本研究に御協力くださった循環器内科諸先生方および中央検査部検査技師一同の皆様方に厚くお礼申し上げます。結果解析に際し、統計処理に御協力頂いた、臨床研究開発室松島雅人助教授に謹んで謝意を表します。

文 献

- 1) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
- 2) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- 3) Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-9.
- 4) Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
- 5) Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saitou Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-94.
- 6) Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000; 6: 194-200.
- 7) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-8.
- 8) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration; impact of age and gender. *J Am Coll*

- Cardiol 2002 ; 40 : 976-82.
- 9) Segawa T, Nakamura M, Itai K, Onoda T, Okayama A, Hiramori K. Plasma B-type natriuretic peptide levels and risk factors for congestive heart failure in Japanese general population. *Int Heart J* 2005 ; 46 : 465-75.
 - 10) McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998 ; 351 : 9-1.
 - 11) Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Mukoyama M, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993 ; 88 : 372-80.
 - 12) Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992 ; 92 : 29-34.
 - 13) Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal. *Coron Artery Dis* 1999 ; 10 : 537-40.
 - 14) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 1402-12.
 - 15) Wang TP, Liu XJ. Relation between left ventricular mass indexes and cardiac function in hypertensive patients: an approach with Doppler echocardiography. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1992 ; 31 : 543-5, 586.
 - 16) Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, Inoue S, Murakami Y, Shimizu H, et al. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001 ; 17 : 415-20.
 - 17) Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004 ; 20 : 1245-8.
 - 18) Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretics polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000 ; 6 : 92-6.
 - 19) Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume : a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 87-92.
 - 20) Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996 ; 28 : 22-30.
 - 21) Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 55-60.