

# 原発性副甲状腺機能亢進症における 左室拡張機能障害について

小原 範子

信州大学医学部老年医学教室

(主任: 橋爪 潔志教授)

## Diastolic Dysfunction in Primary Hyperparathyroidism

Noriko OHARA

Department of Geriatrics, Endocrinology and Metabolism,

Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Kiyoshi HASHIZUME)

The aim of this study was to examine whether left ventricular (LV) diastolic dysfunction is present in patients with primary hyperparathyroidism (1° HPT), and to evaluate the effect of parathyroidectomy (PTX) on LV diastolic function. Diastolic filling dynamics were assessed in 14 patients with 1° HPT by pulsed Doppler echocardiography before and 1 month after PTX (3 men and 11 women, mean age  $58 \pm 10$  years). The control group comprised 30 healthy individuals matched with the patients in age, sex and blood pressure. The ratio of peak velocity of the atrial filling wave to peak velocity of the early filling wave (A/E) was significantly greater in patients with 1° HPT than in the control subjects ( $1.51 \pm 0.51$  vs  $1.08 \pm 0.29$ ,  $p < 0.01$ ). A/E decreased significantly after PTX ( $1.51 \pm 0.51$  vs  $1.12 \pm 0.32$ ,  $p < 0.01$ ), and was correlated to serum PTH levels, but not to serum calcium levels in patients with 1° HPT. No significant difference was observed in the M-mode echocardiographic findings between patients with 1° HPT and the control subjects. The blood pressure, heart rate, M-mode echocardiographic parameters and systolic intervals did not change significantly after PTX. It is concluded that LV diastolic function is abnormal in patients with 1° HPT, and that this could result from elevated PTH rather than from hypercalcemia. *Shinshu Med J* 41: 437-446, 1993

(Received for publication May 11, 1993)

**Key words:** primary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, diastolic function, Doppler echocardiography, parathyroid hormone (PTH)

原発性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺摘除, 左室拡張機能, パルスドップラー心エコー法, 副甲状腺ホルモン

## I 緒 言

左室拡張機能障害は, 心筋障害の初期より観察される。したがって, 心不全の患者には収縮機能障害を持たずに拡張機能障害のみを持つものがある<sup>1)2)</sup>。左室拡張機能障害は, 心筋のコンプライアンスを減少させる

ような心筋内外の構造的障害, たとえば心外膜炎や, 心筋の線維化, 心筋細胞の肥大化などによって起こりうる。近年このような構造的障害の他に, 心筋の弛緩を障害する生理学的な機序が明らかにされてきた<sup>3)4)5)</sup>。心筋の収縮は細胞外や筋小胞体から心筋細胞質へのカルシウムの流入によって引き起こされるが, 心筋の拡

張は、細胞質のカルシウムが濃度勾配に逆らって筋小胞体に取り込まれる、エネルギー依存性の過程である。肥大型心筋症<sup>6)</sup>や末期心不全心<sup>7)8)</sup>では、心筋の筋小胞体の機能不全によりカルシウムが筋小胞体に取り込まれず、心筋細胞質のカルシウム濃度が上昇し、拡張機能障害が生ずるとされている。したがって、心筋細胞質のカルシウム濃度が病的に上昇している疾患においては、拡張機能に何らかの異常が認められることが予想される。

原発性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺の腺腫あるいは過形成により副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が亢進し、高カルシウム血症を来す疾患である<sup>9)10)</sup>。PTH のおもな標的器官は腎尿細管と骨であるが、心臓に対するいくつかの作用も報告されている。Bogin<sup>11)</sup>は、培養心筋細胞実験において PTH が細胞質のカルシウム濃度を上昇させることを、Kraikipanitch<sup>12)</sup>や Guisado<sup>13)</sup>は、二次性副甲状腺機能亢進症による高 PTH 血症を合併した尿毒症の犬では心筋細胞内カルシウム量が増加しており、副甲状腺摘除によって細胞内カルシウム量が減少することを、Palmieri<sup>14)</sup>は、先天性筋ジストロフィー症ハムスター (BIO14.6系) で増加している骨格筋や心筋細胞質カルシウム量が、副甲状腺摘除によって減少することをそれぞれ報告している。また、PTH は心筋細胞に対し正の変時作用と変力作用を持ち<sup>11)15)~17)</sup>交感神経系との関係が論じられてきた<sup>15)18)</sup>。しかし、これらの心筋細胞に対する PTH の効果はカルシウムチャンネル拮抗薬で抑制されることから<sup>11)19)</sup>、これらの効果はカルシウムチャンネルと直接的な関係を持っていると考えられている。近年、PTH は L 型カルシウムチャンネルを活性化し、細胞内カルシウム量を増加させることが明らかにされた<sup>20)21)</sup>。さらに、PTH は心筋ミトコンドリア内のエネルギー産生を抑制し、心機能を抑制することも知られている<sup>22)23)</sup>。

これらの実験的知見から、①原発性副甲状腺機能亢進症の患者では、心筋細胞内カルシウム量が増加し、心筋の弛緩不全による拡張機能障害が存在し、②副甲状腺摘除後、PTH の減少とともに速やかに拡張機能障害は回復する、と考えられる。

従来、左室拡張機能の評価には、Mモード心エコー法や、RI 法、観血法が用いられてきたが、最近心エコー検査法の進歩により、パルスドップラー心エコーで左室流入血流速を測定し、左室流入動態を評価する方法が確立されその有用性が報告されている<sup>24)~26)</sup>。

今回、原発性副甲状腺機能亢進症患者において左室流入動態をパルスドップラー心エコー法によって検討し、これに影響を与える諸因子について検討したので報告する。

## II 対象および方法

### A 対象

未治療の原発性副甲状腺機能亢進症患者14名 (平均年齢 $58 \pm 10$ 歳, 男3名, 女11名) を対象とした。腎疾患, 肝疾患, 甲状腺疾患および明らかな心疾患のあるものは対象から除外した。これらの患者と、年齢、性別、血圧を適合させた正常対照群30名 (平均年齢 $57 \pm 12$ 歳) と比較した。

### B 方法

患者群においては、副甲状腺摘除術前と術後1カ月の時点で、血圧、脈拍、血清カルシウム (Ca) 値、無機りん (P) 値、PTH 値を測定した。PTH はヤマサ (銚子) のラジオイムノアッセイキットを用い mid portion を認識する抗体を用いて PTH mid molecule を測定した<sup>27)</sup> (inter assay variation  $< 0.09$ , intra assay variation  $< 0.03$ )。また、以下のように心機能図、Mモードおよびパルスドップラー心エコー法を用い各種計測を行った。正常対照群についても同様に計測を行った。

患者群のうち手術前の7名に対し、循環血液量を補正するため、生理的食塩水を50ml/kg/18h投与し、

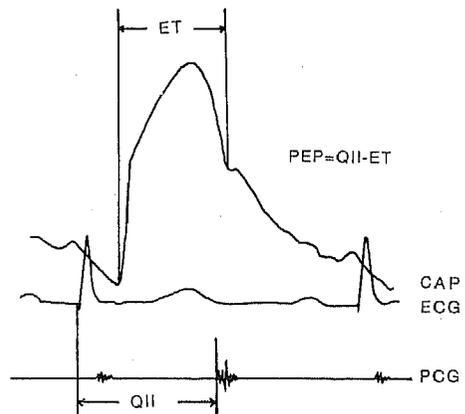


Fig. 1 Schematic illustration of measurement of systolic time intervals (ET/PEP).  
ECG=electrocardiogram,  
PCG=phonocardiogram,  
CAP=carotid artery pulse.

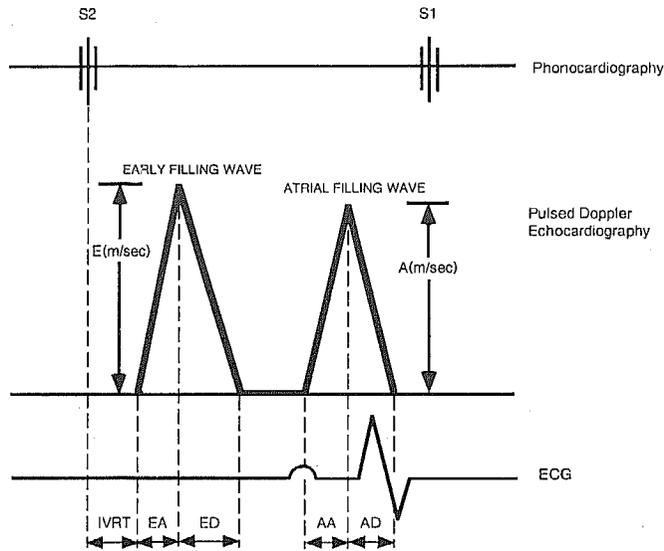


Fig. 2 Schematic representation of early and atrial filling wave.

S1=1st heart sound, S2=2nd heart sound,  
 IVRT=isovolumic relaxation time,  
 EA=acceleration time of E wave, ED=deceleration time of E wave,  
 AA=acceleration time of A wave, AD=deceleration time of A wave,  
 E=peak flow velocity of E wave, A=peak flow velocity of A wave

Table 1 Characteristics of patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy

	Hyperparathyroidism		Control
	Before Operation	After Operation	
Number	14	14	30
Male/Female	3/11	3/11	9/21
Age (yr)	58±10#	58±10	57±12
Systolic BP (mmHg)	130±17	126±20	130±16
Diastolic BP (mmHg)	80±15	77±13	75±10
HR (beats/min)	65±13	69±10	66±10
Ca (mg/dl)	11.0±0.7	8.8±0.4*	9.1±0.5**
P (mg/dl)	2.5±0.4	3.6±0.6*	3.5±0.7**
PTH-M (ng/ml)	2.42±1.44	0.41±0.21*	0.33±0.30**

#=mean±SD, \*: p<0.01 (before vs after), \*\*: p<0.01 (before vs control)

その前後で各種測定を同様に行った。

1 左室収縮能

左室収縮能は心電図, 心音図, 頸動脈波同時記録による心機図で, 連続する5心拍の平均で求めた駆出時間 (ET) と駆出前期 (PEP) の比 (ET/PEP) で表した (Fig. 1) <sup>28)29)</sup>。駆出期は大動脈弁開放から閉鎖

までとし, 駆出前期は心電図のQ波の開始時から, 大動脈弁閉鎖までの全収縮時間 (Q II) から駆出時間を引いた値とした。

2 心エコー検査

心エコー検査には, Aloka SSD-870 (プローブ2.5 MHz または3.5MHz) を使用した。患者を30分の安

Table 2 Systolic time intervals before and after parathyroidectomy

Parameters	Hyperparathyroidism		Control
	Before Operation	After Operation	
Number	14	14	30
ET (msec)	281±25#	292±25	294±18
PEP (msec)	98±17	95±19	99±10
ET/PEP	2.97±0.47	3.24±0.83	2.97±0.34

#=mean±SD, ET=ejection time, PEP=preejection period

Table 3 M-mode echocardiographic findings before and after parathyroidectomy

Parameters	Hyperparathyroidism		Control
	Before Operation	After Operation	
Number	14	14	30
IVS (mm)	10.6±2.1#	10.5±2.4	10.1±1.5
LVPW (mm)	9.6±1.3	9.4±1.9	9.6±1.7
LAD (mm)	34±4	34±3	32±3
LVEDD(mm)	46±4	46±5	46±8
FS (%)	41±5	39±7	42±7
EF	0.72±0.07	0.69±0.09	0.70±0.15
CO (l/min)	4.5±1.2	4.8±1.0	4.6±1.5

#=mean±SD, IVS=interventricular septal wall thickness, LVPW=left ventricular posterior wall thickness, LAD=left atrial diameter, LVEDD=left ventricular end-diastolic diameter, FS=fractional shortening, EF=ejection fraction, CO=cardiac output

Table 4 Doppler flow measurements before and after parathyroidectomy

Parameters	Hyperparathyroidism		Control
	Before Operation	After Operation	
Number	14	14	30
IVRT (msec)	65±15#	60±10	66±12
EA (msec)	90±16	85±21	87±21
ED (msec)	190±8	180±22	182±35
AA (msec)	77±17	93±12	67±16
AD (msec)	83±9	83±5	80±16
Peak A (m/sec)	0.60±0.11	0.64±0.08	0.49±0.10**
Peak E (m/sec)	0.43±0.14	0.61±0.14*	0.48±0.10
A/E	1.51±0.51	1.12±0.32*	1.08±0.29**

#=mean±SD, \* : p<0.01 (before vs after), \*\* : p<0.01 (before vs control), IVRT= isovolumic relaxation time, AA=acceleration time of A wave, AD=deceleration time of A wave, EA=acceleration time of E wave, ED=deceleration time of E wave

静後、左半側臥位にして検査を施行した。Mモード心エコー図あるいはパルスドップラー心エコー図と同時に、心電図、心音図を記録した。記録用紙の速度は、100mm/secとした。Mモード心エコー法を用い、American Society of Echocardiographyの方法<sup>30)</sup>にしたがって、心室中隔壁厚(IVS)、心室後壁壁厚(LVPW)、左房径(LAD)、左室拡張終期径(LVEDD)、左室収縮率(FS)、駆出率(EF)、心拍出量(CO)を計測した。

左室流入動態はパルスドップラー心エコー法にて、心尖部からの四腔断面法で、パルス波が左室長軸方向に平行になるようプローブの位置を調整し、僧帽弁弁輪部での左室流入血流速を測定した<sup>31)</sup>。早期流入血流(E波)の最高速度(peak E)、後期流入血流(A波)の最高速度(peak A)、A/E、等容拡張時間(isovolumic relaxation time=IVRT)、E波の加速時間(EA)、E波の減速時間(ED)、A波の加速時間(AA)、A波の減速時間(AD)を連続する5心拍で計測し、その平均値を代表値とした(Fig. 2)。IVRTは心音のII音の開始時から、E波の開始時までの時間とした。

これらの左室流入動態の計測値のうち、A/Eは左

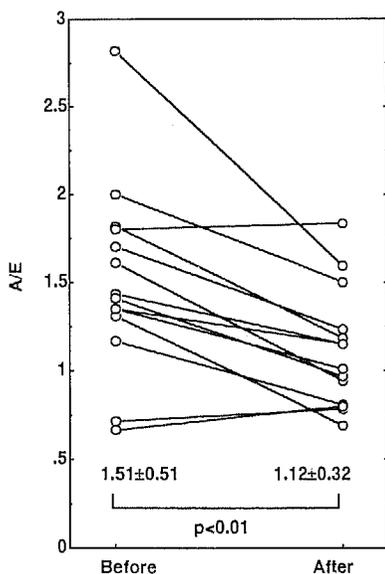


Fig. 3 Alteration of peak flow velocity of atrial wave to peak flow velocity of early filling wave (A/E) in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy.

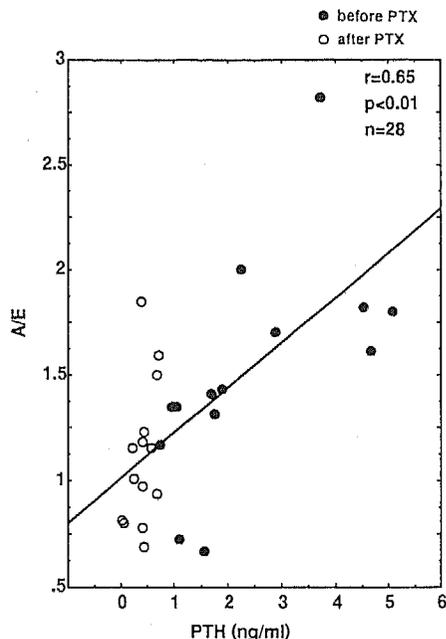


Fig. 4 Correlation of A/E with serum PTH levels in patients with primary hyperparathyroidism.

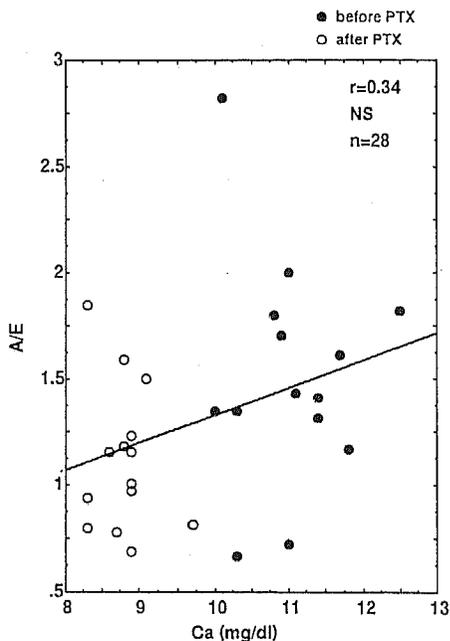


Fig. 5 Correlation of A/E with serum calcium levels in patients with primary hyperparathyroidism.

室拡張機能の指標として広く用いられていることから<sup>20)</sup>、本研究でもこの値を左室拡張機能の指標として用いた。計測の精度を調べるため、2名の観察者によって無作為抽出の30名を対象としてA/Eの計測を行った。測定値の平均誤差は、 $0.02 \pm 0.002$ であった。

### C 統計学的処理

結果は平均値±標準偏差で示した。統計処理にはStudent's *t* test を使用し、*p* 値が0.05未満を有意差ありとした。

## III 結 果

### A 患者および正常対照群の背景因子 (Table 1)

患者は男3名、女11名、平均年齢58歳で、平均収縮期血圧130mmHg、拡張期血圧80mmHgであった。患者の血清Ca値、PTH値は正常対照群に比べ有意に高値を示し、血清P値は有意に低値を示した。副甲状腺摘除により、血清Ca値は11.0mg/dlから8.8mg/dlと有意に低下し、PTH値も2.42ng/mlから0.41ng/mlと有意に低下した。血圧、脈拍数に術前後での有意の変化はみられなかった。

### B 左室収縮時間 (Table 2)

左室収縮能のパラメーターであるET/PEPは、患者と正常対照群との間に有意の差はなく、患者群では

副甲状腺摘除前後でも変化は認められなかった。

### C Mモード心エコー所見 (Table 3)

Mモード心エコー上、患者と対照群との間で左室壁厚、左房径に有意の差は認められず、また患者群では副甲状腺摘除後もこれらに有意の変化は認められなかった。

### D 左室流入動態；パルスドップラー心エコー法による検討 (Table 4)

原発性副甲状腺機能亢進症の患者では、後期流入血流速 (peak A) は正常対照群に比し有意に増加しており、早期流入血流速 (peak E) には有意の差がなかった。その結果、A/Eは正常対照群に比し、有意に高値を示した ( $1.51 \pm 0.51$  vs  $1.08 \pm 0.29$ ,  $p < 0.01$ )。副甲状腺摘除後では早期流入血流速 (peak E) が有意に増加し、後期流入血流速 (peak A) に有意の変化がなく、A/Eは有意に減少した ( $1.51 \pm 0.51$  vs  $1.12 \pm 0.32$ ,  $p < 0.01$ ) (Fig. 3)。

手術前および手術後の全ての患者のデータを分析してみると、A/EはPTHと有意な正の相関関係を示したが、血清Ca値との間には有意の相関関係を示さなかった (Fig. 4, 5)。

### E 生理的食塩水投与による変化 (Table 5)

生理的食塩水投与により、血清Ca値は有意の低下

Table 5 Parameters during saline infusion

	Before infusion	During infusion
Number	7	7
Systolic BP (mmHg)	$130 \pm 18\#$	$139 \pm 17$
Diastolic BP (mmHg)	$79 \pm 17$	$79 \pm 11$
HR (beats/min)	$60 \pm 6$	$68 \pm 6^*$
Ca (mg/dl)	$10.8 \pm 0.5$	$10.0 \pm 0.6^*$
P (mg/dl)	$2.5 \pm 0.4$	$2.4 \pm 0.2$
PTH-M (ng/ml)	$2.1 \pm 1.5$	$1.9 \pm 0.9$
LAD (mm)	$32 \pm 6$	$30 \pm 5$
LVEDD (mm)	$46 \pm 2$	$47 \pm 2$
CO (l/ml)	$4.4 \pm 0.6$	$5.6 \pm 0.7^{**}$
IVRT (msec)	$65 \pm 11$	$60 \pm 10$
Peak A (m/sec)	$0.57 \pm 0.06$	$0.45 \pm 0.04$
Peak E (m/sec)	$0.55 \pm 0.04$	$0.48 \pm 0.08$
A/E	$1.27 \pm 0.21$	$1.21 \pm 0.26$
ET/PEP	$3.14 \pm 0.29$	$3.64 \pm 0.52$

# = mean ± SD, \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (before vs during), LAD = left atrial diameter, LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter, IVRT = isovolumic relaxation time, ET = ejection time, PEP = preejection period

をみたが、血清 PTH 値には変化はみられなかった。心拍数、心拍出量は増加傾向がみられたものの、A/E、ET/PEP には有意の変化は認められなかった。

#### IV 考 察

これまでに、原発性副甲状腺機能亢進症患者と正常対照群を比較して左室拡張機能の評価をした報告はない。本研究は、原発性副甲状腺機能亢進症患者で、左室拡張機能の指標としての左室流入動態が障害されているか否か、また障害があるとすれば副甲状腺摘除により回復するか否かを明らかにすることを目的とした。

左室流入動態は左室拡張機能の指標であるが<sup>24)31)</sup>、心筋の弛緩の状態だけを反映しているわけではなく、年齢、心拍数、前負荷、後負荷、心筋のコンプライアンスなど種々の因子の影響を受けている<sup>32)-38)</sup>。このうち心拍数は今回の副甲状腺摘除前後で有意の変化がみられなかったことから、その影響は否定できると思われる。一方、Mモード心エコー法による左房径と左室拡張終期径に副甲状腺摘除前後で有意の変化はみられなかったことから、直接測定は行っていないが、副甲状腺摘除前後の左室流入動態の変化には、循環血液量は関与していないものと推察される。しかし、これらのMモード心エコー法による計測に影響を与えない程度の軽微な前負荷の変化は否定できない。そのため今回の研究では、生理的食塩水投与による前負荷増大時の左室流入動態についても調べた。これまでに、前負荷の増大はA/Eを減少させることが知られている<sup>39)-38)</sup>。しかし、副甲状腺機能亢進症例では生理的食塩水投与下においてもA/Eの変化はみられず、左室流入障害はそのまま認められた。したがって、副甲状腺機能亢進症でのA/Eの上昇には循環血液量は関与していないと考えられる。

また、原発性副甲状腺機能亢進症には高血圧症が合併することが報告されている<sup>39)-41)</sup>。しかし本研究での対象患者には高血圧症は認めず、副甲状腺摘除前後での有意の血圧変化も認められなかった。したがって、血圧は左室流入動態の変化に影響をおよぼしていないと考えられる。

さらに、本研究での対象である原発性副甲状腺機能亢進症患者には、左室壁肥厚<sup>42)</sup>や心室壁の石灰化<sup>43)44)</sup>は認められなかった。したがって、心筋の構造的変化に伴うコンプライアンス低下がこの左室流入障害に影響している可能性は、ほとんどないと考えられる。

以上の考察から左室流入動態に対する心拍数や循環

血液量、血圧、心筋コンプライアンスなどの影響を除外することができ、原発性副甲状腺機能亢進症の患者での左室流入障害は、心筋の能動的弛緩障害による左室拡張機能障害を直接反映していると推察される。

今回示したように、左室拡張機能障害の改善が副甲状腺摘除後に認められることから、この原因としてカルシウムまたはPTHの直接作用が強く示唆された。生理的食塩水投与による血清Ca値低下後も左室流入障害が認められた点、および、血清Ca値とA/Eとの間には有意の相関関係が認められなかった点から、細胞外カルシウム濃度変化の直接作用は否定的である。一方、血清PTH値とA/Eとの間に強い相関関係が認められたことは、原発性副甲状腺機能亢進症の患者における左室拡張機能障害は、過剰のPTH作用によるものと考えられた。

心筋の弛緩障害は心筋細胞質カルシウム量の過剰と深く関わっていることが知られている<sup>3)-8)</sup>。しかし本研究の結果からは細胞外カルシウム濃度の変化は、直接弛緩障害に関与するものではないことが示唆される。これに対し、PTHは心筋細胞質へのカルシウムの流入を促進することが知られている<sup>11)-14)20)21)23)</sup>。したがって、PTHによる細胞内カルシウム濃度の上昇が直接弛緩障害に関与していると考えられる。さらに、原発性副甲状腺機能亢進症患者では交感神経機能が高まっており<sup>45)</sup>、PTHの作用をより促進していると考えられる<sup>15)18)</sup>。以上の考察より、PTHは心筋細胞のカルシウムを上昇させ、心機能に重大な影響を及ぼす可能性があることが示された。

#### V 結 語

原発性副甲状腺機能亢進症の患者では左室拡張機能障害がみられ、副甲状腺摘除後に改善した。この拡張機能障害はPTHの直接作用によるものと考えられた。

本研究の要旨は、第64回日本内分泌学会秋期学術集会(1991年11月、前橋)、第56回日本循環器学会学術集会(1992年3月、千葉)、14th Congress of the European Society of Cardiology(1992年8月、Barcelona)にて発表した。

稿を終えるに当たり、御指導御校閲をいただきました、信州大学老年医学教室 橋爪潔志教授、山田隆司前教授に深謝致します。また直接御指導御助力いただきました平松邦英先生に感謝致します。

## 文 献

- 1) Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA : Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 54 : 778-782, 1984
- 2) Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, Zaret BL : Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55 : 1032-1036, 1985
- 3) Kihara Y, Grossman W, Morgan JP : Direct measurement of changes in intracellular calcium transients during hypoxia, ischemia, and reperfusion of the intact mammalian heart. *Circ Res* 65 : 1029-1044, 1989
- 4) Grossman W : Diastolic function and heart failure : An overview. *Europ Heart J* 11 (Suppl C) : 2-7, 1990
- 5) Grossman W : Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 325 : 1557-1563, 1991
- 6) Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, Callahan MJr, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP : Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy : Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 87 : 1023-1031, 1991
- 7) Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL : Alteration in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 13 : 514-522, 1979
- 8) Mercadier JJ, Lompré AM, Duc P, Boheler KR, Fraysse JB, Wisnewsky C, Allen PD, Komajda M, Schwartz K : Altered sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure. *J Clin Invest* 85 : 305-309, 1990
- 9) Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM : Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In: Wilson JD, Foster DW (ed), *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed, pp 1397-1476, Saunders Co, Philadelphia, 1992
- 10) Rosenblatt M, Kronenberg HM, Potts JTJr : Parathyroid hormone. In: DeGroot LJ (ed), *Endocrinology*. 2nd ed, pp 848-891, Saunders Co, 1989
- 11) Bogin E, Massry SG, Harary I : Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 67 : 1215-1227, 1981
- 12) Kraikipanitch S, Lindeman RD, Yunice AA, Baxter DJ, Haygood CC, Blue MM : Effect of azotemia on the myocardial accumulation of calcium. *Miner Electrolyte Metab* 1 : 12-20, 1978
- 13) Guisado R, Arieff AI, Massry S : Muscle water and electrolytes in uremia and the effects of hemodialysis. *J Lab Clin Med* 89 : 322-331, 1977
- 14) Palmieri GMA, Nutting DF, Bhattacharya SK, Bertorini TE, Williams JC : Parathyroid ablation in dystrophic hamsters : Effects on Ca content and histology of heart, diaphragm, and rectus femoris. *J Clin Invest* 68 : 646-654, 1981
- 15) Katoh Y, Klein KL, Kaplan RA, Sanborn WG, Kurokawa K : Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat. *Endocrinology* 109 : 2252-2254, 1981
- 16) Hashimoto K, Nakagawa Y, Shibuya T, Satoh H, Ushijima T, Imai S : Effects of parathyroid hormone and related polypeptides on the heart and coronary circulation of dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 3 : 668-676, 1981
- 17) Sham JSK, Wong VCK, Chiu KW, Pang PKT : Comparative study on the cardiac actions of bovine parathyroid hormone (1-34). *Gen Comp Endocrinol* 61 : 148-152, 1986
- 18) Lhoste F, Drüeke T, Larno S, Boissier JR : Cardiac interaction between parathyroid hormone,  $\beta$ -adrenoceptor agents, and verapamil in the guinea-pig in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 7 : 119-127, 1980
- 19) Kondo N, Shibata S, Tenner TEJr, Pang PK : Electromechanical effects of bPTH-(1-34) on rabbit

- sinus node cells and guinea pig papillary muscles. *J Cardiovasc Pharmacol* 11 : 619-625, 1988
- 20) Rampe D, Lacerda AE, Dage RC, Brown AM: Parathyroid hormone: An endogenous modulator of cardiac calcium channels. *Am J Physiol* 261 (Heart Circ Physiol 30) : H1945-H1950, 1991
  - 21) Wang R, Karpinski E, Pang PKT: Two types of voltage-dependent calcium channel currents and their modulation by parathyroid hormone in neonatal rat ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 : 990-998, 1991
  - 22) Bogin E, Levi J, Harary I, Massry SG: Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation of heart mitochondria. *Miner Electrolyte Metab* 7 : 151-156, 1982
  - 23) Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Magott M, Saglikes Y, Brautbar N: Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 27 : 718-725, 1985
  - 24) Spirito P, Maron BJ: Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function. *Ann Intern Med* 109 : 122-126, 1988
  - 25) Spirito P, Maron BJ, Bonow RO: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: Comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 7 : 518-526, 1986
  - 26) Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA: Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: Comparison with cineangiography. *Circulation* 71 : 543-550, 1985
  - 27) Hruska KA, Kopelman R, Rutherford WE, Klahr S, Slatopolsky E: Metabolism of immunoreactive parathyroid hormone in the dog. *J Clin Invest* 56 : 39-48, 1975
  - 28) Margolis C: The significance of ejection period/tension period as a factor in the assessment of cardiac function and as a possible diagnostic tool for the uncovering of silent coronary heart disease. *Dis Chest* 46 : 706-713, 1964
  - 29) 沢山俊民: 心機図による左室収縮時間測定法の意義. *心臓* 3 : 1330-1337, 1971
  - 30) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: The committee on M-mode standardization of the American society of echocardiography: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Result of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58 : 1072-1083, 1978
  - 31) Labovitz AJ, Pearson AC: Evaluation of left ventricular diastolic function: Clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 114 : 836-851, 1987
  - 32) Spirito P, Maron BJ: Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. *Br Heart J* 59 : 672-679, 1988
  - 33) Appleton CP, Carucci MJ, Henry CP, Olajos M: Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity: Assessment in lightly sedated, conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 17 : 227-236, 1991
  - 34) Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, DeMaria AN: Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol* 67 : 622-627, 1991
  - 35) Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ: Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 79 : 1226-1236, 1989
  - 36) Berk MR, Xie G, Kwan OL, Knapp C, Evans J, Kotchen T, Kotchen JM, DeMaria AN: Reduction of left ventricular preload by lower body negative pressure alters Doppler transmitral filling patterns. *J Am Coll Cardiol* 16 : 1387-1392, 1990
  - 37) Triulzi MO, Castini D, Ornaghi M, Vitolo E: Effects of preload reduction on mitral flow velocity pattern in normal subjects. *Am J Cardiol* 66 : 995-1001, 1990

- 38) Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ: Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical Studies. *Mayo Clin Proc* 64: 181-204, 1989
- 39) Rosenthal FD, Roy S: Hypertension and hyperparathyroidism. *Br Med J* 4: 396-397, 1972
- 40) Diamond TW, Botha JR, Wing J, Meyers AM, Kalk WJ: Parathyroid hypertension: A reversible disorder. *Arch Intern Med* 146: 1709-1712, 1986
- 41) Campese VM: Calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *Am J Hypertens* 2: 34s-44s, 1989
- 42) Ymons C, Fortune F, Greenbaum RA, Dandonna P: Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism -an association. *Br Heart J* 54: 539-542, 1985
- 43) Rayner HC, Hosking DJ: Hyperparathyroidism associated with severe hypercalcaemia and myocardial calcification despite minimal bone disease. *Br Med J* 293: 1277-1278, 1986
- 44) Katz JH, Dias SM, Ferguson RP: Fatal cardiac calcifications secondary to primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 85: 122-123, 1988
- 45) Vlachakis ND, Frederics R, Velasquez M, Alexander N, Singer F, Maronde RF: Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. *Hypertension* 4: 452-458, 1982

(5. 5. 11 受稿)