

Thesis

川崎病遠隔期における肺血管床の変化

埼玉医科大学 国際医療センター 小児心臓科

石戸 博隆

【はじめに】川崎病は全身の血管炎であり、急性期の炎症が遠隔期の種々の血管床の機能に影響を及ぼしている可能性がある。我々は以前、川崎病遠隔期の形態上は正常な体血管壁に機能的な異常があることを報告したが、剖検例においては肺動脈にも組織学的変化があることが報告されている。したがって、川崎病遠隔期においては、肺血管床の機能にも異常がある可能性がある。そこで今回、未解明の川崎病遠隔期肺動脈の血管特性について検討した。

【方法】急性期に、冠動脈が拡大を呈した川崎病患者45例(7.8±4.8歳)と正常対照群としての小短絡(計算上の肺体血流比=1.0)心室中隔欠損38例(6.7±4.6歳)において、心臓カテーテル検査時(発症時より4.8±4.5年経過)に主肺動脈の圧と血流速を同時計測し、肺動脈input impedanceを算出し肺動脈血行動態を評価した。川崎病患者はさらに、心臓カテーテル検査時の冠動脈造影所見に基づき、冠動脈病変残存27例(8.8±5.5歳)、冠動脈病変消失18例(5.6±5.3歳)の2群に分けて検討した。

【結果】近位部壁硬度を示す特性抵抗や、末梢血管抵抗は川崎病群で高い傾向を示したが統計的有意差はなかった。一方、総肺動脈コンプライアンスは、冠動脈病変残存症例においてのみ、対照群に比して有意に低値を示し、川崎病後の末梢部肺血管床の血管壁硬度の増加を示唆した($p < 0.05$, by ANOVA)。さらに、川崎病冠動脈病変残存群では、反射波も増大し、肺血管床の不均一性が強く示唆された。

【考察】以上の結果は、川崎病遠隔期の肺血管床の変化は、体血管床のそれとは異なり、冠動脈病変残存例においてのみ肺血管壁遠位部の壁硬度が増していることを呈示しており、川崎病の冠動脈、肺血管、体血管における変化は一樣ではなく、それぞれに種々の程度と範囲をもって異常を呈すること示唆し、川崎病における血管炎の病態生理に関する新しい知見である。さらに、炎症反応が低下した川崎病罹患後遠隔期においても、形態上は正常な肺血管壁に質的な変化が起こっていることを示す今回の結果は、今後遠隔期における肺血管床の経時的変化とそれらがもたらさうる影響についての観察の必要性を示唆するものと思われた。

【はじめに】

川崎病は、5日以上続く原因不明の発熱、両側眼球結膜の充血、四肢末端の硬性浮腫・膜様落屑、皮膚の不定形発疹、口腔咽頭粘膜の瀰漫性発赤、有痛性非化膿性リンパ節炎等を主症状とする、小児期特有の急性炎症性疾患であり、全身の血管炎をその主たる病態とする¹⁾。本症候群は、日本人小児科医である川崎富作博士によって、1967年に日本語で²⁾、そして1974年に英語で最初の報告がなされ³⁾、その名が病名として冠せられているが、最初の日本語の報告は、後に2002年Burnsによって⁴⁾異例の英訳出版がなされたことから、この疾患に対する世界中の科学者からの関

医学博士 乙第1116号 平成21年10月16日(埼玉医科大学)

心の強さが伺われるところである。東京大学に保存されている1930年からの診療録を後方視的に検討した報告では、1950年代から川崎病と思われる症例の存在を認めることが報告されており興味深い⁵⁾。本疾患は、6ヶ月から5歳くらいまでに圧倒的な発症集積性があること^{6,7)}、日本、韓国をはじめアジア諸国が、欧米に比べ約10倍以上も発症が多いこと^{7,9)}、欧米においても、アジア系人種がコーカシアンに比べ発症が多いこと⁷⁾、双子における発症が約13%と高いこと¹⁰⁾、などの疫学的事実から、この疾患は、ある感染症(特に、母親からの移行免疫が終わり、自己免疫がほぼ確立してくる6ヶ月から5歳という年齢集積性を考えると、より一般的に多くの人が罹患するような感冒を引き起こすウイルス感染のようなもの)が引き金となって、

発症しやすい遺伝的背景をもった個体に起こるのであるという病因に関するコンセンサスが導きだされ¹¹⁾、現在広く受け入れられてはいるが、歴史的な報告から40年が経過する今なお、その原因に関しては解明されていない。それゆえに、適切な動物実験モデルが作れないこと、そして生体からの標本が得られにくいこととあいまって、その病態、治療に関してもいまだ完全に理解されたものとはなっていない¹²⁾。このような中、日本を中心とする多くの科学者たちが、この謎に包まれた小児炎症疾患を理解するうえで重要な手がかりを提供してきた¹²⁻¹⁴⁾。特に、本疾患の予後を規定する重大な合併症としての冠動脈病変に関しては、その発生病態生理、予後、そして治療に関しておびただしい数の有用な所見が発表されてきて、川崎病患者の管理向上に大きく貢献してきた¹²⁻¹⁶⁾。さらに近年、川崎病後の患者においては、冠動脈のみならず全身の血管に変化が及ぶうることが報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。特にSenzakiらは¹⁷⁾、急性期を脱して以降も、形態上は正常な遠隔期川崎病患者においても近位遠位双方の動脈壁硬度が顕著に上昇していることを報告し、川崎病罹患児に対する将来の動脈硬化性病変進展リスクと、長期的定期観察の重要性との認識を世界中に促した。このため、川崎病後の患者で将来的に心不全が招来された際の薬物療法で、利尿剤においてはIshidoらが提唱するように、直接の血管拡張作用および血管収縮因子抑制作用からtorasemideがより有利であると考えられる²⁰⁾。

さらに興味あることには、川崎病剖検例の検討においては、肺動脈にも、内膜肥厚や線維化といった、冠動脈や体血管床と類似する組織学的変化がもたらされていることが知られており²¹⁻²³⁾、これらの変化が肺動脈の機能や血行動態に影響を及ぼしている可能性が

考えられる。しかしながらこれまで、川崎病後の肺血管床の質的变化を検討した報告は皆無である。そこで今回我々は、未解明の川崎病遠隔期肺動脈の血管特性について質的变化の検索をおこなった。特に、肺動脈血管特性はinput impedanceをもちいて評価し、周波数とは関係のない静的な要素(血管抵抗)と、周波数に依存した動的な要素(血管の硬さと反射波)との両者を含む血管床の状態について包括的網羅的に検討し、川崎病後の肺血管床の機能的、構造的変化を捉えることを目的とした。

【方 法】

対象

急性期に、冠動脈が心臓超音波検査上4 mm以上の拡大を呈した川崎病患者45例(7.8 ± 5.7歳)を対象とした。これらはさらに、心臓カテーテル検査時の冠動脈造影所見に基づき、川崎病冠動脈病変残存群27例、川崎病冠動脈病変消失群18例の2群に分けて検討し、C群)正常対照群として小短絡(計算上の肺体血流比 = 1.0)の心室中隔欠損症42例(6.7 ± 4.6歳)と比較検討した。

心臓カテーテル検査

心臓カテーテル検査時(発症時より4.8 ± 4.5年経過)に主肺動脈の圧と血流速を同時計測し、肺動脈入力impedanceを算出し肺動脈血行動態を評価した(図1)。血圧および血流速測定は、ともに先孔つきバルーンカテーテル(Barman)の内腔に、それぞれ0.014インチ高精度圧測定用ガイドワイヤーと0.014インチDoppler血流測定用ガイドワイヤー(いずれもVolcano社製)を留置して行った。血圧、血流はリアルタイムでon-line表示し、500 Hzにデジタル変換後、その後のoff-line解析用に保存した。

肺動脈圧
血流速

心電図

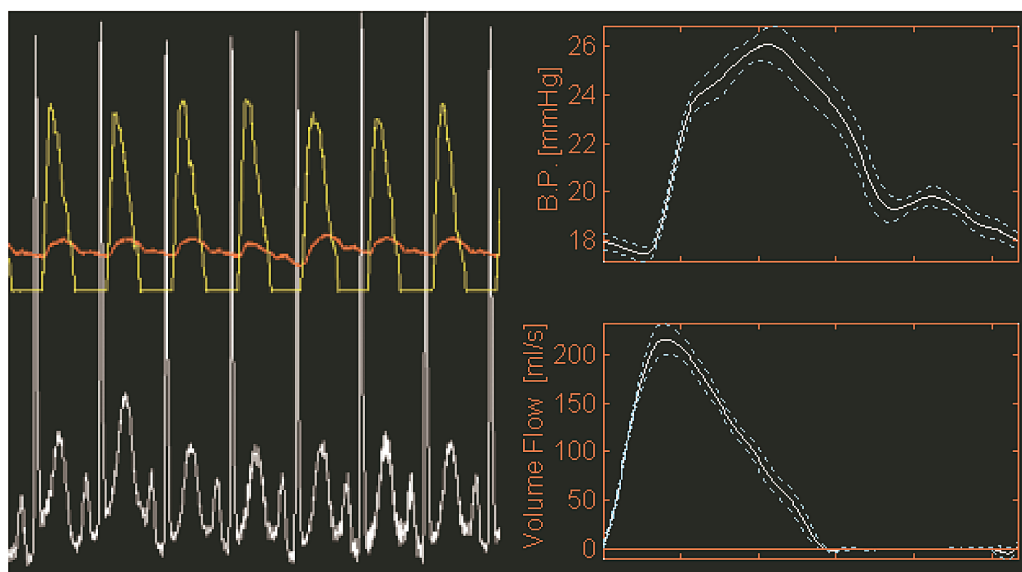


図 1.

データ解析

呼吸中の2～5個の連続した定常状態の心拍の信号を平均化し、impedance解析に用いた。主肺動脈の流量から導き出された心拍出量は、体表面積で標準化した(cardiac index, CI)。Impedance moduliは圧と血流のデータとをFourier解析して計算した^{24, 25)}。総血管抵抗は上行大動脈平均圧と右房平均圧との差を、CIで除して求めた。特性血管抵抗は近位部肺動脈の硬さの指標として、3～10 Hzのすべてのimpedance moduliを平均化することにより求めた。末梢肺動脈コンプライアンス(C)はLiuらの報告に基づき以下の方法により求めた²⁶⁾； $C = SVI / K(Ps - Pd)$ 。SVIは一回拍出量係数、Psは肺大動脈圧切痕での肺動脈圧、Pdは肺動脈拡張期圧、そしてKは肺動脈圧波形下の総面積を拡張期面積で除して得られた面積の指数を示す。脈波は、血管床の不均一なところで反射を生じ、impedanceスペクトルに変化をもたらす、impedance modulusのゆれとして計測される。この揺らぎを、反射係数として、3 Hz以上のinput impedance moduliの最小値と最大値との差として求めた²⁷⁾。

統計処理

データ表示はすべて平均±標準偏差で示した。3群間の各指標の差はANOVAにて検定をおこない、各群間の差はBonferroni Correctionにて検定した。P<0.05を統計学的有意差ありとした。

【結 果】

表1に各群の患者背景を示す。川崎病冠動脈病変残存群の年齢は他の群に比し有意に高かった。急性期有熱期間は、病変残存群で消失群に比し有意に長く、急性期炎症の程度の差を反映していると思われる。川崎病群の平均経過観察期間は両群で有意差はなかった。

表2にimpedanceデータを示す。肺動脈近位部の壁硬度の指標である特性抵抗は、川崎病冠動脈病変残存群で高い傾向を示した(p=0.08)が、3群間で有意差は認められなかった。特性抵抗は年齢依存に変化する(年齢が進むと大きくなる)、年齢を考慮に

入れて多変量解析を施行したが、同様に各群に有意差は認めなかった。肺血管抵抗は、川崎病両群で対照群に比し高い傾向を示したが、3群間で有意な差を認めなかった。一方、肺動脈complianceで示される末梢部肺血管床の血管壁硬度は、川崎病冠動脈病変残存群のみ対照群に比し有意に増加していた。Complianceは、年齢と圧の影響を受けるので²⁸⁾、さらに年齢、肺動脈平均圧の両者を考慮に入れた多変量解析を施行したが、同様に群間因子に有意差を認め、冠動脈病変残存群のみで、末梢肺動脈壁の硬度増加が示唆された(compliance = 0.004 * 肺動脈圧 + 0.08 * 年齢 - 0.1 * group + 0.07, p<0.05)。また、反射波の指標である反射係数も川崎病冠動脈病変残存群でのみ有意に増加しており、川崎病後における肺血管床の不均一性が強く示唆された。

【考 察】

川崎病の急性期における血管組織病理学的所見は、内膜・中膜の変性とこれに続く線維性癒着により示される広範な血管の炎症所見を呈するが、この変化は冠動脈のみならず全身の血管で認められる^{29, 30)}。さらに、これらの異常は川崎病急性期の何年も後にも継続している可能性があり^{23, 29, 30)}、大動脈の血行動態に変化を引き起こして、将来の心血管病の罹患とそれによる死亡率上昇と関連する可能性がありうる³¹⁻³³⁾。Senzakiらは、冠動脈病変残存の有無にかかわらず川崎病罹患患者の体血管床には異常が継続し、その壁は硬度が増しているとともに、末梢血管床の不均一性に基づく反射波の増大があることを示した¹⁷⁾。今回の結果は、川崎病後遠隔期においては、さらに肺血管床にも質的な異常をきたしていることを示した世界最初のもので非常に意義深いと思われる。しかしながら、肺

表 2. 各群の Impedance Data

	川崎病群		対照群
	冠動脈病変残存群	冠動脈病変消失群	
特性抵抗 (dyne-s-cm ⁻⁵ ・m ²)	49±28	44±16	45±22
総肺血管抵抗 (dyne-s-cm ⁻⁵ ・m ²)	287±117	274±108	247±80
Compliance (ml/mm Hg/m ²)	5.2±2.5*†	8.4±4.0	8.4±5.4
反射係数 (dyne-s-cm ⁻⁵ ・m ²)	50±38*†	37±26	36±24

* p<0.05 vs. 冠動脈病変消失群, † p<0.05 vs. 対照群

表 1. 患者背景

	川崎病群		対照群
	冠動脈病変残存群	冠動脈病変消失群	
年齢(年)	8.8±5.5*†	5.6±5.3	6.7±4.6
有熱期間(日)	9.2±5.5*	6.1±4.5	
経過年数(年)	5.0±4.7	4.8±4.3	

* p<0.05 vs. 冠動脈病変消失群, † p<0.05 vs. 対照群

血管床の変化は、体血管床のそれとは異なり、冠動脈病変残存例においてのみ肺血管壁遠位部の壁硬度が増すことが示されており、川崎病の冠動脈、肺血管、体血管における変化は一樣ではなく、それぞれに種々の程度と範囲をもって異常を呈することが伺われ、川崎病における血管炎の特徴を表すものとして興味深い。

Input impedanceで示される動脈血行動態の各指標は、動脈壁の構造的特性と機能的特性の両者を反映する³⁴⁾。組織病理学的研究により、川崎病の急性期には冠動脈壁の破壊が生じていることが判明している^{29, 30, 35)}。すなわち、まず内膜への炎症性細胞の浸潤が始まり、内皮細胞の変性と弾性線維層の破壊が起きる。これらの変化はやがて中膜および外膜へと拡大する。これに引き続く治癒過程では、弾性組織が線維性の癒痕組織に置き換えられ、回復期にはしばしば内膜の肥厚と中膜平滑筋細胞の増殖とが認められる^{29, 30, 35)}。重要なことには、似たような組織病理学的変化は、太い弾性血管や筋弾性動脈から内臓内の細い血管までに至るほとんど全ての血管で認められており、肺動脈に関しても同様の所見が得られている^{21, 22, 29, 30, 36)}。従って、今回得られた肺動脈の動脈血行動態の異常は、これらの組織学的変化を反映している可能性が十分に考えられるところである。炎症後の癒痕治癒病変は、動脈壁硬化をもたらす、complianceの低下と結びついている可能性があり、また、これらの病変が一樣ではなく不均一な分布を示している可能性は、脈波の反射増大からうかがわれる。さらに、これらの変化は、今回冠動脈病変が残存している患者群において認められたことは、急性期の血管炎症の強さが、その変化と密接に関係している可能性も示唆する。

では一体、これらの異常がどういう臨床的意味合いを持つのであろうか。血管壁が硬くなれば、同じ心拍出に対しての血圧が上昇する³⁷⁾。成人においては、脈波伝播速度の上昇で示される血管壁の硬化が、その後の高血圧の発症に先立って捕らえられている^{38, 39)}。したがって、今回の川崎病患者における肺血管のコンプライアンスの低下は、将来の肺高血圧発症の可能性を考慮に入れる必要性を示唆する。さらに、反射の増大は、収縮末期への心室後負荷増大をもたらす可能性があり、たとえ血圧の上昇がなくても、心室弛緩能にも影響を及ぼし、潜在的な拡張能異常をもたらさう⁴⁰⁻⁴³⁾。また、血管壁の機能と構造の異常は、血行動態のみならず、血小板凝集にも影響を及ぼし、血栓形成から肺梗塞の原因にもなりうる⁴⁴⁻⁴⁶⁾。これまで、川崎病後の患者での、肺高血圧や肺塞栓の報告は見当たらないが、川崎病が我々に認識されるようになってからいまだ40年の経過でしかないため、上記疾患の好発年齢に達する患者の比率はまだ非常に少ない。今後は、多くの川崎病患者が、生活習慣病の好発年齢に達してくるため、肺血管床の異常が今後、肺高血圧、右心不

全、肺梗塞等の合併症のリスクになる可能性も念頭においた経過観察が必要かもしれない。

【まとめ】

急性期に、超音波上冠動脈病変を呈した川崎病後の患者においては、特に冠動脈病変が残存している場合、末梢部肺血管床の血管壁硬度および脈波反射の増大が認められる。更なる遠隔期におけるこれらの経時的変化とそれらがもたらさうる影響につき観察が必要であることが示唆された。

文 献

- 1) Senzaki H, Suda M, Noma S, Kawaguchi H, Sakakihara Y, Hishi T. Acute heart failure and acute renal failure in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36(4):443-7.
- 2) Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi* 1967;16(3):178-222.
- 3) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54(3):271-6.
- 4) Burns J. Commentary: translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:993-1005.
- 5) Shibuya N, Shibuya K, Kato H, Yanagisawa M. Kawasaki disease before kawasaki at Tokyo university hospital. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):e17.
- 6) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatr Int* 2006;48(4):356-61.
- 7) Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):495-501.
- 8) Park YW, Han JW, Park IS, Kim CH, Cha SH, Ma JS, et al. Kawasaki disease in Korea, 2003-2005. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(9):821-3.
- 9) Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):1124-5.
- 10) Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989;84(4):666-9.
- 11) Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int*

- J Infect Dis 2005;9(4):185-94.
- 12) Senzaki H. Long-term outcome of Kawasaki disease. *Circulation* 2008;in press.
 - 13) Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364(9433):533-44.
 - 14) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110(17):2747-71.
 - 15) Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases. *Arch Dis Child* 2006;91(10):847-51.
 - 16) Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Nakano H, Nagasaka H, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001;104(8):860-3.
 - 17) Senzaki H, Chen CH, Ishido H, Masutani S, Matsunaga T, Taketazu M, et al. Arterial hemodynamics in patients after Kawasaki disease. *Circulation* 2005;111(16):2119-25.
 - 18) Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics* 2001;107(5):1095-9.
 - 19) Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, Powe AJ, Nash M, Novelli V, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996;94(9):2103-6.
 - 20) Ishido H, Senzaki H : Torasemide for the Treatment of Heart Failure. *Cardiovascular & Haematological Disorders - Drug Targets* Volume 8, Number 2, June 2008 , pp. 127-32(6).
 - 21) Hirose S, Hamashima Y. Morphological observations on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome. A skin biopsy study of 27 patients. *Eur J Pediatr* 1978;129(1):17-27.
 - 22) Foster BJ, Bernard C, Drummond KN. Kawasaki disease complicated by renal artery stenosis. *Arch Dis Child* 2000;83(3):253-5.
 - 23) Masuda H, Shozawa T, Naoe S, Tanaka N. The intercostal artery in Kawasaki disease. A pathologic study of 17 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110(12):1136-42.
 - 24) Senzaki H, Isoda T, Ishizawa A, Hishi T. Reconsideration of criteria for the Fontan operation. Influence of pulmonary artery size on postoperative hemodynamics of the Fontan operation. *Circulation* 1994;89(1):266-71.
 - 25) Senzaki H, Iwamoto Y, Ishido H, Matsunaga T, Taketazu M, Kobayashi T, et al. Arterial Hemodynamics in Patients after Repair of Tetralogy of Fallot: Influence on Left Ventricular Afterload and Aortic Dilation. *Heart* 2007.
 - 26) Liu Z, Brin KP, Yin FC. Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods. *Am J Physiol* 1986;251(3 Pt 2): H588-600.
 - 27) Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Manipulation of ascending aortic pressure and flow wave reflections with the Valsalva maneuver: relationship to input impedance. *Circulation* 1981;63(1):122-32.
 - 28) Senzaki H, Akagi M, Hishi T, Ishizawa A, Yanagisawa M, Masutani S, et al. Age-associated changes in arterial elastic properties in children. *Eur J Pediatr* 2002;161(10):547-51.
 - 29) Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease: I. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43(7):633-43.
 - 30) Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease: II. Distribution and incidence of the vascular lesions. *Jpn Circ J* 1979;43(8):741-8.
 - 31) Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236-41.
 - 32) Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39(1):10-5.
 - 33) Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32(3):570-4.
 - 34) Nichols W, O'Rourke M. Age-related changes in left ventricular/arterial coupling. New York: Springer-Verlag; 1987.
 - 35) Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978;61(1):100-7.
 - 36) Tanaka N, Naoe S, Masuda H, Ueno T. Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS). With

- special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1986;36(10):1513-27.
- 37) Senzaki H, Hishi T, Ueda J, Sakakihara Y, Kamoshita S. Ventricle works as a converting organ of atrial blood flow: physiological significance of mean ventricular pressure. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36(3):239-43.
- 38) Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111(25):3384-90.
- 39) Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113(5):664-70.
- 40) Senzaki H, Masutani S, Ishido H, Taketazu M, Kobayashi T, Sasaki N, et al. Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(12):2528-35.
- 41) Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Sasaki N, Asano H, et al. Ventricular afterload and ventricular work in fontan circulation: comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with blalock-taussig shunts. *Circulation* 2002;105(24):2885-92.
- 42) Senzaki H, Fetis B, Chen CH, Kass DA. Comparison of ventricular pressure relaxation assessments in human heart failure: quantitative influence on load and drug sensitivity analysis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1529-36.
- 43) Senzaki H, Paolucci N, Gluzband YA, Lindsey ML, Janicki JS, Crow MT, et al. beta-blockade prevents sustained metalloproteinase activation and diastolic stiffening induced by angiotensin II combined with evolving cardiac dysfunction. *Circ Res* 2000;86(7):807-15.
- 44) Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005;80(12):1568-74.
- 45) Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, Jy W, Jimenez JJ, Ahn E, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(9):1467-71.
- 46) Giudice JC, Komansky HJ, Gordon R. Pulmonary thromboembolism. 1. Current concepts in pathogenesis and diagnosis. *Postgrad Med* 1980;67(5):64-71, 74-5, 77.