

胎児心機能障害における ナトリウム利尿ペプチドホルモンの臨床的意義

豊島 勝昭¹⁾, 川滝 元良¹⁾, 渡辺 達也¹⁾, 猪谷 泰史¹⁾
康井 制洋²⁾, 中澤 誠³⁾

Key words :
ANP, BNP, fetus, CTAR, PCDA

神奈川県立こども医療センター周産期医療部新生児未熟児科¹⁾,
循環器科²⁾, 東京女子医科大学循環器小児科³⁾

Clinical Significance of Natriuretic Peptides in Fetal Heart Diseases

Katsuki Toyoshima,¹⁾ Motoyoshi Kawataki,¹⁾ Tatsuya Watanabe,¹⁾

Yasuhumi Itani,¹⁾ Seiyo Yasui,²⁾ and Makoto Nakazawa³⁾

Divisions of ¹⁾Neonatology and ²⁾Cardiology, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa,

³⁾Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Background: The clinical significance of plasma concentrations of ANP and BNP in the fetus with heart disease has not been well defined.

Purpose: The aim of this study was to examine the clinical significance of measurements of ANP and BNP in umbilical cord blood in newborns with various heart diseases.

Methods: Umbilical venous (n = 88) and arterial (n = 29) blood samples were taken after early clamping of the cord just after birth. Plasma concentrations of ANP and BNP were measured by enzyme immunoassay. The subjects were classified into 4 groups according to their levels of ANP and BNP. We examined the incidence of infants who had heart failure and required cardiovascular support during the neonatal period.

Results: Plasma ANP and BNP levels in the umbilical vein were similar to those in the umbilical artery. ANP plasma levels ranged between 10 and 11,000 pg/ml (mean, 276), and BNP ranged from 5.5–11,000 pg/ml (mean, 343) in the subjects. Of the neonates who had plasma ANP and BNP levels above 160 pg/ml and 170 pg/ml, respectively, more than half required cardiovascular support during the neonatal period, while less than 10% (p < 0.05) of those with lower ANP and BNP levels required such therapy.

Conclusion: Plasma levels of natriuretic peptides in umbilical cord blood are useful biochemical markers for predicting fetal and neonatal heart failure.

要 旨

目 的：胎児心臓疾患においてナトリウム利尿ペプチドホルモン(ANP, BNP)が胎児心不全を示唆する指標となりうるかを検討した。

方 法：出生前診断した胎児心臓疾患88名(先天性心疾患61例, 胎児不整脈12例, 胎児動脈管早期収縮症 6例, 卵円孔早期狭小化 1例, 双胎間輸血症候群の受血児 8例)を対象とした。出生時の臍帯静脈や臍帯動脈のANP値とBNP値を測定し, 胎児エコー検査所見, 生後の治療状況との関係を検討した。

結 果：胎児心臓疾患においてANP, BNP値は高値を示した。全症例の平均値はANP : 276pg/m(10 ~ 11,000pg/ml), BNP : 343pg/m(5.5 ~ 11,000pg/ml)であった。ANP, BNPの上昇と生後に心不全治療を要する頻度は相関した。

結 論：臍帯血ANPとBNPは, 胎児心不全を客観的に評価できる生化学的マーカーとなりうる。胎児治療や出生後治療の要否に有用な指標となる可能性がある。

平成16年11月15日受付

別刷請求先：〒232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4

平成17年 1月17日受理

神奈川県立こども医療センター新生児未熟児科 豊島 勝昭

緒 言

近年，先天性心疾患の胎児診断症例は増加傾向にある^{1,2)}。しかし，胎児心不全の診断法については十分に確立していない。

ナトリウム利尿ペプチドは心筋細胞から分泌される心臓ホルモンである^{3,4)}。ANP(atrial natriuretic peptide)やBNP(B-type natriuretic peptide)は心不全の重症度にしたがい循環血液中で増加し^{5,6)}，心不全の重症度評価，治療効果の判定，予後の推測に有用な生化学的マーカーと考えられている⁷⁻⁹⁾。

本研究では胎児心臓疾患の症例においてANP値とBNP値を出生時の臍帯血で測定し，その臨床的意義について考察した。

対 象

1993年1月～2004年6月に，神奈川県立こども医療センターで胎児心エコー検査を施行し，胎児心疾患の存在を出生前診断し，出生時に臍帯血のANP値とBNP値を測定した88名を対象とした。これらの在胎週数は 36.9 ± 3.3 (平均 \pm SD)週で，出生体重は $2,570 \pm 693$ gであった。

対象の内訳は，先天性心疾患(形態異常)61例，胎児不整脈12例，胎児動脈管早期収縮症(premature constriction of ductus arteriosus: PCDA)6例，卵円孔早期狭小化1例，双胎間輸血症候群(twin-to-twin transfusion syndrome: TTTS)の受血児8例であった。

先天性心疾患(形態異常)の内訳は，ファロー四徴症(tetralogy of Fallot: TOF)9例，完全型心内膜床欠損9例，右室性単心室8例，三尖弁閉鎖6例，心室中隔欠損症(ventricular septal defect: VSD)6例，VSD合併の肺動脈閉鎖4例，VSDのない肺動脈弁狭窄症(pulmonary stenosis with interventricular septum: PS with IVS)4例，三尖弁異形成症3例，左心低形成症候群3例，VSDのない肺動脈閉鎖(pulmonary atresia with interventricular septum: PA with IVS)2例，肺動脈弁欠損を伴うファロー四徴症2例，大動脈縮窄症2例，大動脈弁狭窄症1例，完全大血管転換症1例，修正大血管転換症1例であった。このうち，無脾症候群は6例，多脾症候群は3例であった。

胎児のANPやBNPの分泌に影響を与えられている妊娠中毒症母体児，胎児仮死症例の症例は除外した。

方 法

出生直後の臍帯静脈より採血し，EDTAを加えた専用

容器にて冷却遠心分離して得た上清を，測定まで -20°C にて保存した。ANPやBNPの血漿中濃度をRIA固相法で測定した。88例のうちの29例は臍帯静脈と同時に臍帯動脈からも同時に採血し，臍帯静脈と臍帯動脈血の間での比較を行った。

生後3時間以内に心不全徴候を認めて，カテコラミンなどの強心治療や鎮静下の人工呼吸管理などの抗心不全治療を施行した頻度を後方視的に調査した。ANP，BNPのそれぞれを値の高低でそれぞれ同数($n=22$)になるように4グループに分けて，各グループ間の抗心不全療法の頻度を比較した。

また，TTTS受血児，胎児不整脈疾患，PS with IVS，PA with IVS，PCDAについては疾患群ごとに検討した。

また，胎児心エコー検査による心臓胸郭断面積比(cardiothoracic area ratio: CTAR)¹⁰⁾とANP値およびBNP値との関連性を検討した。

統計上，数値は平均 \pm 標準偏差で表し，臍帯静脈血と臍帯動脈血の比較は直線相関回帰，ANP値およびBNP値と生後の抗心不全療法の頻度との比較には χ^2 乗検定を用いて検定した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

1. 臍帯静脈血と臍帯動脈血の比較(Fig. 1)

ANP値は，臍帯静脈血で 153 ± 201 pg/ml，臍帯動脈血で 141 ± 187 pg/mlであった。BNP値は，それぞれ 126 ± 169 pg/ml， 121 ± 156 pg/mlであった。臍帯静脈血と臍帯動脈血の間で有意な差はなく，きわめて良好な直線相関関係を示した。

2. 臍帯静脈血のANP値とBNP値の比較

全症例の臍帯静脈血のANP値は $276 \pm 1,196$ pg/ml，BNP値は $343 \pm 1,257$ pg/mlであり，ANPとBNP間で有意な差はなかった。

3. 臍帯静脈血のANP，BNP値と生直後の治療状況(Fig. 2)

ANP，BNP値ともに最高値群(ANP値では 160 pg/ml以上の群，BNP値では 179 pg/ml以上の群)で，抗心不全治療がおのおの11例，14例で施行されていた。この頻度は他の3群(ANP，BNP値がそれぞれ 148 pg/ml， 160 pg/ml以下の群)に比して有意に高率であった。

BNP高値群(22例)で抗心不全治療を要した14例は，TTTS受血児の7例，完全房室ブロック3例，間歇的なVT，心内膜床欠損(房室中隔欠損)+大動脈閉鎖+房室弁逆流，心拡大が高度であったファロー四徴症(TOF)+三尖弁逆流，TOFに肺動脈弁欠損症を合併した症例であった。一方，BNP高値にかかわらず出生時に治療を要

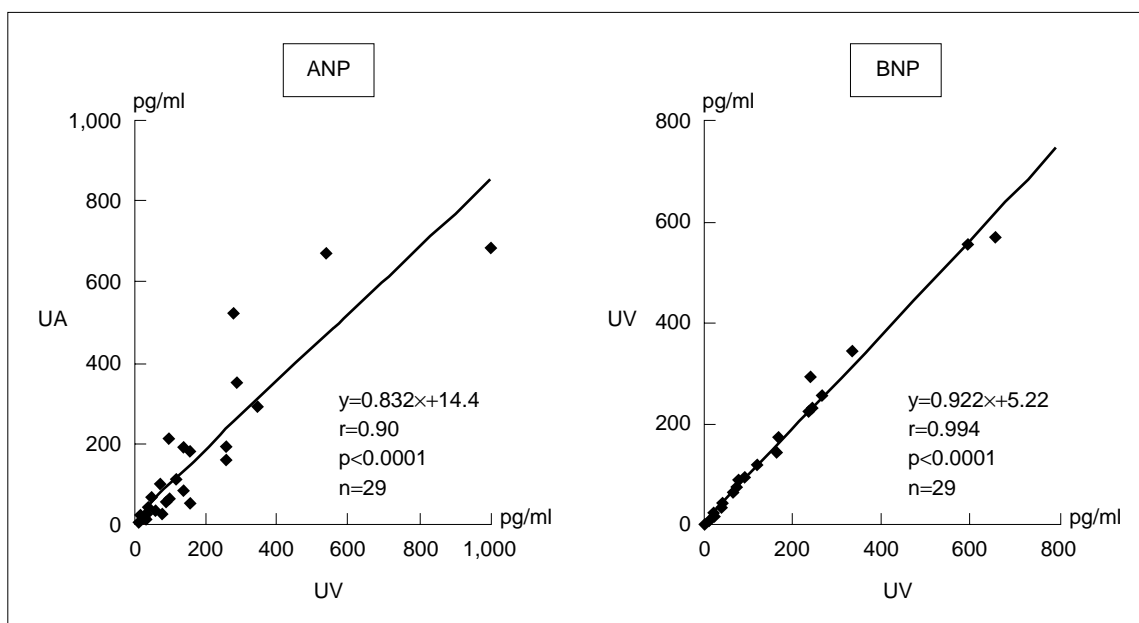


Fig. 1 Plasma natriuretic peptide levels in umbilical artery and umbilical vein (n=29).
ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide, UA: umbilical artery, UV: umbilical vein

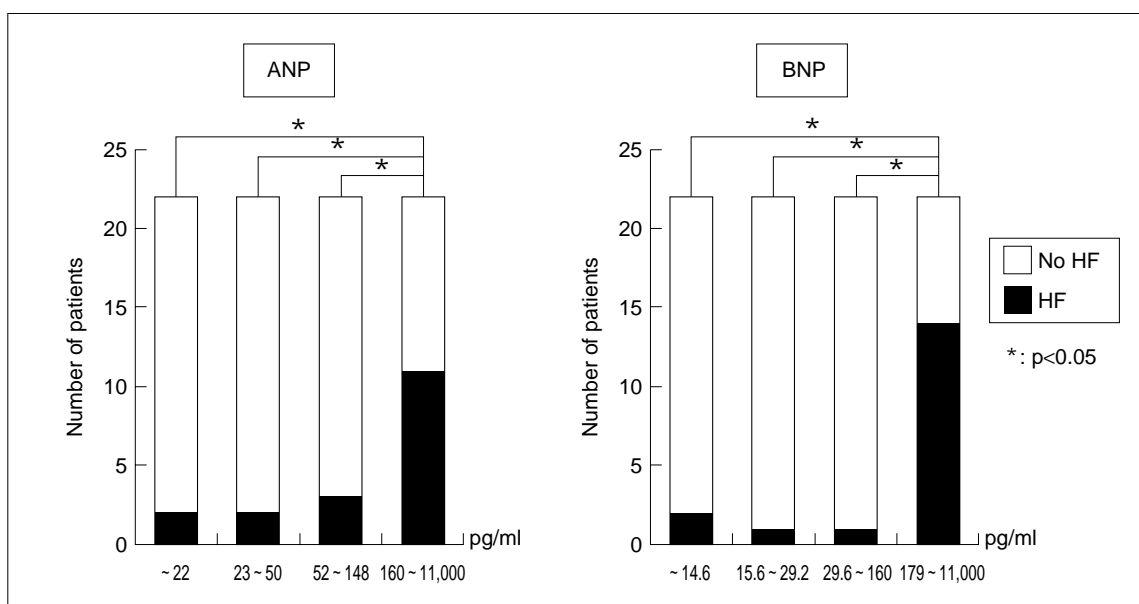


Fig. 2 Rates of development of heart failure at birth.
HF: heart failure

さなかった 8 例は、PA with IVS の 2 例、PS with IVS の 1 例、出生に伴い三尖弁逆流が軽減した PCDA の 1 例、出生を契機に洞調律に復帰した心房粗動 (AF) の 1 例、リエントリー性の発作性上室性頻拍の 2 例、左心低形成症候群で中等度の三尖弁逆流を認めていた 1 例であった。

4. TTTS 受血児における ANP, BNP 値 (Table 1)

6 例は救命できたが、2 例は胎児水腫の状態で出生し、日齢 0 に死亡した。胎児水腫の 1 例は ANP 値が 11,000 pg/ml、1 例は BNP 値が 11,000 pg/ml と非常に高値を示した。逆に生後心不全は認めなかった 1 例では ANP, BNP 値の上昇はなかった。

Table 1 Plasma natriuretic peptide levels in TTTS (recipient)

	Hydrops	ANP	BNP	Heart failure
1	-	53	16	-
2	-	290	338	+
3	-	360	387	+
4	-	470	491	+
5	-	310	810	+
6	-	96	1,610	+
7	+	11,000	1,140	++
8	+	1,300	11,000	++

TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome

Table 2 Plasma natriuretic peptide levels in fetal arrhythmia

	Arrhythmia	ANP	BNP
1	PVC	27	67
2	PVC	43	42
3	AV block (II)	52	20
4	AV block (II)	36	28
5	AV block (III) (HR: 50)	18	231
6	AV block (III) with CHD (HR: 45)	280	244
7	AV block (III) with CHD (HR: 62)	310	1,400
8	VT (intermittent)	160	123
9	VT (intermittent)	140	535
10	AF (intermittent)	73	229
11	PSVT (continuous)	260	659
12	AF (continuous)	770	1,560

PVC: premature ventricular contraction, AV block: atrioventricular block, VT: ventricular tachycardia, AF: atrial flutter, PSVT: paroxysmal supraventricular tachycardia

Table 3 Plasma natriuretic peptide levels in PS and PA with IVS

	Diagnosis	PG (TR) (mmHg)	ANP	BNP
1	PS	38	23	15
2	PA	-	92	42
3	PS	120	260	67
4	PS	100	100	170
5	PA	-	140	239
6	PA	-	110	604

PS: pulmonary stenosis with intact ventricular septum, PA: pulmonary atresia with intact ventricular septum, PG: pressure gradient estimated by tricuspid regurgitation in Doppler study

5. 胎児不整脈におけるANP, BNP値(Table 2)
完全房室ブロックと頻脈性不整脈で上昇を認めた .

6. PS with IVSおよびPA with IVSにおけるANP, BNP
値(Table 3)

PS with IVSの3例は胎児心エコー検査における三尖
弁閉鎖不全の最高流速を用いた右室右房間の推定圧較

Table 4 Plasma natriuretic peptide levels in PCDA

	Ductus	Hydrops	ANP	BNP
1	Constriction	—	10	2
2	Constriction	—	15	6
3	Constriction	—	37	7
4	Constriction	—	52	12
5	Constriction	—	48	17
6	Closure	—	200	524

PCDA: premature constriction of ductus arteriosus

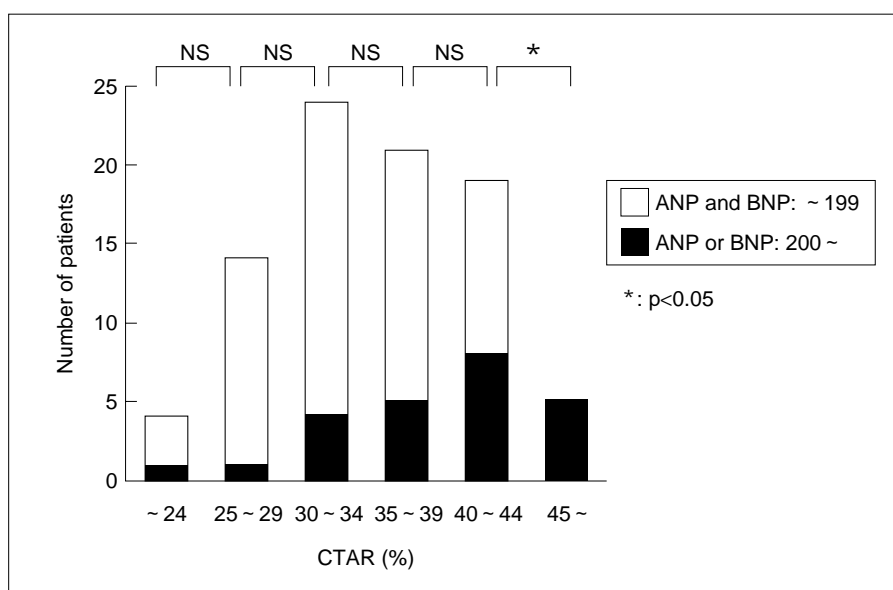


Fig. 3 Elevated natriuretic peptide levels and CTAR in newborns.
Plotted area: elevated ANP or BNP of more than 200 pg/ml
CTAR: cardiothoracic area ratio

差 (PG) を示した。PGが大きかった 2 例では ANP と BNP は高値であった。PA with IVS の 3 例は右室低形成で三尖弁閉鎖不全はわずかであったが、2 例で BNP 値は 200pg/ml 以上の高値を示した。

7. PCDA における ANP, BNP 値 (Table 4)

PCDA では動脈管が経過観察中に完全閉鎖した 1 例のみで ANP 値 200pg/ml, BNP 値 524pg/ml と上昇を認めた。

8. 心臓胸郭断面積比 (CTAR) と ANP, BNP 値 (Fig. 3)

ANP, BNP 値のいずれかが 200pg/ml 以上の値を示した例と、それぞれ以下だった例とで、出生前の CTAR との関係を見た。CTAR 45% 以上の症例では全例で ANP 値もしくは BNP 値が 200pg/ml 以上であった。ちなみに、CTAR の正常値は $29 \pm 6.4\%$ である¹⁰⁾。

考 察

これまで胎児仮死症例や子宮内発育不全児においては、臍帯血中の ANP や BNP 濃度は正常胎児に比べて高値を示すこと、ANP と BNP は胎盤ではなく胎児側からおもに分泌されていることは報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。また、TTTS の受血児では ANP, BNP 濃度が高値を示したことより、胎児血中 ANP, BNP 濃度は胎児の心不全徴候を反映していると示唆されている¹⁵⁾。われわれは出生前診断した胎児心臓疾患の臍帯血 ANP 値および BNP 値を測定し、ナトリウム利尿ペプチドが出生後と同様に心不全の生化学的マーカーになりうるかを検討した。

今回の検討で、胎児心臓疾患児においても臍帯動脈血と臍帯静脈血はほぼ同値を示すことが明らかとなった。胎盤においての ANP や BNP 値の産生や分解は少な

く、胎児胎盤循環の状態に応じて胎児がANPやBNPを分泌していると推測される。

臍帯血ANP、BNP値の上昇が胎児心不全を反映しているかを検討する目的で出生後早期に抗心不全療法を要した頻度を検討した。ANP、BNP値ともに最高値群で抗心不全療法の頻度が有意に高値であった。臍帯血BNPが高値にかかわらず、出生後に抗心不全治療を施行しなかった症例でも、原因が明らかでないBNP値の上昇例はなく、臍帯血ANPやBNPは胎児心臓の状態の何らかを反映している生化学的マーカーと考える。胎児心臓疾患は出生に伴い、肺血流増加や胎盤分離に伴う後負荷の上昇に伴う循環不全を来す可能性がある。臍帯血ANPとBNPは出生後に抗心不全治療を必要とするような循環不全を予測する指標となる可能性がある。

成人の心臓ではANPは心房、BNPは心室からおもに分泌されると考えられている^{3,4)}。一方、胎児におけるANPやBNPの分泌機序は完全には解明されていない。胎児においてはANP、BNPともに心室からの分泌レベルが高いことや、心臓の発生段階でBNPが重要な役割を果たしている可能性などが報告されている¹⁶⁾。正常分娩においてANPは母体血中値の4~6倍、BNPは母体血中値とほぼ同様であったという報告もある^{11,17)}。したがって、胎児において、どのくらいの数値以上をANP値およびBNP値の異常値とするかには今後の検討を要する。今回の検討では、生後早期の循環管理を要した頻度が高かったことから、ANP、BNP値ともに200pg/ml以上は注意を要するレベルと考える。

TTTSの受血児¹⁸⁾、胎児不整脈^{19,20)}、胎児右室流出路狭窄²¹⁾、PCDA²²⁻²⁴⁾は胎児心不全を来しうる疾患である。ANPやBNPが胎児心不全の重症度評価に役立つかを疾患ごとに検討した。

TTTSの胎児水腫例ではANP値やBNP値が10,000pg/dlと非常に高値を示し、逆に生後に循環管理を要さなかった1例ではANP、BNP値の上昇が明らかでなかった。これまでの報告と同様に¹⁵⁾、臍帯血のANPとBNPはTTTSの心不全の重症度を鋭敏に反映していると考えられる。近年、TTTS重症例については、内視鏡的に子宮内で胎盤の吻合血管のレーザー凝固術が導入され、心原性胎児水腫の救命の報告が集積されつつある¹⁸⁾。臍帯血ANPやBNPはこのような胎児治療の適応判定の1指標になりうる可能性がある。

胎児不整脈においては、完全房室ブロック、持続性頻拍発作のみならず、間歇性の頻拍発作においてもBNP値の上昇を認めた症例があった。成人においてBNP値は不整脈源性的な心筋障害の診断に有用との報告がある²⁵⁾。また、胎児不整脈では胎児心磁図において増大したP波

を認めることがあり、不整脈に伴う胎児心機能障害の代償を表すマーカーとなる可能性が示唆されている²⁶⁾。この報告と同様の考察で、臍帯血のANPやBNPは胎児不整脈に伴う心不全や心機能障害の代償に有用なマーカーとなる可能性がある。

右室・右房圧の上昇から胎児水腫に進展しうる肺動脈狭窄・閉鎖・PCDAにおいて、ANP値やBNP値は低値から高値までさまざまであった。PSでは三尖弁閉鎖不全の重症度と一致し、PCDAでは動脈管の完全閉鎖した症例のみにANP値やBNP値の上昇を認めた。肺動脈閉鎖(右室低形成)の2例でもBNP値の上昇を認めた。心筋のリモデリング調節にBNPが関与していることは動物実験で証明されている²⁷⁾が、臍帯血ANPやBNPは圧負荷に伴う心筋障害を反映している可能性もある。

胎児の臍帯血採取は侵襲的検査であるのに対して、胎児心エコー検査は簡便かつ非侵襲である。しかし、胎児心エコー異常が胎児心不全の診断と一致するかは定かでない。胎児の心拡大の指標として普及しているCTARの正常値は35%未満とされているが¹⁰⁾、今回の検討ではCTARが35%以上であっても、ANP値やBNP値が上昇していない例も多くみられた。しかし45%以上になると全例でANP、BNP値は上昇していた。ANP、BNP値は心拡大があっても心機能障害が代償されていれば上昇しない可能性を示唆する。他の胎児心エコー指標との関連性についても検討すべきであるが、胎児心エコー所見に加えて臍帯血のANP値とBNP値を参考にすることは、より客観的な胎児心機能評価を可能にすると考えられる。

現時点では、胎児採血をして胎児のANP値やBNP値を測定することの意義についての言及は難しい。今後、症例を集積して、疾患別や病態別での重症度の指標となりうるかを解明したうえで、胎児採血の適応を検討すべきと考える。

結 論

臍帯血ナトリウム利尿ペプチドホルモン(ANP、BNP)は胎児心機能障害を表す生化学的マーカーとなる可能性がある。心不全の評価や胎児水腫への進展の予測の指標となり、胎児治療の適応や効果判定、胎外治療への移行の決定に役立つ指標になる可能性がある。

本論文の論旨は第40回日本小児循環器学会総会シンポジウム(2004年6月、東京)にて発表した。

【参考文献】

- 1) 豊島勝昭, 太田真弓, 中澤 誠: 先天性心疾患の出生前

- 診断が新生児治療に及ぼす影響について．日新生児会誌 2000；36：477-481
- 2) 川滝元良，西島 信，里見元義：心疾患の胎児診断 現状と展望．日小児会誌 2001；105：949-953
- 3) Nakao K, Ogawa Y, Suga S, et al: Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992; 10: 907-912
- 4) Nakao K, Ogawa Y, Suga S, et al: Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; 10: 1111-1114
- 5) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, 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: 1402-1412
- 6) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203
- 7) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130
- 8) Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353
- 9) McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al: Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21-26
- 10) Satomi G, Nakazawa M, Momma K, et al: Prenatal diagnosis and outcome of Ebstein's anomaly and tricuspid valve dysplasia in relation to lung hypoplasia. *Echocardiography* 1994; 11: 215-220
- 11) Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, et al: Brain natriuretic peptide levels in the umbilical venous plasma are elevated in fetal distress. *Biol Neonate* 1993; 64: 18-25
- 12) Makikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, et al: Umbilical artery N-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide in hypertensive pregnancies and fetal acidemia during labor. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 23-28
- 13) Weil J, Bidlingmaier F, Dohlemann C, et al: Comparison of plasma atrial natriuretic peptide levels in healthy children from birth to adolescence and in children with cardiac diseases. *Pediatr Res* 1986; 20: 1328-1331
- 14) 田中光臣：心房性ナトリウム利尿ペプチドの妊娠中の動態ならび分娩時のストレスとの関連に関する検討．日新生児会誌 1993；29：242-248
- 15) Bajoria R, Ward S, Chatterjee R: Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002；186: 121-127
- 16) Cameron VA, Ellmers LJ: Minireview: Natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinology* 2003; 144: 2191-2194
- 17) 伊東宏晃，佐川典正，長谷川雅明，ほか：母体および胎児循環におけるナトリウム利尿ペプチド(ANP, BNP)の濃度について．日産婦新生児血会誌 1992；1：138-139
- 18) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al: Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333-1340
- 19) Simpson JM, Sharland GK: Fetal tachycardias: Management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998; 79: 576-581
- 20) Eronen M, Siren MK, Ekblad H, et al: Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000; 106: 86-91
- 21) Daubeney PE, Sharland GK, Cook AC, et al: Pulmonary atresia with intact ventricular septum: Impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. UK and Eire Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. *Circulation* 1998; 98: 562-566
- 22) Leal SD, Cavalle-Garrido T, Ryan G, et al: Isolated ductal closure in utero diagnosed by fetal echocardiography. *Am J Perinatol* 1997; 14: 205-210
- 23) 豊島勝昭，川滝元良，菅原智香，ほか：胎児動脈管早期閉鎖の出生前診断例．日新生児会誌 2002；38：559-564
- 24) 石田武彦，里見元義，安河内聡，ほか：動脈管早期収縮(premature constriction of ductus arteriosus)の1例 出生前診断から出生後の経過．日小循誌 2003；19：41-45
- 25) Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, et al: Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 98: 2433-2440
- 26) Li Z, Strasburger JF, Cuneo BF, et al: Giant fetal magnetocardiogram P waves in congenital atrioventricular block: A marker of cardiovascular compensation? *Circulation* 2004; 110: 2097-2101
- 27) Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, et al: Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *J Clin Invest* 1994; 93: 1911-1921