

エストロゲン阻害薬と肺高血圧症

Association with estrogen receptor inhibitor and pulmonary hypertension

国際医療福祉大学三田病院肺高血圧症センター

古川明日香 Asuka Furukawa

国際医療福祉大学三田病院肺高血圧症センター／国際医療福祉大学医学部准教授

田村 雄一 Yuichi Tamura

Key words

肺動脈性肺高血圧症, estrogen paradox, アロマトラーゼ, “内因性”エストロゲン, アナストロゾール

Summary

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は女性に多くエストロゲンの関与が示唆される一方で、男性 PAH 患者の方が進行が早く予後不良である。また、動物実験において卵巣切除により肺高血圧症 (PH) の悪化を認めるなど、相反する作用を認め、PH に対するエストロゲンの作用に関してはいまだ一定の見解が得られていない。しかし近年、

内因性のエストロゲンを PH の病因の 1 つとする報告も増えてきており、PAH におけるエストロゲンをターゲットとした治療 (エストロゲン阻害薬) の可能性も検討されてきている。本稿では、エストロゲンの PH に対する相反する作用と、エストロゲン阻害薬の可能性について概説する。

はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) は平均肺動脈圧が 25mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧が 15mmHg 以下の条件を満たす場合に診断され、重症例では右心不全をきたし死に至る可能性がある予後不良の疾患である。特発性 PAH の発症は男性より女性に多いという性差を認め、特に妊娠可能年齢の女性に多い傾向にあることは古くから知られている。我が国における男女比は、臨床調査個人票を用いた原発性肺高血圧症 (pulmonary

hypertension; 原発性 PH) の解析 (2006 年) では 1:2.6¹⁾、Japan PH registry (2018 年) では 1:3.2²⁾ と報告されている。また REVEAL registry (2010 年) では 1:4.1³⁾、French registry (2006 年) では 1:1.9⁴⁾、NIH registry (1987 年) では 1:1.7⁵⁾ と諸外国においても女性優位であることが示されている。このことから、発症リスクにエストロゲンなどの性ホルモンが関与する可能性が示唆されるが、男性 PAH 患者の方が進行が早く生命予後が悪いこと^{3)6)–8)}、動物実験においてエストロゲンは保護的作用をもつことなど、相反する作用も報告されており、

“estrogen paradox” と呼ばれている^{9)–11)}。

I エストロゲンの合成と代謝

“Estrogen paradox” に対する理解を深めるためには、エストロゲンの代謝経路および受容体の性質を知ることが役に立つと考えられる。エストロゲンにはエストロン (E1)、エストラジオール (E2)、エストリオール (E3) の 3 つの主要なものがある。これらは卵巣、精巣、副腎、胎盤でコレステロールを利用して合成される。図 1 に示すように、最初にコレステロールからプレグネノ