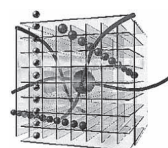


4

肺高血圧症発症メカニズムにおける 性ホルモンの役割

Shigetoyo Kogaki © 小垣滋豊

大阪大学大学院医学系研究科小児科



Summary

肺高血圧症の原因はさまざまであるが、多くの肺高血圧症で女性が男性より多い傾向にあることは古くから知られている。一方で、ほとんどの実験的肺高血圧症において、メスや女性ホルモンは肺高血圧症発症に抑制的に働くことが示されてきた。この「estrogen paradox」は長らく謎に包まれていたが、近年、肺高血圧症における性ホルモンの研究が積み重ねられ、性ホルモンとその代謝産物が肺高血圧症発症に及ぼす影響や、性ホルモンと BMPR (bone morphogenetic protein receptor) シグナルのクロストークなどが明らかにされつつある。本稿では、肺高血圧症の疫学を起点に、肺高血圧症発症メカニズムにおける性ホルモンの役割に焦点を当て、基礎的・臨床的側面から最近の知見を紹介する。

Key words

- ◎エストロゲン
- ◎エストロゲン受容体
- ◎性ホルモン代謝産物
- ◎BMP シグナル
- ◎肺高血圧症

肺高血圧症の疫学から学ぶ

特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension : IPAH) および遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension : HPAH) の発症頻度は、おおよそ 100 万人に 1~2 人とされ、厚生労働省特定疾患臨床調査個人票の解析から、成人における IPAH/FPAH (家族性 PAH, 2008 年ダナポイント分類にて HPAH に改称) の発症率は、20~60 歳代にピークを認め、男女比は 1.0 : 2.6 である¹⁾。特に発症ピークの 30 歳前後では明らかに女性が多く、男性は全年齢層にほぼ均等に分布し、20 歳未満では男女差はない。古くは米国の NIH Registry (1987 年) の報告では、男女比は 1.0 : 1.7、最近の REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management) 研究では、成人の PAH 患者の 79.5% が女性で、PAH のすべてのサブタイプにおいて女性優位であることが示されている²⁾。また、英国/アイルランドの報告では、2001~2009 年の PAH 発症患者の 69.9% が女性で、フランスの登録研究でも、PAH 患者の 65.3% が女性であり、新規発症例の 57.0% が女性であったとしている。以上、疫学的には肺高血