

肺高血圧症における エストロゲンと cGMP

常盤 洋之
瀧本 英樹

東京大学医学部附属病院循環器内科

東京大学医学部附属病院循環器内科講師

はじめに

他の心血管疾患と同様に肺高血圧症(pulmonary hypertension: PH)の疫学, 臨床経過に性差が存在することは以前から指摘されており, 複数のレジストリにおいてもそれが実証されつつある。基礎研究領域においても性差の影響についてこれまでに多くの知見が得られている一方で, 依然として不明な点も残されている。

本稿ではPHにおける性差に関してまず臨床的特徴について触れたのち, 基礎研究領域において現時点で明らかにされている事項を, 性ホルモンのうち最も広く研究されているエストロゲンに焦点をあてて概説する。さらに, PHに対するエストロゲンの薬理においてわれわれが着目している環状グアノシン一リン酸(cGMP)との関係について述べる。

肺高血圧症の臨床における性差

一般にPH患者は女性に多いことが知られており, これまでの複数のレジストリにおける患者数の女性: 男性比は1.8: 1 ~ 3.8: 1と, ば

らつきはあるがいずれにおいても患者数は女性が男性を上回っている¹⁾⁻⁶⁾。

その一方で, その予後については女性よりも男性において不良であることが報告されている。フランスのレジストリでは肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)患者の3年生存率が女性では71.8%, 男性では60.7%と女性のほうが高いことが報告されており⁶⁾, スペインのレジストリの解析では, 特発性PAH(idiopathic PAH: IPAH)において男性であることは死亡に関する独立したリスク因子であることが示されている³⁾。

男性よりも女性においてPAHが生じやすい一方で, その予後は良好であるというこの一見相容れない疫学的所見がみられる理由は現時点では明らかではない。しかし, 男性患者よりも女性患者において血行動態や右室機能が保たれていることが報告されており⁷⁾⁸⁾, このために女性患者のほうが右心不全を呈しにくくなっているのが相対的に予後良好である理由の1つだとする解釈もある。

またPAH治療薬に対する反応についても男女差が存在する可能性があり, レジストリの解析からはプロスタサイクリン系製剤⁹⁾, エンドセリン受容体拮抗薬¹⁰⁾に対する反応は女性のほうが良好である(ただし男女差を認めなかったという報告もみられる¹¹⁾)。一方, ホスホジエ