

原発性肺高血圧症の基礎と臨床

奈良県立医科大学内科学第二講座(呼吸器感染症血液内科)

木村 弘

BASIC AND CLINICAL ISSUES ON PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

HIROSHI KIMURA

Second Department of Internal Medicine (Department of Respiratory Medicine, Infectious Diseases and Hematology),
Nara Medical University

Received February 13, 2002

抄録：原発性肺高血圧症(Primary pulmonary hypertension ; PPH)は、著しい前毛細血管性肺高血圧症のうち、肺高血圧症の基礎疾患となりうる心肺疾患がなく、原因が不明のものに与えられる臨床診断名である。本症の予後はきわめて不良で、確定診断からの中間生存率は3年以下で、5年生存率も40%前後である。1998年10月に臓器移植法が施行され、わが国においても移植医療が可能となったが、2002年1月の時点で、肺移植レシピエント待機症例41例中の25例がPPHとなっている。このことから、PPHの重症度および社会的注目度がうかがえる。これまでの優れた基礎研究成果の積み重ねは臨床現場に還元され、PGI₂静注薬による持続静注療法に発展した。現在では移植を待つ患者のつなぎ治療法として、その有用性が証明されている。難治性肺高血圧症の正しい診断方法の確立とともに、現状の治療限界を克服するためにも、遺伝子治療の発展につながりうる病因・発症機序の究明が急がれる。

Key words : pulmonary hypertension, vascular remodeling, growth factor, prostacyclin, lung transplantation

はじめに

原発性肺高血圧症(Primary pulmonary hypertension ; PPH)は、著しい前毛細血管性肺高血圧症(肺動脈楔入圧が12 mmHg以下で平均肺動脈圧が25 mmHg以上)のうち、肺高血圧症の基礎疾患となりうる心肺疾患がなく、原因が不明のものに与えられる臨床診断名である。PPHの臨床経過や治療に対する反応性は症例によって様々であり、その病因・発症機序は決して一様ではない。それゆえ、PPHは1つの診断名というよりは複数の病因よりなる共通の病態を意味しているともいえる¹⁾。右心カテーテルや肺血流シンチグラムなどで臨床的に本症と診断されても、異なった病理診断名が与えられる場合がある。多くの症例では、肺高血圧症に伴う低心拍出量、右心不全に由来する症状が進行性に増悪する。約50%が右心不全、25%が突然死で死亡し、診断後の中間生存期間は平均32.5ヶ月と短く、5年生存率も40%前後との報

告が多い。

PPHの病因はいまだ不明であり、臨床研究・基礎研究からえられた知見が、そのままPPHの病因として説明しうるのか、二次的な結果を反映するののかについては必ずしも明らかでない。近年、PPHに対する血管拡張薬や血管収縮物質阻害薬はPPHの病態に即した治療法になりつつある。さらなる新しい治療法の開発のためにも、病因・発症機序の究明は必須と考えられる。本稿ではPPHの新しい分類、診断と検査、病態と分子機構、さらに治療法について解説する。

A. 肺高血圧症の分類

(1) PPH分類の変遷

安静臥位での肺動脈平均圧は、若年者においては15 mmHgを超えることなく、また年齢を加味しても20 mmHgを超えない。WHOの基準²⁾および厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班の基準³⁾によれば、安静時

の肺動脈平均圧が 25 mmHg を超える場合に肺高血圧症と診断される。

PPH の肺血管病変の特徴的所見としては、叢状血管病変 (plexiform arteriopathy もしくは plexiform lesion), 進行性の新生内皮増殖および中膜平滑筋細胞増殖をあげることができる。PPH 症例に関する最初の詳細な報告は 1951 年に Dresdale によって行われた⁴⁾。1970 年には、Wagenvoort らにより臨床的に PPH と診断された 156 剖検例についての病理組織学的検索が報告された。彼らは、肺動脈の中膜肥厚、内膜の同心円状の線維化を認める症例を肺血管攣縮による PPH と呼び、これらでは肺動脈の中膜肥厚からはじまり、肺高血圧が持続し高度になると肺動脈にさまざまな程度のリモデリングが生じるとして 1 つの疾患単位とした⁵⁾。1973 年になり、WHO はスイスのジュネーブにて PPH の診断基準、概念の統一などに関する会議を行っている。わが国においても、笹本 浩班長のもとに、昭和 50 年度より厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班が設置され、PPH の診断基準およびその概念が統一された。わが国では、PPH の診断はこの調査研究班の診断基準に準じて行われることが多い³⁾。WHO の専門家会議から 25 年を経た 1998 年には、フランスのエビアンにて WHO による PPH 国際シンポジウムが開催された。その中で、PPH についての現状の問題点と将来の研究の方向性が示され、また、病態に従った肺高血圧症の新しい分類が提唱された⁶⁾。

(2) PPH の最新の分類

1998 年のエビアンでの PPH 国際シンポジウムでは、肺高血圧症は臨床的特徴により、5 つのカテゴリー ([1] 肺動脈圧の上昇による肺高血圧, [2] 肺静脈の上昇による肺高血圧, [3] 呼吸器疾患または低酸素に伴って起こる肺高血圧, [4] 慢性血栓塞栓性疾患による肺高血圧, [5] 肺血管の直接的な障害による肺高血圧) に大きく分類された (表 1)⁶⁾。このうち、PPH は肺動脈圧の上昇による肺高血圧、すなわち肺動脈性肺高血圧のなかに分類され、さらに散発性と家族性の 2 つに分類された。このほかに、肺動脈性肺高血圧には、膠原病、先天性心疾患、門脈高血圧、HIV 感染、食欲減退薬による肺高血圧、新生児遷延性肺高血圧などが包括された。

これまで、PPH の病理組織形態として記載されてきたもののなかには、動脈性肺高血圧症としては、叢状肺血管病変以外にも反復性肺血栓塞栓症 (recurrent pulmonary thromboembolism) が、また静脈性肺高血圧症としては、肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease) と肺血管腫症 (pulmonary capillary hemangioma-

表 1. 肺高血圧の分類 (1998 年 WHO・PPH 国際シンポジウムより)

- (1) 肺動脈圧の上昇による肺高血圧
 - ・原発性肺高血圧症
 - ・遺伝的背景のない散発性
 - ・遺伝的背景のある家族性
 - ・特定の疾患に関連して起こる肺高血圧症
 - ・膠原病
 - ・ASD/VSD/PDA などの先天性心疾患
 - ・門脈高血圧、肝硬変
 - ・HIV 感染
 - ・薬剤/毒物
 - ・食欲減退薬
 - ・その他
 - ・新生児遷延性肺高血圧など
- (2) 肺静脈の上昇による肺高血圧
 - ・左心不全
 - ・僧帽弁閉鎖不全症
 - ・肺静脈主幹部の外因性圧迫
 - ・肺静脈の閉塞性疾患など
- (3) 呼吸器疾患または低酸素に伴って起こる肺高血圧症
 - ・慢性閉塞性肺疾患
 - ・間質性肺疾患
 - ・睡眠時呼吸障害
 - ・肺胞性低換気障害
 - ・高山病 (慢性的高所曝露)
 - ・新生児肺疾患
 - ・肺胞毛細血管異形成症など
- (4) 慢性血栓塞栓性疾患による肺高血圧
 - ・肺血栓塞栓症
 - ・末梢肺動脈の閉塞など
- (5) 肺血管の直接的な障害による肺高血圧
 - ・炎症 (肺住血吸虫症、サルコイドーシスなど)
 - ・肺血管腫症 (hemangiomatosis) など

osis) が含まれていた。PPH では肺動脈にしばしば血栓形成がみられるが、肺動脈の基本的な組織病変は肺血栓塞栓症とは異なるものである。エビアンでの分類は、肺高血圧症の診断および治療が格段と進歩したことを意図し、肺血栓塞栓症、肺静脈閉塞症、肺血管腫症とともに、HIV 感染や食欲減退薬に関連して発生する肺高血圧も PPH から明確に分けて記載された。

PPH においては、その病因が単一の発生機序があるとは考えにくいだけに、肺移植 PPH 患者のレシピエント肺

の病理学的、分子生物学的検討の必要性はいうにとどまらず、病理学的類似性が指摘されている一部の膠原病の肺病変をはじめ、HIV 感染や食欲減退薬による肺高血圧の病因をも含めた病態の解明が必要となる。近年、肥満患者の治療に食欲減退薬として用いられてきたデキソフェンフルラミンやフェンフルラミンが肺高血圧の原因になることが明らかになり注目された⁷⁾。

B. 診断と検査

わが国における PPH の診断は、厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班により、平成 10 年度に改訂された原発性肺高血圧症の診断基準および重症度基準を用いて行われることが多い⁸⁾。症状としては、労作性呼吸困難や失神発作などが多く、肺血流スキャンでは、正常かまたは不規則な非区域性の血流欠損像を呈する。肺動脈造影では、末梢肺動脈に枯れ枝状の変化が認められる。右心カテーテル検査では、肺動脈圧の著明な上昇に伴い心拍出量の低下を認める。そのため、たとえ動脈血酸素分圧 (PaO₂) が正常でも、肺動脈血から採取した混合静脈血酸素分圧 (PvO₂) が著しく低下しており組織低酸素を伴いやすい。

C. 病態に関わる因子

(1) 肺血管内皮細胞障害と血栓形成

血管内皮細胞は種々の血管作動物質の産生や活性化、さらに不活性化において重要な機能を担っている。このため、肺血管内皮細胞に障害や機能異常が生じると肺高血圧の病態に大きな影響を及ぼす。つまり、血管内皮のバリア機能障害にとどまらず、血小板凝集を抑制する因子に対して抑制的に働く結果、血小板凝集や白血球接着能が亢進する。同時に、血管平滑筋細胞の増殖を刺激するマイトジェンの放出が促進される。PPH 患者ではこのような障害や機能異常は常に認められ、それ自体が病態をさらに悪化させることになる。内皮細胞は傷害を受けると、内皮型 NO 合成酵素 (eNOS)、エンドセリン-1 (ET-1)、第 VIII 因子抗原、VEGF 受容体の発現が上昇することが報告されているが、PPH が増悪する際に、どの段階で内皮細胞の増殖が生じるのかは不明である。内皮細胞の障害により凝固線溶能の異常が一旦引き起こされると、血栓形成や血小板の活性化が誘起されると同時に、新たな血管作動物質やマイトジェンの放出が生じることとなり、その病態はより複雑なものとなる。

PPH の一部では、血小板の活性化や機能異常、肺血管内における凝固前状態が認められることから、PPH の病因・進展因子として血栓が潜在的な役割を果たしている

と考えられる⁹⁾。

(2) 肺血管攣縮

肺血管拡張薬に反応する PPH 症例の存在は明らかであり、機能的な肺動脈収縮が関与することが示唆される。低圧系である肺循環系では、換気血流のバランスを維持する重要なメカニズムである、局所的な低酸素性肺血管攣縮機構の破綻が PPH の病態に付加的要素を加えている可能性も考えられる。近年、肺の抵抗血管における血管平滑筋のイオンチャネル、特に K チャネル機構の役割が注目されている¹⁰⁾。

(3) 肺血管系リモデリングと細胞外マトリックス

肺血管系のリモデリングの過程においては、内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞は、それぞれ異なる形で機能が分化したり、代謝活性をもつようになる。つまり、それぞれの細胞の表現型は決して均一なものではない。血管平滑筋細胞をとってみても、血管壁のいくつかの層には異なるタイプの平滑筋細胞が存在し、中膜や外膜のリモデリングは複雑化する。細胞外マトリックスにおいても、線維芽細胞や平滑筋細胞の表現型は、線維芽細胞から平滑筋細胞、内皮細胞から平滑筋細胞への相互変換とともに、マトリックスの合成と分解にとって重要な因子となる。この過程には、細胞外マトリックス分解酵素が平滑筋細胞の成長因子を遊離することや、エラスチンの分解がファイブロネクチンの産生を高めて平滑筋細胞の遊走を誘起することも関わる。重症の PPH の肺動脈では、マトリックス蛋白の合成が持続的に行われていることが示唆されており、マトリックス蛋白合成阻害剤が PPH 進展の制御に重要な役割を果たす可能性も考えられる¹¹⁾。

(4) 成長因子・サイトカイン・血管作動物質

肺血管系の構成細胞における成長因子・サイトカイン・血管作動物質などの遺伝子発現の多くは、環境因子、成長因子、受容体、シグナル伝達経路などの相互作用に反応した結果と考えられるが、PPH の病因となりうるものについては、少なくとも一つの因子のみで説明しうるものはいまだされていない。

肺移植もしくは心肺移植を受けた PPH レジピエントの病理検体を用いた研究は、患者の病態を直接的に検討できる反面、できあがった最終結果をみているにとどまる可能性もある。その点では、PPH そのものの動物モデルは存在しないものの、低酸素性肺高血圧症モデル、植物アルカロイドであるモノクロタリンによる炎症性肺高

血症モデルなどは、病気のごく初期変化を捉えることも可能であり、また、病態の時間経過が把握しうる点から、肺高血圧症の分子機構の理解にとって、疾患肺の検索と並び重要な意義をもつ¹²⁾。これらのモデルでは、肺小動脈中膜の肥厚、肺小動脈の筋性化、血管数の減少といった肺血管系リモデリングが引き起こされるが、その成立には、PDGF、TGF- β 、VEGFなどの成長因子、IL-1、MCP-1、MIP-1 α などの炎症性サイトカインやケモカイン、NO、エンドセリン、組織アンジオテンシン系などの血管作動物質など様々な因子の関与が提唱されている。

(5) 免疫学的機序

PPHでは抗核抗体などの自己抗体がしばしば陽性であり、病因に免疫学的・炎症性機序が関与する可能性が示唆されている。特に、膠原病に伴う肺高血圧症のうち、混合性結合組織病においては病理学的変化のみならず、その病態や予後もPPHに極めて類似していることが指摘されている¹³⁾。

最近、ケモカイン受容体CXCR4とCCR5がヒト免疫不全ウイルス(HIV)のコレセプターであり、HIVのT細胞指向性、マクロファージ指向性がHIVのケモカイン受容体結合特異性により決定されていることが明らかになった¹⁴⁾。HIV感染者に肺高血圧が合併することや、その病理所見が叢状病変を含めてPPHに類似することなどが報告されており、肺高血圧症の成因の一つとしてウイルス感染も考えられる。HIV陽性の肺高血圧患者のうちAIDSを発症していた患者は約1/3のみであることから、肺高血圧の発症に免疫不全状態が重要な因子ではない可能性が高い。また、肺血管病変に直接的なHIVの存在は証明されておらず、何らかのメディエーターの関与が推測されている¹⁵⁾。肺高血圧とケモカインとの関わりも今後さらに検討されるべき課題である。

(6) 遺伝的因子

家族性PPHの発症例もみられることから遺伝的要因も考慮されたが、末だ明らかなものは認められていない。遺伝性または家族性のPPHの頻度については、欧米では少なくともPPHの6%を占めていると考えられている¹⁶⁾。家族性PPHと散発性PPHとは、臨床的・病理学的特徴に差異がないと考えられており、同一の遺伝子がこの両タイプの病気に関連している可能性もある。家族性PPHに関係する遺伝子座は染色体2q31-q32で同定されており、その遺伝子を含むゲノム解析から700万塩基対以下の長さであることが推定された^{17,18)}。

(7) 食餌性因子

1960年代にヨーロッパでみられた食欲減退薬アミノレックス(animorex fumarate)に関連した肺高血圧の集団発生や、L-トリプトファンとの関連が示唆される好酸球-筋痛症候群(eosinophilia-myalgia syndrome)に伴う肺高血圧症、1981年のスペインにおけるtoxic oil syndromeに伴う肺高血圧の発生などから、何らかの食餌性要因がPPHの病因として関与している可能性が示唆されてきた。近年では、肥満患者の治療に食欲減退薬として用いられてきたデキソフェンフルラミン(dexfenfluramine)やフェンフルラミン(fenfluramine)が⁹⁾、再度、肺高血圧の原因になることが明らかになった⁷⁾。PPHと食欲減退薬による肺高血圧症との類似性は、臨床像や病理組織像にとどまらず、内皮細胞のmonoclonalな増殖形態を含め、その分子機構においても証明されている¹⁹⁾。また、デキソフェンフルラミンの投与を受けた重度の肺高血圧患者では、中枢神経系のセロトニン・ニューロンの変性が病理学的に証明されており、セロトニン・ニューロン末端でのセロトニンの再吸収障害のためにセロトニンの枯渇が生じるためと推測されている²⁰⁾。

セロトニンは肺血管に対して収縮性作用を有しており、血管平滑筋の成長因子でもある。PPHにおいては、血漿セロトニンレベルの上昇と血小板によるセロトニン貯蔵の障害が報告されており、これらは肺移植後のPPH患者でも持続して観察される²¹⁾。

D. 肺高血圧の誘起に関わる分子機構

(1) Kチャネル機構

血管平滑筋の主たるKチャネルとしては、電位依存性Kチャネル(Kvチャネル)、Ca依存性Kチャネル(Kcaチャネル)、ATP感受性Kチャネル(K_{ATP}チャネル)が報告されている。肺動脈平滑筋細胞では、Kvチャネルの選択的抑制薬である4-アミノピリジン(4-aminopyridine)により膜電位が脱分極するがKcaチャネルやK_{ATP}チャネルの選択的抑制薬では変化を受けない。このことは、肺動脈平滑筋の静止膜電位はKvチャネルによって決定されており、さらに肺動脈平滑筋にてこのチャネルは低酸素で抑制されることより、Kvチャネルは肺動脈で特異的なイオンチャネルであると考えられている。低酸素によるKvチャネルの抑制は、低酸素性肺高血圧モデルでは、慢性低酸素状態が解除された後にも遷延化して認められることより、Kvチャネルの抑制による血管収縮の増強も肺高血圧症を誘起する一因と考えられる。一方、Kcaチャネルの役割は、膜電位が脱分極して細胞内へのカルシウム流入が増大した際に開口し、再分極作用を介

して過度のカルシウム流入を防ぎ、血管の緊張を適正に保つ負のフィードバック作用を有する。このチャネルは、細胞内カルシウム濃度が比較的低い状態でも作用し、cyclic GMP/Protein kinase を介してNOにより開口する²⁹⁾。

PPH 患者からの摘出肺動脈の平滑筋細胞においても、低酸素または薬剤により K_v チャネルを阻害した場合には、血管収縮が生じることが報告されており、肺抵抗血管平滑筋細胞における K チャネルの機能異常が PPH の病因に関与している可能性が考えられる²⁹⁾。さらに、K チャネル機構における遺伝子欠陥が PPH の発症要因として関与することも示唆されている。

(2) 肺高血圧症と成長因子

VEGF (Vascular endothelial growth factor)

VEGF は、血管平滑筋細胞、マクロファージより分泌され、血管内皮細胞に特異的に働き増殖作用を有する。また、血管透過性の亢進作用やマクロファージの遊走活性化を促進する作用もある。Tuder らは、VEGF 蛋白は正常の肺循環系で発現し、また PPH にみられる叢状血管病変でも発現することを明らかにした^{24, 25)}。VEGF の発現は、慢性低酸素性肺高血圧ラットでは、肺血管のリモデリングに伴い VEGF mRNA, VEGF 受容体 mRNA 及び VEGF 蛋白レベルで増加するが、VEGF 抗体投与で肺血管のリモデリングは増強する。また、炎症性肺高血圧モデルにて、recombinant VEGF を投与すると肺高血圧の程度は改善する。これらの報告から、VEGF は肺血管系のリモデリング経過でリモデリングを軽減させるように働くと考えられる。

PDGF (Platelet derived growth factor)

PDGF は、血小板だけでなく、マクロファージ、内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞などでも産生される。PDGF は、線維芽細胞の増殖の他に、血管平滑筋細胞の遊走及び増殖にも関わる。PPH や HIV に伴う肺高血圧症においては、肺血管周囲のマクロファージに PDGF mRNA が存在するという報告もみられる²⁶⁾。肺血管に近接して産生された PDGF は、血管周囲の線維芽細胞や血管中膜の平滑筋細胞の成長に関与し、これらの細胞によるマトリックス産生を助長する。

TGF-β (Transforming growth factor-β)

TGF-β は、三種類のアイソフォーム、-β₁、-β₂、-β₃ よりなり、血小板に多量に含有されている他に、内皮細胞、平滑筋細胞などからも産生される。他の成長因子とは異なり、それ自体では細胞増殖を抑制するが、PDGF や

VEGF などの成長因子の産生を誘導する。主たる作用としては、コラーゲン、フィブロネクチンなどのマトリックスの産生を直接刺激する他に、プロテアーゼインヒビター誘導によるマトリックス蛋白の破壊を抑制し、マトリックスを蓄積させることより、肺線維化や傷害修復に関与すると考えられる。PPH 患者の肺動脈を用いた免疫染色と *in situ* hybridization 法による検討では、肺動脈の内膜にてエラスチン、コラーゲン、フィブロネクチン、トロンボスポンジンなどの細胞外マトリックスの発現が亢進しており、また、肺高血圧性変化を生じた血管にて TGF-β₂ および TGF-β₃ の発現を認めている²⁶⁾。これは、肺血管リモデリングにおける TGF-β の関与を示唆するものと考えられる。

(3) 肺高血圧症とサイトカイン

PPH の叢状血管病変では、内皮細胞、平滑筋細胞、筋線維芽細胞、マクロファージ等の無秩序な細胞増殖が観察される。その形態が homogenous であることより、腫瘍形成過程と類似した血管新生に深く関わる内皮細胞がその起源とも考えられている。PPH では内皮細胞の一つの表現型のみが増殖して叢状血管病変を形成するが、二次性肺高血圧症ではいくつもの表現型の内皮細胞の増殖により生じていることが提唱されている²⁷⁾。

PPH、膠原病肺、HIV 感染症に合併する叢状病変の周囲のリンパ球、マクロファージなどの炎症細胞は肺血管のリモデリングに関連することが示唆されている。特に、マクロファージは各種成長因子やサイトカイン、ケモカインを分泌することから、肺血管リモデリングに重要な役割を担うと考えられている²⁸⁾。PPH 患者の肺組織にて、マクロファージ中の MIP-1 α mRNA の発現が増強していることも報告されている²⁹⁾。炎症性肺高血圧症モデルでも、単球/マクロファージの遊走活性化因子である MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) は肺小動脈の外膜側に浸潤したマクロファージ内で強く発現しており、中膜平滑筋細胞の肥大を助長すると考えられる。また、抗 MCP-1 抗体の前処置により肺高血圧の進展が抑制されることから、MCP-1 は肺高血圧症の進展に関与することが明らかになった³⁰⁾。

IL-1 (interleukin-1) はコラーゲンの産生や線維芽細胞の成長を促進させる他に、ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1) の産生を介し、内皮細胞に接着分子 ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) の発現を増加させる作用をもつ。炎症性肺高血圧症モデルでは、肺組織中の IL-1 mRNA の増加が認められ、マクロファージや血管平滑筋細胞にて IL-1 の発現が認め

られるが、PPHの患者血清でもIL-1の上昇が報告されている³¹⁾。さらに、IL-1受容体拮抗薬の投与にて肺高血圧や右室肥大が抑制されることより、炎症性肺高血圧症ではIL-1の関与が示唆されている³²⁾。IL-1の他にIL-6やTNF(Tumor necrosis factor)の産生の亢進もマクロファージでみられ、また右室肥大の重症度と肺マクロファージ数の間には相関関係が認められるとの報告もある³³⁾。以上より、肺血管リモデリングにおけるマクロファージの作用は、マクロファージと血管内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞などの相互作用の上に成立していると考えられる。

(4) 肺高血圧と血管作動性物質 一酸化窒素(Nitric oxide ; NO)

NOは、血管内皮細胞でL-アルギニンを基質として、NO合成酵素(NO synthase ; NOS)より作られる。産生されたNOは、隣接する平滑筋の細胞質の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、これがcyclic GMP(c-GMP)を増加させ、細胞内カルシウム濃度を減少させることで平滑筋の弛緩作用をもたらされる。また、c-GMPは血管平滑筋細胞に対する増殖抑制作用も有する³⁴⁾。NOの生成は、NOSにより調節され、NOSには3種類のアイソフォームが存在する。主として中枢神経系に分布するnNOS(neuronal NOS)、マクロファージなどにおいて誘導されるiNOS(inducible NOS)、血管内皮細胞に局在するeNOS(endothelial NOS)である。NOは肺血管の緊張調節に関わる強力な因子と考えられている³⁵⁾。

PPHや慢性閉塞性肺疾患に伴う肺高血圧症の患者から摘出した肺動脈リングでは、内皮依存性の血管拡張反応が低下しており、NO産生の低下が示唆されている³⁶⁾。また、正常肺では肺動脈にeNOSの発現がみられるが、肺高血圧患者ではeNOSの発現は弱く、NOの発現レベルは形態学的な病変の程度と逆相関することも報告されている。低酸素性肺高血圧ラットでも同様に、NOを介した内皮依存性肺血管拡張反応が低下し、NOの産生低下が肺高血圧の発症の原因となるという報告がある³⁷⁾。肺高血圧症患者の肺血管内皮細胞では、障害の初期段階ではeNOS発現の増加がみられるが、続いて低下に転じる可能性も考えられ、PPHにおけるNOの関与については明確な結論はでていない。NOが血管新生のシグナル伝達において重要な役割を有することは、VEGF受容体の活性化にてNOの産生増加が誘起されることから示唆される。

肺高血圧症では内因性のNOの増減にかかわらず、臨床的に、NOは肺血管選択性の高い血管拡張薬となるこ

とから、肺高血圧症に対するNO吸入療法が注目されてきた。NOは吸入した場合、血中ヘモグロビンと急速に結合し、血中への拡散が不活化されるため全身血管の拡張作用は消失し、強力かつ選択的な肺血管拡張作用を有する。その他に、血小板凝集抑制作用や平滑筋増殖抑制作用もあるので今後の展開が期待される。NO関連の治療法としては、NOドナーであるL-Arginineにおける肺血管拡張作用も検討されており³⁸⁾、また、c-GMPの選択的ホスホジエステラーゼの阻害剤であるザプリナスト(Zaprinast)も肺血管拡張作用を延長させる³⁹⁾。遺伝子治療としては、1996年にはJanssensらにより、NO合成遺伝子導入で低酸素性肺血管攣縮を軽減させることが報告されている⁴⁰⁾。

エンドセリン(Endothelin ; ET)

エンドセリンは21個のアミノ酸からなり、ET-1、ET-2、ET-3の遺伝子ファミリーをなしている。ET-1は、主として血管内皮で産生され血管収縮作用、平滑筋増殖作用を有するが、後に、受容体の検討やノックアウトマウスの検討などにより血管拡張作用も有することが明らかとなった。ETには現在3種類の受容体ET-A、ET-B、ET-Cおよびそのサブタイプが報告されている。ET-AおよびET-B2は、肺血管平滑筋に発現し、血管収縮や血管平滑筋増殖に関与する。一方、ET-B1は肺血管内皮細胞に発現し、プロスタサイクリン(PGI₂)やNOの放出、Kチャンネル機構に関与し、結果として、平滑筋に対して弛緩作用を有する。

肺高血圧症患者では血中ET-1が上昇しており⁴¹⁾、その重症度と血中ET-1との相関関係が報告されている⁴²⁾。また、PPHレシビエント肺の叢状血管病変部にて、免疫組織学的にET-1の産生が増加していることや、ET-1の前駆体であるpreendothelin-1 mRNAの発現が増強していることが報告されており⁴³⁾、PPHの叢状病変の成因にET-1が重要な役割を果たしていることが示唆されている。さらに、実験的肺高血圧症モデルでは、ET-A受容体拮抗薬BQ123を投与すると右室肥大、肺動脈圧の上昇が抑えられ、また肺動脈の中膜の肥厚も抑制される⁴⁴⁾。これらのことから、ETは肺高血圧における肺血管リモデリングを引き起こし、肺高血圧の成立に関与すると推定される。ET-1遺伝子の発現促進因子としては、TGF- β 、IL-1、アンジオテンシンII、血管shear stress、低酸素などがあげられる。

プロスタサイクリン(Prostacyclin)

プロスタサイクリンまたはエポプロステノール

(PGI₂)は、アラキドン酸代謝により血管内皮細胞や血管平滑筋細胞などにて産生される短時間作用性の生理活性物質で、強力な血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を有する。肺血管トーンスの制御には、肺血管収縮性メディエーターと拡張性メディエーターのバランス関係が関与するが、重症肺高血圧症患者ではプロスタサイクリンとトロンボキサンの産生比が減少し、肺高血圧の成因に関与することが報告されている⁴⁵⁾。また、重症肺高血圧症患者においては、肺血管のPGI₂合成酵素や遺伝子発現の減少は肺でのプロスタサイクリン産生の減少と一致している。プロスタサイクリンの持続的な産生低下は、肺高血圧症における病因の一つとなりうるが、一方で、代償機構としてのプロスタサイクリンの産生亢進が生じている可能性もある⁴⁶⁾。さらに、PPHを含めた重症肺高血圧症では、肺動脈のサイズに依存した形で、つまり小～中サイズの肺動脈において、PGI₂合成酵素の低下が観察される。PGI₂合成酵素の発現低下は血管内皮細胞の機能異常によるもので、内皮細胞の表現型が変化したためと考えられる⁴⁷⁾。

プロスタサイクリンは生体内で半減期が2～3分と非常に不安定な物質であるため、PPHに対する治療は持続点滴静注にて行われる。急性効果のみならず慢性効果としても、肺血管抵抗の減少作用と心拍出量の増加作用が認められ、その治療効果は顕著である。持続点滴で注入ポンプを必要とし、管理上の注意すべき点が多いが、肺移植にも代わりうる治療法として定着しつつある。1995年に、米国FDAはPPHに対する初めての治療薬としてPGI₂を承認した。また、わが国にて開発されたプロスタサイクリンの誘導体であるベラプロストナトリウム(Beraprost sodium; BPS)は、経口投与した際の生物学的半減期が約1.1時間と安定型である。プロスタサイクリン合成酵素遺伝子をヒトに導入する治療法の基礎実験も報告されている⁴⁸⁾。

組織アンジオテンシン系

アンジオテンシンII(Ang II)は8個のアミノ酸よりなるペプチドで、肺動脈内皮細胞のACE(angiotensin converting enzyme)によりアンジオテンシンI(Ang I)より生成される。血管収縮作用と副腎皮質におけるアルドステロン産生の刺激作用があり、血圧調節因子として重要である。また、血管壁、心臓、脳など各組織レベルでもレニン・アンジオテンシン系の構成要素が揃うことが明らかになり、体循環系調節因子としての作用の他に、組織で産生されたAng IIは血管平滑筋の増殖因子として血管系のリモデリングを生じさせる作用を有する⁴⁹⁾。

Ang II受容体は、現在までに2種類の受容体、AT₁とAT₂に分類され、AT₁は血管平滑筋、肺、副腎、腎臓に、AT₂は副腎、脳などに分布する。Ang IIはAT₁を介して肺血管のリモデリングおよび肺高血圧の成立に関与することが推定されている⁵⁰⁾。実験的肺高血圧症モデルでは、ACE阻害剤により右室肥大・中膜の肥厚が抑制される⁵¹⁾。低酸素性肺高血圧ラットでは、肺全体のACEは減弱するものの、平滑筋細胞の新生がみられた末梢肺小動脈に一致して、ACEまたACE mRNAの発現が増加することより、肺高血圧の成立には肺動脈局所におけるACEの発現が関与すると考えられる⁵²⁾。PPH患者の肺血管内皮増殖部においてもACEが強度に発現しており、PPHの治療薬としてのACE阻害薬の可能性も示唆されている⁵³⁾。

近年、シャント性心疾患による肺高血圧症においては、アンジオテンシン変換酵素である肥満細胞キマーゼが肺血管リモデリングに関与することが明らかとなった⁵⁴⁾。PPH患者にても、同様に、肺血管系および肺間質における肥満細胞の存在が報告されている⁵⁵⁾。肥満細胞が血管新生や肺血管リモデリングに関わるのは、肥満細胞に含まれる中性プロテアーゼであるキマーゼ(mast cell chymase)がアンジオテンシンIIへの変換酵素として大きな役割をもつためと考えられている。

E. 具体的な治療法

1. 治療に関する基礎事項

PGI₂は、アラキドン酸代謝により血管内皮細胞や血管平滑筋細胞などにて産生される短時間作用性の生理活性物質で、強力な血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を有する。PGI₂は生体内で半減期が2～3分と非常に不安定な物質であるため、PPHに対する治療は持続点滴静注にて行われる。急性効果のみならず、慢性効果としての肺血管抵抗の減少作用と心拍出量の増加作用が認められる。また、PGI₂の誘導体であるBPSは、経口投与した際の生物学的半減期が約1.1時間と安定型であり、1999年に経口治療薬としてPPHへの適応が承認された。

2. 一般的治療

一般的な内科的治療法としては、前述の通り、PaO₂の低下はなくとも、PvO₂の低値がしばしば認められることから、組織低酸素血症の改善を期待して在宅酸素療法による長期酸素吸入を施行する。

また、肺高血圧による肺動脈での二次的な血栓形成を防止する目的で、ワーファリン(warfarin)投与などの抗凝固療法が一般的に行われる。ワーファリン投与量の目安としては、プロトロンビン時間またはトロンボテスト

による INR (International normalised ratio) を 1.5 ~ 2.0 程度となるように調節することが多い⁵⁰⁾。しかしながら、PPH ではしばしば血痰や咯血がみられたり、著明な肺出血から不幸な転帰をきたす症例もあるため、十分な管理が必要である。

症状が進行し、右心不全症状をきたした場合には、安静度を強めるとともに、水分ならびに塩分の制限、利尿薬の投与、さらには強心薬の投与なども行われる。右心不全に対するジギタリス製剤の有効性に関しては、必ずしも意見の一致をみていないが、不整脈の出現に十分注意しつつ投与されることが多い。著明な肺高血圧のため十分な心拍出量が出ず、体血圧が維持できない場合には、ドーパミン (dopamine) やドブタミン (dobutamine) の投与も行われる。

3. 肺血管拡張療法

厚生省特定疾患対策研究事業「肺高血圧症研究班」(班長; 千葉大学栗山喬之教授) によって、PPH の内科的治療選択指針案が提唱された。New York Heart Association (NYHA) 心機能分類を基にした重症度基準に従い、軽症例では BPS による内服治療を基本とし、これにカルシウム拮抗薬の併用を試みる。また、中等症以上の症例では、肺血管拡張反応の評価をまず行い、反応性良好な症例では、BPS もしくはカルシウム拮抗薬による内服治療を先に試みる。肺血管拡張反応の不良な症例では、PGI₂ の持続静注療法を行う。

1) カルシウム拮抗薬の大量療法

カルシウム拮抗薬であるニフェジピン (nifedipine) 20 mg の急性舌下投与による効果としては、肺動脈圧の低下に加え心拍出量の増加が、安静時のみならず運動時にも認められる。長期投与による肺循環動態の改善効果もみられる。

ニフェジピンに代表される Ca 拮抗薬を用いた肺血管拡張療法は、通常量による長期投与では臨床症状および予後の改善効果は明らかとはいえず、体血圧が維持できる限界までの大量投与が必要とされる。カルシウム拮抗薬大量投与による急性効果では、26% が反応良好群と判定され、この反応良好群に対する最低 5 年間の長期投与では、5 年生存率が 94% と予後の著明な改善が認められた⁵¹⁾。従って、急性肺血管拡張反応の反応良好群ではカルシウム拮抗薬の大量療法も試みる価値のある治療法といえる。しかしながら、本療法が有効とされるのは、急性肺血管拡張反応の良好な症例に限られること、さらに体血圧の低下がみられるまでの相当量のカルシウム拮抗薬の投与が必須であるため、低血圧やショックなどに対

する処置に十分精通した施設および専門医のもとでの施行が望ましい。また、一般にニフェジピンでは、体血圧の低下に伴い頻脈傾向となるため、頻脈に耐えられない症例ではдилチアゼム (diltiazem) の投与が推奨されている。

2) ベラプロストナトリウム (BPS) による内服治療

わが国において開発された PGI₂ 経口薬である BPS も、静注薬と同様に血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を有することから、PPH の内科的治療薬として試みられてきた。NYHA 分類で III 度以上の重症例に対しても急性効果並びに平均 2 か月間の慢性投与にて有効との報告も、少数例ながらみられる。また、コントロールスタディではないが、長期投与の効果として、肺循環動態の改善に加え、生命予後の有意な改善もみられている。BPS は、1999 年に PPH に対する治療薬として保険適応が認可されている。体血圧の変化に注意を払いながら 120 μg/日まで増量する。後述する PGI₂ 持続静注療法では、中心静脈へのカテーテル留置が必要であり、この処置に伴う感染症や血栓症などの合併症もしばしば報告されている。経口薬ではこうした煩雑な手技や管理を必要としない利点を有するため、軽症例や PGI₂ 静注薬からの離脱症例への適応が考えられる。今後、多数例を対象にしたコントロールスタディーによる適応ガイドラインの作成が必要である。

3) PGI₂ 持続静注療法

PGI₂ 製剤の肺高血圧に対する臨床応用は、1980 年代前半より欧州を中心に開始され、1987 年には経口血管拡張薬が無効であった重症 PPH 10 例を対象に、PGI₂ 静注薬による持続静注療法が試みられ、移植を待っている間のつなぎの治療法として有用であることが示唆された⁵⁰⁾。また、25 例の重症 PPH を対象に行われたプロスペクティブな研究でも、4 年間の持続静注により生存期間を約 2 倍に延長できたとしている⁵⁰⁾。この中で注目すべき成績として、急性効果にて肺血管拡張反応が不良であった症例群でのみ、PGI₂ 持続静注による予後改善効果がみられたことである。このことから、PPH の約 25% に認められる急性肺血管拡張反応良好例には、前述した Ca 拮抗薬の大量療法を試み、また、反応性の不良な症例には PGI₂ 持続静注療法の導入を検討する、という 2 つの代表的な内科的治療法の選択指針が示されている⁵⁰⁾。その後、81 例の重症 PPH を対象に行われた PGI₂ 持続静注療法のプロスペクティブなランダムスタディーの成績では、12 週間の観察期間で肺循環動態および運動耐容能の改善に加え、

QOL並びに生命予後の改善効果も報告された⁶⁰⁾。

当初、心肺または肺移植までのつなぎの治療法と考えられていたPGI₂持続静注療法は、肺循環動態および運動耐容能の改善はもとより、累積生存曲線にみる予後の比較でも移植よりもむしろ良好であることから、中等症以上のPPH症例では第一選択の治療法となりつつある。米国においても、1995年に食品医薬品局(FDA)により静注用PGI₂製剤がPPHの治療薬として認可され、NYHA心機能分類でIII度以上の重症例で、急性肺血管拡張反応不良例をその適応とすることが多い。しかしながら、欧米においてもPGI₂持続静注療法の至適投与方法に関する明確なガイドラインはない。

投与方法としては、急性負荷による最大耐容量の50-60%、もしくは最大耐容量より2~4ng/kg/分だけ少ない量より開始するか、急性負荷が行われていなければ2~4ng/kg/分の低用量から投与を開始し、臨床症状および副作用を考慮しつつ、2~4週間毎に1ng/kg/分ずつ増量する方法が一般的とされている。しかしながら、最近では、こうした定期的な増量を行っていく方法とは異なり、有効な最低量で維持する方法も考慮されてきており、こうした投与方法に関する検討も必要である。

わが国においても、1999年にPPHに対して静注用PGI₂製剤(Floran)による持続静注療法が保険承認され、入院での臨床使用が可能となった。また2000年4月には欧米などにて一般的に行われている携帯用小型ポンプを用いた在宅療法も保険適応となり、今後PPH患者の社会復帰に大きく寄与するものと思われる。

4. 外科的治療

1) 心房中隔裂開術

最大限の内科的治療を試みても、失神発作を繰り返したり、右心不全症状が改善しない場合、移植までのつなぎとして心房中隔に右→左シャントをあえて作成する心房中隔裂開術が試みられることもある。しかしながら、本治療法に操作に関連する死亡率は高く、心臓手術に精通した施設での実施が望ましい。

2) 移植療法

PGI₂持続静注療法にても臨床症状の改善が得られない症例や、重篤な副作用のため継続が困難な症例では移植療法の適応が考慮されるべきである。移植方法としては、両肺移植、片肺移植が行われているが、それぞれ長所・短所があり最善の方法に関しては現在一致した見解がない。これまでの成績では、術後の1年生存率は70-75%、3年生存率で55-60%と報告されている。1998年10月に

臓器移植法が施行され、わが国においても移植医療が可能となり、肺移植レシピエント登録も行われているが、2002年1月の時点で、肺移植待機症例41例中25例がPPHとなっている。

5. その他の治療法

最近ではNOやPGI₂製剤によるネブライザー投与といった経気道的肺血管拡張療法も試みられている。NOの吸入療法では、吸入されたNOは血中にてヘモグロビンと結合し不活化されるため、体血管への拡張作用はほとんどみられず、選択的な肺血管拡張作用を示す。しかしながら、NOの至適吸入濃度や吸入方法に関して決まったものはなく、また長期効果や安全性に関しても今後多数例での検討が必要といえる。

F. 生活指導とリハビリテーション

本症の的確な予防法や、病気の進行を阻止する方法は現時点では確立されていない。過労・ストレスをさけ、右心不全に対しては減塩食・水分制限を指導し、在宅酸素療法を導入する。また、過度の運動や肺動脈圧を上昇させることが知られている高所への旅行および滞在は避けるとともに、喫煙および妊娠も病態を悪化させるため避けるように指導する。

携帯用小型ポンプを用いた、静注用PGI₂製剤による持続静注療法は、QOLの改善につながる画期的な治療法である。実施にあたっては、患者自身、家族および医療チームとの協力関係のもとに、患者自身が、感染の問題、薬液の調整の問題をクリアしなくてはならない。PPH患者の社会復帰に大きく寄与する本治療法に対する治療体系の整備が、今後の重要な課題と考えられる。

おわりに

PPHの病因はいまだ不明であり、臨床研究・基礎研究からえられた個々の知見が、PPHの原因として説明するものか、または単に、結果を反映したものかについては必ずしも明確になっていない。近年、著しい進展がみられる、血管拡張薬や血管収縮物質阻害薬による治療から得られる成果は、レシピエント肺や肺高血圧症の動物モデルを用いた研究成果とともに、PPHの原因解明にとって重要な手がかりをわれわれに与えてくれる可能性を秘めているといえよう。

文 献

- 1) 栗山喬之：全身性疾患と肺病変 原発性肺高血圧症 最新内科学大系 64 中山書店東京 142-153, 1994.

- 2) **Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH et al.** Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann. Intern. Med.* **107** : 216-223, 1987.
- 3) 厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班：昭和50, 51, 52年度研究業績：1976, 1977, 1978.
- 4) **Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ.** Primary pulmonary hypertension : clinical and hemodynamic study. *Am. J. Med.* **11** : 686-705, 1951.
- 5) **Wagenvoort CA, Wagenvoort N.** Primary pulmonary hypertension : a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* **42** : 1163-1184, 1970.
- 6) EXECUTIVE SUMMARY from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Edited by Stuart Rich. Evian, co-sponsored by The World Health Organization. (France, September 6-10, 1998.)
- 7) **Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B.** Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Primary Pulmonary Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **335** : 609-616, 1996.
- 8) 栗山喬之：総括研究報告。厚生省特定疾患 呼吸不全調査研究班 平成10年度研究報告書：1-16, 1999.
- 9) **Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al.** Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* **70** : 580-587, 1984.
- 10) **Yuan XJ, Tod ML, Rubin LJ, et al.** NO hyperpolarizes pulmonary artery smooth muscle cells and decreases the intracellular Ca^{2+} concentration by activating voltage-gated K^+ channels. *Proc Natl Acad Sci USA* **93** : 10489-10494, 1996.
- 11) **Rabinovitch M.** EVE and beyond, retro and prospective insights. *Am. J. Physiol.* **277**(1 Pt 1): L5-12, 1999.
- 12) **Botney MD.** Role of hemodynamics in pulmonary vascular remodeling: implications for primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159** : 361-364, 1999.
- 13) **Kallenberg CG.** Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* **5** : 809-815, 1993.
- 14) **Doms RW, Peiper SC.** Unwelcomed guests with master keys: how HIV uses chemokine receptors for cellular entry. *Virology* **235** : 179-190, 1997.
- 15) **Weiss JR, Pietra GG, Scharf SM** : Primary pulmonary hypertension and the human immunodeficiency virus. Report of two cases and a reviews of the literature. *Arch. Intern. Med.* **155** : 2350-2354, 1995.
- 16) **Barst RJ, Loyd JE.** Genetics and immunogenetic aspects of primary pulmonary hypertension. *Chest* **114**(Suppl) : 231S-236S, 1998.
- 17) **Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, Siemieniak DR, Wheeler L, Phillips JA 3rd, Newman JH, Conneally PM, Ginsburg D, Loyd JE.** Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat. Genet.* **15** : 277-280, 1997.
- 18) **Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG.** Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* **95** : 2603-2606, 1997.
- 19) **Tuder RM, Radisavljevic Z, Shroyer KR, Polak JM, Voelkel NF.** Monoclonal endothelial cells in appetite suppressant-associated pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **158** : 1999-2001, 1998.
- 20) **McCann UD, Seiden LS, Rubin LJ, Ricaurte GA.** Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine. A systematic review of the evidence. *JAMA* **278** : 666-672, 1997.
- 21) **Herve P, Launay JM, Scrobhaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, Poubreau P, Cerrina J, Duroux P, Drouet L** Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Med.* **99** : 249-254, 1995.
- 22) **Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA.** Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* **368** : 850-853, 1994.
- 23) **Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV Jr, Gaine SP, Orens JB, Rubin LJ.**

- Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* **98** : 1400-1406, 1998.
- 24) **Tuder RM, Flook BE, Voelkel NF.** Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk and Flt in lngs exposed to acute or to chronic hypoxia -Modulation of gene expression by nitric oxide. *J. Clin. Invest.* **95** : 1798-1807, 1995.
- 25) **Tuder RM, Voelkel NF.** Pulmonary hypertension and inflammation. *J. Lab. Clin. Med.* **132** :16-24,1998.
- 26) **Botney MD et al** : Vascular remodeling in primary pulmonary hypertension. Potential role for transforming growth factor- β . *Am. J. Pathol.* **144** : 286-295,1994.
- 27) **Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM.** Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* **101** : 927-934, 1998.
- 28) **Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka Y, Terai M, Takiguchi Y, Inadera H, Matsushima K, Kuriyama T.** Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **164** : 319-324, 2001.
- 29) **Fartoukh M, Emilie D, Le Gall C, Monti G, Simonneau G, Humbert M.** Chemokine macrophage inflammatory protein-1 α mRNA expression in lung biopsy specimens of primary pulmonary hypertension. *Chest* **114** : 50S-51S, 1998.
- 30) **Kimura H, Kasahara Y, Kurosu K, Sugito K, Takiguchi Y, Terai M, Mikata A, Natsume M, Mukaida N, Matsushima K, Kuriyama T.** Alleviation of monocrotaline-induced pulmonary hypertension by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1. *Lab. Invest.* **78** : 571-581, 1998.
- 31) **Humbert M et al** : Serum IL-1, IL-6 and TNF- α in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **149** : A747, 1994.
- 32) **Voelkel NF et al** : Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **11** : 664-675, 1994.
- 33) **Miyata M et al** : Pulmonary hypertension in rats : Role of bromodeoxyuridine-positive mononuclear cells and alveolar macrophage. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **108** : 281-286, 1995.
- 34) **Garg UC, Hassid A.** Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* **83** : 1774-1777, 1989.
- 35) **Dinh-Xuan AT et al** : Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N. Eng. J. Med.* **324** : 1530-1547, 1991.
- 36) **Giaid A, Saleh D.** Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **333** : 214-21, 1995.
- 37) **Adnot S et al** : Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia. *J. Clin. Invest.* **87** : 155-162, 1991.
- 38) **Mehta S, Stewart DJ, Langleben D, et al.** Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* **92** : 1539-1545, 1995.
- 39) **Ichinose F, Adrie C, Hurford WE, et al.** Selective pulmonary vasodilation induced by aerosolized zaprinast. *Anesthesiology* **88** : 410-416, 1998.
- 40) **Janssens SP, Bloch KD, Nong Z, et al.** Adenoviral-mediated transfer of the human endothelial nitric oxide synthase gene reduces acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *J. Clin. Invest.* **98** : 317-324, 1996.
- 41) **Stewart DJ, Levy RD, Cernacek PJ, et al.** Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann. Intern. Med.* **114** : 464-469, 1991.
- 42) **Chang H, Wu GJ, Wang SM, Hung CR.** Plasma endothelin levels and surgically correctable pulmonary hypertension. *Ann. Thorac. Surg.* **55** :

- 450-458, 1993.
- 43) **Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al.** Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **328** : 1732-1739, 1993.
 - 44) **Ivy DD, Parker TA, Ziegler JW, Galan HL, Kinsella JP, Tudor RM, Abman SH.** Prolonged endothelin A receptor blockade attenuates chronic pulmonary hypertension in the ovine fetus. *J. Clin. Invest.* **99** : 1179-1186, 1997.
 - 45) **Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al.** An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **327** : 70-75, 1992.
 - 46) **Ekici E, Olgunturk R, Ilhan M, Ozme S.** Possible relationship between pulmonary hypertension and prostaglandins. *Prostaglandins Med.* **7** : 71-77, 1981.
 - 47) **Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, Voelkel NF.** Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159** : 1925-1932, 1999.
 - 48) **Xu XM, Ohashi K, Sanduja SK, et al.** Enhanced prostacyclin synthesis in endothelial cells by retrovirus-mediated transfer of prostaglandin H synthase cDNA. *J. Clin. Invest.* **91** : 1843-1849, 1993.
 - 49) **Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ.** Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J. Clin. Invest.* **90** : 456-461, 1992.
 - 50) **Morrell NW et al** : Role of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 in development of hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* **269** : H1186-1194, 1995.
 - 51) **Clozel J-P et al** : Effects of cilazapril, a novel angiotensin converting enzyme inhibitor, on the structure of pulmonary arteries of rats exposed to chronic hypoxia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **17** : 36-40, 1991.
 - 52) **Morrell NW et al** : Angiotensin converting enzyme expression is increased in small pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* **96** : 1823-1833, 1995.
 - 53) **Schuster DP, Crouch EC, Parks WC, et al.** Angiotensin converting enzyme expression in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **154** : 1087-1091, 1996.
 - 54) **Hamada H, Terai M, Kimura H, Hirano K, Oana S, Niimi H.** Increased expression of mast cell chymase in the lungs of patients with congenital heart disease associated with early pulmonary vascular disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160** : 1303-1308, 1999.
 - 55) **Mitani Y, Ueda M, Maruyama K, Shimpō H, Kojima A, Matsumura M, Aoki K, Sakurai M.** Mast cell chymase in pulmonary hypertension. *Thorax* **54** : 88-90, 1999.
 - 56) **Gaine SP, Rubin LJ.** Primary pulmonary hypertension. *Lancet* **352** : 719-725, 1998.
 - 57) **Rich S et al.** The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **327** : 76-81, 1992.
 - 58) **Jones DK et al.** Treatment of primary pulmonary hypertension intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br. Heart J.* **57** : 270-278, 1987.
 - 59) **Higenbottam TW et al.** Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension. *Br. Heart J.* **70** : 366-370, 1993.
 - 60) **Barst RJ et al.** A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **334** : 296-302, 1996.