

Review

【分科会シリーズ〈日本小児肺循環研究会〉】

特発性肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療戦略

高月 晋一, 判治 由律香, 川合 玲子, 松裏 裕行

東邦大学医療センター大森病院 小児科

Recent Advances and Current Topics on Therapeutic Approaches
in Pulmonary Arterial Hypertension

Shinichi Takatsuki, Yurika Hanji, Reiko Kawai, and Hiroyuki Matsuura

Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

Despite deeper understanding of the pathophysiology of pulmonary artery hypertension (PAH), idiopathic and heritable PAH remains fatal. Specific therapies have advanced the clinical management of this challenging disease. Clinical trials have provided evidence of the effectiveness of targeted therapies, but data are limited for pediatric patients with PAH. Potential therapeutic approaches have been assessed, such as new pulmonary vasodilators, cell-based therapy and devices. The present investigation describes the novel and potential treatments that are available or under development. This paper provides an overview of the novel treatment options for PAH.

Keywords: pulmonary vasodilator agents, surgical and catheter intervention, new drug targets, clinical trial failures

肺動脈性肺高血圧症の治療はここ 20 年間で大きく進歩し、肺高血圧患者の生命予後を飛躍的に改善させてきた。肺血管拡張薬は、プロスタサイクリン経路、一酸化窒素経路、エンドセリン経路の 3 種類に分類され、それぞれの経路において複数の薬剤が使用できるようになった。小児領域でも肺血管拡張薬が承認されるようになり、国内においても臨床試験が次々と計画され、今後もさらに適応外使用の薬剤が減っていくことが期待される。しかし、一部の肺高血圧症ではこの 3 系統の薬剤に対し抵抗性の症例が存在する。近年、新しい治療経路の薬剤やカテーテルや外科治療により、臨床症状や肺循環動態の改善が報告されており、重症肺高血圧症に対する新規の治療戦略となることが期待されている。本稿では、近年報告された治療に関するデータを紹介し、今後臨床応用が期待されているものについて解説する。

はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension, PAH) の治療は大きく進歩し生存率は目覚しく改善しているが、治療抵抗例のため肺移植を回避できず移植の待機中に死亡する症例も未だに存在する。近年の PAH の基礎研究の結果から、新たな経路による治療の開発が行われている。表に示したように、従来の 3 経路とは異なる薬剤や、Potts シヤント、肺動脈自律神経収除神経療法などによる治療も報告されてい

る (Table 1)。今回、PAH の治療目標となる各経路の解説と、個々の治療における基礎研究および臨床研究について概説する。

交感神経系および
レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系

PAH 患者では血中のカテコラミン値、レニン活性、アンギオテンシン II やアルドステロン濃度が高値を示し、交感神経系の過緊張状態やレニン-アンギ

Table 1 Potential therapies

Targets	Classification	Drug name/intervention
Sympathetic nervous system	Non selective β -adrenergic blockade	Carvedilol
	Selective β -adrenergic blockade	Bisoprolol, Metoprolol, Atenolol, Nebivolol
	Interventions	Pulmonary artery denervation
Renin-angiotensin-aldosterone system	Aldosterone receptor antagonists	Spironolactone
	Angiotensin II receptor blocker	Losartan
	Apelin receptor agonist	Apelin, Elabala
Pulmonary to systemic shunt	Surgical or catheter intervention	Potts shunt (valved conduit)
Cell	Stem cell	Mesenchymal stem cell
	Progenitor cell	Endothelial progenitor cell
Serotonin	5-hydroxytryptamine receptor 1B antagonist	Not available
	Serotonin transporter inhibitor	Not available
Inflammation	High mobility group box-1 inhibitor	Glycyrrhizin
Cardioprotective	Antiangular drug	Ranolazine
Estrogen metabolism	Selective estradiol receptor agonist	Not available
	Aromatase inhibitor	Anastrozole
Cell signaling	Tyrosine kinase inhibitor	Imatinib

オテンシン-アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) の活性が報告されている¹⁻³⁾。欧州の PAH ガイドラインでは β 遮断薬と RAAS 阻害薬に関して推奨はしていないが⁴⁾、新たな治療薬も開発されており、この経路における薬剤は今後も試されていくと考えられる。

β 遮断薬

PAH 患者では心拍出量を維持するために、交感神経系の亢進によって心拍数を増加させる代償が働いている。このため、PAH に対して β 遮断薬は従来禁忌と考えられており、過去の報告では運動耐容能や肺循環動態への有効性は見いだせていない⁵⁾。しかし、PAH の病態において $\beta 1$ 受容体の活性化が関与しており、この受容体を遮断することで肺血管の平滑筋細胞の増殖抑制や炎症性サイトカイン分泌抑制による心筋線維化を抑制することが可能であり、さらに $\alpha 1$ 受容体の抑制によっても肺血管の収縮を改善させることができた⁶⁾。その $\beta 1, 2$ および $\alpha 1$ 受容体を抑制する非選択的 β 受容体阻害薬のカルベジロールが、PAH モデルにおいて右室リモデリングや右心機能を改善させることができた⁷⁾。そこで、PAH 患者に対するカルベジロールの二重盲検ランダム化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) が行われたが、用量依存性 (6.25~50 mg/日) に運動時の心拍数を減少させたものの体血圧は 10 mmHg 程度低下し、臨床的な有効性は得られなかった⁸⁾。次に試された β 遮断

薬のビソプロロールでも忍容性はあるものの、カルベジロール同様に右心機能や予後において改善は認められなかった^{9, 10)}。また、PAH 患者に対してメトプロロール、アテノロール、カルベジロールのいずれかを使用した過去の報告からメタ解析を行ったところ、明らかな臨床的増悪を来さないものの右心機能や予後は改善しないという結論であった¹¹⁾。

しかし、近年になり選択的 β 遮断薬であるネビボロールの有効性が示された。ネビボロールは選択的 $\beta 1$ 受容体遮断薬であると同時に $\beta 3$ 受容体の作動薬でもあり、血管内皮由来の一酸化窒素 (nitric oxide, NO) 産生の促進や、活性酸素種を除去する作用を併せ持つ¹²⁾。この機序によって PAH において血管内皮障害を改善し、肺血管のリモデリングや右心機能の改善を示すことが報告されており¹³⁾、PAH の病態進展を抑制する治療薬の 1 つとして期待されている。

RAAS 阻害薬

PAH 患者ではレニン活性、アンギオテンシン II やアルドステロンの濃度が高いことが知られており、RAAS 阻害薬による治療効果が検討されている^{14, 15)}。しかし、アルドステロンの血中濃度は肺循環動態や重症度と相関はなく、RAAS 阻害薬であるスピロノラクトン併用療法の検討でも臨床的改善は認められなかった^{16, 17)}。一方、ロサルタントン治療で肺循環動態が改善したという報告があるが、少数例の検討であり十分なエビデンスがあるとは言えない¹⁸⁾。

RAAS に作用する物質で近年注目されているのが apelin である。Apelin (APJ endogenous ligand) は 13 のアミノ酸から成るペプチドで、APJ 受容体 (apelin receptor) に結合するアゴニストである。APJ 受容体は肺、心臓、胎盤などの様々な組織に発現しており、血管拡張作用、心筋収縮力増強、体液調節、血管新生などに関与する¹⁹⁻²¹⁾。APJ 受容体はアンギオテンシン II1 型受容体と高い相同意を示し、apelin が結合するとアンギオテンシン変換酵素 2 の発現促進とアンギオテンシン II1 型受容体の抑制作用を示し、アンギオテンシン II を阻害する。Apelin 自体が強力な陽性変力作用を有し用量依存性に心筋細胞の収縮力を増加させるため、心不全治療薬になる可能性も示唆されている。他にも apelin はバソプレッシンの分泌抑制を示すなど RAAS に対する強力な抑制作用を持つことで心保護に働く。また、apelin は血管内皮細胞に多く発現しており、NO 産生を促進することで血管拡張作用を有する他、血管内皮細胞の増殖作用を持ち、血管新生に重要な役割があることもわかつてきた。PAH における報告では、apelin 欠損マウスで肺動脈圧が上昇することや肺動脈の内皮細胞でその発現が減弱していたことから、apelin が PAH の病態に関与していることが疑われる²²⁾。

APJ 受容体に結合するもう一つのペプチドに elabela がある。Elabela は APJ 受容体と結合し apelin と似たような作用を示すが、心臓発生において重要な役割を持つことが知られており、apelin とは異なる APJ 受容体リガンドとして存在する²³⁾。Apelin との関連性についてはまだ十分わかつていないが、PAH モデルへの elabela 投与により右室圧の低下、右室や肺血管のリモデリングの改善がみられることから²⁴⁾、この経路に対する治療薬として期待されている。

肺動脈自律神経収除神経療法 (PADN)

肺動脈自律神経収除神経療法 (pulmonary artery denervation, PADN) とは、PAH における交感神経系の過緊張状態に対し、肺動脈に分布する自律神経収へのカテーテル焼灼術を行う治療である。既に高血圧症例に対してカテーテルにより腎交感神経を焼却除神経する治療が行われていたが、これと同様の治療コンセプトで PAH モデルに対し主に PADN が施行された²⁵⁾。自律神経収は主肺動脈の左側壁に存在しており、そこへ高周波電流 (20~40 W) によるカテーテルアブレーションを行い、合計 120 秒以内の焼却時間で十分な効果が得られるようである。2013 年に中国から報告された PADN-1 study (pulmonary

artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension) では、13 例の特発性 PAH (idiopathic pulmonary artery hypertension, IPAH) に対して行われた²⁶⁾。PADN 治療 3か月後の平均肺動脈圧が 55 mmHg から 36 mmHg へ低下し、6 分間歩行距離や WHO (World Health Organization) 肺高血圧症機能分類の改善を認め、重篤な周術期の合併症はなかった。その後も PADN による PAH への臨床試験は主に中国から報告されている²⁷⁻²⁹⁾。治療は局所麻酔で行われており、術中の胸痛はほとんどの症例で認められる。想定される合併症として肺動脈穿孔、心タンポナーデ、出血、反回神経麻痺などが挙げられるが、そのリスクは高くないとされている。第 II 相臨床試験で 66 例の PAH 患者に対する治療効果が検討されており²⁷⁾、94% の症例で平均肺動脈圧が 10% 以上低下した。この治療効果は 1 年後にも維持されていたが、経過観察中 10 例で PAH 増悪または死亡があった。しかし、この研究の対象患者は治療前の平均肺動脈圧が 40 mmHg 前後であり、ほとんどが NYHA (New York Heart Association) 機能分類で II または III 度であったことから重症例ではリスクが高くなる可能性が考えられる。

外科的および経皮的短絡術

経皮的心房中隔裂開術 (balloon atrial septostomy, BAS) は重症 PAH において、右左短絡による心拍出量の増加を目的として行われてきた。成人 PAH において最大限の内科的治療に不応の場合、肺移植までのブリッジ・セラピーとして class IIb の推奨度で紹介されている。しかし BAS は小児例には推奨はされておらず肺移植までの待機中に増悪した場合、膜型人工肺が残された治療戦略となる。BAS による短絡の作成は、Eisenmenger 症候群が IPAH に比してより安定した肺循環動態であり生命予後が良いことから発想されたものである。ワールド・シンポジウムでも取り上げられ、1980 年代から重症 PAH 患者に対して施行されてきた。しかし、心房間短絡の自然閉鎖があり効果が一過性であることや全身の組織低酸素が生じることなどの理由から、その臨床的効果は決して高くはなかった。

外科的 Potts シャント

Potts シャントは 1946 年に Willis J. Potts によって報告された術式である³⁰⁾。1945 年に Blalock-Taussig シャントが新しい術式として報告された時期であり、

このシャント術が鎖骨下動脈を犠牲にする必要があることから、大動脈と左肺動脈を直接吻合する別の術式として紹介された。結局このPottsの術式はBlalock-Taussigシャントにとって代わることはなかったが、その後高度PAHを呈する症例に対する姑息的な治療法として再び注目されるようになる。前述のようにBASでは心房レベルの右左短絡によって全身のチアノーゼを来すのに対しPottsシャントでは下半身のみにチアノーゼを認めるため、脳や冠動脈への酸素供給が保たれるメリットがある(Table 2)。小児例へのPottsシャントは2004年にBlancらにより報告されており、4歳と14歳の重症PAHに対し行われ劇的な回復が認められた³¹⁾。2009年にはLabombardaらが、失神を繰り返していた2例の小児PAHに対しPottsシャントを行い症状の改善に成功している³²⁾。これら2つの報告によって、PottsシャントはPAHに対する新しい治療戦略として知られるようになり、2012年にBaruteauらによって小児IPAHの長期成績が報告された³³⁾。WHO肺高血圧症機能分類がIV度の2歳から17歳の8例に対し9mm程度の短絡を作成し、2例が術後に肺高血圧クリーゼによって死亡したが、生存した6例はWHO機能分類のIまたはII度で維持できていた。その後、小児PAH症例に対するPottsシャントの症例報告があるが、いずれも良好な成績である^{34,35)}。2018年のワールド・シンポジウムでも小児重症PAHへの治療として議論されており³⁶⁾、今後の新たな治療戦略になる可能性がある。

Pottsシャントの術式は下行大動脈と左肺動脈に直接吻合する方法であり、短絡血流の方向はコントロールすることはできない欠点が指摘されていたが、近年改良された術式が報告されている。下行大動脈と左肺

動脈の間に距離がある症例に対しダクロン・グラフトを造設する術式や³⁷⁾、弁付きPottsシャントによって血流が肺動脈から大動脈方向にしか流れないような工夫をした術式などが考案されている³⁸⁾。弁付きPottsシャントは卵円孔と似た機序で、肺動脈圧が大動脈圧を超える場合のみ弁が開いて右左短絡が生じるようになっており、さらに改良された3弁付き導管を造設する術式も紹介されている³⁹⁾。

経皮的Pottsシャント

成人領域では外科的Pottsシャントは周術期で死亡率が高く、小児例に比して有効な治療戦略ではなかった。そこで、カテーテルによる経皮的Pottsシャントが試みられるようになった⁴⁰⁾。先行研究の動物モデルでの結果を参考に、2013年に18歳から44歳までの4例のIPAHに対して肺動脈大動脈の間にcoveredステントを留置する経皮的Pottsシャントが行われた⁴¹⁾。大腿動脈に固定したロングシースからBrockenbrough針を出して穿通させ、この大動脈と肺動脈間に冠動脈用のバルーンカテーテルを通過させた後、このバルーンカテーテル先端から出してあたったワイヤを予め左肺動脈に留置したスネアワイヤで掴みバルーンを拡張させる(Fig. 1)。拡張後、coveredステントを短絡部位に置いて再度バルーン拡張させて左肺動脈と下行大動脈の間にシャントを作成する。この報告では、4例中3例が成功、1例は術中に血胸で死亡し、成功した3例中の1例も術後合併症によって死亡したが、2例は生存している。この結果からも、経皮的Pottsシャントは難易度が高く、限定された施設においてのみ施行されるべきである。

Table 2 Potts shunt

	Balloon atrial septostomy	Potts shunt
Image		
Procedure	Creating a communication in the interatrial septum	Creating a communication between left pulmonary artery and descending aorta
Cyanosis	Intracardiac right-to-left shunt cause systemic desaturation	Postcardiac right-to-left shunt did not provoke arterial oxygen desaturation in coronary and cerebral circulations

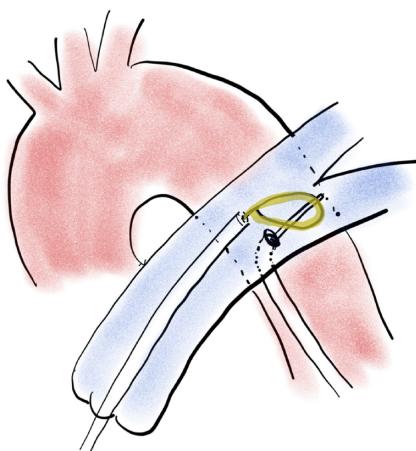


Fig. 1 Transcatheter Potts shunt

Snare wire is positioned in the left pulmonary artery and the aortic wall is perforated with Brock-enbrough needle. The wire is snared between descending aorta and left pulmonary artery.

幹細胞移植

近年、再生療法が様々な領域において応用されている。勿論 PAH 患者に対する血管再生療法の臨床応用にはまだ時間がかかると考えられるが、この新しい治療には大きな期待が寄せられている。循環器領域の再生療法には、胚性幹細胞 (embryonic stem cell, ESC), 間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell, MSC), 血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cells, EPC) など様々な細胞が使用されてきた。一般に生体の幹細胞は多分化能を持ち、組織において必要とされる細胞に分化する。ESC は初期胚から分離される細胞で生体内的全ての細胞に分化する能力を持つことから多能性幹細胞 (pluripotent stem cells, PSC)とも呼ばれ、人工的に作製した induced PSC が今後の再生医療において重要な位置を占めている。PAH の実験モデルにおいて、幹細胞移植が肺の微小血管を再生することは報告されているが、細胞の培養増殖が難しい、生体内で増殖や分化が得られない、目標臓器で生着させられないなど臨床応用の前に解決すべき様々な課題が残されている。

間葉系幹細胞 (MSC)

多分化能幹細胞と呼ばれる MSC は PSC とは異なり分化できる細胞が限定されているが、自己再生能を持つ細胞である。自己の骨髄から採取でき、その高い増殖能力から大量に培養することが可能である。MSC は血管内皮細胞や平滑筋細胞へ分化するだけで

なく成長因子やケモカインを放出し、細胞増殖抑制、血管新生の促進、抗炎症作用など様々な作用によって PAH の病態を改善に導くことが可能と考えられている⁴²⁾。2006 年以降 MSC を用いた PAH に対する有効性が報告され、モノクロタリンの PAH モデルでは MSC の経静脈的移植により平均肺動脈圧の低下だけでなく組織学的な改善を認めた⁴³⁻⁴⁶⁾。この MSC 治療の重大な問題点は肺塞栓のリスクが高いことで、動物モデルの 40% 程度が肺塞栓によって死亡している⁴⁷⁾。他にも投与する適切な細胞数や投与経路など、多くの課題があるが、今後可能性のある治療として期待されている。

血管内皮前駆細胞 (EPC)

PAH の病態は、肺血管の内皮細胞障害から始まると考えられているが、これは血管損傷と修復のバランスが崩壊していることに基づいている。近年、EPC が PAH における血管修復に関与することがわかつてき⁴⁸⁾。EPC は単一の細胞ではなく様々な脈管形成にも関与する EPC 様の細胞も存在し、循環血管内皮前駆細胞 (circulating endothelial precursor) や循環血管新生細胞 (circulating angiogenic cells) の名称でも呼ばれている。EPC は MSC から分化するが、末梢血中には極めて少数しか存在しないため、MSC と異なり採取と増殖は極めて難しい。2004 年に PAH モデルに EPC の自家移植を行った報告では、肺動脈圧や肺血管抵抗、心拍出量が改善し、肺血管の組織学的な改善も得られている⁴⁹⁾。2008 年には 13 例の小児 IPAH に対し経静脈的な EPC の自家移植が行われ、重篤な有害事象は認めず肺循環動態や NYHA 機能分類などが改善した⁵⁰⁾。また、先天性心疾患の小児 PAH 患者において、EPC の数が肺動脈圧に逆相関しており EPC 自体が肺循環動態に影響している可能性が指摘された⁵¹⁾。2015 年に行われた pulmonary hypertension and angiogenic cell therapy (PHACeT) の検討では、7 例の IPAH 患者に対し血管内皮由来の NO 合成酵素を導入させた EPC を右心房内に経静脈的に投与したところ、3 日目には肺循環動態の改善が得られた⁵²⁾。しかし、その治療効果は投与 3 か月後には消失し 1 例は死亡している。この結果からも MSC 同様に臨床応用には時間が必要と考えられるが、PAH の病態からは EPC 治療は有望と考えられ今後の研究成果が期待されている。

不成功に終わった臨床試験

治療薬の開発において、ある薬剤が動物モデルで効果が得られた後に PAH 患者に対する臨床試験が行われたものの、安全性や有効性に問題が生じて臨床応用が中止になることがあるが、ここではイマチニブの例について紹介する。

イマチニブ

蛋白質のリン酸化されるアミノ酸残基の 1 つがチロシンであり、これを特異的にリン酸化する酵素をチロシンキナーゼ (tyrosine kinase, TK) と呼ぶ。TK は細胞膜表面に存在する受容体型と細胞内の非受容体型に大別され、細胞の増殖、分化、アポトーシスに関わる。イマチニブは TK 阻害薬として細胞のシグナル伝達を阻害し、細胞増殖を抑制、癌細胞などのアポトーシスを誘導する。慢性骨髄性白血病のがん細胞における TK 活性を選択的に阻害するイマチニブにより予後の改善が認められている。

PAH の病態において、癌細胞と同様に無秩序な血管リモデリングが生じているが、血小板由来増殖因子 (platelet derived growth factor, PDGF) が肺動脈平滑筋細胞の過剰増殖に関与していることが知られている⁵³⁾。イマチニブはこの PDGF 受容体にも抑制的に作用することで、新たな PAH 治療薬として期待された。2005 年、61 歳の PAH の男性患者に対しイマチニブ 200 mg/日の投与を行った症例報告で 3 か月後の NYHA 機能分類、6 分間歩行、および肺血管抵抗値の改善が得られ、その効果は 6 か月後も維持していた⁵⁴⁾。その後、第 II 相臨床試験を経て RCT である IMPRES (imatinib in pulmonary arterial hypertension, a randomized efficacy study) が行われた^{55, 56)}。この試験では、既に肺血管拡張薬治療を受けている 202 例の PAH 患者に対し、200~400 mg のイマチニブまたはプラセボが投与された。6 分間歩行距離や肺循環動態に対してある程度の効果を示したが、予後の改善は得られず重篤な合併症として硬膜下血腫が認められたため、PAH 治療に対する承認申請は取り下げられた。その後、他の TK 阻害薬であるニロチニブやソラフェニブによる PAH 治療が行われたが、逆に TK 阻害薬自体が PAH 発症に関与することがわかつってきた⁵⁷⁾。

ダサチニブは TK 阻害薬の 1 つであり、フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ球性白血病や慢性骨髄性白血病に対し投与される抗癌剤であり、薬剤性 PAH の原因の 1 つとして考えられている。本薬

剤による PAH 発症機序は明らかではないが、他の TK 阻害薬よりもそのリスクが高いことが知られている⁵⁸⁾。一般にダサチニブによる PAH は可逆性であるが重篤例も報告されているため、血液腫瘍の治療中には PAH のスクリーニングを行うことが推奨されている。また、ダサチニブ以外の TK 阻害薬でも PAH 発症への関連性が報告されている⁵⁹⁾。TK 経路阻害による細胞の過剰増殖、肺血管リモデリングの抑制を行う発想は、新たな PAH 治療薬として期待されたが、この経路の治療薬開発は難しいと考えられる。

新たな治療経路の薬剤

まだ大規模な臨床研究は行われていないものの、PAH モデルでは有効性を見いだしている新たな治療経路は多く報告されており、有望なものをいくつか挙げて紹介する。

セロトニン阻害薬

セロトニン (5-hydroxytryptamine, 5HT) は脳の神経伝達物質でドーパミンやノルアドレナリンを制御し、その分泌が抑制されると鬱症状などの精神症状を引き起こす。5-HT は必須アミノ酸であるトリプトファンから産生され、5-HT 受容体に結合し活性化する。この受容体には 1~7 型あり、さらにサブタイプにもわかっているが 5-HT_{1B} 受容体が PAH の病態に関与する⁶⁰⁾。この 5-HT_{1B} 受容体は PAH 患者の肺血管において多く発現しており、5-HT が肺血管平滑筋細胞から 5-HT 輸送体 (serotonin transporter, SERT) を介して 5-HT_{1B} 受容体に運ばれて結合すると、肺血管平滑筋の収縮や細胞増殖、纖維化を引き起こす。この作用は 5-HT_{1B} 受容体を介した酸化ストレスに伴う活性酸素種によってさらに増強される⁶¹⁾。

鬱病に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) が用いられているが、SSRI は SERT の抑制を行うことで脳内神経伝達物質としての 5-HT の再取り込みを阻害し、脳内での 5-HT 作用は増強され抗鬱作用を示す。一方、PAH モデルでは SERT が過剰発現しており、この SSRI によって PAH 進行が改善する可能性が示唆されている^{62, 63)}。しかし、妊娠第 3 期の後期に母体に SSRI が投与されると、新生児遷延性肺高血圧症の発症リスクが高くなることや、PAH 患者で SSRI が投与されている場合は予後不良になる症例が多いこと、SSRI の使用例に PAH 発症が多いとする報告もあり、SSRI が PAH の発症や進行に対して抑制的に作用

するのか促進的に作用するのかは不明なところが多い⁶⁴⁻⁶⁶。現状、選択的 5-HT_{1B} 受容体阻害薬の臨床的な評価が不十分であり、更なる検討が必要と考えられる。

グリチルリチン

HMGB1 (high mobility group box-1) は、DNA 構造の維持や機能発現に重要な生体内の核内タンパクである。HMGB1 は細胞の壊死や活性化に伴い核から細胞外に放出され、Toll 様受容体-4などを介して炎症性サイトカインの発現を誘導することから、“ダメージ関連分子パターン”と考えられている。グリチルリチンは HMGB1 と結合して、その作用を中和する作用がある⁶⁷。生薬の甘草に含まれるグリチルリチンは、砂糖より甘味の強い物質であり強力ネオミノファーゲンシー[®]の主成分として肝機能障害に対して使用されている。作用機序は不明なところが多いが主に抗炎症作用によるものであり、マクロファージの活性化を抑え、炎症性ケミカルメディエーター放出を抑制する。また、内因性のインターフェロン γ を産生し免疫応答を増強させることで、ウイルスの増殖抑制に働くことも知られている。

PAH の肺血管のリモデリングにおいて、炎症が大きく関わっていると考えられている。PAH では様々な血清中のケモカイン、サイトカインの上昇が認められ、マクロファージ、リンパ球などが血管内皮細胞に浸潤している^{68,69}。さらに、低酸素による PAH モデルや IPAH 患者では HMGB1 が上昇していることが報告されており、PAH 患者の病態の進行においてこの HMGB1 による炎症が重要な役割をもっていることがわかつってきた⁷⁰⁻⁷²。PAH モデルに対して、グリチルリチン投与した検討では、HMGB1 の発現抑制に加え肺循環動態が改善した^{73,74}。この結果から、PAH の病態における“炎症”を抑制することは、疾患の進行に影響することが考えられ、今後新しい治療標的になることが期待される。

ラノラジン

ラノラジンは 2006 年に慢性狭心症の治療薬として承認された薬剤で、その薬理作用は十分解明されていないものの、アデノシン三リン酸の産生促進による心筋血流の増加をきたし心保護作用を示すと考えられている⁷⁵。心拍数の減少や血圧低下を来さずに心筋酸素消費量の改善させることができることが特徴である。また、Na channel の感受性を低下させ抗不整脈作用を併せ持つが、副作用として QT 延長を来すこと

が知られている⁷⁶。ラノラジンによる PAH モデルへの治療効果を検討した報告では、右室駆出率と右室リモデリングの改善が得られた⁷⁷⁻⁷⁹。その後、12 例の PAH 患者に対して単施設におけるラノラジン治療の RCT が行われたが、12 週間の投与によって明らかな効果が得られなかった⁸⁰。また、11 例の PAH 患者に対するラノラジン治療の前向き臨床試験の検討では、NYHA 機能分類の改善と右室容積の縮小や右室機能の改善が得られたが、明らかな肺循環動態の改善は得られなかつた⁸¹。本薬剤の薬理作用からは PAH への治療効果が期待されたが、今後有効な治療となり得るかは更なる検討が必要である。

エストロゲン

PAH における女性ホルモンのエストロゲンの関与については長く議論されてきた。一般的に小児期 PAH では発症率に性差がないのに対し、成人領域では思春期を超えると女性の方が男性に比して 2~4 倍もの発症リスクがある⁸²。しかし、PAH の重症度は女性よりも男性の方が高く予後において男性の方が不良である⁸³。このように PAH 発症には女性ホルモンの影響が疑われるが、重症度や予後とは解離した結果を示すことから“エストロゲン・パラドックス”と呼ばれており、その病態への関与についてはまだ十分解明されていない。

エストロゲンはプロスタサイクリンや NO 分泌を促進しエンドセリン 1 の発現を抑制するが、一方で肺血管の平滑筋においてその増殖に関与すると考えられている⁸⁴。このエストロゲンの肺血管における相反する作用を示す機序は、エストロンとエストラジオールの異なる作用によって説明される⁸⁵。エストラジオールの代謝産物である 2-methoxy-estradiol, 2-OH-estradiol は増殖抑制と抗炎症作用を示し、一方でエストロンの代謝産物の 16 α -OH-estradiol は増殖促進と炎症作用を亢進させる (Fig. 2)。チトクローム P450 分子種の一つとして同定された CYP1B1 (cytochrome P450 1B1) は乳癌の発症に関与する酵素として知られているが、健常ではエストラジオールから 2-methoxy-estradiol に分解する酵素である。この CYP1B1 を抑制すると、エストロンから 16 α -OH-estradiol への変換が相対的に増加し、PAH において病態を悪化させる方向に働く⁸⁶。また、BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type II) 遺伝子変異を持つ症候性 PAH の女性例における CYP1B1 の発現は、無症候性の BMPR2 遺伝子変異の症例に比して有意に低下していたが男性ではこの傾向は認められ

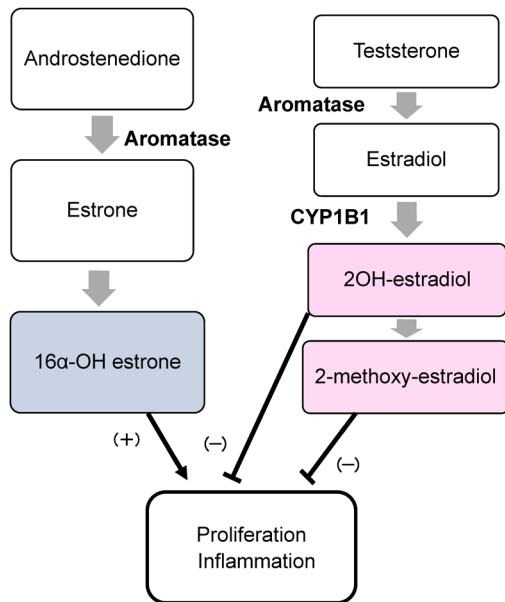


Fig. 2 Metabolism of estrogens

2OH-estradiol and 2-methoxy-estradiol have anti-proliferative and anti-inflammatory effects in pulmonary arterial smooth muscle cell, whereas 16α-OH-estrone has proliferative and inflammatory effects. CYP1B1 is an estradiol hydroxylase and the 2-OH-estradiol/16α-OH-estrone ratio is an indicator of CYP1B1 activity. CYP1B1, cytochrome P450 1B1; 2OH-estradiol, 2-hydroxy-estradiol; 16α-OH-estrone, 16α-hydroxy-estrone.

ていない⁸⁷⁾。さらに BMPR2 遺伝子変異を持つ無症候性のキャリアにおいても、遺伝子変異のない症例に比して 2-OH-estradiol/16α-OH-estrone 比が著しく低下していた⁸⁸⁾。これらの結果から、女性の PAH では CYP1B1 の発現の低下によって 2-methoxy-estradiol よりも 16α-OH-estradiol が増加しており、一方男性では、この代謝系による PAH の病態への関与は認められないことが考えられる。このエストロゲンを標的とした PAH 治療の検討がされており、PAH のモデルに対するエストラジオール受容体の選択的アゴニストの投与により肺循環動態の改善を認めたことが報告されている⁸⁹⁻⁹¹⁾。また、生体内で男性ホルモン（アンドロステンジオン、テストステロン）から女性ホルモン（エストロン、エストラジオール）に分解する酵素のアロマターゼが、閉経後の女性の肺動脈平滑筋に多く発現しており、肺高血圧の進展に関与している可能性が示唆された⁹²⁾。このアロマターゼの抑制により PAH の改善が得られる可能性があり、アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール）による RCT が行われた⁹³⁾。18 例の PAH 患者（女性 9 例）に対しアナストロゾール治療群とプラセボ群で比較検討されたが、

治療開始 3 か月後に治療群では 6 分間歩行距離の延長を認めたものの、NTproBNP 値や NYHA 機能分類は改善がなかった。アナストロゾールがエストロンとエストラジオールの経路を同時に抑制したこと、臨床的な改善が得られなかった可能性はあるが、まだこの経路への治療は難しいことが考えられる。このように PAH の病態においてエストロゲンの関与は明らかであるものの、動物モデルとは異なり実際の患者への治療においては未解決なものが多く残されている。また生体内のホルモンバランスを崩す可能性もあり問題点は多いと考えられる。長くこの分野への取り組みはなされているが治療への応用には到達できておらず、治療薬開発にはまだ時間がかかりそうである。

最後に

本稿では、PAH 治療の最新の話題をまとめたが、ここで紹介できなかった基礎研究や臨床試験のデータは数多くある。基礎研究では期待された薬剤であっても、実際の患者においては有効性が得られなかったり、思いがけない副作用などで臨床試験が中断されることも多い。そのため、実際に第 III 相臨床試験を経て承認される薬剤はほんの一握りになる。さらに、成人患者で承認された後に小児の承認薬として使用できるようになるためには、さらに時間が必要となる。しかし、その薬剤に命を預ける患者にとっては十分に有効性と安全性が確認されたものであることが重要であり、市場に出てからも臨床医によって継続的に評価を行っていくことが必要である。PAH 治療が進歩した現在においても一部の患者は治療抵抗性であり、今後もこの分野において新たな治療薬が登場していくことに期待したい。

謝 辞

本稿を執筆するにあたり御指導を賜りました、高知大学小児科の中山智孝先生に深謝いたします。

利益相反

本稿に関する利益相反はありません。

引用文献

- 1) Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, et al: Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2010; **181**: 1269-1275
- 2) de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al: Dysregulated

- renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**: 780–789
- 3) Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, et al: Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2017; **18**: 201
 - 4) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al: ESC Scientific Document Group: 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; **37**: 67–119
 - 5) Provencher S, Herve P, Jais X, et al: Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; **130**: 120–126
 - 6) Grinnan D, Bogaard HJ, Grizzard J, et al: Treatment of group I pulmonary arterial hypertension with carvedilol is safe. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**: 1562–1564
 - 7) Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al: Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**: 652–660
 - 8) Farha S, Saygin D, Park MM, et al: Pulmonary arterial hypertension treatment with carvedilol for heart failure: A randomized controlled trial. *JCI Insight* 2017; **2**: e95240
 - 9) van Campen JS, de Boer K, van de Veerdonk MC, et al: Bisoprolol in idiopathic pulmonary arterial hypertension: An explorative study. *Eur Respir J* 2016; **48**: 787–796
 - 10) Rijnierse MT, Groeneveldt JA, van Campen JSJA, et al: Bisoprolol therapy does not reduce right ventricular sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension patients. *Pulm Circ* 2020; **10**: 2045894019873548
 - 11) Bandyopadhyay D, Bajaj NS, Zein J, et al: Outcomes of β -blocker use in pulmonary arterial hypertension: A propensity-matched analysis. *Eur Respir J* 2015; **46**: 750–760
 - 12) Gauthier C, Leblais V, Kobzik L, et al: The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *J Clin Invest* 1998; **102**: 1377–1384
 - 13) Perros F, Ranchoux B, Izikki M, et al: Nebivolol, a vasodilating selective β_1 -blocker, is a β_3 -adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: 668–680
 - 14) de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al: Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**: 780–789
 - 15) Safdar Z, Thakur A, Singh S, et al: Circulating aldosterone levels and disease severity in pulmonary arterial hypertension. *J Pulm Respir Med* 2015; **5**: 295
 - 16) Maron BA, Waxman AB, Opotowsky AR, et al: Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol* 2013; **112**: 720–725
 - 17) Safdar Z, Frost A, Basant A, et al: Spironolactone in pulmonary arterial hypertension: Results of a cross-over study. *Pulm Circ* 2020; **10**: 2045894019898030
 - 18) Bozbaş SS, Bozbaş H, Atar A, et al: Comparative effects of losartan and nifedipine therapy on exercise capacity, Doppler echocardiographic parameters and endothelin levels in patients with secondary pulmonary hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; **10**: 43–49
 - 19) Zhang ZZ, Wang W, Jin HY, et al: Apelin is a negative regulator of angiotensin II-mediated adverse myocardial remodeling and dysfunction. *Hypertension* 2017; **70**: 1165–1175
 - 20) Eberlé D, Marousez L, Hanssens S, et al: Elavela and Apelin actions in healthy and pathological pregnancies. *Cytokine Growth Factor Rev* 2019; **46**: 45–53
 - 21) Boulkeroua C, Ayari H, Khalfaoui T, et al: Apelin-13 regulates vasopressin-induced aquaporin-2 expression and trafficking in kidney collecting duct cells. *Cell Physiol Biochem* 2019; **53**: 687–700
 - 22) Kim J, Kang Y, Kojima Y, et al: An endothelial apelin-FGF link mediated by miR-424 and miR-503 is disrupted in pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2013; **19**: 74–82
 - 23) Liu W, Yan J, Pan W, et al: Apelin/Elavela-APJ: A novel therapeutic target in the cardiovascular system. *Ann Transl Med* 2020; **8**: 243
 - 24) Yang P, Read C, Kuc RE, et al: Elavela/Toddler is an endogenous agonist of the apelin APJ receptor in the adult cardiovascular system, and exogenous administration of the peptide compensates for the downregulation of its expression in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; **135**: 1160–1173
 - 25) Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al: Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention* 2013; **9**: 269–276
 - 26) Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al: Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: The single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**: 1092–1100
 - 27) Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al: Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: Phase II results from the pulmonary artery denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; **8**: e002837
 - 28) Zhang H, Zhang J, Chen M, et al: Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: The PADN-5 study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; **12**: 274–284
 - 29) Garcia-Lunar I, Pereda D, Santiago E, et al: Effect of pulmonary artery denervation in post capillary pulmonary hypertension: Result of a randomized controlled translational study. *Basic Res Cardiol* 2019; **114**: 5
 - 30) Potts WJ, Smith S, Gibson S: Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery. *JAMA* 1946; **192**: 627–631
 - 31) Blanc J, Vouhé P, Bonnet D: Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2004; **350**: 623
 - 32) Labombarda F, Maragnes P, Dupont-Chauvet P, et al: Potts anastomosis for children with idiopathic pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 1143–1145

- 33) Baruteau AE, Serraf A, Lévy M, et al: Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Long-term results. *Ann Thorac Surg* 2012; **94**: 817–824
- 34) Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al: Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: Updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **47**: e105–e110
- 35) Gorbachevsky SV, Shmaltz AA, Barishnikova IY, et al: Potts shunt in children with pulmonary arterial hypertension: Institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; **25**: 595–599
- 36) Galiè N, Vallerie VM, Lewis JR, et al: An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**: 1802148
- 37) Bui MT, Grollmus O, Ly M, et al: Surgical palliation of primary pulmonary arterial hypertension by a unidirectional valved Potts anastomosis in an animal model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **142**: 1223–1228
- 38) Keogh AM, Nicholls M, Shaw M, et al: Modified Potts shunt in an adult with pulmonary arterial hypertension and recurrent syncope—three-year follow-up. *Int J Cardiol* 2015; **182**: 36–37
- 39) Rosenzweig EB, Ankola A, Krishnan U, et al: A novel unidirectional-valved shunt approach for end-stage pulmonary arterial hypertension: Early experience in adolescents and adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; **16**: 1438–1446
- 40) Levi DS, Danon S, Gordon B, et al: Creation of transcatheter aortopulmonary and cavopulmonary shunts using magnetic catheters: Feasibility study in swine. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 397–403
- 41) Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, et al: Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: Initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 2013; **32**: 381–387
- 42) Kobayashi K, Suzuki K: Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for heart failure. *Circ J* 2018; **82**: 2222–2232
- 43) Kanki-Horimoto S, Horimoto H, Mieno S, et al: Implantation of mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; **114** Suppl.: I181–I185
- 44) Baber SR, Deng W, Master RG, et al: Intratracheal mesenchymal stem cell administration attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; **292**: H1120–H1128
- 45) Takemiya K, Kai H, Yasukawa H, et al: Mesenchymal stem cell-based prostacyclin synthase gene therapy for pulmonary hypertension rats. *Basic Res Cardiol* 2010; **105**: 409–417
- 46) Fukumitsu M, Suzuki K: Mesenchymal stem/stromal cell therapy for pulmonary arterial hypertension: Comprehensive review of preclinical studies. *J Cardiol* 2019; **74**: 304–312
- 47) Furlani D, Ugurlucan M, Ong L, et al: Is the intravascular administration of mesenchymal stem cells safe? Mesenchymal stem cells and intravital microscopy. *Microvasc Res* 2009; **77**: 370–376
- 48) Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; **348**: 593–600
- 49) Takahashi M, Nakamura T, Toba T, et al: Transplantation of endothelial progenitor cells into the lung to alleviate pulmonary hypertension in dogs. *Tissue Eng* 2004; **10**: 771–779
- 50) Zhu JH, Wang XX, Zhang FR, et al: Safety and efficacy of autologous endothelial progenitor cells transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Open-label pilot study. *Pediatr Transplant* 2008; **12**: 650–655
- 51) Sun HX, Li GJ, Du ZH, et al: The relationship between endothelial progenitor cells and pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart disease. *BMC Pediatr* 2019; **19**: 502
- 52) Granton J, Langleben D, Kutryk MB, et al: Endothelial NO-synthase gene-enhanced progenitor cell therapy for pulmonary arterial hypertension: The PHACeT trial. *Circ Res* 2015; **117**: 645–654
- 53) Perros F, Montani D, Dorfmüller P, et al: Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**: 81–88
- 54) Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F: Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1412–1413
- 55) Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al: Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**: 1171–1177
- 56) Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al: Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: Results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; **127**: 1128–1138
- 57) Weatherald J, Chaumais MC, Montani D: Pulmonary arterial hypertension induced by tyrosine kinase inhibitors. *Curr Opin Pulm Med* 2017; **23**: 392–397
- 58) Minami M, Arita T, Iwasaki H, et al: Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib. *Br J Haematol* 2017; **177**: 578–587
- 59) Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al: Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: A population-based study. *Eur Respir J* 2017; **50**: 1700217
- 60) Archer SL, Weir EK, Wilkins MR: Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: New concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010; **121**: 2045–2066
- 61) Bowers R, Cool C, Murphy RC, et al: Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**: 764–769
- 62) Marcos E, Adnot S, Pham MH, et al: Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**: 487–493
- 63) Guignabert C, Raffestin B, Benferhat R, et al: Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 2005; **111**: 2812–2819
- 64) Dhalla IA, Juurlink DN, Gomes T, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors and pulmonary arterial hypertension: A case-control study. *Chest* 2012; **141**: 348–353

- 65) Ali S, Kari ER, Ioana RP, et al: Use of selective serotonin reuptake inhibitors and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013; **144**: 531–541
- 66) Krista FH, Brian TB, Kristin P, et al: Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015; **313**: 2142–2151
- 67) Mollica L, De Marchis F, Spitaleri A, et al: Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities. *Chem Biol* 2007; **14**: 431–441
- 68) Price LC, Wort SJ, Perros F, et al: Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; **141**: 210–221
- 69) Groth A, Vrugt B, Brock M, et al: Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension. *Respir Res* 2014; **15**: 47
- 70) Bauer EM, Shapiro R, Zheng H, et al: High mobility group box 1 contributes to the pathogenesis of experimental pulmonary hypertension via activation of Toll-like receptor 4. *Mol Med* 2013; **18**: 1509–1518
- 71) Li WJ, Hu K, Yang JP, et al: HMGB1 affects the development of pulmonary arterial hypertension via RAGE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; **21**: 3950–3958
- 72) Nogueira FR, Ferreira PMJ, Silva AF, et al: HMGB1 down-regulation mediates terameprocol vascular anti-proliferative effect in experimental pulmonary hypertension. *J Cell Physiol* 2017; **232**: 3128–3138
- 73) Yang PS, Kim DH, Lee YJ, et al: Glycyrrhizin, inhibitor of high mobility group box-1, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling in rats. *Respir Res* 2014; **15**: 148
- 74) Dai M, Xiao R, Cai L, et al: HMGB1 is mechanistically essential in the development of experimental pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; **316**: C175–C185
- 75) Venkataraman R, Belardinelli L, Blackburn B, et al: A study of the effects of ranolazine using automated quantitative analysis of serial myocardial perfusion images. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**: 1301–1309
- 76) Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H: Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: Effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart* 2006; **92** suppl. 4: iv6–iv14
- 77) Liles J, Oliver J, Chi L, et al: Ranolazine reduces monorotational-induced pulmonary hypertension when administered following disease induction. *Circulation* 2012; **126** suppl.: A11990
- 78) Rocchetti M, Sala L, Rizzetto R, et al: Ranolazine prevents INaL enhancement and blunts myocardial remodeling in a model of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2014; **104**: 37–48
- 79) Liles JT, Hoyer K, Oliver J, et al: Ranolazine reduces remodeling of the right ventricle and provoked arrhythmias in rats with pulmonary hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; **353**: 480–489
- 80) Gomberg MM, Schilz R, Mediratta A, et al: Phase I safety study of ranolazine in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2015; **5**: 691–700
- 81) Khan SS, Cuttica MJ, Beussink NL, et al: Effects of ranolazine on exercise capacity, right ventricular indices, and hemodynamic characteristics in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Pulm Circ* 2015; **5**: 547–556
- 82) Umar S, Rabinovitch M, Eghbali M: Estrogen paradox in pulmonary hypertension: Current controversies and future perspectives. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**: 125–131
- 83) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al: Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; **122**: 156–163
- 84) Tofovic SP: Estrogens and development of pulmonary hypertension: Interaction of estradiol metabolism and pulmonary vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; **56**: 696–708
- 85) Farhat MY, Vargas R, Dingaan B, et al: In vitro effect of oestradiol on thymidine uptake in pulmonary vascular smooth muscle cell: Role of the endothelium. *Br J Pharmacol* 1992; **107**: 679–683
- 86) Zuckerman SH, Ahmari SE, Bryan-Poole N, et al: Estriol: A potent regulator of TNF and IL-6 expression in a murine model of endotoxemia. *Inflammation* 1996; **20**: 581–597
- 87) West J, Cogan J, Geraci M, et al: Gene expression in BMPR2 mutation carriers with and without evidence of pulmonary arterial hypertension suggests pathways relevant to disease penetrance. *BMC Med Genomics* 2008; **1**: 45
- 88) Austin ED, Cogan JD, West JD, et al: Alterations in oestrogen metabolism: Implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. *Eur Respir J* 2009; **34**: 1093–1099
- 89) Liu A, Schreier D, Tian L, et al: Direct and indirect protection of right ventricular function by estrogen in an experimental model of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; **307**: H273–H283
- 90) Chen X, Austin ED, Talati M, et al: Oestrogen inhibition reverses pulmonary arterial hypertension and associated metabolic defects. *Eur Respir J* 2017; **50**: 1602337
- 91) Wang YD, Li YD, Ding XY, et al: 17 β -estradiol preserves right ventricular function in rats with pulmonary arterial hypertension: An echocardiographic and histochemical study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; **35**: 441–450
- 92) Mair KM, Wright AF, Duggan N, et al: Sex-dependent influence of endogenous estrogen in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **190**: 456–467
- 93) Kawut SM, Archer-Chicko CL, DeMichele A, et al: Anastrozole in pulmonary arterial hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**: 360–368