総 説

膠原病関連肺高血圧症の治療

釜田 康行, 岩本 雅弘, 蓑田 清次

Treatment of pulmonary hypertension associated with connective tissue disease

Yasuyuki KAMATA, Masahiro IWAMOTO, Seiji MINOTA

Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, Jichi Medical University

(Received September 28, 2008)

summary

Pulmonary hypertension is the most ominous complication of connective tissue diseases and its treatment has been a big challenge to clinicians. Vasodilators including epoprostenol (prostacyclin), bosentan (endothelin-receptor antagonist), and a sildenafil (phosphodiesterase type 5 inhibitor) have recently become available in Japan. These vasodilators may improve exercise tolerance, hemodynamics, activities of daily life, and the life span. In this article, we review an endothelin-receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor recently approved as treatment modalities for pulmonary hypertension in Japan.

Key words—pulmonary hypertension; endothelin receptor antagonist; phosphodiesterase type 5 inhibitor

抄 録

肺高血圧症は、稀な疾患ではあるが進行性かつ難治性で治療に難渋する。膠原病でもしばしば肺高血圧症の合併を認めるが、その予後は極めて不良である。しかし、近年プロスタサイクリンであるエポプロステノールをはじめ、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンや、ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬であるシルデナフィルなど、強力な血管拡張作用を有する薬剤が本邦でも使用できるようになった。これらの薬剤は運動耐容能をはじめ、循環動態、ADL の改善、さらには肺高血圧症の予後の改善が大いに期待できる薬剤である。本稿では肺高血圧症の治療薬のうち、最近本邦で認可されたエンドセリン受容体拮抗薬とホスホジエステラーゼ-5 阻害薬について解説する。

I. はじめに

肺高血圧症とは、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、その原因は多岐にわたる。2003 年 6 月にイタリアのベニスで開催された第 3 回肺高血圧症国際シンポジウムで、これまで肺高血圧症の臨床分類であったエビアン分類が改定され、新たにベニス分類が提唱された。このベニス分類では、①肺動脈性肺高血圧症、②左心性疾患に伴う肺高血圧症、③肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症、④慢性血栓性および/または塞栓性疾患における肺高血圧症、⑤その他の肺高血圧症（サルコイドーシス、ヒスチオサイトーシス X、リンパ管腫症、肺血管の圧迫など）の 5 つに大別された。膠原病に合併する肺高血圧症は、ベニス分類で肺動脈性

肺高血圧症の中に細分類された¹⁾。ただし、膠原病に合併する肺高血圧症は、原発性肺高血圧症と同様の肺動脈性肺高血圧症以外にも、強皮症などに合併する間質性肺炎に伴う肺高血圧症、抗リン脂質抗体症候群などに合併する肺血栓症に伴う肺高血圧症も発症し得る。

膠原病に伴う肺高血圧症の合併率には、本邦でもいくつかの報告があるが、代表的なものとして 2003 年の全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究報告によると、混合性結合組織病で 16.0%、強皮症で 11.4%、全身性エリテマトーデスで 9.3%、多発性筋炎/皮膚筋炎で 1.5%であった²⁾。

原発性肺高血圧症の定義は、安静臥床時の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上、または運動時の平均肺動脈圧が 30 mmHg 以上で、肺動脈楔入圧が 12 mmHg 以下である³⁾。診断は、臨床症状（労作時呼

吸困難，易疲労感，動悸，胸痛など），身体所見（IIp 音の亢進，頸静脈の怒張，下腿浮腫，腹水など），血液検査（動脈血液ガス，尿酸，BNP など），心電図（右室肥大，肺性 P 波など），心エコー（三尖弁逆流など），胸部 X 線（左第 2 弓の突出，心拡大，中枢肺動脈の拡張など），胸部 CT，胸部 MRI，肺シンチグラム，肺動脈造影，右心カテテル検査，肺生検などにより行われる。

肺高血圧症は，極めて予後不良な疾患であり，膠原病でも死因の上位に肺高血圧症があげられている．肺高血圧症により上昇した肺循環抵抗は広範囲な心臓の器質的变化をもたらす，やがては右心不全に至り，患者の運動耐容能を著しく低下させる．また，心不全や心臓の器質的变化は，時に致命的な不整脈を誘発し，しばしば突然死の原因となっている．

肺高血圧症の診断，および酸素療法，抗凝固療法，ステロイド薬，カルシウム拮抗薬，プロスタサイクリンによる治療については本会誌の既報にて詳細に示されているため⁴⁾，本稿では肺高血圧症の治療薬として新たに本邦で認可されたエンドセリン受容体拮抗薬とホスホジエステラーゼ-5（PDE-5）阻害薬について解説する．

II. エンドセリン受容体拮抗薬

1. 作用機序

エンドセリン-1 は，本邦で発見されたペプチドであり，強力かつ持続的な肺血管収縮作用と血管平滑筋の増殖作用を有する^{5,6)}．肺高血圧症の患者では健常者と比較して血漿中エンドセリン-1 の濃度が上昇している⁷⁾．また，肺血管内皮細胞でのエンドセリン-1 の発現が増加しており，その程度と肺高血圧症の重症度との間には相関関係がみられることから，エンドセリン-1 が肺高血圧症の病態形成に関与していると考えられている⁸⁾．

エンドセリン（ET）受容体にはエンドセリン-1 に選択的な（親和性が強い）ET_A 受容体と，非選択的 ET_B 受容体がある．血管系においては，ET_A 受容体は血管平滑筋細胞に発現しており，エンドセリン-1 が結合すると血管平滑筋細胞内のカルシウムイオン濃度を上昇させることにより，血管平滑筋を収縮させて血管収縮に至る^{9,10)}．ET_B 受容体は主に血管内皮細胞に存在し，血管拡張物質の放出に関与しているが，血管平滑筋にも発現しており血管収縮にも関わっていると考えられている^{11,12)}．

エンドセリン受容体拮抗薬としては，ET_A 受容

体と ET_B 受容体の両者をブロックするボセンタン，選択的に ET_A 受容体をブロックする ambrisentan や sitaxsentan（本邦では未承認）などが開発されている．エンドセリンによる血管収縮作用を抑制するためには，両受容体をブロックすることが必要であることを示唆する報告もあるが¹³⁾，実際の肺高血圧症の患者に対して ET_A と ET_B の両受容体をブロックした場合と，ET_A 受容体のみをブロックした場合ではどちらがより効果的であるかは，現時点では議論を残すところである．

2. ボセンタン

2001 年に World Health Organization（WHO）機能分類（表 1）III の肺高血圧症の患者 32 例（原発性肺高血圧症，強皮症に伴う肺高血圧症）を対象に，無作為化二重盲検試験が行われた．ボセンタンは最初の 4 週間 125 mg/day（62.5 mg を 1 日 2 回）で投与開始され，その後 250 mg/day（125 mg を 1 日 2 回）に増量された．その結果，12 週間後には 6 分間歩行試験，心係数，肺血管抵抗において有意な改善が見られた．また，WHO 機能分類の改善がみられ，症状悪化（clinical worsening）を緩徐にする効果が認められた¹⁴⁾．

また，2002 年には，WHO 機能分類 III に加え機能分類 IV の重症肺高血圧症の患者 213 例（原発性肺高血圧症，強皮症または全身性エリテマトーデスに伴う肺高血圧症）を対象に，プラセボ群，ボセンタン 125 mg/day（62.5 mg を 1 日 2 回）投与群，ボセンタン 250 mg/day（125 mg を 1 日 2 回）投与群の 3 群で無作為化二重盲検試験が行われた．その結果，16 週間後には 6 分間歩行試験で 125 mg/day 投与群および 250 mg/day 投与群ともにプラセボ群に比して有意に歩行距離の延長を認めた．また，Borg dyspnea index，WHO 機能分類の改善や症状悪化を緩徐にする効果が認められた¹⁵⁾．この結果より，ボセンタンはより重症な肺高血圧症に対しても有効であることが証明された．

さらに 2008 年には，WHO 機能分類 II の早期または軽症の肺高血圧症患者（原発性肺高血圧症，先天性疾患に伴う肺高血圧症，HIV に伴う肺高血圧症，膠原病に伴う肺高血圧症）185 例を対象に，無作為化二重盲検試験が行われた（EARLY 試験）．ボセンタンは最初の 4 週間 125 mg/day（62.5 mg を 1 日 2 回）で投与開始され，その後 250 mg/day（125 mg を 1 日 2 回）に増量された（体重が軽いな

表 1 肺高血圧症の機能分類

NYHA 心機能分類		WHO 肺高血圧症機能分類	
Class I	通常の身体活動では無症状.	身体活動に制限のない肺高血圧症患者. 普通の身体活動では呼吸困難や疲労, 胸痛や失神など生じない.	
Class II	通常身体活動で症状発現, 身体活動がやや制限される.	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者. 安静時には自覚症状がない. 普通の身体活動で呼吸困難や疲労, 胸痛や失神などが起こる.	
Class III	通常以下の身体活動で症状発現, 身体活動が著しく制限される.	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者. 安静時に自覚症状がない. 普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労, 胸痛や失神などが起こる.	
Class IV	どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現.	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者. これらの患者は右心不全の症状を表している. 安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる. どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある.	

NYHA : New York Heart Association WHO : World Health Organization

どの理由で一部の症例は 125 mg/day を継続された). その結果, 6 分間歩行試験, 肺血管抵抗の改善, NT-pro-BNP の低下, および症状悪化を緩徐にするなどの効果が認められた¹⁶⁾.

2007 年の改定 American College of Chest Physicians (ACCP) ガイドラインではボセンタンによる治療を WHO 機能分類 III と IV において推奨度 A で最も推奨される薬剤としている¹⁷⁾. しかし上記 EARLY 試験の結果より, ボセンタンが WHO 機能分類 II の早期または軽症肺高血圧症にも有用であることが証明された. そのため, ボセンタンは早期から重症まで肺高血圧症治療の第 1 選択薬としても考慮すべき薬剤であると考えられる.

ボセンタンの副作用としては, 血管拡張に伴う頭痛やほてりの他, 肝機能障害が見られることがあるため, 定期的な肝機能検査を必要とする. また, ワーファリンの効果減弱をしばしば認めるため, ワーファリン併用時には注意が必要である¹⁸⁾. シクロスポリンとの併用は肝の代謝酵素が同じである理由からシクロスポリンの併用が禁忌となっている. そのため, シクロスポリンを使用する機会が多い膠原病に伴う肺高血圧症では注意を要する.

3. アンブリセンタン (ambrisentan), シタクセンタン (sitaxsentan)

ambrisentan と sitaxsentan は ET_A 受容体拮抗薬であり, 本邦では未承認の薬剤である.

ambrisentan は, 2007 年に WHO 機能分類 II (38%), III (55%) を主体に肺高血圧症の患者 394 例

(原発性肺高血圧症, 強皮症または全身性エリテマトーデスに伴う肺高血圧症) を対象に, 無作為化二重盲検試験が行われた. その結果, 12 週後に 6 分間歩行試験において ambrisentan を 1 日 1 回 2.5 mg, 5 mg, 10 mg のいずれの投与量においても, プラセボ投与群と比較して有意に延長し, 投与前と比較して血漿 BNP の低下を認めた. また, 肝機能障害の出現頻度は低かった¹⁹⁾.

sitaxsentan は, 2005 年に原発性肺高血圧症, 先天性疾患および膠原病に伴う肺高血圧症の患者 247 例を対象に, sitaxsentan 50 mg 投与群と 100 mg 投与群, ボセンタン 125 mg 投与群, プラセボ群の 4 群で無作為化二重盲検試験が行われた. その結果, 1 日 1 回 100 mg の sitaxsentan 投与群で, 18 週後に 6 分間歩行試験および WHO 機能分類で, ボセンタン 125 mg 投与群と同等の改善を認めた. また, 肝機能障害はボセンタン投与群よりも出現頻度は低かった²⁰⁾.

これらの結果より, 肺高血圧症に対して ET_A 受容体のみをブロックしても, ET_A と ET_B 受容体の両方をブロックした場合と同等の効果が得られ, 副作用として肝機能障害の出現頻度が低いことから有用な薬剤である可能性が示唆された.

III. PDE-5 阻害薬

1. 作用機序

性的刺激は中枢神経系の興奮を介して血管内皮細胞や海綿体神経終末から一酸化窒素 (NO) を放出させる. この NO は, 血管拡張作用を有するが,

性的刺激以外にもブラジキニンなどの化学的刺激やずり応力などの物理的刺激によっても産生される。血管内皮細胞で産生された NO は血管平滑筋細胞に作用して、グアニル酸シクラーゼを活性化させ、GTP から cGMP を生成する。cGMP は cGMP 依存性プロテインキナーゼを活性化し、血管平滑筋細胞の Ca チャンネルを介する細胞外からの Ca イオンの流入を抑制するなどして細胞内の Ca イオン濃度を低下させる。血管平滑筋細胞内の Ca イオン濃度の低下により、アクチン-ミオシン複合体が解離し、血管平滑筋は弛緩し拡張する。その後、cGMP は速やかに PDE-5 による加水分解を受け、5'GMP に分解されることにより、血管拡張は終息する。この PDE-5 を阻害することにより cGMP の加水分解が抑制されるため、NO による血管拡張作用は持続・増強する。PDE-5 は肺組織や陰茎海綿体に豊富に存在しているため、PDE-5 阻害薬の全身投与によっても肺血管選択性が得られると考えられている²¹⁾。

PDE-5 阻害薬は血管拡張に伴う体血圧の低下が懸念されるが、シルデナフィルの場合、収縮期血圧で 8~10 mmHg、拡張期血圧で 5~6 mmHg とわずかな血圧低下が認められるのみである²²⁾。

2. シルデナフィル

現在、肺高血圧症に認可されている唯一の PDE-5 阻害薬である。2005 年に WHO 機能分類 II~IV の肺高血圧症（原発性肺高血圧症、膠原病および先天性疾患に伴う肺高血圧症）の患者 278 例を対象に、無作為化二重盲検試験が行われた。その結果、シルデナフィル 20 mg/day 投与群、40 mg/day 投与群、および 80 mg/day 投与群において 12 週後にプラセボと比較して有意に 6 分間歩行距離が延長した。しかし、これら用量の異なるシルデナフィルを投与した 3 群の間に有意差は認められなかった。また、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、WHO 機能分類の改善、症状悪化を緩徐にするなどの効果が認められた²³⁾。

ボセンタンとシルデナフィルとの併用療法については、論議があるところである。ボセンタン単独治療では効果不十分な症例にシルデナフィルを追加投与したところ、原発性肺高血圧症の患者においては 6 分間歩行距離および WHO 機能分類の改善を認めたが、強皮症に伴う肺高血圧症では改善を認めなかったという報告がある²⁴⁾。また、10 名の肺高血

症の患者に対して、ボセンタン 125 mg/day とシルデナフィル 100 mg/day を併用したところ、シルデナフィルの AUC が 50% 減少し、ボセンタンを 250 mg/day に増量することによりシルデナフィルの AUC がさらに減少し、両者の併用により有意にシルデナフィルの血漿濃度が減少することが報告されている²⁵⁾。肺高血圧症に対して、シルデナフィルを単独投与して血中濃度を十分に上昇させたほうが良いのか、ボセンタンと併用して両者の血管拡張作用を得たほうが良いのかについてのエビデンスはない。したがって、シルデナフィル単独投与群、ボセンタン単独投与群、シルデナフィルとボセンタンの併用群の 3 群間での比較調査が期待される。

シルデナフィルは、2007 年の改定 ACCP ガイドラインでは WHO 機能分類 II と III において推奨度 A の最も推奨される薬剤とされているが、WHO 機能分類 IV では推奨度 C と低く推奨されている¹⁷⁾。しかし、シルデナフィルには投与後短時間で肺動脈を速やかに拡張させる効果があることから（図 1）、筆者らは WHO 機能分類 IV に相当する肺高血圧症の急性増悪期には、reliever としてシルデナフィルを投与し、急性期を脱する使用方法もあると考えている²⁶⁾。

シルデナフィルの副作用としては、本邦の市販後調査によると、はてりが 3.17%、頭痛が 1.08%、動悸が 0.41% で認められている。また、眼の副作用（彩視症、羞明など）は 0.25% であり、これは眼の網膜に豊富に存在する PDE-6 をもシルデナフィルが阻害してしまうためではないかと考えられている²⁷⁾。また、2007 年 10 月に U.S. Food and Drug

図 1

図 1 は、シルデナフィル 50 mg を単回投与した後 420 分の間、収縮期肺動脈圧、平均肺動脈圧、および肺血管抵抗の変化を経時的に示した図である。

Administration (米国 FDA) より, シルデナフィールをはじめとする PDE-5 阻害薬の使用で聴力の低下や聴力を失う恐れがあるという警告が発表された. PDE-5 阻害薬と聴力障害との明確な因果関係および発症機序についてはまだ不明であるが, PDE-5 阻害薬の使用後に突然聴力低下や聴力喪失が出現した事例が, 1996 年から米国 FDA に 29 件報告されている. そのため, 米国 FDA では PDE-5 使用により聴力の低下や耳鳴りが出現した場合には, ただちに使用を中止するように注意を喚起している.

3. バルデナフィル, タダラフィル

本邦では, PDE-5 阻害薬としてシルデナフィール以外にバルデナフィルとタダラフィルが ED 治療薬として認可されている. それぞれの PDE-5 阻害薬には特徴があり, バルデナフィルはシルデナフィールと同等の効果持続時間であるが, PDE ファミリーの中で PDE-5 に対してシルデナフィールよりも高い選択性を有している. 一方タダラフィルは, ED におけるデータを参考にとすると, シルデナフィールとバルデナフィルは効果の持続時間が約 4 時間であるのに対して, タダラフィルは約 36 時間と極めて長く, 食事の影響を受けないという特徴がある (表 2)²⁸⁾. また, タダラフィルでは, 副作用として頭痛 11.3%, 潮紅・ほてり 8.6%に加えて, 消化不良 2.3%が認められており (臨床試験結果より), シルデナフィールやバルデナフィルとは異なっていた.

3 種類の PDE-5 阻害薬の薬物動態を比較したもの (表 3) に示した²⁹⁾. また, ヒト遺伝子組換え PDE アイソザイムに対するシルデナフィール, バルデナフィル, タダラフィルの選択性について表 4 に示した³¹⁾. PDE-5 阻害作用と比較して PDE-6 阻害

表 3 PDE-5 阻害薬の薬物動態の比較

	シルデナ フィル 100 mg	バルデナ フィル 20 mg	タダラフィル 20 mg
Cmax (ng/mL)	560	209	378
Tmax (h)	0.8	0.7	2.0
T1/2 (h)	3.7	3.9	17.5
AUC (ng · h/mL)	1,685	74.5	8,066

(文献 29 より改変)

表 4 ヒト PDE アイソザイムに対するタダラフィル, シルデナフィール, バルデナフィルの選択性

PDE family	gene	タダラフィル	シルデナ フィル	バルデナ フィル
PDE-1	a	20,000	290	630
	b	21,000	1,100	5,000
	c	11,000	110	460
PDE-2	a	49,000	19,000	72,000
PDE-3	a	38,000	12,000	7,700
	b	18,000	17,000	15,000
PDE-4	a	30,000	6,000	46,000
	b	22,000	5,800	33,000
	c	23,000	5,200	34,000
	d	13,000	3,600	16,000
PDE-5		1	1	1
PDE-6		780	7	3
PDE-7	a	47,000	22,000	200,000
PDE-8	a	30,000	19,000	310,000
PDE-9	a	19,000	540	3,600
PDE-10	a	9,000	3,100	12,000
PDE-11	a	14	1,500	640

表中の数値は PDE-5 阻害作用に対する比

(文献 31 より改変)

表 2 PDE-5 阻害薬の対比

	シルデナフィール	バルデナフィル	タダラフィル
用 量	25 mg/50 mg	5 mg/10 mg/20 mg	5 mg/10 mg/20 mg
効果の持続時間	約 4 時間	約 4 時間	約 36 時間
食 事 の 影 響	高脂肪食にて Cmax が低下する	適度な脂肪食なら可	吸収速度に影響なし
有 害 事 象	頭痛 12.7%	頭痛 5.6%	頭痛 11.3%
	ほてり 10.2%	ほてり 15.7%	ほてり 3.5%
	視覚障害 1.9%	鼻閉 3.0%	潮紅 5.1%
		心悸亢進 3.0%	消化不良 2.3%
市 販 年 度	1999 年	2004 年	2007 年

(文献 28 より改変)

作用はシルデナフィルは 1/7, バルデナフィルは 1/3, タダラフィルは 1/780 であり, 眼の副作用に対する危険性は低いと考えられている. PDE-5 阻害薬使用による眼に対する副作用は, PDE-5 阻害薬が網膜に存在する PDE-6 までをも阻害すると, 網膜中の cGMP が増加して Na イオンの透過性が高まるため, 本来過分極性に生じるはずの光応答が影響を受け, 青視症, 霧視, 光感受性上昇などの視覚異常をきたしてしまうと考えられている^{27,30)}. PDE-5 阻害作用と比較した PDE-1~PDE-11 の阻害作用は, シルデナフィルに比較してバルデナフィル, タダラフィルは小さく, PDE-5 に対する高い選択性を有している³¹⁾.

血管拡張作用が長時間持続するタダラフィルは, 肺高血圧症に対してもより有用な薬剤である可能性があり, 肺高血圧症に対する適応が期待される.

IV. 肺高血圧症の予後

約 20 年前の調査によると, 本邦における膠原病に合併した肺高血圧症の診断から死亡までの期間は, 混合性結合組織病で平均 0.75 年, 全身性エリテマトーデスで 1.57 年, 強皮症で 2.62 年であり, 極めて予後不良であった³²⁾.

しかし, エポプロステノールの登場により, その予後は著しく改善された. 本邦のエポプロステノール市販後調査結果によると, 原発性肺高血圧症の 1 年, 3 年, 5 年生存率はそれぞれ 79.9%, 68.1%, 59.8% であり, 膠原病に伴う肺高血圧症の 1 年, 3 年, 5 年生存率はそれぞれ 64.8%, 60.2%, 54.7% と原発性に比較して膠原病性のほうが 1 年生存率は 15% 程低かったものの, 5 年生存率がともに 50% を超えており, その予後に明らかな改善が認められた³³⁾.

また, 海外の報告では, NYHA 機能分類 (表 1) III と IV の 178 名の原発性肺高血圧症に対してエポプロステノールを投与したところ, その 1 年, 3 年, 5 年生存率は, それぞれ 85%, 63%, 55% であった. これに対してエポプロステノールを投与しておらず, NYHA 機能分類を適合させた 135 名の原発性肺高血圧症の過去の類似対照群 (historical control group) の 1 年, 3 年, 5 年生存率は, それぞれ 58%, 33%, 28% でありエポプロステノール投与群に有意な生存率の改善が認められた³⁴⁾.

肺高血圧症を重症度別に分類した場合の 1 年, 3 年, 5 年生存率は, NYHA 機能分類 III ではそれぞ

れ 89.7%, 80.2%, 69.9%, NYHA 機能分類 IV では, それぞれ 60.3%, 49.0%, 41.3% であり, NYHA 機能分類 IV では, 生存率は低く治療の難しさが伺われる³³⁾.

V. おわりに

近年, 本邦でもエンドセリン受容体拮抗薬, PDE-5 阻害薬が肺高血圧症に対して認可されたことから, 肺高血圧症の治療に際しての選択肢が大幅に増加した. これまでの臨床研究は主に短期間の影響を見たものが多く, 肺動脈性肺高血圧症はすでに血管の器質的变化を生じたものが多いことから, エポプロステノールのように 1 年, 3 年, 5 年あるいはそれ以上の長期予後を改善するのかどうかの調査結果が待たれる.

文 献

- 1) Rubin LJ, Abman SH, Ahearn GS, et al.: Diagnosis of management of pulmonary arterial hypertension: ACCP based clinical practice guidelines. *Chest*. **126**: 1S-92S, 2004.
- 2) 吉田俊治, 深谷修作: 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断治療法に関する研究. 平成 15 年度総括・分担研究報告書. 40-43, 2004.
- 3) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al.: Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. **107**: 216-223, 1987.
- 4) 遠藤平仁, 田中住明, 坂井美保: 肺高血圧症. *Jpn J Clin Immunol*. **27**: 127-136, 2004.
- 5) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. **332**: 411-415, 1988.
- 6) Dubin D, Pratt RE, Dzau VJ: Endothelin, a potent vasoconstrictor, is a vascular smooth muscle mitogen. *J Vas Med Biol*. **1**: 150-154, 1989.
- 7) Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al.: Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease. *Ann Intern Med*. **114**: 464-469, 1991.
- 8) 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.
- 9) Simonson MS, Dunn MJ: Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. *FASEB J.* **4**: 2989–3000, 1990.
 - 10) Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T: Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci.* **13**: 103–108, 1992.
 - 11) Masaki T, Miwa S, Sawamura T, et al.: Subcellular mechanisms of endothelin action in vascular system. *Eur J Pharmacol.* **375**: 133–138, 1999.
 - 12) Kim NH, Rubin LJ: Endothelin in health and disease: endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* **7**: 9–19, 2002.
 - 13) Sato K, Oka M, Hasunuma K, et al.: Effects of separate and combined ETA and ETB blockade on ET-1-induced constriction in perfused rat lungs. *Am J Physiol.* **269**: L668–672, 1995.
 - 14) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al.: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* **358**: 1119–1123, 2001.
 - 15) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* **346**: 896–903, 2002.
 - 16) Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al.: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* **371**: 2093–2100, 2008.
 - 17) Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al.: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* **131**: 1917–1928, 2007.
 - 18) Murphey LM, Hood EH: Bosentan and warfarin interaction. *Ann Pharmacother.* **37**: 1028–1031, 2003.
 - 19) Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al.: Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. *Circulation.* **117**: 2966–2968, 2008.
 - 20) Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al.: Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* **47**: 2049–2056, 2006.
 - 21) Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG: Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart.* **84**: E4, 2000.
 - 22) Jackson G, Benjamin N, Jackson N, et al.: Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol.* **83**: 13C–20C, 1999.
 - 23) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al.: Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* **353**: 2148–2157, 2005.
 - 24) Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al.: Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* **29**: 469–475, 2007.
 - 25) Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al.: Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* **60**: 107–112, 2005.
 - 26) Kamata Y, Iwamoto M, Minota S. Consecutive use of sildenafil and bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with collagen vascular disease: sildenafil as reliever and bosentan as controller. *Lupus.* **16**: 901–903, 2007.
 - 27) Cote RH. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res.* **16**: S28–33, 2004.
 - 28) 西 征二: 勃起障害 (Erectile Dysfunction, ED) 診療の経験と新しい展開. 臨床と研究. **85**: 456–462, 2008.
 - 29) Corbin JD, Francis SH: Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract.* **56**: 453–459, 2002.
 - 30) 瀬底正吾, 大矢俊雄, 渡邊郁緒, 藤川慶太: 日本人高齢および中高年男性を対象とした, 塩酸バルデナフィル投与時の網膜電位検査および Farnsworth-Munsell-100hue 試験を用いた網膜機能の検討. *Diabetes Frontier.* **19**: 113–120, 2008.
 - 31) Padma-Nathan H, Schulman C: Comparative selectivity profiles of tadalafil, sildenafil, and valdenafil using an in vitro phosphodiesterase activity assay. *Int J Impot Res.* **14**: S20–S32, 2002.
 - 32) 西間木友衛, ほか.: 膠原病における肺高血圧症の治療アンケート調査—最終集計報告—. 厚生省特定疾患「混合性結合組織病調査研究班」昭和 62 年度研究報告書. 42–44, 1988.

-
- 33) 川合基司：静注用フローラン市販後調査結果より（第5報）. *Prog. Med.* **28**: 486-492, 2008.
- 34) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al.: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* **40**: 780-788, 2002.