

特集 肺高血圧症の展開 2014

Topics 3

肺高血圧症の成因をめぐって

坂尾誠一郎

要旨：1980年代，肺動脈性肺高血圧症（PAH）が原発性肺高血圧症（PPH）とされていた時代，同患者の5年生存率は約30%であった。しかしプロスタサイクリン，エンドセリン受容体拮抗薬，ホスホジエステラーゼ5阻害薬など現行の血管拡張薬承認後，PAHの5年生存率は65%に改善した。しかしいまだ不幸な転帰をたどる患者も存在し，さらなる生存率改善をもたらす新規治療薬開発へ向けた詳細な病態解明が望まれる。本稿ではまずPAHの病態について解説し，さらに病期別病態変化にも着目し，病態病期に応じた治療戦略について解説したい。

キーワード：肺動脈性肺高血圧症，内膜肥厚，中膜肥厚，血管攣縮，細胞増殖

Pulmonary arterial hypertension, Intimal lesion,
Medial lesion, Vasoconstriction, Cell proliferation

連絡先：坂尾 誠一郎
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1
千葉大学医学部附属病院呼吸器内科
(E-mail: sakaos@faculty.chiba-u.jp)

はじめに

2013年2月、フランスのニースで第5回肺高血圧症ワールドシンポジウムが開催され、新たなエビデンスを盛り込んだ新しいガイドラインが発表された。

新しいガイドラインでは、肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance : PVR) が3 Wood unit 以上という条件が肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の診断に追記されたが、ほかには定義や分類に大きな変更はなかった。

1980年代、肺動脈性肺高血圧症が原発性肺高血圧症とされていた時代、同患者の1年生存率は68%、生存期間中央値は2.8年であった¹⁾。しかしプロスタサイクリン、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬などの現行の血管拡張薬承認後、PAHの5年生存率は65% (承認前は約30%) に改善した²⁾。しかしまだ不幸な転帰をたどる患者も存在し、特に膠原病関連PAHや、呼吸器疾患および低酸素血症に合併する肺高血圧症 (PH) に対する現血管拡張薬のエビデンスは乏しい。そのため、さらなる生存率改善をもたらす治療戦略構築、および新規治療薬開発につながる詳細な病態解明が望まれる。

肺高血圧症 (PH) では、さまざまなストレスにより血管内皮細胞が障害され、肺動脈の血管攣縮と同構成細胞の増殖・機能障害、肺動脈周囲の炎症細胞浸潤、血管進展性を減じる外膜の線維化、内膜の閉塞性線維化、フィブリノイド壊死などが生じ、結果的に肺動脈リモデリングが成立する³⁾。さらに遺伝的素因が影響し、複雑な病態を生じる⁴⁾。さらに結果として肺動脈圧や肺血管抵抗が上昇し、後負荷により右心不全が進行する。近年、この右心不全は後負荷とは独立して進行するとの報告もあり、これら肺動脈リモデリングと右心機能障害が同疾患において予後を規定する重要な因子となる⁵⁾。

本稿ではまずPAHの病態について解説し、さらにそれぞれの病態に対する現行治療を紹介する。現行治療薬がいずれの病態をターゲットにしているのか、また今後の治療薬はどの病態をターゲットにすべきなのか、その点についても検討したい。さらに同疾患における病期別病態変化にも着目し、病期による治療戦略についても解説する。

PAHの病態および治療戦略

1. 血管攣縮

血管内皮細胞は血管内膜に存在し、凝固・線溶系調節、血管透過性調節、炎症細胞遊走などに関与し、特に血管収縮・拡張に重要な役割をもつ。血管内外の因子により血管内皮細胞に障害が生じると、血管収縮因子と血管拡張因子のバランスが失われ、トロンボキサン、エンドセリン、セロトニンなどの血管収縮因子が優勢となる。また、一酸化窒素 (NO)、プロスタサイクリンなど血管拡張因子は低下する。それにより血管攣縮が生じ、そこをターゲットにしたのがエンドセリン、NO、プロスタサイクリン経路に働く血管拡張薬であり、エンドセリン受容体拮抗薬 (bosentan, ambrisentan, macitentan)、ホスホジエステラーゼ5阻害薬 (sildenafil, tadalafil, riociguat)、プロスタサイクリン (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) である⁶⁾。ニース会議の治療アルゴリズム⁷⁾では、beraprost 以外はエビデンスに基づいた治療として推奨されている。我が国でも今後 riociguat, treprostinil, macitentan が承認されると思われる。さらに PGI₂ 受容体アゴニストの selexipag が治験段階である。これらの治療薬を効率よく組み合わせることで、さらなる生存率改善効果が期待できる可能性がある。

2. 細胞過剰増殖・細胞機能障害

PAHの病態には細胞増殖因子と細胞増殖抑制因子の不均衡も重要である。結果として内皮細胞の増殖、平滑筋細胞の増殖、閉塞性線維化、plexiform lesion (叢状病変) 形成などに関与する⁸⁾。さらに肺動脈病変部位に存在する細胞では嫌気性解糖亢進・グルタミンオリシス亢進などがみられ⁹⁾、右室心筋細胞の嫌気性代謝亢進など代謝機能異常も指摘されている¹⁰⁾。これら細胞過剰増殖・細胞機能障害がPAHの病態に大きく関与するとされ、PAHはangioproliferative diseaseとも表される¹¹⁾。そのため同病態をターゲットとして細胞増殖抑制療法が試みられており、PAH患者においてPDGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (imatinib) が6分間歩行を延長させ肺血管抵抗を低下させたとの報告があったが¹²⁾、その後の無作為化比較試験では効果が証明されなかった¹³⁾。しかし動物実験レベルでは nilotinib や dasatinib (PDGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬)¹⁴⁾¹⁵⁾、gefitinib や erlotinib (EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬)¹⁶⁾、sorafenib

や sunitinib (マルチキナーゼ阻害薬)¹⁷⁾¹⁸⁾の効果が示されており、今後の臨床応用が期待される。

また細胞機能障害に対する治療として、おもに心筋細胞において嫌気性解糖亢進をターゲットにしたピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ (PDKs) 阻害薬 (dichloroacetate) や脂肪酸酸化阻害薬 (ranolazine) の効果が動物実験レベルで示されている¹⁰⁾。以上より今後の治療ターゲットとして、細胞過剰増殖・機能障害を考慮することは重要である。

3. 肺動脈周囲炎症細胞浸潤

PAH の病理像では、肺動脈周囲への炎症細胞浸潤も病態形成に重要な役割を果たす。肺動脈周囲にはマクロファージ、マスト細胞、樹状細胞、ヘルパーT細胞、キラーT細胞、レギュラトリーT細胞 (Treg) が集簇する³⁾。さらに炎症性サイトカインの血清濃度上昇もみられ、それらが PAH の生命予後に関連するとの報告もある¹⁹⁾。たとえば Treg は、血管内皮細胞障害をコントロールし PAH につながる血管リモデリングを抑制する可能性が示唆されている²⁰⁾。つまり Treg の活性が低下すると、ヘルパーT細胞の制御を介してB細胞による血管内皮細胞抗体産生が誘導され、血管リモデリングが進行する可能性がある²⁰⁾。Rituximab は抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラモノクローナル抗体であり、CD20 はB細胞のみに発現する。実際にはBリンパ球が癌化して起こるB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する分子標的治療薬である。そのため、B細胞の制御をターゲットにした rituximab による臨床応用が、強皮症関連 PAH 治療で試されている (NCT01086540)。

4. 遺伝的素因

骨形成因子 (bone morphogenesis proteins : BMP) 受容体の一つである BMPRII 遺伝子は、PAH の原因遺伝子として示唆されている⁴⁾²¹⁾。同遺伝子は肺血管構成細胞の増殖および細胞死を調整する遺伝子であり、その異常が肺動脈中膜平滑筋細胞増殖を促し、肺動脈リモデリングを生じさせる。BMPRII 遺伝子変異は、家族性 PAH の 70%、特発性 PAH の 11~40% に存在するとされる⁴⁾²¹⁾。また、遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) に伴う肺高血圧症では、ALK1 (activin receptor-like kinase1)²²⁾ や endoglin²³⁾ 遺伝子異常も指摘されている。さらに TGF- β スーパーファミリー因子のシグナル伝達に参与する SMAD8²⁴⁾、細胞膜表面蛋白質 caveolae をコードする caveolin-1²⁵⁾、カリウムチャンネル遺伝子 KCNK3 (potassium channel, subfamily K, member 3)²⁶⁾ の遺伝子異常な

ども報告されている。

これら遺伝子変異に対してはシグナル補充療法も考慮されている。たとえば、BMPRII 遺伝子変異のない特発性 PAH 患者や他の遺伝子変異を有する PAH 患者でも BMPRII 発現が低下しており²⁷⁾、その補充のためアデノウイルスによる BMPRII 遺伝子導入実験が動物モデルで進行中である²⁸⁾。さらに BMPRII シグナルの活性化物質としての FK506 (tacrolimus) の可能性も模索されている²⁹⁾。今後これらの臨床応用も期待される。

5. 右心不全

肺高血圧症の病態では、右室の後負荷 (肺血管抵抗) 増大により右心機能が大きく影響を受ける。肺動脈圧の上昇、心拍出量の低下、右房圧の上昇により結果的に全身の静脈圧が上昇し、顔面や下腿の浮腫が生じる。左心不全では、肺うっ血による呼吸困難が生じるため患者は比較的病初期に症状を自覚するが、右心不全による静脈うっ血症状は発見が遅れて病態が進行する場合がある。実際、肺高血圧症患者では右心不全が入院加療の主たる原因となる³⁰⁾。よって肺高血圧症による右心不全の管理は重要であり、その生命予後を左右する。したがって、同病態を cardiopulmonary unit ととらえて管理することが提唱されている⁵⁾。

右心不全の管理では、まず後負荷の軽減が目標となる。重症例では効果が限定されるが、肺動脈血管拡張薬などにより右室の後負荷を解除することで、右室の心筋リモデリングがリバースするとの報告がある⁵⁾。さらに動物実験レベルであるが、carvedilol や bisoprolol (アドレナリン作動性受容体遮断薬) により右室心筋リモデリングの改善効果が示されている³¹⁾³²⁾。しかし、これらは門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症患者に臨床応用されたが血行動態や運動耐容能を悪化させるため、臨床応用に向けてさらなる検討が必要である³³⁾。また PAH 患者では、sildenafil が血管拡張作用に加えて強心作用を有する可能性も示唆されており、右心不全の治療としても期待される³⁴⁾。

病期別にみた治療戦略

1. 肺循環系の特色と肺高血圧症

肺循環系は、低圧低抵抗の容量型血管系である。そのため心拍出量変化による容量負荷に適応し、低圧状態を保つことができるシステムである。PAH の病態では、

100 μm 以下の抵抗血管のリモデリングや 500 μm 以下の筋性動脈のリモデリングおよび血管攣縮により肺動脈圧が上昇し始める。しかし病初期では右心系の適応により心拍出量が増加し、体動時の酸素化に適応するため自覚症状に乏しい（前臨床期：WHO class 分類 I）。一般的にはこの時期までに肺動脈圧はほぼプラトーに達するとされ、その後病態の進行とともに少しずつ最大運動時心拍出量が減少し、労作時の息切れや運動耐容能の低下が生じる（有症状期：WHO class 分類 II~III）。さらに病態が進行すると、右室後負荷（肺動脈血管抵抗）の上昇および右室心筋のリモデリングにより安静時心拍出量も減少し、安静時息切れや運動耐容能の高度低下、低酸素血症、失神や胸痛が生じ、さらに右心不全症状として顔面や下腿の浮腫が生じる（進行期：WHO class 分類 IV）³⁵⁾。

2. Heath-Edwards 分類

Heath-Edwards 分類は 1958 年に提唱された先天性心疾患に伴う肺高血圧症の肺動脈病理分類である³⁶⁾。現在でも PH 患者における肺動脈リモデリングの病理学的評価は同分類に準じている。肺小動脈中膜筋層の肥厚 (I)、肺小動脈の内膜細胞増殖による内腔狭小化 (II)、内膜の細胞増殖および線維化による内腔狭小化 (III)、叢状変化 (plexiform lesion) (IV) に分類され、それらの病変は経時的に進行する。しかしニース分類 I 群 PAH 全般において、上記分類が病期の進行とともに経時変化するかはいまだ不明である。その理由は、PAH 患者では肺生検によるリスクから前臨床期~有症状期の病理像についてエビデンスが乏しく、病理検討症例はほとんどが肺移植症例や剖検症例など進行期患者のためである。しかし前述したように有症状安定期までに肺動脈圧上昇は成立する可能性が高く、この時点までに生じる肺動脈リモデリングや血管反応性が肺動脈圧上昇を規定する因子として重要であると示唆される。

3. PAH ラットモデル

肺動脈圧上昇を規定するリモデリングについての検討が、病理学的にヒト PAH に類似するラットモデルで示されている。同モデルは vascular endothelial growth factor (VEGF) 受容体拮抗薬と低酸素環境によるラットモデルであり、上述した Heath-Edwards 分類 I~IV すべての病理像を有し、病初期から中期までに Heath-Edwards 分類 I~III のリモデリングが経時的に生じ、後期に初めて IV (plexiform lesion) が出現することを示した³⁷⁾。また同モデルにおいて、リモデリングの進展と右

室収縮期圧との関連が示され、圧上昇がプラトーに達するまでのリモデリングは Heath-Edwards 分類 I~III であることが示された。つまり IV (plexiform lesion) は病中期までに圧を規定する因子ではないことが示唆された。実際に plexiform lesion は、末梢肺動脈閉塞による虚血や低酸素に対する血管原性反応であり進行期の PAH にみられる特徴的な病変と理解されている³⁸⁾。さらに同モデルによる最近の報告では、中膜リモデリングに対し詳細に検討されている。病後期では中膜肥厚が消失することを示し、平滑筋細胞増殖による中膜肥厚は肺動脈圧上昇に対する血管の適応反応であり、圧上昇の規定因子ではないと示唆した³⁹⁾。つまり病中期までに圧を規定する因子は Heath-Edwards 分類 II~III の内膜病変であり中膜病変ではない可能性が、少なくとも同動物実験モデルで示されたのである (図 1)。

4. 現行血管拡張薬承認後のヒト PAH 患者における病理学的検討

2012 年、現行の肺動脈血管拡張薬承認後の PAH 患者における肺動脈病変について、詳細な報告がなされた。実際にはプロスタサイクリン、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬が使用され始めてからの PAH 移植症例 62 例とコントロール 28 症例の肺動脈を病理学的に検討した報告である⁴⁰⁾。基本的に PAH 移植症例の病変は進行期であり、実際 Heath-Edwards 分類 IV (plexiform lesion) の出現頻度は高く症例間に有意差はなかった。しかし中膜肥厚の程度は症例間にバラつきがあり、コントロール症例とほぼ同程度の患者も多数存在した。つまり Heath らが提唱したような、病態の進行に伴って肺動脈リモデリングが Heath-Edwards 分類 I から IV へと経時的に移行するとの仮説には準じないことが示唆された。いいかえれば、中膜病変は内膜病変に先行する初期病変ではなく、病態進行に伴い消退する可能性を示唆したのである。

5. 可逆性リモデリング・不可逆性リモデリング

前述したように、PAH ラットモデルで示された病態進行に伴う中膜消退³⁹⁾は、Stacher らが示した進行期 PAH 患者における中膜病変の減少を支持する。さらに特発性 PAH や大血管転移症に伴う PAH など重症患者では中膜肥厚の程度が軽く、中膜肥厚は内膜病変に対し抑止的に働く可能性を示唆する報告もある⁴¹⁾。つまり進行期重症 PAH 患者では、中膜病変は肺循環動態に大きく関与しない可能性が示唆される。

しかし現行治療薬承認以前の 1970 年、Wagenvoort ら

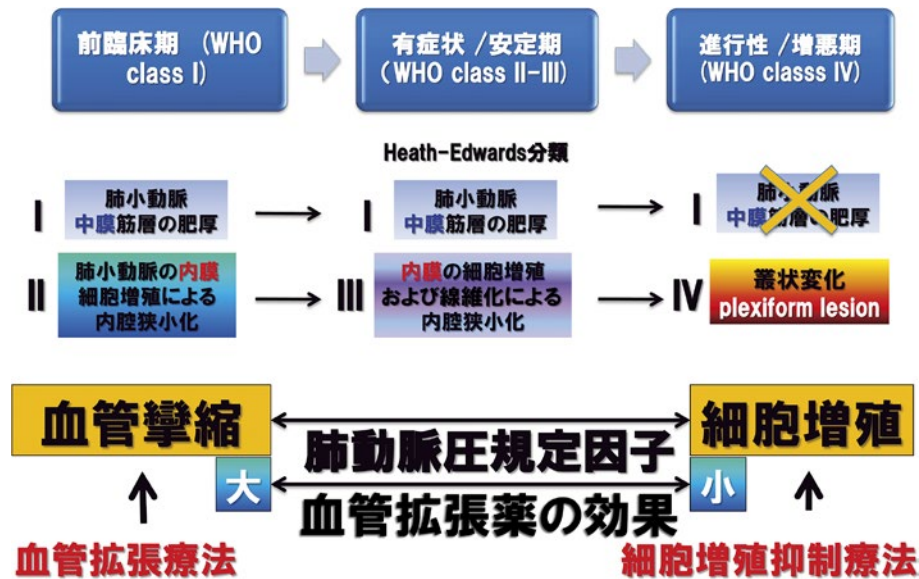


図1 病期別にみた治療戦略.

は原発性肺高血圧症（PPH：現在の特発性または遺伝性PAH）と臨床診断された156剖検例のうち110例に肺動脈中膜肥厚，内膜の同心円状線維化を認めこれらの症例を病理学的にPPHとした⁴²⁾。つまり進行期（剖検例のため進行期と予測される）でも中膜肥厚がPAHの特徴的な病態であることを示したのである。ここでStacherらの報告とWagenvoortらの報告の最大の相違は，現行血管拡張薬使用の有無である。実際，平滑筋細胞の増殖や肥大による中膜肥厚は古典的PHモデル（低酸素モデル，モノクロタリンモデル）における典型的な病変であり，条件に応じて可逆性をもつ⁴³⁾。しかも現行血管拡張薬の多くがモノクロタリンモデルによりその効果を検証している^{44)~47)}。以上より，あくまでも仮説であるが，Stacherらの示した中膜病変の減少した症例では，血管拡張によるshear stress軽減も含め現行血管拡張薬の効果により，中膜病変が消退した可能性も否定できないと思われる。

6. 進行期における治療戦略

現行血管拡張薬承認後のPAH患者における病理学的検討はStacherらの報告のみであるため，上述内容はあくまでも限定的である。しかし同症例に残存している病理所見こそ現行治療薬で治療不可能な病変なのである。現行治療薬承認後明らかにPAH患者の予後は改善した。その効果はおそらく血管攣縮の解除による直接的な肺動脈圧降下作用およびshear stress減少による細胞増殖抑

制作用と推測される。それらの反応性は病態の進行とともに少しずつ減少し，進行期には細胞増殖が主体の病態になる可能性がある。そのため進行期では，増殖細胞や線維化による内膜内腔の狭小・閉塞（Heath-Edwards分類III）やplexiform lesion（Heath-Edwards分類IV）をターゲットにする新たな治療戦略が必要となるだろう（図1）。

PAHの病態はその進行とともに病理学的背景も変化していく。進行期の病態に対していかなる治療戦略を立てるのか。また進行期への移行を防ぐにはどうしたらよいのか。病態の進行に合わせて血管周囲の炎症細胞浸潤がどのように変化し，TGF- β ファミリー遺伝子の変異がどのように影響するのか。今後はPAHの病態の変化を，さらに経時的にとらえて病態解明を進める必要があると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：坂尾 誠一郎；奨学寄付（アステラス，帝人在宅医療，日本ベーリンガーインゲルハイム）。

引用文献

- 1) D'Alonzo GE, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.

- 2) Benza RL, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142: 448-56.
- 3) Tuder RM, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D4-12.
- 4) Lane KB, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.
- 5) Vonk-Noordegraaf A, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D22-33.
- 6) Humbert M, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
- 7) Galiè N, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D60-72.
- 8) Sakao S, et al. Endothelial cells and pulmonary arterial hypertension: apoptosis, proliferation, interaction and transdifferentiation. *Respir Res* 2009; 10: 95.
- 9) Archer SL, et al. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS-HIF-1-Kv1.5 O₂-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H570-8.
- 10) Piao L, et al. Mitochondrial metabolic adaptation in right ventricular hypertrophy and failure. *J Mol Med* 2010; 88: 1011-20.
- 11) Sakao S, et al. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *FASEB J* 2005; 19: 1178-80.
- 12) Souza R, et al. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006; 61: 736.
- 13) Hoeper MM, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128-38.
- 14) Pullamsetti SS, et al. Role of Src tyrosine kinases in experimental pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1354-65.
- 15) Montani D, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128-37.
- 16) Dahal BK, et al. Role of epidermal growth factor inhibition in experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 158-67.
- 17) Klein M, et al. Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation* 2008; 118: 2081-90.
- 18) Kojonazarov B, et al. Effects of multikinase inhibitors on pressure overload-induced right ventricular remodeling. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2630-7.
- 19) Soon E, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 122: 920-7.
- 20) Tamosiuniene R, et al. Regulatory T cells limit vascular endothelial injury and prevent pulmonary hypertension. *Circ Res* 2011; 109: 867-79.
- 21) Machado RD, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-32.
- 22) Trembath RC, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325-34.
- 23) Chaouat A, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446-8.
- 24) Shintani M, et al. A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2009; 46: 331-7.
- 25) Austin ED, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 336-43.
- 26) Ma L, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351-61.
- 27) Atkinson C, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular ex-

- pression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002; 105: 1672-8.
- 28) Pullamsetti SS, et al. Novel and emerging therapies for pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 394-400.
- 29) Spiekerkoetter E, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2013; 123: 3600-13.
- 30) Campo A, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38: 359-67.
- 31) de Man FS, Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 97-105.
- 32) Bogaard HJ, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 652-60.
- 33) Provencher SG, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130: 120-6.
- 34) Nagendran J, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007; 116: 238-48.
- 35) Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 205-38.
- 36) Heath D, et al. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958; 18: 533-47.
- 37) Abe K, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 2747-54.
- 38) Eddahibi S, et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1559-72.
- 39) Toba M, et al. Temporal hemodynamic and histological progression in Sugena5416/hypoxia/normoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: H243-50.
- 40) Stacher E, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 261-72.
- 41) Yamaki S, et al. Plexogenic pulmonary arteriopathy: Significance of medial thickness with respect to advanced pulmonary vascular lesions. *Am J Pathol* 1981; 105: 70-5.
- 42) Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. *J Pathol* 1970; 101: Pi.
- 43) Sakao S, et al. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 43: 629-34.
- 44) Clozel M, et al. Bosentan, sildenafil, and their combination in the monocrotaline model of pulmonary hypertension in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 967-73.
- 45) Cui B, et al. CPU0213, a non-selective ETA/ETB receptor antagonist, improves pulmonary arteriolar remodeling of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 169-75.
- 46) Liu H, et al. Oral sildenafil prevents and reverses the development of pulmonary hypertension in monocrotaline-treated rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 608-13.
- 47) Obata H, et al. Single injection of a sustained-release prostacyclin analog improves pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 195-201.

Abstract**The etiology of pulmonary arterial hypertension**

Seiichiro Sakao

Department of Respiriology (B2) 1, Graduate School of Medicine, Chiba University

Although current available vasodilative drugs, including prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists (ERAs), and phosphodiesterase type 5 (PDE5), can play a beneficial role in controlling the survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension, these drugs are supposed to be noncurative. Therefore new drugs that can provide sustained benefits in survival more than currently available vasodilative drugs are desirable. Depending on the concept of developing new drugs, an understanding of the etiology of this disease in time-dependent fashion should be essential. This article reviews the current pathobiological features of the disease.