

만성폐쇄성폐질환 환자에서 Beraprost sodium의 효과에 대한 연구: 이중 맹검 무작위 임상시험

울산대학교 의과대학 내과학 교실, 중앙대학교 의과대학 내과학교실¹

이상도, 서광원, 이정연, 허진원, 최익수, 박재선, 심태선, 오연목, 박인원¹, 류왕성¹, 최병휘¹

Effect of Beraprost Sodium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Sang-Do Lee, M.D., Kwang Won Seo, M.D., Jung Yeon Lee, M.D., Jin Won Huh, M.D., Ik Su Choi, M.D., Jae Sun Park, M.D., Tae Sun Shim, M.D., Yeon-Mok Oh, M.D., In Won Park, M.D.¹, Wang-Seong Ryu, M.D.², Byoung Whui Choi, M.D.¹

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
Division of Pulmonology and Allergy¹, Division of Cardiology², Department of Internal Medicine, Chung Ang University, College of Medicine, Yongsan Hospital, Seoul, Korea

Background : Pulmonary vascular changes which occur early in the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are prevalent manifestation and later cause pulmonary hypertension, which is a bad prognostic factor in COPD. Beraprost sodium (BPS), an orally active prostacyclin analogue, has been shown to improve survival in patients with primary pulmonary hypertension. This study investigated the effect of BPS in the patients with COPD. **Methods :** This is a double-blind randomized placebo-controlled, two center clinical trial. Twenty one consecutive patients with COPD were enrolled from June 2003 to June 2004 (patients treated with BPS for 3 months, BPS group, n=11; those with placebo, placebo group, n=10). The baseline demographic, pulmonary function and hemodynamic data were not significantly different between two groups. **Results :** On echocardiographic examination, trans tricuspid valve pressure gradient has decreased significantly after 3 months with beraprost in the BPS group [17.7(±11.4) to 8.2(±8.9) mm Hg, p-value<0.05], while there was no significant change in the control group. Six-minute walking distance has decreased in the control group and increased in the BPS group, but there was no statistical significance. **Conclusion :** In patients with COPD oral administration of BPS reduced the pulmonary arterial pressure. The clinical significance of this finding, that is improving symptoms and natural course of the disease, needs further study. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:320-328)

Key words : Beraprost sodium, COPD, Pulmonary hypertension.

서 론

폐고혈압은 만성폐쇄성폐질환 환자에서 자주 동반되는 합병증이며^{1,2} 폐동맥압은 이 질환의 중요한 예후 인자이다. 최근의 연구에서는 폐고혈압은 만성폐쇄성폐질환 환자의 급성악화와 입원기간을 예측할 수 있는 인자라고 보고하였다³. 만성폐쇄성폐질환에서 폐

고혈압의 동반은 생존율을 감소시키는 결과를 초래하며^{4,5}, 폐고혈압 발생의 가장 중요한 원인은 저산소증에 의한 폐혈관 수축과 이에 따른 혈관 구조재형성(remodeling)으로 알려져 있다^{6,7}.

그러나 호흡기질환의 현증이 없는 젊은 흡연자에서 폐의 조직병리학적 검사상 이미 근육형폐동맥의 구조재형성(혈관내피의 증식, 중막 비후 등)이 관찰되며, 이러한 혈관 구조재형성은 만성폐쇄성폐질환의 초기 변화인 소기도질환의 정도와 유의한 상관관계를 보인다⁸. 따라서 흡연이 원인인 만성폐쇄성폐질환 환자에서 관찰되는 폐혈관의 구조재형성은 저산소혈증과 관계없이 질환의 초기에 이미 나타나며, 이러한 폐혈관 변화의 임상적 의미는 아직 잘 알려진 바 없다.

폐고혈압을 동반한 만성폐쇄성폐질환에서 지금까지 알려진 유일한 치료는 지속적인 산소공급이며^{9,10},

Address for correspondence : Byoung Whui Choi, M.D.
Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Chung Ang University, College of Medicine, Yongsan Hospital, 65-207, 3 Ka Hangang-Ro, Yongsan-Gu, Seoul 140-757, Korea
Phone : 02-748-9878 Fax : 02-798-4745
E-mail : bwchoimd@nownuri.net
Received : Aug. 5. 2004.
Accepted : Sep. 21. 2004.

산소공급은 폐동맥압을 감소시키고 생존율을 증가시킨다. 그러나 이러한 산소공급치료의 제한 점은 만성 폐쇄성폐질환 환자 중 저산소증이 있는 일부 환자만이 치료대상이 되고, 환자들의 하루 중 12~15시간 이상의 산소공급이 이루어져 일상생활에 지장을 받고 있는 실정이다. 그 동안 저산소증에 의한 폐혈관 수축을 억제할 수 있는 지속적인 작용을 나타내는 약물의 치료가 제안되어 왔으나, 지금까지 대부분 혈관확장제 치료가 만족스럽지 못한 결과를 보여왔다고 할 수 있다^{11,12}.

Beraprost sodium(BPS)은 새로 개발된 안정적인 구조를 가진 prostacyclin 유사 약제이며, 작용시간이 비교적 길고, 경구투여가 가능한 약제이다. BPS는 강력한 혈관 확장제이며, 항 혈소판작용과 혈관 평활근의 증식억제 효과를 가지고 있다. 최근 연구에서 원발성폐고혈압 환자에서 BPS는 폐동맥압과 폐혈관저항을 감소시키고 심박출량을 증가시키며, 생존율을 향상시킨다고 보고되고 있다¹³⁻¹⁶.

이에 저자 등은 본 연구를 통하여 만성폐쇄성폐질환 환자에서 BPS의 장기 경구 투여가 환자의 임상증상, 운동능력, 폐혈역학적 변화와 폐기능에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방 법

대 상 : 본 연구는 이중 맹검, 무작위, 2기관 연구로 기획되었으며 2003년 6월부터 2004년 6월까지 울산대학교 의과대학 서울아산병원과 중앙대학교 의과대학 용산병원 내과 외래에서 만성폐쇄성폐질환으로 진단 받은 환자를 대상으로 하였다.

대상 선정기준은 45세 이상, 흡연력(10갑년이상)이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자로 최근 3개월 이내에 급성악화 병력이 없고 만성기류제한($FEV_{1.0}/FVC < 70\%$) 이면서 기관지확장제 흡입 후 $FEV_{1.0}$ 이 예측치의 65% 미만)을 보이는 경우로 하였으며, 환자 제외기준은 전형적인 천식증상(발작적인 천명성 호흡곤란)이 있거나, 기관지확장제를 사용하면 $FEV_{1.0}$ 이 예측치의 65%를 넘는 환자, 심장질환 경험 있거나 안정기나 운동시 허혈성 심질환을 나타내는 비정상적인 심전도소견

을 보이는 환자, 기류제한을 동반할 수 있는 기타질환(폐결핵에 의한 폐손상, 기관지확장증, 미만성 범세기관지염), 연구기간 동안 베타차단제, 항부정맥제, 질산화제 및 기타 혈관확장제를 복용해야 하는 환자, 심각한 빈혈(혈색소 <12 g/dl)이 있는 환자, 생명에 치명적 위험이 되는 질환(신부전, 당뇨병, 암) 등이 수반된 환자, 운동부하 폐기능검사를 방해 할 수 있는 하지 말단에 혈관, 신경 및 외과적으로 문제가 되는 질환을 가진 환자, 출혈 및 출혈경향이 있는 환자 그리고 중증의 간 기능장애($AST, ALT \geq 100$ IU/L), 신 기능장애($creatinine \geq 3$ ml/dl)가 있는 환자로 이런 기준에 합당한 환자는 제외하였다.

본 연구는 주관 연구기관인 서울아산병원 임상연구위원회에서 승인되었으며, 연구에 참여하는 모든 환자에게 충분한 정보를 제공한 후 동의서를 받았다. 모집된 환자는 무작위로 BPS군(BPS 복용군)과 무효약군(Placebo 복용군)으로 배정되었으며, 약제의 투여방법은, 1 정이 BPS 20 μ g으로 구성되어 있는 약제로, 초기 용량으로 일일 3 정(60 μ g/일, 3회 분복)로 하고 1주일 간격으로 3 정을 증량하여 3주 후 일일 최대 투여용량으로 설정된 9 정(180 μ g)까지 증량하였으며 환자가 부작용을 의심할 수 있는 증상을 호소하면 전 투여량으로 감량하여 투여하였다. 병용금지 약물로 설정된 약물 외에 기존 치료 약물은 지속적으로 투여하였으며 산소요법도 기존 치료 방침대로 지속하였다.

연구 시작 전 환자의 성별, 연령, 신장, 체중, 흡연력, 결핵 등 질병력, 재택산소치료 유무, 심전도의 이상유무, 복용중인 약물 등 환자의 기초 정보를 조사하였다. 본 연구의 평가항목은 임상증상(호흡곤란지표), 6분도보검사, 심초음파검사상 폐 혈역학적 지표, 폐기능검사, 동맥혈가스분석, 혈액화학검사, 말초혈액검사 그리고 복용 후 부작용으로 정하였으며, 6분도보검사는 환자를 6분 동안 보행하게 하면서 혈중산소포화도(SaO_2)와 총 이동거리를 측정하였다. 심초음파검사는 2-D echocardiography(Agilent Sonos 5500, Hewlett-Packard, Andover, Massachusetts, USA)을 이용하여 환자의 TTPG(trans tricuspid valve pressure gradient), 박출율(ejection fraction) 등을 측정하였다. 폐기능검사는 spirometry($V_{max}22$, SensorMedics, Yer-

ba Linda, CA, USA)를 이용하여 FVC(forced vital capacity), FEV_{1.0}(forced expiratory volume in one second), FEV_{1.0}/FVC, DLCo(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), DL/VA(DLCo/alveolar volume) 지표들을 측정 하였다. 운동부하폐 기능검사(exercise PFT)는 bicycle ergometer(2900Z, SensorMedics, Anaheim, CA, USA)를 이용하여 심폐 예비능력과 운동능력의 지표인 최대산소섭취량(maximal O₂ uptake measured, VO₂ Max), 혐기성 역치(anaerobic threshold)를 측정하였다. 동맥혈 가스분압 측정은 Ultra M(Nova Biomedical, Waltham, MA, USA)을 이용하여 pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, HCO₃⁻ 등을 측정하였다. 그리고 말초혈액검사, 혈청 화학검사를 시행하여 혈액 세포 수 검사 및 간 기능 이상유무를 확인하였다. 투약 전과 투약 3개월 후 각각 모든 평가항목을 측정 및 분석하였으며, 환자의 부작용 여부 및 임상증상의 변화 등의 문진과 이학적 검사, 혈압 및 동맥혈 산소포화도는 첫 복용 2주, 1개월, 2개월, 3개월째 마다 외래 추적 관리시 확인하였다. 본 연구의 일차 효능평가항목(primary endpoint)은 6분도보검사로, 이차 효능평가항목(secondary endpoint)은 각종 폐기능검사 지표와 폐혈역학적 지표 및 임상증상 개

선 유무로 정하였다.

통계적 분석 : 모든 측정치들은 평균값과 표준편차로 나타내었으며 BPS군과 무효약군 간의 비교변수는 Mann-Whitney U test로 검증하였고 각 BPS군 내에서 투약전과 투약 3개월 후의 지표변화의 비교분석은 Wilcoxon signed rank test로 검증 하였다. 모든 데이터는 전산화되어 SPSS 11.0 for Windows 통계패키지를 이용하여 통계분석을 실시 하였으며, Two-tailed p 값이 0.05미만인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. BPS군과 무효약군 간 대상환자들의 특성 및 검사치 비교

연구대상 환자 22명중 BPS군에 속한 1명이 투약 중에 대변에 소량의 피가 묻어 나오는 증상 호소하여 BPS군에서 제외하였으며 BPS군 11명과 무효약군 10명의 자료를 분석하였다.

이들의 비교는 표 1과 같다. BPS군은 남자10명 여자 1명 이었으며 무효약군은 10명 모두 남자였다. 이

Table 1. General Characteristics of 21 patients with COPD

Characteristics	Placebo (N=10)	Beraprost (N=11)	p-value
Age (range), yr	65(54~73)	64.4(56~74)	NS
Sex			
Men (%)	10(100)	10(91)	
Women (%)	0	1(9)	
Height, cm	165.9±6.0	163.0±7.3	NS
Weight, kg	62.9±16.0	56.2±11.2	NS
Cigarette Smoking			
Present (%)	8(80)	6(54)	[N=16]
None	0	0	[N=0]
Quit (%)	2(20)	5(46)	[N=7]
Pack-Year	31.5±20.9	42.7±20.9	NS
Home O ₂	1	1	[N=2]
Prior or preexisting disease			
Hypertension (%)	1(10)	2(18)	[N=3]
Diabetes (%)	2(20)	0	[N=2]
Others (%)	0	2(18)	[N=2]

*=Gout, Ureter stone; SD=standard deviation; NS=not significant; [N]=sum number

Table 2. Comparison of laboratory data between pre-medication and post-3 months medication

Variables	Placebo (N=10)		Beraprost (N = 11)	
	Pre-med	Post-3mo	Pre-med	Post-3mo
Chemistry				
AST, IU/L	23.7±8.4	25.6±12.8	20.5±4.7	24.9±7.7
ALT, IU/L	18.0±6	17.0±8.8	13.7±4.8	16.3±5.6
ALP, IU/L	68.5±23	67.2±13.4	71.6±17.6	85.4±40.2
T.Bilirubin, mg/dL	0.7±0.2	0.7±0.2	0.9±0.3	0.9±0.3
T.protein, mg/dL	6.7±0.7	6.9±0.5	6.8±0.5	6.9±0.3
Albumin, g/dL	4.5±1.2	4.1±0.3	4.2±0.3	4.1±0.4
CBC				
Hemoglobin, g/dL	14.8±1.0	14.5±0.9	14.4±1.3	14.6±1.0
WBC, 10 ³ /mm ³	8.2±1.5	8.0±1.8	6.9±2.2	7.7±2.4
Platelets, 10 ³ /mm ³	227.5±36.8	255.1±60.7	224.7±44.5	221.3±26.1
ABGA				
pH, units	7.43±0.03	7.44±0.04	7.44±0.03	7.45±0.04
PaCO ₂ , mm Hg	41.3±5.4	41.0±3.9	39.3±5.8	41.1±5.8
PaO ₂ , mm Hg	87.9±28.6	84.9±13.9	76.3±23.7	75.5±16.8
HCO ₃ ⁻ , mEq/L	26.9±2.6	27.2±2.2	27.1±2.3	28.1±3.4
SaO ₂ , %	94.1±8.8	96.2±1.6	93.3±5.3	93.9±5.6

Pre-med=pre-medication; Post-3mo=Post-3months medication; AST=aspartate

aminotransferases; ALT=alanine aminotransferases; T.bilirubin=total bilirubin;

T.protein=total protein; CBC=complete blood cell count; WBC=white blood cell count;

ABGA=arterial blood gas Analysis; pH = arterial pH; PaCO₂=arterial carbon dioxide tension; PaO₂=arterial oxygen tension; HCO₃⁻=bicarbonate;SaO₂=arterial oxygen saturation.

들의 평균나이는 BPS군 64.4(±6.7, 56~74)세 및 무효약군 65(±6.3, 54~73)세였으며 키, 몸무게와 함께 통계적 차이는 없었고, 흡연력은 BPS군에서 금연자가 5명으로 무효약군 2명보다 많았고 흡연갑년(Pack-Year)은 BPS군 42.7(±20.9)갑년 및 무효약군 31.5(±20.9)갑년으로 두 군간 통계적 차이는 없었다. 재택산소요법 치료자는 각각 1명씩이었으며, 고혈압은 BPS군 2명 및 무효약군 1명, 당뇨병은 무효약군에서만 2명 있었고, 그 외 BPS군에서는 통풍 1명, 요로결석 병력 1명이 있었다.

투약 전 혈청 생화학검사 및 말초혈액검사, 동맥혈가스분석에서는 두 군 모두 측정치가 정상범위 내로 측정되었다(표 2).

투약 전 폐기능검사에서 BPS군 및 무효약군 각각 FVC 측정치는 2.79(±0.59) L 및 2.77(±0.84) L였으며 FEV_{1.0} 값과 % 예측치는 0.98(±0.31) L, 38.7(±9.5)% 및 0.96(±0.30) L, 36.2(9.9)%로 측정되었다. FEV_{1.0}/FVC 값은 35.6(±10.4)% 및 35.4(±7.7)%였으며,

DLCO % 예측치는 79.1(±19.2)% 및 86.7(±20)%로 통계적 차이는 없었다. 운동부하 폐기능검사, 6분도보검사 그리고 심장초음파검사 모두 BPS군과 무효약군간 유의한 차이는 없었다(표 3).

2. BPS군과 무효약군 각각에서 복용전과 복용 3개월 후의 지표 비교

혈청 생화학검사 및 말초혈액검사, 동맥혈가스분석에서는 두 군 모두 복용 전후 측정치의 유의한 차이가 없었다(표 2). 임상증상 중 호흡곤란의 증감여부 확인을 위해 MRC(Medical Research Council) dyspnea scale을 이용하였는데, 무효약군에서는 복용 전 MRC scale I 4명, II 4명, III 1명 그리고 IV 1명으로 분류되었으며, 복용 전후 변동 되지 않았다. BPS군에서는 복용 전 MRC scale I 3명, II 3명, III 3명 그리고 IV 2명으로 분류되었으며, 이 중 복용 3개월 후 MRC scale III 1명이 II로, IV 2명이 각각 III 과 V로 변화됨

Table 3. Comparison of spirometry, exercise PFT and echocardiographic findings between pre-medication and post-3 months medication

Variables	Placebo (N=10)		Beraprost (N=11)	
	Pre-med	Post-3mo	Pre-med	Post-3mo
Spirometry				
FVC, L	2.77±0.84	2.73±0.96	2.79±0.59	2.88±0.56
FEV _{1.0} , L	0.96±0.30	0.95±0.34	0.98±0.31	1.00±0.34
FEV _{1.0} % pred	36.2±9.9	36.0±10.5	38.7±9.5	40.0±11.6
FEV _{1.0} /FVC, %	35.4±7.7	35.4±6.7	35.6±10.4	33.8±10.1
DLC _o % pred	86.7±20.0	86.5±18.3	79.1±19.2	75.5±15.4
*DL/VA	3.78±0.89	3.34±1.09	2.64±0.86	2.83±1.01
Exercise PFT				
VO ₂ Max, L/min	0.90±0.30	0.98±0.38	0.95±0.41	0.93±0.29
AT, L/min	4.0±5.4	5.2±5.7	6.1±7.3	5.7±6.0
6 minute walk test				
Walk distance, m	472±67.7	464.6±61.4	483±64.5	503±79.6
† Min. PaO ₂	91.5±4.9	90.8±6.9	87.7±8	88.9±7.9
EchoCardiography				
TTPG, mm Hg	11.8±9.5	9.8±8.5	17.7±11.4	* 8.2±8.9
EF, %	67.5±4.2	67.3±4.9	65.6±4.2	66.5±1.9

*≡ml/min/mmHg/L; †=minimum PaO₂ mm Hg; ‡=p-value, 0.007

Pre-med=pre-medication; Post-3mo=Post-3months medication; PFT=pulmonary function test; FVC=forced vital capacity; FEV_{1.0}=forced expiratory volume in one second; DLC_o=diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DL/VA=DLC_o/Alveolar volume; VO₂Max=maximal O₂ uptake measured; AT=Anaerobic threshold; PaO₂=arterial O₂ tension; TTPG=Trans tricuspid valve pressure gradient; EF=ejection fraction.

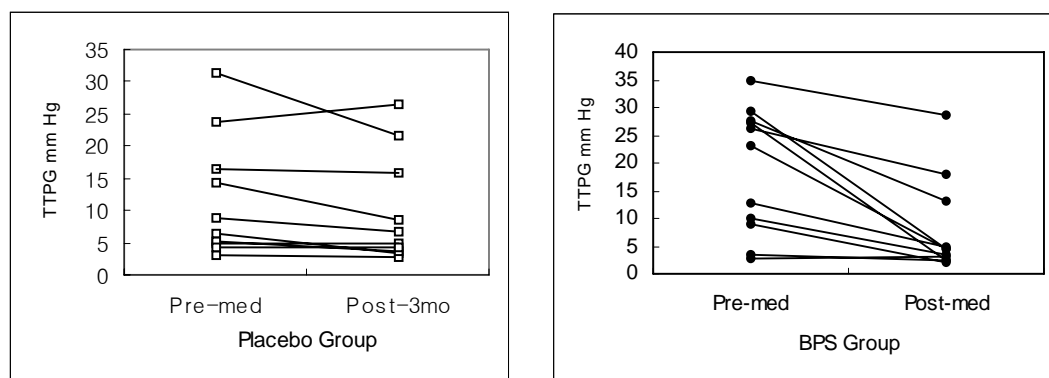


Figure 1. Comparison of pre-medication with post-3 months medication in the BPS vs Placebo Group with TTPG

BPS=beraprost; Pre-med=pre-medication; Post-3mo=Post-3months medication; TTPG=Trans tricuspid valve pressure gradient.

이 관찰되었다. 폐활량측정법 폐기능검사와 운동부하 폐기능검사의 지표들도 두 군 모두 유의한 차이가 없었으며, 1차 효능평가항목인 6분도보거리도 BPS군에서 복용 전 483.7(±64.5) m, 복용 3개월 후 503(±79.6) m, 무효약군에서 각각 472(±67.7) m 및 464.6(±61.4) m로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 심장초음

파의 혈액학적 검사지표 중 TTPG는 BPS군에서 복용 전 17.7(±11.4) mm Hg에서 복용 3개월 후 8.2 (±8.9) mm Hg로 현저한 감소를 보였고(p<0.05), 무효약군에서는 통계학적 차이를 보이지 않았다[11.8 (±9.5) vs 9.8(±8.5) mm Hg](그림 1). 그 외 박출율 지표는 두 군 모두 복용 전후 차이를 보이지 않았다(표 3).

Table 4. Patients with adverse symptoms in BPS and placebo group

Group	Pt	Sex	Age	Symptom	Last Drug dose/Day
BPS (N=8)	1	M	74	Peripheral edema	6T
	2	M	70	Headache, epigastric soreness, urinary frequency	6T
	3	M	65	Facial flushing, whole body flushing, rashes, epigastric soreness	4T
	4	M	59	Headache, facial flushing, myalgia	9T
	5	M	56	Headache, facial flushing, epigastric soreness, myalgia	6T
	6	M	70	Myalgia	6T
	7	M	72	Headache	4T
	8	M	72	Headache, facial flushing, rashes, blood tinged stool	6T
Placebo (N=1)	3	M	66	Diarrhea, insomnia	6T

*He had medicated 6 Tablets/day for 2 weeks, then discontinued medication due to blood tinged stool; Pt=patients; BPS=beraprost; 1T=beraprost sodium 20 μ g 1 tablet in BPS group and placebo drug 1 tablet in placebo group.

3. BPS군과 무효약군의 복용량과 부작용

고 찰

연구 기간 중 부작용을 호소한 환자는 총 22명(복용 중단자 1명 포함) 중 9명으로 이 중 BPS군이 8명, 무효약군이 1명으로 전체 BPS군 12명중에서는 8명(67%)이, 전체 무효약군 10명 중에서는 1명(10%)에서 부작용을 호소하였다. BPS군중 1명은 두통, 안면홍조, 피부발진 그리고 대변에 소량의 피가 묻어 나오는 증상 호소하여 BPS군에서 제외 하였다. BPS군에서 부작용을 호소한 8명 모두(복용 중단자 1명 포함)에서 최대 투여량으로 설정된 BPS 180 μ g/일(9 정/일)에 이르지 못하고 2명에서 80 μ g/일(4 정/일)를, 6명에서 120 μ g/일(6 정/일)로 감량한 용량을 투여하였으며, 이 중 복용 중단자 1명은 투여시작 2주째 120 μ g/일 복용 중 상기 부작용 호소하여 복용 중단하였다.

BPS군에서 부작용을 호소한 8명 중 두통 5례(63%), 안면홍조 4례(50%), 근육통 3례(38%), 상복부 속쓰림 3례(38%), 발진 2례(25%), 전신홍조, 빈뇨, 말초부종 그리고 대변에 소량의 피가 묻어 나오는 증상이 각각 1례로 관찰되었다.

무효약군의 경우 총 10명 중 1명에서 설사, 불면증 등을 호소하여 최대 투여량으로 설정된 9 정/일에서 6 정/일로 감량 투여 하였다(표 4). BPS군과 무효약군에서 연구기간 동안 투여된 최종 투여량의 평균값은 각각 6.7(\pm 1.9) 정/일[BPS 134(\pm 34) μ g/일] 및 8.7(\pm 1) 정/일로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.008$).

만성폐쇄성폐질환에 동반되는 폐고혈압이 폐성심의 원인이 되고 나쁜 예후인자로 알려져 있으나 그 치료방법은 현재 거의 전무한 실정이다. 그 이유는 만성 폐쇄성폐질환 환자에서 폐고혈압은 임상적으로 증상이 나타날 때는 이미 비가역적인 폐혈관의 변화가 일어나기 때문이다. 따라서 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐고혈압은 폐혈관의 비가역적인 변화가 생기기 전에 진단과 치료가 이루어져야 하나 이제까지 이에 대해서는 잘 알려진 바 없다. 실제 만성폐쇄성폐질환에서 폐혈관의 조직병리학적 변화는 흡연 초기부터 관찰되며⁸, 폐 혈관내피세포의 기능 장애에 의한 혈관 이완 기능 감소도 알려져 있다¹⁷. 또한 안정 시에 폐고혈압이 없던 환자에서도 운동시에는 폐고혈압이 유발되는 것을 관찰 할 수 있다¹⁸. 이와 같이 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐혈관의 구조적 기능적 변화는 외관상 폐고혈압의 소견이 없는 경우에도 이미 존재하며 이러한 폐혈관의 초기변화의 임상적 의의에 대해서는 전혀 알려진 바 없다. 본 연구는 이러한 배경하에 원발성폐고혈압에서 이미 그 유용성이 입증된 BPS가 만성폐쇄성폐질환 환자에서 임상증상, 운동능력, 폐혈역학적 변화와 폐기능에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 연구 결과 BPS 투여군에서 치료 3개월 후 도플러 심장초음파검사상 폐동맥압의 유의한 감소를 관찰할 수 있었다. 그러나 대상 환자의 폐동맥압이 대부분 정상범위 내에 들어 있어 이러한 감소가 임상적으로

어떤 의미가 있는가에 대해서는 결론을 짓기 어렵다. 다만 만성폐쇄성폐질환 환자에서 안정 시에 폐고혈압이 없는 경우에도 운동시에 폐고혈압이 관찰되는 점을 고려하면 이러한 효과가 운동시에 유발되는 폐고혈압을 호전시킬 가능성을 추측할 수 있으나 이에 대해서는 추후의 연구가 필요하다. BPS 치료로 폐동맥압이 감소한다 하더라도 이 효과가 임상적 의의를 가지려면 임상증상, 운동능력 또는 사망률의 변화가 있어야 하며 이러한 관점에서 본 연구는 운동능력(6분도보검사)을 일차 효능평가 항목으로 선정하였다. 연구 결과 무효약군에서 6분 도보거리가 $472(\pm 67.7)$ m에서 3개월 후 $464.6(\pm 61.4)$ m로, BPS군에서는 복용 전 $483.7(\pm 64.5)$ m에서 복용 3개월 후 $503(\pm 79.6)$ m로 측정되었는데 무효약군에서는 $-7.4(\pm 43.3)$ m 및 $-0.63(\pm 10.4)\%$ 로 감소한 반면 BPS군에서는 평균 $19.4(\pm 56.6)$ m 및 $4.3(\pm 10.9)\%$ 로 증가한 것으로 나타나 무효약군은 감소하는 경향을, BPS군은 증가하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다.

결국 본 연구결과에서 BPS 치료는 만성폐쇄성폐질환에서 폐 혈역학적으로는 유의한 효과를 보였으나 임상적인 효과와 의의는 가지지 못하는 것으로 관찰되었다. 그러나 만성폐쇄성폐질환에서 폐순환의 변화는 원발성폐고혈압과는 달리 심하지 않으며 그 자연경과도 매우 느린 것을 감안할 때 좀 더 장기간 많은 수의 환자를 대상으로 연구를 진행하면 유의한 결과를 얻을 가능성도 배제하지 못할 것으로 사료된다. 실제 여러 연구에서 6분도보검사상 평균 33~55 m 이상의 호전을 보이는 경우 임상적인 의의가 있는 것으로 판단하고 있는데¹⁹⁻²¹, 본 연구에서도 무효약군의 감소와 BPS군의 증가를 함께 고려하면 이와 유사한 결과를 관찰할 수 있었다.

그 동안 만성폐쇄성폐질환 환자에서 여러 종류의 혈관확장제 치료가 시도 되었으나 일부의 환자에서만 폐혈관저항이 감소하는 등 호전을 보이고 일부 환자에서는 환기관류 불균형의 악화로 인해 가스교환이 오히려 악화되는 등 일관성 있는 효과를 보이지 않았다^{22,23}. 이 같은 결과는 만성폐쇄성폐질환에 동반되는 폐고혈압의 주된 병리기전이 폐혈관수축보다는 폐혈관 구조재형성을 의미하며, 이 질환의 치료에는 가

스교환을 악화시키지 않으면서 혈관구조재형성을 호전시킬 수 있는 약제가 필요함을 의미한다. 본 연구 결과 BPS 3개월 치료 경과 중 동맥혈가스분석과 동맥혈 산소포화도를 주기적으로 측정한 결과 가스교환이 악화된 경우는 한 예도 없었다. 또한 BPS가 폐 혈관 구조재형성에 유용한 치료제일 가능성은 원발성폐고혈압 환자들의 치료 결과를 통해 간접적으로 추측해 볼 수 있다¹³⁻¹⁶.

BPS 치료가 폐순환에 미치는 효과를 판정하는 방법으로 심도자술을 이용한 폐동맥압과 폐혈관저항 및 심박출량의 측정이 가장 좋은 방법이지만 이러한 시술은 여러 위험요소를 가지고 있으며, 값이 비싸고, 모든 중등도, 중증인 만성폐쇄성폐질환 환자에서 시행하기가 용이하지 않으며, 연구 기간 동안 반복적으로 시술을 시행하기가 쉽지 않다. 여러 연구에서 삼첨판 역류 분사(tricuspid regurgitant jet)를 이용한 비 침습적인 도플러 심장초음파검사에서의 측정값과 심도자술로 측정된 폐동맥압과의 상호 연관성이 좋은 것으로 보고 되어지고 있어^{24,25} 폐동맥압은 도플러 심장초음파검사에서 측정값을 사용하여 구하였다. 또한 6분도보검사는 쉽고, 복잡한 장비와 고도로 훈련된 수행기사가 필요치 않는 비교적 단순한 검사방법으로 걷기운동에 동원되는 폐, 심장, 전신순환계, 말초순환계, 신경근육계통 등의 통합된 기능과 능력을 평가할 수 있으며²⁶, 만성폐쇄성폐질환 환자에서 치료(또는 시술) 전후 효과 판정¹⁹⁻²¹ 및 원발성폐고혈압증 환자의 생존율 등을 추정 할 수 있는 유용한 검사방법으로 보고되어²⁷ BPS 치료의 임상적 효과를 평가하기 위한 일차 효능평가 항목으로 선정하였다.

결론적으로 만성폐쇄성폐질환 환자에서 BPS 3개월 치료로 폐동맥압의 감소는 관찰할 수는 있었으나 통계적으로 의미 있는 임상적 호전을 관찰할 수는 없었다. 그러나 만성폐쇄성폐질환에서 폐순환의 변화는 원발성폐고혈압과는 달리 심하지 않으며 그 자연경과도 매우 느린 것을 감안하고, BPS가 만성폐쇄성폐질환 환자에서 가스교환 악화를 일으키지 않으며 폐 혈관구조재형성의 유용한 치료제임을 고려할 때 좀 더 장기간 많은 수의 환자를 대상으로 연구를 진행해볼 필요성이 있을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

만성폐쇄성폐질환의 경과 중 조기에 나타나는 폐혈관의 변화는 이후 만성폐쇄성폐질환의 불량한 예후인자인 폐고혈압증의 원인이 된다. Beraprost sodium (BPS)은 경구투여가 가능한 prostacyclin 유사 약제이며, 원발성폐고혈압 환자에서 생존율을 향상시킨다고 알려져 있다. 본 연구는 만성폐쇄성폐질환 환자에 대한 BPS의 효과에 대해 알아보고자 하였다.

연구방법 :

본 연구는 이중맹검, 무작위, 무효약대조, 2기관 임상시험이다. 2003년 6월부터 2004년 6월까지 만성폐쇄성폐질환 환자 21명이 선정되었다(이중 BPS를 3개월간 복용한 BPS군은 11명, 무효약을 복용한 무효약군은 10명). 기초평가, 폐기능검사, 혈액학적 지표에서 두 군간 통계적 차이는 없었다.

연구결과 :

심장초음파검사에서 Trans Tricuspid valve Pressure Gradient(TTPG) 측정값이 BPS군에서 BPS 복용 전보다 복용 3개월 후 현저한 감소를 보였다 [$17.7(\pm 11.4)$ 에서 $8.2(\pm 8.9)$ mm Hg, p -value<0.05]. 한편 무효약군에서는 통계학적 차이가 없었다. 6분 도보거리는 무효약군에서는 감소를 보였고 BPS군에서는 증가된 결과를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

결 론 :

만성폐쇄성폐질환 환자에서 BPS의 경구복용은 폐동맥압을 감소하게 하였다. 이런 결과의 임상적 중요성인 증상 및 질병의 자연경과의 개선을 조사하기 위한 추가연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Fishman AP. State of the art: Chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:775-94.
2. Rounds S, Hill NS. Pulmonary hypertensive diseases. *Chest* 1984;85:397-405.
3. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a Series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
4. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912-8.
5. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-8.
6. Staub NC. Site of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Chest* 1985;88:240S-245S.
7. Wright JL, Lawsom L, Pare PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:702-7.
8. Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:273-8.
9. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease; a uinical trial Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93: 391-8.
10. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
11. Vik-Mo H, Walde N, Jentoft H, Halvorsen FJ. Improved hemodynamics but reduced arterial blood oxygenation, at rest and during exercise after long term oral prazosin therapy in chronic cor pulmonale. *Eur Heart J* 1985;6:1047-53.
12. Agostoni P, Doria E, Galli C, Tamborini G, Guazzi MD. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vasodilator tone during short-but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:120-5.
13. Okano Y, Yoshioka T, Shimouchi A, Satoh T, Kunieda T. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1997;349:1365.
14. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1188-92.
15. Melian EB, Goa KL. Beraprost: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in treatment of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 2002;62:107-33.
16. Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavalle C, Di Marzio

- P, Padovani D, et al. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001;86:661-5.
17. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539-47.
18. Kanazawa H, Okamoto T, Hirata K, Yoshikawa J. Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1235-8.
19. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:773-80.
20. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: The Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1278-82.
21. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2018-27.
22. Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, Kobayashi T, Yamakami T, Kobayashi H, et al. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:526-9.
23. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ, Bradley JA, Antic R, Morris RG, et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993;103:1354-61.
24. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62.
25. Tramarin R, Torbicki A, Merchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working group on Noninvasive Evaluation of pulmonary artery pressure. European office of the world health organization, copenhagen *Eur Heart J* 1991;12:103-11.
26. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ;166(1):111-7.
27. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.