

만성 혈전색전성 폐고혈압 환자에서 폐동맥 혈전내막제거술의 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실¹ 및 흉부외과학교실², 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터³
김현국¹, 홍석찬¹, 이재원², 홍상범¹, 오연목^{1,3}, 심태선¹, 임채만¹, 고윤석¹, 김우성¹, 김동순^{1,3}, 김원동¹, 이상도^{1,3}

Effects of Pulmonary Thromboendarterectomy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Hyun Kuk Kim, M.D.¹, Suck Chan Hong, M.D.¹, Jae Won Lee, M.D.², Sang-Bum Hong, M.D.¹, Yeon-Mok Oh, M.D.^{1,3},
Tae Sun Shim, M.D.¹, Chae-Man Lim, M.D.¹, Younsuck Koh, M.D.¹, Woo Sung Kim, M.D.¹, Dong Soon Kim, M.D.^{1,3},
Won Dong Kim, M.D.¹, Sang-Do Lee, M.D.^{1,3}

Department of Internal Medicine¹ and Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery², University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases³, Seoul, Korea

Background : Bilateral pulmonary thromboendarterectomy(PTE) is recognized as the definitive treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). We investigated the symptomatic, hemodynamic and prognostic effects of PTE in comparison with medical treatment.

Methods : Twenty-four patients diagnosed with CTEPH from 1995 to 2003 at the Asan Medical Center were divided into two groups: patients treated with PTE(PTE group, n=12) and those not treated with PTE(Med group, n=12). The serial changes in dyspnea, the tricuspid regurgitation maximal velocity (TRVmax) and survival of the PTE and Med groups were compared retrospectively.

Results : In PTE group, during a follow-up period of 1 year, the New York Heart Association(NYHA) functional class significantly improved, while there was no significant improvement in the Med group. PTE significantly lowered the TRVmax from 4.23 ± 0.54 m/sec to 3.22 ± 0.70 m/sec over a follow up period of 2 years. ($p=0.028$) However, the TRVmax in the medically treated group did not show any significant improvement, changing from 3.98 ± 0.68 m/sec to 4.27 ± 0.95 m/sec during 1 year. The 5-year survival of the PTE group was 77.9% compared with 64.3% in the medically treated group.

Conclusion : PTE provides substantial long-term improvement in dyspnea and the echocardiographic changes compared with medically treated patients. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 644-650)

Key words : chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboendarterectomy

서 론

만성 혈전색전성 폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 이하 CTEPH)은 급성폐색전증 후 발생한 색전이 적절히 용해되지 않아 혈관이 재개통 되지 못하고 혈관벽과 색전이 결합 및 기질화되면서 혈관협착이 서서히 진행하여 폐고혈압이 발생하는 비교적 드문 질환이다^{1,2}. CTEPH은 폐고혈압이 진행하여 우심부전 및 사망에 이르게 되는 치명

적인 질환으로 평균 폐동맥압이 50 mmHg이상인 경우에는 5년 생존율이 약 10%로 알려져 있다³.

CTEPH의 치료는 우선적으로 병변의 위치에 따라 결정된다. 병변이 폐동맥의 근위부에 존재할 시에는 수술적 치료가 가능해 폐동맥 혈전내막제거술(pulmonary thromboendarterectomy, 이하 PTE)을 시행한다. 그리고 병변이 원위부 분절(distal segmental) 폐동맥 이하에 존재할 시에는 수술적 치료는 힘들기 때문에 항응고요법이나 혈관확장제, 이뇨제 등의 고식적 치료를 시행한다. 지금까지의 많은 보고에 따르면 CTEPH은 PTE를 통해서 증상 및 혈액학적 호전과 장기 생존율의 향상을 기대할 수 있다^{4,5}. 국내에는 CTEPH에 대해서 김 등⁶이 1987년에 수술 증례를 최초로 보고한 이후에 유 등⁷이 3례의 증례보고를 했었고 수술적 치료에 대해서는 앞의 증례를 포함해서 총 9예의 보고가 있었다. 하지만 수술여부에 따른 병의

Address for correspondence : **Sang-Do Lee, M.D.**
Department of Internal medicine, University of Ulsan
College of Medicine, Asan Medical Center 388-1
Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone : 82-2-3010-3140 Fax : 82-2-3010-6968
E-mail : sdlee@amc.seoul.kr
Received : Aug. 22. 2005
Accepted : Sep. 29. 2005

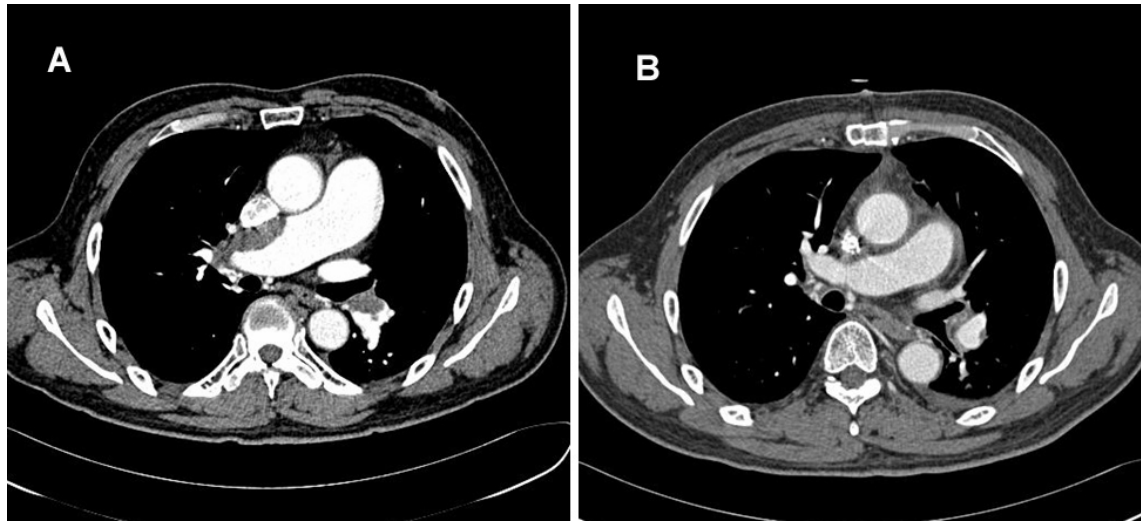


Figure 1. Helical CT shows preoperative typical thromboembolic lesion, beginning in the major pulmonary vessels (A) and restoration of pulmonary artery blood flow at postoperative follow-up (B)

장기간의 경과에 대한 보고는 없었다. 본 연구는 한 대학병원에서 경험한 CTEPH의 수술여부에 따른 임상증상 및 심초음파 소견의 호전여부와 생존율의 차이에 대해 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2003년 8월까지 서울아산병원에서 CTEPH으로 진단 받은 24명의 환자를 대상으로 후향적으로 연구를 진행하였다. 자료수집은 환자의 의무기록을 바탕으로 하였다. CTEPH의 진단기준은 1년 이상의 호흡곤란이 있거나 심초음파에서 우심실벽 두께의 증가 등의 질병의 만성적인 경과를 시사하는 소견을 보이는 환자 중에 심초음파에서 삼첨판역류 최고속도가 3.0 m/sec이상으로 증가되어 있으며 폐혈관조영술 또는 나선형 전산화단층촬영소견에서 폐동맥의 혈전이 확인된 경우로 하였다(Figure 1). 수술은 호흡곤란 등의 증상이 있고 병변이 전산화단층촬영이나 폐혈관조영술에서 수술적으로 접근이 가능한 곳에 위치하고 있는 경우에(주폐동맥, 엽폐동맥, 근위부 분절폐동맥) 외과의와 상의하여 결정하였다. 폐쇄성 또는 제한성의 심한 기저 폐질환이 있거나 환자 및 보호자가 동의를 하지 않은 경우에는 수술을 시행하지 않았다. CTEPH을 진단 받은 24명중에서 병변

의 위치가 중심부에 위치해서 수술이 가능했던 환자는 16명이었고 8명은 병변이 말초에 위치해서 수술이 불가능했다. 수술이 가능했던 16명중에서 수술을 시행받지 않고 약물치료를 한 경우는 4명이였다. 2명의 환자는 폐기능의 저하로, 한 환자의 경우에는 증상이 경미하고 심초음파상에서 폐동맥고혈압이 심하지 않았고 다른 한 명은 동의를 하지 않아 수술을 시행하지 않았다. 총 24명의 환자 중에서 12명의 환자가 PTE를 시행 받았다.

PTE는 단순히 색전을 제거하는 수술이 아닌 폐동맥 내막과 단단히 협착된 기질화된 혈전을 제거하는 수술로 정중흉골절개를 통해서 폐동맥에 접근하였고 확실한 시야확보를 위해 간헐적인 완전순환정지 방법의 심폐우회술의 운용 및 섭씨 20도 이하의 깊은 저체온을 유지하면서 수술이 진행되었다. 내막절제술 시의 혈전 및 내막의 박리는 내탄력판(internal elastic lamina)과 중막(tunica media)사이의 선을 기준으로 시행되었고 가능한 한 많은 혈전을 제거하도록 하였다(Figure 2).

수술을 시행 받지 않았던 12명의 환자와 수술을 시행받은 12명의 환자의 일반적인 임상소견, 폐관류스캔 결과, 심초음파 결과, 생존율을 비교하였다.

통계학적 분석은 SPSS 프로그램(version 10.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 이용하였고 비

Table 1 Comparison of Baseline Characteristics for Pulmonary thromboendarterectomy group and medically treated group*

Characteristics	PTE group (n=12)	Med group (n=12)	p-value
Sex, No. (%)			
Male	9 (75)	4 (33)	0.100
Female	3 (25)	8 (67)	
Age, yr	55.7±10.1	52.6±16.1	0.478
DVT history, No. (%)	2 (18)	1 (8)	0.178
NYHA Functional class, No. (%)			
II	1(8)	4(33)	
III	9(75)	7(58)	0.461
IV	2(17)	1(8)	
CTR, %	53.5±6.4	55.7±8.1	0.590
Cardiomegaly, No. (%)	7(58)	11(92)	0.155
Electrocardiographic findings			
P-amp II, mm	2.2±0.5	2.3±0.8	0.671
RVH, No. (%)	8(67)	3(25)	0.100
FEV1, % predicted	81.8±15.9	82.5±18.6	0.797
FVC, % predicted	86.2±16.8	87.3±21.3	0.797
FEV1/FVC, %	70.8±9.4	76.8±13.6	0.243
PaO ₂ , mmHg	73.9±9.3	69.3±12.1	0.378
PaCO ₂ , mmHg	29.0±4.5	30.0±5.1	0.590
TRVmax, m/sec	4.2±0.5	4.0±0.7	0.582
IVC filter, No. (%)	11(92)	5(42)	0.020

* Data are presented as mean±SD or number (%). DVT, deep vein thrombosis; NYHA, New York Heart Association; CTR, cardiothoracic ratio; P-amp II, p-wave amplitude in lead II; RVH, right ventricular hypertrophy; FEV₁, forced expiratory volume for 1 second; FVC, forced vital capacity; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; PaCO₂, arterial partial pressure of carbon dioxide; TRVmax, tricuspid regurgitation maximal velocity; IVC inferior vena cava

모수적 방법으로 검정하였다. 범주형변수에 대해서는 Fisher's exact test, Marginal homogeneity test를 사용하였고 연속형변수에 대해서는 Mann Whitney test, Wilcoxon' signed rank test를 사용하였다. 생존율 분석에는 Kaplan Meier 생존분석에서 log 순위방법을 사용하여 두 군을 비교하였다. 통계학적 유의성은 p<0.05 일 때 인정하였다.

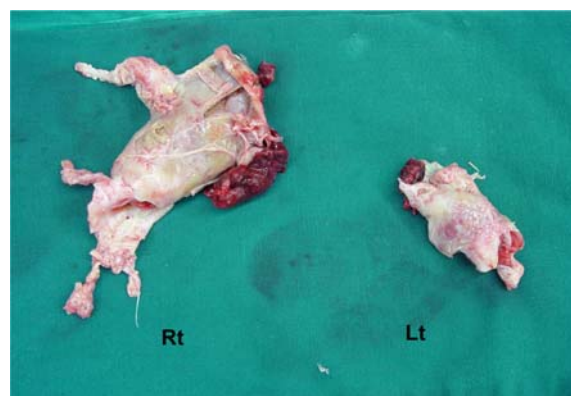


Figure 2. Materials removed by thromboendarterectomy from right(R) and left (L) pulmonary artery

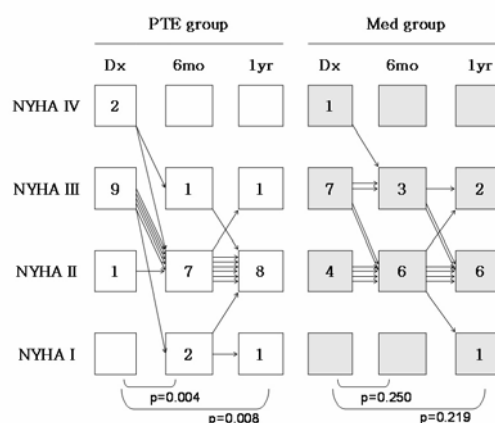


Figure 3. Serial changes in NYHA functional class in CTEPH based on treatment group. PTE, pulmonary thromboendarterectomy; Med, medically treated; NYHA, New York Heart Association

결 과

두 군간의 성별, 나이, 호흡곤란 정도, 흉부사진상 심비대, 심전도상 우심비대, 폐기능검사, 심초음파에서 삼첨판역류 최고속도 등의 환자의 기본적인 특성과 중증도는 비슷하였다. 환자의 임상경과 동안 하대 정맥필터를 삽입한 경우는 수술군에서 유의하게 높았다(Table 1).

호흡곤란은 수술군의 경우에 수술 1년후에는 8명(80%)이 호전되었고 2명(20%)은 변화 없었으며 악화된 경우는 없었다. 비수술군은 진단 1년 후에 5명(56%)이 호전되었고 3명(33%)은 변화 없었으며 1명(11%)은 악화되었다. 진단시와 비교해서 1년 후의 호

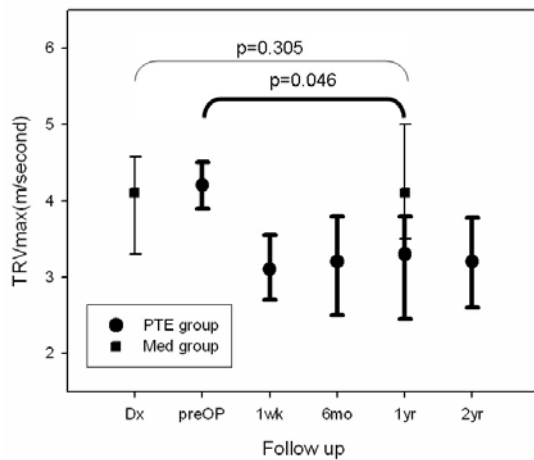


Figure 4. Serial changes in tricuspid regurgitation maximal velocity in CTEPH based on treatment group. PTE, pulmonary thromboendarterectomy; Med, medically treated; TRVmax, tricuspid regurgitation maximal velocity

흡곤란의 정도는 수술군의 경우에는 의미있게 호전되었으나 ($p=0.008$) 비수술군은 비슷하였다($p=0.219$) (Figure 3).

수술전과 수술후 3개월에서 24개월 사이에 시행한 폐관류스캔은 수술군의 경우에는 11명중에서 6명(54.5%)이 호전되었고 3명(27%)은 변화 없었으며 2명(18%)은 악화되었다. 비수술군은 진단당시와 7개월에서 18개월 사이에 시행한 폐관류스캔을 비교하였을 때 9명의 환자 모두 변화가 없었다.

심초음파에서 관찰된 삼첨판역류 최고속도는 수술군에서는 수술전의 4.23 ± 0.54 m/sec에 비해 1년 및 2년 후에는 각각 3.23 ± 0.77 m/sec와 3.22 ± 0.70 m/sec로 수술전과 비교해서 의미있게 호전된 소견을 보였다($p=0.028$). 비수술군에서는 진단시의 3.98 ± 0.68 m/sec와 비교해서 1년 후에는 4.27 ± 0.95 m/sec로 변화는 없었다($p=0.305$) (Figure 4).

두 군간의 5년 생존율을 비교해 보았을 때 수술군은 77.9%였고 비수술군은 64.3%로 수술군에서 더 생존율이 높았으나 통계적으로는 유의하지 않았다($p=0.475$) (Figure 5).

수술 후 합병증이 발생한 환자는 재관류성 폐부종이 3명이었고 폐고혈압의 지속상태가 1명이었다. 재관류성 폐부종이 발생했던 환자 중 2명은 집중치료를

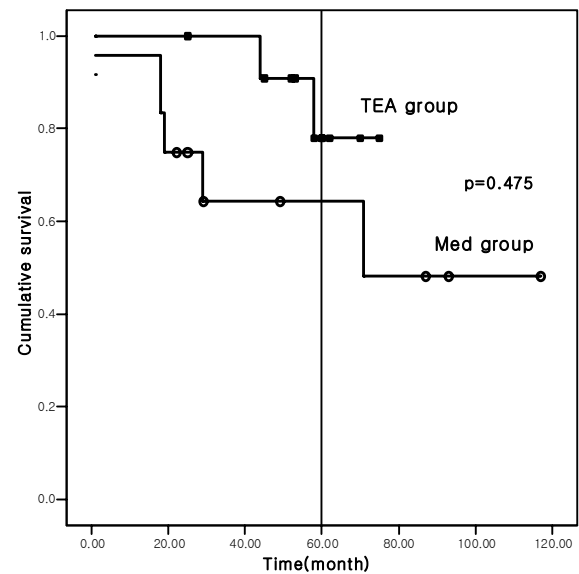


Figure 5. Kaplan-Meier estimates for CTEPH based on treatment group. □ = Pulmonary thromboendarterectomy group; ○ = Medically treated group.

받으면서 경과가 호전되었고 나머지 1명은 회복되지 않고 수술 15일째에 사망하여 수술사망률은 8.3%였다.

고 찰

CTEPH은 급성폐색전증에 병발하는 질환이다²⁸. 최근의 보고에 의하면 급성폐색전증 발생 2년 후 증상을 동반하는 CTEPH의 발생빈도가 3.8%로, 지금까지 알려진 CTEPH의 발생빈도에 비해 실제로는 더 많을 것이라는 점을 알 수 있다⁹. CTEPH은 치료를 하지 않거나 진단이 지연되는 경우에는 폐고혈압이 진행하며 환자는 결국 우심부전 및 사망에 이르게 된다. 치료를 하지 않은 CTEPH의 장기 생존율은 매우 낮고 폐고혈압의 정도와 관련되어 있어 5년생존율은 평균폐동맥압이 30mmHg이상인 경우에는 30%이고 50mmHg이상인 경우에는 10%로 알려져 있다^{3,10}. 본 연구의 경우에 비수술군에서 5년생존율이 64.3%로 외국에 비해서 더 나은 생존율을 나타내고 있어서 국내 환자들의 병의 경과가 다를 가능성, 병의 중증도가 국내 환자들이 낮았을 가능성, 혈관확장제인 경구용 prostacyclin제제(beraprost sodium)의 투여에 의한 약물치료 효과 등을 원인으로 고려하였다¹¹.

PTE를 시행받은 대부분의 CTEPH환자들은 단기

적으로나 장기적으로 혈액학적 호전을 보인다. 이전에 혈류공급이 되지 않았던 폐에 혈류가 재공급 되고 우심실의 후부하가 즉시 감소되어 폐동맥압이 감소 되고 심박출량이 증가하게 된다. 이러한 호전조건은 수술 후 수 개월에서 수 년까지 지속되었고 동시에 운동능력, 가스교환, 삶의 질 등의 향상을 가져온다^{5,12-14}. 본 연구에서도 호흡곤란의 호전뿐만 아니라 폐의 혈액학적 변화중에서 수축기 폐동맥압을 반영하는¹⁵ 삼첨판역류 최고속도를 수술 전후로 비교해 보았을 때 의미있게 감소되었음을 확인할 수 있었다.

1980년대 후반기 이후 진단율의 향상, 수술 기술 및 기구의 발달, 수술 후 환자관리의 발전 등으로 CTEPH의 수술적 치료는 비약적으로 발전하였다. 수술기술은 양측 주폐동맥의 접근을 위한 정중흉골절개, 심폐우회술의 사용, 수술시야를 확보하기 위한 간헐적 완전순환정지, 깊은 저체온법 등의 방법이 도입되어 수술성적이 향상되고 수술사망률도 낮아지게 되었다. PTE를 지금까지 발전시켰고 가장 많은 수술을 시행한 University of California, San Diego (UCSD) 연구그룹에서는 1990년부터 2003년까지 1600예 이상의 수술을 시행하였고 마지막 500예의 수술사망률은 4.4%로 좋은 결과를 보여 주었다^{4,16}. 본 연구의 대상환자에게도 상기의 수술방법을 적용하였고 수술사망율은 8.3%였다.

수술은 호흡곤란이 있고 폐동맥고혈압이 존재할 경우에 시행한다. 많은 보고에서 수술을 시행 받았던 환자의 폐혈관저항은 700~1100 dyne/second/cm⁻⁵였다. 이러한 수준의 폐고혈압을 가진 환자는 휴식시나 운동시에 심한 장애를 호소할 수 있어 수술적 치료가 필요하고 수술을 시행하지 않을 경우 예후는 불량하다^{3,10}. 현재까지 술기적으로 제거가 가능한 혈전의 부위는 엽(lobe), 근위부 구역 (proximal segment)수준의 혈관이다. 그리고 수술의 경험과 기구의 발달로 최근에는 더 말초부위까지도 접근이 가능해 졌다. 하지만 수술적으로 접근이 가능한 혈전의 적극적인 제거로 항상 폐고혈압의 감소를 기대할 수 있는 것은 아니다. CTEPH에서 폐혈관저항은 근위부의 수술적으로 접근 가능한 부분에 의해서만 발생하는 것이 아니라 수술적으로 접근이 불가능한 위치에 있는 혈전 및

이차적으로 발생한 작은 혈관의 혈관병증에 의해서도 발생하는 것으로 알려져 있다. 실제로 수술 후에 약 10~15%의 환자는 지속적인 폐고혈압을 보이고 있어 이러한 폐고혈압의 원인이 말초의 혈관병증에 의한 것으로 추정하고 있다^{17,18}. 최근에 폐혈관저항에 대해서 폐혈관 근위부에서 유발된 저항과 말초에서 유발된 저항을 나누어 평가하여 수술 후 결과를 예측하려는 연구가 진행되고 있다^{19,20}.

수술의 결과에 영향을 미치는 인자로는 환자의 동반질환과 수술전의 폐동맥고혈압의 정도가 가장 중요하다고 알려져 있다^{4,18,21}. 심한 폐실질 또는 폐쇄성 폐질환이 동반되어 있는 경우에는 수술 후 장기간의 환기보조가 필요할 수 있고 수술후의 증상호전 또한 미약할 수 있어 수술의 금기로 여겨진다²². 또한 Hartz 등²¹은 수술전의 폐혈관저항이 1100 dyne/second/cm⁻⁵이상인 경우와 평균폐동맥압이 50 mmHg 이상인 경우에 높은 수술사망율을 예측할 수 있다고 하였다.

PTE의 수술후의 특징적인 합병증으로는 재관류에 의한 폐손상 및 폐고혈압의 지속에 의한 우심부전이다. 본 연구의 대상환자 1명도 재관류에 의한 폐손상으로 수술 15일후에 사망하였다. 재관류에 의한 폐손상은 과투과성이며 중성구 매개에 의한 폐손상으로 수술후 67%의 환자에게 기계환기보조를 장기화시키고 수술 후 사망한 환자의 50%의 원인이 된다. 이러한 폐손상은 수술한 부위에만 나타나는 것이 일반적이고 수술 후 첫 24시간내에 일어나지만 72시간까지는 언제라도 일어날 수 있다고 알려져 있다²³. 중증도는 환자마다 차이가 많아 경한 저산소혈증부터 출혈성 손상까지 다양하게 나타난다. 치료로서 고용량 스테로이드, 체위변동, 폐 보호적 기계환기법 적용, 산화질소흡입 등이 시도되었으나 고식적인 치료와 비교해서 질병의 경과에 영향을 주지 못했다²⁴. 수술 후에도 지속되는 폐고혈압은 말초 혈관병증에 의해 발생하는 것으로 알려져 있고 산화질소의 흡입의 방법이 시도되었으나 성공적이지 못했다^{24,25}. 하지만 이러한 지속적인 폐고혈압 상태에 있는 환자가 수술직후의 기간을 벗어나 생존하게 되면 경정맥 epoprostenol이나 엔도텔린 길항제 등을 사용하여 장기간의 폐혈

관확장치료를 시도해 볼 수 있다²⁶.

본 연구의 제한점으로는 첫째 후향적 연구로 수술군과 비수술군이 무작위로 통제된 상태에서 선택이 되지 않았기 때문에 결과에 바이어스가 존재할 수 있다. 하지만 두 군간에 기본적인 특성에 의미있는 차이는 보이지 않았다. 둘째로 대상 환자의 수가 많지 않아 두 군을 비교하여 질병의 경과와 특성을 나타내기는 어려움이 있어 더 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 셋째로는 환자의 혈액학적 변화를 직접적으로 심도자를 통해 측정하지 않고 심초음파를 통해서 간접적인 수치로 제시하였다는 점이다. 비록 삼첨판역류 최고속도가 수축기 폐동맥압과 잘 연관이 된다고는 하지만 심초음파를 통해서 계측에 오류가 더 많이 발생할 수 있다. 마지막으로 CTEPH를 진단 및 수술을 시행하는데 폐혈관조영술을 시행하지 않아 진단 및 수술여부의 결정에 정확한 평가가 이루어지지 않았을 가능성이 있다. 전산화단층촬영에서 중심부 병변은 정확한 평가가 가능하지만 말초부 병변의 평가는 정확도가 떨어진다¹⁷. 비록 전산화단층촬영의 기술적 발달과 폐혈관조영술의 시술상의 위험성 때문에 많은 경우에 폐혈관조영술을 시행하지 않지만 아직까지는 전산화단층촬영으로 CTEPH의 진단 및 수술을 위한 정확한 평가는 어렵다.

요 약

배 경 :

만성 혈전색전성 폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)의 치료에 약물치료를 포함한 고식적인 방법으로는 예후를 호전시킬 수 없고 폐동맥 혈전내막제거술(pulmonary thromboendarterectomy, PTE)을 통해서 증상과 혈액학적 호전 및 생존율의 향상을 기대할 수 있다. 이에 저자들은 PTE에 의한 효과를 고식적인 치료를 받은 환자들과 비교 분석하고자 하였다.

방 법 :

1995년부터 2003년까지 서울아산병원에서 CTEPH으로 진단 받은 24명의 환자를 대상으로 후향적으

로 연구를 진행하였다. PTE를 시행 받았던 12명과 수술을 시행 받지 않았던 12명의 환자의 시간경과에 따른 호흡곤란 및 심초음파상 삼첨판역류 최고속도의 변화와 생존율을 비교분석 하였다.

결 과 :

호흡곤란은 수술군에서 1년후에는 통계적으로 유의하게 호전되었지만 비수술군에서는 유의한 호전은 없었다. 삼첨판역류최고속도는 수술군에서 수술전 4.23 ± 0.54 m/sec에서 수술 1년후 및 2년후에는 각각 3.23 ± 0.77 m/sec와 3.22 ± 0.70 m/sec로 감소하였으나 비수술군에서는 진단시에는 3.98 ± 0.68 m/sec에서 진단 1년후에는 4.27 ± 0.95 m/sec로 변화가 없었다. 5년 생존율은 수술군과 비수술군이 각각 77.9%와 64.3%였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

결 론 :

CTEPH은 비수술군에 비해 수술군에서 의미있는 증상 및 혈액학적 호전을 장기적으로 가져오므로 수술환자의 선택에 있어서 절대적 금기가 없다면 가능한 한 수술을 시행하는 것이 본 질환의 치료에 중요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988;108:425-34.
2. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Moser KM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995;16:353-74.
3. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-8.
4. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Mannecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-62.
5. Mayer E, Dahm M, Hake U, Schmid FX, Pitton M, Kupferwasser I, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1788-92.
6. Kim ES, Jeon SC, Kang JH, Jee HO. Surgical management of chronic pulmonary embolism: surgical

- treatment and perioperative problems. *Korean Thorac Cardiovasc Surg* 1987;20:139-47.
7. Yoo SH, Cho JY, Lee SH, Park SM, Lee JG, Shim JJ, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: report of 3 case. *Korean J Intern Med* 1996;50:718-24.
8. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
9. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
10. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818-23.
11. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003;123:1583-8.
12. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:523-8.
13. Kapitan KS, Clausen JL, Moser KM. Gas exchange in chronic thromboembolism after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1990;98:14-9.
14. Zoia MC, D'Armini AM, Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, Klersy C, et al. Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. *Thorax* 2002;57:608-12.
15. Chow LC, Dittrich HC, Hoit BD, Moser KM, Nicod PH. Doppler assessment of changes in right-sided cardiac hemodynamics after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Cardiol* 1988;61:1092-7.
16. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165-252.
17. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-48.
18. Tscholl D, Langer F, Wendler O, Wilkens H, Georg T, Schafers HJ. Pulmonary thromboendarterectomy: risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:771-6.
19. Bergin CJ, Sirlin C, Deutsch R, Fedullo P, Hauschildt J, Huynh T, et al. Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:509-15.
20. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:18-22.
21. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, Park J, Rich S. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1255-9.
22. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22:453-66.
23. Levinson RM, Shure D, Moser KM. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1241-5.
24. Pinelli G, Mertes PM, Carteaux JP, Hubert T, Dopff C, Burtin P, et al. Inhaled nitric oxide as an adjunct to pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:227-9.
25. Gardeback M, Larsen FF, Radegran K. Nitric oxide improves hypoxaemia following reperfusion oedema after pulmonary thromboendarterectomy. *Br J Anaesth* 1995;75:798-800.
26. McLaughlin VV, Gentner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999;130:740-3.