

## 호흡기내과 의사를 위한 폐혈관 질환 리뷰

성균관대학교 의과대학 내과학교실 강북삼성병원 호흡기내과

임성용

### Clinical Year in Review of Pulmonary Vascular Disease

Seong Yong Lim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Pulmonary vascular disease is a category of disorders, including pulmonary hypertension, pulmonary embolism or chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary vasculitis, pulmonary vascular disease secondary to chronic respiratory disease, and pulmonary vascular tumor and malformations. This article reviews the recent advances in this wide spectrum of pulmonary vascular diseases.

**Key Words:** Pulmonary vascular disease; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Hypertension, Pulmonary; Pulmonary vasculitis

#### 폐혈관 질환의 영역

#### (Spectrum of pulmonary vascular disease)

임상적으로 중요한 폐혈관 질환으로는 폐동맥 고혈압 (pulmonary arterial hypertension, PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH), Wegener's granulomatosis, Behcet disease, microscopic polyangiitis, Churg-strauss syndrome, pulmonary capillaritis, diffuse alveolar hemorrhage를 포함하는 폐혈관염(pulmonary vasculitis), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 또는 간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD) 과 같은 만성 호흡기 질환(chronic respiratory disease)에 의한 폐혈관 질환, 폐혈관 종양과 기형(pulmonary vascular tumor and malformation) 등으로 구분할 수 있다.

이와 같이, 폐혈관 질환은 매우 다양한 영역의 질환들을 포함하고 있으며, 각 영역에서 최근 발표된 논문들 중 임상적인 의의가 있는 논문을 선정하여 소개하고자 한다.

#### PAH의 치료에서의 Ambrisentan의 효과

PAH는 심도자로 측정된 평균 폐동맥압이 안정 시 25 mm Hg, 운동 시 30 mm Hg 이상이면서 폐모세혈관 폐기압이 15 mm Hg 이하인 경우로 정의한다. PAH 치료에는 prostacyclin pathway, nitric oxide pathway, endothelin pathway의 세 가지 경로에 작용하는 약제를 사용하게 된다. Endothelin-1 (ET-1)은 endothelin 수용체 A (ET<sub>A</sub>), B (ET<sub>B</sub>)를 통해 혈관 수축과 세포 증식을 유발하는데, 사람에게서 ET<sub>A</sub>는 혈관 평활근과 섬유 아세포에 주로 발현되며 ET-1에 의한 혈관 수축과 세포 증식을 매개한다<sup>1</sup>. 반면에 ET<sub>B</sub>는 주로 혈관 내피세포에 존재하며 nitric oxide (NO), prostacyclin을 통해 혈관 확장을 일으키고<sup>2</sup>, ET-1의 제거에도 관여하므로<sup>3</sup> ET<sub>A</sub>의 길항제가 치료에 가장 적절하다고 할 수 있다.

Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for

Address for correspondence: **Seong Yong Lim, M.D., Ph.D.**  
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 78, Saemunan-gil, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea  
Phone: 82-2-2001-2491, Fax: 82-2-2001-1596  
E-mail: mdlimsy@skku.edu

Received: Jun, 29, 2010

Accepted: Jun, 30, 2010

the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1971-81.

1) **배경:** PAH는 폐동맥압과 혈관 저항의 증가로 우심부전과 사망에 이르게 되는데, 최근 10년간의 치료약의 발전에도 불구하고 여전히 불량한 예후를 가지며 진단 5년 내에 50%가 사망한다<sup>4</sup>. Ambrisentan은 하루 1회 경구 투여하는 ET<sub>A</sub>의 선택적 길항제로 작용한다. 2003년부터 2006년까지 미주와 유럽 등지의 다기관에서 12주간 진행된 연구(ARIES-1, ARIES-2)에서 Ambrisentan은 대조군에 비해 운동 능력과 임상 진행을 호전시키는 결과를 보였다<sup>5</sup>.

2) **목적:** 2년간 Ambrisentan의 PAH 치료 효과를 평가한다.

3) **방법:** Ambrisentan 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 투여군으로 나누어 2년간 383명을 대상으로 기저 수준과 비교하여 안전성과 효과를 평가하였다. 효과 판정은 6분 보행거리(6MWD), Borg 호흡곤란 지표, 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 기능적 분류, 생존율, 임상 악화를 분석하였다.

4) **결과:** 2년간 투약 후 6MWD의 평균이 5 mg, 10 mg 군에서 각각 23 m (95% confidence interval [CI], 9~38 m), 28 m (95% CI, 11~45 m) 증가하였다. 1년, 2년 생존율은 각각 94%, 88%였고, 임상 악화를 보이지 않는 환자의 비율이 1년 83%, 2년 72%였다. 간기능 검사상 정상 상한치의 3배 이상으로 상승을 보이는 위험률은 연간 2% 정도로 대부분 약제의 중단 없이 사용 가능하였다.

5) **결론 및 의의:** 2년간 PAH에서 Ambrisentan 치료는 운동 능력의 향상을 보였으며 PAH 임상 악화나 사망률이 낮았고, 간기능 상승 등의 부작용이 적음을 보여주어 향후 PAH의 장기적인 치료에 중요한 약제로 사용될 수 있음을 시사하였다.

## 만성 폐질환에 의한 폐고혈압

Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270-8.

1) **배경:** COPD 환자에서 폐고혈압은 흔하게 동반되며 대부분 경도, 중등도의 폐고혈압 소견을 보이지만 악화로 인한 입원, 생존율 감소와 관련되며<sup>6</sup>, 장기적인 산소투여로 인한 저산소증의 교정 외에는 효과적인 치료가 없다.

COPD 폐고혈압에서는 혈관 내피세포의 기능 이상으로 인해 내인성 NO의 합성이 감소되어 있음이 알려져 있는데, sildenafil은 phosphodiesterase type 5 억제제로서 NO의 second messenger인 cyclic guanosine-monophosphate (c-GMP) 대사를 억제하고 농도를 증가시킴으로써 폐혈관확장 효과 외에도, 폐혈관평활근세포의 증식 억제와 아포토시스(apoptosis)를 유도하여 결과적으로 폐혈관 개형(remodeling)을 억제시킴으로써 치료 효과를 나타내게 된다. 그러나, sildenafil과 같은 폐혈관 확장제는 기존에 유지되고 있는 hypoxic pulmonary vasoconstriction을 억제함으로써 환기/관류(ventilation-perfusion,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) 불균형을 증가시켜 오히려 가스 교환을 악화시킬 수도 있다<sup>7</sup>.

2) **목적:** COPD 폐고혈압에서 sildenafil 투여 시의 폐혈관의 혈역학적 변화와 가스 교환,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  변화를 평가한다.

3) **방법:** 무작위, 이중맹검, 용량 비교, 평행설계 임상시험을 하였고 sildenafil 투여 전과 sildenafil 20 mg (n=11), 40 mg (n=9) 투여 1시간 후에 안정 상태와 운동 후의 혈역학적 변화와 가스 교환,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  변화를 평가하였다.

4) **결과:** 20명의 중증 이상의 COPD 환자(남: 17, 여: 3; 평균 FEV<sub>1</sub>, 35%; 평균 폐동맥압, 27 mm Hg)를 대상으로 하였다. Sildenafil 투여 후 폐동맥압은 안정 상태에서는 평균 6 mm Hg (95% CI, 4~7), 운동 시는 평균 11 mm Hg (95% CI, 8~14) 감소하였다. PaO<sub>2</sub>는 안정 상태에서 평균 6 mm Hg (95% CI, 4~8) 감소 하였는데, 운동 시에는 변화가 없었다(95% CI, -3~0.2).  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  불균형도 안정 상태에서 증가하였지만 운동 시에는 변화가 없었다. 안정 상태의 PaO<sub>2</sub>,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 의 변화는 각각의 기저 수치와 역상관 관계를 보였다.

5) **결론 및 의의:** 이 연구는 COPD 폐고혈압에서 안정 상태와 운동 시 sildenafil의 급성 효과를 혈역학적, 가스 교환,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 의 여러 관점에서 평가한 연구로, sildenafil은 안정 상태와 운동 시의 폐동맥압은 감소시켰지만 hypoxic pulmonary vasoconstriction 억제를 통해 안정 상태의 산소 분압을 감소시켰다. 이러한 결과는 sildenafil 투여가 폐동맥압을 낮추는 혈역학적 개선 효과를 보이지만  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  불균형으로 인한 저산소증을 유발할 수 있음을 시사하므로 치료 시 동맥혈 산소 분압의 모니터가 필요하고 향후 전향적 연구를 통한 장기적인 효과와 부작용 평가가 필요하겠다.

Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M,

Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105-11.

특발성 폐섬유화증(IPF)은 폐이식 시점에서 86%<sup>8</sup>, COPD는 폐용적축소술이나 폐이식 환자에서 50~90%의 폐고혈압 유병률을 보인다<sup>9,10</sup>. 2005년 Cottin 등<sup>11</sup>은 CT에서 상폐야의 폐기종과 하폐야의 미만성 폐섬유화증을 보이는 61명의 combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) syndrome 환자들을 대상으로 시행한 연구에서, 심초음파상 우심실 수축기압(RV systolic pressure)이 45 mm Hg 이상을 보이는 환자가 47%로 폐고혈압 유병률이 높고, 폐기능 검사에서는 FEV<sub>1</sub> 또는 FVC의 감소가 심하지 않은 반면, DLco와 가스 교환의 장애가 심하며 2년, 5년 생존율이 각각 87.5%, 54.6%로 예후가 좋지 않고 특히 진단 시의 폐고혈압 유무가 예후에 중요한 인자임을 보고하였다.

1) **배경:** CPFE syndrome은 폐기종이 없는 IPF보다 예후가 불량하고 폐고혈압 유무가 예후에 중요한 인자이다. 최근 mixed obstructive and restrictive pattern에 의한 폐고혈압 분류에 포함되었으며 이전 연구에서는 심초음파만으로 평가하였기 때문에 심도자상의 혈액학적 특성과 예후 인자의 분석은 알려져 있지 않다.

2) **목적:** CPFE 환자들에서 심도자를 이용하여 혈액학적 특성을 평가하고 생존과 관련된 인자를 알아보고자 하였다.

3) **방법:** 제한성 폐기능 장애의 소견이 동반되지 않을 수 있는 것 외에는 ATS/ERS IPF 진단 기준을 만족하고, centrilobular emphysema 또는 paraseptal emphysema가 HRCT에 보이고, 심도자에서 평균 폐동맥압이 안정 시 25 mm Hg 이상, 폐모세혈관압이 15 mm Hg 미만, 폐혈관저항이 240 dyn · s/cm<sup>5</sup> 이상으로 폐고혈압이 동반된 40명의 CPFE (남자 38명; 평균 연령 68세) 환자를 후향적으로 조사하였다.

4) **결과:** 호흡곤란 증상은 NYHA 기능적 분류 II 15%, III 55%, IV 30%로 III 이상이 85%였고, 6분 보행거리의 평균은 244±126 m로 운동 능력의 감소를 보였다. 폐기능 검사상 평균 FVC 86±18%, FEV<sub>1</sub> 78±19%로 정상 또는 경도의 장애가 많았으나 DLco 24±14%, 동맥 산소 분압이 56±12 mm Hg로 심한 가스 교환의 장애 소견을 보였다. 평균 폐동맥압은 40±9 mm Hg, 폐혈관저항은 521±205 dyn · s/cm<sup>5</sup>로 증가되었고 cardiac index는 2.5±0.7 L/min/m<sup>2</sup>로 감소된 소견을 보였다. 1년 생존율이 60%였고 폐혈관저항 증가, 심박수 증가, cardiac index

의 감소, DLco의 감소가 단변량 분석에서 생존과 관련된 인자였다.

5) **결론 및 의의:** CPFE syndrome은 상대적으로 폐기능에 비해 NYHA III 이상의 심한 증상과 운동 능력의 감소 및 폐고혈압 소견을 보이고 예후가 불량한 질환이다. 이 연구는 후향적 분석이고 selection bias를 배제할 수 없고 약제의 효과에 대한 비교 분석을 할 수 없었다는 제한점이 있어 향후 이 질환에 대한 전향적 환자 분석과 약제 치료 효과에 대한 연구가 필요하겠다.

## 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 치료

CTEPH는 급성 폐색전증이 완전히 용해되지 않고 남아 기질화되는 과정을 거쳐 폐혈관을 폐쇄시켜 폐고혈압을 일으키게 된다. 대부분의 혈전색전이 발생 한달 내에 용해되어 소실되지만 일부에서는 용해되지 않고 남아 기질화 된다고 알려져 있다. 정확한 발생 빈도는 알려져 있지 않지만 급성 색전증 1년 후 1.3~5.1%, 2년 후 0.8~3.8% 정도로 보고 되었다<sup>12</sup>. 기질화된 혈전과 혈관 내막을 같이 제거하는 폐동맥혈전내막절제술(pulmonary endarterectomy, PEA)이 치료의 근간이다. 그러나, 혈전색전이 말초 폐동맥에 위치하여 수술적 접근이 어렵거나, 동반 질환으로 인해 수술 위험성이 커져 PEA가 불가능한 10~50%의 환자나<sup>13</sup> PEA 수술 후에 폐고혈압이 남아있거나 재발되는 10~15%의 환자<sup>14</sup>에서는 약물 치료가 필요하다. 하지만, 현재 수술이 불가능하거나 PEA 후 지속 또는 재발되는 CTEPH의 약물에 대해서는 정립된 치료가 없다.

Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.

1) **배경:** CTEPH의 조직학적 연구에서 혈관 변화와 동물실험에서 endothelin에 의한 혈관의 개형이 특발성 폐동맥고혈압에서와 유사하게 관찰되고<sup>15</sup>, endothelin이 CTEPH 환자에서 상승되어 있어 endothelin 수용체 길항제가 수술이 불가능하거나 수술 후 재발 또는 지속성 CTEPH의 치료 옵션으로 기대되고 있다.

2) **목적:** Bosentan이 수술이 불가능하거나, PEA 수술

후 재발 또는 지속되는 CTEPH 환자의 혈액학과 운동 능력에 미치는 효과를 평가하고자 하였다.

3) **방법:** 이중 맹검, 무작위, 위약대조 연구로 16주간 진행되었고 수술이 불가능하거나 PEA 6개월 이후 재발 또는 지속적 폐고혈압을 보이는 CTEPH 환자 157명 (Bosentan군 77명, 대조군 80명)을 대상으로 하였다. Bosentan은 초기 62.5 mg 하루 2회씩 4주 투여 후 용량을 증량하여 125 mg 하루 2회 투여하였다. 1차 결과 변수는 기저치와 비교한 폐혈관저항, 기저치와 비교한 6분 보행 거리의 변화를 보았고 둘 중 한 가지만이라도 의미가 있을 경우 양성 연구로 판단하였다. 2차 결과변수는 WHO 기능적 분류와 기타 심혈관계 지표의 변화를 보았다.

4) **결과:** 대상 환자는 WHO 기능적 분류 II 이상이었고 폐혈관 저항은 투약 후 기저치에 비해 24.1% (95% CI, 16.0~31.5%;  $p < 0.0001$ ) 감소하였고 총폐저항은 193  $\text{dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$  (95% CI, 104~283  $\text{dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ ;  $p < 0.0001$ ) 감소, cardiac index는 0.3  $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  (95% CI, 0.14~0.46  $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ;  $p = 0.0007$ ) 호전되었다. 하지만 6분 보행거리의 변화는 2.2 m (95% CI, -22.5~26.8 m;  $p > 0.05$ )로 의미 있는 차이를 보이지 않았고, WHO 기능적 분류, 임상 악화의 지연, 삶의 질에서도 의미 있는 차이는 없었다.

5) **결론 및 의의:** Bosentan이 수술이 불가능하거나 재발 또는 지속되는 CTEPH 환자에게 투여 시 혈액학적 지표의 개선을 보여 치료 효과를 기대해 볼 수 있지만 환자의 운동 능력이나 WHO 기능적 분류, 임상 악화의 지연, 삶의 질 지표 등은 호전 되지 못한 결과를 보여 향후 장기적인 치료 효과에 대한 연구가 필요하다.

Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1122-7.

1) **배경:** 과거에는 평균 폐동맥압이 30 mm Hg 이상인 경우 3년 생존율이 10%에 이를 정도로 CTEPH의 예후가 불량하였다. 최근 PEA 수술과 수술이 불가능한 CTEPH에서 새로운 폐고혈압 약제의 도입 이후로는 예후가 과거보다 많이 호전되었으나, 최근의 CTEPH에서의 질병 경과에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 2001년 이후 영국에서는 CTEPH의 진단과 치료를 5개의 지정된 폐고혈압 센터에서 시행하고 1개의 센터에서 수술이 이루어지고 있다.

2) **목적:** 2001년 이후 최근 치료 도입 이후의 영국의

CTEPH의 예후를 평가하고자 하였다.

3) **방법:** 2001년 1월부터 2006년 6월까지 영국의 5개 폐고혈압 센터에 등록된 469명의 CTEPH 환자의 특성, 치료, 예후를 후향적으로 분석하였다.

4) **결과:** 469명의 환자 중 236명이 PEA 수술을 받았고, 148명(32%)이 약물치료를 받았다. 수술군의 1년, 3년 생존율은 88%, 76%였고 비수술군은 각각 82%, 70%였다. 비수술군에서 초기 운동 능력의 향상이 있었으나 2년까지 효과가 유지되지 못하였다. 수술 기간 중의 사망률은 전체적으로 16%였으나 최근 들어 감소하였고 2006년은 5.4%였다. 수술군에서는 수술 후 3개월째 혈액학적 소견 호전과 WHO 기능적 분류 I, II의 비율이 늘어났고 6분 보행거리도 105 m 향상되었다. 수술군에서 3개월째 생존한 198명 중 70명(35%)에서 지속적인 폐고혈압 소견을 보였고 이들의 5년 생존율은 94%였다.

5) **결론 및 의의:** 이 연구는 국가 단위의 CTEPH 환자 코호트를 장기적으로 분석한 첫 연구로 비수술적 약물치료를 받은 CTEPH 환자의 예후가 이전보다 호전되었고, 수술적 치료의 좋은 예후를 확인하였다. 예후가 좋아진 원인으로는 수술 기법, 대상 환자의 선정, 수술 후 환자 관리, 새로운 폐고혈압 약제의 투여 등에 기인한 것으로 환자를 조기에 찾아내고 수술 또는 질병 경과를 호전 시킬 수 있는 새로운 폐고혈압 약제를 조기에 사용하는 것이 중요함을 보여준 연구이다.

## ANCA-associated Vasculitis 치료

Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.

Wegener's granulomatosis (WG)와 microscopic polyangiitis (MPA)는 주로 작은 동맥, 세동맥, 모세혈관, 세정맥에 발생하는 혈관염으로 neutrophil cytoplasmic antigen에 대한 circulating autoantibody (ANCA)와 관련된 질환이다. 조직학적으로는 괴사성 혈관염 소견과 WG는 괴사성 육아종성 염증을 특징으로 한다. Cyclophosphamide (CYC)를 기반으로 하는 치료 이전에는 2년 생존율이 20%로 불량한 예후를 보였으나 최근에는 5년 생존율이 80%에 이른다<sup>16</sup>. 현재 전통적인 치료 가이드라인은 단계적으로 CYC와 prednisone (PD) 병합으로 관해 유도한 후 CYC 독성을 줄이기 위해 독성이 덜한 azathioprine

(AZT) 또는 methotrexate (MTX)로 유지 요법을 하는 것이다.

1) **배경:** CYCAZAREM (Cyclophosphamide versus Azathioprine for the Maintenance of Remission) trial 결과 CYC 표준 요법으로 관해 유도 후 AZT와 CYC는 18개월의 추적 기간 중의 재발률에 있어서 차이가 없었다 (15.5% vs. 13.7%). MTX도 일부 연구에서 WG 환자의 유지 요법에 효과적으로 알려져 있으나 아직까지 AZT, MTX의 유지 요법의 비교에 대한 연구가 부족하였다.

2) **목적:** 유지 요법에서 AZT, MTX의 효과와 부작용을 비교한다.

3) **방법:** 1998년부터 2005년까지 프랑스와 벨기에에서 시행된 전향적 다기관 연구로 관해가 된 WG, MPA 환자 126명을 무작위로 AZT (2 mg/kg/day)군과 MTX (0.3 mg/kg/wk에서 25 mg/wk까지 증량)군으로 나누어 12개월간 사용하였다. 일차 결과변수는 약제를 중단하여야 하는 부작용 발생이나 사망으로 MTX가 AZT에 비해 독성이 덜하다는 가설을 설정하였다. 이차 결과변수는 중증 부작용과 재발로 평가하였다.

4) **결과:** 부작용은 AZT군 29명(46%), MTX군 35명(56%)이었고, grade 3 또는 4의 중증 부작용은 AZT군 5명, MTX군 11명으로 통계적인 유의성은 없었다( $p > 0.05$ ). 약제 중단이나 사망의 일차 결과변수의 발생은 AZT군에서 7명(11%), MTX군에서 12명(19%)으로 AZT과 비교한 MTX의 hazard ratio는 1.65 (95% CI, 0.65 ~ 4.18;  $p=0.29$ )였다. MTX군에서 1명이 사망하였다. 평균  $29 \pm 13$  개월 추적 관찰 시 AZT군 23명(36%)과 MTX군 21명(33%)에서 재발하였다( $p=0.71$ ).

5) **결론 및 의의:** 연구 결과로 볼 때 MTX가 AZT보다 통계적인 유의성은 없었지만 약제 중단과 사망의 일차 결과 변수의 발생이 많은 경향을 보여 MTX가 AZT보다 유지 요법에서 독성이 덜하고 안전하다고 할 수는 없다. 치료 효과 면에서도 한쪽 약제가 더 우월하다는 결론을 내릴 수도 없어 두 가지 약제 모두 유지 요법에 사용 가능하며, 부작용과 환자의 개별 상황에 따라 약제를 선택하는 것이 필요하겠다.

## 참 고 문 헌

- Davenport AP, O'Reilly G, Kuc RE. Endothelin ETA and ETB mRNA and receptors expressed by smooth muscle in the human vasculature: majority of the ETA subtype. *Br J Pharmacol* 1995;114:1110-6.
- Verhaar MC, Strachan FE, Newby DE, Cruden NL, Koomans HA, Rabelink TJ, et al. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation* 1998;97:752-6.
- Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, Stewart DJ, Gosselin G, Dyrda I, et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1998;135:614-20.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
- Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.
- Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-8.
- Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-40.
- Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008;76:288-94.
- Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-6.
- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-85.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93.
- 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.

- Davenport AP, O'Reilly G, Kuc RE. Endothelin ETA and ETB mRNA and receptors expressed by smooth muscle

SY Lim: Clinical year in review of pulmonary vascular disease

13. Kim NH. Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:584-8.
  14. Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:589-93.
  15. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, et al. Pulmonary vascular remodeling distal to pulmonary artery ligation is accompanied by upregulation of endothelin receptors and nitric oxide synthase. *Exp Lung Res* 2000;26:287-301.
  16. Harper L. Recent advances to achieve remission induction in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:37-42.
-