

# 원발성 담관성 간경변과 동반된 문맥폐고혈압 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

김세중, 이은주, 정기환, 강은해, 이승룡, 임흥의, 임형준, 이상엽, 김제형, 신철, 심재정, 인광호, 강경호, 유세화

## A Case of Portopulmonary Hypertension Associated with Primary Biliary Cirrhosis

Se Joong Kim, M.D., Eun Ju Lee, M.D., Ki Hwan Jung, M.D., Eun Hae Kang, M.D., Sung Yong Lee, M.D., Hong Euy Lim, M.D., Hyung Joon Yim, M.D., Sang Yeub Lee, M.D., Je Hyeong Kim, M.D., Chol Shin, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Kwang Ho In, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Portopulmonary hypertension (PPHTN) is a clinically and pathophysiologically distinct complication of advanced liver disease. PPHTN is characterized by the development of pulmonary arterial hypertension in association with advanced hepatic disease-related portal hypertension. A characteristic feature of PPHTN is an obstruction to the pulmonary artery flow caused by vasoconstriction, the proliferation of the endothelium and smooth muscle components of the vascular wall, as well as in situ thrombosis. This disorder is commonly underdiagnosed but the clinical implications are significant because it has substantial effects on survival and requires special treatment. We report a case of portopulmonary hypertension in a 53-year-old woman with primary biliary cirrhosis who presented with exertional dyspnea. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 421-426)

**Key words:** Portal hypertension, Primary biliary cirrhosis, Pulmonary hypertension.

### 서 론

만성 간질환 환자에서 발생하는 호흡곤란의 원인은 매우 다양하며, 폐외(extrapulmonary) 및 폐(pulmonary) 원인으로 분류한다<sup>1</sup>. 폐외 원인에는 간경변성 심근병증, 간경변성 근육병증 등이 있고, 폐 원인으로는 흉수, 복수 등의 폐실질외(extraparenchymal) 병변으로 인한 제한성 환기장애와, 폐렴, 무기폐, 폐쇄세기관지기질화폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) 및 비심인성 폐부종 등의 폐실질(parenchymal) 병변이 있다.

문맥폐고혈압(portopulmonary hypertension)은 폐실질 병변 중에서 폐출혈, 간폐증후군(hepatopulmonary syndrome) 등과 같이 혈관과 연관되어 발생

하는 질환이다<sup>1,2</sup>. 주증상은 운동성 호흡곤란이며 흉통, 피로, 객혈, 심계항진 등이 발생할 수 있다<sup>3</sup>. 간경변 환자들의 약 2-5%에서 발생하며, 특히 간이식 수술이 필요한 진행된 간질환 환자들에게서는 10%까지 증가한다<sup>4,5</sup>. 따라서, 문맥폐고혈압은 문맥고혈압을 동반한 만성 간질환 환자에서 호흡곤란이 발생할 경우 반드시 감별해야 한다.

저자들은 약 20년 전에 타 병원에서 원인 미상의 간경변을 진단 받은 후 추적 관찰 중, 호흡곤란을 주소로 내원한 53세 여자에서 문맥폐고혈압을 진단하고 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

### 증 례

환 자: 방 O O, 53세 여자

주 소: 호흡곤란

현병력: 환자는 약 20년 전 황달을 주소로 타 대학 병원에서 원인 미상의 간경변을 진단 받은 후 간헐적으로 추적 관찰중이었다. 본원 내원 약 2개월 전부터 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란이 발생하였고, 10일 전부터는 기침 및 가래, 열감 등이 발생하여 인근 의원에서 대증 치료만 시행하던 중, 내원 1일 전부터

Address for correspondence: **Je Hyeong Kim, M.D.**  
Division of Respiratory and Critical Care Medicine,  
Department of Internal Medicine, Korea University  
Ansan Hospital, 516 Gojan-1-dong, Danwon-gu, Ansan,  
425-707, Korea  
Phone: 82-31-412-5950, Fax: 82-31-413-5950  
E-mail: chepraxis@korea.com  
Received: Mar. 9. 2007  
Accepted: May. 2. 2007

증상이 악화되어 응급실로 내원하였다.

과거력: 약 20년 전 간경변 진단 후 추적 관찰 중.

가족력: 특이 사항 없음.

사회력: 주부. 음주력은 없음. 하루 반 갑씩 10년 간 흡연력 있음.

진찰 소견: 내원 당시 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 분당 116회, 호흡수 분당 22회, 체온 38.0°C이었다. 만성 병색을 보였으나, 의식은 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달이 있었다. 양측 경정맥은 확장되어 있었고, 흉부 청진상 심음은 규칙적이었으나, 좌흉골연 제5늑간에서 3도의 범수축기 심잡음 및 우하폐야에서 수포음이 들렸다. 복부는 부드러웠으나 팽만되어 있었고, 이동탁음 및 세 손가락 마디 크기의 비장비대가 관찰되었다. 하지에는 경증의 함몰부종 및 점출혈 소견이 관찰되었다.

검사실 소견: 내원 시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 9,800/mm<sup>3</sup>(호중구 79%, 림프구 9%, 단핵구 8%, 호산구 2%, 호염기구 2%), 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 21,000/mm<sup>3</sup>이었다. 생화학 검사에서 총단백 6.4 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, AST 41 IU/L, ALT 29 IU/L, alkaline phosphatase 76 IU/L, GGT 20 IU/L 등은 정상이었으나, 총빌리루빈 5.5 mg/dL, 직접빌리루빈 3.0 mg/dL으로 증가되어 있었다. 혈액요소질소 29 mg/dL이었고, 크레아티닌 1.2 mg/dL로 정상이었다. 혈액 응고 검사에서 prothrombin time 42.3%(INR

1.89), activated partial thromboplastin time(aPTT) 36.5초 이었다. 동맥혈 가스 검사는 pH 7.47, PaCO<sub>2</sub> 32.1 mmHg, PaO<sub>2</sub> 64.0 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22.9 mEq/L, 산소포화도 93.6%이었다. 흉부 방사선 사진에서는 우측 폐하부에 폐렴성 침윤, 심비대 및 폐문부의 혈관 확장 소견이 관찰되었다(Figure 1A). 심전도에서는 우심실 비대의 소견을 보였다.

치료 및 경과: 기침 및 가래 등의 호흡기 증상과 발열, 그리고 흉부 방사선 사진에서 보이는 우폐하엽의 침윤 소견 등으로 지역사회획득폐렴의 추정 진단 하에 경험적 항생제 요법을 시작하였다. 호흡곤란은 비캐놀라로 산소를 5 L/min으로 투여한 후에도 호전되지 않았고, 추적 관찰한 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.47, PaCO<sub>2</sub> 36.1 mmHg, PaO<sub>2</sub> 66.0 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.9 mEq/L, 산소포화도 94.2%으로 저산소혈증이 지속되었다. 방사선 검사 상의 심비대 및 호흡곤란의 원인으로 폐혈전색전증을 감별하기 위해 심장초음파 검사 및 흉부 전산화단층(computed tomography, CT) 촬영을 시행했다. 심장초음파 검사에서는 우심방과 우심실의 크기가 각각 51.9 mm, 55.8 mm로 증가하였고, 심실중격의 모순 운동(paradoxical movement) 및 좌심실의 D자 모양 변화가 관찰되었다. 또한 중등도의 삼첨판 폐쇄부전 소견과 함께, 폐동맥압이 74 mmHg로 측정되었다. 흉부 CT 촬영에서는 우폐하엽의 폐렴성 침윤 및 폐문 확대를 보였으나, 폐색전증의

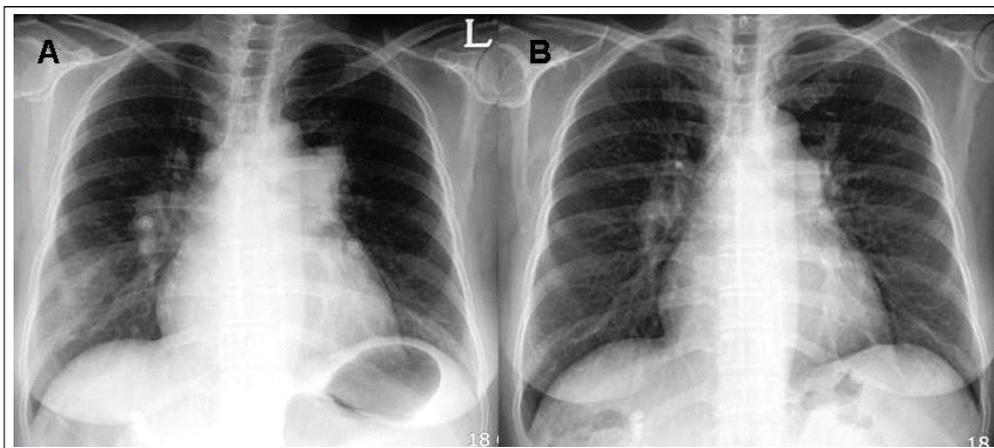
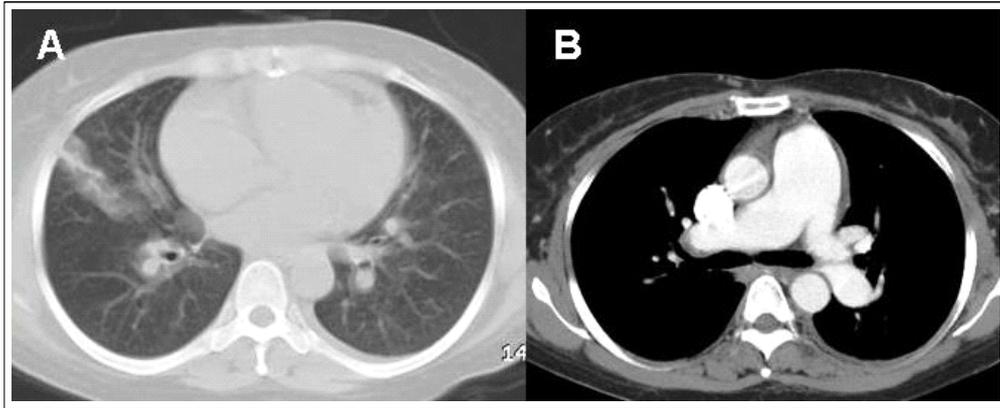


Figure 1. The simple chest radiography on admission (A) showed cardiomegaly, prominent pulmonary trunk, and pneumonic infiltration in right lower lung field, which improved two months later (B).



**Figure 2.** Chest computed tomography scan on admission showed the consolidative pneumonic infiltration in right lower lobe (A) and dilatation of pulmonary trunk without evidences of pulmonary thromboembolism (B).

소견은 없었다(Figure 2). 한편, 복부 초음파 검사에서는 복수와 함께 간용적의 감소, 불규칙한 간표면, 비장 종대 등의 간경변에 합당한 소견이 관찰되었고, 주 문맥의 혈전 소견은 없었다. 혈청학적 검사에서 B형 간염 항원 음성 및 항체 양성, C형 간염 항체 음성 소견을 보였다. 간경변의 원인을 찾기 위해 시행한 자가면역 항체 검사에서는, 반점 형태(speckled pattern)의 항핵항체 양성(항체 역가 1:320) 소견을 보였고, 항미토콘드리아 항체 역시 약양성(항체 역가 1:20)이었다. 이외에 항평활근 항체 및 항LKM 항체는 음성이었다. 폐동맥압을 증가시킬 수 있는 여러 원인에 대한 감별 진단으로, 병력 및 진찰에서 결합조직병(connective tissue disease)을 의심할 만한 소견이나, 폐고혈압을 유발할 수 있는 약제를 사용한 병력은 없었다. 항사람면역결핍바이러스 항체는 음성이었다고, 폐기능검사에서 폐쇄성 또는 제한성 폐질환을 의심할 이상 소견은 보이지 않았다. 이상의 검사에서 문맥고혈압이 동반된 간경변증과 함께 폐동맥 고혈압의 소견이 있어, 문맥폐고혈압의 의심 하에, 진단을 위한 우심장 도관 삽입(right cardiac catheterization)을 시행하였다. 평균 폐동맥압은 50 mmHg로 중등도의 폐고혈압 ( $40 \text{ mmHg} \leq \text{평균 폐동맥압} \leq 55 \text{ mmHg}$ ) 소견을 보였고, 심장 내 좌우 단락이나 폐동맥 협착, 폐정맥 폐쇄는 관찰되지 않았다. 검사 도중 혈압 80/50 mmHg까지 감소하는 등 혈역학적으로 불안정하여, 치료 방침을 결정하기 위한 신속형 혈관확장제 검사는 시행하지

못했다. 상술한 검사 결과들로 판단할 때, 환자는 원발성 담관성 간경변에 의한 것으로 판단되는 문맥고혈압이 있었고, 호흡곤란의 원인은 이와 관련된 문맥 폐고혈압 때문인 것으로 진단하였다. 지역사회획득폐렴에 대해서는 정주 항생제 치료를 유지하였고, 원발성 담관성 간경변 및 복수에 대해서는 ursodeoxycholic acid와 이노제를 투여하였다. 문맥폐고혈압에 대해서는 칼슘 길항제인 amlodipine 2.5 mg/일 사용하였다. 환자는 이후 10일 동안 정주 항생제 치료 후기침, 가래, 발열 등의 폐렴 증상 호전되고, 호흡곤란도 점차 감소하는 추세 보여 퇴원하였다. 한편 원발성 담관성 간경변의 진단에 특이적인 것으로 알려진 항미토콘드리아 항체의 아형인 M2 항체는 약 2주 후에 강양성이었다. 외래에서 추적 관찰 중 2개월 후 시행한 흉부 방사선 사진(Figure 1B)에서 폐문 확대 소견은 호전되었다. 심초음파 추적 검사 결과는 우심방 및 우심실 크기가 각각 42.0 mm, 34.9 mm로 감소하였고, 폐동맥압은 55 mmHg로 호전되었다.

## 고 찰

문맥폐고혈압(portopulmonary hypertension)은 만성 간질환에 동반되는 다양한 폐 증후군 중의 하나로, 환자의 예후 및 치료적인 측면에 있어 독특한 질환이다<sup>3</sup>. Mantz 등이 처음으로 폐고혈압과 문맥고혈압 사이의 연관관계를 기술한 이래 여러 증례 보고가 있어

왔다<sup>4</sup>. 간경변 환자들을 대상으로 부검을 시행한 연구에서는 약 0.7%의 환자에게서 폐고혈압에 의한 폐혈관 변화를 보였으나, 다양한 진단 기준을 감안할 때 약 2-10%의 간경변 환자들에 폐고혈압으로 진행할 위험을 가진 것으로 평가된다<sup>1</sup>. 대부분의 문맥폐고혈압은 진행된 간경변 환자들에게서 발생하지만, 이외에도 문맥 혈전증, 간정맥 경화증, 문맥주위 섬유화증 등 간경변 없이 문맥고혈압만 있는 질환에서도 동반된다. 이는 간경변 그 자체가 아니라 문맥고혈압의 존재 여부가, 문맥폐고혈압의 발생과 관련된 것으로 추정된다<sup>6</sup>.

혈류역동학적으로 문맥폐고혈압은, 문맥고혈압이 있는 환자들에게서 다음과 같은 소견이 보일 경우에 진단할 수 있다. 즉, 문맥폐고혈압은 폐동맥압 증가(우심장 도관삽입 후 측정했을 때 평균 폐동맥압이 안정 시 25 mm/Hg 이상이고, 운동 시 30 mmHg 이상), 폐혈관 저항 증가( $240 \text{ dyne s}^{-1} \text{ cm}^{-5}$ ), 좌심실 확장기말 압력 15 mmHg 이하 등의 3가지 기준을 모두 만족하는 경우로 정의한다<sup>1,4,7</sup>. 폐고혈압은 이전에는 원인에 따라 원발성 또는 이차성 폐고혈압으로만 구분하였으며, 문맥폐고혈압은 이차성 폐고혈압을 유발하는 다른 여러 원인 질환들과 함께 분류하였다. 그러나 최근 사용되는 Venice 분류법은 각기 다른 병인, 임상 양상, 치료 방법 등을 고려하여 폐고혈압을 분류한다<sup>8</sup>. 즉, 폐고혈압은 폐동맥고혈압, 좌심장 질환과 동반된 폐고혈압, 호흡기계 질환과 동반된 폐고혈압, 만성 혈전 혹은 색전에 의한 폐고혈압, 기타 질환에 의한 폐고혈압 등의 5가지로 분류한다. 문맥폐고혈압은 이 중에서 폐동맥고혈압에 속하며, 원발성 폐동맥고혈압을 제외한, ‘기타 질환과 관련된 폐동맥고혈압’ 중 ‘문맥고혈압과 연관된 폐동맥고혈압’(pulmonary artery hypertension related to portal hypertension)으로 분류한다<sup>4,9</sup>.

문맥폐고혈압이 호발하는 연령은 40-50대이며, 원발성 폐동맥고혈압에서와 같은 남녀 간의 발생 빈도의 차이는 보이지 않는다. 임상 양상은 점진적인 운동성 호흡곤란 외에도 흉통, 피로, 객혈, 심계항진 등의 다양한 증상을 보일 수 있으나, 폐고혈압을 시사하는 특별한 증상 없이 우연히 발견되는 경우도 있다<sup>1</sup>. 문

맥폐고혈압의 진단은 우선, 기존의 만성 간질환 환자에게서 특별한 원인 없이 점차 심해지는 호흡곤란을 호소할 경우에 의심할 수 있다<sup>12</sup>. 본 증례의 환자의 경우, 내원 초기에는 지역사회획득폐렴으로 진단하고 치료를 시작했으나, 산소 공급에도 불구하고 지속적인 호흡곤란을 호소했다. 말기 간질환 환자에서는 응고인자 생성의 감소로 인한 혈액응고 장애뿐만 아니라, 단백 C, 단백 S, 항트롬빈 등의 항응고인자 생성이 감소하므로 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 발생 위험 역시 증가한다<sup>10</sup>. 따라서, 폐렴 침윤 정도에 비해 심한 호흡곤란 증상, 산소 투여 이후에도 지속되는 저산소혈증, 흉부 방사선 사진에서 보이는 폐문 확대 소견 등은 급성 폐혈전색전증을 의심하게 했다. 심장초음파 검사 및 흉부 전산화 단층 촬영 검사를 시행하였고, 폐혈전색전증의 소견은 없었다. 원칙적으로 원위부의 폐혈전색전증을 진단하기 위해서는 폐관류스캔 검사가 필요하나, 본 증례의 환자의 경우와 같이 심한 저산소혈증을 유발할 정도로 심한 폐혈전색전증의 경우에는 근위부에 폐혈전색전증이 있을 것으로 추정하였고, 흉부 전산화 단층 촬영에서 폐혈전색전증 소견을 보이지 않아 추가적인 폐관류스캔은 시행하지 않았다. 심장초음파검사는 폐고혈압이 의심되는 경우 예비적인 진단적 가치를 가지고 있다<sup>13</sup>. 우심실 확장과 심실중격의 좌측편위, 삼첨판역류속도를 측정하여 추정하는 간접적인 방법으로 폐동맥압의 상승을 확인할 수 있다. 증례의 환자의 경우에도 폐동맥압이 74 mmHg로 증가되어 있는 소견을 보여, 문맥폐고혈압의 확인을 위해 우심장 도관삽입을 통한 우심실과 평균 폐동맥압을 측정하는 것이 필요하다고 판단되어<sup>7,11</sup>, 우심장 도관삽입으로 혈역학적 측정을 시행했다.

원발성 담관성 간경변(primary biliary cirrhosis)은 원인이 명확히 밝혀지지 않은 자가면역질환으로, 대부분의 환자는 증상 없이 간기능 검사에서 alkaline phosphatase가 증가되어 이에 대한 원인을 찾는 과정에서 발견된다<sup>12</sup>. 이후 환자는 수년간 무증상 단계로 지내지만 결국에는 점차적으로 진행되는 간 손상을 받아 가려움증, 황달 등의 증상과 함께 간부전 및 문맥고혈압의 임상양상을 나타내게 된다. 본 증례의 환자의 경우, 이미 20년 전에 황달이 발생하여 간경변으

로 진단을 받았고, 그 당시 간조직 검사를 포함한 총괄적인 검사에도 불구하고 원인을 밝혀내지 못한 과거력이 있었다. 이후로 약 20년 동안 간경변의 합병증에 대한 대증 치료만을 반복하면서 지내던 것으로 추정된다. 본 증례의 환자는 담즙의 정체를 시사하는 빌리루빈의 증가와, 원발성 담관성 간경변의 진단에 필수적인 항미토콘드리아항체 및 M2 항체 양성 소견을 보였다<sup>13</sup>. 간조직 검사가 병기를 평가하기 위해 필요하지만, 환자의 경우는 이미 문맥폐고혈압을 동반한 비대상성 간경변 상태였기 때문에 간조직 검사는 시행하지 않았고, 원발성 담관성 간경변으로 진단하였다.

원발성 폐동맥고혈압과는 달리 항응고제인 와파린은, 진행성 간질환과 동반된 응고장애로 인한 안전성 때문에 문맥폐고혈압의 치료로는 잘 사용되지 않는다. 프로스타노이드(Prostanoid) 중에서 Epoprostenol은 가장 연구가 많이 시행된 약물로, 문맥폐고혈압 환자에서 혈액학적 개선과 운동 능력의 증대에는 효과적이었으나 장기 생존율을 향상시키지는 못했다<sup>3</sup>. 또한 중심정맥유치 카테터를 통한 지속적인 정주가 필요하기 때문에 이로 인한 불편과 합병증 또한 문제가 되었다. 투여 방법을 바꾼 흡입 Iloprost, 피하 Treprostinil 등의 치료 효과에 대한 보고들이 있지만 안전성 및 유효성에 대한 대규모 연구가 필요한 실정이다. 이외에도 엔도셀린 길항제(Endothelin antagonist)인 Bosentan, 포스포디에스테라아제 억제제(Phosphodiesterase inhibitor)인 Sildenafil 등도 치료제로 사용되고 있다<sup>7,14</sup>. 칼슘통로차단제 역시 원발성 폐동맥고혈압에서는 생존율을 향상시키는 것으로 알려져 있으나, 문맥폐고혈압에 있어서는 명확한 자료가 없어, 단기작용 혈관확장제 검사에서 양성 반응을 보인 경우에만 제한적으로 사용하도록 권고된다<sup>1</sup>. 본 증례의 환자는 이노제 및 칼슘통로차단제 투여 후에 임상적인 증상 호전 및 심초음파 소견에서 폐동맥압의 감소를 보여, 흡입 Iloprost 등의 다른 약물 치료는 시행하지 않았다. 그러나, 일반적인 문맥폐고혈압 환자의 예후는 중간 생존기간(median survival)은 6개월이며 5년 생존율은 10%에 불과할 정도로 매우 나쁘며<sup>1,15</sup>, 근본적인 치료를 위해서는 간이식을, 중증의 폐고혈

압이 발생한 경우에는 간 및 폐이식을 고려해야 한다<sup>5</sup>.

본 증례와 같이 간경변 환자에서 호흡곤란을 호소할 경우, 만성 간질환과 동반된 흉수 등과 같은 비교적 흔한 원인뿐만 아니라 문맥폐고혈압 역시 가능한 감별진단에 포함되어야 하겠다.

## 요 약

진행성 간질환의 합병증으로 발생하는 문맥폐고혈압은, 이차성 폐동맥고혈압 중에서 진행성 간질환에 의한 문맥고혈압과 연관된 폐동맥고혈압으로 분류되며, 독특한 임상적, 병태생리학적 특징을 보인다. 임상양상은 점진적인 운동성 호흡곤란, 흉통 등을 호소하지만, 증상 없이 우연히 발견되는 경우도 있다. 심초음파 검사를 통해 예비적으로, 우심장 도관삽입으로 직접 우심실 및 평균 폐동맥압을 측정하여 진단할 수 있다. 치료는 칼슘통로차단제, 프로스타노이드 등을 사용하지만, 근본적인 치료를 위해서는 간 및 폐이식을 고려해야 한다. 저자들은 53세 여자로서 20년 전에 간경변을 진단받은 후 호흡곤란으로 내원한 환자에게서, 간경변의 원인으로 원발성 담관성 간경변을 진단하고, 호흡곤란의 원인으로 문맥폐고혈압을 진단하여 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 참 고 문 헌

1. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003;123:562-76.
2. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:526-38.
3. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
4. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
5. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med* 2005;26:587-97.
6. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal

- hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8.
7. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.
  8. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.
  9. Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005;25:1079-90.
  10. Espiritu JD. Pulmonary embolism in a patient with coagulopathy from end-stage liver disease. *Chest* 2000;117:924-5.
  11. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Stbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
  12. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:741-58.
  13. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85-90.
  14. Choi HS, Lee SD. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:142-50.
  15. Abraldes JG, Angermayr B, Bosch J. The management of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2005;9:685-713.
-