

폐동맥 고혈압을 동반한 심실중격 결손증 환자에서 말초 폐혈관 변화에 관한 관찰

연세대학교 의과대학 소아과

이승규 · 홍창호 · 설준희 · 진동식 · 윤덕진

병리학교실

박 찬 일

흉부외과학교실

조 범 구

== Abstract ==

Pathologic Changes of Peripheral Pulmonary Arteries in Ventricular Septal Defect with Pulmonary Hypertension

Sung Kyu Lee, M.D., Chang Ho Hong, M.D., Jun Hee Sul, M.D.

Dong Shik Chin, M.D. and Duk Jin Yun, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University, College of Medicine

Chan IL Park, M.D.

Department of Pathology

Bum Koo Cho, M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery

Twelve patients with ventricular septal defect with pulmonary hypertension underwent lung biopsy to assess pulmonary obstructive vascular disease at the time of open heart surgery. According to the Heath and Edwards classification in grading of Pulmonary obstructive vascular disease, there are eleven cases in grade 1 and one case in grade 3. Thickness of media was measured. It was expressed as percentage of medial thickness to outer diameter of artery. The medial thickness was correlated proportionally with elevation of pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance to systemic resistance ratio.

In tolazoline test performed in 4 cases, one patient who had pulmonary obstructive vascular disease, had no change of pulmonary vascular resistance to systemic vascular resistance after intravenous injection of tolazoline during cardiac catheterization, but R_p/R_s of three cases was decreased significantly.

Key Words: Lung biopsy, pulmonary hypertension, ventricular septal defect

서 론

비교적 큰 심실중격 결손증 환자에서는 많은 양의 좌

우 단락이 이루어 지므로 폐동맥의 압력이 점차 증가하게 되며 폐동맥 저항도 증가하게 되고, 폐동맥 저항이 증가되면서 폐소동맥의 구조적인 변화를 일으키게 되는데 이것이 심하여 비가역적인 상태로 될 경우에는 심실중격 결손 그 자체를 수술하여 주어도 예후가 좋

* 본 연구는 1982년도 연세대학교 의과대학 교수연구비에 의하여 이루어 졌음.

지 않은 것으로 알려져 있다¹⁾.

이러한 경우 폐혈관 변화의 가역성 여부를 알아 내어 수술 가능 여부를 판단하려는 노력이 되어 왔는데, 현재까지 알려진 방법으로는 심도자법을 이용한 100% 산소흡입법, Acetylcholine이나 Tolazoline을 사용한 검사법 그리고 Pulmonary wedge angiogram 등이 있으며, 또한 직접 폐생검을 통한 Heath-Edward 분류법 및 폐혈관의 정량분석법²⁾ 등이 있으나 아직까지도 이와같은 방법들의 정확성 여부에 관하여는 다소의 이견이 있다.

따라서 저자들은 세브란스병원 소아과에 입원, 폐동맥 고혈압을 동반한 심실중격 결손증으로 확진된 12명을 대상으로 심도자검사중에 행한 Tolazoline 검사 및 수술시의 폐생검을 통하여 폐혈관 변화의 가역성 여부를 알아보고자 시도하였다.

관찰대상 및 방법

1979년 8월부터 1980년 7월까지 만 1년간 연세대학교 의과대학 소아과에 입원하여 심실중격 결손증으로 진단되어 심장교정수술을 받은 환자중 심한 폐동맥 고혈압이 동반되었던 12예를 대상으로 심도자검사중

Tolazoline 검사와 수술중에 폐의 생검을 실시하였다.

1) 생검 및 관찰방법

이들 환자 12예는 수술전 혈액학적 검사를 실시하였고 폐의 생검은 심장 기형의 완전교정이 끝난 후에 우폐의 상엽전절부위에서 실시하였다. 수술중 폐를 20에서 30 cm H₂O의 압력으로 팽창시킨 후 검자의 원위부를 1×1×1 cm² 크기로 절제하고 채취된 조직을 즉시 포르마린용액에 고정하여 Hematoxylin-Eosin 과 elastic Van Gieson 염색을 실시하였다.

폐소동맥의 내막층과 중막층의 변화를 관찰하여 Heath-Edwards 분류법에 의하여 분류를 실시하였다. 중막층의 두께는 internal elastic lamina에서 external elastic lamina 까지의 두께를 측정하여 소동맥의 외경에 대한 백분율로 표시하였다. 각 예에서 3~5개의 소동맥의 중막층의 두께를 측정하여 평균을 내었다.

2) Tolazoline 검사

증례 8, 10, 11, 12인 4예에서 Tolazoline(2-Benzyl 2-imidazole)을 심도자중에 폐동맥에 주입한 후 5분, 10분의 혈중 산소포화도와 폐동맥압을 측정하여 병리학적 소견과 비교관찰하였다.

Table 1. Preoperative Cardiac Catheterization and Operative Findings

Case No.	Age	Sex	Cardiac catheterization data			Operative findings	
			MPAP(mmHg)	Q _P /Q _S	R _P /R _S (%)	Type of VSD*	Size of VSD(cm ²)
1.	6	M	45	1.6	33.0	I & II	2×2
2.	13	M	34	3.0	8.3	II	2×2
3.	6	M	78	2.6	29.4	III	3×2
4.	26/12	F	57	1.7	41.0	II	1.5×1.5
5.	6	M	87	1.7	49.0	I	2×1.5
6.	20	M	60	1.6	58.0	II	3×2.5
7.	13	M	70	2.3	43.0	I	2×3
8.	16	M	73	1.3	66.2	I	—
9.	4	M	65	1.5	32.0	II & III	3×2
10.	11/12	M	65	1.0	87.0	I	1×1
11.	8/12	M	68	1.2	91.0	I	2×2
12.	13/12	M	65	1.1	88.0	II	2×3

M: male

F: Female

MPAP: Mean pulmonary arterial pressure

Q_P/Q_S: Pulmonary flow/Systemic flow ratio

R_P/R_S: Pulmonary resistance/Systemic resistance ratio

VSD: Ventricular septal defect

* By Kirklin's classification

결 과

1) 병리학적 소견

Heath-Edwards 분류법에 의하면 Grade 1이 11예이었고 Grade 3은 1예이었으며 Grade 4 이상은 없었다. 폐혈관의 정량적 구조분석(Quantitative structural analysis)에 의한 percent wall thickness는 가장 경미한 예가 15%이었으며 제일 비후가 심한 예는 48.7%이었다(Table 2).

2) 연령에 따르는 폐동맥압과 중막층의 비후관계

폐동맥압과 중막층의 비후 정도는 폐동맥압이 상승함에 따라 중막층의 비후정도도 증가하는 경향을 보였으며 비록 중막층은 적었지만 2세이상의 연령군보다 2세이하의 연령군에서는 폐동맥압 증가에 대하여 percent wall thickness는 적었다($p < 0.05$) (Fig. 1).

3) 연령에 따르는 폐혈관 저항과 중막층의 비후관계

폐혈관 저항 대 전신혈관 저항의 비가 증가함에 따라 중막층의 비후 정도도 비례해서 증가함을 보여 주었고 2세이하의 군은 2세이상의 군과 비교하여 R_p/R_s (pulmonary resistance/systemic resistance)의 증가에 대하여 percent wall thickness는 적었다(Fig. 2).

4) 심도자중 Tolazoline 검사와 병리학적 소견

4예에서 Tolazoline 검사를 실시하여 중막층의 두께가 현저히 증가되어 있었던 16세 남아에서 Tolazoline

Table 2. Pathologic Findings of Lung Biopsy in VSD with Pulmonary Hypertension

Case No.	HPVD* (Grade)	Septitis	Percent wall thickness**
1.	1	—	25.0
2.	1	—	26.0
3.	1	—	33.3
4.	1	—	34.5
5.	1	—	40.0
6.	1	—	40.4
7.	1	—	43.2
8.	3	—	48.7
9.	1	—	25.7
10.	1	Neg+	16.0
11.	1	Neg+	15.4
12.	1	—	15.0

* HPVD: Hypertensive pulmonary vascular disease (Heath & Edwards classification, 1958)

** Percent wall thickness = $(2 \times \text{wall thickness} / \text{external diameter}) \times 100$

+ Neg: No evidence of septitis

을 준 후에도 폐혈관의 저항 변화는 거의 없었으나 2세이하이었던 3예(중막 10, 11, 12)에서는 R_p/R_s 가 91, 87, 88%이었으나 Tolazoline 주입 5분 후에는 73, 40, 87%를 보였고 10분에는 47, 40, 40%로 현저히 감소되어 있었으며, 수술중 폐생검을 통한 중막층의 변화도 거의 정상소견을 보였다(Table 3).

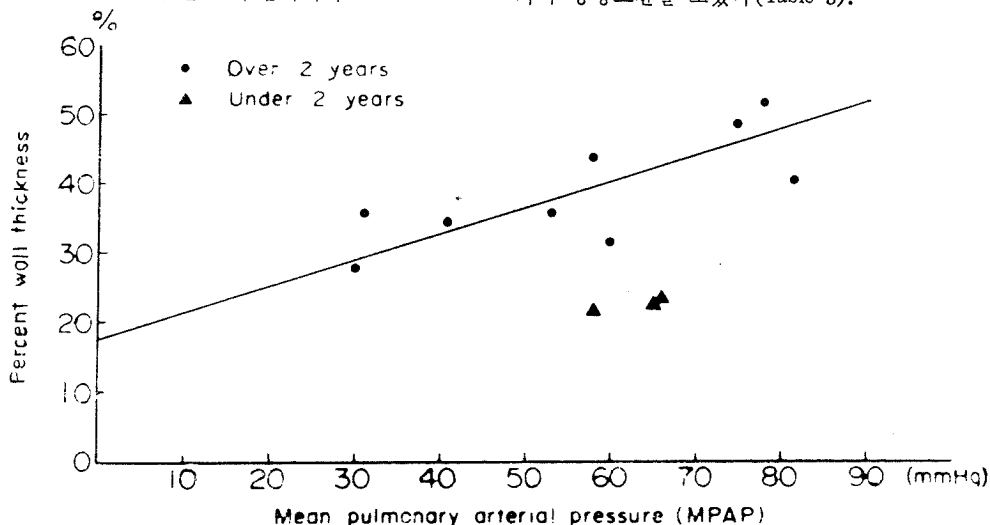


Fig. 1. Relationship between percent wall thickness(WT) of the intraacinar arteries and mean pulmonary arterial pressure(MPAP) (% WT = $0.33\% \text{ MPAP} + 15.48$, $p < 0.05$).

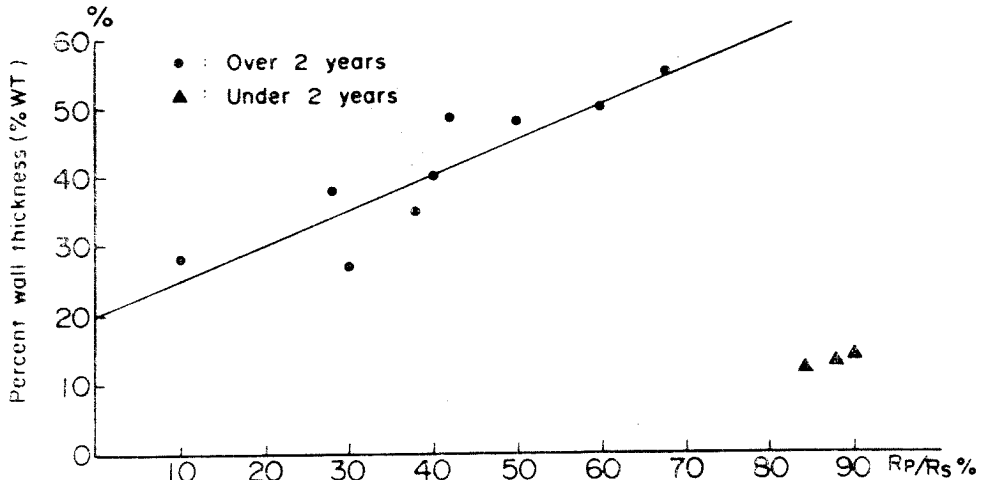


Fig. 2. Relationship between R_P/R_S and % wall thickness(% WT=0.39 R_P/R_S+20.29, p<0.01).

Table 3. Tolazoline Test During the Cardiac Catheterization and Pathologic Findings

Case No.	Age	Pathologic findings			Cardiac catheterization(R _P /R _S)(%)		
		HPVD*	Septitis	% WT**	C	T5	T10
8.	16	3	—	48.7	66.2	67	70
10.	11/12	1	Neg ⁺	16.0	91	73	47
11.	8/12	1	Neg	15.4	87	40	40
12.	13/12	1	—	15.0	88	87	40

* HPVD: Hypertensive pulmonary vascular disease

** % WT: Percent wall thickness=(2×wall thickness/external diameter)×100

+ Neg: No evidence of septitis

C:Before Tolazoline test, T5:5 min. after Tolazoline test, T10: min. after Tolazoline test

고 안

1897년 Eisenmenger가 선천성 심장병이 있는 32세의 남자에서 unexplained exercise intolerance, 청색증이 나타나면서 끝내는 심부전증으로 사망하여 부검을 통해 큰 심실중격 결손증이 있는 것을 발견하고 최초로 선천성 심장병에서 유래된 폐동맥 고혈압증을 보고²⁾하면서 이 방면에 관한 많은 연구보고들이 되어 왔는데 최근까지 알려진 바에 의하면 큰 심실중격결손증 환자의 약 15%정도는 late infancy 나 early childhood에 폐동맥 저항이 급격히 증가되며 이 경우 2세가 지나서 수술을 하면 그 예후가 나쁘다고 하였다^{3,4)}.

따라서 최근에는 주로 영아기에 교정 수술을 해 주는 것이 세계적인 추세이나 우리나라에서는 1970년대 후반에 와서야 영아기의 수술이 가능하여졌다는 점 이

외에도 경제적 여건이나 환자측의 인식 부족 등으로 인하여 폐동맥 고혈압을 가지고 있으면서도 비교적 낮은 연령에 병원을 찾는 심실중격 결손증환자가 많이 있다.

수술의 적절한 시기의 선정이나 수술 가능 여부를 결정하는데 중요한 역할을 하는 폐혈관 변화의 가역성 여부를 판정하는 것이 중요하나 불행히도 임상소견, 심전도, 흉부 X선, 초음파 검사, 그리고 혈액학 소견만으로는 거의 불가능하다.

1958년 Heath와 Edward 등⁵⁾은 폐조직 생검을 시행하여 폐소동맥의 병리학적 변화를 관찰하고 Grade 1에서 Grade 6까지의 등급을 정하여 폐동맥 변화의 가역성 여부를 조사하였는데 이를 보면 Grade 1에서 3까지는 중등 정도의 저항을 갖는 가역적인 변화를 의미하며 Grade 5와 6은 높은 저항을 갖는 비가역적이며 고정된 변화이며 Grade 4는 이들 사이의 중간 형태라고 하

였는데 저자들의 관찰 결과에 의하면 전예에서 Heath와 Edward 분류상 Grade 3 이하로 나타난 점으로 보아 심한 폐성 고혈압이 있다고 하더라도 연령에 관계없이 비가역적인 변화의 증거는 없었는데 이와같은 방법은 변화가 있다고 하더라도 “spotty”형태로는 이러한 변화를 관찰할 수가 없다는 단점이 있다. 따라서 Rabinovitch 등⁶⁾은 이러한 경우를 보완하기 위해 1) 소동맥의 크기와 위치에 의한 근육의 확장 정도, 2) 동맥 중막근의 두께, 3) 작은 주위 동맥의 정량적 분포등을 관찰하여 조직학적인 평가를 하였다.

본 조사에서는 생검에 의한 조직표본에서 Heath-Edwards 분류법의 적용이 목적이어서 정량적인 폐소동맥의 고찰을 염두에 두지 않았기 때문에 정량적인 폐소동맥의 관찰은 하지 않았으나 중막층의 비후정도를 가려내기 위한 중막층의 두께 측정에서 보면 폐동맥압의 상승과 R_p/R_s의 증가와는 상관관계가 있음을 보여 주고 있는데 이는 Naeyer⁷⁾나 Rabinovitch⁸⁾ 등의 보고와 비슷한 소견이었다. 또한 연령에 따른 percent wall thickness와 평균 폐동맥압, R_p/R_s의 상관관계에서도 2세 이상의 군과 비교하여 볼 때 2세이하에서는 평균 폐동맥압이나 R_p/R_s의 비가 높을 지라도 percent wall thickness가 대체적으로 적었던 점으로 미루어 볼 때 가능한 한 어린 연령에서 교정 수술을 해 주는 것이 좋다는 사실을 더욱 뒷바침해 주고 있다.

한편 Dresdale 등⁹⁾은 원발성 폐성고혈압환자에서 Tolazoline을 사용하여 폐동맥의 저항이 떨어진다는 사실을 보고하였으며 그 밖의 보고자¹⁰⁾들도 심한 폐성고혈압이 있는 소아에서 Tolazoline을 쓰면 고혈압의 정도를 줄일 수 있다고 하였는데 이와같이 Tolazoline이 폐성 고혈압의 정도를 줄일 수 있는 기전은 다양하지만 대체로 히스타민 H₂ receptor의 자극을 통한 혈관확장이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 Rudolph 등⁹⁾은 10명의 폐성 고혈압이 있는 선천성 심장병 환자에서 Tolazoline검사를 하였으나 폐혈관 저항에 어떤 변화도 관찰할 수가 없었다고 하였으며 Grover 등¹⁰⁾은 환자의 상태와 약물의 투여방법에 따라 그 결과가 다르다고 하였다. 그들은 어린 연령 특히 1세이하의 소아에서는 Tolazoline 검사에 대한 효과가 잘 나타나는 반면, 연장아에서는 그 효과를 볼 수 없다고 하였는데 저자들이 4명의 환자에서 실시한 Tolazoline 검사 결과에서도 나타나 있듯이 연령이 2세 이하였던 3명에서는 Tolazoline을 준 후 폐동맥의 저항이 현저히 감소된 반면 16세의 환자에서는 그와같은 반응이 전혀 없었던 결과와도 일치하고 있다.

그러나 저자들은 관찰 대상 환자중 일부를 계속하여 추적할 수 있는 기회를 갖었는데 이중 수술 당시 연령이 1년 1개월이었던 남아(증예 10)로 Tolazoline주입후 폐동맥 저항이 현저히 감소되었으며 Heath-Edwards 분류에서 Grade 1, percent wall thickness가 16%로 희망적인 소견을 보여 수술을 하였으나 수술후 2년만에 폐동맥 혈관질환으로 사망하였던 경우가 있음을 볼 때 저자들이 시행한 방법만으로 폐혈관 변화의 가역성 여부를 결정하는에는 다소 미흡한 점이 있다고 생각이 된다.

따라서 전술한 방법 이외에도 100% Oxygen 검사, Radionuclide 검사등을 포함하여 다각도에서 분석 비교관찰한 후 장기적인 환자의 추적관찰이 필요하다고 하겠다.

결 론

1979년 8월부터 1980년 7월까지 만 1년간 연세대학교 의과대학 소아과에 입원하여 심실중격 결손증으로 진단되어 심장교정수술을 받은 환자중 폐성고혈압이 동반되었던 12예를 대상으로 폐의 생검 및 Tolazoline 검사를 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 폐혈관 저항의 정도와 연령에 관계없이 전예에서 Heath-Edwards 분류상 Grade 3 이하를 보였다.
- 2) 폐혈관 저항이 높을수록 폐혈관 중막층의 두께가 증가되어 있었으나 2세이하의 환자 3예에서는 폐혈관 저항이 높은데도 중막층의 두께는 거의 정상범위에 속하였다.
- 3) 4예에서는 Tolazoline 검사를 시행하여 중막층의 두께가 현저히 증가한 1예를 제외하고는 R_p/R_s가 현저히 감소되었다. 그러나 2세이하이면서 위의 검사상 비교적 좋은 결과를 보였던(증예 10) 환자가 2년후 폐혈관 질환으로 사망하였던 것으로 미루어 볼 때 상기 검사만으로는 부족하며 차후 더욱 다각적인 면에서의 연구 조사가 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Rabinovitch, M.: *Pulmonary hypertension. Heart disease in infants, children, and adolescents. pp.669, 1983.*
- 2) Eisenmenger, V.: *Die angeborenen Defecte der Kammerhewand des Herzen. Z. Klin. Med. Suppl., 132:1, 1897.*
- 3) Cartmill, T.B., DuShane, J.W., McGoon, D.C.

- and Kirklin, J.W.: *Results of repair of ventricular septal defect*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52:486, 1966.
- 4) Castaneda, A.R., Zamora, R., Nicoloff, D.M., Moller, J.H., Hunt, C.E., and Lukas, R.V.: *High pressure, high resistance ventricular septal defect; Surgical results of closure through right atrium*. *Ann. Thorac. Surg.*, 12:29, 1971.
- 5) Heath, D., and Edwards, J.E.: *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*, 18:533-547, 1958.
- 6) Rabinovitch, M., Haworth, S.G., Castaneda, A.R., Nadas, A.S., and Reid, L.M.: *Lung biopsy in congenital heart disease: Amorphometric approach to pulmonary vascular disease*. *Circulation*, 58:1107-1122, 1978.
- 7) Naeye, R.L.: *The pulmonary arterial bed in ventricular septal defect. Anatomic features in childhood*. *Circulation*, 34:962-970, 1966.
- 8) Dresdale D.T., Schultz, M., and Michtom, R.J.: *Primary pulmonary hypertension. Clinical and hemodynamic study*. *Am. J. Med.*, 11:686-705, 1951.
- 9) Rudolph, A.M., Paul, M.H., Sommei, L.S., and Nadas, A.S.: *Effects of tolazoline hydrochloride (Priscoline) on circulatory dynamics of patients with pulmonary hypertension*. *Am. Heart J.*, 55:424-432, 1958.
- 10) Grover, R.F., Reeves, J.T., and Blount, S.G., Jr.: *Tolazoline hydrochloride (Priscoline): An effective pulmonary vasodilator*. *Am. Heart J.*, 61:5-15, 1961.
-