원 저

Korean Circulation J 2003;33(6):507-512

일차성 폐동맥 고혈압에 대한 임상적 고찰

인제대학교 의과대학 부산백병원 순환기내과학교실,[1] 영남대학교 의과대학 순환기내과학교실,[2]
고신대학교 고신의료원 순환기내과학교실[3]

이원동[1] · 김동수[1] · 이재호[1] · 조경임[1] · 조길현[1] · 김대경[1]
김두일[1] · 이영민[1] · 박종선[2] · 김영조[2] · 차태준[3] · 이재우[3]

A Clinical Review of Primary Pulmonary Hypertension

Won Dong Lee, MD[1], Dong Soo Kim, MD[1], Jae Ho Lee, MD[1], Kyoung Im Cho, MD[1], Kil Hyun Cho, MD[1], Dae Kyeong Kim, MD[1], Doo Il Kim, MD[1], Young Min Lee, MD[1], Jong Seon Park, MD[2], Young Jo Kim, MD[2], Tae Joon Cha, MD[3] and Jae Woo Lee, MD[3]

[1]Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Paik Hospital, Busan,
[2]Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu,
[3]Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Primary (idiopathic) pulmonary hypertension is a rare, progressive and fatal disease. It has been defined, by the World Health Organization, as a mean pulmonary arterial pressure greater than 25 mmHg at rest, or greater than 30 mmHg during exercise, without the apparent cause of secondary pulmonary hypertension. This study was performed to better understanding the clinical presentation, natural history and prognosis of primary pulmonary hypertension. **Subjects and Methods** : A total of 18 patients, who were diagnosed as primary pulmonary hypertension, at three University Hospitals, were retrospectively reviewed. All patients had undergone echocardiography and cardiac catheterization. **Results** : With the patients there was a male : female ratio of 1 : 8, ranging in age between 10 and 50 years. The most common presenting symptom was dyspnea on exertion, with other symptoms comprising of fatigue in 11, chest pain in 5, syncope in 3 and hemoptysis in 2. The ECG & echocardiography reflected the presence of right-sided heart enlargement. The average right ventricular systolic pressure, from Doppler echocardiography, was 73.6±18.8 mmHg. The mean pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure were 52.9±18.4 and 9.2±3.1 mmHg, respectively. The survival times were within 30 and 21 to 60 months in 9 and the remaining patients, respectively. **Conclusion** : We conclude that primary pulmonary hypertension is common in female patients in their third to fifth decades. This study also showed a poor prognosis, as in other reports. **(Korean Circulation J 2003;33(6):507-512)**

KEY WORDS : Pulmonary hypertension ; Primary.

서 론

일차성 폐동맥 고혈압은 그 원인이 잘 알려지지 않은 드문 질환으로, 진행적이고 지속적으로 폐동맥압이 상승하며 폐의 작은 혈관들에 독특한 병리학적 변화를 보이는 질환이다. 남자보다는 여자에게서 흔하며 인생의 황

논문접수일 : 2003년 4월 3일
심사완료일 : 2003년 5월 12일
교신저자 : 김동수, 614-735 부산광역시 부산진구 개금동 633-165 인제대학교 의과대학 부산백병원 순환기내과학교실
전화 : (051) 890-6039 · 전송 : (051) 898-4075 · E-mail : dongskim@ijnc.inje.ac.kr

금기인 20~30대에 호발하는 것으로 알려져 있다. 임상증상이 비 특이적이어서 병의 초기에 쉽게 인지하기가 어렵고 연구에 필요한 적절한 동물모델도 없기 때문에 이 병의 대한 이해에는 많은 제한이 있었다. 국내에서도 몇몇 임상 보고가 있을 뿐이다.

비록 그 임상적 양상이 매우 다양하고 자발적인 소실이 보고 되기는 하지만 생존률은 매우 낮아 대개 진단 후 평균 생존기간은 3년 정도로 보고 되고 있다. 저자들은 지난 11년간 부산, 대구지역의 3개 대학병원에서 일차성 폐동맥 고혈압으로 진단받은 환자들의 임상양상, 자연경과, 예후 등에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

대상 환자 군

1991년부터 2001년까지 3개 대학병원에서 일차성 폐동맥 고혈압이 의심되는 환자 중 심도자술 등 혈역학적 검사와 기타 원인에 대한 검사를 시행하여 World Health Organization에서 제시한 기준인 폐동맥 고혈압의 이차적 원인이 없으면서 안정 시와 운동시의 평균 폐동맥압이 각각 25 mmHg, 30 mmHg 이상인 경우를 만족한 18명의 환자를 대상으로 하였다. 그 중 남자는 2명, 여자는 16명이었다. 연령은 10대가 2명, 20대가 5명, 30대가 3명, 40대가 5명, 50대 이상은 3명이었다(Fig. 1).

결 과

대상 환자의 임상양상은 운동 시 호흡곤란이 가장 흔한 증상으로 대상자 전원에서 보였으며, 피로감이 다음으로 많아 대상자 18명 중 11(61%)에서 나타났다(Table 1). 호흡곤란의 정도는 NYHA 분류상 Ⅰ은 2예(11%), Ⅱ는 4예(22%), Ⅲ은 8예(44%), Ⅳ는 4예(22%)였다. 흉통이 5명, 실신이 3명, 객혈이 2명에서 보였다. 신체

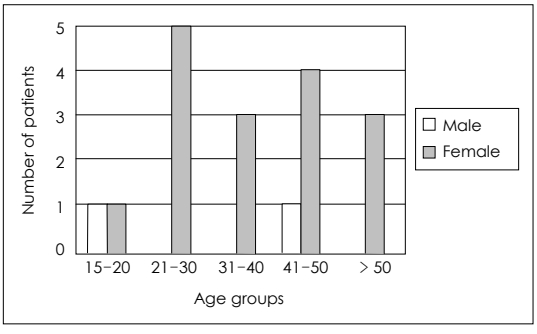

Fig. 1. Age and sex distribution of 18 patients with primary pulmonary hypertension.

Table 1. Clinical features of patients with Primary pulmonary hypertension

	Number	Percent (%)
Symtoms and Signs		
Dyspnea on exertion	18	100
Fatigue	11	61
Chest pain	5	28
Syncope	3	17
Hemoptysis	2	11
Physical findings		
Cardiac murmur	15	83
Systolic murmur	11	61
Diastolic murmur	4	22
Peripheral edema	8	44
Hepatomegaly	6	33
Ascites	3	17
Splitting of S_2	1	6

Table 2. Results of noninvasive tests of 18 patients with Primary pulmonary hypertension

	Number	Percent (%)
Chest X-ray film		
Cardiomegaly	9	50
Prominent pulmonary arteries	9	50
Electrocardiography		
Right ventricular hypertrophy	12	67
Right atrial enlargement	11	61
Right axis deviation	3	17
Normal	2	11
RBBB+LPFB	1	6
Echocardiography		
Right atrial enlargement	15	83
Tricuspid regurgitation	15	83
Right ventricular enlargement	11	61
Right ventricular hypertrophy	9	50
Paradoxical septal motion	4	22
Pericardial effusion	2	11
Right ventricular systolic pressure (mean±standard deviation, mmHg)	73.6±18.8 mmHg	

RBBB : right bundle branch block, LPFB : left posterior fascicula block

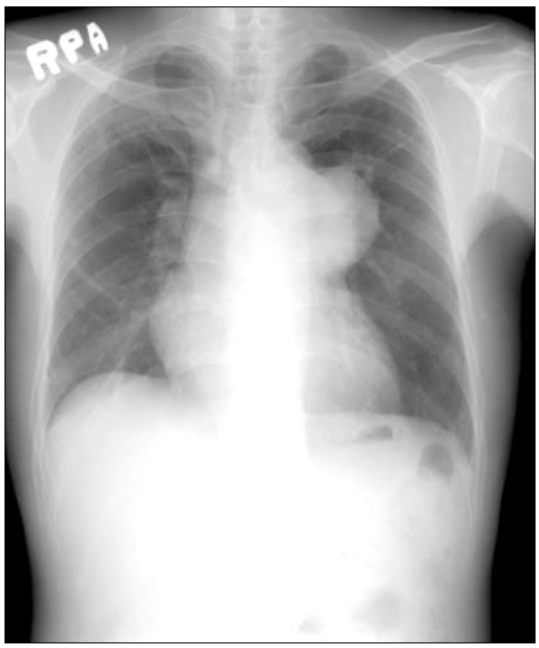

Fig. 2. Chest X-ray of primary pulmonary hypertension. Chest X-ray reveals enlarged right heart chamber, enlarged pulmonary arteries, and distal attentuation.

검사소견상 청진상 수축기 잡음이 11명(61%)에서, 이완기 잡음이 4명에서, 그리고 제 2 심음의 분리음은 1명에게서 들렸다. 말초부종이 8명에게서 보이고 복수는 3명, 간비대는 6명에게서 나타났으며, 첫 진단시 청색증을 보인 환자는 없었다.

흉부 X선 검사에서 심비대 소견을 보인 사람은 9명(50%)이며, 같은 환자에게서 폐동맥의 확장소견을 보였다(Table 2)(Fig. 2). 심전도에서는 우심실비대와 우심방확장소견이 각각 67%, 61%에서 보였고, 우축편위

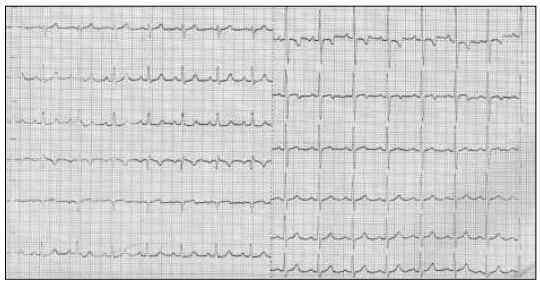

Fig. 3. Electrocardiographic finding of primary pulmonary hypertension. Electrocardiogam show right ventricular hypertrophy and right axis deviation.

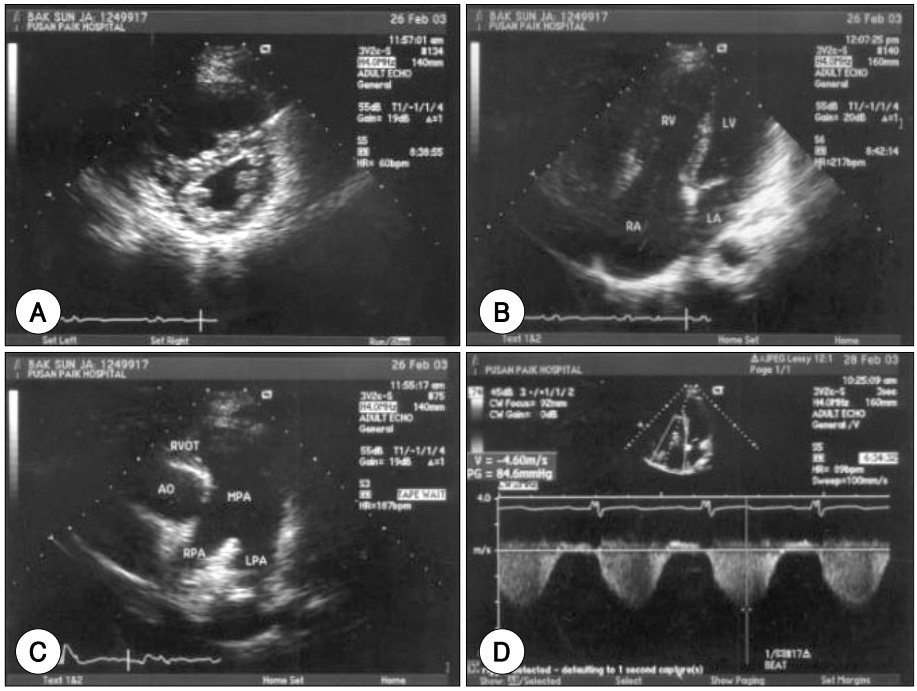

Fig. 4. Echocardiographic finding of primary pulmonary hypertension, A : short axis view shows marked enlarged RV with flattened the ventricular septum and D-septum shaped LV cavity, B : apical four chamber view shows dilated RV and RA with the ventricular deviation to left, C : modified short axis view shows marked enlarged main & both pulmonary arteries, D : Doppler echocardiogram shows tricuspid regurgitation and increased RVSP. RV : right ventricle, RA : right atrium, LV : left ventricle, LA : left atrium, RVSP : right ventricle systolic pressure.

Table 3. Hemodynamic findings in cardiac catheterization of 18 patients with Primary pulmonary hypertension

Heart rate (bpm)	78±15
Pulmonary artery pressure	
Systolic (n=16)	93.1±23.2 mmHg
Diastolic (n=16)	32.7±16 mmHg
Mean (n=16)	52.9±18.4 mmHg
Pulmonary capillary wedge pressure	9.2± 3.1 mmHg
Right atrial pressure	9.1± 4.3 mmHg
Cardiac output (liters/min)	4.01±0.79
Cardiac index (liters/min/m^2)	2.63±0.7

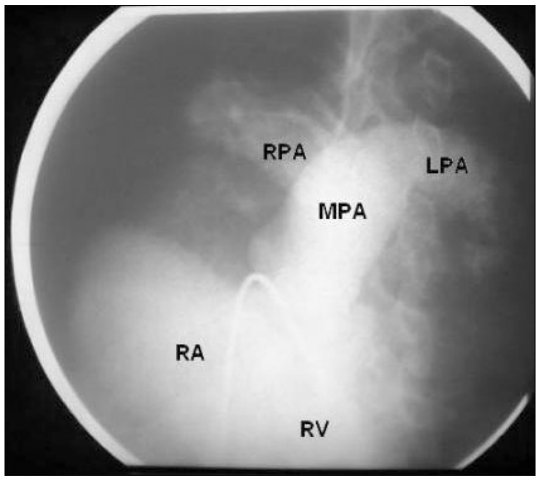

Fig. 5. Right ventriculographic finding of Primary pulmonary hypertension, Right-ventriculogram shows dilated main and both pulmonary arteries with regurgitation to right atrium. RV : right ventricle, RA : right atrium, RPA : right pulmonary artery, LPA : left pulmonary artery, MPA : main pulmonary artery.

는 3명에서 관찰되었다(Table 2)(Fig. 3). 심초음파 검사에서 우심방확장 및 우심실비대소견이 각각 83%, 61%에서 보였으며, 비정상 중격 움직임으로 Paradoxical septal motion이 22%에서 나타났다. 심초음상 심막삼출은 2명에게서 보였다. 삼첨판 폐쇄부전증이 83%에서 보였고, Doppler 심초음파로 측정한 우심실 수축기 혈압은 73.6±18.8 mmHg이였다(Table 2)(Fig. 4). 심도자 검사에서 수축기폐동맥압은 93.1±23.2 mmHg, 이완기폐동맥압은 32.7±16 mmHg, 평균 폐동맥압은 52.9±18.4 mmHg였다. 평균 폐모세혈관 쐐기압은 9.2±3.1 mmHg 였고, 우심방압은 9.1±4.3 mmHg, 심박출량은 4.01±0.79 L/min, 심장지수는 2.63±0.7 L/min/m^2로 측정되었다(Table 3)(Fig. 5).

진단 후 사망까지의 기간을 살펴보면, 5명은 10개월에서 20개월 이내에, 4명이 21~30개월 이내에 사망하였고, 3명의 다른 환자들은 41~50개월 이내에, 4명의 환자들이 51~60개월 이내에 사망하여, 현재 2명이 생존해 외래 추적관리를 받고 있다. 사망자중 원인이 밝혀지지 않았던 경우가 8명(50%), 우심실부전이 4명(25%), 급사가 3명(18%), 감염이 1명(6%)이었다.

고 찰

일차성 폐동맥 고혈압은 1891년 독일의사 E. Romberg가 부검에서 심장이나 폐 질환이 없이 폐동맥이 비후되어 있는 병을 처음 발견하고 보고했던 질환으로 1951년 미국의 D.T. Dresdale가 39명의 증례를 모아 보고하면서 PPH로 명명했다.[1)2)] 1960년대 말엔 유럽의 여러 나라에서 Aminorex fumarate라는 식욕억제제로 폐동맥 고혈압 환자가 급증하면서 이 질환에 대한 세계적인 이목이 모아졌다.[3)4)]

미국 National Institutes of Health에서는 1981년 PPH 연구를 위한 환자 등록 사업을 실시해 5년동안 187명의 환자를 모아 1989년까지 추적 조사하며 발생률과 자연경과 가능한 치료법에 대해 자료를 모아 발표했다.[5)] 한국에서는 1980년 정 등[6)]이 원발성 폐 고혈압증 10예에 대한 임상 및 혈액학적 고찰에 대해 발표한 적 있다. 미국에서만 해마다 약 300명의 새로운 환자가 진단받는 것으로 보아 100만명당 1명꼴로 발생되며 나라간의 발생률의 차이를 보인다.[7)8)] 부검상에는 100만건당 2건에서 임상적으로 발견하지 못했던 일차성 폐동맥 고혈압을 진단 내릴 수 있었다.[9)] 소아기에서는 남녀간의 발생률의 차이는 보이지 않으나 그 이후에는 여자와 남자간의 발생률의 비가 3 : 1로 여자에서 많은 것으로 보고되고 있다.[10)] 일차성 폐동맥 고혈압은 어느 연령에서나 발생할 수 있으나 20~30대에 가장 높은 빈도를 보이고, NIH 등록사업에 등록된 환자들의 평균 나이는 36.4세로 알려져 있다.

일차성 폐동맥 고혈압의 원인은 정확히 알려져 있지 않으나, 항핵 자가항체(ANA)가 40%의 환자에서 발견되며, 항지질항체(antiphospholipid antibody, aPL)도 관련이 있는 것으로 보아 면역학적 기전이 작용할 것으로 생각되며,[11-15)] 6~10%에서는 가족력이 있으며 유전적인 요인도 보고되고 있다.[16-18)]

이 질환에는 세 종류의 병리학적 변화가 알려져 있는데, 총상(plexogenic) 폐동맥병변은 심한 폐동맥 고혈압에 의한 변화로서, 약 28~71%의 환자에서 보이는데, 이는 중막의 비후, 양파껍질 모양의 동심성 내막 섬유화, 그리고 총상 병변을 나타내며, 혈전성 폐동맥병변은 약 20~50%의 환자에서 보이고, 편심성 내막섬유화와 중막비후 및 혈전의 병리소견을 보인다. 그리고, 폐정맥폐쇄병(pulmonary venoocclusive disease)은 폐정맥과 소정맥의 전반적인 내막증식과 섬유화를 보이는 소견으로 7%미만에서 관찰된다.[19]

일차성 폐동맥 고혈압은 임상적으로 심한 증상이 나타나기 전에는 진단의 접근 자체가 어렵기 때문에 이 질환의 증상이 시작된 후 진단에 이르기까지는 평균 2년의 시간이 걸린다. 증상은 서서히 점진적으로 나타나 임상적인 악화로 진행되는 것이 특징으로, 호흡곤란이 병원을 찾는 가장 많은 증상으로 60%에서 나타나며 병이 진행되면 거의 모든 환자에서 나타난다.[20] 피로감도 흔히 초기에 보이는 증상으로, 이는 고정되고 낮은 심박출량 때문이다. 협심증과 실신(특히 운동 시)은 더 심한 심박출량 감소를 나타내는 증상이며, 대부분의 환자들에게서 관상동맥은 정상소견을 보이기 때문에 협심증은 비후된 우심실의 상대적인 저관류의 결과로 생각된다. 덜 흔한 증상으로는 기침, 객혈과 함께 커진 폐동맥의 회귀신경압박으로 생기는 애성이 있으며, 약 10%의 환자(보통 여자)에서 Raynaud현상을 보인다. 우심실의 부전이 있을 때는 말초부종, 복수, 장충혈로 인한 오심, 식욕부진, 흡수장애와, 근육소실이 나타날 수 있다.

진단은 다른 이차성 폐동맥 고혈압을 배제하여 내릴 수 있는데, 즉 만성폐쇄성폐질환, 폐실질의 질환, 폐색전증, 좌우단락, 좌심부전 등의 진단을 배제한 폐동맥 고혈압이 있을 때 가능하다. 심초음파검사는 폐동맥 고혈압을 일으키는 다른 질환인 선천성심질환, 판막질환, 심근질환 등을 배제시켜주는 진단에 필수적인 검사이다. 폐환기-관류 스캔은 정상이거나 경한 patchy distribution 소견을 보이며, 폐동맥촬영술은 폐환기-관류스캔이 진단을 내리지 못할 때 도움을 주며 심한 폐동맥 고혈압을 가진 환자에게서도 안전하게 실시할 수 있다. 심도자술에서는 폐동맥압이 정상의 3~4배까지 상승되어 있는 것을 볼 수 있으며, 우심방의 압력은 올라가 있고, 심박출량은 감소되어 있다. 그러나, 좌심실과 좌심방의 압력은 우측 심장이 심하게 확장되어 좌측심장을 누를 때에도 비교적 정상을 유지하며, 모세혈관 폐쐐기압은 보통 정상이다.

이 질환의 임상경과는 매우 다양하여 임상양상과 혈역학적 자료로써 경과를 예측할 수 없으며, 자연 소실이 보고 되어 있지만 드물고,[21)22)] 치료방법은 칼슘통로차단제부터 IV prostacyclin, non-specific endothelin-receptor antagonist 까지 발전해 왔지만 현재 치료법들은 아직까지 폐 혈관 폐쇄성 질환의 병인에 직접적인 영향을 주진 못했다.[23)] 일차성 폐동맥 고혈압의 내과적 치료는 한계가 있으며, 이뇨제, 여러 종류의 혈관확장제, 그리고 혈전을 예방하기 위한 항응고제가 사용될 수 있으며, 이는 사용 초기에는 효과가 있으나, 병의 진행을 막지 못하므로 결국 환자는 사망하게 되는데, 일차성 폐동맥 고혈압은 최근 시행되고 있는 폐이식술의 좋은 적응이 되며, 내과적 치료에 더 이상 반응하지 않은 환자에서 폐이식술을 고려할 수 있다. 미국에서의 폐이식술 후 1년 생존률은 70%정도이다. 환자는 보통 난치성 우심부전이나 급사로 사망한다.

요 약

배경 및 목적 :

일차성 폐동맥 고혈압은 드문 질환으로 주로 가임기의 젊은 여성에게 오는 질환으로 대부분 예후가 매우 불량하며 계속 진행되어, 결국 사망에 이르는 치명적인 질환이다. 이 질환의 자연 경과에 대한 국내 자료가 미약하여 저자들은 이에 대해 알아보고자 하였다.

방 법 :

1991년부터 2001년까지 3개 대학병원에서 일차성 폐동맥 고혈압으로 진단된 18명을 대상으로 2002년 6월까지의 경과를 관찰하였다. 진단 당시 기록한 의무기록과 심전도, X선사진, 심초음파, 심도자술을 조사 분석하였다.

결 과 :

환자들은 20대 여자가 가장 많았고, 다음은 40대, 30대 여자였으며, 남녀 비는 1 : 8로 여자가 많았다. 심전도와 흉부 X선 사진은 우심비대의 소견을 나타냈으며, 심초음파 검사 상에서 삼첨판 폐쇄부전 소견이 83%에서 보였다. 평균 폐동맥압은 52.9±18.4 mmHg였고, 평균 폐모세혈관 쐐기압은 9.2±3.1 mmHg였다. 2002년 6월을 기준으로 18명 중 16명이 사망하였다. 평균

생존 기간은 31.6개월로서, 사망원인으로는 50%(8명)에서 원인을 알 수 없었고, 우심부전과 급사가 25%(4명), 19%(3명)를 차지하였다.

결 론 :

비록 적은 대상의 환자였지만 다른 문헌에서 보고한 것과 유사한 임상양상, 자연경과를 보였으며 약물치료에도 불구하고 대부분 불량한 예후를 보여 진단 후 평균 생존기간은 2~3년이었다.

중심 단어 : 폐동맥 고혈압 ; 일차성.

REFERENCES

1) Romberg E. *Uver sklerose der lungenarterien. Dtsch Arch Klin Med 1891;48:197-200.*
2) Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. *Primary pulmonary hypertension 1: clinical and hemodynamic study. Am J Med 1951;11:686-705.*
3) Gurtner HP. *Aminorex and pulmonary hypertension. Cor Vasa 1985;27:160-71.*
4) Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B. *Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;335:609-16.*
5) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreim CE, Williams GW. *Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-23.*
6) Chung NS, Lee WH, Kim SS, Lee WK, Cha HD. *A Clinical and hemodynamic study on primary pulmonary hypertension. Korean J Intern Med 1980;23:486-91.*
7) Abraham MT, Cherian G. *Primary pulmonary hypertension in India. Indian Heart J 1981;33:5-7.*
8) Kanemoto N. *Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. Am Heart J 1987;114:407-13.*
9) Goodale F, Thomas WA. *Primary pulmonary arterial disease, observations with special reference to medial thickening of small arteries and arterioles. Arch Pathol 1954;58:568-75.*
10) Olivari MT. *Primary pulmonary hypertension. Am J Med Sci 1991;302:185-98.*
11) Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. *Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1986;8:1307-11.*
12) Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GR. *Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. J Rheumatol 1990;17:1292-8.*
13) Rawson AJ, Woske HM. *A study of the etiological factors in so called primary pulmonary hypertension. Arch Intern Med 1960;105:233-43.*
14) Walcott G, Burchell HB, Brown AL Jr. *Primary pulmonary hypertension. Am J Med 1970;49:70-9.*
15) Holt PJ, Clague RB, Hay FC, Nineham LJ, Wade EG. *Is idiopathic pulmonary hypertension a connective tissue disease? Arthritis Rheum 1980;23:690.*
16) Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA 3rd, Loyd JE. *Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. N Engl J Med 2001;345:319-24.*
17) Morse JH, Barst RJ. *Detection of familial primary pulmonary hypertension by genetic testing. N Engl J Med 1997;337:202-3.*
18) Loscalzo J. *Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 2001;345:367-71.*
19) Wagenvoort CA, Wagenvoort N. *Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessel in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 1970;42:1163-84.*
20) Rubin LJ. *Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997;336:111-7.*
21) Bourdillon PD, Oakley CM. *Regression of primary pulmonary hypertension. Br Heart J 1976;38:264-70.*
22) Fajii A, Rabinovitch M, Matthews EC. *A case of spontaneous resolution of idiopathic pulmonary hypertension. Br Heart J 1981;46:574-7.*
23) Newman JH. *Treatment of primary pulmonary hypertension: the next generation. N Engl J Med 2002;346:933-5.*