

□ 원 저 □

원발성 폐고혈압

울산대학교 의과대학 내과학교실

이 상 도

Primary Pulmonary Hypertension

Sang-Do Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

원발성 폐고혈압은 알려진 원인 없이 폐동맥압과 폐혈관저항이 상승하는 비교적 드문 질환으로, 평균 폐동맥압이 안정시에 25mmHg 이상이거나 운동시에 30mmHg 이상인 경우 폐고혈압으로 정의한다. 모든 연령 군에서 발생할 수 있으나 주로 이삼십대에 호발하며 남녀 성비는 1 : 1.7로 젊은 여성에서의 발병이 특징적이다. 한편 전체 원발성 폐고혈압 환자중 약 7%는 가족성으로 발병한다. 발생빈도는 인구 백만명당 2명 정도로 추측된다. 원발성 폐고혈압은 외관상으로 건강해 보이는 젊은 성인에서 초기에 서서히 진행되는 호흡곤란등 주로 비특이적 증상으로 나타나 대부분 진단이 늦어지며 진단시에는 이미 심한 폐고혈압의 소견을 보이는 경우가 많다. 외관상으로 심폐질환

의 증거가 없는 젊은 성인이 운동시 호흡곤란을 호소할 경우 반드시 폐고혈압을 하나의 감별해야할 질환으로 염두에 두어야 한다¹⁻³.

원 인

원발성 폐고혈압의 원인은 아직 확실히 알려진 바 없으며 유전적 인자와 환경요소가 상호작용 할 것으로 추측된다. 원발성 폐고혈압의 특징적 병리소견인 총상 병변(plexiform lesion)을 구성하는 혈관내피세포의 증식은 단일클론성(monoclonal)으로, 이는 원발성 폐고혈압이 신생물성 질환(neoplastic disorder)과 같은 유전적 변형에 의한 질환임을 시사한다⁴. 반면 심방중격결손 등 선천성 심질환에 의한 이차성 폐고혈압(secondary pulmonary hypertension)에서 혈관

Address for correspondence :

Sang-Do Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, Ulsan University

388-1 Poongrab-dong, Songpa-gu Seoul, Korea

Phone : 82-2-2224-3140 Fax : 82-2-2224-6968 E-mail : sdlee@www.amc.seoul.kr

Table 1. Risk factors and associated conditions for pulmonary hypertension

	Drugs and toxins	Demographic and medical conditions	Diseases
Definite	Anorexigen Toxic rapeseed oil	Gender	HIV infection
Very likely	Amphetamines L-tryptophan	Pregnancy Systemic hypertension	Portal hypertension Collagen vascular ds. CHD (L-R shunt)
Possible	Meta-amphetamines Cocaine Chemotherapeutic agents		Thyroid disorders
Unlikely	Antidepressants Oral contraceptives Estrogen therapy Cigarette smoking	Obesity	

내피세포의 증식은 다클론성(polyclonal)이다. 한편 전체 원발성 폐고혈압 환자중 약 7%가 가족성으로 발병한다는 사실도 유전적 원인을 추측케 한다. 가족성 폐고혈압(familial pulmonary hypertension)은 상염색체 우성(autosomal dominant) 유전을 하며 불완전 투과도(incomplete penetrance)를 나타내고, 아래 세대로 내려갈수록 발병 연령이 낮아지고 좀 더 중한 임상양상을 나타내는 이른바 ‘genetic anticipation’ 현상을 보인다⁵. 최근 가족성 폐고혈압의 유전자가 염색체 2q31-q32 부위에 존재하는 것으로 알려졌다⁶. Loyd 등은 가족성 폐고혈압은 TGF- β receptor의 유전자인 *BMPR2*의 이상에 의해 발생한다고 보고하였다⁷. 만성폐쇄성폐질환과 선천성 심질환 등은 폐고혈압을 유발하는 잘 알려진 질환으로 이와같은 폐고혈압은 이차성 폐고혈압으로 불리운다. 반면 CREST 증후군(calculinosis, Raynaud’s phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia) 등 결합조직병, 문맥고혈압(portal hypertension), 식욕억제제(fenfluramine), 바이러스 감염(human immunodeficiency virus, hepatitis C virus) 등이 폐고혈압의 발생과 연관되어(associ-

ated) 알려져 있으나³, 이들 질환에서 폐고혈압의 발병기전은 알려져 있지 않으며 또한 이때 발생한 폐고혈압이 원발성 폐고혈압과 같은 질환인지 또는 이차성 폐고혈압으로 분류되어야 하는지도 아직 확실히 규명된 바 없다. 1998년 세계보건기구(WHO) 주관 원발성 폐고혈압 심포지움에서는 이 질환의 위험 또는 관련인자를 정리하여 보고하였다(Table 1).

발병기전

그간 사람과 동물을 대상으로 한 여러 연구를 통해 원발성 폐고혈압의 발생에 가장 중요한 일차적 역할을 하는 것은 폐동맥 내피세포(endothelial cell)로 알려졌다⁸. 폐동맥 내피세포는 prostacycline (PGI_2)과 nitric oxide (NO)를 생산하며 이들은 혈관확장, 항응고, 혈관평활근 성장억제 등의 기능을 가지고 있다. 이와 함께 폐동맥 내피세포는 혈관수축, 혈관평활근 성장 촉진의 기능을 가진 endothelin도 생산한다. 정상인에서는 서로 상반된 기능을 가진 이들 두 종류의 물질(PGI_2 , NO versus endothelin)이 평형상태를 유지하나 원발성 폐고혈압 환자에서의 폐동맥 내피세

포는 PGI_2 과 NO의 생산은 감소하고 endothelin의 생산은 증가하는 이른바 형질전환(phenotypic transformation)을 일으켜 혈관수축, 혈관구조 재형성(re-modeling)과 혈전증을 유발하고 이로인해 폐고혈압이 발생하는 것으로 추측된다⁹. 또한 원발성 폐고혈압에서 폐동맥내피세포는 단일클론성 증식을 해 특징적인 총상병변을 구성하기도 한다⁴. 이외에 thromboxane, 5-hydroxytryptamine 등 여러 성장인자들과 사이토카인들이 혈관구조 재형성에 관여할 것으로 주목받고 있다⁸. 폐고혈압 환자에서 특징적인 폐혈관의 변화 중 또 한가지는 중막비후(medial hypertrophy)이며, 혈관 평활근세포의 potassium channel 이상이 병리기전에 관여할 것으로 추측되고 있다¹⁰. 이외에 혈관 외막(adventitia)의 섬유모세포 증식도 폐혈관구조 재형성에 관여할 것으로 알려져 있다¹¹.

병리소견

원발성 폐고혈압은 병리학적으로 폐동맥병증(pulmonary arteriopathy), 폐정맥폐색성질환(pulmonary venoocclusive disease) 및 폐모세관혈관종증(pulmonary capillary hemangiomatosis)의 세가지로 분류한다. (ACCP consensus, 1993)

1) 폐동맥병증(pulmonary arteriopathy)

원발성 폐고혈압의 90% 이상을 차지하며 작은 근육형폐동맥(muscular pulmonary artery)의 변화가 주로 관찰된다. 병리소견은 특이하지 않고 다른 이차성 폐고혈압에서 보는 소견과 유사하다. 특징적으로 다른 이차성 폐고혈압에서와는 달리 총상병변이 흔히 관찰되나 드물게는 HIV 감염, schistosomiasis, CREST 증후군 및 선천성 심질환에 동반된 폐고혈압에서도 관찰되므로 총상병변의 존재로 원발성 폐고혈압을 진단할 수 없다. 총상병변은 직경 200-400 μm 의 작은 혈관이 큰 혈관으로부터 갈라져 나온 직후에 관찰되며 내피세포의 증식에 의해 혈관이 폐쇄되고 중



Fig. 1. Morphology of a plexiform lesion in primary pulmonary hypertension, showing prominent intravascular proliferating endothelial cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)(arrowheads)

식한 내피세포는 모세혈관과 같은 구조를 형성하고 그 내부에 적혈구가 관찰되기도 한다(Fig. 1)¹². 이러한 혈관구조의 여러 변화와 함께 혈관 내 혈전 형성도 흔히 관찰되는 소견이다. 결국 병리소견으로는 (1) 폐혈관 수축(medial hypertrophy), (2) 내피세포와 혈관 평활근세포의 증식을 동반한 혈관구조의 재형성 및 (3) 혈전증(thrombosis)에 의한 혈관의 폐쇄가 폐고혈압의 원인으로 관찰된다. 한편 혈관주위에 림프구와 단핵구 등 염증세포의 침윤이 유의하게 관찰되어 염증이 원발성 폐고혈압의 유발에 역할을 할 것으로 추측된다¹³.

2) 폐정맥폐색성질환(pulmonary venoocclusive disease)

원발성 폐고혈압의 10% 미만을 차지하는 드문 질환이며 병리학적으로 특징적인 소견을 보인다. 폐내 정맥과 세정맥(venule)에 광범위한 혈관 내피의 증식을 동반한 섬유화가 특징적이며, 일부에서 이러한 변화는 세동맥에서도 관찰되기도 한다. 병변의 위치가 주로 폐정맥계이므로 병이 진행하여 정맥계에 의미있는 폐쇄가 생길 경우 폐모세관폐기압(pulmonary capil-

lary wedge pressure)이 증가하기도 하며, 임상적으로 폐동맥병증과 감별이 어려우나 일부 환자에서 기좌호흡(orthopnea)을 호소하는 등 좌심실부전과 유사한 증상을 보이기도 한다. 원인은 알려진 바 없고 항암화학요법, 호르킨병 등과 관련하여 발병하기도 한다¹⁴.

3) 폐모세관혈관종증(pulmonary capillary hemangiomatosis)

원발성 폐고혈압증 아주 드문 질환으로 병리조직학적으로는 얇은 벽을 가진 혈관이 폐간질, 동맥 및 정맥혈관벽에 광범위하게 침윤하는 소견을 보인다. 임상상은 폐동맥병증 또는 폐정맥폐색성질환과 유사하며 중증 객혈을 동반하기도 한다¹⁵.

병태생리

원발성 폐고혈압에서 근본적인 혈액학적 장애는 폐혈관저항의 증가이다. 질병초기에는 폐혈관저항이 증가함에 따라 폐동맥압은 상승하고 심박출량에는 유의한 변화가 없다. 이후 폐혈관병변이 진행하고 폐혈관저항이 더욱 증가함에 따라 어느 수준까지는 심박출량의 변화없이 폐동맥압은 더욱 상승한다. 그러나 이후로 폐혈관저항의 증가가 더욱 진행하면 폐동맥압의 상승보다 심박출량의 감소가 유의하게 진행된다. 따라서 질환의 중한 정도나 경과를 판단하는데는 폐동맥압보다는 폐혈관저항 또는 심박출량이 유용한 지표로 이용된다. 질환의 초기에는 폐동맥수축이 폐혈관저항의 증가에 주로 관여하며 이런 경우 혈관확장제에 반응하여 폐동맥압의 감소를 보이기도 한다. 그러나 혈관병변이 진행함에 따라 혈관수축보다는 혈관구조 재형성이 혈관저항 증가의 주 기전이 되며 이때는 더 이상 혈관확장제에 반응하지 않는다. 폐모세관폐기압은 보통 정상이나, 질환의 말기에는 우심실압의 증가와 우심실확장에 의해 심실중격의 구조에 변화가 오고 이로 인해 좌심실 확장기충만압(diastolic filling pressure)이 증가하고 따라서 폐모세관폐기압이 상승하며 심할 경우

폐부종이 생기기도 한다. 원발성 폐고혈압에서 폐기능은 보통 정상이며 일부 환자에서는 경도의 제한성 환기장애나 폐확산능의 감소가 관찰되기도 한다. 저산소혈증은 흔히 관찰되는 소견이며 폐환기관류 불균형과 심박출량 감소에 따른 혼합정맥혈 산소분압의 감소가 그 기전으로 추측되고 있다. 난원공개존(patent foramen ovale)이 있는 경우 좌우단락(right to left shunt)이 저산소혈증에 기여하기도 한다. 호흡곤란 증상으로 인한 과환기에 의해 호흡성 알칼리증을 보이기도 한다. 운동시에 동맥혈 산소분압이 감소하는 것이 특징적이며 정상인에서와 달리 일회호흡용적(tidal volume)에 대한 사강용적(dead space volume)의 비가 운동시에 감소하지 않거나 오히려 증가하는 것이 특징적이다. 또한 운동시에 폐동맥압의 상승을 관찰할 수 있다.

진 단¹⁻³

원발성 폐고혈압은 알려진 원인없이 폐동맥압이 상승하는 질환으로 결국 이의 진단은 (1) 폐고혈압의 존재를 증명하고 (2) 폐고혈압을 일으키는 다른 알려진 원인들을 모두 제외함으로써 이루어진다. 폐고혈압은 심도관법으로 직접 폐동맥압을 측정해 증명할 수 있으며, 비 침습적으로 심초음파도를 이용해서도 폐동맥압을 추정할 수 있다. 한편 흉부 방사선사진 촬영이나 심전도에서 간접적으로 폐동맥고혈압을 시사하는 소견을 관찰할 수도 있으며 이학적 검사소견도 도움이 된다.

병력상 원발성 폐고혈압에 특이한 증상은 없다. 호흡곤란이 가장 흔한 증상이며 초기에는 운동시에만 호소하나 서서히 진행하여 결국 안정시에도 심한 호흡곤란을 호소한다. 증상의 시작에서 진단에 이르는 기간은 평균 2.5년으로 매우 늦은데 이는 증상이 서서히 진행되는 한편 다른 특이한 증상이나 징후가 동반되지 않아 임상가가 처음부터 의심하지 않으면 초기에 진단이 어렵기 때문이다¹⁶. 호흡곤란의 원인은 잘 알려져 있지 않으나 폐동맥압 상승에 의한 주폐동맥의 신장수

용기(stretch receptor) 자극 또는 심박출량의 감소 등이 그 기전으로 추측되고 있다. 호흡곤란의 정도와 폐동맥압과는 비례하지 않는다. 이외의 증상으로는 심박출량의 감소에 따른 피로, 실신과 우심실 허혈에 따른 협심증과 유사한 흉통 및 말초 부종, 객혈 등이 있다¹⁶.

이학적검사상 폐고혈압을 의심할 수 있는 여러 특징적인 소견들을 관찰할 수 있다. 제2심음이 항진되어 있거나 제3,4심음 및 삼첨판 또는 폐동맥판 잡음이 들릴 때 폐고혈압을 의심할 수 있다. 우심실양력(right ventricular lift)을 촉진할 수 있으며 경정맥압이 상승하고 간경정맥류류, 하지부종 및 복부팽창을 관찰할 수 있다. 심박출량 감소의 징후로 경정맥 맥압의 감소와 말초형의 청색증을 관찰할 수 있으며 심하면 저혈압을 나타낸다.

흉부 방사선사진은 주폐동맥의 음영이 증가하고 폐야(lung field)에는 이상이 없으며 심흉곽비가 증가하는 소견을 보인다. 약 6%에서는 정상 흉부방사선 소견을 보인다는 사실에 유의해야 한다. 폐정맥폐색성 질환이나 폐모세관혈관증의 경우에는 폐간질 음영의 증가를 관찰할 수도 있다. 심전도상 흔히 우심축변위 또는 우심비대의 소견을 보인다. 심초음파도는 폐고혈압을 객관적으로 증명할 수 있는 비침습적 진단법이며 선천성 심질환 등 심장이상에 의한 이차성 폐고혈압과의 감별에 중요한 검사이다. 일부 폐고혈압 환자에서 안정시에는 폐동맥압이 정상이나 운동시에 주로 폐동맥압이 상승하는 경우를 관찰할 수 있다. 이런 환자는 안정시에 시행한 심에코도로는 폐고혈압을 증명할 수 없으며 운동시에 심에코도를 시행하여야만 의미있는 폐고혈압을 관찰할 수 있다. 동맥혈가스분석 소견상 저산소혈증, 저탄산혈증 또는 폐확산능의 감소를 거의 모든 환자에서 관찰할 수 있다. 폐기능검사상 정도의 제한성환기장애를 보일 수 있다. 폐색성환기장애를 보일 경우 이차성 폐고혈압을 생각해야 한다. 운동폐기능검사는 흉부방사선, 심전도 및 심초음파도에서 모두 이상소견을 보이지 않는 일부 폐고혈압 환자에서 폐혈관질환을 시사하는 소견을 보이기도 해 잘 설명되지 않는 호흡곤란이 있을 경우 시행하면 도움이

된다. 폐관류주사소견은 만성폐색전증에 의한 폐고혈압과의 감별에 중요하다. 원발성 폐고혈압에서 폐관류주사소견은 정상이거나 multiple nonsegmental patchy 관류결손을 보이는 low probability (PIOPED 분류) 소견이며 이러한 관류결손을 보이는 경우 반드시 폐동맥조영술을 시행해야 한다. 반면 만성폐색전증(chronic thromboembolism)에 의한 폐고혈압에서 폐관류주사소견은 intermediate 또는 high probability (PIOPED 분류) 소견을 보인다. 만성폐색전증에 의한 폐고혈압은 혈전내막적출(thromboendarterectomy)로 완치될 수 있는 질환이므로 감별이 중요하다.

폐동맥조영술은 원발성 폐고혈압에서 pruned tree 소견을 보이는 외에 특징적인 소견이 없어 이의 진단에는 도움되지 않고 다만 만성폐색전증 또는 타카야수동맥염에 의한 폐동맥고혈압과의 감별을 위해 이용된다. 폐고혈압 환자에서 폐동맥조영술은 위험부담이 다르나 1mg 아트로핀으로 전처치하고, 적은 양의 low-osmolar, nonionic 조영제를 선택적으로 주사하며 시행할 경우 비교적 안전하게 시행할 수 있다.

심도관술은 폐고혈압의 여러 혈액학적 지표들을 측정하고 폐고혈압의 원인으로서 심내단락의 가능성을 감별하기위해 꼭 필요한 검사이다. 또한 원발성 폐고혈압의 치료 방침을 결정하기위해 단기작용 혈관확장제 투여후 혈액학적 변화의 측정에도 이용된다. 원발성 폐고혈압에서 폐모세관폐기압은 정상이며 증가된 소견을 보일 경우 폐정맥압 증가에 의한 이차성 폐고혈압이나(승모관협착 등) 폐정맥폐색성질환(pulmonary venoocclusive disease) 등을 감별하여야 한다. 원발성 폐고혈압의 말기에는 폐모세관폐기압이 증가할 수도 있다. 폐생검은 원발성 폐고혈압의 진단을 위해 필요하지는 않다.

원발성 폐고혈압은 이차성 폐고혈압의 원인이 되는 다음 질환들을 감별함으로써 진단할 수 있다(Fig. 2). (1) 호흡기질환: 흉부 방사선소견, 폐기능검사 및 동맥혈가스분석 소견으로 감별할 수 있다. (2) 심질환: 심초음파도와 심도관술로 감별할 수 있다. (3) 만성

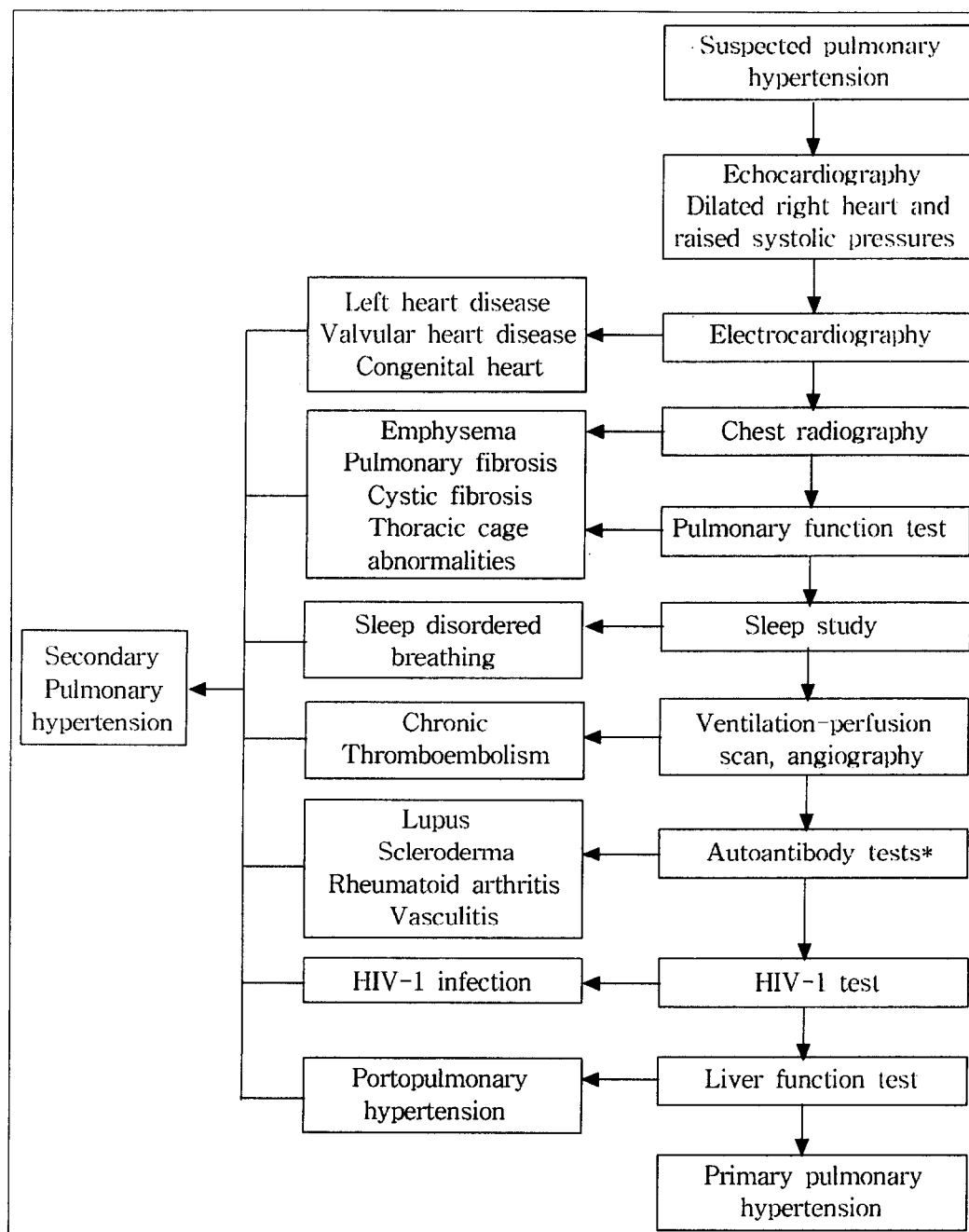


Fig. 2. Algorithm for investigation of suspected pulmonary hypertension : *Antinuclear antibody, antineutrophilic cytoplasmic antibody, rheumatoid factor.

Table 2. Diagnostic classification for pulmonary hypertension (WHO, 1998)

1. Pulmonary arterial hypertension
1.1 Primary pulmonary hypertension
(a) Sporadic
(b) Familial
1.2 Related to :
(a) Collagen vascular disease
(b) Congenital systemic to pulmonary shunts
(c) Portal hypertension
(d) HIV infection
(e) Drugs/toxins
(1) Anorexigens
(2) Other
(f) Persistent pulmonary hypertension of the newborn
(g) Other
2. Pulmonary venous hypertension
2.1 Left sided atrial or ventricular heart disease
2.2 Left sided valvular heart disease
2.3 Extrinsic compression of central pulmonary veins
(a) Fibrosing mediastinitis
(b) Adenopathy/tumours
2.4 Pulmonary veno-occlusive disease
2.5 Other
3. Pulmonary hypertension associated with disorders of the respiratory system and/or hypoxemia
3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
3.2 Interstitial lung disease
3.3 Sleep disordered breathing
3.4 Alveolar hypoventilation disorders
3.5 Chronic exposure to high altitude
3.6 Neonatal lung disease
3.7 Alveolar-capillary dysplasia
3.8 Other
4. Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease
4.1 Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries
4.2 Obstruction of distal pulmonary arteries
(a) Pulmonary embolism (thrombus, tumor, ova and/or parasites, foreign material)
(b) In-situ thrombosis
(c) Sickle cell disease
5. Pulmonary hypertension due to disorders directly affecting the pulmonary vasculature
5.1 Inflammatory
(a) Schistosomiasis
(b) Sarcoidosis
(c) Other
5.2 Pulmonary Capillary hemangiomatosis

폐색전증과 폐동맥 혈관염 : 폐관류주사와 폐동맥조영술로 감별할 수 있다. 중요한 사실은 이차성 폐고혈압의 경우 원인질환은 경도(mild degree)라 하더라도 심한 폐고혈압을 유발할 수 있다는 것이다. 이차성 폐고혈압은 원인질환을 치료함으로써 호전될 수 있으므로 단순히 원인질환이 경도라해서 원발성 폐고혈압으로 진단해서는 안된다. 경도의 만성폐색성폐질환, 작은 심내단락, 경도의 승모판협착 및 허혈성 심질환도 심한 폐고혈압을 일으킬 수 있다. 1998년 세계보건기구(WHO) 주관 원발성 폐고혈압 심포지움에서는 이 질환의 진단적 분류를 정리하여 보고하였다(Table 2).

자연경과(natural history)¹⁶

대부분의 환자가 초기에는 진단되지 않아 자세한 자연경과는 알려져 있지 않다. 진단시점부터 생존기간의 중앙값은 2.6년이며 functional class가 생존기간의 중요한 예측지표로 functional class 2-3인 환자들의 평균 생존기간이 3.5년인데 반해 functional class 4인 환자들의 평균 생존기간은 6개월에 불과하다. 이외에 우심방압이 15mmHg 이상이거나 심박출계수가 2 (L/min)/m²인 경우 예후가 나쁘다. 주 사망원인은 우심실부전과 급사(sudden death)이다. 급사의 원인은 부정맥, 급성 폐색전증, 심근경색증 및 대량폐출혈 등이며 대부분 질환의 말기에 발생한다.

치료(Fig. 3)¹⁻³

1) 일반적인 주의사항

원발성 폐고혈압 환자에서는 운동시에 폐혈관저항이 급격히 상승하므로 신체적 스트레스를 유발하는 활동은 줄이거나 피하는 것이 좋다. 또한 폐혈관저항을 증가시킬 수 있는 여러 상황들, 즉 담배연기, 높은고도(high altitude) 등에 노출을 피하고 심박출량을 감소시킬 수 있는 barbiturate 등의 복용은 삼가야 한다.

임신중에는 폐고혈압이 악화될 수 있으며 일부환자는 임신중에 처음 증상을 나타내기도 한다. 따라서 원발성 폐고혈압 환자는 피임하는 것이 원칙이며 이때 경구피임제는 사용을 금한다. 원발성 폐고혈압 환자가 임신했을 경우에는 인공유산술을 유도하는 것이 원칙이다.

2) 혈관확장제

원발성 폐고혈압에서 폐혈관저항 증가의 기전은 혈관수축, 혈관구조 재형성 및 혈관내 혈전형성이며 이들이 각각 기여하는 비는 환자마다 다르다. 즉 혈관수축이 주 기전인 환자에서 혈관이완제는 좋은 효과가 있으나 혈관구조 재형성이나 혈전생성이 주 기전인 경우 혈관확장제의 효과는 기대하기 어렵고 오히려 전신동맥압을 저하시켜 속, 심근허혈, 저산소증 및 급사 등의 부작용을 유발할 수 있다. 따라서 혈관확장제는 모든 환자에게 일률적으로 투여할 수는 없으며, 심각한 부작용 없이 유의한 폐혈관저항의 감소 효과를 얻을 수 있는 환자를 미리 가려내야 한다. 이런 환자들을 가려내기 위해 시행하는 것이 단기작용 혈관확장제를 이용한 단기작용 약물검사(acute drug testing)이다. 단기작용 혈관확장제의 장점은 단시간에 혈관확장제의 효과를 검증할 수 있고 약리작용 기간이 짧아 심각한 부작용의 위험이 적다는 점이다. 단기작용 약물검사에서 혈관확장제에 유의한 반응이 있었던 환자는 경구 혈관확장제로 다시 혈관저항 감소효과를 검증한 다음 유의한 효과가 있는 환자에 한해 장기간 경구투여를 한다. 전체 환자중 약 50-60%가 단기작용 혈관확장제에 대해 유의한 반응을 보이고 이들 환자의 약 50% 정도가 경구 혈관확장제에 유의한 반응을 보인다.

(1) 단기작용 약물검사(acute drug testing)¹⁷

심도관술로 혈액학적 지표를 측정한 후 단기작용 혈관확장제를 정맥내로 투여하며 폐동맥압, 폐혈관저항의 변화를 측정한다. 심박출량의 감소 없이 폐동맥압이

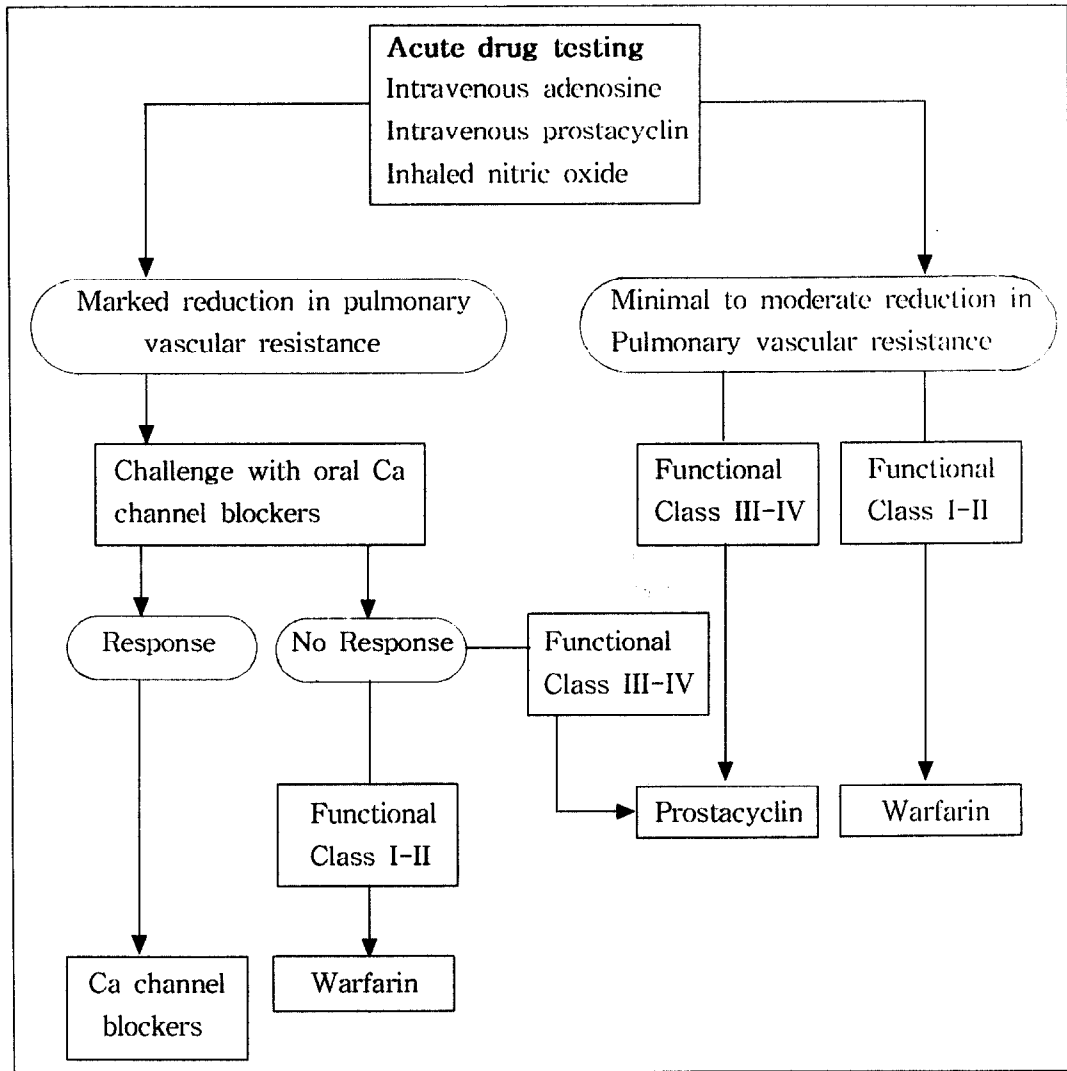


Fig. 3. An algorithm for the evaluation and drug treatment of a patient with primary pulmonary hypertension.

10 mm Hg 이상 감소하면 유의한 효과가 있다고 판단한다. 일부 환자에서 폐동맥압의 변화없이 폐혈관저항만 감소하는 데 이들은 경구 혈관확장제 장기 투여 후의 경과가 전자에 비해 좋지 않다고 알려져 있다. 검사중 수축기 전심동맥압이 90mmHg 미만으로 감소하거나 심박출량이 10% 이상 감소하는 경우 또는 우심방압이 20% 이상 증가하거나 환자가 견디기 어

려운 기타 증상이 생길 경우 검사를 중단한다. 검사에 이용되는 단기작용 혈관확장제로 adenosine 또는 prostacyclin을 정주하거나 산화질소(nitric oxide, NO) 흡입방법을 사용하며 각 약제의 효과는 서로 비슷하다(Table 3). 일산화질소의 경우 흡입방법을 사용하기 때문에 다른 약제에 비해 전신 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. Adenosine은 50 (ug/kg)/

Table 3. Dose ranges, routes of administration, and half-lives of the most frequently used vasodilators in patients with primary pulmonary hypertension

DRUG	ROUTE	DOSE RANGE	HALF-LIFE
Epoprostenol*	Intravenous	2-20 ng/kg of body weight/min	3-5 min
Adenosine	Intravenous	50-200 μ g/kg of body weight/min	5-10 sec
Nitric oxide	Inhaled	5-80 ppm	15-30 sec
Nifedipine†	Oral	30-240 mg/day	2-5 hr
Diltiazem†	Oral	120-900 mg/day	2-4.5 hr

*The dose range shown is for a short-term infusion ; the dose range for long-term infusions often exceeds 100 to 150 ng per kilogram per minute.

†The half-life shown refers to conventional preparations ; sustained release preparations may be administered once daily.

min의 속도로 지속성정주하며 매 2분마다 용량을 증가시킨다. Prostacyclin은 2 (ng/kg)/min의 속도로 지속성정주하며 매 30분마다 용량을 증가시킨다. 산화질소는 5 ppm부터 시작하여 수분간격으로 증량시켜가며 최대효과가 있을때까지 흡입시킨다. 대부분의 환자에서 10 ppm에 최대 효과를 나타낸다.

(2) 경구 혈관확장제 투여¹⁸

단기작용 약물검사에서 유의한 반응을 보였던 환자의 약 50%에서만 경구 혈관확장제 투여로 유의한 폐동맥압 및 폐혈관저항의 감소를 유도할 수 있다. 따라서 단기작용 약물검사후 유의한 반응을 보인 환자를 대상으로 경구 혈관확장제에 대한 반응을 검사 하여야한다. 단기작용 혈관확장제와는 달리 경구 혈관확장제는 투여에 따른 부작용의 위험이 많고, 유의한 반응을 얻기 위해서는 많은 용량을 필요로 하므로 혈액학 지표를 관찰하며 투여후 변화를 측정한다. 칼슘통로차단약물인 nifedipine 또는 diltiazem 이 주로 사용되며 nifedipine 10-20 mg (diltiazem 30-60 mg)을 30분 간격으로 투여하며 반응을 검사한다. 검사중단은 단기작용 약물검사에서와 같이 nifedipine 240 mg, diltiazem 900 mg을 최고 용량으로 한다. 유의한 반응을 보인 총 용량의 반을 일회 투여량으로 일일 3-4회 투여한다. 통상 nifedipine은 일일 120-240 mg,

diltiazem 은 일일 540-900 mg 투여한다. 경구 혈관확장제에 반응하지 않았던 환자들의 5년 생존률이 55%인 반면 경구 혈관확장제에 유의한 반응을 보인 환자들의 치료후 5년 생존률은 94%로 유의하게 증가하였다. 또한 이들에게서 치료후 증상이 호전되고 우심실비대가 감소함을 관찰할 수 있다.

(3) 혈관확장제 부작용

혈관확장제 투여후 폐혈관저항은 감소하나 폐동맥압의 감소없이 심박출량이 증가하는 경우 우심실의 작업부하(workload)가 증가해 우심부전을 더욱 빨리 초래하게 된다. 전신 동맥압의 감소가 심할 경우 관상동맥 혈류는 감소하고 이로 인해 우심실 허혈이 생기며 급사할 수 있다.

3) 프로스타시클린(prostacyclin)

경구 혈관확장제가 원발성 폐고혈압의 좋은 치료제인 것은 사실이나 이 치료의 대상은 전체 환자의 25-30%에 불과하며 나머지 65-70% 환자의 유일한 치료법은 폐이식술 뿐이었다. 그러나 프로스타시클린이 소개된 최근 수년간 원발성 폐고혈압 환자의 치료 개념과 그 치료 성적에는 많은 변화가 있었다. 프로스타시클린은 원발성 폐고혈압 환자에서 증상을 호전시키고

운동능력을 향상시키며 생존률을 증가시킨다¹⁹. 이러한 효과는 혈관확장제에의 반응이 없는 환자에서도 관찰된다. 따라서 프로스타시클린의 작용기전은 단순히 혈관확장 효과만은 아니며 혈관 구성세포에 대한 성장 억제작용과 항응고작용등이 그 기전으로 추측되고 있다. 현재 통용되는 투여방법은 지속적정주이며 속성내성(tachyphylaxis)이 빨리 나타나 지속적인 용량의 감시가 필요하고 값이 비싸 모든 환자가 대상이 되지는 않는다. 현재 통용되는 치료 적응은 통상적인 치료에 반응하지 않고 functional class 3-4인 환자를 대상으로 한다. 프로스타시클린의 부작용은 홍조(flushing), 하악부 동통(jaw pain)과 설사 등이며 대부분의 환자에서 별 문제가 되지는 않는다. 최근에는 경구(beraprost), 피하 또는 흡입 투여할 수 있는 프로스타시클린 제제가 개발되어 좋은 효과를 보인다는 보고들이 일부 알려져 있어 앞으로 보다 많은 환자에 투여가 가능 할 것으로 보인다²⁰⁻²². 유의해야할 점은 폐정맥색소성질환 환자에서는 프로스타시클린 사용시 심한 폐부종을 유발하고 사망에 이를 수 있어 치료에 이용하지 않는다²³.

4) 항응고제¹⁸

혈전증(thrombosis)은 원발성 폐고혈압에서 폐혈관 내 흔히 관찰되는 소견이다. 와파린 투여는 원발성 폐고혈압 환자의 생존률을 증가시킨다고 알려져 모든 환자는 항응고치료의 적응이 된다. 그러나 와파린 투여가 증상을 호전시키거나 이미 진행된 병을 회귀(regression) 시키지는 않는다고 알려져 있다. 와파린 투여 후 INR은 1.5-2.5로 유지한다.

5) 이뇨제

이뇨제의 사용은 호흡곤란의 증상과 부종을 완화 시킬 수 있으며 특히 삼첨판 역류가 있는 환자에서 우심실 용적과부하(volume overload)를 감소시키는데 유용하다.

6) 폐이식술²⁴

과거 원발성 폐고혈압의 치료는 폐이식술이 유일한 방법이었으나 프로스타시클린에 의한 좋은 치료 성적이 알려진 후 폐이식의 적응은 프로스타시클린 투여에도 불구하고 호전되지 않거나 악화되는 우심실 부전이 있는 환자로 제한 되었다. 이식후 2년 생존률은 60% 정도이다.

7) 기 타

지속적인(continuous) 산화질소 흡입치료는 신생아 폐고혈압(neonatal pulmonary hypertension)에서는 이미 널리 이용되고 있으며 원발성 폐고혈압 환자에서도 증상을 호전시키고 운동능력을 향상시키며 혈액학적 지표를 향상시킨다는 보고들이 발표되고 있어 추시를 요한다. 이외에 경구 thromboxane receptor blocker/synthase inhibitor와 endothelin 수용체 길항제 등이 임상 실험중이다. 최근 심방절개술(atrial septostomy) 이 우심실 후부하(afterload)를 줄이는데 유용하다는 보고들이 있어 이에 대해서도 추시가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Gaine S, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998;352(9129):719-25.
2. Rubin LJ. Current Concepts : Primary Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 1997;336(2):111-7.
3. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. Thorax 1999;54(12):1107-18.
4. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. J Clin Invest 1998;101(5):927-34.

5. Lloyd JE, Primm RK, Newman JH. Family primary hypertension: Clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:194-7.
6. Morse JH, Jones AC, Barst RJ. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q 31-32. *Circulation* 1997;95:2603-6.
7. The international PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips III JA, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nature Genet* 2000 July (on-line Hot Paper).
8. Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995;8(12):2129-38.
9. Christman BW, McPherson CD, Newman JH. An imbalance between excretion of thromboxane and prostacyclin metabolised in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
10. Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M. Attenuated K⁺ (potassium) channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:726-7.
11. Das M, Hopkins D, Walchak S, Stenmark K. selective expansion of specific fibroblast subsets in the adventitia during the development of hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 161(3):A141, 2000 (abstract).
12. Tuder RM, Lee SD, Cool CC. Histopathology of pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(Suppl):1S-6S.
13. Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tuder RM. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1998;114(3 Suppl):225S-30S.
14. Veeraraghavan S, Koss MN, Sharma OP. Pulmonary veno-occlusive disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(5):310-3.
15. Eltorky MA, Headley AS, Winer-Muram H, Garrett HE Jr, Griffin JP. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic review. *Ann Thorac Surg* 1994;57(3):772-6.
16. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
17. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension: experience from the National Institutes of Health Registry on primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1623-30.
18. Rich S, Kaufman E, Levy PDS. The effects of high dose calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
19. Barst TRJ, Rubin LJ, Long WA. A comparison of continuous intravenous epoprostanol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
20. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-92.
21. Olschewski H, Walrmath D, Schermuly R. Aerosolised prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:20-4.

22. 안종준, 임병성, 심태선, 임채만, 고윤석, 김우성 등. 원발성 및 결체조직질환에 연관된 폐고혈압에서 Beraprost 장기 사용의 효과. 대한내과학회지 1999;57(suppl II):S141 (초록).
23. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. Chest 1998;113(1):237-40.
24. Nootens M, Friels S, Kaufman E. Timing of single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 1994;13: 276-81.
-