

심장과 혈관

Cardiovascular Update

폐동맥 고혈압



Topic 1
폐동맥 고혈압 Overview



Topic 2
특발성 폐동맥 고혈압



Topic 3
결체조직질환에 의한 폐동맥 고혈압

Topic 4
선천성 심장질환에서의 폐동맥 고혈압

Topic 5
폐동맥 고혈압의 약물 치료

유한이 고지혈증 치료의 확실한 방향을 제시합니다!



고지혈증 치료제

아토르바^정

- 지질 profile에 강력한 효과를 나타내며, LDL-C 목표수치에 빠르게 도달합니다.
- 심혈관계 질환 발생 감소에 대한 유효성이 입증되었습니다.
- 동반질환을 가진 환자에서도 일관된 유효성을 나타냅니다.
- 스타틴계 약물 중 유일하게 10mg, 20mg에서 만10~17세 소아 안전성을 입증받았습니다.
- 뛰어난 내약성과 안전성을 나타냅니다.
- 전세계 1억명 이상의 환자가 복용한 풍부한 임상경험이 있습니다.
- 경제적인 약가로 환자의 부담을 줄여줍니다.



단일 요법 보다 더 강력한 지속적인 혈압 조절을 위한 새로운 선택^{1,2}



트윈스타[®]는

심혈관 보호 효과에 대한 적응증을 획득한 유일한 ARB 제제인 텔미사르탄³과 강력한 혈압 강하 효과가 입증된 CCB 제제인 암로디핀 병용제제(Fixed-Dose Combination)로 ARB, CCB 단일요법에 비해 더 강력한 혈압 강하 효과를 보여줍니다.¹

- 강력한 24시간 혈압 조절 효과를 나타냈습니다.²
- 트윈스타의 주성분인 텔미사르탄은 심혈관 질환 위험 감소 효과가 입증된 유일한 ARB제제입니다.³
- 암로디핀 단독요법보다 낮은 Peripheral Edema 발생율을 보였습니다.¹

TWYNSTA[®]
TELMISARTAN + AMLODIPINE



References

1. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich) 2009; 11:1-7
2. Blood Press Monit 2010;15:205-212
3. Provided by KFDA (<http://ezdrug.kfda.go.kr>)

• 편집위원장

정남식 연세대학교 의과대학

• 편집위원 (가나다 순)

고재기 전북대학교 의과대학
노영무 세종병원 심장내과
박성하 연세대학교 의과대학
손대원 서울대학교 의과대학
유규형 한림대학교 의과대학
윤호중 가톨릭대학교 의과대학
이해영 서울대학교 의과대학
임세중 연세대학교 의과대학
한주용 성균관대학교 의과대학

심장과 혈관

Cadiovascular Update

심장과 혈관은

새로운 임상지식, 증례를 통한 해설, 새로운 치료지침, 그리고 독자들이 원하는 분야의 임상적 주제를 다루어 개원의나 전공의의 교육에 도움을 주고자 발간되는 최신 의학정보지입니다.

심장과 혈관은

매호 주요 심혈관질환을 주제로 그에 따른 세부 토픽을 국내 전문의가 직접 집필하고 10명의 심장 전문의로 구성된 편집위원회의 감수를 거쳐 발행됩니다. 따라서 “심장과 혈관”은 심혈관질환에 대한 최신 지식의 정기적 전달로 지속적 의학교육 (Continuing Medical Education)과 정보 교류에 이바지하여 심혈관질환의 진료와 처치에 향상을 기하고자 합니다.

본지와 관련하여 기타 문의사항이나 건의사항이 있으시면 발행사인 엠엠케이 커뮤니케이션즈(주)로 연락하여 주시기 바랍니다.

발행사: 엠엠케이커뮤니케이션즈(주)

대표: 이영화

편집: 양관재, 남대영 / 디자인: 홍선경, 주은주

발행일: 2014년 3월 30일

서울시 강남구 논현로 523 노바빌딩 3층

전화: 02-2007-5400 / 팩스: 02-3452-5984

e-mail : inquiry@mmk.co.kr / http://www.mmk.co.kr



“폐동맥 고혈압의 진단과 치료 및 환자의 퇴원 후 관리에 대해 살펴보았습니다”

권두언

폐동맥 고혈압은 심장에서 폐로 혈액을 공급하는 폐동맥의 혈압이 높아져 폐의 혈액순환이 나빠지는 질환입니다. 최근 폐동맥 고혈압의 병태생리, 유전학, 혈관생물학에 대한 연구가 괄목하게 진행되었고, 이를 계기로 내과적 약물 치료의 발전을 통해 임상적 결과도 크게 향상되었습니다.

이에 이번 호에서는 ‘폐동맥 고혈압’에 대해 살펴보았습니다.

폐동맥 고혈압은 우심실 기능 장애와 사망을 유발하는 질환군으로서 환자가 드물고 진단이 어려운 대표적인 희귀 질환(orphan disease)입니다. 최근 질병관리본부 용역 조사에 따르면 50% 이상의 환자들이 증상의 발생부터 진단까지 2년이 넘는 기간이 소요되는 것으로 나타났습니다. 폐동맥 고혈압에 대한 일반인은 물론 의료진의 인식 확산이 필요한 시점입니다.

원인을 알 수 없는 특발성 폐동맥 고혈압과 2차성 폐동맥 고혈압 중 가장 흔한 질환인 결체조직질환에 대해 살펴보았으며, 각 질환의 유병률 및 치료 방법에 대해 살펴보았습니다.

폐동맥 고혈압을 동반한 선천성 심장질환은 적절한 시간 내에 치료하지 않으면 비가역적인 상태로 악화되므로 조기에 수술 혹은 시술을 통해 교정해야 합니다. 선천성 심장질환에 동반된 폐동맥 고혈압의 병리 기전, 진단, 임상 증례, 합병증 및 치료에 대해 알아보았습니다.

또한 최근 폐동맥 고혈압의 병태생리에 대한 이해의 폭이 넓어짐에 따라 새로운 치료 약제들이 개발되면서 주목받고 있으며, 이에 대해 소개하였습니다.

이번 호에서 살펴본 폐동맥 고혈압에 대한 내용이 선생님의 실제 임상 진료에 많은 도움이 될 수 있기를 바랍니다.

편집위원장 정 남 식



Contents

Topic 1. 폐동맥 고혈압 Overview	8
장혁재 / 연세의대 심장내과	
Topic 2. 특발성 폐동맥 고혈압	14
정해익 / 가톨릭의대 심장내과	
Topic 3. 결체조직질환에 의한 폐동맥 고혈압	19
정욱진 / 가천의대 심장내과	
Topic 4. 선천성 심장질환에서의 폐동맥 고혈압	25
김수진 / 건국의대 소아청소년과	
Topic 5. 폐동맥 고혈압의 약물 치료	31
김용진 / 서울의대 순환기내과	
Medical History	37
예병일 / 연세원주의대	



TOPIC 1. 폐동맥 고혈압 Overview

장혁재 | 연세의대 심장내과

폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)은 폐순환계 중 폐모세혈관 전부위 폐혈관에서 일차적인 문제에서 기인하여 폐혈관 저항이 점차적으로 증가되고 우심실 기능 장애와 사망을 유발하는 일련의 질환군으로, 환자가 드물고 진단이 어려운 희귀 질환(orphan disease)의 대표적 질환이다. 폐고혈압은 단순히 혈액학적으로 안정 시 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이상으로 증가되어 있는 상태로 정의되나, 흔히 폐고혈압(pulmonary hypertension, PH)이란 용어는 좁은 의미에서 폐동맥 고혈압을 지칭하는 용어로 사용되기도 한다.

폐동맥 고혈압의 유병률은 여러 나라에서 시행된 등록 연구 결과에 따르면 성인 백만 명당 15~52명, 연간 발병률은 성인 백만 명 당 2.4~7.6명으로 추정된다. 또한 아직까지 진단 당시 일상 생활이 불가능한 정도인 NYHA (New York Heart Association) functional class 3기나 4기인 환자가 대부분이며, 최근 우리나라에서 시행된 질병관리본부 용역조사에 따르면 50% 이상의 환자들이 증상의 발생으로부터 진단까지 평균 3곳 이상의 병원을 거치고, 진단까지 2년이 넘는 기간이 소요되는 등 관련 질환에 대한 일반인은 물론 의료진에 인식 확산 또한 중요하다.

폐동맥 고혈압은 초기에는 증상이 없으며 질병이 진행함에 따라 점차적으로 운동 시 호흡곤란, 피로, 실신 등의 증상을 호소하고 이러한 증상들은 활동에 따른 심박출량 증가가 적절히 이루어지지 못해 발생하지만 해당 질환에 국한된 특징적인 증상이 아니기 때문에 진단이 늦어지는 원인이 된다. 가장 대표적인

증상은 운동 시 호흡곤란이나, 일부 환자에서는 관상동맥이 정상임에도 불구하고 협심증과 유사한 증상을 호소하거나, 전신 쇠약감이나 복부 팽만의 증상을 호소하기도 한다.

분류

폐고혈압은 과거에는 특정 원인 질환과 관련되어 발생하는 이차성(secondary) 폐고혈압과 폐고혈압을 유발한다고 알려진 모든 원인 질환을 배제한 후 폐순환계를 선택적으로 침범하는 특발성 고혈압성 혈관병증(idiopathic hypertensive vasculopathy)을 지칭하는 일차성(primary) 폐고혈압으로 나뉘어 기술되어 왔다.

최근 유전성(heritable) 폐고혈압을 유발하는 유전인자의 규명, 새로운 약물 치료 및 수술적 치료 방법의 발달 등이 이루어짐에 따라 폐고혈압을 새롭게 분류해야 할 필요성이 대두되었고, 이에 2008년 미국 Dana Point에서 개최된 4차 세계폐동맥 고혈압심포지움에서 기존 분류를 일부 변형한 새로운 분류 체계가 제안되어 현재까지 보편적으로 사용되고 있으며, 2013년 제5차 심포지움에서도 큰 틀이 변경되지는 않았다.

요약하면 현재 사용되는 분류 체계에 따라 폐고혈압은 크게 폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension, Group 1)과 다른 원인에 의해 발생한 폐고혈압(Group 2-5)로 분류된다. 폐동맥 고혈압은 다시 특발성 폐동맥 고혈압(idiopathic PAH, 기존의 일차성 폐고혈압)과 유전성(heritable) 폐동맥

고혈압, 약물 관련 폐동맥 고혈압, 기타 질병 관련 폐동맥 고혈압으로 분류된다(표 1).

유병률과 병태생리

폐동맥 고혈압 환자의 성비는 문맥 고혈압(portal hypertension), HIV infection에 의한 경우를 제외한 대부분의 경우 여성에서 더 높은(1.9:1) 성향을 보이며, 유전성(heritable), 선천성 심장질환(congenital heart disease)에 의한 경우 이른 나이에 발생하지만, 전체적으로는 40-60세에서 가장 호발한다.

특발성 폐동맥 고혈압의 빈도는 백만 명당 5.9명으로 추정되

고, 과거와 달리 40-60세 연령군에서 가장 호발하지만 여전히 매우 드문 질환이다. 반면 50세 이상 연령군에서 폐고혈압 전 체로는 관상동맥질환과 고혈압성 심장질환에 이어 우심실 기능 부전을 유발하는 세 번째로 흔한 심장질환이다.

특발성 폐동맥 고혈압 환자의 경우 최근 폐동맥 고혈압에 대한 직접적인 특이 약제가 개발되기 전까지는 진단된 시점부터의 사망 시까지의 평균 생존 기간이 2.8년으로 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 왔다. 최근 개발된 폐동맥 고혈압에 대한 치료제 사용 이후 그 예후가 개선되었을 것으로 기대되고 있으나, 명확한 장기 예후 개선 효과는 아직까지 규명되지 않았다.

현재까지 폐동맥 고혈압의 병태생리에 관여하는 것으로 알려

표 1. 2008년 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension (Dana Point, 2008)에서 제시된 폐고혈압의 분류 체계

<p>1. Pulmonary arterial hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopathic PAH • Heritable <ul style="list-style-type: none"> BMPR2 ALK1, endoglin unknown • Drugs and toxins induced • Associated with: <ul style="list-style-type: none"> - Connective tissue diseases - HIV infection - Portal hypertension - systemic to pulmonary shunts - Schistosomiasis - Chronic hemolytic anemia 	<p>3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronic obstructive pulmonary disease • Interstitial lung disease • Sleep-disordered breathing • Chronic exposure to high altitude • Broncho pulmonary dysplasia (BPD) • Developmental abnormalities
<p>1' Pulm, veno-occlusive disease (PVO) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)</p>	<p>4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)</p>
<p>2. Pulmonary hypertension due to left heart disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systolic dysfunction • Diastolic dysfunction • Valvular disease 	<p>5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematologic disorders <ul style="list-style-type: none"> <i>Myeloproliferative disorders; splenectomy</i> • Systemic disorders <ul style="list-style-type: none"> <i>Vasculitis sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell Histiocytosis LAM, neurofibromatosis</i> • Metabolic disorders <ul style="list-style-type: none"> <i>Glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders</i> • Congenital heart disease <ul style="list-style-type: none"> <i>Other than systemic to pulmonary shunt</i> • Others : <i>Obstruction by tumours, fibrosingmediastinitis, chronic renal failure on dialysis</i>
<p>ALK-1: activin receptor-like kinase 1 gene, APAH: associated pulmonary arterial hypertension, BMPR2: bone morphogenetic protein receptor, type 2; HIV, human immunodeficiency virus, PAH: pulmonary arterial hypertension</p>	

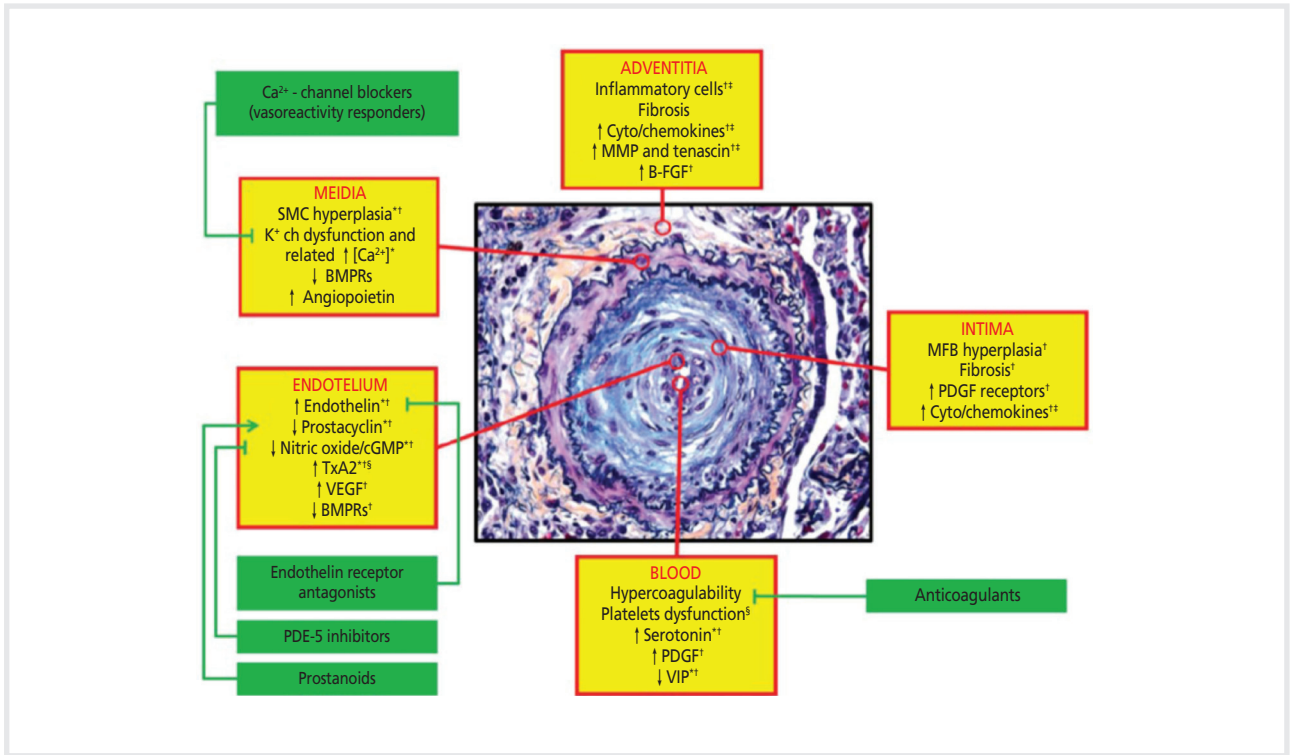


그림 1. 폐동맥 고혈압의 분자학적 기전과 이를 표적으로 하는 약제들

*Vasoconstriction: †Proliferation/migration: ††Inflammation: §Thrombosis

B-FGF: basic fibroblast growth factor, BMPR: bone morphogenetic protein receptor, [Ca²⁺]: intracellular calcium concentration, K⁺ch: membrane potassium channels, MFB: myofibroblasts, MMP: matrix metalloproteinases, PDE-5: phosphodiesterase type 5, PDGF: platelet-derived growth factor, SMC: smooth muscle cells, TxA2: thromboxane A2, VEGF: vascular endothelial growth factor, VIP: vasoactive intestinal peptide

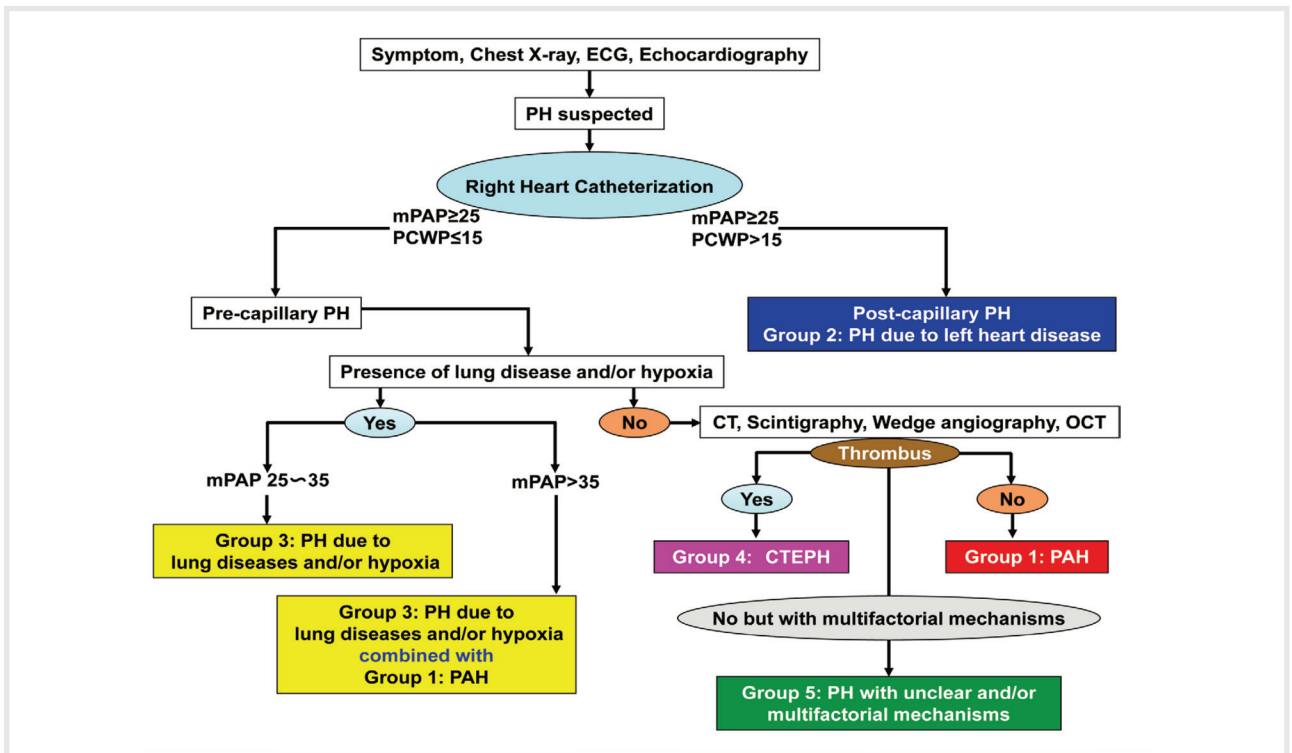


그림 2. 폐고혈압의 진단과 분류

CT: computed tomography, CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, ECG: electrocardiogram, mPAP: mean pulmonary arterial pressure, OCT: optical coherence tomography, PAH: pulmonary arterial hypertension, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, PH: pulmonary hypertension

진 분자학적 기전은 일산화질소(nitric oxide, NO) 경로, endothelin 경로, 프로스타사이클린(prostacyclin) 경로의 세 가지로 구분되며, 각각의 기전을 표적으로 한 다양한 약물이 개발되고 있다(그림 1).

진단

폐동맥 고혈압은 운동 시 또는 휴식 시에 발생하는 숨찬 증상과 쉽게 피로해지는 증상 등 비특이적인 증상으로 시작되기 때문에 진단을 위해 의료진은 환자의 증상이 통상적 진단에 합당하지 않을 경우 해당 질환을 의심해 보는 것이 필요하다.

폐동맥 고혈압의 검진, 발견 및 진단과 관련된 임상 진료 지침은 가족력 또는 임상적 증상에 기초해 폐동맥 고혈압의 가능성이 의심되는 환자에서 다소 복잡한 단계적 절차를 포함하고

있으나, 기본적으로 폐동맥 고혈압의 확진은 우심도자술(right heart catheterization)을 통한 폐혈관계 혈류역학 평가에 의해 이루어진다(그림 2).

치료

폐동맥 고혈압의 치료는 크게 통상적 치료 방법과 폐동맥 고혈압 특이 약물 치료로 대별된다.

통상적 치료 방법에는 칼슘차단제, 이노제, digoxin, 항응고제, 산소 치료 등이 포함된다. 칼슘차단제는 1980년대 중반부터 특발성 폐동맥 고혈압의 치료에 사용되어 왔으며, 혈관반응성 검사에서 유의한 반응을 보인 환자들에서 고용량의 칼슘차단제를 5년간 투약한 경우 생존율은 94%로 혈관반응성 검사에서 반응성이 없었던 환자의 38%에 비해 의미있게 생존율이 개

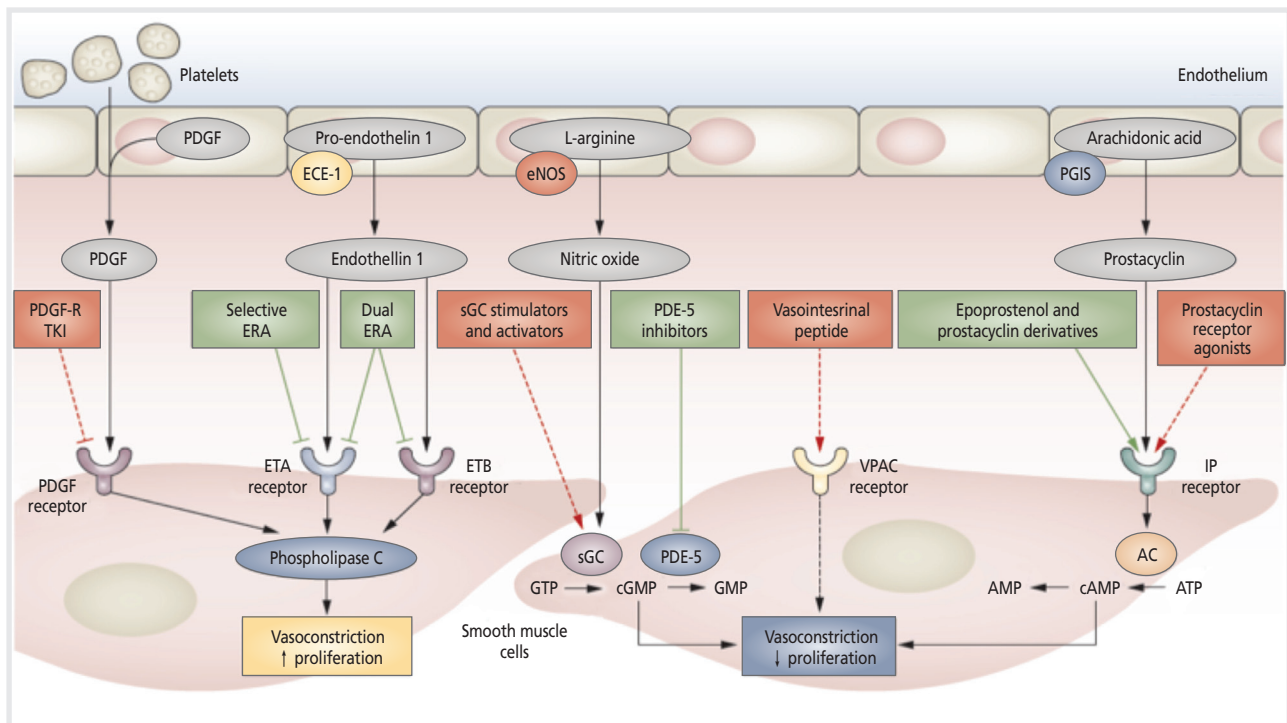


그림 3. 폐동맥 고혈압의 치료 표적 및 약제

AC: adenylate cyclase, cAMP: cyclic AMP, cGMP: cyclic GMP, ECE-1: endothelin converting enzyme 1, eNOS: endothelial nitric oxide synthase, ETA: endothelin receptor type A, ETB: endothelin receptor type B, ERA: endothelin receptor antagonists, IP: prostaglandin I₂, PDE-5: phosphodiesterase type 5, PDGF: platelet derived growth factor, PDGF-R TKI: PDGF receptor tyrosine kinase inhibitors, PGIS: prostaglandin I synthase, sGC: soluble guanylate cyclase, VPAC: vasointestinal peptide receptor

선되었다는 연구 결과가 발표된 바 있다. 이노제는 다른 심부전 환자에서와 마찬가지로 폐고혈압 환자의 증상을 완화시키는데 매우 효과적이며, digoxin 역시 폐동맥 고혈압에 의한 우심실 부전의 혈액학적 장애를 호전시킨다. 그러나 이러한 통상적 치료법은 생존율에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.

1990년대 후반부터 폐동맥 고혈압 특이 약제들이 개발되어 현재 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받아 폐동맥 고혈압 치료제로 사용되고 있는 약제로는 약 12가지가 있다. 이들 약제들은 현재까지 알려진 폐동맥 고혈압 발병의 각각 세 가지 분자학적 기전 - NO 경로, endothelin 경로, 프로스타사이클린(prostacyclin) 경로 - 중 하나를 표적으로 한다. 대표적인 약제로는 프로스타사이클린 유사제제(prostacyclin analogue)인 epoprostenol, iloprost, treprostinil과 ERA (endothelin 수용체 길항제)인 bosentan, ambrisentan, 그리고 phosphodiesterases type 5 inhibitor인 sildenafil 등을 들 수 있다(그림 3).

이러한 폐동맥 고혈압 특이 약제의 등장에 힘입어 최근 진행된 두 개의 대규모 폐동맥 고혈압 등록사업(REVEAL study, French registry)에서 폐동맥 고혈압의 사망률은 기존 NIH registry에 비해 현저히 낮은 수준으로 보고되었다. 그러나 특히 대규모 임상 시험을 통해 생존율을 향상시키는 것으로 입증된 약제는 현재까지 epoprostenol 한 가지뿐이다. 따라서 폐동맥 고혈압 환자에서 가장 최적의 치료 전략을 찾아내기 위한 연구는 현재 진행형이다.

결론

폐동맥 고혈압은 폐동맥 압력의 상승과 호흡곤란, 흉통, 실신과 같은 증상에 의해 특징지을 수 있으며, 적절한 진단과 치료가 이루어지지 않을 경우 우심부전이 발생하고, 사망률이 매우 높은 대표적인 희귀 난치성 질환이다. 지난 십여 년간 폐고혈압 분야에 주목할 만한 의학적 발전을 통해 폐동맥 고혈압의 병

태생리에 대해 많은 이해를 하게 되었으며, 새로운 분류 체계를 통해 진단과 연구가 보다 용이하게 되었다. 최근 분자생물학적 기전들이 알려지면서 환자의 예후를 개선시킬 수 있는 여러 신약들이 등장하였으나 아직까지 생존율을 향상시킬 수 있는지 여부는 명확하지 않으며, 폐동맥 고혈압의 예후를 개선하기 위한 많은 연구는 현재 진행형이다.

참고문헌

1. Galic N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-2537.
2. Hatano S. and Strasser T. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973/edited by Shuichi Hatano and Toma Strasser. 1975.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023-1030.
4. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician* 2001;63(9):1789-1798.
5. Galic N, Torbicki A, Barst R, 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(24):2243-2278.
6. Galic N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31(17):2080-2086.
7. Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J* 2011;75(8):1801-1810.
8. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N*

Engl J Med 1992;327(2):76-81.

9. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012;21(123):8-18.
10. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, *et al.* Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36(3):549-555.
11. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, *et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334(5):296-301.
12. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, *et al.* Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(9):526-538.



TOPIC 2. 특발성 폐동맥 고혈압

정해익 | 가톨릭의대 심장내과

서론

특발성 폐동맥 고혈압(idiopathic pulmonary arterial hypertension)은 원인을 알 수 없는 폐동맥 고혈압 환자에게 붙여지는 진단이다. 그러나 임상 양상, 발생 연령, 진행 양상, 부검 소견 등을 보면 특발성 폐동맥 고혈압은 별개의 다른 질환군임을 알 수 있다. 특발성 폐동맥 고혈압은 산발성(sporadic)과 가족성(familial)이 있으며, 가족성의 유병률은 명확치는 않으나, 전체 특발성 폐동맥 고혈압 환자 중 최소 6% 이상의 비율을 차지하는 것으로 알려져 있다. 가족성 폐동맥 고혈압은 발생 연령이 다양하고, 유전자의 침투도(실제 표현형으로 발생할 확률)가 낮아서 10~20% 정도에서만 질병이 발생하게 된다. 따라서 폐동맥 고혈압이 있는 환자 가족 중 유전자를 물려 받아도 폐동맥 고혈압이 전혀 발생하지 않는 사람이 많다. 전반적으로 가족성 폐동맥 고혈압은 특발성 폐동맥 고혈압과 남녀 성비, 발생 연령, 자연경과 모두 유사하다.

가족성 폐동맥 고혈압은 불완전한 유전자 침투도로 세대를 건너뛰는 경우가 많고, 불완전한 발현으로 산발성 질환과 유사한 경우가 많아 가족성이라고 입증하기가 쉽지 않다. 유전 방식을 살펴보면 한 가족에서 최대 5세대까지 발생된 것으로 보아 상염색체 우성의 성질을 따르는 것을 알 수 있다. 대부분의 경우에 가족성 폐동맥 고혈압은 BMPR-2 (bone morphogenetic protein receptor type 2)의 돌연변이로 발생하게 되며, 임상적으로는 특발성 폐동맥 고혈압과 동일하다고 볼 수 있다.

병리생물학

폐동맥 고혈압의 병리생물학은 복잡하고 잘 알려져 있지 않다. 폐동맥 고혈압은 다음과 같은 특징을 보이는데, 내막세포 기능 장애, 폐동맥 평활근세포(smooth muscle cell)의 세포자멸사(apoptosis)와 증식(proliferation) 비율의 감소, 바깥층(adventitia)의 metalloprotease가 과도하게 활성화되어 바깥막이 두꺼워지는 특징들이 있다. 폐혈관 질환의 발생은 여러 가지 소인의 상호작용과 더불어 하나 이상의 유발 자극으로 발생하게 되며, 이는 “multiple-hit hypothesis”의 개념으로 볼 수 있다.

제 1군 폐동맥 고혈압의 경우 주로 작은 폐세동맥에 영향을 미치는 전혈관병의 형태를 보인다. 제 1군의 경우 내막 증식(intimal hyperplasia), 중간막 비대(medial hypertrophy), 바깥막 증식(adventitial proliferation), 혈전 형성, 다양한 염증반응, 열기모양병터(plexiform lesions)와 같은 다양한 동맥의 이상을 특징으로 한다. 환자들은 이 중 전부 혹은 일부의 병변을 보이게 되며, 병변의 분포는 광범위할 수도 있고, 국소적일 수도 있다.

폐동맥 고혈압에서 보이는 주요한 유전적 결함은 불완전한 침투도(20%)를 보이는 BMPR-2이며, 이 유전자의 결함이 유전성 폐동맥 고혈압의 약 70%에서 보이게 되나, 가족력이 없는 특발성 폐동맥 고혈압 환자에게서도 11~40% 정도 관찰된다. 드물게는 activin receptor-like kinase type 1, endoglin의

돌연변이도 관찰되는데, 이는 주로 유전성 출혈 모세혈관 확장증과 동반되어 나타나는 경우가 많다.

폐혈관 구조에서 혈관 작용성 매개체(vasoactive mediator)들의 생산과 대사에 불균형이 발생하는데 구체적으로는 혈관 확장과 항혈관 증식 성질이 있는 prostacyclin과 nitric oxide의 감소, 혈관 수축 작용이 있는 thromboxane과 endothelin의 증가 등이 있다. 폐동맥 고혈압에서 nitric oxide synthase의 감소는 nitric oxide를 감소시키고, 이어서 cyclic guanosine monophosphate 생산을 감소시킨다. Endothelin-1은 폐동맥 고혈압 발생에 관여하는 강력한 혈관 수축제이자 평활근세포 유사분열 촉진제이다. Prostacyclin synthase의 감소는 혈관 확장과 강력한 항증식 효과가 있는 prostacyclin I_2 생산을 감소시킨다.

만성적인 폐혈관 구조의 변화는 다른 종류의 폐동맥 고혈압에서도 나타난다. 좌심실 충만압의 만성적인 상승은 폐정맥계의 압력을 증가시키고, 폐동맥계의 혈관 수축을 유발하게 된다. 조직학적으로는 정맥들이 비정상적으로 두꺼워지고, 신생혈관내막(neointima)이 형성된다. 이차적인 변화로 동맥층의 중간막 비후가 발생하고 신생혈관내막이 두꺼워진다. 이러한 변화들은 좌심실 충만압을 낮추어주는 치료를 한다면 다시 가역적으로 변화될 수 있다.

폐실질 질환에서는 저산소증으로 인한 원위부 폐동맥 혈관들의 변화가 발생한다. 저산소증은 원위부 혈관들의 muscularization과 근위부 혈관들의 중간막 비후를 일으키며, 신생혈관내막의 형성이나 열기모양병터(plexiform lesion)의 발생은 관찰되지 않는다.

병태생리

정상적인 폐혈관상(pulmonary vascular bed)은 폐혈류가 증가함에 따라 확장이 일어나고, 사용하지 않는 혈관들을 끌어모으는 능력이 있다. 폐동맥 고혈압에서는 폐동맥 압력과 폐혈

관 저항이 휴식기에도 증가해 있고, 운동 시에는 더 증가하게 된다. 이런 후부하의 증가에 따라 정상적으로 매우 얇은 우심실이 두꺼워지고, 결국 우심실 확장이 일어나게 된다. 이런 과정의 초기에는 우심실이 휴식기에는 정상적인 심박출량을 유지할 수 있지만, 운동 시에 그에 맞추어 심박출량을 증가시키지 못하게 됨으로써 운동성 호흡곤란을 유발하게 된다. 질병이 진행함에 따라 우심실의 기능은 더 나빠져 휴식시의 심박출량에도 장애가 발생하게 된다. 폐동맥 고혈압 환자에서 이와 같은 우심실의 기능은 기능용량(functional capacity)과 예후의 중요한 결정인자가 된다. 비록 좌심실은 폐혈관질환 자체에 의해서는 영향을 받지 않지만, 지속적인 우심실의 확장은 좌심실 충만에 장애를 일으키게 되고, 이는 좌심실 충만압의 증가를 일으키게 된다. 좌심실질환이나 폐질환과 관련된 폐동맥 고혈압의 병태생리는 그 기저 질환에 따라 차이가 나게 된다.

사망과 관련된 가장 흔한 두 가지 기전은 진행되는 우심실 기능 상실과 급성 심장사이다. 우심실 기능 상실은 경정맥압의 상승, 하지부종, 복수 등의 현상이 나타나며, 저혈압, 관류저하, 신부전 등도 나타날 수 있다. 다른 사망의 원인으로는 폐렴, 패혈증, 폐색전증 등이 있을 수 있다.

자연 경과와 증상

특발성 폐동맥 고혈압의 자연 경과에 대해 가장 광범위하게 연구가 이루어진 것은 1981년에서 1987년에 일차성 폐동맥 고혈압에 대한 미국국립보건원(NIH)의 레지스트리로 이루어졌다. 그 중 63%가 여성이었으며, 평균 연령은 진단 당시 36 ± 15 세였다. 증상 발현 시점으로부터 진단까지는 평균 2년이 걸렸고, 가장 흔한 초기 증상은 호흡곤란(80%), 피로감(19%), 실신(13%) 순이었다.

1. 우심실 기능

폐동맥 고혈압에 의한 우심실 기능 상실은 만성적인 압력,

부하, 용적과부하와 관련이 있다. 만성적인 압력과부하는 우심실 비대를 일으키고, 수축력을 감소시킴으로 우심실 심근으로 가는 관상동맥 혈류를 감소시키고, 이는 우심실 허혈을 일으키게 된다.

2. 좌심실 기능

때때로 폐동맥 고혈압 환자들은 좌심실 박출률이 감소하게 되고, 때로는 좌심실 국소벽 운동 장애도 일으키게 된다. 이런 변화는 심실 간의 의존성에 기인한 것이며, 이는 우심실의 기능 부전이 좌심실의 기능 부전으로 이어질 수 있다는 말이다. 최근에는 만성 폐동맥 고혈압 환자에서 폐동맥에 의한 좌측 주관상동맥이 압박을 받음으로써 협심증과 같은 증상이 유발될 수 있다. 따라서 비정상적으로 좌심실 기능이 감소되어 있는 폐동맥 고혈압 환자의 경우 관상동맥 조영술을 통해 좌측 주관상동맥의 압박 여부를 확인할 필요가 있다.

임상 경과

특발성 폐동맥 고혈압 환자의 임상 경과는 매우 다양하다. 미국국립보건원(NIH)의 레지스트리에서는 우심방 평균 압력, 폐동맥 평균 압력, 심장 박출지수가 사망률과 유의하게 관련이 있다고 보고되었다. NYHA 기능 분류 또한 생존율과 강력한 연관성이 있다. 하지만 증상이 나빠지고 전신 정맥울혈이 발생하는 현성의 우심실 기능 상실이 발생하는 시점에서 환자의 생존 기간은 대략 6개월 미만으로 알려져 있다. 미국국립보건원 레지스트리에서의 가장 흔한 사망 원인은 우심실 기능 상실이다. 급성 심장사의 경우 주로 NYHA 기능 분류 4단계에서 발생하는 것으로 되어 있으며, 이는 질병의 초기 단계나 질병의 경과 중 예측 불가능하게 발생한다기보다는 말기 단계에서 주로 나타남을 알 수 있다.

약물 치료

치료의 가장 핵심은 혈관 확장제이다. 하지만 폐동맥 고혈압 환자들은 우심실 기능 상실로 인해 여러 증상이 유발되므로 심부전에 사용하는 약물들이 도움될 수 있다. Digoxin은 폐동맥 고혈압과 관련된 우심실 기능 상실이 있을 때 심박출량을 약 10% 정도 증가시킬 수 있으며, 이는 좌심실 기능 상실에서도 유사하다. 이뇨제(diuretics)는 환자의 증상을 조절하는 데 매우 뛰어난 효과를 보인다. 이뇨제는 우심실 기능 상실의 증상, 전신 정맥울혈을 개선시키는 효과뿐 아니라, 좌심실 충만압을 감소시킴으로써 호흡곤란을 호전시킬 수 있다. 저산소증은 폐혈관들을 수축시키고 질환을 악화시키므로 심한 좌심실 기능 상실이나 안정시 저산소증이 있는 경우에는 동맥혈 산소포화도를 90% 이상 유지할 수 있게 연속적인 산소 치료가 필요하다. 트롬빈(thrombin)이 질병의 진행과 관련되어 있음이 여러 가지 연구에서 밝혀져 경구 항응고제가 추천되고 있다. 실제로 여러 연구에서 폐동맥 고혈압 환자에서 와파린 투여 시 생존율이 향상되는 결과가 밝혀져 있다. 와파린은 INR 2.0-3.0을 목표로 투여할 수 있다.

1. 칼슘차단제

특발성 폐동맥 고혈압 환자의 약 20%가 혈관 반응성이어서 고용량의 칼슘차단제에 잘 반응하며, 폐동맥 압력과 폐혈관 저항을 극적으로 감소시킨다. 최대의 효과를 얻기 위해서는 고용량을 투여해야 하며, amlodipine은 20-30 mg/day, nifedipine 180-240 mg/일, diltiazem은 720-960 mg을 투여하여야 한다. 약물에 잘 반응하는 경우 삶의 질이 향상되고, 생존율(5년 생존율 94%)도 향상된다. 하지만 칼슘차단제에 혈액학적으로 극적인 반응이 없는 환자들에서는 장기투여 시 효과가 없다.

2. Prostacyclin

Prostacyclin은 혈관내막세포에서 만들어지며, 혈관 확장 기능과 항증식 효과, 혈소판 응집 억제 효과 등이 있다. Epoprostenol은 합성 prostacyclin을 지속적으로 정맥 주입 시 증상, 운동 능력을 개선시키고, 혈액학적인 호전과 더불어 단기 생존율도 증가시키게 된다. Epoprostenol은 중심정맥관을 통하여 주입하여야 하고, 약물 주입과 관련하여 멸균을 유지하는 등 환자 스스로 약물을 투여하기에는 여러 가지 어려움과 위험성이 있다. 최적의 용량은 결정되어 있지는 않으나, 분당 25-40 ng/kg가 적당하다. Epoprostenol을 장기간 투여 시 촉진 수축효과(positive inotropic effect)가 있어 심박출량을 증가시키게 된다. 하지만 이런 효과가 지속된다면 심장 기능에 해가 될 수 있다.

Treprostinil은 epoprostenol과 유사하나 실온에서 화학적으로 안정적이고, 4시간의 비교적 긴 반감기를 가지고 있다. 이로써 주입 부위의 통증이 어느 정도 있지만 정맥주사뿐 아니라 지속적인 피하주입이 가능하다는 특징이 있다. 적절한 용량은 분당 150 ng/kg이며, 피하주입 또는 정맥주입 시 생체이용률의 차이가 없어서 각각 다른 경로로 쉽게 전환할 수 있다. 하지만 정맥주입 시 epoprostenol에 비해 그람 음성균에 의한 폐혈증이 증가한다는 보고가 있다.

이런 정맥주사제 prostacyclin의 핵심은 점차적으로 약물 용량을 증가시킴으로써 부작용을 일으키지 않는 범위 내에서 최대의 치료 효과를 낼 수 있는 최적의 용량을 찾을 수 있다는 것이다. 일단 최적의 용량이 결정되고 나면 환자는 오랜 기간 동안 용량 증량없이 안정 상태를 유지할 수 있게 된다.

Iloprost는 prostacyclin 유사체로서 흡입을 통해 사용하게 된다. 반감기가 짧기 때문에 하루에 6-9회 정도 사용이 필요하며, 네블라이저를 통해 2.5-5.0 µg을 흡입하면 된다.

3. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors

Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5 억제제)는

cGMP 농도를 증가시킴으로써 폐혈관 확장을 일으키게 된다. Sildenafil은 폐동맥 압력을 낮추는 데 있어 흡입형 nitric oxide와 유사한 효과를 보이는 선택적 폐혈관 확장제이며, PDE5 isoform이 폐에 많이 발현되어 있어 폐순환에 우선적인 효과를 보이게 된다. 최근의 연구에 따르면 PDE5 억제제는 심근에 직접적으로 작용하여 심장 기능을 향상시키는 데 작용을 한다고 알려져 있다. 대규모 무작위 연구에서 sildenafil은 6분 보행검사와 혈액학적으로 유의한 향상을 가져오는 것으로 밝혀졌다. 용량은 한번에 20 mg 1일 3회 투여하는 것이 일반적이며, 경우에 따라 1일 240 mg까지 증량이 가능하다. Tadalafil은 지속형 PDE5 억제제로서 40 mg 1일 1회 투여가 가능한 약이다.

4. Endothelin Receptor Blocker

폐동맥 고혈압에 있어 세 가지의 endothelin 수용체 차단제가 승인되었는데, 세 가지 약제를 서로 비교한 연구는 없으며, 세 가지 모두 유사한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. Bosentan은 비선택적 endothelin 수용체 차단제로서 여러 임상 연구에서 16주 투약 후 6분 보행거리를 향상시키며, 임상적인 악화로의 진행을 지연시키는 것으로 알려져 있다. 용량은 1회에 125 mg, 1일 2회 투약하는 것으로 되어 있다. Ambrisentan은 ETA-선택형 수용체 차단제로 5 mg 1일 1회로 투약 가능하며, 10 mg까지 증량이 가능하다.

수술적 치료

1. 심방중격절개

심방중격절개는 심한 폐동맥 고혈압 환자에게서 단계별로 fossa ovalis를 풍선으로 확장시켜서 우-좌 단락을 만들어서 우심실 확장기말 압력을 감소시키고, 우심실 기능을 향상, 우심실 허혈을 완화시키는 효과를 보고자 하는 방법이다. 적응증은 반복적으로 실신이 발생하는 경우나, 최대의 약물 치료에도

불구하고 우심실 기능 상실이 악화되어 이식의 중간 단계 치료로 사용하는 경우, 다른 치료 방법이 없는 경우 등에서 고려해볼 수 있다. 하지만 거의 죽음에 이르는 단계나 심한 좌심실 기능 상실의 경우에는 시행해서는 안된다. 우심방 압력이 20 mmHg 이상인 경우, 폐혈관 저항이 55 units/m² 이상인 경우, 예상 1년 생존율이 40% 이하인 경우에는 시술과 관련된 사망률이 높아진다.

2. 심장-폐이식과 폐이식

폐동맥 고혈압 환자에 있어서 심장-폐이식은 1981년부터 성공적으로 시행되어 왔으며, 1년 생존율은 70-75%, 5년 생존율은 55-60% 정도 되는 것으로 알려져 있다. 주요한 합병증으로는 폐쇄 세기관지염, 급성 거부반응, 기회감염 등이 있을 수 있다.

기타

1. 생활습관 변화

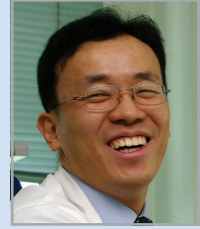
근력 운동이나 계단 오르기와 같은 등장성 운동은 실신을 유발할 수 있으므로 피해야 하며, 자전거 타기나 수영과 같은 단계별 운동이 환자의 운동부하를 점차 증가시킴으로써 환자 스스로 운동을 제한시킬 수 있게 되어 보다 안전한 운동 방법이 될 수 있다.

2. 임신

임신 시 발생하는 생리적 변화들은 질병을 더 악화시킬 수 있고, 심지어는 산모와 태아의 사망을 일으킬 수 있다. 순환 혈액량이 증가하게 되고 산소 소비량이 증가하게 됨에 따라 우심실의 부하가 증가하게 되고, 심부정맥 혈전증이나 양수로부터 폐동맥 색전증의 발생도 증가할 수 있다. 진통이나 분만 과정에서는 실신이나 갑작스런 급성 심장사도 보고되고 있으며, 분만 후 갑작스런 순환허탈(collapse)도 발생할 수 있다.

참고문헌

1. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, *et al.* The IPPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26;81-84.
2. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361;1533-1544.
3. Song Y, Jones JE, Beppu H, *et al.* Increased susceptibility to pulmonary hypertension in heterozygous BMPR2-mutant mice. *Circulation* 2005;112;553-562.
4. Song Y, Coleman L, Shi J, *et al.* Inflammation, endothelial injury, and persistent pulmonary hypertension in heterozygous BMPR2-mutant mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295;H677-H690.
5. Machado RD, Aldred MA, James V, *et al.* Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27;121-132.
6. Firth AL, Mandel J, Yuan JX. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Dis Model Mech* 2010;3(5-6);268-273.
7. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34-41.



TOPIC 3. 결체조직질환에 의한 폐동맥 고혈압

정욱진 | 가천의대 심장내과

서론

결체조직질환(connective tissue disease, CTD)은 2차성 폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)의 원인 중 가장 흔한 질환이다. 결체조직질환에 의한 폐동맥 고혈압(CTD-PAH)의 추정 유병률은 영국에서 백만 당 4.23명이었고, 스코틀랜드 국가등록사업에서 발생률은 백만 당 2.2명이었으며, 유병률은 백만 명당 10명으로 추정되었다. 최근 CTD 환자 중 PAH의 빈도가 증가하는 이유는 비침습적 선별 진단 테스트의 사용과 PAH 질환 자체에 대한 인식의 확산에 기인하는 것으로 생각된다.

PAH를 유발하는 다른 원인에 비해 CTD 환자는 일반적으로 더 심한 증상과 더 나쁜 예후를 보인다. 따라서 CTD-PAH에서는 조기 진단과 함께 최적의 치료법 및 약제의 선택이 절대적이다.

이 장에서는 특히 2008년부터 2010년 사이 진행된 우리나라 폐동맥 등록사업인 KORPAH (KORean PAH registry) 데이터 중 류마티스 내과 부분의 결과(The REgistry of Pulmonary Hypertension Associated with Rheumatic Disease [REOPARD])를 통해 우리나라에서의 CTD-PAH 특성을 살펴보고, 역시 최근 보고된 CTD-PAH 치료 연구들의 메타분석 결과를 통해 일반적인 PAH 치료와 다른 점이 무엇인지 간략하게 살펴보고자 한다. CTD-PAH에서 무엇보다 중요한 것은 조기 진단인데 작년 발표된 DETECT 연구를 통해 그 알고

리즘을 알아보려고 한다.

역학

최근 코호트 연구에 의하면 CTD와 관련된 PAH의 대부분은 전신경화증(systemic sclerosis, SSc)에 동반되어 관찰되는 경우이다. 영국 등록사업에서 CTD-PAH 429명 중 259명(76%) SSc, 28명(8%)가 전신성홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)였다. 미국의 REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) 연구에서는 CTD-PAH를 가진 617명의 환자 중 399명(64.5%)의 환자가 SSc가 있고, SLE 환자는 110명(22.4%)이었다. 그리고 이 SSc 환자에서는 PAH가 7-16%에서 있는 것으로 보고된다. 잘 알려진 바대로 SSc-PAH 환자는 특발성 PAH에 비해, 또 모든 폐고혈압(PH) 중에서도 예후가 가장 나쁘다.

우리나라 데이터에서 가장 눈에 띄는 부분은 SLE가 많다는 것이다. 321명 중 SLE는 115명(35.3%)으로 SSc 95명(28.3%)보다 더 흔한 기저 질환이었다. 그 외의 CTD로는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA) (7.8%), 중복지중후군(overlap, 9.0%), 혼합성 결합조직 질환(mixed connective tissue disease, MCTD) (5.9%), 근염(4.4%) 및 원발 Sjögren 증후군(1.6%)이 있었다.

서양인과 다른 이러한 차이를 설명하는 것들은 다음과 같다.

첫째, 인종과 지리적 지역에 따라 각각의 CTD 유병률이 다르다는 것이다. 일단 SLE의 유병률은 유럽 출신의 미국인에 비해 아시아인, 아프리카계 미국인, 아프리카계 카라비아인, 히스패닉 미국인 사이에서 높은 것으로 알려져 있다. 환자의 수는 작았지만 필리핀에서 실시된 CTD-PAH에 대한 연구에서 SLE가 42%(14명)를 차지하고, SSc는 36%(12명)를 차지함으로써 우리나라와 유사한데, 이는 필리핀에서 SLE의 높은 유병률이 높기 때문이다. 둘째로, 각 질병의 유병률 외에도 PAH는 직접적으로 민족성에 의해 영향을 받을 수 있다. 아시아 SSc 환자는 유럽계 혈통의 환자에 비해 더 자주 anti-topoisomerase-1의 유전형이 나타나고, 폐간질성 섬유증과 미만성 피부질환 등이 표현되는 경향이 있다고 보고되고 있다. 대조적으로 백인 환자는 anti-centromere 항체가 더 많이 나타나고, 폐고혈압만 나타난다. 세 번째는 우리 연구에서 특히 류마티스 내과 데이터에서 심초음파로만 진단하고, 특히 우심실 수축기 고혈압이 35-

50 mmHg인 경한 경우가 SLE-PAH의 71.3%에 달해서 SSc가 42.2% 등 다른 분류에 통계적으로 유의하게 많이 포함되어 있다는 것이다. 즉 우심도자 평균 폐동맥압 25 mmHg 이상을 기준으로 하면 SLE의 분율은 적어질 가능성이 있다.

종합적으로 보면 등록 기준의 문제를 차치하고라도 상대적으로 많은 수의 SLE 환자군과, 인종 차이로 인한 SSc와 SLE의 다른 표현이 우리나라에서 SLE가 CTD-PAH의 많은 부분을 차지한 이유가 될 수 있다(표 1). 그렇지만 아시아에서 이전의 CTD-PAH 아시아 환자의 수는 통계적 의미가 너무 작았기 때문에 아시아인에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

치료

최근 몇 년 동안 PAH 치료에 큰 진전이 있었다. 다른 메커니즘을 지닌 여러 가지 새로운 약제들-PAH 특이치료제

표 1. 우리나라와 다른 나라들의 CTD-PAH 역학의 차이

	Korean	USA (REVEAL)		USA (PHC database)		Swiss		French	
	CTD-PAH	All	CTD-PAH	All	CTD-PAH	All	CTD-PAH	All	CTD-PAH
Number of patients	321	2525	641	576	173 (30% of total 578 cases)	222†	33	674	103
Mean age	51.9	53.0 ± 14.0	57.1 ± 13.7	48 ± 14	55 ± 15	57 ± 16	57 ± 15	50 ± 15	56 ± 15
Sex (%)									
Male	12.8	20.5	9.8	23	13	40	30	34.7	20.40
Female	87.2	79.5	90.2	77	87	60	70	65.3	79.60
RHC									
Frequency (%)	7.5	100	100	90	NA for CTD	NA	NA for CTD	96.3	94.2
mPAP (mmHg)	46.3 ± 22.6	50.7 ± 13.6	40.5 ± 11.2	52 ± 14		49 ± 17	44 ± 13	55 ± 15	45 ± 14
Echocardiography									
sPAP (mmHg)	58.2 ± 19.8	NA	72.7 ± 25.5	NA	NA for CTD	NA	NA for CTD	NA	NA for CTD
Functional Class (WHO or NYHA)									
I	40.5	7.6	2.4	NA	3%	0.5	3	1	NA for CTD
II	28.0	36.7	24.1	NA	9	11	9	24	NA for CTD
III	26.5	50.0	62	NA	49	65	61	63	NA for CTD
IV	5.0	5.6	11.5	NA	39	23	27	12	NA for CTD
III or IV	31.5	55.8	73.5	80	88	88	88	75%	73.80%

† Percent of patients who underwent right heart catheterization. Data are presented as mean ± SD or %, unless otherwise stated. ‡ Patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (n = 66) and lung disease associated pulmonary hypertension (n = 17) are included.

CTD: connective tissue disease, NA: not available, NA for CTD, data on CTD-PAH is not available; NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonary arterial hypertension, PHC: Pulmonary Hypertension Connection, RHC: right heart catheterization, WHO: World Health Organization.

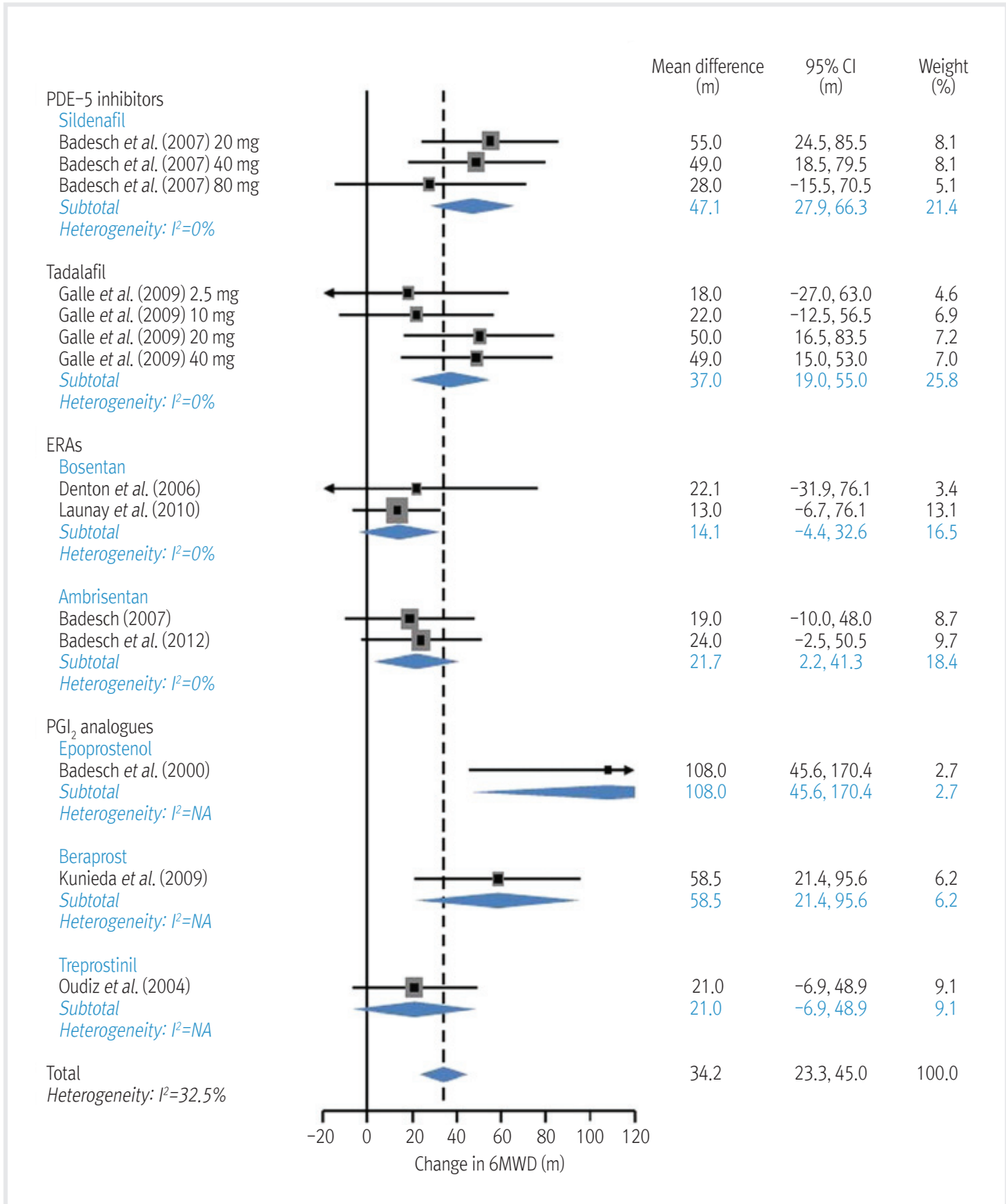


그림 1. PAH-CTD 환자에서 각 약제 사용 후 6분 보행검사의 호전 차이

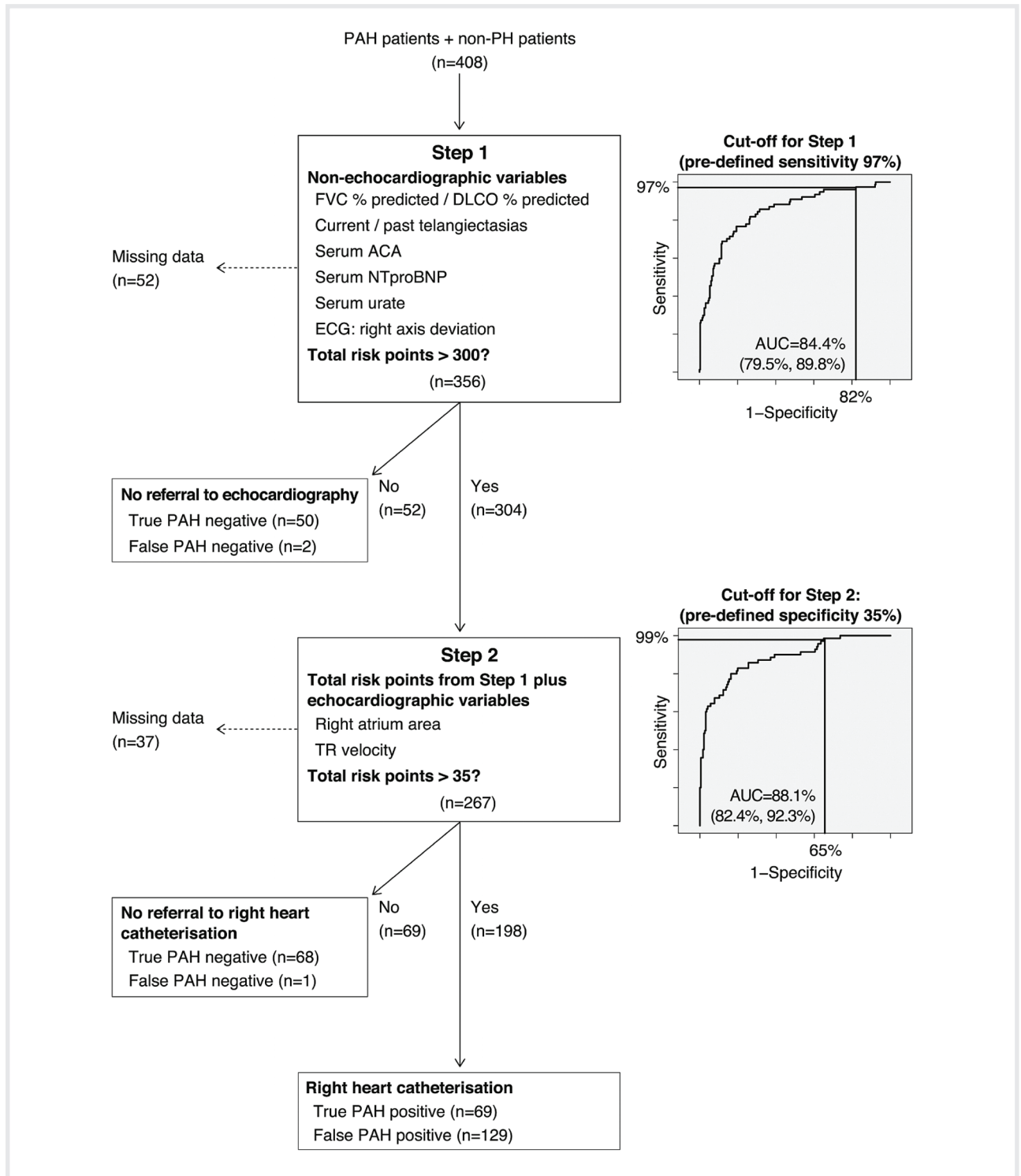


그림 2. 전신경화증 환자에서 PAH를 조기 진단하기 위한 DETECT 연구 알고리즘

ACA: anticentromere antibody, AUC: area under the curve, DLCO: pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide, FVC: forced vital capacity, NTproBNP: N-terminal probrain natriuretic peptide, PAH: pulmonary arterial hypertension, PH: pulmonary hypertension, ROC: receiver operating characteristic, SSC: systemic sclerosis

(PAH-specific therapy)-은 PDE5 억제제(경구 sildenafil과 tadalafil)를 포함하여, endothelin 수용체 길항제(ERAs, 경구 bosentan과 ambrisentan)와 프로스타사이클린(PGI₂) 유사체(정주 epoprostenol, 피하 treprostinil, 흡입 iloprost) 등이 있다. 이러한 새로운 약제의 도입은 운동 능력, 자각 증상 및 삶의 질뿐만 아니라, 환자의 단기 및 장기 생존율의 향상에 기여할 것으로 기대된다.

새로운 약제의 효능과 안전성은 소규모 또는 중간 규모 무작위 대조군 비교 임상 연구들(RCTs) 및 개방 표지 시험에 의해 알아볼 수 있지만, PAH 자체가 드문 질환이기 때문에 대규모 비교 연구에서 증거를 얻기가 어렵다. 또한 CTD-PAH에 초점이 맞춰진 연구는 더욱 환자 수가 적기 때문에 이 환자 군에 대한 최적의 치료가 아직도 불분명한 상황이다. 따라서 새로운 약제들을 비교하고 CTD-PAH에 대한 치료 전략을 수립하기 위해 여러 체계적인 검토와 임상 연구 결과의 메타분석이 도움이 된다.

최근 발표된 한 메타분석에 의하면 PDE5 억제제, ERAs, PGI₂ 유사체 모두 일반적으로 효과가 있는데, CTD-PAH에서는 다른 PAH와는 다르게 ERAs들에서 효과가 조금 낮게 분석되는 경향을 보였다(그림 1). 하지만 CTD-PAH에 맞춰진 연구 자체가 드물고, 각 연구들의 목적, 인적 구성과 무엇보다도 연구 시점들이 다르기 때문에 약점이 분명히 있는 메타분석 연구 결과이다.

조기 진단

보통 진단은 치료 전에 나오는 게 상식적이다. 그렇지만 CTD-PA에서 가장 중요한 것은 CTD 질환, 특히 SSc와 SLE 환자를 잘 모니터링 하다가 PA를 조기에 진단하는 것이 중요하다. 그래서 SSc를 어떻게 조기 진단해야 하는가를 알아본 연구가 작년에 발표된 DETECT 연구이다. SSc >3년 이상, DLCO <예측치의 60%, FVC ≥예측치의 40%의 PAH 위험을 가진

408명의 SSc 환자에서 FVC/DLCO, 현재와 과거의 모세혈관 확장증, 혈청 anti-centromere 항체, NT proBNP, 요산, 심전도의 우축편위 등으로 1단계 통과 후 심초음파 검사의 우심방면적과 삼첨판막 역류 속도를 기준으로 민감도를 향상시킨 알고리즘을 보고하였다(그림 2).

결론

CTD-PAH는 2차성 PAH의 가장 많은 부분을 차지하지만 100만 명당 10명 정도로 희귀한 질환이다. CTD-PAH의 가장 많은 원인은 서방에서는 60-70%가 전신경화증(SSc)인데, 우리나라 결과에서는 SLE가 SSc만큼 많은 30-40% 정도를 차지하는 것으로 보인다. 치료에서는 일반 PAH와 큰 차이는 없으나 한 메타연구에서는 endothelin 수용체 길항제가 PDE5 억제제나 프로스타사이클린 유사체에 비해 약효가 낮을 가능성이 있다고 보고되었다.

일반적으로 CTD-PAH는 PAH의 아형들 중에서도 예후가 가장 나쁜 것으로 알려져 있다. 따라서 CTD 질환을 가진 환자들, 특히 SSc, SLE 환자군에서는 PAH의 조기 진단을 위해 면밀한 증상과 혈청 검사의 변화 점검과 심초음파 검사를 통한 모니터링이 필요하다.

참고문헌

1. Jeon CH, Chai J, Seo Y, et al. Pulmonary hypertension associated with rheumatic diseases:baseline characteristics from the Korean registry. *Int J Rheum Dis* 2012; 15:e80-e89.
2. Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open* 2013;3:e003113.
3. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138:1383-1394.

4. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, *et al*. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–157.
5. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
6. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J* 2007;30:1103–1110.
7. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, *et al*. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172.
8. Santos Estrella PV, Lin YC, Navarra SV. Pulmonary arterial hypertension among Filipino patients with connective tissue diseases. *Mod Rheumatol* 2007;17:224–227.
9. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, *et al*. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013;00:1–10.



TOPIC 4. 선천성 심장질환에서의 폐동맥 고혈압

김수진 | 건국의대 소아청소년과

서론

기본적으로 폐동맥 고혈압을 동반한 선천성 심장질환은 적절한 시간 내에 치료하지 않으면 비가역적인 상태로 악화되므로 조기에 수술 혹은 시술을 통해 교정하여야 한다. 다행히 지난 50여 년 동안 선천성 심장학 및 외과 수술의 발전으로 이러한 질환들이 일찍 진단되고 치료됨에 따라 비가역적 폐동맥 고혈압으로 진행되는 예의 발생은 크게 줄어들었다. 그러나 개발도상국에서는 여전히 심장병의 진단이나 치료가 지연되어 폐동맥 고혈압 환자들이 많이 발생하고 있고, 선진국에서도 일부 환자들은 적절한 시기에 심장 수술이 시행되지 않아 중증의 폐동맥 고혈압 상태로 진행되거나, 수술을 시행하더라도 폐동맥 고혈압이 남아 문제가 되기도 한다.

선천성 심장질환에 동반된 폐동맥 고혈압(PAH-CHD)의 정의 및 병리 기전

선천성 심장질환 중에서도 큰 결손이 존재하는 경우 혈액이 이를 통해 좌측 전신 순환으로부터 우측 폐순환으로(좌→우 단락) 흘러 심혈관계에 부담을 주게 된다. 많은 폐혈류량은 말초 폐혈관에 전단력(shear stress)을 증가시켜 말초 폐동맥 혈관의 변화를 초래하고 폐혈관 저항(pulmonary vascular resistance)도 증가시키게 된다. 결국 증가된 폐혈관 저항이 체저항과 같거나 높아지면 결손을 통한 혈액 흐름의 방향은 역전되어

좌→우 방향에서 우→좌 방향으로 변하면서 산소가 낮은 정맥혈이 폐순환을 우회하여 직접 체순환으로 도달하게 되어, 전신에 청색증을 보이게 된다. 이 때 보이는 다양한 전신 증세 및 징후를 아이젠멩거(Eisenmenger) 증후군이라고 부른다. 아이젠멩거 증후군은 1897년 처음 빅터 아이젠멩거에 의해 처음 명명되었으며, 선천성 심장병에서 폐동맥 고혈압이 진행되어 수술이 불가능하고 비가역적으로 되어 버린 중증 상태를 의미한다(그림 1).

아이젠멩거 증후군에서 관찰되는 말초 폐동맥 혈관의 병리학적 특징은 특발성 폐동맥 고혈압과 매우 유사하게 혈관내피세포의 기능 저하 및 혈관 확장 물질들의 변화와 혈관 평활근의 비후와 증식 등이 관찰된다. 정상적인 폐혈관에 비해 폐동맥 고혈압 환자의 말초 폐혈관은 리모델링(remodeling)이 일어나 시간이 경과함에 따라 점차 혈관벽은 두꺼워지고, 혈관내경은 감소하게 된다. 이 변화는 혈관 수축과 염증, 혈전 형성, 혈관 평활근의 비후와 증식, 그리고 섬유화 등에 의해 진행된다(그림 2). 폐동맥 고혈압이 가역적인 상황에서 심장 수술이 조기에 시행된다면, 대부분 1년 이내에는 정상으로 회복될 수 있지만, 아이젠멩거 증후군으로 진행된 상황에서는 수술을 하더라도 폐혈관 저항은 일부 감소하지만 정상으로 회복되지 않게 되고, 심한 경우에는 우심실 부전을 일으켜 조기 사망할 수도 있다. 중요한 점은 환자 개개인에서 이와 같은 비가역적인 시점이 다르므로, 정확한 상황을 판단하는 것이 임상적으로 매우 중요하다.

선천성 심장질환에 동반된 폐동맥 고혈압(PAH-CHD)의 분류

폐동맥 고혈압을 동반하는 단순 심장질환은 크게 삼첨판막 이전 결손과 삼첨판막 이후 결손으로 분류할 수 있다. 삼첨판막 이전 결손에는 대표적으로 심방 중격 결손이 있으며 폐순환에 대하여 용적 부담만 일으키고 폐동맥 고혈압의 발생이 적고 진행 속도도 느린 편이다. 반면 삼첨판막 이후 결손은 심실 중격 결손과 동맥관 개존증 등이 있는데 용적 부담과 압력 부담을 동시에 일으키기 때문에 폐동맥 고혈압의 발생이 더 자주 그리고 더 급속하게 진행된다. 폐동맥 고혈압을 동반하는 복잡

기형으로는 완전 방실 중격 결손, 총 동맥간, 폐동맥 판막 협착을 동반하지 않는 기능성 단심실, 완전 대혈관 전위 등이 있다.

최근 유럽심장학회 가이드라인에 의하면 선천성 심장질환에 동반된 폐동맥 고혈압 환자를 더 세밀하게 네 그룹으로 분류하며, 그에 따라 각각 치료 방침도 다르다(표 1). 그룹 A는 아이젠멩거 증후군으로 그 치료에 대하여 뒤에 설명할 예정이다. 그룹 B는 폐동맥 고혈압의 가역성 여부를 판단하여 수술적 교정을 고려할 수도 있고, 수술이 불가능한 환자라면 그룹 A와 같이 다루게 된다. 그룹 C와 D는 특발성 폐동맥 고혈압 환자와

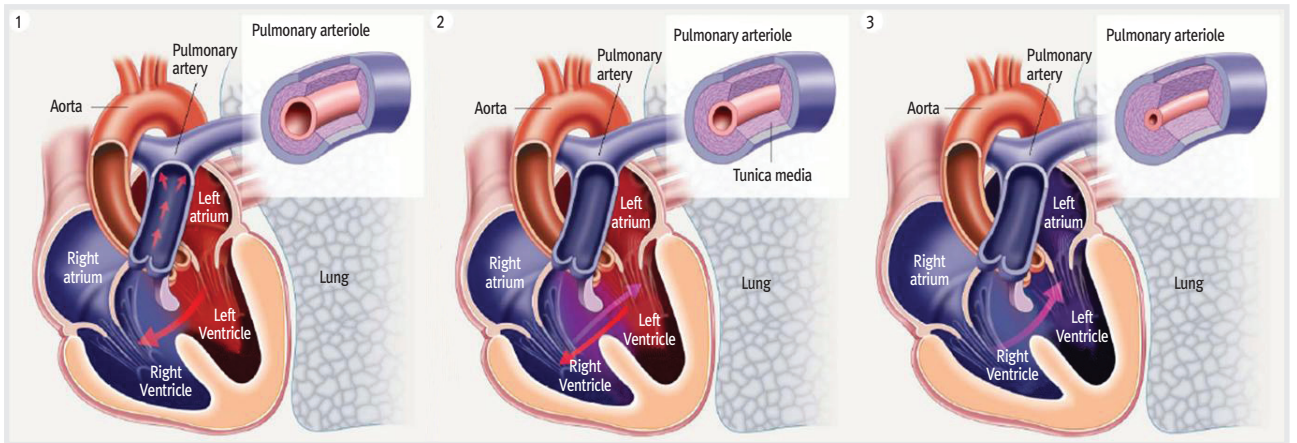


그림 1. 선천성 심장병의 폐동맥 고혈압 발생

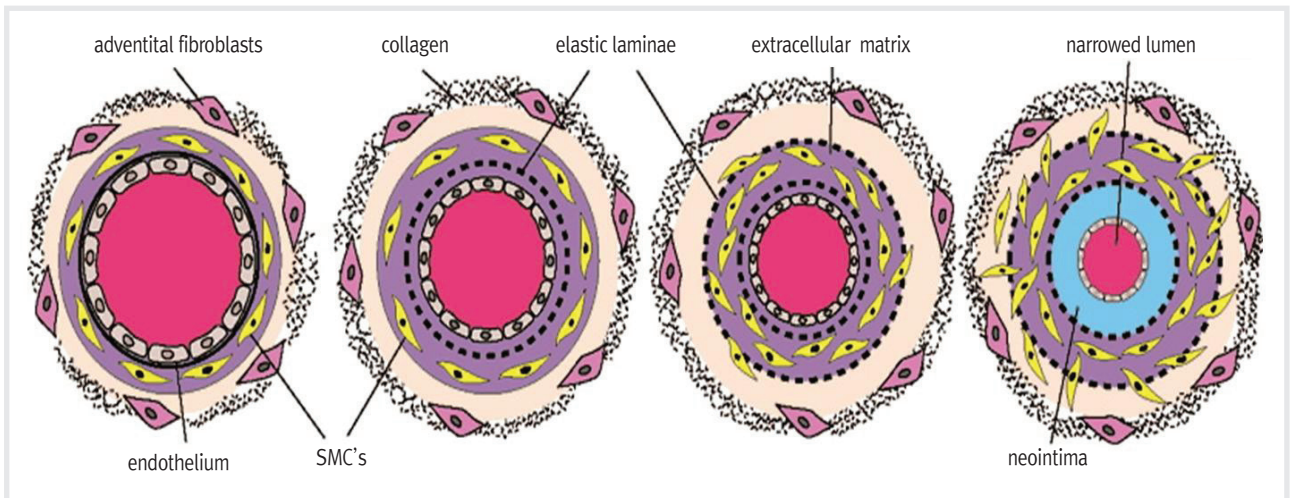


그림 2. 시간에 따른 폐동맥 고혈압 환자의 말초 폐혈관 변화

같은 원칙으로 치료하게 된다.

선천성 심장질환에 동반된 폐동맥 고혈압(PAH-CHD)의 진단

선천성 심장질환의 발병은 전통적으로 출생 1,000명당 6-10명으로 알려져 있고, 그 중 4-15%가 폐동맥 고혈압을 일으키는 것으로 추정하고 있다. 아이젠멩거 증후군의 발병 위험은 기저 심장질환의 종류에 따라 매우 다른데, 심방 중격 결손은 10-17%까지, 심실 중격 결손은 50%까지, 완전 방실 중격 결손

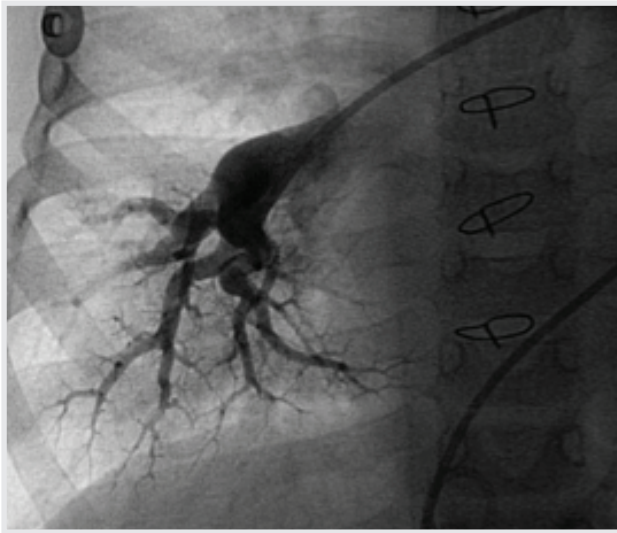


그림 3. 아이젠멩거 증후군의 특징적인 폐혈관 촬영 소견

은 치료하지 않는 경우 90%에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 폐동맥 고혈압 발생은 기저 심장질환의 종류 이외에도 결손의 크기, 궁극적으로는 좌-우 단락양, 환자의 나이 그리고 기타 동반 심장질환 여부 등이 밀접하게 관련되어 있고, 같은 심장질환과 상황이라도 개인적인 차이도 많다.

일단 진단 과정은 심장 초음파를 통해 선천성 심장질환 여부를 확인하게 되고, 다음 폐동맥 고혈압 여부를 판정하게 된다. 심장 초음파 도플러 검사를 통해 결손을 통한 속도 및 압력이나 삼첨판막 역류의 속도 및 압력을 측정하여 우심실이나 폐동맥 압력을 계산한다. 그 외에도 심실 중격의 변형 여부를 보거나 폐동맥 판막 역류의 정도를 도플러 검사로 확인할 수 있다. 폐동맥 고혈압 여부나 진행 정도를 평가할 때 환자의 임상 증세도 매우 중요하며, 흉부 X-ray 검사 및 심전도 검사도 참고 자료가 될 수 있다.

폐동맥 고혈압의 확진은 과거에는 폐조직 검사를 하여 시행하였으나 매우 위험하고 높은 사망률을 보여, 최근에는 임상적으로 잘 시행하지 않는다. 대신 심도자를 이용한 혈역학적 검사를 통해 폐혈관 저항값과 말초 폐혈관 촬영을 시행하는데, 보통 폐동맥 저항값 5-6 WU 이하를 가역적이고 수술이 가능한 상황의 폐동맥 고혈압으로 판단한다. 폐동맥 고혈압 환자의

표 1. 폐동맥 고혈압과 선천성 체순환-폐순환 단락의 임상 분류

그룹 A.	아이젠멩거 증후군 큰 결손을 통해 체순환-폐순환간 단락이 심한 폐혈관 저항의 증가를 초래하고, 결군 단락의 방향을 역으로 바뀐 상태 청색증, 적혈구 증가 및 다발성 장기 이상이 발생한다
그룹 B.	체순환-폐순환간 단락과 관련된 폐동맥 고혈압 중등도 이상의 결손 환자에서, 폐혈관 저항이 경도-중등도로 증가되어, 체순환-폐순환이 여전히 많으며 안정 시 청색증은 없는 상태
그룹 C.	작은 결손을 가진 폐동맥 고혈압 작은 결손(심장 초음파에서 심실 중격 결손은 1cm 이내, 심방 중격 결손은 2cm 이내)에서 발생한 폐동맥 고혈압. 임상 양상이 특발성 폐동맥 고혈압과 유사한 경우이다
그룹 D.	심장 수술 후 발생한 폐동맥 고혈압 선천성 심장병이 교정되었으나 수술 직후에도 여전히 폐동맥 고혈압이 남아 있거나 수술 후 의미있는 심장 문제가 남아 있지 않음에도 수술 후 수개월에서 수년 후에 폐동맥 고혈압이 재발한 경우

폐동맥 분지에서 조영술을 시행하면, 폐동맥 혈관의 근위부는 늘어나 있는 반면, 말초로 이행하면서 혈관의 직경이 급격하게 감소하는 모습을 보이고, 말초 부위 모세혈관은 아주 가늘어져 있거나 소실되어 있고, 간혹 혈전에 의해 막혀 버린 경우도 발견된다(그림 3).

선천성 심장질환에 동반된 폐동맥 고혈압(PAH-CHD)의 임상 증세 및 합병증

선천성 심장질환 환자에서 폐동맥 고혈압이 진행되어 비가역적인 양상으로 바뀌게 되면 출생 직후에 보였던 심부전 증세들은 오히려 호전된다. 또한 흉부 X-ray 검사에서 심비대는 감소하고(그림 4A), 치층 청색증이 나타나고 산소포화도도 감소하게 된다. 좀 더 진행되어 아이젠맹거 증후군으로 되면 청색증의 장기적인 영향으로 전신 증세를 보이고 저산소증과 폐동맥 고혈압에 의한 심장 부담으로 심부전이 발생한다. 구체적으로는 부정맥, 우심부전, 간기능 부전 등을 보일 수 있는데, 특히 부정맥은 후기 합병증으로 나타나며 심장 관련 사망의 원인이 된다. 아이젠맹거 증후군에 동반되는 합병증으로는 청색증에 의한 심한 운동 능력 저하, 손발의 말단 비대증(그림 4B), 적

혈구 증가증, 통풍, 출혈성 경향이나 혈전증, 객혈, 뇌졸중 그리고 심내막염 등이 있다(그림 5).

그러나 다른 원인에 의한 폐동맥 고혈압 환자에 비하여 우심실 기능은 늦게까지 잘 유지되어 생존율은 상대적으로 높은 편이다. 단순 기형에 동반된 아이젠맹거 증후군은 50% 생존율이 58세 정도인데 비해, 복잡 기형의 경우는 42세 정도로 알려져 있어 복잡 기형에서 사망률이 높다. 아이젠맹거 증후군의 여러 사망 원인에는 예기치 않은 급사(30%), 심부전(23%), 그리고 폐동맥 혈관 파열로 인한 심한 객혈(11%) 등이 있다.

선천성 심장질환에 동반된 폐동맥 고혈압(PAH-CHD)의 치료

전통적으로 해오던 일반적인 치료 두 가지는 일상 생활에 대한 조절과 잠재적 위험에 대한 예방이다. 구체적으로는 격렬한 운동과 흡연을 피하고, 탈수되지 않도록 주의하여야 한다. 아이젠맹거 증후군 환자가 임신하는 경우 산모와 태아 모두에게 높은 사망률을 보이므로 임신은 절대적인 금기이며 적절한 피임 교육이 필요하다.

집에서 산소를 투여하는 것은 증세를 경감시킬 수는 있으나 장기적인 예후를 호전시키지는 못하는 것으로 알려져 있다. 또

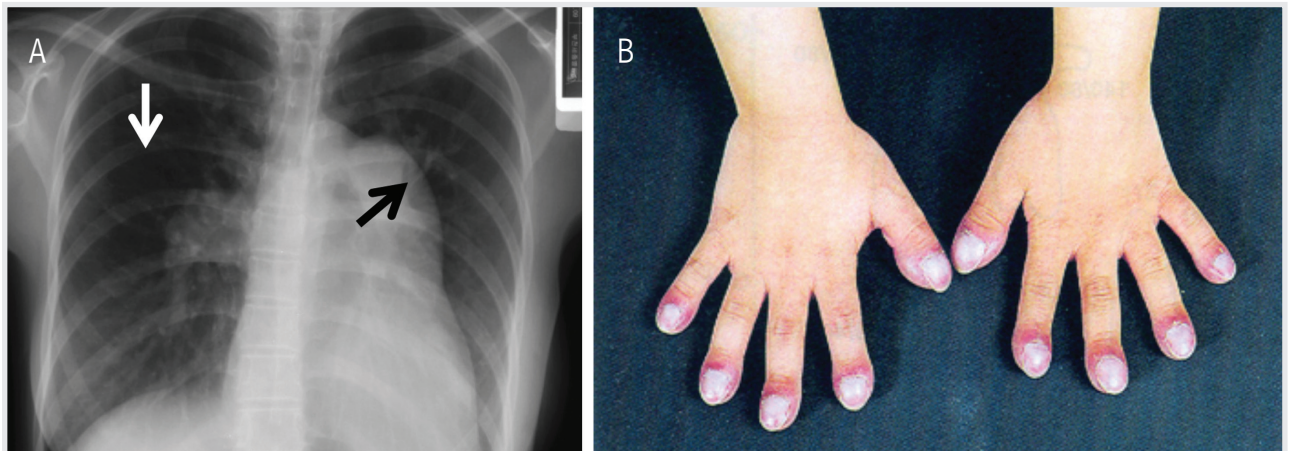


그림 4. 아이젠맹거 증후군 환자의 흉부엑스레이 및 곤봉지

A. 심비대가 심하지 않으나 상부 폐동맥 근위부의 음영이 증가되어 있으나(검은 화살표) 양측 말초 폐혈관 음영은 오히려 감소되어 있다(흰 화살표).

B. 아이젠맹거 증후군의 손가락에서 전형적인 곤봉지를 관찰할 수 있다.

한 이들 환자는 응고인자 및 혈소판 기능의 이상을 갖는 경우가 많아 혈전증이나 출혈의 위험이 높다. 항응고제의 경우 다른 폐동맥 고혈압 환자에서처럼 치명적인 객혈이나 출혈 위험이 높아 위험 대비 효과에 대한 논란이 많다. 아이젠멩거 증후군 환자에서는 특히 철분 결핍이 사망률이나 높은 합병증 유발과 관련이 높기 때문에 정기적인 검사를 통해 철분 결핍 여부를 확인한 후 반드시 철분제를 보충하고 무분별한 사혈은 피하는 것이 좋다.

최근 10여 년 동안 몇 가지 폐동맥 고혈압 관련 약제들이 개발되어 다른 폐동맥 고혈압뿐 아니라 심장질환에 동반된 폐동맥 고혈압 환자들의 치료와 예후에도 많은 변화를 불러왔다. 폐동맥 고혈압 약물은 알려진 바와 같이 endothelin 수용체 길항제(bosentan, ambrisentan 등), phosphodiesterases type 5 inhibitor (sildenafil), 프로스타노이드 계열(epoprostenol, beraprost, iloprost 등) 등이 있다. 어느 것이 더 좋은지는 아직 논란이 있으며, 중증의 환자에서는 두 개 이상의 약제를 동시에 사용하는 병행요법이 추천되고 있다. 몇몇 연구에서 아이젠멩거 증후군에서 bosentan 복용은 운동 능력과 혈액학 상태를 호전시키고, 증세를 감소시키는 것으로 확인되었다 또한 최

근 연구는 이들 폐동맥 고혈압 약제들을 사용하는 치료가 아이젠멩거 증후군 환자에서도 생존율 향상 효과가 있음을 확인하였다. 선천성 심장병이 조기에 치료되지 못하고 비가역적인 변화로 인해 수술 불가능하다고 생각되었던 환자들에게도 새로운 폐동맥 고혈압 약제들이 시도되고 있다. 그 중 일부 환자들이 약물 치료 후에 폐저항 값과 좌우 단락양 수치가 변화를 보이고, 심장 수술까지 가능하게 된 사례들을 경험하여 보고하고 있다.

반면 칼슘차단제는 다른 폐동맥 고혈압과 달리 아이젠멩거 증후군에서는 사용하지 않는데, 그 이유는 전신 혈압을 감소시켜 우-좌 단락을 증가시키고, 실신과 급사를 유발할 수 있기 때문이다.

결론

최근 선천성 심장질환의 조기 진단 및 치료 기술의 발달로 폐동맥 고혈압의 발생은 현저하게 감소하였다. 현재에도 폐동맥 고혈압이 동반된 선천성 심장질환에 대한 최선의 치료는 적절한 시기에 수술적 교정을 시행하는 것이다. 그럼에도 불구하고 아이젠멩거 증후군으로 대표되는 비가역적 폐동맥 고혈압의 경우 새로운 내과 증세를 경감시키고, 운동 능력과 혈액학 상태를 호전시키며, 수명까지도 연장할 수 있다는 연구 결과가 발표되기 시작하였다. 또한 이들 약제들은 수술 불가능하다고 판정되었던 일부 환자들을 수술 가능한 상태로 호전시키는 결과도 얻고 있다. 그러나 아직까지 이에 대한 대규모 연구 결과는 부족한 실정으로 앞으로 많은 장기적 효과 및 안전성 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2012;21:(126)328-337.

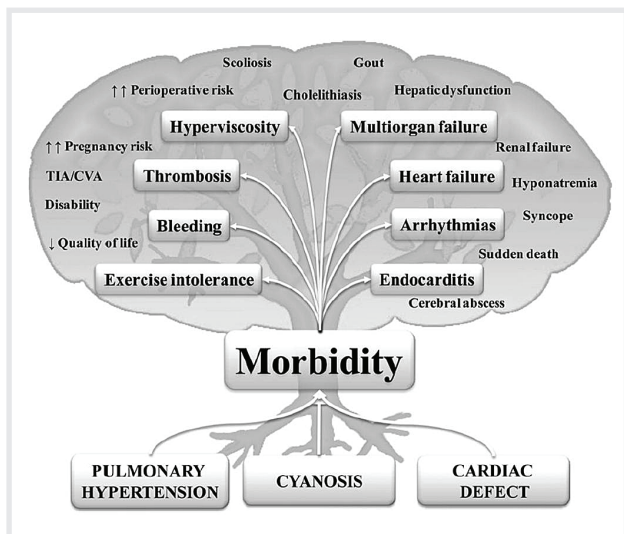
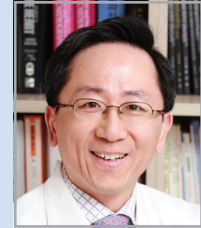


그림 5. 아이젠멩거 증후군에 동반되는 전신적인 합병증

2. Galie` N, Hoeper MM, Humbert M, *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
3. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, *et al*. Presentation, survival prospects and predictors of death in Eisenmenger's syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737–1742.
4. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, *et al*. ; American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):78S-92S.
5. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, *et al*. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845–1855.
6. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J* 2014;35(11):691-700.
7. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, *et al*. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
8. Dimopoulos K, Inuzuka R,Goletto S, *et al*. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121: 20–25.
9. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, *et al*. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142(2):448-456.



TOPIC 5. 폐동맥 고혈압의 약물 치료

김용진 | 서울의대 순환기내과

서론

폐동맥 고혈압은 비교적 드문 질환이며 특별한 치료 방법이 없어서 오랫동안 큰 관심을 받지 못하였다. 하지만 최근 병태 생리에 대한 이해의 폭이 넓어짐에 따라 새로운 치료 약제들이 개발되면서 많은 주목을 받게 되었다. 지난 수년간 8가지 이상의 새로운 약물이 등장하였고, 또 가까운 미래에 더 많은 약물이 등장할 예정이다. 새로운 약물의 효과는 환자의 증상을 호전시키고 질환의 진행을 억제할 뿐 아니라 사망률의 감소로까지 이어지고 있다. 여기서는 폐동맥 고혈압의 약물 치료를 포함한 내과적 치료에 대해 살펴보고자 한다.

비약물적 치료(표 1)

폐동맥 고혈압의 치료는 새로운 특이 치료제를 어떻게 처방하느냐의 문제만이 아니다. 비약물적 치료를 포함한 일반적인 치료 또한 매우 중요하다. 이런 치료들은 폐동맥 고혈압 자체에 영향을 미치지 않지만 환자의 삶의 질을 높이고 합병증을 예방하여 재입원율을 낮출 수 있다.

1. 신체 활동

신체 활동에 대한 막연한 불안감이 있으나 최근 연구에서는 운동 프로그램을 통해 증상을 개선시킬 수 있었다. 따라서 환자 자신의 신체 활동을 지나치게 제한할 필요는 없으며, 정도의 호흡곤란을 유발하는 정도의 신체 활동은 적극 권장할 필요가 있다. 하지만 심한 호흡곤란, 어지럼증, 흉통을 유발할 정도의 운동은 금해야 한다.

표 1. 비약물적 치료에 대한 유럽심장학회 권고안

Statement	Class ^a	Level ^b
It is recommended to avoid pregnancy in patients with PAH	I	C
Immunization of PAH patients against influenza and pneumococcal infection is recommended	I	C
Physically deconditioned PAH patients should be considered for supervised exercise rehabilitation	IIa	B
Psychosocial support should be considered in patients with PAH	IIa	C
In-flight O ₂ administration should be considered for patients in WHO-FC III and IV and those with arterial blood O ₂ pressure consistently less than 8 kPa (60 mmHg)	IIa	C
Epidural anesthesia instead of general anesthesia should be utilised, if possible, for elective surgery	IIa	C
Excessive physical activity that leads to distressing symptoms is not recommended in patients with PAH	III	C

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

2. 임신

폐동맥 고혈압 환자에서 임신은 30–50%의 높은 사망률을 보이므로 피임이 매우 중요하다. 임신 시 높은 위험에 대해 알리고 치료적 유산에 대해 상의해야 한다. 환자가 임신 유지를 결정하는 경우 특이 치료제를 투여하면서 집중 관찰 및 출산 일정을 계획하여 진행해야 한다.

3. 여행

비행기 여행에 대한 임상 연구 결과는 없으나 일반적으로 WHO-기능 분류 III, IV 정도의 증상을 보이거나 저산소증이 있는 환자에서는 비행기 내 산소요법이 권고된다.

4. 감염 예방

폐동맥 고혈압 환자의 7%는 폐렴으로 사망한다. 따라서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신 접종이 일반적으로 권고된다.

보조적 약물치료(표 2)

1. 항응고요법

특발성 폐동맥 고혈압 환자에서는 혈관 내 혈전증이 흔하고

응고 기전의 이상이 보고된 바 있으며, 심부전, 운동부족 등 정맥혈전증의 위험인자가 동반되는 경우도 많으므로 항응고요법이 필요하다. 하지만 특발성 폐동맥 고혈압 외 다른 질병과 연관된 폐동맥 고혈압의 경우 위험과 이익을 고려하여 치료해야 한다. 예를 들어 간문맥 고혈압이 동반된 환자의 경우 식도정맥류와 낮은 혈소판 수치로 인해 위장관 출혈의 위험이 높기 때문에 항응고요법의 시행 여부에 신중을 기해야 한다.

2. 이뇨제

폐동맥 고혈압이 진행하면 우심부전이 발생하여 중심정맥압을 높이고 간울혈, 복수, 부종 등의 증상을 유발하므로 이뇨제가 증상 개선에 도움이 된다.

3. 산소요법

산소 투여가 폐혈관 저항을 낮춰 폐동맥압을 낮추는 것은 잘 알려져 있지만, 장기적인 산소요법의 효과에 대해서는 임상 연구가 없다. 일반적으로 동맥혈 산소압이 60 mmHg 미만인 일부 환자에서 산소요법이 권장된다.

표 2. 보조적 약물치료에 대한 유럽심장학회 권고안

Statement	Class ^a	Level ^b
Diuretic treatment is indicated in PAH patients with signs of RV failure and fluid retention	I	C
Continuous long-term O ₂ therapy is indicated in PAH patients when arterial blood O ₂ pressure is consistently less than 8 kPa (60 mmHg) ^c	I	C
Oral anticoagulant treatment should be considered in patients with IPAH, heritable PAH, and PAH due to use of anorexigens	IIa	B
Oral anticoagulant treatment may be considered in patients with APAH	IIb	C
Digoxin may be considered in patients with PAH who develop atrial tachyarrhythmias to slow ventricular rate	IIb	C

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cSee also recommendations for PAH associated with congenital cardiac shunts.

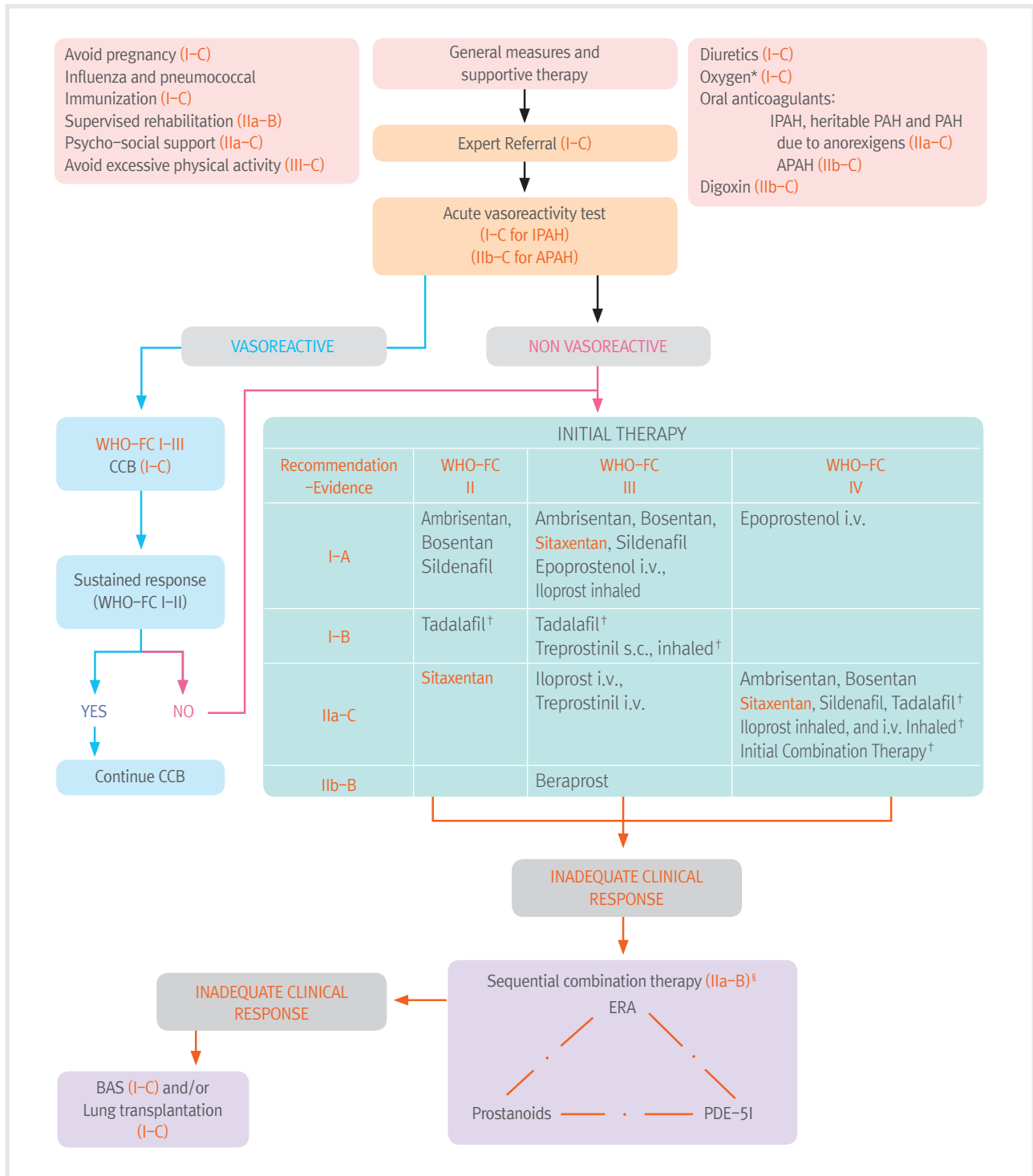


그림 1. 2009년 유럽심장학회 폐동맥 고혈압 치료지침 (sitaxentan은 간독성으로 시장에서 철수)

*To maintain arterial blood O₂ pressure 8 kPa (60 mmHg). † Under regulatory review in the European Union. § IIa-C for WHO-FC II.

APAH: associated pulmonary arterial hypertension, BAS: balloon atrial septostomy, CCB: calciumchannel blocker, ERA: endothelin receptor antagonist, IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; PDE5 I: phosphodiesterase type-5 inhibitor, WHO-FC: World Health Organization functional class

특이 약물 치료

1. 칼슘차단제

폐혈관 수축이 폐동맥 고혈압의 진행에 중요한 역할을 하는 것이 알려지면서 혈관 확장제인 칼슘차단제가 주목을 받게 되었다. 하지만 칼슘차단제의 효과는 우심도자술 시 시행한 혈관 확장 검사에서 좋은 효과를 보인 환자에서만 증명되었으므로 혈관 확장 검사에서 효과가 없거나 혈관 확장 검사를 시행하지 않은 환자에서는 칼슘차단제를 사용할 수 없다. 흔히 사용되는 약제는 nifedipine, diltiazem, amlodipine 등으로 각각 120–240 mg, 240–720 mg, 20 mg 등 고용량이 사용된다. 저용량부터 시작하여 서서히 증량하는데, 뚜렷한 혈액학적 효과와 함께 WHO-기능 분류 I, II 정도로 증상 개선이 나타나지 않는 경우 추가적인 치료를 적극 고려한다.

2. Prostanoids

Prostacyclin은 주로 혈관내피세포에서 분비되며 강력한 혈

관 확장 효과와 혈소판 응집 억제 효과를 보인다. 폐동맥 고혈압 환자에서 prostacyclin의 생성이 저하된다는 것이 보고되었고, 이후 여러 약물이 개발되었다.

1) Epoprostenol

폐동맥 고혈압의 병인에 관여하는 최초의 특이 치료제라고 할 수 있다. 여러 연구에서 poprostenol이 특발성 폐동맥 고혈압 환자와 결체조직질환과 관련된 폐동맥 고혈압 환자에서 효과가 있음이 보고되었다. 이외에도 선천성 심장병, HIV, 간문맥 고혈압과 관련된 폐동맥 고혈압 환자들을 대상으로도 효과가 보고되었다. 하지만 poprostenol은 지속적으로 정주해야 하기 때문에 중심정맥카테터를 통하여 ambulatory infusion pump로 주입해야 하고, 약가가 너무 높아서 쉽게 사용하기는 어려운 실정이다.

	At baseline (prior to therapy)	Every 3–6 months ^a	3–4 months after initiation or changes in therapy	In case of clinical worsening
Clinical assessment WHO-FC ECG	✓	✓	✓	✓
6MWT ^b	✓	✓	✓	✓
Cardio-pulmonary exer- cise testing ^b	✓		✓	✓
BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
Echocardiography	✓		✓	✓
RHC	✓ ^c		✓ ^d	✓ ^d

그림 2. 2009년 유럽심장학회 폐동맥 고혈압 치료지침의 추적 관찰 및 필요 검사

^aIntervals should be adjusted to individual patients needs.

^bUsually one of the two exercise tests is performed.

^cIs recommended.

^dShould be performed.

BNP: brain natriuretic peptide, ECG: electrocardiogram, RHC: right heart catheterization, 6MWT: 6-minute walking test, WHO-FC: WHO functional class

2) Iloprost

Prostacyclin analogue로서 정주, 경구, 흡입 투여가 가능한데 특히 흡입 투여는 폐동맥에 선택적으로 작용할 수 있어 이론적인 장점이 있다. 여러 연구에서 임상적 효과가 증명되었고 얼굴 화끈거림, 턱 통증 외에 큰 부작용도 보고된 바 없다.

3) Beraprost

경구 복용이 가능한 prostacyclin analogue이다. 복용이 편리하나 6개월 이상 장기 사용 시 효과가 유지되지 않는 결과를 보이고 있으며 뚜렷한 혈액학적 개선 효과를 보이지 못하였다.

4) Treprostinil

Epoprostenol analogue로 정주뿐 아니라 지속적인 피하주입이 가능한 약제로 FDA에 승인되어 있다.

3. ERA (endothelin receptor antagonist) 계열

1) Bosentan

경구 복용이 가능한 nonselective endothelin receptor antagonist이다. 여러 연구를 통해 특발성, 결체조직질환, 선천성심 질환에 동반된 폐동맥 고혈압에서 증상 개선, 혈액학적 개선 및 임상 악화 억제 효과가 입증되었다. 약 10% 환자에서 간효소 수치가 정상 상한치의 3배 넘게 상승하였다. 감량이나 중단 후에는 정상으로 회복되었지만, bosentan 사용 시 간독성에 대한 주의가 필요하다.

2) Ambrisentan

Endothelin-A 수용체에 선별적으로 작용한다. 특발성 폐동맥 고혈압, 결체조직질환이나 HIV 감염에 동반된 폐동맥 고혈압 환자에서 증상 개선, 혈액학적 개선, 증상 악화 방지 등의 효과가 증명되었다. Bosentan에 비해 간독성이 낮아 0.8-3% 정도이다.

4. Phosphodiesterase Inhibitors (PDE-5 inhibitors) 계열

1) Sildenafil

발기부전 치료제로 사용되던 약제로 폐고혈압 환자에서의 효용성이 여러 연구에서 입증되어 특발성, 결체조직질환, 선천성심질환, 만성폐혈전증에 동반된 폐동맥 고혈압에서 증상 개선, 혈액학적 개선 효과를 보였다. 20 mg tid로 허가 받았으나, 80 mg tid까지 증량이 필요한 경우가 흔하다.

2) Tadalafil

하루 한번 투여하는 약제로 현재는 발기부전 치료제로 사용되고 있다. 일부 연구들에서 sildenafil과 유사한 효과를 보였다.

치료 전략

우심도자술을 통해 폐동맥 고혈압이 진단되면 혈관 확장 검사를 시행하여 칼슘차단제에 반응할 경우에는 칼슘차단제로 치료를 시작하고 이에 해당되지 않는 대부분의 환자들은 WHO 기능 분류에 따라 치료 약제를 결정하게 된다. WHO 기능 분류 II에서는 PDE5 억제제인 sildenafil과 tadalafil, 또는 ERA인 bosentan이나 ambrisentan을 사용하도록 권장하고 있으며, WHO 기능 분류 III 이상에서는 prostacyclin계열 약물도 초기 치료로 권유하고 있다. 특히 WHO 기능 분류 IV의 중증 환자에서는 poprostenol IV를 권유하고 있다. 한 가지 약제를 사용하고 호전을 보이지 않거나 임상적 호전이 충분하지 않다고 판단하는 경우 조기에 이어서 작용기전이 다른 두 번째와 세 번째 약제를 추가하여 병합요법을 하도록 권장하고 있다(그림 1). 약물 치료를 시작하면 치료의 반응에 따라 추가 치료 전략이 결정되므로 치료 반응의 모니터링이 무엇보다 중요하다. 유럽심장학회에서 권고하는 치료 반응의 모니터링 전략은 그림 2와 같다.

새로운 치료제

위에 기술된 약제 외에도 여러 약제들이 새로 개발되어 임상 시험이 진행되고 있고 일부 결과가 발표되었다. 기존 약물에 비해 강력한 작용력을 보이는 ERA 계열의 macitentan, soluble guanylate cyclase (sGC)의 stimulator로 직접 NO 발생을 촉진하는 riociguat 등이 주목 받고 있다.

결론

병태생리에 대한 이해와 새로운 약제의 개발을 통해 폐동맥 고혈압은 이제 적극적인 치료로 증상과 예후를 개선할 수 있는 질환이 되었다. 정확한 진단과 적극적인 약물 치료 및 보존적 치료, 철저한 모니터링이 무엇보다 중요하며, 이를 위해 환자 및 보호자에 대한 교육과 여러 분야 전문의들의 협력 관계가 무엇보다도 중요하다.

참고문헌

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, *et al.* Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.
2. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, *et al.* Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-S84.

인체 순환의 신비, 혈액

-신의 능력에 도전하다(인공혈액)

예 병 일 | 연세원주의대

인공혈액이란 무엇인가?

피가 필요한 사람에게 피를 보충해주는 일은 극히 당연하다. 혈액의 양은 늘 한계가 있다. 가끔씩 보도되는 수혈에 의한 사고도 헌혈과 수혈을 꺼리게 하는 요인이다. 성공적으로 수혈하려면 주는 이와 받는 이의 혈액형과 혈액 보존을 위한 온도와 기간이 잘 맞아야 한다. 또 수혈할 피 속에 병원체가 없어야 한다.

인공혈액이란 인위적으로 만들어낸 피를 말한다. 혈액의 모든 기능을 대신할 수 있는 인공혈액은 현재 존재하지도 않고, 연구가 진행 중인 것도 아니다. 혈액이 담당하고 있는 수많은 기능을 유지하기 위해서는 실제 혈액에 들어있는 성분을 모두 넣어주어야 할 텐데 현실적으로 불가능하다.

병원에서 흔히 볼 수 있는 수액 주머니도 혈액의 기능을 일부 대신한다. 포도당액, 링거(ringer)액, 덱스트란(dextran)액 등이 인공 혈장의 구실을 한다. 이 같은 수액의 기능을 통해 혈액의 용량을 유지하는 것이다. 콜레라와 같이 설사가 심한 병에 걸렸을 때 체외로 빠져나간 양만큼 얼른 보충해주지 않으면 혈액이 끈적끈적해져서 순환에 방해를 받고 탈수로 사망하기도 한다. 헌혈을 하면 음료수 한 개를 주는 것도 수액 보충을 위해 필요하므로 사양하지 말고 마시는 편이 좋다. 더 세밀한 범위의 인공혈액이란 적혈구의 산소 운반 기능을 대신할 수 있는 물질을 가리킨다. 이미 시판 단계에 이른 인공혈액도 있으나, 사람의 혈액을 완전히 대신할 정도는 아니다. 지금도 산소를 잘 운반할 수 있는

인공혈액을 비롯해 피가 담당하는 갖가지 역할을 대신할 수 있는 인공혈액 연구가 진행 중이다.

수액과 같이 일부가 아니라 혈액 기능을 완전히 대신할 수 있는 인공혈액을 개발하겠다는 목표로 연구를 시작한 지는 약 40년이 지났다. 초기에는 눈에 띄는 투자도, 성과도 없었지만 1990년대에 들어서자 미국과 일본 정부가 인공혈액 개발에 관심을 두고 많은 투자를 시작했다. 그 결과 임상 시험을 거쳐 상용화를 준비하는 상품들이 늘었지만 아직까지도 구체적인 상품은 시장에 등장하지 않았다. 인공혈액 개발이 아주 어려운 과제임을 알 수 있다.

적혈구 대신 산소를 운반하는 인공혈액은 가장 연구가 활발한 분야다. 연구의 초점은 적혈구 없이 산소를 운반하는 것으로 산소 결합 능력을 지닌 헤모글로빈 분자를 변형시키는 것이다. 과거에는 코발트(cobalt)나 히스티딘(histidine) 같은 착염을 이용해 산소와 결합하는 방법을 시도했으나 좋은 결과를 얻지 못했고, 그 후 불소를 이용하는 방법이 시도된다. 여기에 해당하는 제품으로는 일본 녹십자에서 개발한 플루오졸(flusol)이 임상 시험 단계에 있다. 러시아에서 개발한 퍼프토란(perftoran)도 과불화합물을 이용한 인공혈액이다. 과불화합물은 실제 혈액과는 확연히 다른 형태지만, 적혈구 기능을 대신할 수 있다는 점에서 지금도 여러 나라에서 연구되고 있다.

이 같은 인공적혈구는 사고 현장에서 병원까지 환자를 후송하는 동안 발생할 수 있는 위험을 방지할 수 있다. 하지만 실제 적

혈구의 수명이 120일인 것과 달리 인공적혈구는 반감기가 보통 하루 이내라는 점에 제한이 있다. 물론 앞으로 더 좋은 인공적혈구가 개발될 테지만 현재는 비상용으로만 사용할 수 있는 수준이다. 이론적으로 가능한 인공적혈구로는 다음과 같은 형태가 있었다. 첫째, 폐기 처분될 예정인, 사람이나 동물의 혈액에서 적혈구를 분리하는 것이다. 이는 이미 100년 전부터 진행되었다. 그러나 이 경우 오염 문제를 차치하고라도 생체 내에서 헤모글로빈의 기능이 더 나빠지는 바람에 뚜렷한 결과를 얻을 수 없었다.

둘째, 헤모글로빈을 캡슐처럼 만들거나 화학적으로 변형시킨 물질로 현재 시험 중에 있다. 셋째, 헤모글로빈에서 산소가 결합하는 부위인 헴의 구조를 모방한 합성 킬레이트(chelate)도 연구 중이다. 유전공학적으로 헤모글로빈의 3차원 구조를 변형시켜 각종 문제점을 제거하는 방법도 연구되고 있다. 넷째, 과불화탄소를 이용하는 방법이다. 헤모글로빈의 기능을 대체하는 것이 아니라 혈액에 산소가 많이 녹을 수 있도록 하는 방법이다. 인공 헤모글로빈이 기능은 좋으나 불안정한 것과 달리, 과불화탄소는 혈액의 산소운반을 돕는 수동적인 방법이지만 안정하며, 다루기 쉽고 가격이 싸다.

개발된 인공혈액과 한계

인공혈액 연구가 활발해진 1990년대 미국에서는 1997년 1월 식품의약품안전청(FDA)에서 옥시헤모글로빈(oxyhemoglobin)이라는 개의 빈혈증 치료제를 처음 허가했다. 2002년에는 민간인 외상 환자용의 폴리헴(polyheme)도 FDA의 승인을 받았으며, 이외에도 적혈구를 대신할 수 있는 인공 헤모글로빈 제품을 선보이고 있다. 옥시젠트(oxygen), 옥시사이트(oxycyte) 등의 과불화탄소 제품은 물론 오르트로(ortro)라는 재조합 헤모글로빈, 헤모퓨어(hemopure), 헤모어시스트(hemoassist)와 같은 변성 헤모글로빈에 이르기까지 여러 형태의 인공혈액이 임상 시험에 들어갔거나 앞두고 있다.

우리나라에서는 유일하게 선바이오사에서 헤모글로빈에 리포솜(liposome) 또는 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol)을 결합시킨 인공적혈구를 개발했다는 보도가 1998년부터 2002년까지 꾸준히 있었으나 아직 상용화 단계에는 이르지 못했다. 이외에도 수많은 종류의 인공혈액이 개발되었거나 진행 중이며, 관련 논문과 특허도 계속 발표되고 있다. 미국 톰슨사의 과학인용지수 SCI 데이터베이스에 따르면 인공혈액 관련 논문은 1994년 이후 매년 약 100편이 발표되었다. 논문 발표 기관 순위에는 미국의 두 제약회사(Alliance Pharmaceutical Corp., Res Lab CTR Biomolec Sci & Engrn)가 1, 2위를 차지하고 있다.

그러나 수혈 방법이 진보될수록 완벽한 수혈이 얼마나 어려운지를 보여주는 연구 결과들도 계속 발표되었다. 우리나라에는 한 명의 환자도 발생한 적이 없지만, 뇌를 침범하여 감염자를 폐인으로 만들 수 있는 웨스트나일 바이러스가 혈액에 생존할 수 있다는 사실이 1990년대에 알려지면서 새로운 병원성 미생물에 대한 위험이 커졌다. 혈액 검사 항목이 하나 더 늘어나는 것이다. 새로운 병원체를 검출할 수 있는 방법이 개발되기까지는 언제 감염될지 모르는 위험 속에서 수혈을 받아야 할지도 모른다. 그러므로 얼마나 좋은 검사법이 개발되느냐에 따라 수혈의 안정성이 보장된다.

최근에는 자신의 피를 미리 준비했다가 필요할 때 사용하는 자가수혈법과 환자가 필요로 하는 혈액 성분만을 공급해주는 성분수혈, 조혈인자에 따른 적혈구 증식 유도 방법 등이 새롭게 대두되고 있다. 그러나 이와 같은 방법도 완벽하다고 할 수는 없다.

혈액은 보존 기간이 길어지면 산소 운반 능력이 급속히 떨어지므로 이를 감안하면 인체에서 채혈을 한 후 최대 6주 정도까지 혈액을 사용할 수 있다. 그러므로 휴가철과 같이 헌혈자 수가 감소하면 혈액 보존량이 감소할 수밖에 없다. 응급 상황에서 헌혈 희망자를 구한다 해도 그 검사를 위한 시간이 필요하므로 헌혈한 혈액을 곧장 사용하기가 힘들다. 응급 상황에서 혈액의 가장 중

요한 기능인 산소 운반 기능을 담당할 수 있는 인공혈액을 개발한다면 갈수록 증가되는 혈액 보존량을 보충할 수 있을 것이다.

심장과 혈관은 연 4회 발행되며, 매호마다 다음과 같은 주제를 상세히 조명하여 심혈관질환에 대한 이해를 높이고 있습니다.

제 1호	VOL 1 NO 1	1999	고혈압
제 2호	VOL 1 NO 2	1999	협심증
제 3호	VOL 2 NO 1	2000	고지혈증
제 4호	VOL 2 NO 2	2000	심장부정맥
제 5호	VOL 2 NO 3	2000	심부전증
제 6호	VOL 2 NO 4	2000	심장판막증
제 7호	VOL 3 NO 1	2001	심장질환 환자의 비심장 수술에 있어서의 수술전·후 관리
제 8호	VOL 3 NO 2	2001	대동맥과 말초혈관질환
제 9호	VOL 4 NO 1	2002	심근 및 심낭질환
제10호	VOL 4 NO 2	2002	당뇨병과 심장혈관질환
제11호	VOL 4 NO 3	2002	항혈전제와 혈전용해제
제12호	VOL 4 NO 4	2002	심혈관 보호 약물
제13호	VOL 5 NO 1	2003	관동맥질환의 진단
제14호	VOL 5 NO 2	2003	급성관동맥증후군
제15호	VOL 5 NO 3	2003	고혈압
제16호	VOL 5 NO 4	2003	대사증후군
제17호	VOL 6 NO 1	2004	심방세동
제18호	VOL 6 NO 2	2004	뇌졸중
제19호	VOL 6 NO 3	2004	이상지질혈증
제20호	VOL 6 NO 4	2004	죽상동맥경화
제21호	VOL 6 NO 5	2004	돌연심장사
제22호	VOL 7 NO 1	2005	심부전
제23호	VOL 7 NO 2	2005	성인 선천성 심장질환
제24호	VOL 7 NO 3	2005	심혈관 생체표식인자
제25호	VOL 7 NO 4	2005	심장판막질환의 진단과 치료에서 새로운 이해
제26호	VOL 7 NO 5	2005	전신성 질환
제27호	VOL 7 NO 6	2005	임신과 심혈관질환
제28호	VOL 8 NO 1	2006	스트레스와 심혈관질환
제29호	VOL 8 NO 2	2006	알코올과 심혈관질환
제30호	VOL 8 NO 3	2006	운동과 심혈관질환
제31호	VOL 8 NO 4	2006	흡연과 심혈관질환
제32호	VOL 8 NO 5	2006	당뇨병과 심혈관질환
제33호	VOL 8 NO 6	2006	급성심근경색증
제34호	VOL 9 NO 1	2007	심장질환에서 Device 치료
제35호	VOL 9 NO 2	2007	Cardiac Emergency
제36호	VOL 9 NO 3	2007	고혈압
제37호	VOL 9 NO 4	2007	심방세동
제38호	VOL 9 NO 5	2007	폐동맥고혈압
제39호	VOL 9 NO 6	2007	Key Issues in New Guidelines
제40호	VOL 10 NO 1	2008	대동맥과 말초혈관질환
제41호	VOL 10 NO 2	2008	혈관기능의 평가
제42호	VOL 10 NO 3	2008	심혈관계 수술의 최신 지견
제43호	VOL 10 NO 4	2008	이상지질혈증
제44호	VOL 10 NO 5	2008	심부전
제45호	VOL 10 NO 6	2008	심혈관질환에서 레닌-안지오텐신계의 차단
제46호	VOL 11 NO 1	2009	부정맥
제47호	VOL 11 NO 2	2009	고혈압 합병증 관리
제48호	VOL 11 NO 3	2009	협심증
제49호	VOL 11 NO 4	2009	급성 심근경색증
제50호	VOL 11 NO 5	2009	대사증후군

CARDIOVASCULAR UPDATE

THE MOST ADVANCED CONTINUING MEDICAL EDUCATION SERVICE

제51호	VOL 11 NO 6	2009	심근증
제52호	VOL 12 NO 1	2010	심혈관질환 진단의 최신 영상 기법
제53호	VOL 12 NO 2	2010	심장질환 환자에서 비심장 수술 전, 후의 평가와 관리
제54호	VOL 12 NO 3	2010	스타틴의 역할
제55호	VOL 12 NO 4	2010	심장질환의 비약물적 접근
제56호	VOL 12 NO 5	2010	당뇨병과 심혈관질환
제57호	VOL 12 NO 6	2010	고혈압 치료의 최신 지견
제58호	VOL 13 NO 1	2011	부정맥의 최신 지견
제59호	VOL 13 NO 2	2011	증상에 따른 심혈관질환의 접근 방법
제60호	VOL 13 NO 3	2011	심장판막증
제61호	VOL 13 NO 4	2011	심부전
제62호	VOL 14 NO 1	2012	새로운 심혈관계 약물
제63호	VOL 14 NO 2	2012	심혈관질환의 새로운 중재적 치료법
제64호	VOL 14 NO 3	2012	여성과 심장
제65호	VOL 15 NO 1	2013	최근 고혈압 치료의 변화
제66호	VOL 15 NO 2	2013	심혈관질환의 위험도 평가 지표
제67호	VOL 15 NO 3	2013	심부전 치료의 최신 지견
제68호	VOL 15 NO 4	2013	급성 심근경색증
제69호	VOL 16 NO 1	2014	폐동맥 고혈압
제70호	VOL 16 NO 2	2014	심혈관질환 관련 최신 진료 지침

CARDIOVASCULAR UPDATE

THE MOST ADVANCED CONTINUING MEDICAL EDUCATION SERVICE

Only One



Telminuvo

in the World

SBP를

2 mmHg ↓ 낮추면

ONLY ONE

Stroke Mortality는

10% ↓ 감소합니다.

CV Mortality가

7% ↓ 감소하고

- ✓ *Only One - CV Protection with Get 2NE4 Goal*
- ✓ *Only One - No concern over edema*
- ✓ *Only One - From HTN to CV risk patients*
- ✓ *Only One - PPAR γ partial agonist in normal dose*



종근당



Telminuvo Tab.

Telmisartan + S-amlodipine

심장과 혈관

Cardiovascular Update