

심장과 혈관

Cardiovascular Update

폐고혈압



Topic 1
폐고혈압 정의와 분류



Topic 2
폐동맥고혈압



Topic 3
좌심실 부전에 의한 폐고혈압

Topic 4
만성혈전색전폐고혈압

the 1st & Only

Powerful 3-in-1!

세비카HCT®는 고혈압 치료에 있어 국내 **최초**로 선보이는
세 가지 성분을 가진 고정복합제입니다.

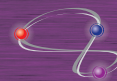


One tablet, Excellent Control!

SEVIKAR HCT®는

- ▶ 2제 병용요법에 비해 우수한 목표 혈압 달성률을 나타내었습니다.¹
- ▶ 세 가지 이상의 항고혈압 약제를 처방해야 하는 중증도 이상의 고혈압 환자에게 더욱 편리하게 처방이 가능합니다.¹⁻³

Reference 1. Oparil S, et al. Clin Ther 2010; 32(7):1252-1269 2. Jackson KC, et al. Clin Ther, 2008;30(8):1558-1563
3. Brixner DJ, et al. Curr Med Res Opin, 2008;24(9):2597-2607.



SEVIKAR HCT®

Amlodipine / Olmesartan / Hydrochlorothiazide
5/20/12.5, 5/40/12.5, 10/40/12.5 mg

대웅제약



한국다이하이피산교주식회사

• 편집위원장

유규형 한림대학교 의과대학

• 편집위원 (가나다 순)

김성해 건국대학교 의과대학
박성하 연세대학교 의과대학
윤호중 가톨릭대학교 의과대학
이해영 서울대학교 의과대학
임세중 연세대학교 의과대학
정남식 연세대학교 의과대학
한성우 한림대학교 의과대학
한주용 성균관대학교 의과대학

심장과 혈관

Cardiovascular 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 9명의 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.

심장과 혈관 홈페이지
<http://cvupdate.co.kr>

발행사 엠엠케이커뮤니케이션즈(주)
대표 : 이영화
편집 : 양관재, 한명진
디자인 : 윤지원
서울시 강남구 논현로 523 노비빌딩 3층
Tel. 02-2007-5400 Fax. 02-3452-5984
<http://www.mmk.co.kr> E-mail: mjhan@mmk.co.kr

발행일 2018년 6월 30일



“ 폐고혈압에 대해
다루어 보았습니다.”

권두언

2018년도 어느덧 6월이 되어 점차 해가 길어지고 날씨는 뜨거워지고 있습니다. 변화하는 일기 속에 건강 관리에 유념하시어 남은 2018년 더욱 건강하고 알차게 보내시는 독자 여러분들이 되시길 소망합니다.

이번 호에서는 폐고혈압에 대해 살펴보았습니다.

최근에는 폐고혈압 연구를 통해 전문 치료제가 개발되면서 많은 치료법들이 임상에서 주목을 받고 있습니다. 또한 WHO 2군 및 3군에서 폐고혈압 전문 치료제들의 적용이 시도되고 있어 폐고혈압 치료에 큰 전환기를 맞고 있습니다. 2018년 2월에 열린 제6차 세계폐고혈압심포지움(world symposium on pulmonary hypertension, WSPH)에서 발표된 내용을 중심으로 새롭게 바뀐 폐고혈압의 정의와 분류에 대해 정리해보았습니다.

폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)은 발생률이 매우 낮고, 진단이 어려운 희귀 질환(orphan disease) 중의 하나로 현재 유병률은 성인 백만 명당 15-52명, 연간 발병률은 성인 백만 명당 2.4-7.6명으로 추정되고 있습니다. 이번 호에서는 폐동맥고혈압의 정의 및 분류, 증상과 진단, 치료에 관련하여 상세하게 알아보았습니다.

폐고혈압은 판막질환이나 선천성 심장질환을 포함한 모든 좌심실질환에서 나타날 수 있습니다. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압은 주로 박출률 감소 심부전 환자에서 연구되었지만, 최근에는 박출률 보존 심부전 환자에서도 중요한 임상적 의미를 갖는 것으로 점차 밝혀지고 있습니다. 이에 따라 좌심실 부전에 의한 폐고혈압에 대해 유병률, 병태생리, 진단, 치료에 대해 자세히 정리해보았습니다.

만성혈전색전폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)은 폐동맥에 혈전이 지속되어 섬유화되거나 혈관의 폐색으로 발생합니다. 다른 폐고혈압의 형태와 달리 수술적 제거로 치료가 가능한 폐고혈압으로, 이번 호에서는 만성혈전색전폐고혈압의 발병 기전, 병태생리, 진단 및 치료에 대해 상세히 풀이하여 임상에서 적용할 수 있도록 설명하고 있습니다.

이번 호 심장과 혈관에서 다룬 내용이 선생님의 실제 임상 진료에 도움이 되기를 희망합니다. 감사합니다.



Contents

• 폐고혈압

Topic 1. 폐고혈압 정의와 분류	07
정옥진 / 가천의대 심장내과	
Topic 2. 폐동맥고혈압	14
장혁재 / 연세의대 심장내과	
Topic 3. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압	18
윤종찬 / 한림의대 순환기내과	
Topic 4. 만성혈전색전폐고혈압	22
박재형 / 충남의대 순환기내과	



TOPIC 1. 폐고혈압 정의와 분류

정욱진 | 가천의대 심장내과

서론

심장을 중심으로 순환기계는 전신순환계와 폐순환계의 8자 모양으로 이루어져있다. 하루에도 10만 번 정도의 심장 박동에 따라 폐순환계에서 얻은 산소와 소화기계 등에서 얻은 영양분을 온몸에 공급해 준다. 그런데 이 전신순환계에 오랫동안 혈압이 상승하여 각 조직, 특히 머리, 심장, 콩팥, 눈의 망막과 말초혈관으로 가는 혈관들이 상처를 입고, 막히거나 터지는 각종 합병증을 일으키는 질환인 고혈압이 시간이 갈수록 유병률이 증가하여 사회적 부담이 되고 있다. 폐고혈압은 폐순환계 쪽에서 혈압이 상승하여 우심실의 기능을 떨어뜨려 숨이 차고 붓는 증상이 서서히 생기다가 사망에 이르게 되며, 여러 가지 원인에 의해 발생한다.

폐고혈압의 65%는 고혈압, 허혈성 심질환, 판막질환, 부정맥 등에 의해 발생하는 좌측 심장질환에 의한 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류 2군 폐고혈압이고, 30%는 폐질환에 의해 발생하는 WHO 분류 3군 폐고혈압이다(그림 1). 이 95%에 해당하는 폐고혈압의 치료는 원인 질환 치료가 우선이다. 폐고혈압 중 가장 예후가 나쁜 WHO 분류 1군 폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)은 100만 명당 5-15명 정도에서 나타나는 희귀질환으로, 1980년대 초 미국국립보건원(national institutes of health, NIH) 등록 사업 때의 평균 생존율이 진단 후에 불과 3년이 안 되는 2.8년이였다. 그렇지만 1995년 이후 병인론의 표적 물질에 대한 전문적 치료제들이 개발되면서 미국의 2009 REVEAL 등록 연구에서는 평균 생존율이 7.6년, 3년

생존율이 NIH 48%에서 73%로 향상되었고, 가장 최근 끝난 우리나라의 KorPAH 등록 연구에서는 84.4%를 보였다. 가장 흔한 증상은 운동 시 호흡곤란(exertional dyspnea)이지만 임상적으로 의심하고 찾아내지 않으면 조기 진단이 어려워 폐혈관계의 비가역적 변화를 초래하게 된다.

최근에는 폐고혈압 연구를 통해 전문 치료제가 개발되면서 많은 치료법들이 임상에서 주목을 받고있다. WHO 분류 1군의 순차적 및 동시 병합요법과 WHO 분류 4군 만성혈전색전폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)의 치료제에 대한 임상 연구들이 성공적으로 끝나 진료지침에 포함되기 시작하고 있다. 이외에도 세

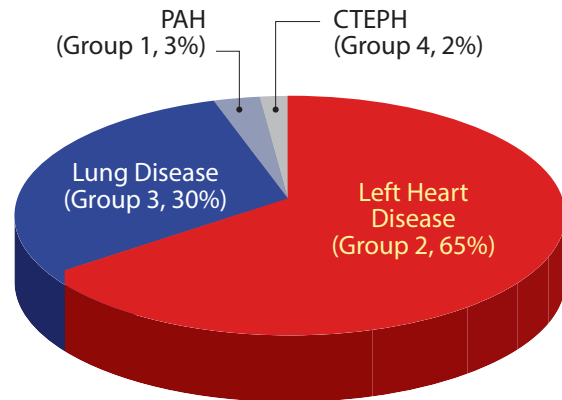


그림 1. 폐고혈압의 임상적 분류에 따른 추정 분포

CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension

포치료제를 비롯한 다양한 경로의 약제들이 개발 중이다. 또한 WHO 2군 및 3군에서의 폐고혈압 전문 치료제들의 적용 등이 시도되고 있어 폐고혈압 치료는 큰 전환기를 맞고 있다. 올해 2월 말 5년만에 열린 제6차 세계폐고혈압심포지움(World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH)에서 폐고혈압의 정의와 분류에 있어 획기적인 변화를 가져올 의견들이 제시되었다. 본 원고에서는 이에 대해 알아보고자 한다.

새롭게 제시된 폐고혈압의 정의

1973년 제네바에서 열린 제1차 세계폐고혈압심포지움에서 나온 기존 정의는 휴식 상태에서 누워서 측정된 우심도자 검사에서 평균 폐동맥압이 25 mmHg를 초과한 때이다. 그런데 많은 데이터에서 정상인의 평균치가 14.0 ± 3.3 mmHg이며, 20 mmHg가 정상 평균치의 + 2 SD를 넘는 것으로 알려졌고, 이전에는 ‘경계 폐고혈압’이라고 여겨지는 21–24 mmHg 군에서 특정 임상 상황에 따라서 사망률이 증가함이 밝혀졌다. 이에 따라 이번 제6차 세계폐고혈압심포지움에서는 폐혈관질환을 동반하는 전모세혈관 폐고혈압(pre-capillary pulmonary hypertension)에서 평균 폐동맥압 기준을 20 mmHg로 낮추고, 폐동맥쇄기혈압(pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) <15 mmHg 및 폐혈관저항(pulmonary vascular resistance, PVR) >3 WU를 만족할 때로 규정하는 안이 제시되었다(표 1). 이 안은 일단 1군 폐동맥고혈압과 4군 만성혈전색전폐고혈압에 국한된다. 시물레이션 결과 이 정의를 도입해도 약 10% 미만에서 환자 수가 증

가할 것으로 예상되었다. 궁극적으로는 조기에 폐혈관질환을 찾아내기 위함이다.

아울러 운동 폐고혈압의 정의가 다시 부활하여 평균 폐동맥압 30 mmHg를 초과하면서 total pulmonary resistance (TPR) >3 WU (mmHg × min/L)일 때로 정의되었다.

WHO 분류

제5차 세계폐고혈압심포지움이나 2015년 European Society of Cardiology–European Respiratory Society (ESC–ERS) 진료지침에 의하면 폐고혈압은 WHO 분류에 따라 특발성, 가족성(유전성), 교원성 혈관 질환, 선천성 전신-폐 단락, 간문맥고혈압 및 식욕 억제제 등을 포함한 약물들에 의해 유발되는 폐동맥고혈압과 좌측 심장질환에 의한 폐정맥고혈압(pulmonary venous hypertension, PVH), 각종 폐질환과 저산소혈증에 의해 유발되는 폐고혈압, 만성 혈전색전증에 의해 유발되는 폐고혈압과 유육종증과 같은 기타질환에 의한 폐고혈압 등 비폐동맥고혈압 폐고혈압(non-PAH PH)으로 분류된다. 실제 임상에서 가장 빈번히 만나는 폐고혈압은 좌심 충만압의 상승이 동반된 폐정맥고혈압이다. 폐정맥고혈압은 좌측 심장의 수축기, 이완기 기능 장애와 심장 판막질환에 의해 증가된 압력이 폐혈관계로 전달되어 폐동맥압이 상승함으로 발생한다. 이런 환자에서 치료는 당연히 원인이 되는 좌측 심장질환의 치료에 달려 있다. 물론 일부에서 이전의 out of proportion PH 또는 최근 용어로 combined postcapillary and precapillary PH (CpcPH)라고 해서 좌심 질환이나 폐질환의 중증도에 비해 현저히 높은 폐동맥압을

표 1. 2018년 세계폐고혈압심포지움의 폐고혈압의 정의

구분	PAP mean (mmHg)	PAWP (mmHg)	PVR (wood unit [WU])	PVR (dyn.s.cm ⁻⁵)
정상 상한치	20	14	3	240
전모세혈관 폐고혈압	>20	<15	>3	>240
폐고혈압	>25		>3	>240

PAP, pulmonary artery pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance

표 2. 제6차 세계폐고혈압심포지움의 폐고혈압의 새 분류

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH) 1.1 Idiopathic PAH 1.2 PAH with vasoreactivity 1.3 Heritable PAH 1.4 Drug and toxin induced 1.5 Associated with: 1.5.1 Connective tissue disease 1.5.2 HIV infection 1.5.3 Portal hypertension 1.5.4 Congenital heart diseases 1.5.5 Schistosomiasis 1.6 PAH with overt signs of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement 1.7 Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)	
2. PH due to left heart disease 2.1 PH due to heart failure with preserved E.F 2.2 PH due to heart failure with reduced E.F 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital post-capillary obstructive lesions	
3. PH due to pulmonary disease and/or hypoxia 3.1 Obstructive pulmonary disease 3.2 Restrictive pulmonary disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Hypoxia without pulmonary disease 3.5 Developmental lung disorders	
4. PH due to pulmonary artery obstruction 4.1 Chronic thromboembolic PH 4.2 Other pulmonary artery obstructions	
5. PH with unclear mechanisms 5.1 Haematologic disorders 5.2 Systemic disorders 5.3 Others 5.4 Complex congenital heart disease	

E.F, ejection fraction

표 3. 제6차 세계폐고혈압심포지움의 약제 및 독소 유발 폐고혈압의 최신 분류

Definite	Possible
Aminorex	Cocaine
Fenfluramine	Amphetamines
Dexfenfluramine	Phenylpropanolamine
Methamphetamines	L-Tryptophan
Benfluorex	St. John's wort
Dasatinib	Interferon α and β
Toxin rapeseed oil	Alkylating agents
PPHN	Bosutinib DAAs against HCV Leflunomide Indirubin (chinese herb Qing-Dai)

Definite association: Epidemic or epidemiological case-control study, large multicenter series pathophysiological mechanisms; Possible association: isolated case reports or small series (Objective: To help physicians to identify drugs requiring specific surveillance)

DAAs, development of multiple direct-acting antivirals: HCV, hepatitis C virus; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn

갖는 경우는 PAH와 비슷한 치료가 시도되고는 있으나 아직 명확한 임상적 이득을 보여주는 연구는 없다.

이번 제6차 세계폐고혈압심포지움에서는 3가지의 큰 변화가 있었다. 첫 번째는 기존 43항목의 카테고리에서 갑상선질환과 같이 그 기능의 정상화에 따라 가역적인 원인들을 제거하고 이번에 28항목의 카테고리로 단순화하였다(표 2). 두 번째는 급성혈관반응성폐동맥고혈압 환자군이 독립된 것이다. 세 번째는 methamphetamine이 약물/독성에 의한 폐동맥고혈압의 원인으로 추가된 것이다(표 3).

폐동맥고혈압

1891년 독일 의사인 Ernst von Romberg가 부검에서 처음 폐혈관경화증을 기술하였다. 1960년대 식욕 억제제에 의한 폐동맥고혈압(aminorex-induced PAH)의 집단 발병으로 1973년 제네바에서 첫 세계폐고혈압심포지움이 열려 관심을 끌었지만 분자생물학, 유전학, 역학을 통한 병태 생리의 이해를 바탕으로 1995년 처음으로 사용되었던 epoprostenol이 FDA에서 승인을 받아 임상에 도입될 때까지는 100년이 넘는 많은 시간이 걸렸다. 1995년 이후에는 표적물질 치료(targeted therapies)에 해당하는 많은 폐동맥고혈압 전문 치

료제(PAH specific therapeutic agent)들이 승인되었고, 현재도 많은 연구가 진행되고 있는 중이다. 1998년 Evian에서 25년만에 2차 세계폐고혈압심포지움, 2003년 베니스에서 제3차, 2008년 미국 Dana Point에서 제4차 WSPH가 열려 분류부터 치료까지의 변화가 논의되었다. 2007년에는 미국 호흡기내과학회인 ACCP의 개정된 가이드라인이 나왔으며, 2009년에는 ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension이 발표되어 새로운 약제들이 대거 치료 가이드라인에 포함되었다. 이후 2013년 프랑스 니스에서 제5차 세계폐고혈압심포지움이 열려 폐동맥고혈압 전문 치료제의 순차적 병합요법(sequential combination)이 허용되는 등 병태 생리, 분류, 역학, 진단과 치료에서 획기적인 변화들이 있었다.

폐정맥고혈압

폐정맥고혈압은 폐고혈압 중 가장 많은 부분을 차지한다. 왼쪽 심장, 특히 좌심실의 기능 저하를 초래하는 상황들이 폐의 모세혈관 전후로 수동적인 전달이 되는 단계에서 폐혈관 질환이 되는 2단계, 결국 폐동맥고혈압의 가장 많은 사인이 되는 우심실 부전으로 가는 3단계 모델을 생각해 볼 수 있

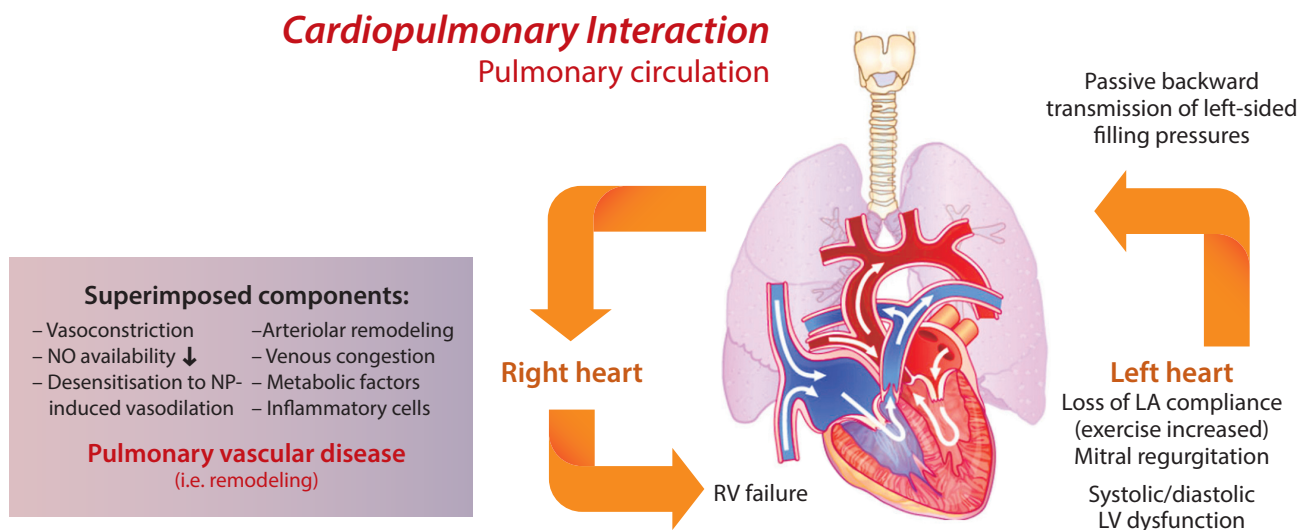


그림 2. 좌측 심장질환에 의한 폐고혈압(Group 2 PH)

LA, left atrium; LV, left ventricle; RV, right ventricle

Recommendation WSPH Nice 2013:
 • Harmonize definition with limits for *Diastolic Pressure Gradient (DPG)*

- Normal value 1-2 mmHg
- Abnormal level >5 mmHg
- **Prognostic marker ≥ 7 mmHg**
- Precapillary PH ≥ 10 mmHg

Terminology	PWAP	PAPd-PAWP
Isolated postcapillary PH	<15 mmHg	<7 mmHg
Combined postcapillary and precapillary PH	≥ 15 mmHg	≥ 7 mmHg

그림 3. 이완기압력차(DPG; PAPd-PAWP)를 이용한 postcapillary PH의 분류. 2013년 니스에서 열린 제5차 세계폐고혈압심포지움에서 제시된 폐의 이완기 압력차에 의한 분류. 'Reactive'나 'out of proportion' PH라는 용어 대신, 'combined postcapillary and precapillary' PH를 사용하기로 함

다(그림 2). 2단계가 되었을 때 혈액학적으로 평균 폐동맥압(mean pulmonary artery pressure, mPAP)이 일반적인 경우보다 많이 높아지는데, 2009년 ESC/ERS 진료지침에서 특히 mPAP와 PAWP의 차이인 transpulmonary pressure gradient (TPG)가 12 mmHg를 초과 할 때를 reactive 또는 out of proportion이라고 분류했다. 5차 세계폐고혈압심포지움에서는 TPG가 압력뿐 아니라 혈류량과 유순도에 크게 영향을 받기 때문에 확장기폐동맥압(diastolic pulmonary artery pressure, PAPd)과 PAWP의 차이인 diastolic pres-

sure gradient (DPG) 기준으로 7 mmHg 이상일 때 combined precapillary and postcapillary PH라고 분류했다(그림 3). 치료에 있어서 초미의 관심은 이러한 2, 3단계의 폐정맥고혈압에 폐동맥 특이 치료제들이 효과적일 수 있을까 하는 점이다. 2013년 폐고혈압을 동반한 심부전 환자에서 표적 물질에 대한 치료를 시도한 두 무작위 전향적 임상 연구들의 결과가 발표되었다. Sildenafil로 연구한 RELAX, riociguat으로 연구한 LEPHT 모두 각각의 1차 종말점인 24주 후 산소 소모량, 16주 후의 mPAP에서 위약과 임상적으로 의미 있

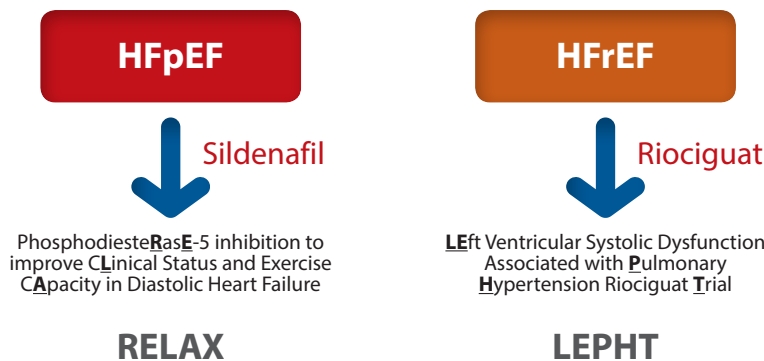


그림 4. 폐고혈압을 가진 심부전 환자에서 표적 물질에 대한 치료를 시도한 두 무작위 전향적 임상 연구들. Sildenafil로 연구한 RELAX, riociguat으로 연구한 LEPHT 모두 각각의 1차 종말점인 24주 후 산소 소모량, 16주 후의 mPAP에서 위약과 임상적으로 의미 있는 결과를 보여주지 못했다.

HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction

는 결과를 보여주지 못했다(그림 4). 이에 대해서는 대상군이 좀 더 면밀하게 선정되어야 한다는 점, 위약 효과 등의 제한 점들이 지적을 받아 진행 중인 다른 연구들의 결과를 지켜봐야 할 것 같다.

만성혈전색전폐고혈압

만성혈전색전폐고혈압은 지속적인 폐혈관의 관류 장애를 보이면서 평균 폐동맥압이 25 mmHg를 초과할 때로 정의된다. 만성혈전색전폐고혈압은 단순히 혈전으로 형성되기보다는 염증 작용과 재형성 과정 등으로 폐혈관 저항 등이 관여한다고 알려져 있다. 급성폐색전증의 생존자 중 만성혈전색전폐고혈압 발생하는 비율은 4%에 불과한 것으로 보고되었다(그림 5). 최선의 치료법은 잘 훈련된 병원에서 폐동맥내막절제술(pulmonary endarterectomy)을 받는 것이다. 또한 수술을 받지 못하는 만성혈전색전폐고혈압 환자에서 soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator인 riociguat으로 진행한 CHEST-1 연구를 통해 6분 보행 검사의 통계적으로 의미있는 호전을 보여주어 새로운 치료법으로 인정되고 있다.

전망

앞에서 기술한 것처럼 PAH는 치명적인 희귀질환이고, 현재로서는 targeted therapy를 시행해도 아직 그 사망률이 매우 높은 질환이다. 특히 초기에 발견할 때와 증상이 악화된 우심부전 상태에서 발견된 경우에는 더욱 현격한 예후의 차이를 보인다. 우리나라 등록 연구인 KorPAH에서 보듯, 발견 및 진단 당시의 WHO나 NYHA 기능 분류 단계가 다르면 같은 치료를 하더라도 환자의 생존에 현저한 차이를 보여줌으로써 조기 진단이 얼마나 중요한지를 보여주고 있다. 일부 보고를 보면 전체 PAH 환자의 25-33%만 진단되어 치료를 받고 있다고 한다. 따라서 1차 의료를 담당하는 의료진부터 ‘이유가 특별히 없는’ 호흡곤란 환자를 볼 때 PH나 PAH를 감별 진단해야 할 것이다. 이런 의미에서 2008년부터 우리나라에서 진행했던 KorPAH 등록 사업 등을 지속적으로 진행하거나 새로운 다중오믹스를 이용한 등록 사업을 통해 PAH 환자의 발견과 진단의 중요성을 환기시키고, 체계적 관리를 하

는 것이 중요하다.

아울러 다양한 폐고혈압 환자에서 체계적인 치료의 알고리즘에 따라 약물과 수술적 치료를 전문화하는 것도 중요하다. 따라서 유럽처럼 폐고혈압 전문센터(pulmonary hypertension centers for excellence)가 지정되어서 심장내과 전문의, 호흡기내과 전문의, 심장소아과, 류마티스내과, 간 전문의, 감염내과 의사, 혈액내과 의사, 정신과 의사, 흉부외과 의사와 사회 사업실 등 다양한 인력들이 조직적으로 접근함으로써 환자 이송 센터(referral center)의 역할과 새로운 치료법 연구의 중심 역할을 할 수 있을 것이다.

역시 가장 큰 문제는 고가의 치료비이다. Targeted therapy는 1년에 3,000-5,000만원이 든다. 최근 많은 부분을 국가에서 부담을 해주고 있지만 더 다양한 약제의 개발과 보다 많은 임상 적용을 통해 비용대비 효과를 극대화 할 수 있을 것이다. 현재 새로운 혈관 확장제(sGC stimulator, Rho kinase Inhibitor, 5-HT inhibitor)와 더 나아가 폐혈관의 reverse remodeling을 유도하는 약물들(TK inhibitor, elastase inhibitor, DCA, PDE-1 inhibitor)이 개발되고 있고, 폐혈관 재형성을 위한 줄기세포 치료제가 모색되고 있으며, 유전자 단계에서 BMPR-2 유전자를 이용한 guided therapy가 나오는 등 미래에는 좀 더 다양한 치료법들을 비교적 저렴한 비용으로 사용할 수 있을 것이라 기대해 본다.

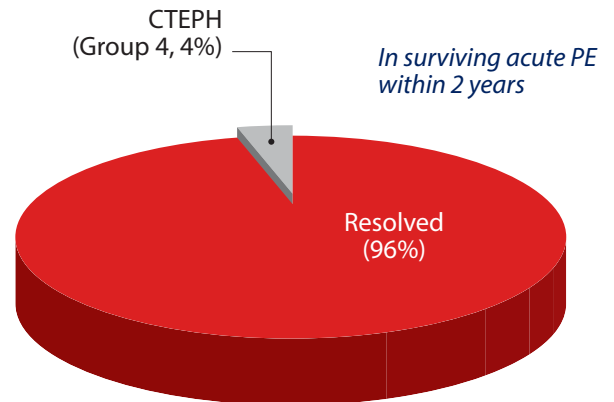


그림 5. 급성폐색전증의 생존자 중 만성혈전색전폐고혈압 발생 비율

CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension

결론

폐고혈압의 치료에서 비-폐동맥고혈압 관련해서는 그 원인 질환에 맞는 치료를 한다. 폐고혈압 환자에서 제일 많은 폐정맥고혈압을 일으키는 좌측 심장질환의 경우, 일부에서 경증도에 비해 많이 높은 폐동맥압을 갖는 ‘combined precapillary and postcapillary’ 폐고혈압인 경우는 폐동맥고혈압과 같은 약물 치료를 시도한 RELAX, LEPHT 연구에서 좋은 결과를 보여주지는 못했지만, 이러한 시도는 계속되고 있다. 만성혈전색전폐고혈압에서는 sGC stimulator인 riociguat이 폐동맥내막절제술(pulmonary endarterectomy)을 받지 못하는 환자에서 치료법의 대안으로 인정되었다. 폐동맥고혈압 환자의 고식적 치료는 산소, 항응고제, 이노제, digoxin 치료를 하고, 급성 약물 반응 검사를 통해 칼슘 차단제 사용 유무를 결정한다. PAH 치료에 있어 targeted therapy로 endothelin 수용체 길항제, phosphodiesterase-5 저해제, prostanoid 그리고 최근의 sGC stimulator 등을 단일 또는 순차적 병합요법으로 사용할 수 있으며, 최근의 AMBITION 연구 결과에서 선행 병용요법(upfront combination)도 시도되고 있다. 폐동맥고혈압은 희귀질환이지만 치명적인 질환이며, 특별한 이유 없이 운동 시 숨이 찰 때 감별 진단이 필요하다. 따라서 의심이 되면 심초음파 검사 등의 스크리닝 검사를 시행하여 조기에 발견하고 진단하는 것이 가장 중요한 치료의 첫 걸음이다.

※본 원고는 2018년 2월에 진행된 세계폐고혈압심포지움에서 발표된 내용을 일부 요약 및 정리한 것으로 정식으로 발표된 내용은 아니오니 참고해 주시기 바랍니다.

참고문헌

1. Chung WJ, Park YB, Jeon CH, et al. Baseline characteristics of the Korean registry of pulmonary arterial hypertension (KORPAH). *J Korean Med Sci* 2015;30:1429-38.
2. Galie N, Simonneau G. The fifth world symposium on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;25:D1-3.
3. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;25:42-50.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;25:34-41.
5. Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23-25, 2003. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1-90.
6. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:1917-28.
7. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2250-94.
8. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:942-54.
9. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268-77.
10. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIB double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013;128:502-11.
11. Tapson VE, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:564-7.
12. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
13. Kim NH, Delcroix, Jenkins DP, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:92-9.
14. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
15. Park YM, Chung WJ, Choi DY, et al. Functional class and targeted therapy are related to the survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Yonsei Med J* 2014;55:1526-32.



TOPIC 2. 폐동맥고혈압

장혁재 | 연세의대 심장내과

서론

폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)은 발생률이 매우 낮고, 진단이 어려운 희귀 질환(orphan disease) 중의 하나로 폐고혈압(pulmonary hypertension, PH)에 속하는 질환군 중 하나이다. 흔히 임상에서 폐고혈압과 폐동맥고혈압을 혼용하여 사용하는 경우가 많으나, 폐동맥고혈압은 폐고혈압에 속하는 다른 질환군들(예, 좌심실부전에 따른 폐고혈압)과는 현저히 다른 병태 생리 및 치료 방법을 가지고 있기 때문에 정확한 용어의 구분이 필요하다.

폐동맥고혈압의 유병률은 성인 100만 명당 15-52명, 연간 발병률은 성인 100만 명 당 2.4-7.6명으로 추정된다. 가장 대표적인 증상은 운동 시 호흡곤란이며, 질환이 진행됨에 따라 협심증과 유사한 증상을 호소하거나, 전신 쇠약감이나 복부 팽만의 증상을 호소하기도 한다. 그러나 대부

분 호흡곤란, 피로, 실신 등의 비특이적인 증상을 호소하기 때문에 진단을 늦추는 원인으로 작용한다. 진단 당시 일상 생활이 불가능한 정도인 New York Heart Association (NYHA) functional class 3기나 4기인 환자가 대부분이며, 50% 이상의 환자가 증상의 발생으로부터 진단까지 평균 3곳의 병원을 거치고, 2년이 넘는 시간이 소요된다. 따라서 점차 악화되는 호흡곤란 환자에서 그 원인이 불명확할 때 이를 의심하는 것이 중요하다.

폐동맥고혈압의 정의 및 분류

폐동맥고혈압은 혈액학적으로 정의되기 때문에 확진을 위해서는 우심도자술(right heart catheterization)이 필수적이다(표 1). 폐고혈압은 안정 시 평균 폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)이 25 mmHg 이상으로 증가되어 있는 상태로 정의된다. 폐고혈압은 다

표 1. 폐고혈압의 혈액학적 정의

정상 상한치	특징	임상적 분류(2015 유럽심장학회)
폐고혈압(PH)	mPAP \geq 25 mmHg	모든 폐고혈압
전모세혈관 폐고혈압 (pre-capillary PH)	mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung disease 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
후모세혈관 폐고혈압 (post-capillary PH)	mPAP \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PH, pulmonary hypertension

표 2. 폐동맥고혈압의 분류

1. Idiopathic
2. Heritable
 - 2.1. BMPR2 mutation
 - 2.2. Other mutations
3. Drugs and toxins induced
4. Associated with:
 - 4.1. Connective tissue disease
 - 4.2. Human immunodeficiency virus infection
 - 4.3. Portal hypertension
 - 4.4. Congenital heart disease
 - 4.5. Schistosomiasis

시 폐동맥쐐기압(pulmonary arterial wedge pressure, PAWP)이 15 mmHg 이하인 전모세혈관 폐고혈압(pre-capillary PH)과 15 mmHg 초과인 후모세혈관 폐고혈압(post-capillary PH)으로 구분된다. 전모세혈관 폐동맥(precapillary pulmonary arteries)의 비후 및 저항의 증가로 특징지어지는 폐동맥고혈압은 전모세혈관 폐고혈압에 속한다. 폐고혈압의 가장 흔한 원인인 좌심실질환에 의한 폐고혈압은 후모세혈관 폐고혈압에 속한다. 2018년 2월 개최된 세계폐고혈압심포지움(World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH)에서 폐고혈압의 정의를 안정 시 20 mmHg 이상으로 낮추자는 전문가 패널 의견이 향후 진료지침에 반영될 경우 폐동맥고혈압 환자는 더욱 늘어날 것으로 보인다.

폐동맥고혈압은 다시 그 원인에 따라서 세분화된다(표 2). 원인을 알 수 없는 특발성 폐동맥고혈압(idiopathic PAH) 및 유전성(heritable PAH), 약물 관련(drugs and toxins induced), 연관성 폐동맥고혈압(PAH associated with)으로 분류되며 연관성 폐동맥고혈압에는 결합조직질환, 선천성 심장질환, HIV 감염 등이 속한다. 역시 2018년 2월 개최된 세계폐고혈압심포지움에서 특발성 폐동맥고혈압에서 우심도자술 시 혈관확장 검사에 반응하는 환자군은 예후가 매우 양호하므로 이를 별도로 분류하자는

등, 원인에 따른 폐고혈압의 분류에도 전문가 패널의 새로운 의견이 제시되어 향후 분류 체계에도 일정한 변화가 예상된다.

증상 및 진단

폐동맥고혈압은 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등 일반적인 심장 질환의 특별한 위험 인자를 가지고 있지 않은 환자가 운동할 때 지속되는 호흡곤란, 실신, 협심증 및 운동 능력의 저하를 호소할 때 감별 진단의 하나로서 고려되어야 한다. 특히 가족력이나 결합조직질환, 선천성 심장질환 등 폐동맥고혈압의 위험인자를 가진 환자에서는 더욱 주의가 필요하다. 그리고 환자가 뚜렷한 증상을 나타내기 전 다른 이유로 인해 실시한 심장 초음파에서 우심실 압력(right ventricular systolic pressure)이 증가되어 있는 것이 발견되어 폐동맥고혈압이 우연히 발견되는 경우도 많다.

폐동맥고혈압의 진단은 복잡하며 많은 단계를 거친다(그림 1). 심초음파가 진단의 첫 번째 검사로 권유되며, 심초음파로 측정된 우심실 압력이 증가되어 있거나 우심실의 확장 및 비대가 관찰되는 등 폐고혈압의 특징이 관찰되는 경우 다음 단계로 진행한다. 우선 폐고혈압의 가장 흔한 원인인 좌심실질환 및 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 등의 폐질환을 배제하기 위하여 폐기능 검사, 폐 고해상도 전산화 단층 촬영(chest high resolution CT), 심전도 검사 등을 시행한다. 좌심실질환이나 폐질환이 배제되면 다음 단계로 ventilation/perfusion scan (V/Q scan)을 시행하여 만성혈전색전폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)을 배제한다. V/Q scan상 defect가 관찰되지 않을 경우 최종 확진 단계인 우심도자술을 시행하게 된다. 2015년 개정 발표된 유럽 심장학회의 폐고혈압 진료지침에서는 확진을 위한 마지막 단계인 우심도자술은 폐고혈압 전문 센터에서 시행할 것을 권고하고 있다.



그림 1. 폐동맥고혈압의 진단 알고리즘

mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAH, pulmonary arterial hypertension; PH, pulmonary hypertension; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure

우심도자술에서 mPAP ≥25 mmHg 및 PAWP ≤15 mmHg로 폐동맥고혈압이 확진되면 그 세부 원인을 감별하기 위하여 폐동맥고혈압 관련 유전자 변이, 약물력, 결합조직질환, 선천성 심장질환, HIV 감염, 문맥상 고혈압 등의 존재 여부를 확인하게 된다. 어느 것에도 속하지 않을 경우 특발성 폐동맥고혈압(idiopathic PAH)에 속하게 된다.

폐동맥고혈압의 치료

폐동맥고혈압의 치료는 크게 고식적 치료 방법과 폐동

맥고혈압 특이 약제로 나뉜다. 고식적 치료 방법에는 이뇨제, 항응고제, 산소 치료, 칼슘 통로 차단제(calcium channel blocker) 등이 포함된다. 이뇨제는 다른 우심부전 환자에서와 마찬가지로 체액 과다 증상을 보이는 폐동맥고혈압 환자에서 증상을 완화시키는 데 매우 효과적이다. 동맥혈 검사에서 산소압이 60 mmHg 미만일 경우 장기적인 산소 치료가 권장된다. 칼슘 통로 차단제는 1980년대 중반부터 특발성 폐동맥고혈압의 치료에 사용되어 왔으며, 우심도자술 중 혈관반응성 검사에 유의한 반응을 보인 환자에 한하여 고용량의 칼슘 통로 차단제가 유의하게

생존율을 개선시킨다는 결과가 발표된 바 있다.

폐동맥고혈압 특이 약제(PAH specific drugs)들은 1990년대 초반부터 시판되기 시작하였다. 현재 미국식품의약국(food and drug administration, FDA)의 승인을 받아 폐동맥고혈압 치료제로 사용되고 있는 약제들은 모두 현재까지 알려진 폐동맥고혈압 발병의 세 가지 분자학적 기전 - 일산화질소(nitric oxide, NO) 경로, endothelin 경로, prostacyclin 경로 중 하나를 표적으로 한다.

대표적인 약제로는 prostacyclin 유사제제(prostacyclin analogue)인 epoprostenol, iloprost, treprostinil 과 endothelin 길항제(endothelin receptor antagonist, ERA)인 bosentan, ambrisentan, macitentan, phosphodiesterases 억제제(phosphodiesterases inhibitor)인 sildenafil, tadalafil 및 guanylate cyclase stimulator인 riociguat 등이 있다.

폐동맥고혈압 특이 약제는 우심자도술에 의한 확진 이후 환자의 WHO 기능적 등급(WHO functional class, WHO-FC)에 따라서 단독 혹은 초기 병합 치료로 복용을 시작하게 된다. WHO-FC II의 경우 보통 단독 약제로 시작하며 악화될 경우 기존 복용하던 약제와 다른 분자학적 기전을 표적으로 하는 약제를 추가하는 것이 권장된다. WHO-FC III 이상의 경우는 초기부터 서로 다른 분자학적 기전을 표적으로 하는 두 약제의 병용요법이 권장되고 있다. 약제의 시작 혹은 증량, 변경 후에는 약 3-4개월마다 기능적 평가 및 혈액학적 평가를 통해 약제의 효용을 평가할 것을 권유한다.

폐동맥고혈압 특이 약제는 폐동맥고혈압 외 다른 폐고혈압, 특히 좌심실질환이나 폐실질질환에 의한 폐고혈압에서는 효과가 없기 때문에 사용 전 반드시 전문센터에서 우심자도술을 이용한 확진이 선행되어야 한다. 약물 치료가 실패할 경우 궁극적으로는 완치를 위하여 폐 이식을 고려해야 한다.

결론

폐동맥고혈압은 폐동맥 압력의 상승과 호흡곤란, 흉통, 실신과 같은 증상에 의해 특징지어지며, 적절한 진단과 치료가 이루어지지 않을 경우 우심부전에 의한 사망률이 매우 높은 희귀 질환이다. 지난 10여 년간 폐동맥고혈압 분야의 의학적 발전을 통하여 그 병태생리에 대한 많은 이해와 새로운 약물이 등장하였으나, 아직까지 그 효과는 제한적이며 예후 개선을 위하여 여전히 많은 연구가 필요한 실정이다.

참고문헌

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2015;37:67-119.
2. Hatano S, Strasser T, editors. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975:7-45.
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;173:1023-30.
4. Trenton D and Steven W. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician* 2001;63:1789-99.
5. Galiè 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;25:2243-78.
6. Galiè 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;31:2080-6.
7. Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J* 2011;75:1801-10.
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;327:76-81.



TOPIC 3. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압

윤 종 찬 | 한림의대 순환기내과

서론

폐고혈압은 판막질환이나 선천성 심장질환을 포함한 모든 좌심실질환에서 나타날 수 있다. 또한 기저 좌심실질환의 주요한 증상의 원인이며, 기저 질환의 중증도와도 연관이 있다. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압은 주로 박출률 감소 심부전 환자에서 연구되었지만, 최근 박출률 보존 심부전 환자에서도 중요한 임상적 의미를 갖는 것으로 점차 밝혀지고 있다. 폐고혈압이 없는 좌심실 부전 환자에 비하여 폐고혈압이 있는 경우 심부전에 의한 증상이 더 심하고, 운동능력이 더 감소되어 있으며, 장기적인 예후도 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 원발성 폐동맥고혈압 환자와 비교하였을 때에는 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자는 대부분 나이가 더 많고 대사 증후군을 포함한 심혈관계 질환의 동반 비율이 높은 편이다.

유병률

좌심실 부전에 의한 폐고혈압의 유병률은 30-80% 정도로 연구마다 큰 차이를 보이며 정확한 유병률은 잘 알려져 있지 않다. 이는 대부분의 역학 연구에서 폐고혈압을 정의할 때에 주로 심장초음파 검사를 이용하며, 검사 수치의 기준 값 역시 연구마다 조금씩 다르기 때문이다. 심도자 검사를 이용하여 폐고혈압을 보다 정확히 측정하는 연구는 적은 편이고 대부분 단일기관의 소규모 연구인 경우가 많다. 폐동맥고혈압 전문센터에서 폐동맥고혈압에 대한 평가를 위해 의뢰된 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 폐고혈

압의 원인이 좌심실 부전으로 최종 확인된 경우는 36% 정도였고, transpulmonary pressure gradient (TPG) <12 mmHg을 기준으로 수동적인(passive) 폐고혈압을 정의하였을 때의 비율은 55% 정도였다.

병태생리

좌심실 부전에 의한 폐고혈압은 주로 좌심실 이완 기능 장애에 의하여 좌심방 압력이 증가하고 폐동맥 쪽으로 역방향 전달되면서 발생하며 운동 시 승모판 역류가 있거나 좌심방 순응도가 감소할 때에 더 심해진다. 폐정맥 울혈이 심해지는 경우 폐동맥의 수축이나 일산화질소(nitric oxygen, NO) 가용성 감소, endothelin 발현 증가, 나트륨 이노 펩티드에 의한 혈관 이완 작용 둔화 등으로 폐동맥 자체의 변형이 발생하기도 하며, 이러한 경우 폐동맥췌기압의 증가로 평균 폐동맥 압력 상승이 발생하여 우심실 후부하 증가에 따른 우심실 부전이 발생할 수 있다. 폐고혈압의 정의나 전·후모세혈관 폐고혈압의 차이는 압력 측정치를 기준으로 한다. 일반적으로 평균 폐동맥 압력과 폐동맥췌기압의 차이를 나타내는 TPG가 12 mmHg보다 낮으면 '수동적인' 폐고혈압이라고 하지만 TPG 자체가 평균 폐동맥 압력과 연관된 대부분의 인자에 의하여 영향을 받기 때문에 부정확한 경우가 많다. 그러나 이완기 폐동맥 압력은 수축기 폐동맥 압력이나 평균 폐동맥 압력과는 달리 어떠한 박출량에서도 폐동맥췌기압의 영향을 덜 받기 때문에 더 정확한 편이다. 따라서 이완기 폐동맥 압력과 평균 폐

동맥쇄기압의 차이(diastolic pulmonary gradient, DPG)가 폐혈관질환의 평가에 있어서 매우 중요한 수치라고 할 수 있다. 정상인의 경우 DPG는 1-3 mmHg 정도이고 일반적인 심장질환이 의심되는 경우에도 DPG는 대부분 5 mmHg 미만이다. 좌심실 부전 환자에서 DPG나 TPG가 환자의 예후를 예측한다는 연구들이 최근에 보고 되고 있다. 3,107명의 폐고혈압 환자를 대상으로 한 단일 기관의 연구에서 TPG가 12 mmHg 보다 높은 환자들 중에서 DPG가 7 mmHg을 초과한 경우 예후가 좋지 않았고, 좌심실 구혈률(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40%의 박출률 감소 심부전 환자 463명을 대상으로 폐혈관 저항

(pulmonary vascular resistance, PVR)이 3 WU 이상일 때에 사망률이 증가하는 것으로 확인되었다.

진 단

임상 양상이나 심장 초음파상의 특징, 심전도나 다른 영상학적 검사 방법을 통하여 좌심실 부전에 의한 폐고혈압을 진단할 수 있다. 단순히 하나의 지표로 좌심실 부전에 의한 폐고혈압과 원발성 폐동맥고혈압을 구분할 수는 없지만 표 1과 같은 여러 가지 위험인자가 동반되어 있을 때에는 우선적으로 좌심실 부전에 의한 폐고혈압을 의심할 수 있다.

표 1. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압을 우선적으로 의심해야 하는 경우

<p>임상 양상</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 고령(>65세) 2. 좌심실 부전에 의한 증상 3. 대사증후군의 특성 4. 기존 좌측 심장질환의 병력 5. 지속성 심방세동
<p>심장 초음파 검사 소견</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 좌측 심장의 이상 소견 <ol style="list-style-type: none"> A. 좌측 심장 판막의 질환 B. 좌심방 확장(> 4.2 cm) C. 심방중격의 오른쪽 치우침 D. 좌심실 수축기능 장애 E. 동심성 좌심실 비대 혹은 좌심실 질량 증가 2. 충만압(filling pressure) 증가 소견을 보이는 도플러 소견 <ol style="list-style-type: none"> A. E/e' 증가 B. 승모판 유입혈류 패턴의 장애 (> type 2-3 mitral flow abnormality) 3 다음과 같은 소견이 동반되지 않은 경우 <ol style="list-style-type: none"> A. 우심실 부전 B. 중간 수축기 폐동맥 혈류 notching (mid systolic notching of the PA flow) C. 심낭삼출
<p>기타 소견</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 심전도 <ol style="list-style-type: none"> A. 좌심실비대 혹은 좌심방비대 B. 심방조동/심방세동 C. 좌각차단 D. Q wave 2. 기타 영상학적 소견 <ol style="list-style-type: none"> A. Kerley B lines B. 흉막삼출 C. 폐울혈 D. 좌심방 확장

치료

좌심실 부전에 의한 폐고혈압 치료는 폐고혈압 자체에 대한 특별한 치료보다도 근본적으로 좌심실 기능을 회복시키는 데에 주안점이 있다. 좌심실 기능 회복을 위한 치료에는 판막질환을 교정하거나, 박출률 감소 심부전에 대하여 적극적으로 약물 치료를 하는 것 등이 포함된다. 근거가 충분한 것은 아니지만 일부 환자에서는 nitrate와 hydralazine을 이용한 혈관 확장 치료가 도움이 될 수 있다. 중증 심부전 환자의 경우 체액량을 최적화하는 것이 매우 중요한데, 이 경우 침습적인 모니터링이 필요할 수 있다. 그리고 좌심실 보조 장치(left ventricle assist device)를 삽입하는 경우 우심실 부전의 위험성을 높이지 않으면서도 좌심실 부하를 낮추어 폐동맥 압력을 감소시킬 수 있다. 만성 폐쇄성폐질환이나 수면무호흡증, 폐색전증과 같이 폐고혈압을 일으킬 수 있는 동반질환을 찾아내어 치료하는 것도 매우 중요하다.

좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자에서 prostanoids, ERA나 PDE-5i 등의 원발성 폐동맥고혈압 치료를 시행할 경우 폐고혈압 수치가 개선되고 운동 능력이 향상된다는 단기 연구들이 있으나, 대부분 작은 규모의 단일 기관의 연구이고 무작위 배정이 되지 않은 경우가 많아서 여러 가지

제한점이 있다. 또한 일시적인 폐고혈압 호전이 장기 예후에 미치는 영향이나 심장 이식, 좌심실 보조 장치 등의 수술 후 예후에 대한 효과는 아직 불분명한 상태이다.

비교적 최근에 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자 201명을 대상으로 16주간 riociguat (0.5, 1, 2 mg tid)를 무작위 배정하여 시행한 다기관 임상 연구에서 1차 종말점인 평균 폐동맥 압력은 어떠한 용량에서도 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 현재 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자를 대상으로 진행 중인 무작위 임상 연구로는 sildenafil을 이용한 연구(SilHF [NCT01616381])와 macitentan을 이용한 연구(Melody-1 [NCT02070991]) 등이 있다. 아직까지는 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자에서 원발성 폐동맥고혈압 특수 치료를 시행하는 것에 충분한 근거가 부족하며, 추후 combined postcapillary and precapillary PH (CpcPH) 환자를 포함하는 무작위 임상 연구가 더 진행되어야 하겠다. 현재까지의 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자의 치료에 대한 내용은 표 2와 같이 요약할 수 있다.

요약

1. 폐고혈압은 모든 좌심실 질환에서 나타날 수 있으며, 기저 좌심실 질환의 주요한 증상의 원인이며, 기저 질환

표 2. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 치료

Management of pulmonary hypertension in left heart disease		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
좌심실 부전에 의한 폐고혈압에 대한 평가 이전에 기저 심장질환에 대한 치료를 최적화해야 한다.	I	B
좌심실 부전에 의한 폐고혈압에 대한 평가 이전에 만성폐쇄성폐질환이나 수면무호흡증, 폐색전증과 같이 폐고혈압을 일으킬 수 있는 동반질환을 찾아내어 적절히 치료하는 것이 우선한다.	I	C
좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자에서 체액량을 최적화하기 위해 침습적인 검사를 고려해야 한다.	I	C
좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자 중 DPG나 PVR이 높아 모세혈관 전 폐동맥고혈압이 동반된 것으로 의심되는 경우 폐고혈압 특화 센터에 의뢰하여 정확한 진단과 개별적인 치료 방침을 결정하는 것을 고려할 수 있다.	IIa	C
심장이식이나 좌심실 보조장치 수술을 고려하고 있지 않은 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자에서 vasoreactivity testing의 중요성이나 역할은 아직 확립되지 않았다.	III	C
좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자에서 원발성 폐동맥고혈압 환자 특수 치료는 추천되지 않는다.	III	C

^a Class of recommendation

^b Level of evidence

- 환의 중증도와도 연관이 있다. 폐고혈압이 없는 좌심실 부전 환자에 비하여 폐고혈압이 있는 경우, 심부전에 의한 증상이 더 심하고, 운동 능력이 더 감소되어 있으며, 장기적인 예후도 좋지 않은 것으로 알려져 있다.
2. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압의 유병률은 30-80% 정도로 연구마다 큰 차이를 보이며 정확한 유병률은 잘 알려져 있지 않다. 이는 대부분의 역학 연구에서 폐고혈압을 정의할 때에 주로 심장 초음파 검사를 이용하며, 검사 수치의 기준 값 역시 연구마다 조금씩 다르기 때문이다.
 3. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압은 주로 좌심실 이완 기능 장애에 의하여 좌심방 압력이 증가하고 폐동맥 쪽으로 역방향 전달되면서 발생하며, 운동 시 승모판 역류가 있거나 좌심방 순응도가 감소할 때에 더 심해진다. 폐정맥 울혈이 심해지는 경우 폐동맥의 수축이나 일산화질소 가용성 감소, endothelin 발현 증가, 나트륨 이노 펩티드에 의한 혈관 이완 작용 둔화 등으로 폐동맥 자체의 변형이 발생하기도 한다. 이러한 경우 폐동맥쇄기압의 증가 이상으로 평균 폐동맥 압력 상승이 발생하여 우심실 후부하 증가에 따른 우심실 부전이 발생할 수 있다.
 4. 단순히 하나의 지표로 좌심실 부전에 의한 폐고혈압과 원발성 폐동맥고혈압을 구분할 수는 없지만 임상양상이나 심장 초음파상의 특징, 심전도나 다른 영상학적 검사 방법을 통하여 좌심실 부전에 의한 폐고혈압을 진단할 수 있다.
 5. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압은 임상적으로 나이가 많거나 좌심실 부전에 의한 증상이 있거나 대사증후군의 특성 혹은 기존 좌측 심장질환의 병력, 지속성 심방세동 있을 경우 의심할 수 있다. 그리고 심장 초음파 상에서 좌측 심장의 이상 소견(좌측 심장 판막의 질환, 좌심방 확장, 심방중격의 오른쪽 치우침, 좌심실 수축기능 장애, 동심성 좌심실 비대 혹은 좌심실 질량 증가)이 있고 혹은 충만압(filling pressure) 증가 소견을 보이면서 우심실 부전 소견은 없을 때에 좌심실

부전에 의한 폐고혈압을 의심할 수 있다.

6. 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 치료는 폐고혈압 자체에 대한 특별한 치료보다도 근본적으로 좌심실 기능을 회복시키는 기저 질환에 대한 치료와 만성폐쇄성 폐질환이나 수면무호흡증, 폐색전증과 같이 폐고혈압을 일으킬 수 있는 동반질환을 찾아서 적절히 치료하는 것이 우선이다. 또한 좌심실 부전에 의한 폐고혈압 환자에서 체액량을 최적화하기 위해 침습적인 검사를 고려해야 한다.

참고 문헌

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
2. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:942-54.
3. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1718-34.
4. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758-66.
5. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:290-9.



TOPIC 4. 만성혈전색전폐고혈압

박재형 | 충남의대 순환기내과

서론

만성혈전색전폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)은 폐동맥에 혈전이 지속되어 섬유화되거나 혈관의 폐색이 발생하여 폐고혈압이 발생하는 것으로 세계보건기구(world health organization, WHO)에서 분류하는 폐고혈압의 현재 임상 분류 중 4군으로 분류된다. 다른 폐고혈압의 형태와 달리, 수술적 제거로 치료가 가능한 폐고혈압이다. 하지만 치료하지 않으면 나쁜 임상 경과를 보이는 드문 형태의 진행성 폐고혈압의 형태로, 이의 발생에 있어 가장 중요한 질환으로 정맥혈전색전증(venous thromboembolism, VTE)로 인한 급성폐색전증(acute pulmonary embolism, PE)이 있다. 본 원고에서는 CTEPH의 발병 기전, 병태생리, 진단 및 치료에 대해 알아보려고 한다.

폐순환의 특징

만성혈전색전폐고혈압의 병태 생리를 이해하기 위해서는 폐순환에 대한 이해가 필요하다. 폐순환은 폐포 내 넓은 면적을 갖는 미세혈관들로 심박출량에 해당하는 혈액을 한꺼번에 공급해야 하기 때문에 동맥의 저항이 낮게 유지되어야 하고, 이에 동력을 제공하는 폐동맥의 압력도 전신 동맥의 압력에 비해 1/3-1/4정도로 낮게 유지되어야 한다. 폐순환이 전신순환과 다른 점은 폐순환에서는 저산소증이 있으면 폐동맥의 협착이 발생하게 되고, 이 부위로는 혈액이 들어가지 않도록 하여 산소가 더 많은 농도로 존재하는 곳으로 혈액이 많

이 들어가도록 한다. 폐동맥 수축기 압력은 우심실의 수축으로 발생하는데, 우심실은 용적과부하 시에는 비교적 잘 적응하나 후부하가 증가되는 경우(폐동맥압이 증가되는 경우)에는 우심실의 기능 장애가 자주 발생하게 된다. 이는 급성폐색전증에서 폐동맥을 혈전이 막으면 폐동맥의 압력이 증가되게 되고, 우심실의 기능이 감소되는 상황이 발생하게 된다. 또한 혈전으로 막혀있는 혈관은 폐색부위 원위부에서 혈관을 수축시키는 물질이 나와서 혈관이 더 수축하게 되어 폐동맥의 압력은 더 증가하게 된다.

급성폐색전증과 만성혈전색전폐고혈압의 관계

만성혈전색전폐고혈압은 일반적으로 3개월 이상 항응고 치료를 시행하였음에도 불구하고 해결되지 않은 급성폐색전증에서 드물게 발생 가능한 후기 합병증으로 간주된다. 대규모로 시행되었던 전향적 국제 만성혈전색전폐고혈압 등록 연구에 포함된 환자의 약 75%에서 급성 폐색전증의 병력이 있다고 보고되었다. 하지만 이 연구 결과를 해석하는 데 있어 주의가 필요한데, 급성폐색전증의 진단은 많은 경우에서 문서화되지 않았기 때문에 급성폐색전증의 빈도가 과대 평가되었을 것이고, 이전에 폐색전증으로 진단된 경우가 만성혈전색전폐고혈압의 첫 징후일 수도 있다는 것이다. 또한 다른 연구에서는 약 절반의 만성혈전색전폐고혈압 환자에서 급성 폐색전증의 과거력이 없다고 보고하기도 하였다. 최근 발간된 메타분석에 의하면 증상을 가진 폐색전증 환자의 0.1-9.1%

표 1. 만성혈전색전폐고혈압의 위험인자

Large PE or more than one episode of PE
Previous surgical removal of the spleen
Chronic inflammatory diseases, such as inflammatory bowel disease and osteomyelitis
History of cancer
Female sex
Hypercoagulability disorders

PE, pulmonary embolism

에서 2년 내 만성혈전색전폐고혈압이 발생한다고 한다. 현재 치료지침에서는 모든 폐색전증 환자에서 치료 후 만성혈전색전폐고혈압이 발생하는 지에 대한 정기 검사를 시행하는 것은 권장되지 않고, 증상이 있는 환자들에 한해서 권장된다.

만성혈전색전폐고혈압의 위험인자와 진단

미국은 연간 약 5,000명의 만성혈전색전폐고혈압 환자가 진단되며 만성혈전색전폐고혈압의 위험인자는 표 1과 같다.

만성혈전색전폐고혈압 진단에 있어 가장 첫 번째 단계는 증상으로 만성혈전색전폐고혈압을 의심하는 것이지만 비특이적인 증상이 대부분이다. 급성폐색전증 환자 중 후에 폐고혈압이 발병하는 많은 환자는 증상이 없는 기간(honeymoon period)을 갖게 된다. 이후에 증상이 발생하게 되면 병의 초기 단계에서는 모호하고 비특이적인 증상

을 나타내게 된다. 초기 만성혈전색전폐고혈압의 증상들에는 운동 시 호흡곤란, 흉부 불편감, 만성피로, 하지 부종, 어지럼증, 실신, 심계항진 등이 있다. 병의 후기 증상으로는 실신, 사지의 청색증이나 수액 저류 등의 우심실부전 증상이 나타나게 된다. 대부분에서 말기 증상을 보일 때 만성혈전색전폐고혈압으로 진단되고, 진단이 늦어져서 부검 시에 발견될 수 있다.

진단에 있어 가장 많이 사용되는 영상학적 진단법은 경흉부 심초음파 검사로 폐동맥고혈압의 선별검사에 가장 많이 사용되는 영상 진단법이다. 경흉부 심초음파 검사 소견은 우심실의 확장, 우심실 수축 기능의 감소, 우심실벽의 비후, 삼첨판 역류속도의 증가(usually >3.0 m/sec), 폐동맥 확장이 있다.

다른 검사법으로는 가슴 컴퓨터단층촬영을 통해 폐동맥의 폐색 부위를 확인할 수 있다(그림 1). 최근에는 컴퓨터 단층촬영을 통해 폐동맥조영술과 비슷한 소견을 얻을 수 있기도 하고, 관류스캔과 비슷한 검사 소견을 얻을 수 있다. 하지만 가슴 컴퓨터단층촬영은 만성혈전색전폐고혈압의 확진 방법은 아니며, 폐환기-관류스캔으로 확진하는 방법이 현재까지 폐동맥의 폐색 정도를 확인하는 데 있어 가장 중요한 검사로 되어있다(그림 2).

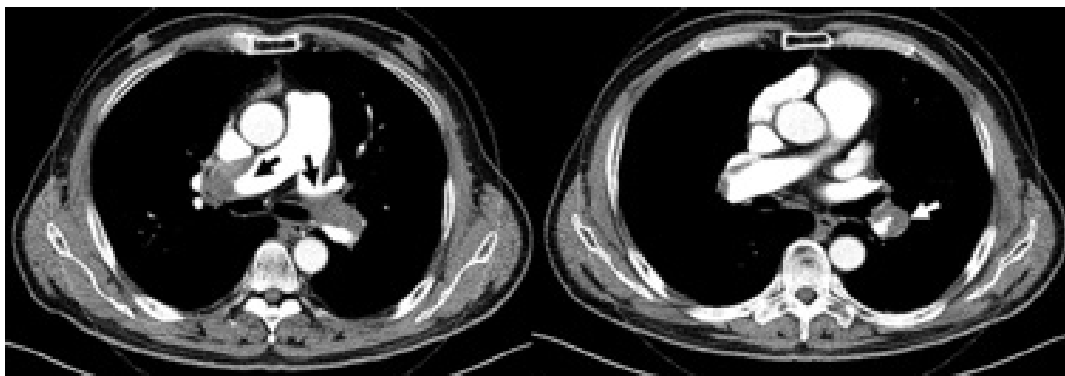


그림 1. 만성혈전색전폐고혈압의 가슴 컴퓨터단층촬영 사진. 화살표가 폐동맥근위부의 병변이고 수술적 치료가 가능한 환자로 사료된다.

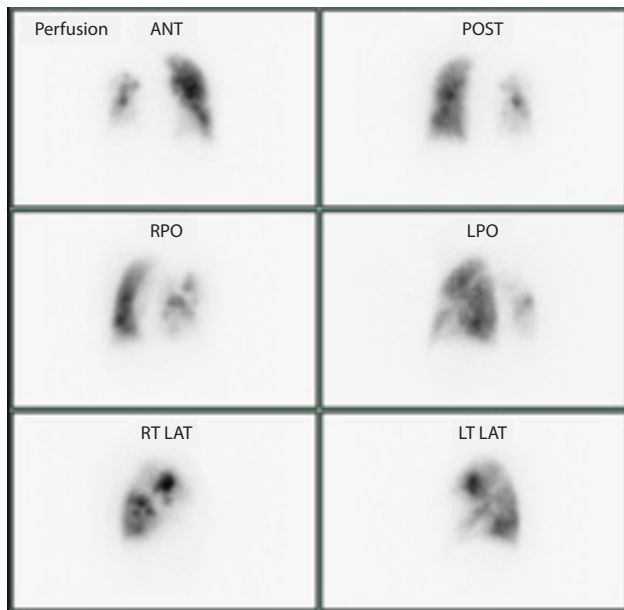


그림 2. 만성혈전색전폐고혈압의 폐관류 스캔 사진. 많은 부분에서 관류장애소견을 보인다.

우심도자술과 폐동맥조영술은 만성혈전색전폐고혈압을 확진하기 위해 사용하는 침습적인 방법이다. 우심도자술을 통해 폐고혈압의 정도를 평가할 수 있고, 폐동맥조영술을 통해 폐동맥의 폐색 부위에 대한 정보를 얻을 수 있어 향후 치료 방법을 결정할 수 있다. 폐동맥의 근위부가 막히는 경우 수술적 치료가 가능하고, 말초부 병변으로 수술적 치료가 불가능한 경우에는 풍선확장술을 시행하기도 한다. 진단을 확정하기 위해 중요한 것은 1) 유증상성 폐고혈압(symptomatic PH), 2) 우심도자술 상 평균 폐동맥압 ≥ 25 mmHg, 폐동맥췌기혈압이 ≤ 15 mmHg이거나 측정 불가, 3) 가슴 컴퓨터단층촬영상 폐동맥 내(main, lobar, segmental, or subsegmental level) 만성/섬유화된 혈전/색전 등의 존재, 4) 적어도 3개월 이상의 효과적인 항응고 치료인 4개의 기준을 맞춰야 한다.

만성혈전색전폐고혈압의 치료

만성혈전색전폐고혈압의 치료 가이드라인은 그림 3과 같다.

1. 항응고제 치료

만성혈전색전폐고혈압의 가장 중요한 치료는 항응고제의 투여이다. 일단 만성혈전색전폐고혈압이 진단되면 평생 warfarin를 이용한 항응고제 치료가 필요하고 국제표준화비율(international normalized ratio, INR)의 목표치는 2-3사이로 유지해야 한다.

2. 폐동맥 혈전내막절제술

만성혈전색전폐고혈압이 다른 형태의 폐고혈압과 다른 점은 수술적 치료가 가능한 환자의 경우 적절한 수술을 통해 완치가 가능하다는 것이다. 가슴 컴퓨터단층촬영으로 폐동맥의 근위부에 혈전이나 섬유화병변이 발견될 경우 이를 제거하는 폐동맥 혈전내막절제술(pulmonary thromboendarterectomy)을 시행하게 된다. 이 수술은 저체온 하에서 폐동맥의 내막을 따라 혈전과 섬유화된 조직들을 제거하는 수술로 폐동맥의 시작 부위에 병변이 있을 경우 적응이 된다. 수술의 성공은 혈관 내의 병변을 얼마나 제거할 수 있는지에 달려 있다. 하지만 이는 수술 후 1개월 내 사망률이 약 10% 정도로 매우 어려운 수술이다.

3. 폐동맥 풍선성형술

폐동맥의 근위부에 있는 병변일 경우 수술적 치료가 가능하나, 말초부위에 있는 병변일 경우 수술적 치료가 불가능하여 약물 치료의 적응증이 되어왔다. 최근에는 풍선도자를 이용하여 말초 폐동맥병변에 대하여 성형술을 시행하는 것이 수술적 치료가 불가능한 환자에서 고려할 수 있는 치료 방법으로 정식 등재되었는데, 이 기술은 1990년대 하버드 의대에서 개발된 후 일본에서 많이 시행되어 발전시킨 최신의 치료 방법이다(그림 4). 최근에는 폐동맥 풍선성형술의 적응증이 늘고 있으며 한 번만 시행하는 것이 아니라 여러 차례 나누어서 시행한다.

4. 폐고혈압 약물 치료

폐동맥 혈전내막절제술이 불가능한 환자나 수술 후에도 폐고혈압이 남아있거나 재발하는 경우에는 폐고혈압을 조절하는 약물 치료를 받게 된다. 폐고혈압을 낮출 수 있는 약제들 중 가장 중요한 약제는 riociguat (soluble cyclase stimulator)이다. 이 약제는 만성혈전색전폐고혈압에서

유일하게 인정된 약제로 수술이 불가능한 환자, 수술 후에도 지속적인 증상이 있는 환자, 재발한 경우에 적응증을 가지고 있다(class I, level of evidence B). 다른 폐고혈압 약제들은 허가 외 사용이 가능하다(class IIa, level of evidence B).

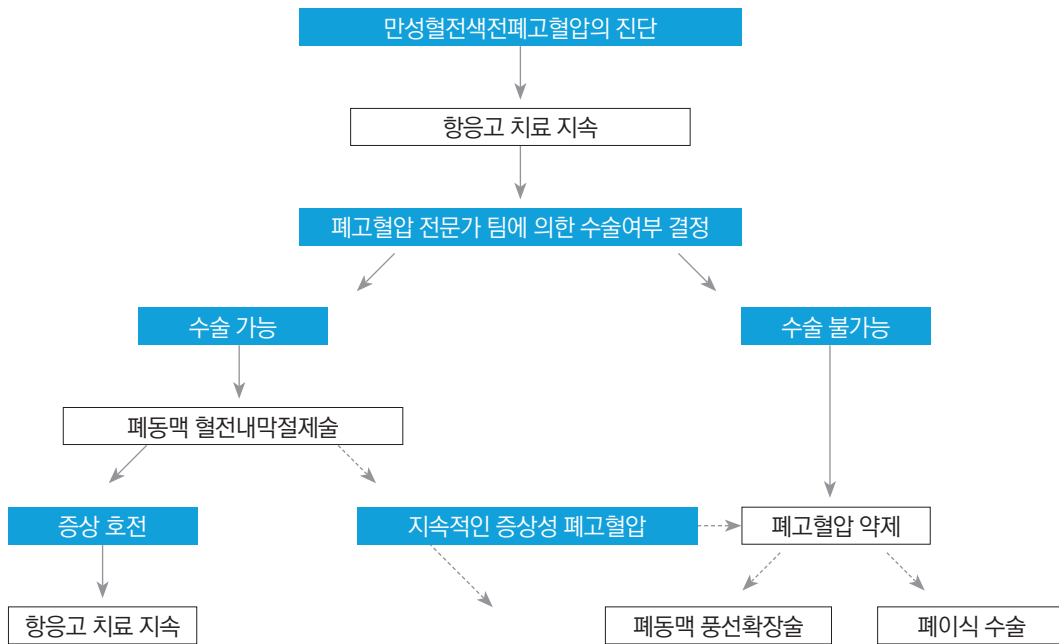


그림 3. 만성혈전색전폐고혈압의 치료

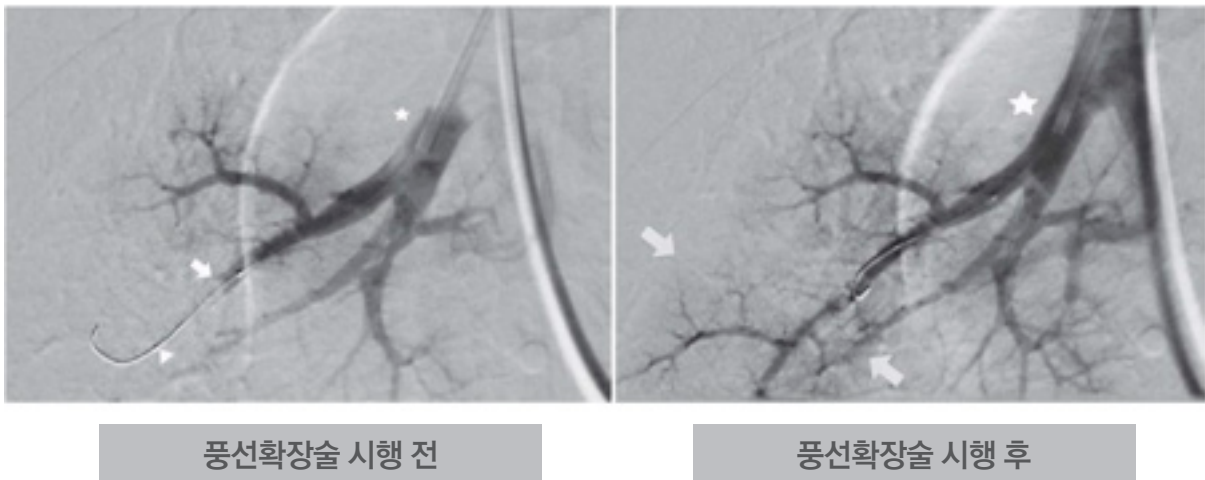


그림 4. 만성혈전색전폐고혈압에서 폐동맥 풍선성형술. 풍선성형술 시행 전에 비해 시행 후 말초부위로의 혈액공급이 더 잘되는 것을 볼 수 있다(화살표).

결론

만성혈전색전폐고혈압은 만성적으로 폐동맥에 색전증을 일으키고, 섬유화와 혈관의 수축이 유발되어 발생하는 질병으로 다른 폐고혈압과는 달리 수술로 치료가 가능하다. 또한 수술적 치료가 불가능할 경우 폐동맥 풍선확장술도 가능하기 때문에 만성혈전색전폐고혈압의 진단 및 치료에 많은 관심을 가져야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
2. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.
3. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154 Suppl 1:S54-60.

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 증재적 치료법
제64호	VOL 14 NO 3	2012	여성고 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	급성심근경색증
제69호	VOL 16 NO 1	2014	폐동맥 고혈압
제70호	VOL 16 NO 2	2014	심혈관질환 관련 최신 진료 지침
제71호	VOL 16 NO 3	2014	심장판막질환 치료의 최신 지견
제72호	VOL 16 NO 4	2014	수면무호흡증
제73호	VOL 17 NO 1	2015	당뇨병과 심혈관질환
제74호	VOL 17 NO 2	2015	심방세동
제75호	VOL 17 NO 3	2015	이상지질혈증 치료에 있어서의 쟁점들
제76호	VOL 17 NO 4	2015	심근병증
제77호	VOL 18 NO 1	2016	대사증후군
제78호	VOL 18 NO 2	2016	외래에서 흔히 접하는 심혈관질환 관련 증상
제79호	VOL 18 NO 3	2016	말초혈관질환
제80호	VOL 18 NO 4	2016	심장질환에서의 Device 치료
제81호	VOL 19 NO 1	2017	고혈압
제82호	VOL 19 NO 2	2017	심혈관질환에서 당뇨병 치료의 최신 지견
제83호	VOL 19 NO 3	2017	심부전 I
제84호	VOL 19 NO 4	2017	심부전 II(심부전의 Device 및 수술 치료)
제85호	VOL 20 NO 1	2018	최신 진료지침
제86호	VOL 20 NO 2	2018	폐고혈압
제87호	VOL 20 NO 3	2018	심장판막질환

CARDIOVASCULAR UPDATE

THE MOST ADVANCED CONTINUING MEDICAL EDUCATION SERVICE



피타바스타틴

발사르탄

“ 당뇨병 발생으로부터
안전한 만남 리바로브이® ”

피타바스타틴 + 발사르탄 복합제
이제 한 알로 고지혈증과 고혈압 치료를 동시에 극복하세요!

- 리바로브이정® 은 국내 3상 임상시험에서 각각의 단일제와 동등한 LDL-C 저하 및 SBP/DBP 감소효과를 입증하였습니다.①
- 리바로브이정® 은 당뇨병 발생률에 안전한 유일한 조합입니다.②③
- 리바로브이정® 은 단일제와 모양과 크기가 동일하여 환자의 복용순응도를 개선하였습니다.
- 리바로브이정® 은 각각의 단일제를 병용한 경우와 생물학적 동등성을 입증하였습니다.
- 리바로브이정® 은 다양한 제형으로 처방선택의 폭을 넓혔습니다.
(2mg/80mg, 2mg/160mg, 4mg/80mg, 4mg/160mg)



심장과 혈관

Cardiovascular Update