

중증 폐동맥고혈압이 동반된 만성폐쇄성폐질환 1예

박찬서 · 진현정 · 김석민 · 손창우 · 유성근 · 정진홍 · 이관호
영남대학교 의과대학 내과학교실

Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Severe Pulmonary Hypertension — A Case Report —

Chan Soh Park, Hyun Jung Chin, Seok Min Kim, Chang Woo Son,
Sung Ken Yu, Jin Hong Chung, Kwan Ho Lee

*Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Pulmonary hypertension is an increase in blood pressure in the pulmonary artery, pulmonary vein or pulmonary capillaries. Depending on the cause, pulmonary hypertension can be a severe disease with markedly decreased exercise tolerance and right-sided heart failure. Pulmonary hypertension can present as one of five different types: arterial, venous, hypoxic, thromboembolic, or miscellaneous. Chronic obstructive pulmonary disease with severe pulmonary hypertension is a rare disease. A 52-year-old man presented with a complaint of aggravating dyspnea. The mean pulmonary arterial pressure was 61.5 mmHg by Doppler echocardiogram. The patient was prescribed diuretics, digoxin, bronchodilator, sildenafil, bosentan and an oxygen supply. However, he ultimately died of cor pulmonale. Thus, diagnosis and early combination therapy are important.

Key Words: Pulmonary hypertension, COPD

서 론

중증 폐동맥고혈압(평균 폐동맥압 \geq 40 mmHg)을 동반한 만성폐쇄성폐질환은 2.7%

정도로 드문 질환이며, 이 중 다른 원인이 없는 경우는 1.1%로 매우 드문 경우이다.¹⁾ 대개 만성폐쇄성폐질환에 의한 폐동맥고혈압은 평균 폐동맥압이 20~35 mmHg이며 40 mmHg보다

책임저자 : 정진홍, 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교
Tel: (053) 620-3840, Fax: (053) 654-8386, E-mail: jhchn@med.yu.ac.kr

높은 경우는 드물다. 저자들은 평균 폐동맥압이 61.5 mmHg로 중증 폐동맥고혈압이 동반된 만성폐쇄성폐질환의 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 박○조, 52세 남성

주소 : 2개월전부터 악화되는 호흡곤란

현병력 : 내원 8년전 호흡곤란이 있어 만성폐쇄성폐질환으로 진단되어 다른 병원에서 치료 중인 환자로 2개월전부터 호흡곤란이 악화되어 다른 병원에 방문 입원하여 기관지 확장제와 산소치료를 하였으나 증상이 지속되고 심초음파검사서 폐동맥 고혈압이 있어 본원으로 의뢰되어 내원하였다.

과거병력 : 내원 2년전에 결핵성 늑막염으로 10개월간 항결핵제 복용하여 완치 받았으며, 내원 1년 전에는 담석이 있어 수술하였다.

흡연력 : 20년 동안 하루에 2갑 정도의 담배를 피웠으나 만성폐쇄성폐질환으로 진단받고 7년전부터는 금연하였다.

이학적 검사 : 혈압은 120/80 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 90회/분이었고, 체온은 36.5°C였다. 흉부청진에서 양쪽 폐에 천명음이 들렸다. 양다리에 부종이 있었다.

검사실 소견 : 말초혈액에서 혈색소가 17.1 g/dl, 적혈구용적율 49.5%, 백혈구 8.83 k/ μ L, 중성구 85.4%, 림프구 9.7%, 혈소판 150 k/ μ L, 적혈구침강속도 2 mm/hr였다. 동맥혈가스분석검사는 산소를 사용하지 않고 PaO₂ 51 mmHg, PaCO₂ 28.1 mmHg, O₂ saturation 89.1%였다. AST 50 U/L, ALT 58 U/L, GGT 688 U/L, serum glucose 343 mg/dL였다. 다른 전해질과 신장

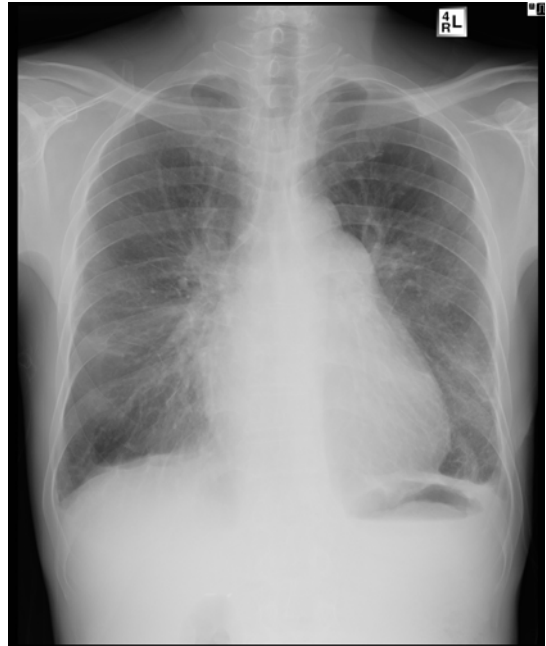


Fig. 1. Chest PA shows cardiomegaly and pulmonary edema.



Fig. 2A. Chest CT scan shows dilated pulmonary artery(arrows).



Fig. 2B. Chest CT scan shows increased pulmonary vascular marking(arrows).

기능검사는 정상이었다.

방사선검사 : 단순흉부X선 촬영에서 심비대와 폐부종소견이 있었다(Fig. 1). 흉부전산화단층 촬영상 중심 폐동맥이 42 mm로 확장된 소견과(Fig. 2A) 폐부종이 있었다(Fig. 2B).

폐기능검사 : FVC 2.63 L(정상예측치의 69%), FEV₁ 1.51 L(정상예측치의 52%), FEV₁/FVC

57%로 폐쇄성 환기장애 소견을 보였다(Fig. 3).

심전도 검사 : 우측축편위(right axis deviation)와 우심실비후, lead II와 III에서 P wave가 3 mm를 초과하는 소견이 있었다(Fig. 4).

심초음파 검사 : 확장기에 좌심실은 D-shape이었고(Fig. 5A) 심낭 삼출이 있었다(Fig. 5B). 도플러를 이용하여 혈류의 속도를 확인하였으며(Fig. 6A), Bernoulli 공식(pressure gradient = 4 x velocity²)을 이용하여 폐동맥 수축기압과 폐동맥 확장기압을 측정하였다. 폐동맥 수축기압은 93 mmHg, 폐동맥 확장기압은 46 mmHg, 평균 폐동맥압(pulmonary artery mean pressure = pulmonary artery diastolic pressure x 2/3 + pulmonary artery systolic pressure x 1/3)은 61.5 mmHg으로 매우 증가되어 있었다. 그리고 삼첨판 역류가 있었다(Fig. 6B).

경과 : 만성폐쇄성폐질환에 동반된 허파심장증으로 진단하여 기관지 확장제와 산소치료, 이노제, 디곡신을 사용하였으나 증상이 지속되었다. 평균 폐동맥압이 61.5 mmHg으로 만성폐쇄성폐질환과 동반된 중증의 폐동맥고혈압이었다. 그래서 입원 1개월 후부터 특별성 폐동맥고혈압에 사용하는 sildenafil 50 mg 2회/일을 사용하였으나 위장장애로 오심이 있어 26일간

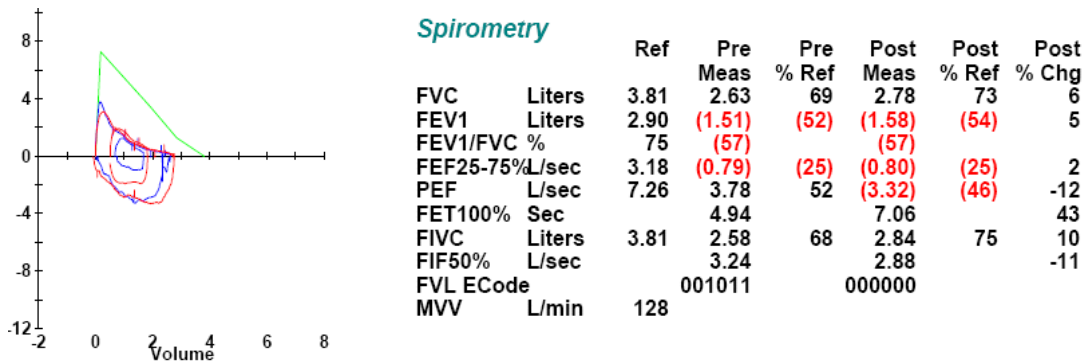


Fig. 3. PFT shows severe obstructive ventilatory defect and no significant bronchodilator response.

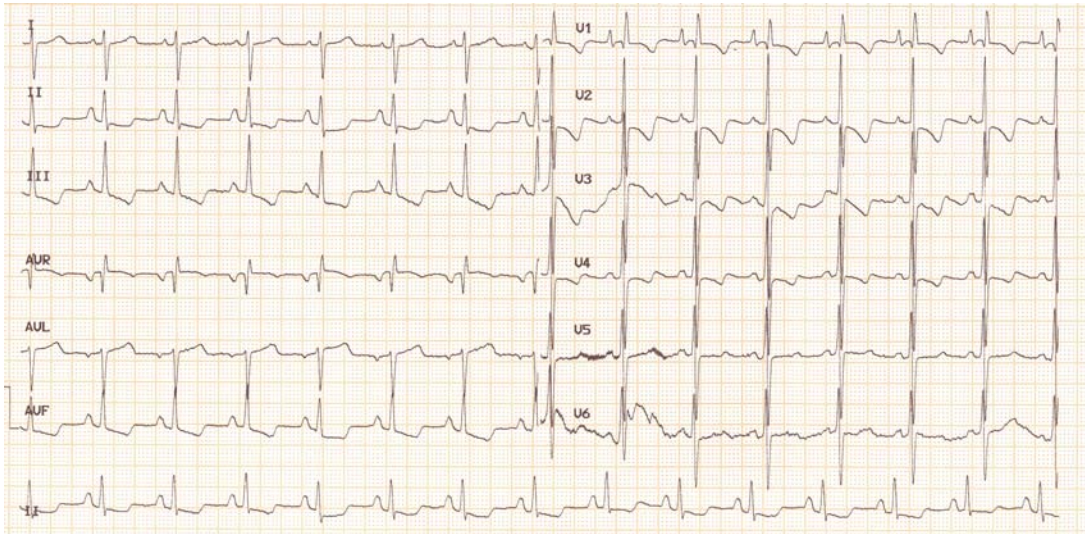


Fig. 4. EKG shows right axis deviation, right ventricle hypertrophy and tall P wave in lead II~III(arrows).

사용후 중지하였다. 그 당시까지는 증상의 변화는 없었다. 수축기혈압이 90 mmHg로 낮게 지속되며 위장장애 지속되어 보존적 치료만 하

다가 sildenafil 중지 1개월 후 수축기혈압이 100 mmHg이상 유지되어 endothelin receptor antagonist인 bosentan을 1개월간 62.5 mg 2회



Fig. 5A. Echocardiogram shows end-diastolic D-shape of left ventricle(arrows).



Fig. 5B. Echocardiogram shows pericardial effusion (arrow).



Fig. 6A. Echocardiogram blood velocity curve shows severe pulmonary hypertension (= 61.5 mmHg) by pressure gradient.

/일 사용 후 125 mg 2회/일로 증량하여 사용하였다. 환자는 약물에 의한 부작용은 없었지만 증상의 호전이 없어 퇴원하지 못하였다. 입원 130일째부터 수축기혈압이 90 mmHg 이하로 낮게 지속되고 폐노, 폐부종, 전신부종이 악화되어 결국 입원 150일째 사망하였다.

고 찰

폐동맥고혈압은 폐동맥이나 폐정맥 혹은 폐모세혈관의 압력이 증가하는 질환으로 휴식기 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이상이거나 운동시 평균 폐동맥압이 30 mmHg 이상인 경우에 진단할 수 있다.²⁾ 폐동맥 고혈압은 1891년 Ernst von Romberg에 의해 처음 확인된 이후 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 일차성 폐동맥고혈압과

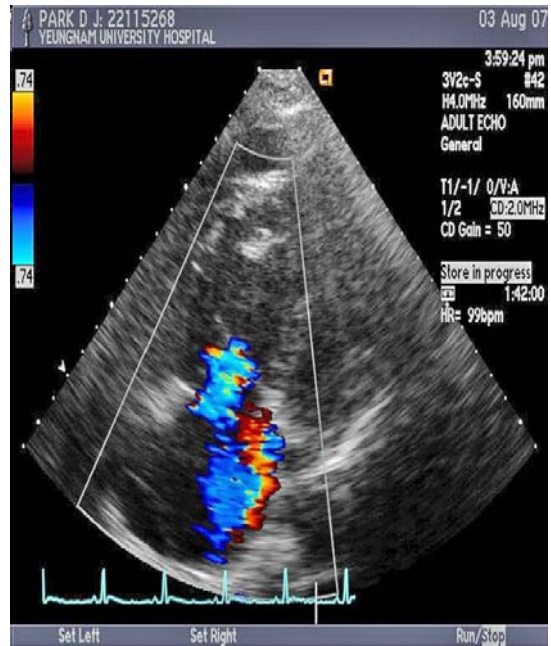


Fig. 6B. Echocardiogram (color doppler) shows tricuspid valve regurgitation.

다른 원인 질환으로 인해 발생하는 이차성 폐동맥고혈압으로 흔히 분류되어 왔다. 이로 인해 이차성 폐동맥고혈압의 경우, 원인 질환에 대한 치료외 폐동맥고혈압 자체에 대한 치료는 등한시 되어왔으며, 원인 질환의 유무에 따른 이러한 이분법적인 폐동맥고혈압의 분류는 폐동맥고혈압의 병태생리학적 관점에서도 바람직하지 않았다. 따라서 2003년 세계보건기구에서는 폐동맥고혈압을 폐동맥고혈압(Group I: pulmonary arterial hypertension), 좌심실부전을 동반한 폐동맥고혈압(Group II: pulmonary hypertension associated with left heart disease), 폐질환 및 저산소증과 관련된 폐동맥고혈압(Group III: pulmonary hypertension associated with lung disease and/or hypoxemia), 만성 폐색전증과 동반된 폐동맥고혈압(Group IV: pulmonary hypertension due to chronic

Table. 1. The Venice 2003 revised classification of pulmonary hypertension

<ol style="list-style-type: none"> 1. 폐동맥 고혈압 <ol style="list-style-type: none"> 1.1. 특발성 폐동맥 고혈압 1.2. 가족성 폐동맥 고혈압 1.3. 폐동맥 고혈압과 관련된 질환 <ol style="list-style-type: none"> 1.3.1. 교원혈관성 질환 1.3.2. 선천성 전신폐 단락 1.3.3. 문맥고혈압 1.3.4. 후천성 면역결핍 바이러스 1.3.5. 약제 및 독성물질 1.3.6. 기타(갑상선질환, 당원병, 고셔병, 이상혈색소증, 골수증식성질환, 비장절제술후) 1.4. 폐정맥 또는 폐모세혈관을 침범하는 경우 <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1. 폐정맥 폐쇄병 1.4.2. 폐모세혈관 혈관종증 1.5. 태생이후 지속되는 폐동맥 고혈압 2. 좌심부전과 동반된 폐동맥 고혈압 <ol style="list-style-type: none"> 2.1. 좌심방 좌심실 질환 2.2. 좌심 판막 질환 3. 폐질환 또는 저산소증과 관련된 폐동맥 고혈압 <ol style="list-style-type: none"> 3.1. 만성폐쇄성폐질환 3.2. 간질성 폐질환 3.3. 수면장애호흡 3.4. 폐포저환기 질환 3.5. 고산지대에 오래 거주한 경우 3.6. 성장발달장애 4. 만성 폐혈전색전으로 인한 폐동맥 고혈압 <ol style="list-style-type: none"> 4.1. 폐혈전색전으로 인한 근위부 폐동맥 폐쇄 4.2. 폐혈전색전으로 인한 원위부 폐동맥 폐쇄 4.3. 비혈전성 폐색전증 5. 원인불명의 폐동맥 고혈압 	<ol style="list-style-type: none"> (idiopathic pulmonary arterial hypertension, Group 1.1)에 해당되며 여기에 결체조직질환, 인간 면역결핍 바이러스 감염, 약물, 갑상선질환, 기타 희귀질환 등이 포함된다.³⁾ 폐동맥고혈압의 발병기전으로는 WHO Group
---	---

thrombotic and/or embolic disease), 원인불명의 폐동맥고혈압(Group V: miscellaneous)으로 각각 구분하였다(Table. 1).³⁾ 이전에 사용된 일차성 폐동맥고혈압은 2003년 개정된 세계보건기구 분류법에 의하면 특발성 폐동맥고혈압

(idiopathic pulmonary arterial hypertension, Group 1.1)에 해당되며 여기에 결체조직질환, 인간 면역결핍 바이러스 감염, 약물, 갑상선질환, 기타 희귀질환 등이 포함된다.³⁾ 폐동맥고혈압의 발병기전으로는 WHO Group

I의 경우 폐동맥 자체의 혈관수축으로 폐동맥 혈류량이 감소하고 시간이 지남에 따라 폐동맥의 섬유화가 일어나며 궁극적으로 우심부전을 일으키게 된다. 이와 반대로 WHO Group II의 경우 폐동맥 혈류량의 감소없이 좌심부전이 원인이 되어 폐울혈, 폐부종 및 흉수를 일으킨다. WHO Group III의 경우 만성적인 저산소증이 폐동맥의 수축을 일으키는 점에서 WHO Group I의 병태생리와 비슷하다. WHO Group IV의 경우도 폐동맥에 혈전이나 색전이 혈관을 막아 폐동맥혈류량을 감소시킨다는 점에서 WHO Group I과 병태생리적으로 유사하다.

만성폐쇄성폐질환에서 주로 동맥혈가스분석 검사에서 PaO_2 가 55 mmHg 미만이고 폐기능 검사에서 FEV_1 이 정상예측치의 50%미만인 경우 허파심장증이 발생한다.⁴⁾ 만성폐쇄성폐질환에 의한 폐동맥고혈압은 평균 폐동맥압이 20~35 mmHg이며 40 mmHg보다 높은 경우는 매우 드물다. 만성폐쇄성폐질환에 동반된 폐동맥고혈압 환자 중 2.7%정도에서 중증(평균 폐동맥압 \geq 40 mmHg)인 경우이며, 이중 다른 원인이 없는 경우는 1.1% 정도로 매우 드문 경우이다.¹⁾ 그러나 특발성 폐동맥 고혈압은 평균 폐동맥압이 40~50 mmHg 이상이며 보통 60 mmHg 정도이다.⁵⁾

본 증례환자의 경우 평균 폐동맥압이 61.5 mmHg로(심초음파에서) 만성폐쇄성폐질환에 동반된 중증의 폐동맥고혈압(WHO Group III)으로 진단할 수 있으나 만성폐쇄성폐질환에 의한 폐동맥고혈압 이외에 다른 원인이나 특발성 폐동맥고혈압(WHO Group I)이 동반되었을 가능성도 고려하여야 한다. 본 증례환자의 경우 다른 폐동맥 고혈압의 원인이 되는 자가면역질환, 인간 면역결핍 바이러스 감염, 약물, 갑상

선질환 등과 관련된 경우를 완전히 배제할 수 없었다.

폐동맥 고혈압의 치료로는 보존적 치료로 산소치료와 이뇨제를 사용할 수 있다. 장기간 산소치료(>16시간/일)는 만성폐쇄성폐질환에 동반된 폐동맥고혈압의 가장 중요한 치료이고, O_2 saturation을 90%이상으로 유지해야 한다. 이뇨제는 폐동맥고혈압에 의한 우심실 부전의 증상적 치료로 간헐혈과 부종을 치료한다. 강심제와 항응고제를 사용할 수 있으나 명확한 치료 이점은 없다. 특수치료로 calcium channel blockers와 prostacyclin, endothelin receptor antagonists, nitric oxide, type 5 phosphodiesterase inhibitor를 사용할 수 있다. Calcium channel blockers는 단기기간에는 13%에서 증상 호전이 있고, 장기기간에는 단지 7% 정도에서만 이점이 있다.⁶⁾ Prostacyclin은 epoprostenol, treprostinil, iloprost 등이 있다. Epoprostenol은 연속적으로 정맥주사를 하며, treprostinil은 피하주사나 정맥주사가 가능하다. 이 두 종류는 사용하기가 어려운 반면에 iloprost (ventavis respiratory inhalation)은 흡입제로 사용이 간편하다. 3개월간의 임상 실험에 의하면 증상이나 6분 운동 거리 등에 효과가 있고, 부작용으로는 기침과 홍조, 두통이 있을 수 있다.⁷⁾ Endothelin receptor antagonist로 현재 FDA 공인된 약제는 bosentan이 있다. 이 약제는 경구약제로 사용하기가 편안하며, 6분 운동 거리와 증상의 호전이 있으며 안전한 약제이다.⁸⁾ Sitaxsentan는 endothelin receptor antagonist로 개발되었지만 아직 FDA 공인을 받지 못하였다. 비슷한 약으로 ambrisentan가 있다. Type 5 phosphodiesterase inhibitor에는 FDA에서 폐동맥 고혈압에 승인된 약제는 경구약제

인 sildenafil이 있다. 1년간의 임상연구에서 sildenafil 또한 6분 운동 거리의 증가가 있었다.⁹⁾ 본 환자인 경우는 보존적 치료에 반응이 없어 phosphodiesterase type 5 inhibitor인 sildenafil과 endothelin receptor antagonist인 bosentan을 사용하였으나 효과가 전혀 없었다.

폐동맥 고혈압의 예후는 치료하지 않았을 경우 진단 시점으로부터 평균 생존기간은 2.5년 정도로 매우 불량하며 대부분의 경우 폐성심에 의한 우심부전 때문에 사망하게 된다. 그러나 최근에는 여러 가지 약제의 병합치료로 생존기간을 늘려가고 있는 중이다.¹⁰⁾

향후 폐동맥 고혈압 진단과 치료에 있어서 세계보건기구(WHO) 분류법은 유용할 것으로 생각된다. 그리고 판막 질환 등의 좌심부전 상태(WHO Group II), 만성폐쇄성폐질환에 의한 경우(WHO Group III), 급만성 폐색전증이 동반된 경우(WHO Group IV)처럼 폐동맥 고혈압의 원인 질환이 뚜렷할 때에도 한번쯤은 특발성 폐동맥 고혈압이나 약제, 여러 가지 자가면역질환의 동반가능성 등을 염두해 두어야 하겠다. 물론 치료에 있어서도 폐동맥 고혈압의 원인 질환의 보존 치료에만 초점을 둘 것이 아니라 폐동맥 고혈압 자체를 조절하는 여러 가지 약제의 병합치료가 초기부터 적극적으로 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Jul 15;172(2):189-94.

2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987 Aug 107(2):216-23.
3. Proceedings of the 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension. Venice, Italy, June 23-25, 2003. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):1S-90S.
4. Williams BT, Nicholl JP. Prevalence of hypoxaemic chronic obstructive lung disease with reference to long-term oxygen therapy. *Lancet* 1985 Aug 17;2(8451):369-72.
5. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003 Feb 89(2):225-30.
6. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005 Jun 14;111(23):3105-11.
7. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. ; Aerosolized iloprost randomized study group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002 Aug 1;347(5):322-9.
8. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002 Mar 21;346(12):896-903.
9. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Fleming T, ; Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension (SUPER) study group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
10. Nauseer TD, Stites SW (2001). "Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension". *Am Fam Physician.* 2001 May 1;63(9): 1789-98.