

● 2020년 폐고혈압 진료지침

Korean guideline for diagnosis and treatment of
pulmonary hypertension

대한심장학회
대한결핵 및 호흡기학회

집필진

위원장

장혁재 연세의대

위원

김이형 경희의대

나진오 고려의대

박재형 충남의대

이재승 울산의대

(가나다 순)

유관 학회 감수위원

- | | |
|---------------------|----------|
| ■ 대한결핵 및 호흡기학회 | 김수현, 김송이 |
| ■ 대한류마티스학회 | 최성재 |
| ■ 대한부정맥학회 | 엄재선, 최의근 |
| ■ 대한소아심장학회 | 정조원, 김기범 |
| ■ 대한심부전학회 | 조현재 |
| ■ 대한심장혈관영상의학회 | 김영진 |
| ■ 대한심초음파학회 | 박준빈 |
| ■ 대한심혈관중재학회 | 안철민 |
| ■ 대한이식학회 | 최선미 |
| ■ 대한진단검사의학회 | 박형두, 이상국 |
| ■ 대한폐고혈압연구회/대한고혈압학회 | 정욱진 |

(가나다 순)

우리나라는 현재까지 폐고혈압 진료지침이 개발된 적이 없어 주로 유럽의 진료지침에 따라 폐고혈압의 진단과 치료가 이루어지고 있다. 그러나, 이들 진료지침이 실제로 국내 현실과 맞지 않는 여러 부분으로 인해 환자들에게 적절한 시기에 올바른 진단과 치료가 충분히 제공되지 못하고 있는 것이 현실이다. 본 폐고혈압 진료지침은 폐고혈압의 진단과 치료의 기반이 부족한 국내 상황에 비추어 최선의 폐고혈압의 진단 및 치료를 지원하기 위해 개발되었다. 진료지침의 가장 기본적인 기능은 임상 진료에서 진료와 관련하여 의사와 환자 간의 소통을 통해 의사결정에 도움을 주기 위함이기때문에, 본 진료지침은 2015년 제정된 유럽 폐고혈압 진료지침을 바탕으로 관련 학회들이 협력하여 최신 국내외 연구자료를 포함한 수용 개작 작업을 통해 제작한 국내 폐고혈압 진료지침의 초판이라고 할 수 있다.

본 진료지침은 집필진과 유관 학회의 감수위원으로 구성되었다. 본 진료지침을 주관한 대한심장학회와 대한결핵 및 호흡기학회의 교수진이 수용 개작을 위한 집필진으로 참여하여 국내외 새로운 연구 결과를 다수 포함한 초안을 마련한 후, 폐고혈압의 진단과 치료에 관여하는 11개 유관학회에서 15명의 전문 감수 위원들이 참여한 각 학회의 의견을 취합하여 진료지침 개발 과정에서 반영하였다. 이후 마지막으로 본 진료지침은 대한심장학회 및 대한결핵 및 호흡기학회 내 진료지침위원회의 승인과정을 거쳤다.

본 진료지침의 수용 개작을 위해 폐고혈압과 관련된 최근 10년간의 문헌 총 31,077건을 검색(Medline, PubMed, Embase 데이터베이스)하였고, 한국형 임상 진료지침 평가도구(K-AGREE 2.0/ 6개 항목, 23가지 기준 검토)를 이용하여 평가한 후, 2015년 유럽 폐고혈압 진료지침(2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, Eur Heart J 2016;37:67-119)을 수용 개작 진료지침으로 최종 선택하였다. 또한, 2017년 일본 폐고혈압 진료지침(2017 JCS/JPCPHS Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension, Circ J 2019;25:842-945)도 부분적으로 참조하였다. 본 진료지침에서 최근 10년 이내의 관련 문헌 중 근거 중심의 진료지침만을 선택하였고, 합의 문헌들은 배제하였다.

본 임상 진료지침을 통해 폐고혈압의 진단 및 치료, 전문센터의 역할에 대한 문헌적 근거 및 국내외 여러 임상 경험에 따른 성과를 제시한바 현장에서 환자 진료에 임하는 의료진이 더욱 확신을 갖고 환자들에게 더욱 표준화된 치료에 임할 수 있게 되기를 기대한다.

마지막으로 본 진료지침의 제정을 위해 함께 노력해 주신 많은 분의 노고에 특별한 감사를 드린다.

2020년 11월

폐고혈압 진료지침 제정 특별위원회

위원장 **장혁재**

용어 정리

영어용어	한글용어
6-minute walking distance (6MWD)	6분 보행거리
6-minute walking test (6MWT)	6분 보행검사
Ambrisentan	암브리센탄
Amlodipine	암로디핀
Anti-nuclear antibody (ANA)	항핵항체
Associated pulmonary arterial hypertension (APAH)	다른 질환과 관련된 폐동맥고혈압
Atrial fibrillation	심방세동
Atrial flutter	심방조동
Atrial septal defect (ASD)	심방중격결손증
Atrial septostomy	심방중격절개술
Balloon pulmonary angioplasty (BPA)	풍선폐혈관성형술
Beraprost	베라프로스트
Bosentan	보센탄
Calcium channel blocker (CCB)	칼슘통로차단제
Cardiac output (CO)	심박출량
Cardiac tamponade	심장압전
Cardiopulmonary exercise test (CPET)	심폐운동검사
Chronic lung disease	만성폐질환
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	만성폐쇄폐질환
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)	만성혈전색전폐고혈압
Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH)	복합 모세혈관전후 폐고혈압

영어용어	한글용어
Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)	복합 폐섬유화 및 폐기종
Computerized tomography (CT)	컴퓨터단층촬영
Computerized tomography pulmonary angiography (CTPA)	컴퓨터단층촬영 폐혈관 조영술
Congenital heart disease (CHD)	선천심장병
Connective tissue disease (CTD)	결합조직병, 결합조직질환
Continuous positive airway pressure	지속양압환기
Diastolic pressure gradient (DPG)	이완기폐동맥압 - 폐동맥 췌기압간 차이
Diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO)	일산화탄소폐확산능
Digital ulceration	수지궤양
Diltiazem	딜티아젬
Eisenmenger's syndrome	아이젠멩거 증후군
Endotheline receptor antagonist (ERA)	엔도텔린 수용체 길항제
Epoprostenol	에포프로스테놀
Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	체외막산소공급장치
Functional class	기능등급
Guanylate cyclase stimulation (GCs)	구아닐산 고리화효소 자극제
Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	박출률보존심부전
Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	박출률저하심부전
Heritable pulmonary arterial hypertension (HPAH)	유전폐동맥고혈압
Highly active anti-retroviral therapy (HAART)	고활성 항레트로 바이러스 치료
Human immunodeficiency virus (HIV)	사람면역결핍바이러스
Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)	특발폐섬유화증

영어용어	한글용어
Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH)	특발폐동맥고혈압
Iloprost	일로프로스트
Incidence	발병률
Inhaled vasoactive intestinal peptide (VIP)	흡입 혈관반응장펩타이드
Interstitial lung disease (ILD)	간질폐질환
Isolated post-capillary pulmonary hypertension (IpcPH)	국한된 모세혈관후 폐고혈압
Macitentan	마시텐탄
Mean pulmonary arterial pressure (mPAP)	평균 폐동맥압
Nifedipine	니페디핀
Obstructive sleep apnea (OSA)	폐쇄수면무호흡증
Pericardial effusion	심장막삼출
Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)	신생아의 지속적 폐고혈압
Phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5i)	포스포디에스터라제-5 억제제
Portal hypertension	간문맥고혈압
Portopulmonary hypertension (PoPH)	문맥폐고혈압
Post-capillary pulmonary hypertension	모세혈관후 폐고혈압
Pre-capillary pulmonary hypertension	모세혈관전 폐고혈압
Prevalence	유병률
Prostacyclin	프로스타사이클린
Pulmonary endarterectomy (PEA)	폐동맥내막절제술
Pulmonary arterial hypertension (PAH)	폐동맥고혈압
Pulmonary arterial pressure (PAP)	폐동맥압
Pulmonary arterial wedge pressure (PAWP)	폐동맥쇄기압
Pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)	폐모세혈관혈관종증
Pulmonary embolism	폐색전증

영어용어	한글용어
Pulmonary hypertension (PH)	폐고혈압
Pulmonary vascular resistance (PVR)	폐혈관저항
Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)	폐정맥폐쇄질환
Recurrent laryngeal nerve	반회후두신경
Right heart catheterization (RHC)	우심도자술
Riociguat	리오시구앗
Scleroderma	피부경화증
Segmental pulmonary hypertension	부분폐고혈압
Selexipag	셀렉시팍
Sildenafil	실데나필
Speckle tracking	반점추적
Spider nevus	거미혈관종
Systemic lupus erythematosus (SLE)	전신홍반루푸스
Systemic sclerosis (SSc)	전신경화증
Tadalafil	타다라필
Telangiectasia	모세혈관확장증
Thermodilatation method	온도희석법
Transpulmonary pressure gradient (TPG)	폐전후압력차
Treprostinil	트레프로스티닐
Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)	삼첨판륜 수축기 이동거리
Udenafil	유데나필
Vardenafil	바데나필
Ventricular septal defect (VSD)	심실중격결손증
World Health Organization (WHO)	세계보건기구

Contents

집필진	2
유관 학회 감수위원	3
서문	4
용어 정리	6

PART 1 도입

PART 2 정의 및 분류

2.1 정의	22
2.2 분류	24

PART 3 폐고혈압의 역학 및 유전학

3.1 역학 및 위험요소	30
3.2 유전적 소인	35

PART 4 폐고혈압의 진단

4.1 진단	38
4.1.1 임상 증상	38
4.1.2 심전도	40
4.1.3 가슴 X선 검사	41
4.1.4 폐기능검사 및 동맥혈가스분석	41

4.1.5 심초음파검사	42
4.1.6 폐 환기/관류 스캔	47
4.1.7 컴퓨터단층촬영(CT) 및 CT 폐혈관조영술	48
4.1.8 심장 자기공명영상	49
4.1.9 혈액검사 및 면역학	50
4.1.10 복부초음파검사	51
4.1.11 우심도자술 및 혈관반응성검사	51
4.1.12 유전자 검사	58
4.2 진단 알고리즘	59

PART 5 폐동맥고혈압(폐고혈압 1군) 63

5.1 임상적 특징	64
5.2 중증도 평가	64
5.2.1 임상, 영상 및 혈액학적 지표	64
5.2.2 운동능력의 평가	67
5.2.3 생화학 지표	68
5.2.4 포괄적인 예후 및 위험도 평가	69
5.2.5 환자 상태의 정의	74
5.2.6 치료 목표 및 추적 관찰 전략	75
5.3 치료	76
5.3.1 일반적인 조치	76
5.3.1.1 신체활동 및 지도받는 재활치료	77
5.3.1.2 임신, 산아제한 및 폐경 후 호르몬 치료	78
5.3.1.3 계획된 수술	80
5.3.1.4 감염 예방	80
5.3.1.5 심리사회적 지지	80
5.3.1.6 치료 순응도	81
5.3.1.7 여행	81
5.3.1.8 유전 상담	81
5.3.2 지지요법	82
5.3.2.1 경구용 항응고제	83
5.3.2.2 이노제	83
5.3.2.3 산소	84

5.3.2.4	디곡신 및 기타 심혈관 약물들	84
5.3.2.5	빈혈 및 철분 상태	84
5.3.2.6	수면무호흡증후군	85
5.3.3	폐고혈압 약물요법	85
5.3.3.1	칼슘통로차단제	86
5.3.3.2	엔도텔린 수용체 길항제	88
5.3.3.2.1	암브리센탄	88
5.3.3.2.2	보센탄	88
5.3.3.2.3	마시텐탄	89
5.3.3.3	포스포디에스터라제-5억제제 및 구아닐산 고리화효소 자극제	90
5.3.3.3.1	실데나필	90
5.3.3.3.2	타다라필	90
5.3.3.3.3	바데나필	91
5.3.3.3.4	유데나필	91
5.3.3.3.5	리오시구앗	92
5.3.3.4	프로스타사이클린 유사체 및 프로스타사이클린 수용체 효능제	92
5.3.3.4.1	베라프로스트	93
5.3.3.4.2	에포프로스테놀	93
5.3.3.4.3	일로프로스트	94
5.3.3.4.4	트레프로스티닐	95
5.3.3.4.5	셀렉시팍	96
5.3.3.5	실험적 치료약물 및 전략	98
5.3.4	병용요법	98
5.3.5	약물상호작용	102
5.3.6	풍선도자 심방중격절개술	103
5.3.7	진행된 우심실 부전	104
5.3.7.1	중환자실 관리	104
5.3.7.2	우심실 보조	105
5.3.8	폐이식	106
5.3.9	치료 알고리즘	109
5.3.10	폐동맥고혈압 합병증의 진단 및 치료	113
5.3.10.1	부정맥	113
5.3.10.2	객혈	113
5.3.10.3	물리적 합병증	114
5.3.11	완화의료와 윤리적 문제	115

PART 6 특정 폐(동맥)고혈압 질환군 117

6.1	소아 폐(동맥)고혈압	118
6.1.1	정의 및 진단	119
6.1.2	치료	120
6.2	성인 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압	122
6.2.1	진단	123
6.2.2	치료	124
6.3	결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압	127
6.3.1	진단	128
6.3.2	치료	129
6.4	간문맥고혈압과 관련된 폐동맥고혈압	131
6.4.1	진단	132
6.4.2	치료	132
6.5	사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압	134
6.5.1	진단	135
6.5.2	치료	136
6.6	폐정맥폐쇄질환 및 폐모세혈관혈관종증	137
6.6.1	진단	138
6.6.2	치료	140

PART 7 좌심장질환으로 인한 폐고혈압(폐고혈압 2군) 143

7.1	진단	147
7.2	치료	149

PART 8 폐질환 및 또는 저산소증으로 인한 폐고혈압 (폐고혈압 3군) 153

8.1	만성폐질환에서 폐고혈압의 진단	155
-----	------------------	-----

8.2 만성폐질환으로 인한 폐고혈압의 혈액학 정의와 중증도평가	157
8.3 폐질환에 의한 폐고혈압과 폐병변을 동반한 폐동맥고혈압의 감별	158
8.4 폐질환에 의한 폐고혈압의 치료 및 관리	161
8.4.1 만성폐쇄폐질환에 의한 폐고혈압의 치료	162
8.4.2 간질폐질환에 의한 폐고혈압의 치료	163
8.4.3 폐포저환기 및 저산소증과 관련된 폐고혈압	164

PART 9 만성혈전색전폐고혈압(폐고혈압 4군) 167

9.1 진단	168
9.2 치료	171
9.2.1 외과적 수술	171
9.2.2 내과적 치료	173
9.2.3 중재술	175

PART 10 불분명한 기전 및/또는 다인성 기전에 의한 폐고혈압(폐고혈압 5군) 177

PART 11 폐고혈압 전문센터 179

11.1 전문 폐고혈압센터에 요구되는 시설 및 기술	182
------------------------------	-----

PART 12 해야 할 것과 하지 말아야 할 것에 대한 진료지침 내용 요약 185

I

도입

1. 도입

진료지침을 제정하는 목적은 특정한 진단이나 치료 방법을 통해 위험성 대비 얻을 수 있는 효과의 경중뿐만 아니라, 결과에 미치는 영향을 고려해서 의료진이 개별 환자에 대한 최선의 접근방식을 선택하는 것을 돕기 위함이다. 최근 국내외 여러 학회 및 관련 단체에서 다양한 질환과 관련한 많은 진료지침을 발표한 바 있다. 제정된 진료지침은 임상 각 부문에 실질적으로 영향을 미치기 때문에 모든 의사 결정 과정을 투명하게 공개할 수 있도록 진료지침 제정과 관련한 품질 기준이 정의되어 있다. 본 진료지침 제작에 사용된 기준은 대한심장학회(www.circulation.or.kr) 및 대한결핵 및 호흡기학회(www.lungkorea.org)의 웹사이트와 대한의학회 임상 진료지침 정보센터 웹사이트(<https://www.guideline.or.kr/evaluation/index.php?sub=1>)에서 확인할 수 있다.

본 진료지침은 대한심장학회와 대한결핵 및 호흡기학회의 폐고혈압에 관한 공식 입장을 나타내며 정기적으로 개정될 예정이다. 진료지침에 언급된 권고사항은 개별적인 문제들에 대해 기존 근거들을 평가하고 요약하여 전문가들이 일상 업무에서 의사결정을 내리는 데 도움을 주기 위해 작성되었다. 그러나, 개별 환자에 있어 최종적인 결정은 해당 환자 및 보호자와 협의를 통해 담당 의료진이 내려야 한다.

이번 진료지침 제정을 위해 주관학회 진료지침 제정위원회 산하에 폐고혈압과 관련한 전문가를 대표하는 특별위원회 구성원을 선정하였으며, 위원회의 구성에 있어 다양한 의료분야 전문가 및 단체의 구성원을 포함함으로써 폐고혈압의 다양한 특성을 반영하고자 노력하였다. 선정된 전문가들은 폐동맥고혈압의 관리(진단, 치료, 예방 및 재활 등)와 관련해 출간된 근거를 포괄적으로 검토하였다. 금번 진료지침은 폐고혈압의 임상 관리에 초점을 맞추어 유럽심장학회 및 유럽호흡기학회에서 2004년, 2009년, 2015년에 발표한 진료지침과 일본순환기학회 및 일본폐순환 및 폐고혈압학회에서 발간한 2017년 진료지침을 참고하였다. 또한, MEDLINE 등의 검색엔진을 활용해 체계적인 문헌 조사를 시행하고 타당성과 적절성에 근거해 2010년 이후 폐고혈압 주제에 관하여 발표된 국내외 새로운 연구 결과를 반영하고자 노력하였다. 각각의 항목에 대한 근거 수준과 권고의 강도는 표 1과 표 2와 같이 미리 규정된 척도에 따라 등급을 매겨 제시하였다.

진료지침은 현재 활용 가능한 과학적, 의학적 지식과 증거를 세심하게 고려한 후 개발되었다. 각 학회의 진료지침제정위원회는 본 진료지침 제정을 위한 특별위원회의 새로운 진료지침의 작성을 감독하였으며, 제정된 진료지침은 지침제정위원회와 외부 유관 학회들인 대한류마티스학회, 대한부정맥학회, 대한소아심장학회, 대한심부전학회, 대한심장혈관영상의학학회, 대한심혈관중재학회, 대한이식학회, 대한진단검사의학회, 대한폐고혈압연구회/대한고혈압학회 및 한국심초음파학회에서 지정한 전문가들에 의한 검토를 거쳤고, 지적된 사항을 반영하여 수정이 이루어진 후 대한심장학회 진료지침위원회(대한심장학회, 대한고혈압학회, 대한부정맥학회, 대한심부전학회, 대한심혈관중재학회, 대한임상순환기학회, 심장대사중후군학회, 한국심초음파학회, 한국지질동맥경화학회 위원으로 구성)와 대한결핵 및 호흡기학회 진료지침위원회의 검토와 동의를 받았다. 최종 문서는 관련 학회 홈페이지에 게재될 예정이다.

작성 및 검토 패널로 참여한 전문가들은 잠재적인 이해 충돌이 될 수 있는 모든 이해관계가 있는 경우 이를 공개하였으며, 진료지침 작성 기간 중 발생하는 변동사항에 대해서도 관련 학회에 통보 및 공개하였다. 폐동맥고혈압 진료지침 작성을 위한 특별위원회는 이해관계 배제를 위해 관련 산업체의 재정적 후원 없이 운영되었다.

향후 실제 임상 진료행위가 진료지침에서 권고하는 바에 부합하게 이루어지는지 여부를 검증하기 위해 후속 조사가 필요하며 이러한 과정을 통해 임상 연구, 지침서 작성, 보급 및 임상 적용 사이에 일련의 선순환 구조를 만드는 것이 필요하다.

폐고혈압과 관련한 의료 전문가들이 예방, 진단 또는 치료를 위한 전략의 결정과 실행을 포함한 임상적 판단의 모든 과정에서 본 진료지침을 충분히 고려할 것을 권장하지만, 각 환자의 건강 상태를 고려하여 환자 및 보호자와 협의를 통해 최종적인 결정을 내려야 하는 것은 언제나 개별 의료인의 권한과 책임이다. 또한, 처방 시 의약품과 기기와 관련해 끊임없이 변화되는 각종 허가 및 보험 급여 등 관련 규정을 확인하는 것 또한 개별 의료인의 역할이다.

표 1. 권고 수준

권고 수준	정의	사용 문구
I	해당 치료 또는 시술이 유익하고, 유용하며 효과적이라는 증거 및/또는 일반적 합의가 있음	해야 한다. 권고한다.
II	해당 치료 또는 시술의 유용성/효능과 관련해 상충하는 증거 및/또는 의견의 차이가 있음	
IIa	유용성/효능과 관련한 증거/의견이 전반적으로 긍정적인	하는 것은 타당하다. 도움이 될 수 있다.
IIb	유용성/효능과 관련한 증거/의견이 적절히 확립되지 않음	하는 것을 고려할 수 있다.
III	주어진 치료 또는 절차가 유용하지 않거나 효과적이지 않으며, 일부 경우에는 해로울 수 있다는 증거 또는 일반적인 동의가 있음	하면 안 된다. 해가 된다. 추천되지 않는다.

표 2. 근거 수준

근거 수준 A	다수의 무작위 연구 혹은 메타분석 자료
근거 수준 B	한 건의 무작위 연구 혹은 대규모 비무작위 연구자료
근거 수준 C	합의된 전문가 견해 및/또는 소규모 연구, 후향적 연구 등록연구 결과

II

정의 및 분류

2. 정의 및 분류

2.1 정의

폐고혈압은 우심도자술(right heart catheterization; RHC)을 통해 평가된 안정 시 평균 폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)이 ≥ 25 mmHg의 증가한 상태를 의미한다.¹ 안정 상태에서 정상 평균 폐동맥압은 14 ± 3 mmHg이며, 정상 상한값은 정상분포를 가정할 때 표준편차의 2배인 약 20 mmHg이다.^{1,2} 평균 폐동맥압이 21~24 mmHg 사이인 경우 임상적 의의는 현재까지 불명확하다. 그러나, 폐동맥고혈압이 발생할 위험성을 가지고 있는 경우[예: 결합조직병(CTD) 환자 또는 유전폐동맥고혈압을 가진 환자의 가족 구성원 등]¹ 평균 폐동맥압이 해당 범위라면 특히 주의 깊게 관찰하는 것이 필요하다.

2018년 프랑스 니스에서 개최된 6차 세계 폐고혈압 심포지엄(World Symposia on Pulmonary Hypertension; WSPH)에서는 폐고혈압의 혈액학적 정의를 평균 폐동맥압 25 mmHg 이상에서 20 mmHg 이상으로 낮추는 것에 대한 논의가 있었으나, 폐고혈압의 기준을 변경하기 위해서는 이를 뒷받침하는 추가적인 연구와 전문가들의 일치된 동의가 필요하여, 이번 진료지침에서는 평균 폐동맥압 25 mmHg 이상을 진단기준으로 삼았다.³

폐동맥압 또는 폐혈관저항(pulmonary vascular resistance; PVR)은 운동 시 변화될 수 있다. 그러나, 현재까지 운동에 따른 평균 폐동맥압 및 폐혈관저항 변화 정도와 예후와의 관련성에 대한 신뢰할 만

한 연구 결과가 없기 때문에 ‘운동 시에 국한된 폐고혈압’은 질환으로 정의할 수 없다.⁴

최근 후향적 연구를 통해 평균 폐동맥압과 총 폐혈관저항 수치를 조합한 운동 시 폐고혈압의 기준이 제시된 바 있으나, 예후와의 관련성에 대한 전향적 검증은 이루어진 바 없다.¹

폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension; PAH)이란 폐질환, 만성혈전색전폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) 또는 기타 희귀질환 등 ‘모세혈관전 폐고혈압(pre-capillary pulmonary hypertension)’을 유발할 수 있는 다른 원인 질환이 없는 상태에서 혈액학적으로 폐동맥쇄기압(pulmonary arterial wedge pressure; PAWP) ≤ 15 mmHg 및 폐혈관저항 > 3 WU인 모세혈관전 폐고혈압의 특징을 보이는 폐고혈압 환자군을 의미한다.¹ 안정된 환자상태에서 측정된 다양한 혈액학적 지표[평균 폐동맥압, 폐동맥쇄기압, 심박출량(cardiac output; CO), 이완기폐동맥압-폐동맥쇄기압간 차이(diastolic pressure gradient; DPG) 및 폐혈관저항]에 따른 폐고혈압의 정의는 아래 표 3에서 기술하였다.^{1,5}

표 3. 폐고혈압의 혈액학적 정의

정의	특징	폐고혈압 임상군
모세혈관전 폐고혈압 (Pre-capillary PH)	mPAP ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1, 3, 4, 5
모세혈관후 폐고혈압 (Post-capillary PH)	mPAP ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	
국한된 모세혈관후 폐고혈압 (Isolated post-capillary PH; IpcPH)	+ DPG < 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU	2, 5
복합 모세혈관전후 폐고혈압 (Combined pre- and post-capillary PH; CpcPH)	+ DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU	2, 5

mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; DPG: diastolic pressure gradient; WU: Wood units

2.2 분류

폐고혈압이 발생하는 여러 임상 상태는 임상 증상, 병리학적 결과, 혈액학적 특성 및 치료 전략에 따라 크게 5개 군으로 분류할 수 있다(표 4, 5).⁶ 같은 군에 포함된 여러 질환은 비슷한 임상 양상과 폐의 미세 순환계의 비슷한 병리학적 변화, 혈액학적 특성과 치료에 대한 반응을 나타낸다. 이와 같은 분류는 향후, 이러한 특성과 관련된 새로운 연구 결과가 발표되거나 폐고혈압을 유발하는 추가 임상 질환이 발견되는 경우 수정될 수 있다.

폐고혈압 임상 분류와 관련한 최근 변화된 주요 사항은 다음과 같다.

- ‘칼슘통로차단제에 장기간 반응을 보이는 폐동맥고혈압(PAH long-term responders to calcium channel blocker)’을 분리해 1군 내에 별도의 질환군으로 새롭게 추가하였다.³ 기존의 전형적인 폐동맥고혈압과 다른 여러 임상 양상을 보이는 신생아의 지속적 폐고혈압(persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN)도 1군 내에서 별도의 질환군으로 분류하였다.
- 1군의 유전폐동맥고혈압에 최근에 확인된 유전자 변이들이 새롭게 추가되었다. 그러나, 기존에 이미 알려진 bone morphogenetic protein receptor-2 (*BMPR2*) 돌연변이에 비해 새롭게 발견된 돌연변이는 훨씬 드물다(표 4).
- 만성용혈빈혈과 관련된 모세 혈관전 폐고혈압은 병리학적 특성, 혈액학적 특성(낮은 폐혈관저항 및 증가한 심박출량)과 폐동맥고혈압 특이 치료제에 대한 반응이 없다는 점에서 다른 폐동맥고혈압과는 다른 임상 상태로 간주하여 1군에서 5군으로 분류가 변경되었다.

- 폐정맥폐쇄질환(pulmonary veno-occlusive disease; PVOD) 및/또는 폐모세혈관혈관종증(pulmonary capillary hemangiomatosis; PCH)이 1군에 새롭게 포함되었다.
- 모세혈관후 폐고혈압을 유발하는 선천 및 후천심장질환은 모두 2군(좌심장질환으로 인한 폐고혈압)으로 포함되었다.
- 4군은 만성폐혈관혈전색전증을 포함해 폐혈관 육종, 기타 혈관 내 종양, 동맥염, 선천 폐동맥 협착증 및 기생충 등을 포함해 물리적인 폐동맥 폐쇄를 유발하는 질환군을 모두 포함하도록 변경되었다.
- 5군 즉 불분명한 및/또는 다양한 기전에 의한 폐고혈압에는 삼첨판 또는 폐동맥판 형성 부전(atresia) 같은 선천심장병과 대동맥-폐동맥 측부순환(collaterals)에 의해 폐 여러 부위에서 국소적으로 관찰되는 부분폐고혈압(segmental pulmonary hypertension)이라는 매우 특이한 혈액학적 상태도 포함된다.

선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압의 임상적 분류는 심장 내 결손 부위의 크기 및 위치, 교정 여부, 폐동맥고혈압 발생 시기에 따라 표 5에 별도로 정리하였다.

표 4. 폐고혈압의 임상적 분류^{3,7}**1. 폐동맥고혈압**

- 1.1 특발폐동맥고혈압
- 1.2 유전폐동맥고혈압
- 1.3 약물 및 독소 유발 폐동맥고혈압
- 1.4 질환과 관련된 폐동맥고혈압
 - 1.4.1 결합조직병
 - 1.4.2 사람면역결핍바이러스감염
 - 1.4.3 간문맥고혈압
 - 1.4.4 선천심장병
 - 1.4.5 주혈흡충증
- 1.5 칼슘통로차단제에 장기간 반응을 보이는 폐동맥고혈압
- 1.6 정맥침범(폐정맥폐쇄질환: pulmonary veno-occlusive disease)/모세혈관침범(폐모세혈관중증: pulmonary capillary hemangiomatosis)의 명확한 소견을 보이는 폐동맥고혈압
- 1.7 신생아의 지속적 폐고혈압증후군

2. 좌심장질환으로 인한 폐고혈압

- 2.1 박출률보존심부전으로 인한 폐고혈압
- 2.2 박출률저하심부전으로 인한 폐고혈압
- 2.3 심장판막질환
- 2.4 모세혈관 후 폐고혈압을 일으키는 선천/후천 심혈관계 질환

3. 폐질환이나 저산소증으로 인한 폐고혈압

- 3.1 폐쇄폐질환
- 3.2 제한폐질환
- 3.3 제한/폐쇄 형태가 혼합된 타 폐질환
- 3.4 폐질환이 없는 저산소증
- 3.5 발달폐질환

4. 폐동맥폐쇄로 인한 폐고혈압

- 4.1 만성혈전색전폐고혈압
- 4.2 타 폐동맥 폐쇄

5. 불명확하거나 다인자 요인들에 의한 폐고혈압

- 5.1 혈액학적 질환

표 5. 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압의 임상적 분류

1. 아이젠메נג어 증후군(Eisenmenger's syndrome)

심장 내부 혹은 외부의 큰 선천결손을 통해 전신순환과 폐순환 사이에 비정상인 혈액 흐름[전신-폐 단락(shunt)]으로 인해 시간이 지남에 따라 폐혈관 저항이 심하게 증가하여 혈액 흐름이 폐순환에서 전신순환으로 유입되는 방향(폐-전신 단락)으로 반전되거나, 혹은 양방향의 혈액 흐름이 발생하는 상태: 청색증, 이차적 적혈구증다증(secondary erythrocytosis) 및 여러 장기 침범이 흔히 동반됨

2. 결손 부위를 통해 전신순환에서 폐순환으로의 비정상적인 혈액유입과 관련된 폐동맥고혈압

- 교정가능한 상태^a
- 교정불가능한 상태

심장 내부 또는 외부의 중간 또는 큰 크기의 결손을 포함함; 폐혈관 저항은 경도에서 중등도로 증가한 상태이며, 전신→폐 단락이 대부분을 차지하고, 안정 시 청색증이 나타나지 않음

3. 폐동맥고혈압 환자에서 작은 결손이 동반된 경우^b

심장 내·외부에 결손은 작으나(심초음파로 측정된 유효직경 기준 1 cm 이하의 심실중격결손증이나 2 cm 이하의 심방중격결손증), 폐혈관저항은 명확하게 증가한 상태로 결손이 폐혈관저항의 증가에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되는 경우; 임상 양상은 특발폐동맥고혈압과 매우 유사함. 결손을 막는 것은 금기임

4. 결손의 교정 후에 발생한 폐동맥고혈압

선천심장기형을 교정한 직후에도 폐동맥고혈압이 지속되거나, 교정 후 수개월에서 수년 후에 - 교정 후에도 남아 있는 유의한 혈액역학적 병변이 없음에도 불구하고 - 폐동맥고혈압이 재발한 경우

^a수술이나 경피적 시술로 교정 가능한 경우; ^b결손의 크기는 성인에 적용됨.

III

폐고혈압의 역학 및 유전학

3. 폐고혈압의 역학 및 유전학

3.1 역학 및 위험요소

전 세계적으로 전체 폐고혈압 발생자료에 대한 연구 결과는 부족한 상태이다. 폐고혈압의 각 분류별 유병률 또한 많은 연구자료가 있는 것은 아니나, 심각한 폐고혈압이 비교적 드물더라도 좌심장질환으로 인한 폐고혈압(2군)이 폐고혈압의 가장 흔한 원인인 것은 분명하다. 폐고혈압 2군과 3군에 해당하는 환자가 임상에서 상당한 부분을 차지하지만 이들 환자군에 대한 기초정보와 임상 경과에 관해서는 상대적으로 많은 연구가 이루어져 있지 않기 때문에 이와 관련된 등록 연구의 필요성이 크다. 우리나라에서는 많지 않지만, 주혈흡충증과 관련된 폐동맥고혈압과 고도가 높은 지역에서의 생활과 관련해 발생하는 폐고혈압 또한 전 세계적으로는 큰 문제가 되고 있다.

1군(폐동맥고혈압)

다수의 해외 등록사업에서 폐동맥고혈압의 역학에 대한 보고가 있다.⁸⁻¹⁰ 특발폐동맥고혈압(idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPAH)과 폐동맥고혈압의 유병률(prevalence)에 대한 가장 낮은 추정치는 성인 인구 100만 명당 각각 15건, 59건이다. 폐동맥고혈압의 발병률(incidence) 최저 추정치는 연간 성인 인구 100만 명당

24명이다. 유럽 지역에서는 폐동맥고혈압의 유병률과 발병률이 각각 인구 100만 명당 15~60명, 연간 5~10명 범위로 보고된 바도 있다.⁹ 폐동맥고혈압 환자의 약 절반이 특발, 유전 또는 약물로 인한 것으로 보고되었으며, 다른 질환과 관련된 폐동맥고혈압(associated pulmonary arterial hypertension; APAH)의 주요 원인은 대다수 구미 국가에서 결합조직병으로, 이 중 특히 전신경화증(systemic sclerosis; SSc)이 가장 중요한 질환이다.⁸

우리나라의 폐동맥고혈압의 발생률은 건강보험심사평가원 자료에 기반한 후향적 연구(기간 2008~2016년)에 따르면 연간 인구 100만 명당 4.84명이었고, 여자가 69.3%였다.¹¹ 국내의 4개 학회(대한심장학회, 대한류마티스학회, 대한소아심장학회 및 대한결핵 및 호흡기학회)가 참여한 전향적 등록연구인 KORPAH에서는 폐동맥고혈압의 발생률이 이보다 낮아 인구 100만 명당 1.9명으로 추정하였는데,¹² 진단에 있어 우심도자술의 빈도가 낮고, 의료기관 및 학회별 참여도가 달라 해석에 유의가 필요하다.

폐동맥고혈압도 사회 환경에 변화에 따라 발생 양상이 변화하고 있다.¹³ 1981년에 최초로 시행된 미국 국립보건원 등록사업에서의 특발폐동맥고혈압 환자의 평균 연령은 36세였지만, 현재는 과거보다 나이가 많은 환자에서 더 자주 진단되어 환자의 평균 연령이 50세에서 65세 사이이다. 또한, 과거 알려진 것과 달리 여성에서 호발하는 경향은 등록사업 결과마다 상당한 차이가 있고, 특히 고령 환자에서 발병 시 큰 성별 차이가 없다. 시간이 지나면서 전반적인 예후도 개선된 것으로 보인다. 국내 건강보험심사평가원 자료에서 따르면 우리나라 1군 폐동맥고혈압 환자의 평균 연령은 44 ± 13 세였으며, 특발 폐동맥고혈압 환자의 평균 연령은 48 ± 13 세였다. 여성의 발병 비율 각각 69.3%로 남성에 비해 높았다.¹¹

KORPAH 등록연구의 폐동맥고혈압 환자 평균 연령은 48 ± 16 세였고, 특발폐동맥고혈압 환자의 평균 연령은 45세였으며, 여성의 비율이 높았다.¹²

현재까지 폐동맥고혈압 발생에 관여하는 여러 위험 요인들이 확인되었으며, 이들 위험인자는 폐고혈압 발병과의 연관 관계의 확실성과 발병에 취약하게 하거나 발병을 촉매하는 역할이 의심되는지 여부에 따라 ‘명확함(definite)’, ‘가능성 있음(possible)’ 등으로 분류할 수 있다.^{3, 13} ‘명확한 위험인자(definite)’는 식욕억제제와 같이 폐고혈압이 해당 약물 복용 후 광범위하게 발생하거나, 대규모 다기관 역학 연구에서 해당 요인과 폐동맥고혈압과의 연관성이 증명된 경우이다. 명확한 연관성이 입증된 경우에는 1군 내에서 ‘다른 질환과 관련된 폐동맥고혈압’ 분류에서 별도의 항목으로 언급하고 있다(표 4). ‘가능성이 있는 위험인자(possible)’는 유사한 작용 기전을 가진 약물에서 명확하거나 가능성이 높은 발병이 확인되었으나 해당 약물에 대해서는 아직 명확히 연구된 결과가 없는 경우이다. 여러 약제와 화학물질의 위험 수준은 표 6에 열거하였다.^{6, 14-16}

2군(좌심장질환으로 인한 폐고혈압)

만성 심부전 환자에서는 심장질환으로 인한 활동능력(functional class) 저하가 심해짐에 따라 폐고혈압 유병률은 증가한다. 심각한 좌심실 수축기능장애를 가진 환자의 최대 60%, 박출물이 보존된 심부전 환자의 최대 70%에서 폐고혈압이 나타날 수 있다. 승모판 질환으로 인해 호흡곤란이 심한 경우 거의 모든 환자에서 폐고혈압이 발견되며, 유증상 대동맥판협착증을 가진 환자에서 많게는 65%에서 폐고혈압이 발견된다.¹⁷⁻¹⁹

표 6. 폐동맥고혈압과 관련된 약제 또는 독소들

명확한 연관성	가능성 있음
식욕억제제 아미노렉스(Aminorex) 펜플루라민(Fenfluramine) 덱스플루라민(Dexfenfluramine) 벨플루오렉스(Benfluorex) 메쓰암페타민(Methamphet- amines)	마약류(각성제) 코카인(Cocaine) 암페타민(Amphetamine) 엘-트립토판(L-tryptophan) 페닐프로파놀아민(Phenylpro- nolamine) [#] 서양 고추나물(St John's wort) [*]
유채씨 기름 독성 평지씨 기름(Toxic rapeseed oil)	항암제 알킬화제(Alkylating agents) 미토마이신-C (Mitomycin C), 시클로포스파미드(Cyclophospha- mide) ^{**}
항암제 다사티닙(Dasatinib)	보수티닙(Bosutinib) 레플루노미드(Leflunomide)
	항염증제(항바이러스제) 인터페론(Interferon)- α , - β C형간염에 직접 작용하는 항바이러 스제제 인디루빈 [Indirubin: 청대(Qing- Dai)] ^{***}

[#] 감기약 성분으로 광범위하게 처방되었으나, 혈성 뇌졸중을 유발한다는 것이 알려져 2004년 8월 국내 시판이 금지됨.

^{*} 우울증, 불면증, 스트레스 해소 등의 효과가 있어 차나 건강보조식품으로 복용.

^{**} 폐정맥폐색질환 유발의 가능성이 알려짐.

^{***} 궤양대장염 등의 치료목적으로 한방에서 사용.

3군(폐질환 및/또는 저산소증으로 인한 폐고혈압)

심각한 간질폐질환 또는 만성폐쇄폐질환(COPD)이라 할지라도 경증 폐고혈압은 흔하지만,²⁰ 중증 폐고혈압은 드물다.²¹ 다만, 복합 폐기종/섬유증 증후군에서는 폐고혈압의 유병률이 높고 중증 폐고혈압도 발견된다.²²

4군(만성폐혈전색전증을 포함한 폐동맥 장애)

스페인에서 시행된 폐고혈압 등록연구에서 만성혈전색전증에 따른 폐고혈압의 유병률과 발병률은 각각 100만 명당 3.2건, 연간 0.9건으로 보고되었다.²³ 급성폐색전증 이후의 만성혈전색전폐고혈압의 실제 발병률은 0.5~2%로 낮지만,²⁴ 여러 국가가 참여한 폐고혈압 등록연구에서는 만성혈전색전폐고혈압 환자의 74.8%가 급성폐색전증의 과거력을 가지고 있는 것으로 나타났다.²⁵ 만성혈전색전폐고혈압 환자의 31.9%에서는 혈전 생성이 호발하는 신체 이상(루푸스 항응고/항인지질 항체, 단백질 S 및 C 결핍, V Leiden 돌연변이를 포함한 활성화된 단백질 C 저항, 프로트롬빈 유전자 돌연변이, 안티트롬빈 III 결핍 및 상승 인자 VIII)이 발견되었으며, 3.4%의 환자에서는 비장 절제술을 받은 병력과 같이 관련성이 있는 임상적 상태를 가지고 있다.

3.2 유전적 소인

1군(폐동맥고혈압)

가족폐동맥고혈압 환자의 약 75%, 산발적 폐동맥고혈압의 최대 25%에서 *BMPR2* 유전자의 돌연변이가 발견된다.²⁶ *BMPR2* 유전자는 혈관 세포 증식 제어에 관여하는 *BMPR2* 수용체를 생성한다. 국내 *BMPR2* 유전자변이와 임상적 양상을 조사한 연구에서는 특발 폐고혈압 환자의 22%에서 *BMPR2* 유전자의 돌연변이가 확인되었다.²⁷ 특발폐고혈압 환자 중 *BMPR2* 돌연변이가 있는 경우 치료를 시작하는 연령이 20대로 돌연변이가 없는 군에 비해 젊고 더 심한 임상 표현형을 보였다.

유전출혈모세혈관확장증을 가진 폐동맥고혈압 환자에서는 *BM-PR1B*와 *SMAD9* 단백질 뿐만 아니라, *activin receptor-like kinase 1*과 *endoglin*을 코딩하는 유전자의 돌연변이가 확인되었으며, 이는 *transforming growth factor β* (*TGF- β*)의 변형이 폐고혈압의 발생에 중요한 역할을 한다는 가설을 뒷받침한다.²⁸ 전장엑솜염기서열 분석을 통해 *caveolin1* (*CAV1*)과 칼륨통로 부속계열 *K3* (*KCNK3*)와 같은 단백질을 코딩하는 유전자의 희귀한 돌연변이도 추가로 확인되었다.^{26, 28} 또한, 전장 유전체 염기서열분석에서 가족 폐정맥폐쇄질환/ 폐모세혈관중증의 100%, 산발적으로 발생한 폐정맥폐쇄질환/ 폐모세혈관중증의 25%에서 *eukaryotic translation initiation facto-2 alpha kinase 4* (*EIF2AK4*)의 두 대립형질 돌연변이가 확인되었다.²⁹ *EIF2AK4*는 진핵생물에서 아미노산 결핍 시 관련 유전자 발현의 변화를 유도하는 *serine-threonine kinase*를 생성한다.

유전폐정맥폐쇄질환 2형은 *EIF2AK4* 유전자에 의해 상염색체 열성으로 유전되나, 유전폐정맥폐쇄질환 1형은 *BMPR2* 유전자에 의해 상염색체 우성으로 유전된다.

2군(좌심장질환으로 인한 폐고혈압)

특정한 유전적 연관성은 확인되지 않았다.¹⁸

3군(폐질환 및/또는 저산소증으로 인한 폐고혈압)

SLC6A4 유전자 다형성이 만성폐쇄폐질환을 가진 저산소증 환자에서 폐고혈압의 중증도를 결정하는 데 영향을 미칠 수 있다.³⁰

4군(만성혈전색전증을 포함한 폐고혈압)

만성혈전색전폐고혈압의 발생과 관련된 특정한 유전적 돌연변이는 알려지지 않았다.

5군(불분명한 및/또는 다양한 요인들의 기전에 의한 폐고혈압)

이 군에 속하는 환자는 서로 이질성이 커서 특정 유전학, 역학 및 위험 요인으로 설명하기 어렵다.

IV

폐고혈압의 진단

4. 폐고혈압의 진단

4.1 진단

폐고혈압의 진단은 증상이나 신체 진찰에서 나타난 소견들을 바탕으로 하여 임상적으로 질환을 의심하는 것에서 출발한다. 혈액학적 기준을 충족하는지 여부를 확인하는 우심도자술 결과가 가장 중요하지만 여러 검사 결과를 함께 고려하여야 한다. 이러한 과정을 통해 폐고혈압을 야기한 원인과 함께 환자의 기능적 분류, 운동능력, 심초음파소견, 혈액검사 및 혈액학적 상태를 종합적으로 평가하는 것이 필요하다.³¹ 일련의 검사 결과의 해석을 위해서는 심장학, 호흡기학, 영상의학 등 다양한 임상 분야 전문가들이 함께 참여해 논의하는 것이 필요하며, 특히, 이러한 다학제 협진은 폐고혈압 발생에 두 가지 이상의 원인이 복합적으로 관여하였는지 여부를 확인하는데 특히 중요하다.

표 4의 폐고혈압의 임상적 분류에서 언급된 진단들과 표 6의 폐동맥고혈압과 관련된 약제 또는 독소들의 유무를 파악하는 것이 반드시 필요하며, 진단과정의 알고리즘은 그림 1에서 설명하였다.

4.1.1 임상 증상

폐고혈압의 증상은 비특이적이거나, 주로 우심실의 기능장애가 점차

발생하는 것과 관련이 있다. 초기에는 주로 운동 시에 호흡곤란, 피로, 협심증, 실신 등의 증상이 생길 수 있으며, 그 외 마른기침과 운동 시 유발되는 메스꺼움과 구토 등도 생길 수 있다

질병이 진행함에 따라 안정 시에도 증상이 발생한다. 우심실 부전이 진행되면 복부 팽만과 발목 부종과 같은 증상이 나타난다. 폐고혈압의 증상은 폐고혈압을 일으킨 원인, 폐고혈압과 관련된 질환, 또는 동반된 다른 질환에 의해 변화될 수 있다.

일부 환자에서는 폐고혈압에 동반된 물리적인 합병증과 폐혈관계 혈류의 비정상적인 분포와 관련된 증상도 나타날 수 있다. 폐동맥이 확장되면서 좌측 반회후두신경(left recurrent laryngeal nerve)이 눌려서 목소리가 쉬거나, 기도가 눌리면서 쉼쉼거리는 호흡음, 또는 좌주간부 관상동맥이 눌리면서 심근허혈증으로 인한 협심증 증상, 비대해진 기관지 동맥이 파열되면서 객혈이 발생할 수 있다. 또한, 폐동맥이 심하게 확장되면서 동맥파열이나 박리가 발생하고, 이차적으로 심장압전(cardiac tamponade)의 증상과 징후가 나타날 수 있다.

폐고혈압 환자에서 보일 수 있는 신체진찰 이상 소견으로는 우심실이 커지면서 심박동에 따라 좌측 흉골 부위가 들리거나, 제2심음의 항진, 우심실 제3심음, 삼첨판역류로 인한 범수축기잡음 및 폐동맥판막 역류로 인한 이완기 잡음 등이 나타날 수 있다. 질환이 진행되면서 우심실 부전에 따른 경정맥 압력의 증가, 복수, 말초 부종, 사지 냉증 등의 소견이 발생할 수 있지만, 좌심실부전 환자에서 볼 수 있는 천명음(wheezing)과 수포음(crackles)과 같은 호흡음의 이상은 나타나지 않는다.

상세한 신체 진찰을 통해 폐고혈압의 발생 원인에 대한 단서를 발견할 수도 있다. 모세혈관확장증(telangiectasia), 수지궤양(digital ulceration) 및 수지경화(sclerodactyly)가 관찰되는 경우 피부경화증(scleroderma)을 의심할 수 있으며, 흡기 시 수포음(inspiratory crackles)은 간질폐질환을 시사한다. 피부혈관이 거미줄 모양처럼 확장된 거미혈관종(spider nevus), 고환 위축, 손바닥이 매우 붉은 홍반

수장(palmar erythema) 경우 간질환 여부를 의심할 수 있다. 손끝이 곤봉처럼 변화된 경우 곤봉지(digital clubbing)에는 청색증을 동반한(cyanotic) 선천심장병, 폐정맥폐쇄질환, 간질폐질환, 간질환 등을 의심할 수 있다.

4.1.2 심전도

상당수 환자에서 심전도 검사를 통해 폐고혈압을 뒷받침하는 단서를 얻을 수 있다. 그러나, 정상적인 심전도 소견이 보인다 해서 폐고혈압, 특히 경증의 폐고혈압을 배제할 수는 없다. 폐고혈압 환자에서 나타나는 심전도 이상으로는 폐성 P파(P pulmonale), 우축편위(right axis deviation), 우심실 비대, 우심실 과부하(strain), 우각 차단(right bundle branch block), QTc 간격연장 등이 있다. 폐고혈압을 발견하기 위한 목적으로 심전도에서 발견된 우심실비대 소견은 민감도(55%)와 특이도(70%)가 낮으며, 우심실 과부하소견이 있을 경우 더 효과적이다.³² QRS complex 및 QTc의 간격이 길어진 경우 종종 폐고혈압을 시사한다.^{33, 34} 폐고혈압 환자의 심전도는 때로 좌심실의 심근허혈(myocardial ischemia), 특히 좌심실 전측면 영역(anterolateral area)의 심근허혈에 따른 심전도 변화와 구별하는 것이 필요하다. 심근허혈 시에는 폐고혈압과 달리 측면과 하부 유도(lead)들에서 변화가 더 잘 동반되며, 전흉부 유도에서 변화가 나타나는 경우 흔히 V1~V3의 Q파가 동반된다. 드물게 우축편위를 보일 수 있다.

심실위 부정맥은 진행된 질환에서 발생할 수 있으며, 특히 심방조동(atrial flutter)뿐 아니라 심방세동(atrial fibrillation)의 경우 5년 누적발생률이 25% 정도이다.³⁵ 심방부정맥은 심박출량을 떨어트려 우심실부전으로 인한 심박출량 저하의 임상 증상을 더욱 악화시킨다.

4.1.3 가슴 X선 검사

특발폐동맥고혈압 환자의 90%는 진단 시 비정상적 가슴 X선 검사 소견을 보인다.³⁶ 가슴 X선 검사에서 폐동맥고혈압 환자는 중심부 폐동맥 확장과 함께 대조적으로 말초 폐동맥 음영이 감소(pruning)한 소견을 보인다. 우심방과 우심실의 확장은 좀 더 진행된 경우에서 관찰된다. 가슴 X선 검사를 통해 폐 질환 유무 또는 좌심장질환으로 인한 폐정맥 울혈 여부를 확인함으로써 폐고혈압의 원인을 확인하는데 도움이 된다.

또한, 가슴 X선 검사에서 폐동맥:폐정맥 비율의 증가 또는 감소를 확인함으로써 폐동맥고혈압과 폐정맥고혈압을 구별하는 데에도 도움이 될 수 있다.³⁷

그러나, 개별 환자에서 가슴 X선 검사의 이상 정도를 통해 폐고혈압의 ‘중증도(severity)’를 추정할 수는 없으며, 심전도 검사와 마찬가지로 가슴 X선 검사 결과가 정상이라 할지라도 폐고혈압을 배제할 수는 없다.

4.1.4 폐기능검사 및 동맥혈가스분석

폐기능검사와 동맥혈가스분석 검사는 기도 또는 폐실질을 침범하는 폐질환의 유무를 확인하는 데 도움을 준다. 폐동맥고혈압 환자는 일반적으로 경도-중등도 폐 용량의 감소가 나타나며, 폐 용량의 감소는 질환의 중증도와 관련된다.^{38, 39}

대부분의 폐고혈압 환자는 일산화탄소폐확산능(DLCO)이 낮아져 있으며, 폐확산능이 정상 예측치의 45% 이하로 낮은 환자의 경우 예후가 좋지 않다.^{38, 39}

폐동맥고혈압에서의 폐확산능 감소는 폐정맥폐쇄질환(PVOD), 경피증과 관련된 폐침범 및 폐실질을 침범한 폐질환과 감별하는 것이 필요하다. 호흡 시 공기의 흐름에 지장이 생기는 경우는 드물지

만, 말초 기도의 폐쇄가 나타날 수 있다. 안정 상태에서도 폐포 과호흡(alveolar hyperventilation)으로 인해 동맥 내 산소분압(PaO_2)은 거의 정상이거나 정상보다 약간 낮은 반면 동맥 내 이산화탄소분압(PaCO_2)은 떨어져 있다.^{38, 40}

반면, 저산소증과 관련된 폐고혈압을 유발하는 만성폐쇄폐질환(COPD)은 폐 잔존용적증가와 일산화탄소폐확산능 감소와 함께 비가역적인 공기 흐름 차단(air flow obstruction)을 확인함으로써 진단할 수 있다.⁴¹ 동맥혈 가스 검사에서는 동맥내 산소 분압은 감소하여 있지만, 동맥 내 이산화탄소분압은 정상 또는 높아져 있다.⁴²

일산화탄소폐확산능 감소와 함께 폐용적이 감소된 경우 간질폐질환을 의심할 수 있으며,⁴¹ 고해상도 컴퓨터단층촬영(HRCT)을 통해 폐기종(emphysema)과 간질폐질환의 중증도를 진단할 수 있다. 폐기종과 폐섬유화가 함께 동반된 경우 일산화탄소폐확산능 감소에도 불구하고 폐기능검사는 정상처럼 나올 수 있기 때문에, 폐기능검사는 항상 영상검사 결과와 해석하는 것이 중요하다.

폐동맥고혈압 환자에서 수면 시 저산소증과 무호흡의 유병률도 70~80%에 달한다.^{43, 44} 따라서, 폐쇄수면무호흡증이나 저호흡증이 의심될 경우에는 야간 산소포화도 측정이나 수면다원검사(poly-somnography)를 고려하여야 한다.

4.1.5 심초음파검사

경흉부 심초음파검사는 심장에 대한 폐고혈압의 영향을 평가하고, 삼첨판역류 혈류속도 측정을 통해 폐동맥압을 추정하기 위해 시행된다. 심초음파검사는 폐고혈압이 의심되는 환자에서 반드시 시행되어야 하며, 여러 종류의 심초음파 지표를 측정함으로써 폐고혈압의 유무와 원인을 진단하는 데 도움을 준다. 그러나, 심초음파만으로는 폐고혈압의 확진과 치료방침을 결정하는 데 충분하지 않으며 우심도자술이 꼭 필요하다.

우측 심장에 대한 구체적인 심초음파 평가 방법은 미국심초음파학회 또는 유럽심장혈관영상학회에서 발간한 진료지침을 참조할 수 있으며, 보고된 한국인 우측 심장 크기 및 기능의 정상 수치도 참조하면 도움이 될 것이다.⁴⁵⁻⁴⁷

심초음파로 측정하는 수축기 폐동맥압은 도플러 초음파로 삼첨판 역류의 최대속도를 측정한 후 베르누이 방정식을 단순화해 계산한 ‘우심실-우심방간 압력차’에 우심방압을 더해 구한다. 만일 최대 삼첨판역류속도의 측정이 기술적으로 어려운 경우(예: 삼첨판역류량이 미미한 경우)에 조영심초음파검사(생리식염수와 공기를 혈액과 섞어 만든 조영제 등을 주입)를 통해 도플러 신호가 잘 측정되도록 하여 최대 삼첨판역류속도를 정확히 측정하는 것이 필요하다.

우심방압은 하대정맥의 직경과 하대정맥 직경의 호흡에 따른 변화 정도를 통해 추정할 수 있는데, 하대정맥 직경 < 2.1 cm이고, 심호흡 시 직경 변화가 $> 50\%$ 인 경우에는 정상적인 우심방압 3 mmHg(범위: 0~5 mmHg)를 시사하는 반면, 하대정맥 직경이 > 2.1 cm이고, 심호흡 시 직경 변화가 $< 50\%$ 또는 평상시 호흡에서 직경 변화가 $< 20\%$ 인 경우는 15 mmHg(범위: 10~20 mmHg)의 높은 우심방압을 시사한다. 하대정맥 직경과 호흡 시 직경 변화 범위가 위 두 기준에 해당되지 않는 경우에는 우심방압을 중간값인 8 mmHg(범위: 5~10 mmHg)로 간주한다. 유럽심장혈관영상학회(EACVI)는 수축기 폐동맥압력의 추정치를 계산할 때 우심방압을 5 또는 10 mmHg의 고정 값을 사용하는 대신 이러한 접근법을 권장하고 있다.

그러나, 유럽심장혈관영상학회와 미국심장학회의 진료지침 모두 중증 삼첨판역류로 우심방압이 높게 증가된 경우, 도플러 초음파로 삼첨판역류의 최대 속도를 측정한 후 단순화된 베르누이 방정식을 통해 계산한 우심실-우심방간 압력차와 우심방압 추정이 부정확할 수 있다고 지적하고 있다.^{45, 46} 따라서, 심초음파검사를 통해 폐고혈압을 추정하는 각종 수식과 가정에 의한 오차를 최소화하기 위해 - 우심방압 추정에 따른 오차는 배제할 수 있도록 - 연속파형 도플

리 측정을 통해 측정된 ‘최대 삼첨판역류속도’를 사용하는 것을 권장한다.

폐고혈압이 의심되는 환자에서 초음파검사의 목표는 ‘폐고혈압의 가능성(level of probability of PH)’을 추정하는 것이다. 삼첨판역류속도 수치만을 기준으로 폐고혈압 유무를 명확히 규정할 수는 없으며, 최대 삼첨판역류속도 이외에도 폐고혈압을 의심할 수 있는 다른 심초음파 검사소견의 존재 여부도 반드시 함께 살펴보아야 한다(표 7-1).^{45, 46, 48} 이들 관련지표 측정은 유럽심장혈관영상협회의 권고사항에 정의되어 있다.^{45, 46}

안정 시의 최대 삼첨판역류속도와 기타 폐고혈압을 시사하는 초음파 지표를 종합해서 높음, 중간, 낮음으로 폐고혈압의 가능성을 평가한다(표 7-2).

심초음파검사 결과와 함께 임상적 맥락을 고려해 개별 환자에서 우심도자술 등의 추가적인 검사의 필요성을 결정하게 된다(표 8).

심초음파검사는 폐고혈압의 원인 파악에도 도움이 된다. 이면성, 도플러 및 조영제를 이용한 심초음파검사를 통해 선천심질환을 진단할 수 있다. 예를 들어, 중등도의 폐고혈압에도 불구하고 폐동맥의 근위부 확장이나 비정상적인 혈류의 단락(shunt)이 관찰되지 않고, 도플러 검사에서 증가한 우심박출량이 확인되는 경우 경흉부 심초음파에서는 놓치기 쉬운 - 비정상적인 폐정맥 연결과 동반 혹은 동반되지 않은 - 정맥동(sinus venosus) 심방중격결손증을 의심해 볼 수 있으며 조영 경식도심초음파검사 또는 심장 자기공명영상(CMR)을 추가로 시행하는 것이 필요하다.

비침습적 검사 결과 진단이 불확실할 경우 반드시 우심도자술을 고려해야 한다. 운동 시 폐고혈압 유무를 진단하기 위해 운동심초음파검사를 고려할 수 있으나 운동 시 폐고혈압의 충분히 검증된 기준과 임상적인 가치에 관한 전향적 연구가 없기 때문에 검사의 가치는 명확하지 않다.

폐동맥고혈압의 ‘위험도 평가’에도 심초음파검사를 활용할 수 있는데, 심초음파검사에서 우심방면적이 18 cm^2 이하일 경우 예후가 좋고, 26 cm^2 이상일 경우 예후가 나쁘다. 또한, 심초음파검사에서의 유의한 심장막삼출이 관찰되면 나쁜 예후인자이다.

표 7-1. 최대 삼첨판역류속도 측정 이외에 심초음파검사에서의 폐고혈압을 시사하는 소견

A: 심실 ^a	B: 폐동맥 ^a	C: 하대정맥과 우심방 ^a
우심실/좌심실 기저부의 직경 비율 > 1.0	우심실 유출로 도플러 속도 증가 시간(acceleration time) < 105 msec 및/또는 수축기 중 도플러 신호 패임(midsystolic notching)	하대정맥 직경 > 21 mm 및 호흡시 하대정맥 직경감소(심호흡시 < 50% 또는 안정 호흡시 < 20%)
폐고혈압으로 인한 우심실 압력 상승으로 심실중격이 좌심실 쪽으로 눌림(수축기 및/또는 이완기 시 좌심실 편심률(eccentricity) 지수 > 1.1)	초기 이완기 폐동맥판막 역류 혈류속도 > 2.2 m/sec	우심방면적(수축기 말) > 18 cm^2
	폐동맥 직경 > 25 mm	

^a심초음파로 추정된 폐고혈압의 가능성' 단계(표 7-2)를 변경하기 위해서는 최소한 두 개 이상 다른 범주(A/B/C)의 심초음파 이상 소견이 확인되어야 한다.

표 7-2. 폐고혈압 의심 증상이 있는 환자에서 심초음파검사 결과에 따른 폐고혈압 가능성

① 최대 삼첨판역류속도 (m/s)	② 심초음파검사에서 '①' 이외에 다른 '폐고혈압 징후'의 유무 ^a	③ 폐고혈압 가능성
≤ 2.8 또는 측정이 안됨	없음	낮음
≤ 2.8 또는 측정이 안됨	있음	중간
2.9~3.4	없음	
2.9~3.4	있음	높음
> 3.4	필요하지 않음	

^a 표 7-1 참조

표 8. 폐고혈압에 부합하는 증상이 있는 환자에서 심초음파검사 결과에 따른 '폐고혈압 가능성' 단계별 진단검사 시행 전략

심초음파 검사에 따른 폐고혈압 가능성	폐동맥고혈압 또는 만성혈전색전폐고 혈압의 위험인자 또는 관련된 상태가 없을 경우 ^a	권고 수준	근거 수준	폐동맥고혈압 또는 만성혈전색전폐고 혈압의 위험인자 또는 관련된 상태가 없을 경우	권고 수준	근거 수준
낮음	다른 진단을 고려	IIa	C	심초음파 추적검사를 고려	IIa	C
중간	심초음파 추적검사 및 다른 진단을 고려	IIa	C	우심도자술을 포함 한 추가적인 폐고혈 압 검사를 고려 ^b	IIa	B
	폐고혈압 여부에 대한 추가검사를 고려 ^b	IIb				
높음	우심도자술을 포함 한 추가적인 폐고혈 압 검사를 권고 ^b	I	C	우심도자술을 포함 한 추가적인 폐고혈 압 검사를 권고 ^b	I	C

^a 폐실질을 전반적으로 침범한 폐질환 또는 좌심장질환을 가진 환자에게는 적용되지 않음

^b 폐고혈압 2, 3 또는 5군과 관련한 위험인자 유무에 따라 추가검사 전략이 달라질 수 있음

4.1.6 폐 환기/관류 스캔

폐고혈압 환자에서 만성혈전색전증에 따른 폐고혈압을 배제하기 위해서는 폐 환기/관류 스캔을 시행해야 한다. 폐 환기/관류 스캔은 컴퓨터단층촬영 폐혈관조영술(CT pulmonary angiography; CTPA)에 비해 민감도가 높기 때문에 만성혈전색전증에 의한 폐고혈압의 선별검사법으로 추천된다.⁴⁹ 폐 환기/관류 스캔 검사 결과가 ‘정상’ 또는 ‘혈전색전증의 확률이 낮음’으로 나오는 경우, 민감도 90~100%, 특이도 94~100%로 만성혈전색전폐고혈압을 배제할 수 있지만, 명확하게 진단을 내릴 수 없는 결과가 나오는 경우도 많다.

폐동맥고혈압에서는 폐 환기/관류 스캔이 정상인 경우가 많지만, 말초 부위에 작은 비분절적(non-segmental) 관류결손이 보일 수도 있다. 또한, 폐정맥폐쇄질환과 같은 폐고혈압을 유발하는 다른 폐혈관 질환에서도 만성혈전색전증과 같이 폐 환기/관류 스캔이 일치하지 않는 관류 결손 부위가 관찰될 수 있어 주의가 필요하다.

최근에는 폐 환기/관류 스캔 검사 대신 더욱 쉽고 신속하게 시행할 수 있는 고해상도 폐컴퓨터단층촬영으로 선별검사를 대체하고자 하는 시도가 있으나, 현재까지 폐 환기/관류 스캔이 1차적으로 추천되는 선별검사 방법이다. 단일광자방출 컴퓨터단층촬영(SPECT) 검사가 폐 환기/관류 평면 CTPA보다 우수하다는 보고와⁵⁰ 3차원 자기공명 관류 매핑과 같은 새로운 영상기법을 통해 방사선 피폭 없이 기존 관류검사만큼 민감하게 만성혈전색전폐고혈압을 감별할 수 있다는 보고도 있으나,⁵¹ 이 또한 광범위한 추가연구가 필요하다.

4.1.7 컴퓨터단층촬영(CT) 및 CT 폐혈관조영술

컴퓨터단층촬영 영상을 통해 혈관, 심장, 폐실질 및 종격동 등 흉부의 구조 이상에 대한 포괄적인 정보를 손쉽게 획득할 수 있다. 컴퓨터단층촬영 영상은 ‘폐고혈압 유무’에 대한 단서(폐동맥 또는 우심실 확장)를 제공하고, 만성혈전색전폐고혈압 또는 폐질환 여부와 같은 ‘폐고혈압의 원인’에 대한 정보와 ‘폐동맥고혈압의 동반 이상’(예: 전신경화증 환자에서 식도 확장, 선천심장병 환자에서 비정상적인 폐정맥 연결) 등 진단 및 예후와 관련된 정보를 제공한다.⁵²

폐고혈압이 의심되는 증상 또는 기타 사유로 검사를 받은 환자에서 폐동맥이 일정 수준 이상(≥ 29 mm) 늘어나 있거나, 상행대동맥 직경보다 커져 있는 경우 폐고혈압을 의심할 수 있다. 또한, 3개 이상의 폐엽에서 폐구역 동맥(segmental artery) 직경이 인접 기관지보다 커져 있는 경우 폐고혈압의 진단에 특이도가 높다.^{53, 54}

임상적으로 폐정맥폐쇄질환이 의심될 경우에도 고해상도 컴퓨터단층촬영은 매우 유용하다. 폐 중심부의 미만성 간유리음영(diffuse central ground-glass opacification)과 간질성 부종 및 폐소엽 간 중격이 비후된 소견(interlobular septal thickening)으로 폐정맥폐쇄질환을 진단할 수 있으며, 림프절비대, 흉막삼출, 흉막음영(shadow) 등이 추가로 관찰될 수 있다.⁵⁵ 그러나, 폐실질의 간유리음영은 폐동맥고혈압 환자의 약 1/3에서도 관찰되어 감별에 주의가 필요하다.⁵² 폐모세혈관혈관종증(pulmonary capillary hemangiomatosis)은 양측 폐에 광범위하게 폐소엽간 중격이 두꺼워져 있고, 폐중심소엽에 작고 경계가 명확하지 않은 결절성 음영이 관찰되는 경우 의심해 볼 수 있다. 고해상도 컴퓨터단층촬영은 폐실질에 대한 상세한 정보도 제공하며 이를 통해 간질폐질환과 폐기종을 진단할 수 있다.

CT폐혈관조영술은 수술적 치료가 가능한 만성혈전색전폐고혈압의 여부를 판단하는 데에도 도움이 된다. CT폐혈관조영술을 통해 침습적인 혈관조영술(digital subtraction angiography)에서와 같이 폐

혈관 완전 폐쇄, 혈관 내 띠(band)나 망(web) 형성, 혈관 내막의 불규칙한 변화 등 만성혈전색전폐고혈압의 전형적인 소견을 관찰할 수 있으며,^{56, 57} 기관지 동맥으로부터의 측부순환(collaterals)도 확인할 수 있다.

만성혈전색전폐고혈압을 가진 환자에서 침습적 폐동맥 혈관조영술은 수술적인 폐동맥내막절제술(pulmonary endarterectomy; PEA) 또는 풍선폐혈관성형술(balloon pulmonary angioplasty; BPA) 시행이 가능한지 여부를 확인하기 위해 반드시 필요한 검사이다.^{58, 59} 혈관염이나 폐동정맥 기형의 평가에서는 비침습적인 CT폐혈관조영술이 정확도가 더 높아 침습적 혈관조영술보다 선호된다.^{60, 61}

4.1.8 심장 자기공명영상(CMR)

심장 자기공명영상을 이용하면 우심실의 크기, 구조 및 기능을 정확히 평가할 수 있으며, 일회심박출량, 심박출량, 폐동맥 확장성 및 우심실 질량 등 다양한 지표에 대한 비침습적 평가가 가능하다.

폐고혈압이 의심되는 환자에서 폐동맥의 확장성 감소 및 폐동맥 판 역류, 조영제 주입 후 지연영상에서 조영증가(late gadolinium enhancement) 등의 이상 소견이 확인되는 경우 폐고혈압의 가능성이 높다. 그러나, 심장 자기공명영상에 이상 소견이 관찰되지 않더라도 폐고혈압을 배제할 수는 없다.⁶²⁻⁶⁴ 선천심장병이 의심되지만 심초음파검사가 명확하지 않은 경우에도 심장 자기공명영상이 유용할 수 있다.

조영증강 혹은 비 조영증강 MRI혈관조영술은 만성혈전색전폐고혈압으로 의심되는 환자, 특히 임신부나, 젊은 환자와 같이 방사선 피폭에 따른 위험이 높거나, 요오드가 포함된 CT조영제 사용이 불가능한 경우 CT혈관조영술을 대신해 폐동맥 검사에 유용하게 사용될 수 있다.⁶⁵

또한, 심장 자기공명영상은 최초 검사 이후 경과관찰을 위한 반복

추적검사를 통해 폐동맥고혈압 환자에게 유용한 예후 정보를 제공할 수 있다.⁶⁶⁻⁶⁸

4.1.9 혈액검사 및 면역학

혈액검사는 폐고혈압을 진단하는 목적으로는 유용하지는 않지만, 말초 장기 손상 여부를 확인하거나, 일부 유형의 폐고혈압에서 발병 원인을 찾는 데 필요하다. BNP/NT-proBNP가 폐고혈압 환자에서 상승할 수 있으며 예후와 관련한 독립적인 위험 예측 변수로 유용하게 활용된다. 일련의 특정한 혈액검사 이외에도 모든 환자에서 일반 생화학검사, 일반혈액검사, 갑상선 기능검사가 필요하다. 간기능 검사 결과는 우심실부전으로 인한 높아진 간정맥압, 간질환 및/또는 간 독성이 있는 엔도텔린 수용체 길항제 치료 등의 상황에서 비정상일 수 있다. 갑상선 질환은 폐동맥고혈압에서 흔히 관찰되며, 질병의 진행 과정에서도 발병할 수 있기 때문에, 환자의 상태가 갑작스럽게 악화하는 경우에 갑상선 질환 여부를 항상 고려해야 한다.

결합조직병, 간염바이러스, 사람면역결핍바이러스(HIV) 보유 여부를 진단하기 위한 혈청검사도 필요하다. 특발폐동맥고혈압 환자의 경우 최대 40%에서 항핵항체(anti-nuclear antibody; ANA) 양성으로 나올 수 있지만 대부분 역가는 낮다(1:80). 전신경화증 환자에서 폐동맥고혈압의 발병률이 비교적 높기 때문에 전신경화증 여부를 확인하는 것도 중요하다. 제한형 경피증(limited scleroderma)은 anti-centromere, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To, U1-RNP를 포함하는 다양한 핵내 구조에 대한 ANA가 나타난다. 광범위 경피증(diffuse scleroderma)은 U3-RNP 항체양성과 관련되어 있다. 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus; SLE)를 가진 환자는 항카디오리핀(anti-cardiolipin) 항체 양성을 보이는 경우가 많다.

만성혈전색전폐고혈압 환자에서는 혈전형성을 촉진하는 항인지질

항체, 항카디오리핀 항체, 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant) 등의 존재 여부를 확인하는 검사가 필요하다.

4.1.10 복부초음파검사

혈액검사와 마찬가지로 복부초음파도 폐동맥고혈압과 관련된 여러 임상 질환을 확인하는 데 유용할 수 있으며, 조영제 주입이나 색채 도플러 검사를 추가해 진단의 정확도를 높일 수 있다.⁶⁹ 복부초음파검사로 간문맥고혈압 여부를 확인할 수 있지만, 명확히 배제할 수는 없으며, 우심도자술 시행 시 풍선도자를 이용해 간정맥을 차단(wedge)하기 전후의 간정맥 압력 사이의 차이를 측정함으로써 확진 혹은 배제할 수 있다.⁷⁰

4.1.11 우심도자술 및 혈관반응성검사

우심도자술은 폐동맥고혈압과 만성혈전색전폐고혈압의 확진에 반드시 필요한 검사로, 혈액학적 증증도 평가와 함께 필요한 환자에서는 폐순환계의 혈관확장 반응성 여부도 확인할 수 있다(표 9, 10). 전문센터에서 우심도자술을 시행할 경우, 합병증 발생 비율(1.1%)과 사망률(0.055%)은 매우 낮다.⁷¹ 혈관반응성검사의 고위험군인 호흡곤란 증상이 심할 경우(기능등급 IV), 수축기 혈압이 낮을 경우, 심박출량이 낮을 경우 및 폐정맥폐쇄질환 등에서는 검사를 시행할 경우 주의가 필요하다.³¹

관상동맥질환의 위험인자를 가지고 있는 환자 또는 박출률보존심부전 환자, 심초음파검사에서 수축기 및/또는 이완기 좌심실기능장애가 확인된 환자에서는 우심도자술 시행 시 좌심도자술을 함께 시행하는 것을 적극적으로 고려하여야 한다. 우심도자술에 대한 일반적인 권고사항은 표 9에서, 좌심장질환 또는 폐질환 환자에 있어 우심도자술 시행과 관련한 권고사항은 표 31과 표 33에서 각각 기술하

였다. 폐모세혈관췌기압이 정확히 측정되지 않았을 가능성이 있다면 폐동맥고혈압(폐고혈압 1군)과 좌심장질환에 따른 폐고혈압(폐고혈압 2군)을 구분하기 위해 동맥천자를 통해 좌심실 이완기말압력을 측정하는 것이 반드시 필요하다. 이러한 경우, 임상적 판단에 따라 폐고혈압의 물리적 합병증의 하나인 폐동맥 확장에 따른 좌주간지 관상동맥 압박을 배제하기 위한 관상동맥조영술도 함께 시행할 수 있다.

우심도자술을 통해 측정한 지표들은 임상 양상과 영상검사, 특히 심초음파검사 소견과 함께 해석하는 것이 필요하다. 우심도자술을 통해 선행 검사에서 애매하게 나온 결과에 대한 답을 찾을 수 있고, 선행 검사에서 다른 진단이 확진될 경우 심도자술이 필요하지 않을 수 있기 때문에, 우심도자술은 가능한 폐고혈압 평가를 위한 다른 검사들을 모두 완료한 후에 시행하는 것이 바람직하다.

정확한 검사 결과를 얻고 환자의 위험을 낮추기 위해 폐고혈압 환자를 다수 진료하는 기관에서 우심도자술을 수행하여야 하며, 임상적으로 유용한 정보를 얻기 위해서는 다음과 같은 문제들에 대해 세심한 주의를 기울이는 것이 필요하다.

- 체외 압력측정 장치는 환자가 반드시 누운 상태에서 좌심방이 위치하는 흉곽 중앙선인 흉골 전면과 침대 표면의 중간부위에서 맞추어 영점을 조정하여야 한다.
- 압력은 폐동맥, 폐모세혈관췌기압을 측정하기 위한 폐동맥 췌기 위치, 우심실 및 우심방에서 모두 측정해야 한다. 풍선도자를 사용하는 경우 폐동맥 파열이 발생할 수 있으므로, 반드시 우심방에서 풍선도자를 팽창시켜 폐모세혈관췌기압을 측정할 위치에 도달할 때까지 밀어 넣어야 한다. 말단 폐동맥 내에서 풍선도자를 반복적으로 수축과 팽창을 하는 것은 피해야 한다. 폐모세혈관췌기압은 좌심방 압력을 나타내는 지표로 세 차례 측정한 다음 이들 값의 평균을 기록해야 한다. 풍선도자가 폐동맥에 췌기처럼 적절하게 거치된 상태에서 유관도자 말단부에서 채취한 혈

액에서 측정된 산소포화도가 전신순환의 산소포화도(동맥혈)와 동일한 경우 폐동맥췌기압을 잘 측정할 수 있다. 모든 압력은 호흡을 참거나 멈추지 않은 상태에서 정상 호흡의 호기 말에 측정하거나, 흡기 시 흉곽내 음압과 호기 시 흉곽내 양압이 서로의 영향을 상쇄한다고 가정하고 여러 호흡주기에 걸친 폐혈관 압력을 측정해서 평균값을 사용한다.⁷² 모니터상의 작은 수치나 파형 변화보다 종이로 출력된 정확한 압력 측정기록에 의존하는 것이 바람직하다. 좌심도자술을 별도로 시행하지 않은 경우 우심도자술 시점에 전신혈압을 측정해 기록하는 것이 필요하다.

- 산소포화도 측정을 위한 혈액 샘플은 최소한 상대정맥, 하대정맥, 폐동맥에서 채취해야 하며, 전신동맥혈의 산소포화도도 측정해야 한다. 좌우 단락이 의심되는 환자와 폐동맥 산소포화도가 75% 이상인 모든 환자에서는 심장 내 각 부위에서 산소포화도를 순차적으로 평가해야 한다.
- 심박출량은 온도희석법(thermodilution method) 또는 직접 Fick 방법(direct Fick's method)을 사용하여 측정한다. 온도희석법을 통해 심박출량을 3회 측정 후 평균을 구하여 사용하는 방법은 심박출량이 낮은 환자와 중증의 삼첨판역류증을 가진 환자에서도 신뢰할 수 있는 측정치를 제공할 수 있기 때문에 선호되는 방법이다.⁷³ 다만, 심장 내 단락이 있는 환자의 경우에는 주입된 찬 식염수가 비정상적으로 조기 재순환됨으로 인해 온도희석법으로 측정한 심박출량이 부정확할 수 있다. 직접 Fick방법은 산소 체내흡수 정도를 직접 측정해야 하는 기술적인 어려움으로 인해 널리 쓰이지 않는 방법이다. 반면, 산소 체내흡수 추정치를 사용하는 간접 Fick방법은 비교적 쉽게 사용할 수 있지만, 신뢰도가 떨어진다.
- 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압 또는 약물에 의해 유발된 폐동맥고혈압을 가진 환자에서는 우심도자술 시행 시 고용량 칼슘통로차단제 치료에 반응하는 환자를 감별하기 위해 폐혈관반

양성 여부를 검사하는 것이 필요하다. 다른 형태의 폐동맥고혈압 및 폐고혈압 환자에서는 혈관반응성을 보이는 경우가 드물고, 검사 결과를 잘못 해석하기 쉬워 검사를 시행하지 않는다. 폐혈관반응성검사를 위해서는 일산화질소를 10~20 ppm의 농도로 투여하는 표준방법이 권장되지만, 에포프로스테놀 정주(I.V. epoprostenol), 아데노신 정주(I.V. adenosine) 또는 흡입 일로프로스트(inhaled iloprost) 제제 등을 대안으로 고려할 수 있다. 양성 반응은 심박출량의 증가 또는 변화가 없는 상태에서 평균 폐동맥압이 10 mmHg 이상 감소하여 평균 폐동맥압이 40 mmHg 이하로 떨어지는 것으로 정의된다. 특별폐동맥고혈압 환자에서도 약 10%만이 이러한 양성 기준을 충족시킨다. 폐혈관반응성 검사 목적으로 칼슘통로차단제, 산소, 포스포디에스테라제-5억제제(PDE5i) 또는 다른 혈관확장제의 투약은 권장하지 않는다.

- 폐모세혈관쇄기압은 좌심실 이완기말 압력을 실제보다 낮게 혹은 높게 평가할 수 있어 주의가 필요하다.⁷⁴ 또한, 특정 시점에서 측정된 폐모세혈관쇄기압은 임상적 전후 관계를 고려해 해석하는 것이 필요하다. 예를 들어 좌심장질환을 가진 환자에서도 이뇨제를 사용하는 경우 폐모세혈관쇄기압이 < 15 mmHg로 떨어질 수 있다.⁷⁵⁻⁷⁷ 이 경우 짧은 시간 동안 수액을 주입해 좌심실 이완기말압의 증가 여부를 확인하는 것을 고려할 수 있다.⁷⁸ 수액 500 mL를 일시적으로 주입함으로써 안전하게 좌심실 이완기능 장애를 가진 환자와 폐동맥고혈압을 가진 환자를 구별할 수 있다는 연구 결과도 있으나,^{79, 80} 이러한 방법을 일상적인 임상 진료에 적용하기 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다. 좌심실 이완기능 이상을 가진 환자를 확인하기 위해 운동에 따른 혈역학의 변화를 확인하는 것도 고려할 수 있으나,^{2, 81, 82} 표준 검사 방법과 판정 기준이 정립되어 있지 않아 추가 연구가 필요하다.¹⁷
- 우심도자술 측정 지표로부터 계산되는 이차 지표로 폐전후압력차(transpulmonary pressure gradient; TPG)와 폐혈관저항 값이

중요하다. 폐동맥고혈압 진단을 위해서는 폐혈관저항이 3 WU 이상이어야 한다.¹ 폐혈관저항이 가장 흔히 사용되는 지표이지만, 혈류량과 좌심방압(폐모세혈관쇄기압)의 변화에 민감하고 안정 상태에서 측정해 폐순환의 변화를 반영하는 데 한계가 있다.^{83, 84} 평균폐모세혈관쇄기압과 이완기 폐동맥압-폐동맥쇄기압간 차이(diastolic pressure gradient; DPG)는 7장에 설명된 바와 같이 좌심장질환과 관련된 폐고혈압을 가진 것으로 의심되는 환자에서 모세혈관 전·후 폐고혈압의 상태를 감별하는 데 유용하게 사용될 수 있다.⁵ 이완기 폐동맥압-폐동맥쇄기압간 차이는 혈류량과 좌심방압의 영향을 덜 받는다는 장점이 있으나,⁸³ 예후와 관련성은 확립되어 있지 않다.⁸⁵

- 협심증이나 관상동맥질환의 위험인자가 있는 경우와 폐동맥내막절제술이나 폐이식이 예상되는 환자에서는 임상적 판단에 따라 관상동맥조영술 검사를 시행하는 것이 필요하다. 이를 통해 관상동맥질환의 유무뿐 아니라 확장된 폐동맥에 의해 물리적으로 좌주관지 관상동맥의 압박 여부를 확인할 수 있다. 우측 및 좌측 심도자술 및 혈관반응성검사와 관련된 권고사항은 표 9와 표 10에 요약해 기술하였다.

표 9. 폐고혈압에서 우심도자술에 대한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
폐동맥고혈압 진단(폐고혈압 1군)과 치료 결정을 위해 우심도자술이 권고된다.	I	C
폐고혈압 환자는 심각한 합병증의 발생위험과 기술적인 측면을 고려하여 전문센터에서 우심도자술을 시행하는 것이 권고된다.	I	B
폐동맥고혈압(폐고혈압 1군)의 약물치료 효과를 평가하기 위해 우심도자술의 시행이 필요하다(표 15).	IIa	C
선천심장병을 가지고 있는 환자에게는 단락 교정 여부를 결정하기 위해 우심도자술이 필요하다(표 24).	I	C
장기이식을 고려하고 있는 좌심장질환(폐고혈압 2군) 또는 폐질환(폐고혈압 3군)으로 인한 폐고혈압 환자에게는 우심도자술이 필요하다.	I	C
폐동맥쇄기압 측정이 불가능할 경우, 좌심도자술을 통해 좌심실 이완기압을 측정해야 한다.	IIa	C
좌심장질환 또는 폐질환으로 인한 폐고혈압이 의심되는 환자에게는 감별 진단 및 치료방법에 대한 결정을 위해 우심도자술을 고려할 수 있다.	IIb	C
만성혈전색전폐고혈압(폐고혈압 4군)에 대한 진단 및 치료방법에 대한 결정을 위해 우심도자술이 권고된다.	I	C

표 10. 혈관반응성검사에 대한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
혈관반응성검사는 폐고혈압 전문센터에서 시행해야 한다. ⁷¹	I	C
고용량 칼슘통로차단제로 치료 가능한 환자를 선별하기 위해 특별폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압 그리고 약물과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서 혈관반응성검사가 필요하다. ^{86, 87}	I	C
혈관반응성검사에 대한 양성 반응은 심박출량이 증가하거나 변화되지 않은 상태에서 평균 폐동맥압이 10 mmHg 이상 떨어져 평균 폐동맥압의 절대값이 40 mmHg 이하로 감소하는 것으로 정의한다. ⁸⁶	I	C
혈관반응성검사를 시행하기 위하여 일산화질소를 사용하는 것이 필요하다. ^{86, 88}	I	C
일산화질소 대신 에포프로스테놀 정맥주사 제제로 혈관반응성검사를 시행할 수 있다. ^{86, 88}	I	C
일산화질소 대신 아데노신 정맥주사로 혈관반응성검사를 시행하는 것을 고려할 수 있다. ^{89, 90}	IIa	C
일산화질소 대신 일로프로스트 흡입제제로 혈관반응성검사를 시행하는 것을 고려할 수 있다. ^{91, 92}	IIb	C
경구용 또는 정맥형 칼슘통로차단제를 이용해 혈관반응성검사를 시행하는 것은 권장하지 않는다.	III	C
혈관반응성검사는 특별폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압, 약물로 유발된 폐동맥고혈압 이외 다른 종류의 폐동맥고혈압을 가진 환자에게 권장되지 않으며, 또한 기타 폐고혈압 환자에서도 권장되지 않는다.	III	C

4.1.12 유전자 검사

분자 유전자적 진단이 가능해지면서 폐동맥고혈압 환자에 대해 유전상담을 포함해 환자치료에 있어 새로운 방법을 찾을 수 있는 가능성이 열리게 되었다.²⁶ 유전자 검사와 상담은 환자의 유전적 특성에 대한 처방 및 검토와 관련한 제반규정을 준수해야 한다.

윤리적인 원칙은 환자에게 위해가 가지 않도록 적절하게 정보를 제공하고, 외적 압력 없이 환자가 판단할 수 있도록 유전자 검사 시행의 과정, 위험성 및 이점에 대한 정보공개를 포함해 환자의 자율성을 유지할 수 있도록 해야 하며, 유전 상담과 검사에 동등한 접근성을 허용할 수 있도록 하는 것이다.

산발 또는 가족폐동맥고혈압 환자와 식욕억제제와 관련한 특발폐동맥고혈압 환자는 유전 상담 및 *BMPR2* 유전자 돌연변이 검사를 전문기관에서 시행하는 것이 필요하다. 가족폐동맥고혈압 환자 또는 40세 이전의 특발폐동맥고혈압 환자에서 *BMPR2* 돌연변이가 확인되지 않았거나, 유전출혈모세혈관확장증을 가진 환자, 또는 가족력이 있는 개인에서 폐동맥고혈압이 발생하는 경우에는 *ACVRL1* 및 *ENG* 유전자 검사도 시행하는 것이 필요하다. *BMPR2*, *ACVRL1* 및 *ENG* 유전자에 돌연변이가 발견되지 않는 경우 다른 희귀한 유전자 돌연변이에 대한 검사를 추가로 고려할 수 있다(*KCNK3*, *CAV1* 등).

폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관중증이 산발적 또는 가족성으로 발견된 환자도 질병을 유발하는 유전자 돌연변이를 가지고 있을 가능성이 크기 때문에 숙련된 전문가가 유전자 검사와 상담의 유용성에 대해 조언하는 것이 필요하다. 특히, *EIF2AK4* 돌연변이에 대한 검사가 반드시 필요하며,²⁹ 양측 대립유전자(allele)의 *EIF2AK4* 돌연변이가 발견될 경우 조직학적 확인을 위한 침습적 폐조직검사 없이도 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관중증을 확진할 수 있다.

4.2 진단 알고리즘

폐고혈압의 진단 알고리즘은 **그림 1**과 같다: 폐고혈압이 의심되거나, 폐고혈압에 합당한 심초음파 소견을 보이는 환자에서 먼저 (1) 좀 더 흔한 폐고혈압의 원인 질환[2군(좌심장질환), 3군(폐질환)]을 확인하는 검사를 시행하고, (2) 다음으로 4군 만성혈전색전폐고혈압 여부를 확인하고, (3) 마지막으로 폐동맥고혈압(1군)을 유발하는 여러 원인 질환과, (4) 5군의 희귀한 원인 유무를 확인하게 된다.

일상적인 임상 진료에서 폐동맥고혈압을 의심해야 하는 경우는 많지 않다. 그러나, 운동 시 호흡곤란, 실신, 협심증 및/또는 진행되는 운동능력 감소가 있는 환자에서 심혈관질환 및 호흡기질환의 뚜렷한 위험요인, 증상 또는 징후가 없다면 감별 진단에 꼭 고려되어야 하는 질환이다. 특히, 폐동맥고혈압의 가족력, 결합조직병, 선천심장병, 사담면역결핍바이러스(HIV) 감염, 간문맥고혈압 또는 폐동맥고혈압을 발생시키는 것으로 알려진 약물 또는 독소 복용 이력(**표 6**) 등과 같이 폐동맥고혈압과 관련된 위험인자들이 있을 경우 특히 주의 깊게 평가하는 것이 필요하다.

폐고혈압은 다른 임상적 이유로 시행된 경흉부 심초음파검사에서 자주 발견된다. 경흉부 심초음파검사 결과 폐고혈압의 가능성이 높거나 중간 정도인 경우(**표 8**), 1차적으로 2군(좌심장질환) 또는 3군(폐질환) 폐고혈압의 여부를 확인하기 위해 임상 기록, 증상, 징후, 심전도, 가슴방사선 촬영, 폐기능검사(일산화탄소폐확산능을 포함한 폐기능검사, 필요한 경우 동맥혈가스 분석, 야간 산소포화도 측정 등) 및 가슴 고해상도 컴퓨터단층촬영이 필요하다. 심초음파검사 결과 폐고혈압의 가능성이 낮을 경우에는(**표 8**), 추가 조사가 필요치 않으며, 경과 관찰과 함께 다른 원인 질환을 고려하는 것이 필요하다. 좌심장질환이나 폐질환이 확인되면 해당 질환에 대한 적절한 치료가 필요하며, 중증의 폐고혈압 및/또는 우심실 기능 이상이 있는 경우 폐고혈압을 유발하는 추가적인 원인 유무를 조사하기 위해 폐고혈압

전문센터에 환자를 의뢰하는 것이 필요하다. 좌심장질환 또는 폐질환이 없는 경우, 만성혈전색전폐고혈압의 감별을 위해 폐 환기/관류 스캔을 시행함과 동시에 환자를 폐고혈압 전문센터에 의뢰하는 것이 필요하다.

폐 환기/관류 스캔에서 환기/관류 결손이 일치되지 않은 분절적 관류 결함이 여러 곳 관찰되면 4군(만성혈전색전폐고혈압) 폐고혈압의 진단을 의심해야 한다.⁹³

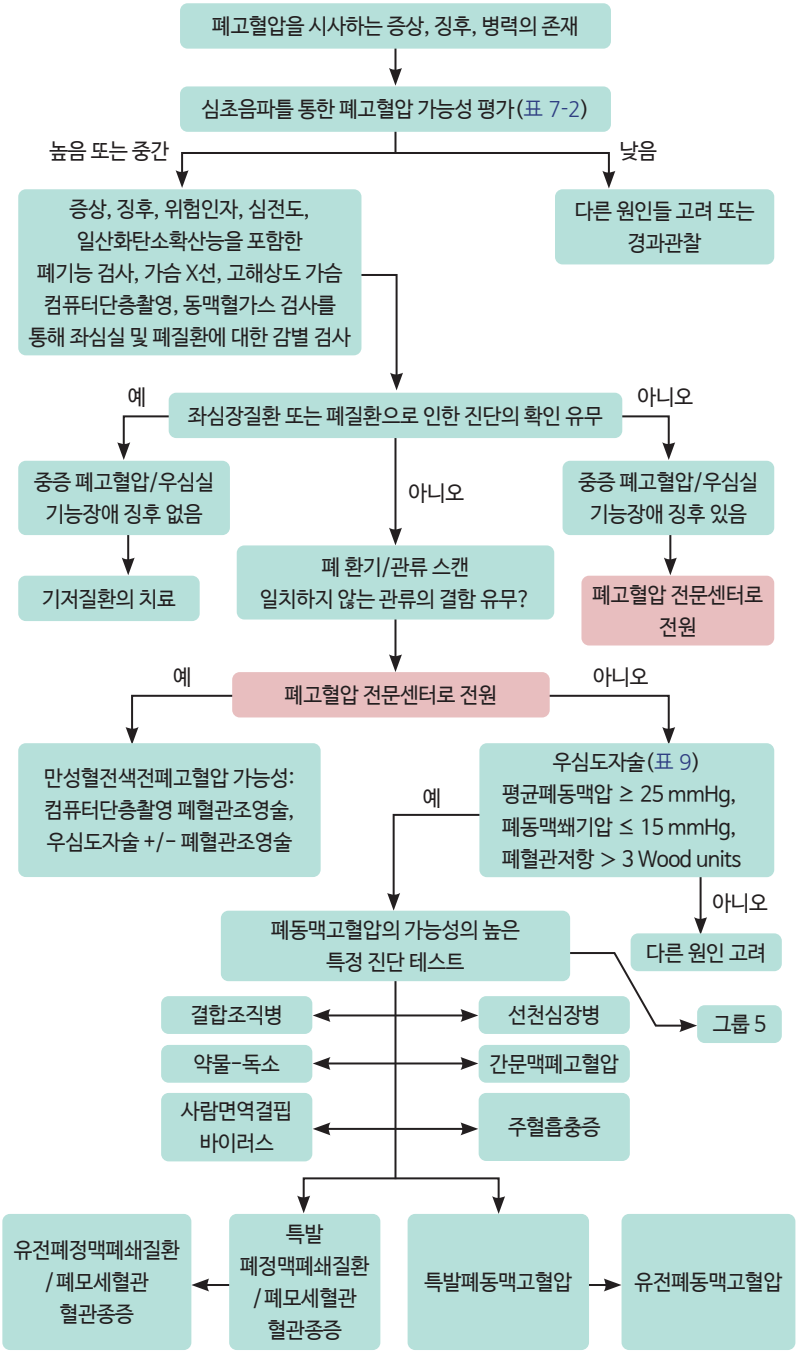
만성혈전색전폐고혈압의 최종 진단과 폐동맥내막절제술 가능 여부 등을 판단하기 위해 CT폐혈관조영술, 우심도자술 및 선택적 폐혈관조영술이 필요하다. 컴퓨터단층촬영에서 1군에 속하는 폐정맥폐쇄질환을 시사하는 소견이 발견되는 경우도 있으며, 폐 환기/관류 스캔에서 소분절의 관류 결손만 나타나는 경우, 1군(폐동맥고혈압) 또는 5군 폐고혈압으로 최종 진단되기도 한다. 혈액학, 생화학, 면역학, 혈청학, 초음파, 유전학 검사를 포함한 여러 특정 진단 검사를 통해 최종적인 진단을 더욱 정확하게 할 수 있다.

폐동맥고혈압 환자에서 수술적 또는 흉강경을 통한 폐조직검사는 상당한 합병증 및 사망의 위험성이 있으며,⁹⁴ 검사 결과에 따라 진단과 치료방침이 변경될 가능성이 낮기 때문에 권장되지 않는다. 진단 전략에 대한 권고사항은 표 11에 요약하였다.

표 11. 진단 전략에 대한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
심초음파검사는 비침습적인 검사로, 폐고혈압이 의심되는 경우, 1차적인 진단 검사로 권고된다.	I	C
원인이 밝혀지지 않은 폐고혈압 환자에게 있어서 만성혈전색전 폐고혈압을 배제하기 위해서는 폐 환기/관류 스캔 또는 폐 관류 스캔이 필요하다. ⁴⁹	I	C
만성혈전색전폐고혈압 환자의 평가를 위해 폐동맥 CT혈관조영술을 시행하는 것이 필요하다. ⁹⁵	I	C
모든 폐동맥고혈압 환자에서 관련된 임상적 상태를 평가하기 위해 생화학, 혈액학, 면역학, 사람면역결핍바이러스(HIV) 검사 및 갑상선 기능검사가 필요하다.	I	C
간문맥고혈압의 여부를 확인하기 위해 복부초음파검사가 필요하다. ⁶⁹	I	C
폐고혈압 환자의 초기 평가로 일산화탄소폐확산능(DLCO)을 포함한 폐기능검사가 필요하다. ³⁸	I	C
모든 폐고혈압 환자에게 고해상도 컴퓨터단층촬영 검사를 시행하는 것이 필요하다. ⁹⁶	IIa	C
폐혈관 조영술은 만성혈전색전증 폐고혈압 환자에게 반드시 시행하는 것이 필요하다.	IIa	C
수술적 또는 흉강경 폐생검은 폐동맥고혈압 환자에게 권고되지 않는다.	III	C

그림 1. 진단 알고리즘



V

폐동맥고혈압
(폐고혈압 1군)

5. 폐동맥고혈압 (폐고혈압 1군)

5.1 임상적 특징

폐동맥고혈압의 임상적 양상은 특징적이지 않으며, 4.1.1장에 기술한 임상 증상과 다르지 않다. 폐동맥고혈압의 발병원인에 따른 세부 분류별 설명은 6장에 자세히 다루겠다.

5.2 중증도 평가

5.2.1 임상, 영상 및 혈액학적 지표

폐고혈압 환자를 평가하는 데 있어 임상적 평가는 질병의 심각성, 개선, 악화 또는 안정성을 판단하는 데 필요한 정보를 제공하는 핵심적인 과정이다.

추적관찰 방문 시에 이루어지는 문진 기본항목에는 운동능력의 변화, 가슴통증, 부정맥, 객혈 또는 실신의 발생 여부와 병용 약물의 변화, 그리고 처방된 약물에 대한 순응도 평가 등이 포함된다. 신체 진찰을 통해 말단부위나 신체 중심부의 청색증, 경정맥의 확장, 부종, 복수, 흉막 삼출의 유무와 심박수, 심율동 및 혈압에 대한 정보를 수집하게 된다.

WHO(World Health Organization) 기능등급(functional class) 기준에 따른 호흡곤란의 평가 결과는 평가자 간의 편차가 있음에도 불구하고,⁹⁷ 진단 시 뿐 아니라 추적관찰 중 환자의 예후를 예측할 수 있는 가장 강력한 지표이다.⁹⁸⁻¹⁰⁰ 호흡곤란의 악화는 질환이 진행되는 것을 시사하는 강력한 지표 중 하나로 임상적 악화 시 원인을 확인하기 위해 추가적인 진단검사를 시행하는 것이 필요하다.^{99, 101}

우심실 기능은 운동능력과 폐고혈압 환자의 임상 경과를 결정하는 핵심 요소로, 심초음파는 이를 평가하기 위해 중요한 추적 검사이다. 일반적인 생각과 다르게 심초음파를 통해 안정 시 추정한 수축기 폐동맥압은 임상적 예후와 관련된 지표가 아니며, 치료 방침 결정을 위해 활용하는 것도 적합하지 않다.^{98, 99, 102}

폐동맥압의 증가가 반드시 질환의 진행을 의미하는 것이 아니며 폐동맥압의 감소가 있을 때도 반드시 질환의 개선되었다는 신호라 할 수 없다. 폐고혈압 환자에서 심초음파 평가는 포괄적으로 이루어져야 하며 심장구조, 특히 우심방 및 우심실의 크기, 삼첨판역류의 정도, 좌심실 편심률 지표와 함께 우심실 종축 변형/변형률(RV longitudinal strain/strain rate)과 우심실 면적 변화율(RV fractional area change), Tei 지수, 삼첨판륜 수축기 이동 거리(tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) 등으로 측정한 우심실 수축기능에 대한 정보를 포함하여야 한다.¹⁰³⁻¹¹¹ 우심실은 입체적 구조가 복잡하기 때문에 특정 지표 하나로 우심실 기능을 평가하는 것은 충분치 않으며, 경험이 풍부한 의료진의 전반적 정성평가가 더 중요한 경우가 많다.

최근 개발된 우심실 반점추적(speckle tracking)기법을 이용하면 우심실 기능을 더 잘 정량화 시킬 수 있다.^{104, 112} 우심실의 종축 변형은 우심실기능에 대한 정량적 평가를 제공하며, 한 메타분석연구 결과를 보면 종축 변형의 값이 1% 감소하면 사망률이 14% 정도 증가하는 것으로 되어 있다.¹¹³ 운동 중 심초음파검사는 우심실 기능에 대한 추가 정보를 제공한다. 주목할 만한 점은 운동 중 폐동맥압의 현저

한 증가(> 30 mmHg)가 있는 경우 양호한 우심실 기능을 의미하며, 폐동맥압이 약간 높거나 아예 높지 않은 환자보다 장기적인 예후가 좋다는 연구 결과도 있다.¹¹⁴ 이러한 ‘수축예비력’은 중증 폐고혈압 환자에서 독립적인 예후 예측 인자이다.¹¹⁴ 삼차원 심초음파검사를 이용하면 표준 이면성 심초음파 평가보다 더 나은 평가를 얻을 수 있지만, 표준 이면성 심초음파검사에 비해 용적과 박출률을 과소평가하는 것으로 보고되었다.¹¹⁵

심장 자기공명영상은 심초음파검사보다 우심실의 구조 및 기능을 더 정확하게 평가하는 것이 가능하며, 일회 심박출량과 1분간 심박출량의 측정도 가능하다. 심장 자기공명영상으로 측정된 우심실의 용적 증가, 좌심실의 용적 감소, 우심실박출률 감소, 일회 심박출량 감소 등은 예후와 관련된 지표이다. 심장 자기공명영상을 이용한 추적 검사를 통해 임상 증상의 진행이 발생하기 전에 우심실 부전을 진단함으로써 폐동맥고혈압의 장기적인 관리에 도움을 받을 수 있다.^{66, 68,}

116, 117

진단 시점과 추적관찰 시 우심도자술로 측정한 혈액학적 지표들은 중요한 예후예측 정보를 제공한다. 우심방압, 심박출량지수(CI) 및 혼합정맥혈 산소포화도(SvO₂)는 우심실 기능을 평가하고 예후를 예측하는 데 가장 강력한 지표이다. 반면에 평균 폐동맥압은 칼슘통로차단제에 대한 반응하는 일부 환자군을 제외하면, 예후와 관련성이 거의 없다.^{98, 99, 101, 102, 118} 심박출량 평가의 중요성에도 불구하고 아직 비침습적으로 심박출량을 평가하는 방법은 재호흡(rebreathing techniques)⁷³이나 생체유도저항(bioreactance)¹¹⁹ 등을 포함하는데, 이의 임상적 활용과 치료방침 결정에 이용할 수 있을 만큼 충분히 검증되지 않았다.

환자 추적관찰 시 우심도자술을 언제 다시 시행해야 하는지에 대한 명확한 기준은 확립되어 있지 않으며, 정기적으로 침습적인 우심도자술을 시행하는 기관부터 비침습적인 평가를 위주로 환자를 추적관찰하는 기관까지 차이가 크다. 또한, 아직 우심도자술을 정기적으

로 시행하는 침습적인 경과 관찰 전략이 비침습적인 경과 관찰 전략보다 더 나은 결과를 얻을 수 있다는 증거는 없다. 그러나, 약물의 변경이나/또는 이식 여부를 결정하는 것을 포함해 우심도자술을 통해 혈액학적 지표를 얻는 것이 치료적 의사결정에 도움이 되는 경우 반드시 우심도자술을 시행해야 한다는 것에는 전문가들의 견해가 일치하고 있다.

5.2.2 운동능력의 평가

최대치 이하에서 운동능력을 평가하는 6분 보행검사는 폐고혈압 센터에서 가장 널리 사용되는 운동검사이다. 이 검사는 시행하기가 쉽고, 비용이 저렴하며 환자와 의료진에게 모두 익숙한 검사이지만, 다른 폐고혈압 평가지표들과 마찬가지로 6분 보행검사 결과도 항상 임상적 맥락에서 해석되어야 한다. 6분 보행거리(6-minute walking distance; 6MWD)는 성별, 나이, 키, 체중, 동반 질환, 산소 투여의 여부, 검사에 익숙한지와 검사 동기 부여 등 여러 요인들에 의해 영향을 받는다. 그럼에도 불구하고, 검사 결과는 예측치 대비 백분율이 아닌 절대값으로 표기되며, 6분 보행거리 - 보행거리의 변화가 아닌 - 절대값은 환자의 예후와 관련이 있으나, 모든 환자에게 적용 가능한 단일 기준치를 제시할 수는 없다.^{98, 101, 120-122} 6분 보행검사 종료 후에는 환자의 노력 정도를 평가하기 위해 Borg 점수를 사용하여 당시의 호흡곤란 수준을 측정하는 것이 좋다. 일부 연구에서는 6분 보행검사를 말초 산소포화도와 심박수 반응을 추가 측정하면 예후를 더 정확히 평가할 수 있다고 하였으나 추가적인 연구를 통한 확인이 필요하다.^{123, 124}

심폐운동검사(cardiopulmonary exercise test; CPET)는 일반적으로 최대치의 운동능력을 평가하는 검사이며 운동능력뿐만 아니라 운동 중 가스교환, 호흡 효율 및 심장 기능에 대한 중요한 정보를 제공한다. 대부분의 폐고혈압센터에서는 점차 경사도를 높여가는 검사

프로토콜을 쓰고 있으나, 폐고혈압 환자 집단에 대해 표준화된 것은 아니다. 폐동맥고혈압 환자는 심폐운동검사에서 호기말 이산화탄소 분압(end-tidal PCO_2)이 낮고, 이산화탄소의 환기등가치(ventilator equivalents for carbon dioxide; VE/VCO_2)는 높고, 맥박당 산소섭취량(VO_2/HR)은 낮으며, 최대 산소섭취량도 낮은 패턴을 보이는 것이 전형적이다.¹²⁵ 최대 산소섭취량이 치료방침 결정에 가장 널리 사용되는 지표이나 심폐운동검사를 통해 예후를 예측하는 데 도움이 되는 여러 변수를 측정할 수 있다.^{109, 126-129} 심폐운동검사를 통해 얻을 수 있는 진단 및 예후 예측정보는 6분 보행검사 결과에 더해 활용된다.¹²⁶

5.2.3 생화학 지표

다양한 생물학적 지표들이 연구되어 왔으나, 현재까지 폐동맥고혈압이나 폐혈관 리모델링을 반영하는 특이적인 지표는 개발되지 않았다. 생화학적 지표들은 혈관 기능이상 지표[ADMA (asymmetric dimethylarginine), endothelin-1, angiopoietin, von Willebrand factor],¹³⁰⁻¹³⁴ 염증 지표(CRP, IL-6, chemokines),¹³⁵⁻¹³⁸ 심근 스트레스 지표(ANP, BNP/NT-proBNP, troponins),^{99, 122, 139-142} 낮은 심박출량 및/또는 조직 저산소증 지표(pCO_2 , 요산, GDF-15 (growth differentiation factor 15), osteopontin)^{138, 143-145} 및 이차적 장기 손상 지표(creatinine, bilirubin)^{99, 140}로 나눌 수 있다. 임상 지표 목록은 지속적으로 증가하고 있지만, 현재까지 BNP와 NT-proBNP가 임상 연구에서만 아니라 폐고혈압 일상 진료에 널리 사용되는 유일한 지표이다. BNP/NT-proBNP 수치는 심근 기능장애와 관련이 있으며 진단 시점과 추적관찰 평가 중에 측정한 수치 모두 예후와 관련한 정보를 제공할 수 있다.¹⁴⁶ 그러나, 이들은 폐고혈압뿐 아니라 거의 모든 심장질환에서 증가할 수 있는 단점이 있다. 또한, BNP/NT-proBNP 수치는 변동성이 높은 경향이 있으며, 임상적 맥락에서 해석되어야

한다. BNP는 NT-proBNP와 비교할 때 뚜렷한 이점이 없다. BNP가 혈액학적 지표와 좀 더 밀접한 상관관계를 가지는 것처럼 보이고 신장 기능의 영향을 덜 받는 반면, NT-proBNP가 예후를 예측하는 데 더 효과적인 지표로 보인다.¹⁴⁰

5.2.4 포괄적인 예후 및 위험도 평가

폐동맥고혈압 환자는 전문 폐고혈압센터에서 정기적인 평가를 시행하여야 한다. 진단 및 예후를 충분히 반영하는 단일한 지표가 없기 때문에 포괄적인 평가가 필수적이다.

매 방문 시 확인해야 하는 사항은

- 1) 마지막 평가 이후 임상적인 악화 증거가 있는가?
- 2) 만일, 임상적 악화가 있다면, 폐고혈압의 진행 또는 동반성 질환에 의해 일어난 것인가?
- 3) 우심실 기능은 안정적이고 양호한가?
- 4) 환자 상태가 양호한 장기적 예후를 시사하는 ‘저위험도 기준’을 충족하는가?

이러한 질문에 제대로 답하기 위해서는 다면적인 접근이 필요하다.

표 12-1에는 폐고혈압센터에서 위험도 평가를 위해 사용할 변수들이 나열되어 있다. 이들 변수는 측정하는 영역이 일정 부분 중복되고 모든 변수를 매 방문 시 측정하는 것이 어렵기 때문에 최근 열린 6차 세계 폐고혈압 심포지엄에서는 위험도 평가를 더욱 용이하게 하기 위해 간략화한 평가체계를 제시하였다(표 12-2). 모든 폐동맥고혈압 환자가 방문할 때마다 이들 지표를 평가할 필요는 없으나, 기본적으로 호흡곤란 정도 평가와 최소한 한 종의 운동능력 측정(6분 보행검사 또는 심폐운동검사)은 이루어져야 한다. 또한, BNP/NT-proBNP를 측정하거나 심초음파검사를 통해 우심실 기능에 대한 정보를 얻

는 것을 권장한다.

상기 제안된 대다수 변수와 임계치 기준은 전문가의 의견에 바탕을 두고 있다. 따라서, 예후 정보를 제공할 수 있고, 치료 결정을 내리는 데 사용될 수 있더라도 개별 환자에서의 적용은 신중하게 이루어져야 한다.

표 12-1과 12-2에 제시된 사망률은 대략적인 추정치이며, 표시된 변수들은 대부분 특발폐동맥고혈압을 가진 환자를 대상으로 연구된 결과이다. 여러 변수에 대한 평가 결과가 동일한 위험군에 속하지 않을 수 있기 때문에 개별 환자에 대해 포괄적인 평가를 통해 치료 전략을 결정하여야 한다. 개개인의 위험도는 추가로 동반 질환, 연령, 성별, 기존 치료, 폐동맥고혈압 세부 분류와 같은 여러 다른 변수들에 의해서도 달라질 수 있다.

표 12-1. 폐동맥고혈압의 위험도 평가

예후 결정요인 ^a (1년 추정 사망률)		저위험도 < 5%	중간 위험도 5~10%	고위험도 >10%
우심부전의 임상증상		없음	없음	있음
증상의 진행		없음	느림	빠름
실신		없음	간헐적인 실신 ^b	반복되는 실신 ^c
WHO 기능등급		I, II	III	IV
6분 보행거리		> 440 m	165~440 m	< 165 m
심폐운동검사	Peak VO ₂	> 15 mL/min/ kg (> 65% pred.)	11~15 mL/min/ kg (35~65% pred.)	< 11 mL/min/ kg (< 35% pred.)
	VE/CO ₂ slope	< 36	36~44.9	≥ 45
BNP/ NT-proBNP	BNP	< 50 ng/L	50~300 ng/L	> 300 ng/L
	NT-proBNP	< 300 ng/L	300~1,400 ng/L	> 1,400 ng/L
영상(심초음 파, 심장 자기 공명영상)	우심방면적	< 18 cm ²	18~26 cm ²	> 26 cm ²
	심장막삼출	없음	없거나 미미함	있음
혈역학지표	우심방압	< 8 mmHg	8~14 mmHg	> 14 mmHg
	심박출량지수 (CI)	≥ 2.5 L/min/ m ²	2.0~2.4 L/min/m ²	< 2.0 L/min/m ²
	SvO ₂	> 65%	60~65%	< 60%

^a제안된 변수와 cut-off values는 대부분 전문가 의견에 바탕을 두고 있다. 예후 정보를 제공하고 치료를 결정하는 데 사용될 수 있지만, 개별적인 환자에 대한 적용 시 주의가 필요하다. 또한, 이러한 변수들은 대부분 특발폐동맥고혈압에 의해 검증되었으나, 다른 형태의 폐동맥고혈압 유형에 반드시 동일하게 적용되는 것은 아니다. 또한, 승인된 치료제의 사용 여부와 변수에 미치는 영향도 위험평가 시 고려되어야 한다.

^b활발한 또는 격렬한 운동 중의 간헐적인 실신 또는 안정 시 간헐적인 실신

^c약간 또는 규칙적인 신체활동에도 반복되는 실신

표 12-2. 단순화된 폐동맥고혈압의 위험도 평가

		저위험도 < 5%	중간 위험도 5~10%	고위험도 > 10%
예후 결정요인 ^a (1년 추정 사망률)		적어도 3개 이상의 저위험도 지표들이 있고, 고위험도 지표가 하나도 없는 경우	지표들이 저위험도 또는 고위험도의 범주에 들지 않을 경우	심박출량지수나 SvO ₂ 를 포함하는 적어도 2개 이상의 고위험도 지표들이 있는 경우
WHO 기능등급		I, II	III	IV
6분 보행거리		> 440 m	165~440 m	< 165 m
BNP/ NT-proBNP	BNP	< 50 ng/L	50~300 ng/L	> 300 ng/L
	NT-proBNP	< 300 ng/L	300~1,400 ng/L	> 1,400 ng/L
혈역학 지표	우심방압	< 8 mmHg	8~14 mmHg	> 14 mmHg
	심박출량지수 (CI)	≥ 2.5 L/min/m ²	2.0~2.4 L/min/m ²	< 2.0 L/min/m ²
	SvO ₂	> 65%	60~65%	< 60%

마지막으로, 폐동맥고혈압 환자에 대한 평가 시 동반 질환과 합병증에 대한 정보도 조사해야 한다. 심전도검사는 폐동맥고혈압에서 임상적으로 흔히 발생하는 부정맥을 검출하기 위해 정기적으로 실시한다.³⁵ 동맥혈가스분석검사도 여러 중요한 정보를 얻을 수 있기 때문에 정기적인 임상 평가 항목에 포함되어야 하며, 적어도 임상적 악화가 발생한 경우 반드시 포함되어야 한다. 폐동맥고혈압 환자에서 때때로 진행성 저산소증이 나타날 수 있는데, 이 경우 지속적인 산소치료가 필요할 수 있다. 또한, 낮은 PaCO₂는 폐혈류 감소와 관계가 있으며, 예후를 예측하는 지표로 사용될 수 있다.⁴⁰ 말초 산소포화도 측정을 동맥혈가스분석검사 대신 사용할 수 있지만, 신뢰성이 떨어지고 PaCO₂에 대한 정보를 제공하지 못하는 한계가 있다.

BNP/NT-proBNP와 함께 권장되는 기본 혈액검사에는 일반혈액 검사(complete blood counts; CBC)와 비타민 K 길항제를 사용하는 환자에서는 prothrombin time (PT) 측정, 혈청 크레아티닌, 나트륨, 칼륨, 요산, 엔도텔린 수용체 길항제를 사용하는 경우에는 간효소 수치와 빌리루빈 등을 포함한다. 또한, 심근 troponin, 철분 결핍 여부, 갑상선 기능 등은 1년에 한 번 이상, 또는 환자가 임상적인 악화를 보이는 경우 검사가 필요하다. 표 13과 표 14는 폐동맥고혈압 환자의 추적 평가와 관련한 세부 권고사항이다.

표 13. 폐동맥고혈압 환자의 추적관찰 시 시기별 평가 항목

	기준 시점	3~6개월 마다 ^a	6~12개월 마다 ^a	치료요법 변경 후 3~6개월 ^a	임상 악화 의 경우
기능등급 평가	+	+	+	+	+
심전도	+	+	+	+	+
6분 보행검사/ Borg 호흡곤란점수	+	+	+	+	+
심폐운동검사	+		+		±
심초음파	+		+	+	+
기본 혈액검사 ^b	+	+	+	+	+
광범위 혈액검사 ^c	+		+		+
혈액가스분석 ^d	+		+	+	+
우심도자술	+		±	±	±

^a 환자의 필요에 따라 간격을 조정할 수 있음

^b 일반혈액검사(CBC)와 (비타민 K 길항제를 사용하는 환자에서) prothrombin time (PT) 측정, 혈청 크레아티닌, 나트륨, 칼륨, (엔도텔린 수용체 길항제를 사용하는 경우) 간효소 수치와 빌리루빈, BNP/NT-proBNP

^c 심근 troponin, 철분 결핍 여부, 갑상선 기능, 기타 환자 상태에 따른 개별적인 추가 항목

^d 환자가 안정적이거나, 동맥혈가스분석 검사를 시행할 수 없는 경우에는 말초 산소포화도 측정으로 대체할 수 있음.

표 14. 폐동맥고혈압의 중증도 및 치료에 대한 임상적 반응 평가를 위한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
임상적 평가, 운동능력 검사, 생화학적 지표, 심초음파검사, 혈액학적 평가를 통해 폐동맥고혈압 환자의 중증도를 평가하는 것이 필요하다(표 12-1, 12-2, 표 13).	I	C
안정적인 환자에게는 3~6개월마다 정기적으로 추적검사를 시행하는 것이 권고된다(표 13).	I	C
저위험도 상태(표 12-1, 12-2)에 도달하고 유지하는 것이 폐동맥고혈압 환자에게 적절한 치료이다.	I	C
중간 위험도 상태(표 12-1, 12-2)에 도달 또는 유지되는 것은 대부분의 환자에게 불충분한 치료이다.	IIa	C

5.2.5 환자 상태의 정의

앞 장에서와같이 종합적인 평가를 바탕으로 폐동맥고혈압 환자를 임상적 악화 또는 사망의 위험성과 관련해 저위험군, 중간 위험군, 고 위험군으로 분류할 수 있다(표 12-1, 12-2). 물론, 나이, 성별, 기저질환, 동반 질환 등도 질병의 증상 발현과 예후에 영향을 미치지만, 이들 변수는 폐동맥고혈압에 대한 치료에 따라 변하지 않는다. 개개인의 예후를 신뢰성 있게 예측하는 것은 어려운 일이나 저위험으로 분류된 환자는 1년 예상 사망률이 5% 미만으로 간주한다. 기본적으로 이러한 환자들은 6분 보행거리 > 440 m 이상이고, 임상양상이 안정적으로 WHO 기능등급 I단계 또는 II단계이며, 우심실 기능장애와 관련된 징후가 관찰되지 않는다. 중간 위험도 폐동맥고혈압 환자는 1년 예상 사망률은 5~10%이며, 일반적으로 WHO 기능등급 III단계 수준의 임상 증상을 가지며, 운동능력이 약간 저하되고 우심실 기능장애의 징후가 있지만, 우심실부전 상태는 아니다. 고위험군 폐동맥

고혈압 환자의 1년 예상 사망률 > 10%로 추정된다. 이러한 환자들은 진행성 악화와 함께 중증의 우심실 기능장애의 징후 또는 우심실 부전, 2차 장기의 기능장애를 동반한다.

표 12-1, 12-2의 변수들이 특정 환자에서 모두 동일한 위험도에 속하는 결과를 보이지 않을 수 있기 때문에 환자 상태에 대한 전반적 평가를 통해 치료방침을 결정해야 한다.

5.2.6 치료 목표 및 추적 관찰 전략

폐동맥고혈압 전반적 치료 목표는 환자를 저위험도 상태로 만들고 유지하는 데 있다. 즉, 양호한 운동능력, 삶의 질, 우심실 기능을 유지해 사망의 위험도를 낮추는 것이다. 여러 진료지침들에서 6분 보행거리 목표치로 제시된 > 380 m, > 440 m, > 500 m와 같이 거의 정상 혹은 정상인과 같은 거리의 보행이 가능한 WHO 기능등급 I~II단계로 호전시켜 유지하는 것을 의미한다.^{98, 101, 120-122, 147}

이들 목표치는 특정 코호트의 생존 분석 결과 또는 전문가의 의견에 기초하여 결정된바, 본 지침에서는 5차 및 6차 세계 폐고혈압 심포지엄에서 제안된 바와 동일하게 가장 대규모 코호트에서 도출된,¹⁰¹ 6분 보행거리 440 m 이상을 목표치를 채택하고 있다.¹⁴⁸ 그러나, 이러한 목표치에는 개인차가 고려되어야 한다. 노인 환자나 동반 질환을 가진 환자에게는 좀 더 낮은 목표치를 적용할 필요가 있지만, 젊고 건강한 환자에게는 목표치가 충분하지 않을 수 있다. 따라서, 이러한 환자들의 경우, 심폐운동검사를 통해 운동능력과 우심실기능에 대한 더욱 객관적인 정보를 제공할 수 있기 때문에 정기적으로 심폐운동검사를 시행하는 것을 고려하여야 한다.

또한, 질병이 심하게 진행된 환자, 심각한 동반 질환을 가지고 있는 환자, 또는 매우 고령의 환자에서는 일률적인 목표치 대신 해당 환자에서 현실적으로 달성할 수 있는 치료목표를 설정해야 한다.

5.3 치료

폐동맥고혈압 환자를 위한 치료법은 지난 20여 년 동안 점차적으로 진화하고 효능에 대한 근거도 축적되고 있으나 복잡성도 증가하고 있다.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

폐동맥고혈압 환자의 치료 과정은 단순히 약을 처방하는 것이 아니라, 초기 중증도 및 치료에 대한 후속 반응 평가를 포함한 복잡한 의사결정이 필요하다.

현재 폐동맥고혈압 환자를 위한 치료는 크게 세 단계로 나눌 수 있다.¹⁵²

- (1) 1단계: 일반적 조치(신체 활동 및 재활 치료, 임신, 임신 상담 및 폐경 후 호르몬 치료, 선택적 수술, 감염 예방, 심리사회적 지지, 치료순응도 유지, 유전상담 및 여행)와 지지 요법(경구용 항응고제, 이뇨제, 산소, 디곡신), 전문센터 의뢰, 급성 혈관반응성검사를 통한 장기 칼슘통로차단제 치료 대상 환자 선별
- (2) 2단계: 표 12-1, 12-2의 개별 지표의 조합에 따라 환자의 위험도를 평가하고, 권장 등급 및 근거 수준에 따라 급성 혈관반응성검사에 음성인 환자에서는 폐동맥고혈압으로의 치료 승인된 약물을 사용하고, 급성 혈관반응성검사 양성 환자에서는 고용량 칼슘통로차단제의 사용을 포함한 초기 치료 시행
- (3) 3단계: 초기 치료에 합당한 반응이 없으면 승인된 약물들의 병용치료와 폐이식의 고려

5.3.1 일반적인 조치

폐동맥고혈압 환자는 일상생활의 여러 활동에 대한 합리적인 조언이 필요하다. 폐동맥고혈압이 심각한 질환이며 만성적으로 생명을 위협하는 병임을 인지하고 이 병에 적응하도록 해야 한다. 폐동맥고혈압으로 진단되면 어느 정도의 사회적 고립이 발생하며,¹⁵³ 환자들

과 그 가족이 환자 지원단체에 가입하도록 장려함으로써 향후 여러 상황에 대해 대처하고, 자신감을 가지고 미래를 계획하는 데 긍정적인 영향을 줄 수 있다. 일반적인 조치와 관련한 권고사항은 표 15에 요약하였다.

표 15. 폐동맥고혈압 환자의 치료에서 일반적인 조치의 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
폐동맥고혈압 환자는 임신을 피해야 한다. ^{154, 155}	I	C
인플루엔자와 폐렴구균에 대한 예방접종이 필요하다.	I	C
심리사회적 지원이 필요하다. ¹⁵⁶	I	C
약물로 치료받는 신체기능이 저하된 환자는 지도감독 하에 운동 훈련이 필요하다. ¹⁵⁷⁻¹⁶¹	IIa	B
WHO 기능등급 III~IV단계인 환자에게 동맥혈 산소분압이 60 mmHg (8 kPa) 이하인 경우에는 비행기 탑승 시 기내 산소 투여를 고려하는 것이 필요하다.	IIa	C
계획된 수술을 시행할 경우에는 전신마취보다 가급적 경막외 마취를 시행하는 것이 필요하다.	IIa	C
고통스러운 증상을 일으킬 수 있는 과도한 신체 활동은 적합하지 않다.	III	C

5.3.1.1 신체활동 및 지도받는 재활치료

2009년 발간된 유럽심장학회/유럽호흡기학회 폐고혈압 진료지침에서는 증상이 허락하는 범위 내에서 활발하게 활동하는 것을 권장하고 있다.¹⁶² 고통스러운 증상을 유발하는 과도한 신체적 활동은 피하되, 신체 기능이 저하된 경우 전문가의 지도하에 운동 재활이 필요하다. 무작위 임상시험에서 대조군 그룹보다 운동 프로그램에 참여한 폐고혈압 환자에서 운동능력, 기능 수준 및 삶의 질의 향상이 입증되었다.¹⁶³ 후속 연구들에서도 다양한 운동 훈련 형태에서 동일

한 결과가 보고되었다.¹⁵⁷⁻¹⁶¹ 무작위 대조군 연구들에서 운동에 참여한 폐동맥고혈압 환자들이 더 높은 수준의 신체활동이 가능하고, 피로도는 줄어들었으며, 대조군보다 6분 보행거리, 심폐 기능 및 환자의 삶의 질이 향상되었다.^{164, 165} 그러나, 모든 연구가 참여자가 적고 (19~183명), 초기 훈련 시 또는 훈련과정 전반에 철저한 지도감독을 받았으며, 어떤 경우에는 입원상태에서 훈련이 시행되었다는 것도 참고할 필요가 있다.

현재까지 폐고혈압 환자에서 최적의 운동 재활 방법과 훈련의 강도 및 지속시간, 관리감독의 방식에 대한 명확한 지침이 없으며, 예후에 미칠 수 있는 영향과 증상, 운동능력의 개선 기전이 불명확하다. 운동 훈련 프로그램은 폐동맥고혈압 환자 관리와 상태가 나쁜 환자의 재활, 양쪽 모두에 경험이 있는 전문센터에 의해 시행되어야 한다. 또한, 재활 프로그램을 시작하기 전에 최선의 표준 약물치료를 받아야 하며 임상적으로 안정된 상태여야 한다.

5.3.1.2 임신, 산아제한 및 폐경 후 호르몬 치료

현재까지의 많은 연구에서 폐동맥고혈압 환자의 임신 시 높은 산모 사망률(30~56%) 및 태아 사망률(11~28%)이 보고된바 모든 폐고혈압 진료지침들에서 임신을 피하도록 강력하게 권고하고 있다.¹⁶⁶ 그러나, 최근 연구 결과는 폐동맥고혈압이 잘 조절되고 있을 때, 특히 칼슘통로차단제에 대한 장기 반응이 양호한 환자에서, 임신의 결과가 개선되었음을 보여주고 있다.¹⁵⁴ 13개 센터에서 3년간 26건의 폐동맥고혈압 환자의 임신을 조사한 결과, 임신부 3명(12%)이 사망하고, 1명(4%)이 긴급한 심폐이식이 필요한 우심부전이 발생하였으며, 8건의 유산(2건의 자연유산과 6건의 인공 유산)이 발생하였다. 그러나, 16건(61%)에서 합병증 없이 건강한 아기를 출산하는 데 성공하였다. 1999년에서 2009년 사이 5개 센터가 참여한 연구에서는 18건의 임신 중 3명의 사망자(17%)가 있었음을 보고하였다.¹⁵⁵ 국내에서도 단일기관에서 2011년에서 2017년까지 7년간 9명의 폐동맥

고혈압 산모에서 10명의 출산 경험을 보고한 바에 따르면,¹⁶⁷ 아이젠 멍거 증후군이 있는 두 명의 산모에서 심정지 1건과 조절되지 않는 부정맥 1건 등 2건의 중대한 심장 사건이 발생하였지만, 산모 및 태아 사망은 없었다. 그러나, 예상하지 못한 조기 진통으로 인한 3건의 조기 분만과, 4명의 태아에서 자궁 내 발육지연이 있었다.

최근 치료 방법의 발전으로 인해 폐동맥고혈압을 가진 산모와 태아에서 비교적 나아진 연구 결과들이 발표되기는 하였으나, 이러한 자료가 폐동맥고혈압을 가진 환자에서 원칙적으로 임신을 하지 않도록 권고하는 현재의 입장을 수정하기에는 충분하지 않다. 폐동맥고혈압 환자에서 가장 적절한 피임 방법이 무엇인지는 명확하지 않다. 콘돔 등을 이용한 차단 피임 방식은 환자에게 안전하지만 예상치 않게 실패하는 경우가 있다. 프로게스테론 단독 성분의 피임약은 피임에 효과적일 뿐 아니라, 이전 세대 피임약의 에스트로겐 투약에 따른 잠재적인 문제를 피하는 효과적인 방법이다.¹⁶⁸ 엔도텔린 수용체 길항제인 보센탄은 경구 피임약의 효능을 떨어뜨릴 수 있다는 것을 기억해야 한다. 레보노게스트렐을 방출하는 자궁 내 코일 또한 효과적이지만, 기구를 삽입할 때 미주신경성 혈관반응을 유발하는 경우가 매우 드물지만 있고, 이로 인해 중증의 폐동맥고혈압 환자에서 질병이 악화할 수 있어 주의가 필요하다.¹⁶⁸ 또한, 확실한 피임을 위해서는 두 가지 서로 다른 피임 방법을 조합해 사용하는 것이 필요하다.

폐동맥고혈압 환자에서 임신이 확인된 경우 환자에게 임신 유지의 높은 위험성에 대해 설명하고, 임신중절에 대해서도 상의하여야 한다. 특히, 임신실부전이 진행되는 경우와 같이 고위험 상황에서는 임신의 중단을 강력하게 권고하여야 한다. 임신을 지속하기로 선택한 경우 고위험 임신에 대한 관리가 가능한 폐고혈압 전문센터로의 이송이 필요하며,³¹ 폐고혈압 치료제 선택, 출산 및 분만 계획 등과 관련해 산부인과와 폐동맥고혈압 치료 의료진들 간의 효과적이고 긴밀한 협업이 필요하다.^{169, 170}

폐동맥고혈압이 있는 폐경 후 여성에서 호르몬 대체 요법을 시행하는 것이 바람직한지 여부는 불분명하다. 심한 갱년기 증상이 있는

경우 호르몬 치료를 고려할 수 있으나, 혈전 생성을 억제하기 위해 경구 항응고치료를 함께 고려해야 한다.

5.3.1.3 계획된 수술(Elective surgery)

폐동맥고혈압 환자는 다른 환자에 비해 위험성이 높기 때문에 가능한 불요불급한 수술은 피해야 한다. 수술이 꼭 필요한 경우 폐고혈압 전문센터로 이송하여 시행하는 것이 좋으며, 폐고혈압 전문가, 외과수술의 및 심혈관계 마취의 등의 긴밀한 협업이 필요하다.³¹ 어떤 형태의 마취가 바람직한지 명확하지는 않지만 일반적으로 전신 마취보다 경막외마취가 권장된다.¹⁷¹⁻¹⁷³

경구투약이 필요한 약물은 환자가 구강으로 약물을 삼키거나 흡수할 수 있을 때까지 일시적으로 정맥주사나 분무 형태의 치료제로 전환이 필요할 수 있다.

5.3.1.4 감염 예방

폐동맥고혈압 환자는 폐렴에 걸리기 쉽고, 이는 사망 원인의 7% 정도를 차지한다.³⁶ 따라서, 인플루엔자 및 폐렴구균 예방접종을 권장한다.³¹

5.3.1.5 심리사회적 지지

폐고혈압은 환자와 가족의 심리적, 재정적 문제를 포함한 사회적, 정서적, 정신적 상태 전반에 중대한 영향을 미치는 질병이다.¹⁵⁶ 이러한 환자를 관리하기 위해서는 이들 모든 영역에서 문제를 평가하고 관리할 수 있는 전문지식과 기술이 필요하므로, 정신의학, 임상 심리학, 사회복지 전문가들과도 밀접한 협력이 필요하다. 온라인 혹은 오프라인 환자 지원단체도 중요한 역할을 할 수 있으므로 이러한 단체에 가입을 권고하는 것이 좋다.

폐고혈압은 생명을 심각하게 위협할 수 있는 질병이다. 심리 및 사

회적 지원 이외에도 필요한 경우 완화의료 전문가와 협력을 통해 사전에 적극적인 향후 계획을 수립하는 것도 도움이 된다.

5.3.1.6 치료 순응도

폐고혈압에 대한 치료는 복잡하고 어려운 점이 있어 지속이 어려운 점이 있으므로 환자 스스로 또는 비전문가의 권유로 치료 약제들을 임의로 적게 먹거나 또는 변경할 가능성이 있다. 이를 방지하기 위해서 치료에 대한 순응도를 정기적으로 점검하는 것이 필요하다.

5.3.1.7 여행

장시간 비행 중 보조 산소 투여의 필요성을 비행 상황에서 시뮬레이션해 본 연구는 없으나, 저산소증의 생리적 영향에 비추어 WHO 기능등급 III~IV단계의 환자와 동맥혈 산소 분압이 지속해서 60 mmHg (8 kPa) 이하로 유지되는 폐동맥고혈압 환자는 기내 산소 투여를 권장한다.¹⁷⁴ 산소투입 속도가 2 L/min 이상 유지되면 흡입 산소 분압은 해수면 수준으로 유지되며, 비행 시 가능하면 산소포화도를 91% 이상으로 유지하는 것이 추천된다.³¹ 반대로 보조적 산소 투여 없이 고도 1,500~2,000 m 이상 올라가는 것은 피해야 한다. 응급 상황에 대비해 환자들은 자신의 질병 상태에 대한 정보를 휴대하고 여행하는 것과, 여행지와 가까운 지역의 폐고혈압 전문기관을 사전 조사하고 그곳에 연락하는 방법을 알아 두어야 한다.

5.3.1.8 유전 상담

일정 기준에 해당하는 폐동맥고혈압 환자에서 유전 상담이 필요하다(4.1.12장 참고).²⁶ 긍정적 또는 부정적인 결과가 심리적 영향을 미치기 때문에 폐고혈압 전문의료진, 진단검사의학과, 간호사 등으로 이루어진 다학제팀이 유전자 검사와 상담을 하는 것이 최선이다. 이를 활성화하기 위해서는 법과 제도적인 장치를 마련하는 것이 환자

의 치료에 도움을 줄 것이다. 폐고혈압 환자는 물론 발병위험이 있는 가족 구성원의 가족계획을 위해 돌연변이 유전자의 보유 여부를 확인하는 것이 도움이 된다. 현재 생명윤리 및 안전에 관한 법률에서 폐고혈압이 있을 때 태아 및 배아 또는 태아를 대상으로 유전질환에 대한 검사가 가능하다. 예를 들면, *BMPR2* 유전자 돌연변이를 보유하고 있을 때 가족계획으로 아이를 낳지 않거나, 산전 또는 착상 전에 유전자 검사를 받거나,¹⁷⁵ 정자나 난자 기증, 입양 등을 신중하게 선택할 수 있다.

5.3.2 지지요법

지지요법과 관련한 지침은 표 16에 요약하였다.

표 16. 지지요법에 대한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
우심부전 및 하지부종 등 체액 저류의 징후가 있는 폐동맥고혈압 환자에게 이노제 사용이 필요하다. ¹⁷⁶	I	C
동맥혈 산소 분압이 60 mmHg (8 kPa) 이하인 폐동맥고혈압 환자에게는 지속적인 산소 투여 치료가 필요하다. ^{177a}	I	C
경구용 항응고제 치료는 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압, 식욕억제제 사용으로 인한 폐동맥고혈압 환자에게 필요하다. ^{87, 178-180}	IIb	C
빈혈 및/또는 철분 부족을 교정하는 것이 필요하다. ¹⁸¹	IIb	C
동반된 질환(고혈압, 관상동맥질환 또는 좌심부전 등)이 없다면 폐동맥고혈압 환자에게 안지오텐신-전환효소억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 베타차단제, 이바브라딘 사용은 필요하지 않다.	III	C

^a 선천심장단락과 관련된 폐동맥고혈압 권고사항 참조

5.3.2.1 경구용 항응고제

특발폐동맥고혈압 환자에서 부검 시 혈관내 혈전생성이 많이 발견되며,¹⁷⁸ 혈액응고 및 혈전 용해 경로의 이상도 보고되었다.¹⁸²⁻¹⁸⁴ 이러한 이상들과 심부전이나 활동량 저하를 포함한 정맥혈전증의 여러 위험요소가 증가한다는 점과 함께 폐동맥고혈압 환자에서 경구용 항응고제 치료가 필요하다. 31명의 특발폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 최근의 연구는 와파린을 이용한 경구용 항응고제치료가 생존율의 개선과 연관성을 보여주었다.¹⁸⁵ 경구용 항응고제 치료의 필요성은 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압, 식욕억제제로 인한 폐동맥고혈압을 가진 환자에 국한된 후향적인 단일기관 연구 결과들에 기초한 것이다.^{87, 178} 등록연구 및 무작위 대조군 연구 결과는 일치하지 않으며 따라서 명확한 결론을 내리는 것은 어렵다.^{179, 180} 다른 질환들과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서 경구용 항응고제 치료의 필요성은 불분명하다. 단, 장기간 프로스타그란딘 정맥주사로 폐동맥고혈압 치료를 받는 환자들은 도관 관련 혈전증의 추가적 위험이 있기 때문에 항응고제에 대한 금기가 없을 때 항응고제 치료가 필요하다. 폐동맥고혈압에서 와파린 이외의 새로운 경구용 항응고제의 효과는 알려지지 않았다.

5.3.2.2 이노제

보상(compensation)이 이루어지지 않은 우심부전은 체액 저류, 중심정맥압 상승, 간울혈, 복수 및 말초부종을 일으킨다. 폐동맥고혈압에서 이노제 사용에 대한 무작위 대조군 연구는 없지만, 임상적으로 이노제 치료는 체액 과부하 환자에게서 분명한 증상 개선 효과가 있으며, 폐동맥고혈압을 치료하는 의료진이 이노제 선택과 용량을 결정하여야 한다.¹⁷⁶ 알도스테론 길항제를 추가하는 것은 혈청 전해질 수치에 따라 고려할 수 있다. 환자의 신장 기능과 혈청 생화학적 지표를 반복 측정해 저칼륨혈증과 체액 부족으로 인한 심부전 발생을 피하는 것이 중요하다.

5.3.2.3 산소

산소 투여가 폐혈관저항을 감소시키는 것은 확인되었지만, 장기적인 산소투여 요법이 폐동맥고혈압 환자에서 유익하다는 것을 보여주는 무작위 연구 결과는 없다. 선천심장병, 폐순환-전신순환 단락 환자를 제외하고, 대부분의 폐동맥고혈압 환자에서는 난원공개존증(patent foramen ovale)을 가지고 있지 않은 경우에 안정 시 약간의 동맥 저산소증을 보인다. 야간 산소투여 요법을 통해 중증 아이젠멩거 증후군의 자연 경과를 변경시키지는 못한다.¹⁷⁷ 현재의 대다수 진료지침은 만성폐쇄폐질환 환자의 연구 결과에 기초해 동맥혈 산소 분압이 일관되게 < 60 mmHg (8 kPa), 또는 동맥혈 산소포화도가 91% 이하인 경우, 동맥혈 산소 분압을 60 mmHg 이상으로 유지하기 위해 산소를 투여하는 것을 권장한다.¹⁷⁴ 운동 시 증상 개선과 산소 포화도 감소를 교정하기 위해 휴대용 산소를 고려할 수 있다.

5.3.2.4 디곡신 및 기타 심혈관 약물들

디곡신은 특발폐동맥고혈압 환자에서 장기적으로 투여했을 때 효능은 명확하지 않지만, 초기 심박출량이 개선하는 효과가 있다.¹⁸⁶ 또한, 심방조동 등 심방의 빈맥성 부정맥이 발생한 폐동맥고혈압 환자에서 심실박동수를 낮춰줄 수 있다.

폐동맥고혈압 환자에서 안지오텐신-전환효소 억제제, 안지오텐신 II수용체 차단제, 베타차단제 또는 이바브라딘의 유용성 및 안전성과 관련한 직접적 연구 결과는 없다.

5.3.2.5 빈혈 및 철분 상태

철분 결핍은 폐동맥고혈압 환자에서 흔히 나타나며, 특발폐동맥고혈압 환자 43%, 전신경화증과 관련된 폐동맥고혈압 환자 46%, 아이젠멩거 증후군 환자 56%에서 보고된다.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ 이들 모두에서 철분결핍은 운동 능력 감소와 관련이 있으며, 빈혈 유무 또는 중증도와 무관

하게 사망률을 높인다.^{181, 187, 188, 190} 따라서, 폐동맥고혈압 환자에게 철분 상태를 정기적으로 검사하고 철분 결핍이 있을 때 유발할 수 있는 원인을 확인해야 한다. 철분 대체제의 사용은 폐동맥고혈압 환자에게서 경구 철 흡수가 저하되어 있기 때문에 정맥주사를 통한 철분 투여가 더 바람직하다는 보고도 있으나,^{181, 187, 191} 하지만 이는 대조군 연구를 통해 확인되지는 않았다.

5.3.2.6 수면무호흡증후군

수면무호흡증후군은 폐고혈압 3군을 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 폐동맥고혈압과도 관련이 있다.^{192, 193} 따라서, 폐고혈압 환자에서 수면무호흡증후군의 확인이 중요하며, 존재 시 이에 대한 적절한 치료가 필요하다. 수면무호흡증후군의 치료법으로 지속양압환기(continuous positive airway pressure; CPAP)를 적용한 결과 기저 평균 폐동맥압이 20 mmHg 이상인 11명의 환자를 대상으로 한 연구에서 5년간 지속양압환기를 적용한 경우 평균 폐동맥압을 4 mmHg 정도 감소시킨 것으로 나타났다.¹⁹⁴ 222명을 대상으로 폐고혈압과 독립된 수면무호흡증후군을 가진 환자들에서 지속양압환기 효과를 평가한 7개 연구를 메타분석한 결과 폐동맥압을 13.3 mmHg 정도 감소시킬 수 있었다.¹⁹⁵ 장기 임상 결과가 부족하기는 하지만, 폐고혈압 환자에서 수면무호흡증후군이 있으면 지속양압환기를 시행하는 것은 폐동맥압을 감소시키는 데 도움이 된다.

5.3.3 폐고혈압 약물요법

폐동맥고혈압의 약물치료는 진단, 증상 및 혈관반응성검사 결과에 기초해서 결정하게 된다. 혈관반응성검사서 양성인 혈관 확장 반응을 보이는 폐동맥고혈압의 경우 칼슘통로차단제를 우선 사용해야 한다. 증상이 없는(WHO 기능등급 I) 폐동맥고혈압 환자에서는 폐동맥고혈압 특이 약제의 사용이 반드시 필요한 것은 아니지만, 증상

이 없는지에 대한 명확한 확인과 증상 발생 여부에 대한 밀접한 경과 관찰이 필요하다.³¹ WHO 기능등급 II 이상인 유증상 폐동맥고혈압 환자에서는 아래 기술된 약제별 장단점을 고려해 폐동맥고혈압 특이 약제 치료가 필요하다.

5.3.3.1 칼슘통로차단제

우심도자술과 함께 시행한 급성 혈관반응성검사(표 10)에서 적절한 혈관확장 반응을 보이는 일부 특발폐동맥고혈압 환자에서는 칼슘통로차단제 치료를 시도해 볼 수 있다.^{86, 87} 우심부전이나 칼슘통로차단제에 대해 금기증이 없는 경우 먼저 칼슘통로차단제의 사용을 고려한다.³¹

주로 사용되는 칼슘통로차단제는 니페디핀(nifedipine), 딜티아젠펜(diltiazem), 암로디핀(amlodipine)이며, 특히 니페디핀과 딜티아젠펜이 유용하다.^{86, 87} 환자의 기초 심박수가 서맥인 경우 니페디핀과 암로디핀이 선호되며, 빈맥인 경우 딜티아젠펜이 선호된다. 이들 약물의 일일 투여량은 니페디핀의 경우 120~240 mg, 딜티아젠펜의 경우 240~720 mg, 암로디핀의 경우 10~20 mg으로 일반적인 고혈압 치료에 사용되는 용량보다 상당히 높다. 처음에는 저용량(예: 니페디핀 서방정 30 mg을 하루 두 번, 딜티아젠펜 60 mg 하루 세 번, 또는 암로디핀 2.5 mg 하루 한 번)으로 시작해 최대 허용용량까지 점차 증가시키는 것이 바람직하나, 저혈압이나 하지부종으로 인해 최대 용량까지 증량하기 어려운 경우도 있다.

혈관반응성검사 양성 기준을 충족해 칼슘통로차단제를 이용한 치료를 시행한 경우에도 3~4개월 뒤 우심도자술을 포함한 재평가를 시행하여 약제의 안전성과 효능을 반드시 확인해야 한다. 환자의 상태가 명확히 호전되지 않은 경우(WHO 기능등급 I~II단계로 가거나 정상에 가까운 혈액학적 개선이 없는 경우) 추가적인 폐동맥고혈압 치료가 필요하다. 추가 투약 시 칼슘통로차단제를 먼저 끊으면 임상적으로 악화될 가능성이 있기 때문에, 먼저 칼슘통로차단제와 함께

승인된 폐동맥고혈압 약물들을 투약하고 순차적으로 칼슘통로차단제 투약중단을 고려하여야 한다.

급성 혈관반응성검사를 시행하지 않았거나 검사 결과 음성인 환자에서는 저혈압, 실신 및 우심부전과 같은 부작용이 발생할 수 있기 때문에 칼슘통로차단제는 사용해서는 안 된다.¹⁹⁶ 자가면역질환, 사람 면역결핍바이러스 감염, 간문맥고혈압 및 폐정맥폐쇄질환과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서는 ‘혈관반응성 양성’이라 하더라도 칼슘통로차단제에 양호한 장기적인 반응을 기대할 수 없다.^{197, 198} 따라서 해당 환자에서는 혈관반응성검사를 시행하는 것이 필요하지 않다. 칼슘통로차단제 치료와 관련한 권고사항은 표 17에 요약하였다.

표 17. 급성 혈관반응성검사 ‘양성’ 폐동맥고혈압 환자에서 칼슘통로차단제 치료

권고사항	권고 수준	근거 수준
혈관반응성검사에 양성인 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압, 약물과 관련된 폐동맥고혈압인 환자에게는 고용량 칼슘통로차단제 치료를 권장한다. ^{86, 87}	I	C
고용량 칼슘통로차단제를 투약하는 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압, 약물과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 3~4개월간 치료 후 우심도자술을 포함한 재평가 및 주의 깊은 추적관찰이 필요하다. ^{86, 87}	I	C
정상 수준의 임상적(WHO 기능등급 I~II단계), 혈액학적 개선을 보이는 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압, 약물과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 지속적인 고용량 칼슘통로차단제 치료를 권장한다. ^{86, 87}	I	C
고용량 칼슘통로차단제 치료 후에도 WHO 기능등급 III~IV단계 혹은 혈액학적 개선이 현저하지 않은 환자에게 승인된 폐동맥고혈압 특이 치료제 투약이 필요하다. ^{86, 87}	I	C
고용량 칼슘통로차단제는 - 다른 적응증(예: 레이노 현상)에 대해 표준 용량으로 처방하는 경우는 제외 - 혈관반응성검사를 시행하지 않았거나, 검사가 음성인 경우 처방해서는 안 된다.	III	C

5.3.3.2 엔도텔린 수용체 길항제

폐동맥고혈압 환자의 혈장 및 폐조직 모두에서 엔도텔린 시스템의 활성화가 입증되었다.¹⁹⁹ 엔도텔린-1의 혈장 농도 상승이 폐고혈압의 원인인지 결과인지 여부는 분명하지 않지만,²⁰⁰ 폐동맥고혈압의 발병과정에서 엔도텔린 시스템이 중요한 역할을 담당한다는 것은 명확하다.²⁰¹ 엔도텔린-1은 폐혈관 평활근세포에서 서로 다른 수용체 동형단백질인 엔도텔린 수용체 A형과 B형에 결합함으로써 혈관 수축과 유사분열 촉진 효과를 나타낸다.

5.3.3.2.1 암브리센탄(Ambrisentan)

암브리센탄은 엔도텔린 A형 수용체에 선택적으로 결합하는 엔도텔린 수용체 길항제다. 암브리센탄은 자가면역질환, 사람면역결핍 바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압과 특발폐동맥고혈압 환자에서 증상, 운동능력, 혈액학적 지표 및 임상적 악화를 지연시키는 효능이 입증되었다.^{202, 203} 투약과 동반된 간기능 이상 발생률은 0.8~3%로 낮아 보센탄과 달리 미국과 우리나라 모두 투약 중 정기적인 간기능 평가가 의무화되어 있지 않다.²⁰⁴ 암브리센탄 사용 시 말초부종이 증가한다는 보고가 있어 질환 악화와 감별하는 것이 필요하며, 약으로 인한 경우는 소량의 이뇨제를 함께 투여함으로써 쉽게 조절할 수 있다.

5.3.3.2.2 보센탄(Bosentan)

보센탄은 경구용 약제로 엔도텔린 수용체 A형과 B형에 모두 결합하는 길항제로 해당 계열의 약제 중에서 최초로 합성된 약물이다. 보센탄은 다양한 폐동맥고혈압 환자(특발, 자가면역질환 및 아이젠먼거 증후군과 관련된 폐동맥고혈압 등)를 대상으로 한 다수의 무작위 대조군 연구(Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2 등)를 통해 운동능력, 임상 증

상, 혈액학적 지표, 심초음파 및 도플러 지표와 임상적 악화까지의 기간, 등을 개선하는 효과가 입증되었다.²⁰⁵⁻²⁰⁹ 보센탄 치료 후 간효소 수치 증가가 약 10%에서 발생하지만, 용량 감소 또는 중단 후 호전되므로, 이는 약제에 용량 의존적이며 가역적으로 발생한다. 따라서, 보센탄으로 치료받는 환자에서는 간기능검사를 주기적으로 매달 실시하는 것이 필요하다.

5.3.3.2.3 마시텐탄(Macitentan)

엔도텔린 수용체 A형과 B형에 모두 결합하는 엔도텔린 수용체 길항제인 마시텐탄은 무작위 대조군 연구를 통해 해당 약물 투약 시 증상의 호전뿐 아니라 장기적으로 임상 사건의 발생을 감소시킨다는 사실이 확인되었다.²¹⁰ SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome)연구는 742명의 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 평균 100주간 위약, 마시텐탄 3 mg 또는 10 mg 무작위로 투약하였으며, 연구의 1차 평가지표를 치료 시작부터 임상사건 발생(사망, 심방 중격절개술, 폐이식, 프로스타노이드 정맥 또는 피하 주사 치료의 시작, 또는 폐동맥고혈압 악화)까지의 소요 시간을 포함하는 복합 평가변수(composite endpoint)로 설정하였다. 마시텐탄은 폐동맥고혈압 환자에서 이환율과 사망률을 크게 감소시켰으며, 운동능력을 증가시켰다. 과거 폐동맥고혈압 치료를 전혀 받지 않았던 환자들은 물론, 이미 폐동맥고혈압 치료를 받고 있는 환자에서도 모두 치료 효과가 나타났다. 간독성은 없었으나, 마시텐탄 10 mg을 복용한 환자의 4.3%에서 일반혈액검사상 혈색소가 ≤ 8 g/dL로 감소되었다. 최근 발표된 또 다른 다기관 연구의 초기결과 또한 마시텐탄 치료로 우심도자술로 측정된 폐혈관저항이 38% 감소하고, CMR로 측정된 우심실 일회 심박출량이 12 mL 증가한 일관된 치료 효과를 보고하였다.²¹¹

5.3.3.3 포스포디에스터라제-5억제제(Phosphodiesterase type 5 inhibitors; PDE5i) 및 구아닐산 고리화효소 자극제(Guanylate cyclase stimulation; GCs)

폐혈관계에는 상당한 양의 포스포디에스터라제-5가 분포되어 있기 때문에, cGMP (cyclic guanosine monophosphate)를 분해하는 효소인 PDE5를 억제하게 되면 축적된 cGMP와 전구물질인 일산화질소(NO)가 폐혈관 확장을 일으킨다. PDE5i는 혈관평활근세포의 증식을 억제하는 효과도 가지고 있다.^{212, 213} 초기 발기부전 치료제로 승인되었던 여러 종류의 PDE5i(실테나필, 타다라필, 바데나필, 유테나필)에서 폐혈관 확장 효과가 확인되었으며, 각각, 투약 60, 75~90, 40~45분 이후에 최대 효과가 관찰된다.²¹⁴

5.3.3.3.1 실테나필(Sildenafil)

실테나필은 경구용 PDE5i이다. 2020년 11월 기준 PDE5i 제제 중 국내에서 폐동맥고혈압 치료목적으로 승인(용량 20 mg 하루 3회 투약)된 유일한 약제이다. 4개의 무작위 대조군 연구에서 실테나필로 치료받은 폐동맥고혈압 환자들이 운동능력, 증상 및/또는 혈액학 지표가 개선되는 결과를 보여주었다.²¹⁵⁻²¹⁸ 에포프로스테놀에 실테나필을 추가로 투약하여 효과를 확인한 무작위 대조군 연구에서 12주 투약 후 6분 보행거리의 개선과 함께 임상적 악화까지의 기간이 연장되었다. 연구 기간에 있었던 7명의 사망자는 모두 위약 군에서 발생하였다.²¹⁹ 부작용은 대부분 경도에서 중등도이며, 주로 혈관확장(두통, 홍조, 비출혈)과 관련이 있다. 경구투약을 할 수 없는 경우, 약동학적 데이터를 바탕으로 실테나필의 정맥주사 제형도 고려할 수 있으나,²²⁰ 국내에서는 경구제제만 사용 가능하다.

5.3.3.3.2 타다라필(Tadalafil)

타다라필은 하루에 한 번 복용하는 경구용 PDE5i이다. 406명의 폐

동맥고혈압 환자를 대상으로 타다라필 2.5, 10, 20 또는 40 mg을 하루 한 번 투약한 무작위 대조군 연구에서는 타다라필 최대 용량을 복용 시 운동능력, 증상, 혈액학 지표 및 임상적 악화까지의 소요 시간을 호전되는 결과를 보고하였다.²²¹ 해당 연구는 참가자의 53%가 기존에 보센탄을 투약하고 있는 환자였다. 부작용 프로파일은 실데나필과 유사하다.

5.3.3.3 바데나필(Vardenafil)

바데나필은 하루에 두 번 복용하는 경구용 PDE5i이다. 66명의 치료받지 않은 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 바데나필 5 mg을 하루 두 번 복용하였을 때 운동능력, 혈액학적 지표를 호전시키고 임상적 악화까지의 소요 시간을 연장하는 결과를 보였다.²²² 부작용 프로파일은 실데나필과 유사하다.

5.3.3.4 유데나필(Udenafil)

유데나필은 국내에서 개발된 PDE5i로 하루 두 번 복용하는 경구용 제제이다. 국내에서 시행된 전향적 다기관 연구 결과에 따르면, 18명의 특별폐동맥고혈압 또는 자가면역질환과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서 유데나필 50 mg을 사용 시 평균 폐동맥압을 기저치에 비해 11 mmHg 감소시켰다.²²³ 또한, 63명의 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 무작위 다기관 대조군 연구에서 16주간 유데나필 50 mg을 하루 두 번 복용하는 것이 6분 보행거리를 대조군에 비해 유의하게 호전시켰으나, 증상의 개선이나 임상 악화까지의 기간에는 차이를 입증하지 못했다.²²⁴ 부작용 프로파일은 다른 PDE5i들과 유사하였다. 2020년 11월 기준으로 폐동맥고혈압의 치료목적으로는 아직 승인되지 않았다.

5.3.3.3.5 리오시구앗(Riociguat)

실테나필, 타다라필, 바테나필과 같은 PDE5i는 cGMP 분해를 억제해 NO-cGMP 경로의 역할을 강화하는 반면, 구아닐산 고리화효소 자극제(Guanylate cyclase stimulation; GCs)는 cGMP를 생산하는 효소를 자극해 생성을 증가시키는 방식으로 효과를 나타낸다.²²⁵ 전임상연구를 통해 다양한 동물 모델에서 GCs를 투약 시 항증식 효과와 조직 재형성을 억제하는(anti-remodeling) 효과가 확인되었다.

443명의 폐동맥고혈압 환자- ERAs(44%), 또는 프로스타노이드(6%)로 치료받는 환자 -를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 리오시구앗을 최대 2.5 mg, 하루 세 번 복용할 경우 운동능력, 혈액학 지표, WHO 기능등급 및 임상적 악화까지의 기간이 호전되는 결과를 보여주었다. 운동능력의 향상은 기존에 이미 폐동맥고혈압에 대한 치료를 받는 환자들을 구분하여 분석한 결과에서도 확인되었다. 그러나, 리오시구앗과 PDE5i를 병용 투약하는 것은 저혈압 발생과 무작위 대조군 연구를 통해 발견된 다른 부작용들로 인해 금기이다.²²⁶

5.3.3.4 프로스타사이클린(Prostacyclin, PC) 유사체 및 프로스타사이클린 수용체 효능제

PC는 주로 혈관내피세포에 의해 생성되며, 모든 혈관에서 강력한 혈관 확장을 유발한다. 혈소판 응집에 대해 가장 강력한 내인성 억제제이고, 세포 보호 및 항증식 활동을 모두 가지고 있는 것으로 알려져 있다.²²⁷ 폐동맥고혈압 환자에서는 폐동맥 내에서 PC 합성 효소의 발현 감소 소견과 소변 내에서 PC의 대사체가 감소한 소견 등의 PC 대사 경로의 장애가 발견된다.²²⁸ 따라서, PC와 약동학적 특성은 다르지만, 약력학적 효과가 유사한 안정적인 유사체의 합성해 투약함으로써 폐동맥고혈압 환자에게 PC를 보충하는 효과를 얻을 수 있다.

5.3.3.4.1 베라프로스트(Beraprost)

베라프로스트는 화학적으로 안정된 최초의 경구용 PC 유사체이다. 유럽과 미국에서의 무작위 대조군 연구에서 최대 3~6개월까지 지속하는 운동능력의 향상을 보여주었으나 12개월 이상 장기투약 시에는 이러한 효과가 떨어지고,^{229, 230} 혈액학적 지표의 개선이나, 장기예후를 호전시키는 효과를 입증하지 못하였다. 가장 빈번한 부작용들은 두통, 홍조, 턱 통증, 설사 등이 있다. 베라프로스트는 우리나라와 일본에서는 허가되었으나, 유럽과 미국에서는 허가되지 않았다.

5.3.3.4.2 에포프로스테놀(Epoprostenol)

합성 PC 유사체인 에포프로스테놀은 반감기가 짧아(3~5분) 실온에서는 8시간 미만 안정적이기 때문에 냉각보관이 필요하며, 자극이 심하기 때문에 주입 펌프를 사용하여 중심정맥으로 지속해서 투여하는 것이 필요하다. WHO 기능등급 III~IV단계인 특발폐동맥고혈압 환자와^{231, 232} 경피증과 관련된 폐동맥고혈압을 가진 환자를 대상으로 한 여러 무작위 대조군 연구에서 에포프로스테놀의 지속적인 정맥주사 투약 시 효과가 확인되었다.²³³ 에포프로스테놀은 이들 두 가지 임상 조건을 가진 환자에서 증상, 운동 능력 및 혈액학 지표를 일관되게 개선하였으며, 한 개의 무작위 대조군 연구에서는 특발폐동맥고혈압 환자의 사망률을 감소시키는 것으로 확인되었다.²³² 에포프로스테놀을 이용한 무작위 대조군 연구를 메타분석한 결과 에포프로스테놀 사용 시 총사망률 감소는 약 70%에 달한다.²³¹⁻²³³ 이러한 효과가 장기적으로 지속하는지 여부는 특발폐동맥고혈압^{98, 110}뿐만 아니라 다른 질환과 관련된 폐동맥고혈압²³⁴⁻²³⁶ 및 수술이 불가능한 만성혈전색전폐고혈압에서도 확인되었다.²³⁷

에포프로스테놀 투약은 2~4 ng/kg/min의 용량으로 시작해 부작용(홍조, 두통, 설사, 다리 통증)이 심하지 않으면 일정한 비율로 용량을 증가한다. 최적의 용량은 환자마다 다르며, 대부분 20~40 ng/kg/

min이다.^{98, 110}

에포프로스테놀은 중심 정맥을 통해 약물을 주입하기 때문에 주입 시스템과 관련된 부작용도 생길 수 있다. 심각한 부작용에는 펌프 오작동, 국소부위 감염, 도관 폐쇄 및 패혈증이 있으며 중심 정맥 도관을 통한 혈류 감염 예방을 위한 진료지침이 마련되어 있다.²³⁸ 에포프로스테놀의 주입이 갑자기 중단될 경우 폐고혈압 증상 악화로 사망할 수 있어 갑작스러운 중단이 발생하지 않도록 각별하게 주의해야 한다. 최근 개발된 열안정성 제형은 8~12시간 이상 안정성을 유지하기 때문에 냉각장치가 필요치 않다. 그러나, 2020년 11월 현재까지 에포프로스테놀 제제는 국내에 수입 및 판매허가가 이루어지지 않았다.

5.3.3.4.3 일로프로스트(Iloprost)

일로프로스트는 화학적으로 안정한 PC 유사체로 정맥주사, 경구 및 흡입제 형태로 투여가 가능하지만, 2020년 11월 현재 일로프로스트 제제는 국내에서 흡입형 제제만 사용할 수 있다. 흡입 일로프로스트(6~9회, 2.5~5 $\mu\text{g}/\text{inhalation}$, median 30 μg daily)는 폐동맥고혈압과 만성혈전색전폐고혈압 환자에서 위약군을 비교한 무작위 대조군 연구를 통해 효과가 검증되었으며,²³⁹ 운동능력, 증상, 패혈관 저항, 임상적 사건 발생의 개선이 입증되었다. 보센탄으로 치료받고 있는 67명의 환자를 포함한 무작위 대조군 연구에서도 위약군과 비교하여 흡입 일로프로스트를 추가한 군에서 운동능력이 향상되는 경향을 보였다($P = 0.051$).²⁴⁰ 그러나, 일부 연구에서는 흡입 일로프로스트를 추가 투약한 환자 중 일부에서 임상적 악화로 6분 보행거리의 호전이라는 1차적 목표달성에 실패하여 조기에 종료된 경우도 있다.²⁴¹ 전반적으로, 흡입형 일로프로스트는 다른 PC 제제보다 내약성이 좋아 부작용이 적으며 홍조와 턱 통증이 가장 흔한 부작용이다. 지속적인 일로프로스트 정맥 주사는 폐동맥고혈압과 만성혈전색전폐고혈압을 가진 환자에게서 에포프로스테놀만큼 효과적인 것으로 나

타났다.²⁴² 경구용 일로프로스트의 효과는 폐동맥고혈압에서 평가된 바 없다.

5.3.3.4.4 트레프로스티닐(Treprostinil)

트레프로스티닐은 에포프로스테놀의 삼환계 벤지딘 유사체로 실온에서 투여가 가능한 충분한 화학적 안정성을 가지고 있다. 이러한 특성으로 인해 트레프로스티닐은 정맥주입, 피하, 경구 및 흡입제 형태로 다양하게 투여할 수 있다. 2020년 11월 현재 국내에서는 흡입 및 경구제제 사용이 허가되어 있지 않고, 정맥주입 또는 피하투여 제제만 사용이 가능하다.

트레프로스티닐의 피하 투여 시 마이크로 주입 펌프와 소형 피하도관을 사용한다. 폐동맥고혈압 환자에서 무작위 대조군 연구를 통해 트레프로스티닐의 운동능력, 혈액학 및 증상의 개선 효과가 확인되었다.²⁴³ 임상시험 시작 시점에서 상태가 더 나빴던 환자들과 높은 용량(upper quartile dose > 13.8 ng/kg/min)을 견딜 수 있었던 환자들에게서 가장 큰 운동능력 개선이 관찰되었다. 주입 부위의 통증이 가장 일반적인 부작용으로 8%의 환자에게서는 치료가 중단되었고, 일부 환자에서는 이로 인해 용량을 증가시키는 데 어려움이 있었다.²⁴³ 피하 트레프로스티닐 치료는 1~2 ng/kg/min부터 시작하며, 용량 증가 속도는 부작용(국소 부위 통증, 홍조, 두통)의 발생 여부에 따라 조정해야 한다. 최적의 용량은 환자마다 다르며 20~80 ng/kg/min 범위로 다양하다.

정맥주사 트레프로스티닐의 폐동맥고혈압 환자 무작위 대조군 연구는 안전성의 문제로 인해 무작위로 계획된 126명의 환자 중 36%인 44명만이 등록된 후 종료되었다.²⁴⁴ 등록된 무작위 배정(23명 투약군, 8명 위약군) 환자 중 생존자 31명(25%)에서 얻어진 자료에서 트레프로스티닐 투약 시 운동능력의 향상과 운동 시 호흡곤란의 감소, 기능 평가의 증가가 호전되는 소견을 보고하였다. 정맥주입 트레프로스티닐의 용량은 통상적으로 정맥주입 에포프로스테놀의 용량보

다 2~3배 높다.^{245, 246}

흡입 트레프로스티닐을 사용한 무작위 대조군 연구에서 기존에 보센탄 또는 실데나필로 치료받고 있는 폐동맥고혈압 환자에게 6분 보행거리가 최대 용량에서 20 m, 최저 용량에서 12 m 증가되었고, NT-proBNP 및 삶의 질 평가도가 개선되었다.²⁴⁷

경구용 트레프로스티닐은 기존에 보센탄 및/또는 실데나필로 치료받고 있는 폐동맥고혈압 환자를 포함한 두 개의 무작위 대조군 연구를 통해 평가되었으며, 두 시험 모두에서 1차 평가 변수인 6분 보행거리를 통계적으로 유의하게 증가시키지 못하였다.^{248, 249} 다른 치료를 받지 않은 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 또 다른 무작위 대조군 연구에서는 6분 보행거리가 최대 용량에서 26 m, 최소 용량에서 17 m 개선되었다.²⁵⁰

5.3.3.4.5 셀렉시팍(Selexipag)

셀렉시팍은 PC 수용체(IP 수용체) 중 일부에 선택적으로 작용하는 경구용 효능제이다. 셀렉시팍과 그 대사산물이 인체 내부에서 생성되는 PC와 유사한 작용(IP 수용체 자극효과)을 나타내지만, 화학적 구조와 약리학적으로는 차이가 있다. ERAs 및/또는 PDE5i 치료를 받는 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 초기 무작위 대조군 연구에서 셀렉시팍을 17주 투약 후 폐혈관저항이 유의하게 감소하였다.²⁵¹ GRIPHON연구는 1,156명의 환자를 대상으로 한 대규모 임상 3상 무작위 대조군 연구로²⁴⁸ 이미 ERAs 및/또는 PDE5i를 단독 또는 병용 치료받고 있는 환자에서 셀렉시팍을 추가로 투약 시 이환율 및 사망률을 포함한 1차적 연구평가 지표인 모든 원인에 의한 사망, 폐동맥고혈압 악화로 인한 입원, 폐이식이나 심방중격절개술, 비경구 프로스타노이드나 만성적인 산소 투여의 개시가 필요할 만큼의 폐동맥고혈압 악화를 40% (hazard ratio = 0.60, $P < 0.001$)까지 호전시키는 효과를 입증하였다.

특정 약물의 단독요법의 효능과 관련한 권고사항은 아래 표 18에 요약하였다.

표 18. WHO 기능등급(WHO-FC)에 따른 폐동맥고혈압(폐고혈압 1군) 약물 단일 치료의 효능에 대한 권고사항(순서는 약리학적 그룹 등급 및 알파벳 순서에 따른 것임)

조치/치료			권고 수준 - 근거 수준					
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
칼슘통로차단제			I	C ^a	I	C ^a	-	-
엔도텔린 수용체 길항제	암브리센탄		I	A	I	A	IIb	C
	보센탄		I	A	I	A	IIb	C
	마시텐탄 ^b		I	B	I	B	IIb	C
포스포디에스테라제-5억제제	실데나필		I	A	I	A	IIb	C
	타다라필		I	B	I	B	IIb	C
	바데나필 ^d		IIb	B	IIb	B	IIb	C
구아닐산 고리화효소 자극제	리오시구앗		I	B	I	B	IIb	C
프로스타사이클린 유사체	에포프로스테놀	정맥주입 ^b	-	-	I	A	I	A
	일로프로스트	흡입제	-	-	I	B	IIb	C
		정맥주입 ^d	-	-	IIa	C	IIb	C
	트레프로스티닐	피하주입	-	-	I	B	IIb	C
		흡입제 ^d	-	-	I	B	IIb	C
		정맥주입 ^c	-	-	IIa	C	IIb	C
		경구제 ^d	-	-	IIb	B	-	-
	베라프로스트		-	-	IIb	B	-	-
IP프로스타사이클린 수용체 효능제	셀렉시팍(경구제) ^d		I	B	I	B	-	-

^a혈관반응성검사 양성자에만 해당 = 권고 수준 I - 특별폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압, 약물과 관련된 폐동맥고혈압, 권고 수준 IIa - 폐동맥고혈압과 관련된 조건

^b'임상적으로 악화되는 기간'을 1차치료로 설정한 무작위 대조군 연구, 또는 '모든 원인에 의한 사망률 감소'가 입증된 약제

^c피하 형태를 용인하지 않은 환자의 경우 사용

^d이 약물은 본 진료지침 발표 당시 유럽 의약청에 의해 승인되지 않았다.

5.3.3.5 실험적 치료약물 및 전략

치료기술의 발전에도 불구하고 승인된 약물치료를 통해 환자의 기능적인 한계와 생존을 개선하는 효과는 충분하지 않다. 폐동맥고혈압 발병과 관련해 잘 알려진 세 가지 경로, 즉 엔도텔린, 일산화질소와 프로스타사이클린 경로를 공략하는 치료 방법은 각각 ERAs, PDE5i 및 PC 유사제 투약과 같이 잘 확립되어 있다. 폐동맥고혈압 환자의 증상과 예후를 더욱 개선하기 위해 세 가지 경로 외에 다양한 병리학적 변화와 관련한 추가적인 치료 전략이 시도되고 있다. 현재까지 새로운 경로인 흡입 혈관반응장펩타이드 (inhaled vasoactive intestinal peptide; VIP), 티로신키나제 억제제 (혈소판 유래 성장인자 억제제) 및 세로토닌 길항제 등에 대한 시도는 만족스럽지 않았다. 그 외에도 로(rho) 키나아제 억제제, 혈관내피 성장인자 수용체 억제제, angiopoietin-1 억제제 및 엘라스타아제 억제제 등이 현재 초기 개발 단계에 있다. 줄기세포 치료는 실험용 쥐에서 모노크로탈린을 이용한 폐동맥고혈압 유발 모델에서 효과적이라는 것이 증명되었고, 현재 폐동맥고혈압 환자에서 사용이 가능한지와 용량 조사 연구가 수행되고 있다. 유전자 치료도 동물 모델에서 시도되고 있다. 또한, 논란이 있으나 고주파 전극 도자를 이용한 폐동맥 신경 절제가 폐혈관저항을 감소시키는 데 효과가 있다는 연구 결과도 보고된 바 있다.^{252, 253}

5.3.4 병용요법

병용요법은 동시에 2가지 이상의 서로 다른 작용 기전의 약제를 사용하는 것으로 고혈압, 심부전 등 여러 질환에서 성공적인 결과를 입증하였다. 폐동맥고혈압에서도 발생과 관련된 것으로 알려진 세 개의 개별 신호 전달 경로 즉, PC 경로(PC 유사제), 엔도텔린 경로(ERAs), 일산화질소 경로(PDE5i 및 GCs)에 관여하는 특정 약물들을 병용해 더 나은 치료 효과를 기대할 수 있다.

새로운 약제가 개발된 후 시간이 지나면서 병용요법에 대한 연구 결과가 축적되고 있으며, 최근 병용요법을 사용한 6개의 무작위 대조군 연구 858명의 환자에 대한 메타분석 결과에 따르면,²⁵⁴ 병용요법은 단독요법 대비 임상적 악화의 위험을 감소시키고[상대위험도(RR) = 0.48, 95% 신뢰 구간(CI) = 0.26 - 0.91, P = 0.023], 6분 보행거리를 유의하게 증가시켰으며(+22 m), 평균 폐동맥압, 우심방압 및 폐혈관저항을 유의하게 감소시켰다. 반면, 심각한 이상 반응의 발생은 두 군에서 비슷했다(RR = 1.17, 95% CI = 0.40 - 3.42, P = 0.77). 전체 사망률의 감소는 통계적으로 유의하지 않았으나, 이는 폐동맥고혈압 약물을 투약하는 경우 사망률이 상대적으로 낮아 통계적으로 유의성을 얻기 위해서는 수천 명의 크기의 환자표본이 필요하기 때문이라 하겠다.²⁵⁴

병용요법에는 한 종류의 약제를 먼저 사용해 반응을 본 후 다른 계통의 약제를 순차적으로 사용하는 ‘순차적 병용요법’과, 처음부터 두 가지 이상의 다른 계열의 약제를 함께 사용하는 ‘초기 신속 병용요법’이 있다.

‘순차적 병용요법’은 임상 연구와 실제 진료 모두에서 가장 널리 사용되어 온 방식으로, 단독 치료에서 임상 결과가 부적절하거나 악화하는 경우 다른 작용 기전을 갖는 약물을 순차적으로 추가하여 사용한다. 임상 결과의 적정성을 평가하기 위해 대표적 예후 관련 임상 지표들을 치료 결과 평가 목표로 설정하고 치료 목표가 충족되면 해당 치료가 적절한 것으로 간주하는 ‘목표 지향적(goal-oriented)’ 치료방식이다. 이러한 목표 지향적 방식과 고식적인 방식의 핵심적인 차이점은 어떤 시점에서 환자가 일부 호전되거나, 안정된 상태라 할지라도 저위험도 지표를 충족하는 치료 목표를 달성하지 못하면 추가적인 치료를 한다는 점이다. 목표 지향적인 치료 전략은 WHO 기능등급 I단계 또는 II단계, 정상 수준의 안정 시 심박출량 지수 및/또는 거의 정상 수준의 NT-proBNP 수치 등을 포함한 목표 지표들을 사용한다. 최근의 연구에서 이러한 목표가 달성된 환자들

이 그렇지 않은 환자들에 비해 나은 예후를 보인다는 것을 확인하였다.⁹⁹

‘초기 신속(upfront) 병용요법’은 악성 종양 및 중증의 치명적인 질환(심부전, 악성 고혈압)의 경우 치료 시 단계적 접근 방법 대신 선제적 병용요법을 통한 적극적 치료로 예후를 개선하는 방식에 근거를 두고 있다. ‘초기 신속 병용요법’을 사용한 무작위 대조군 연구는 소규모의 BREATHE-2 연구에서 처음 시작되었는데, 에포프로스테놀 단독요법과 비교하여 에포프로스테놀 및 보센탄을 초기에 병용한 환자에서 통계적으로 유의미한 차이를 얻지 못하였다.²⁰⁷ 최근, 과거 치료 경험이 없는 23명의 폐동맥고혈압 환자를 에포프로스테놀과 보센탄 ‘초기 신속 병용요법’으로 치료한 군을 에포프로스테놀 단독으로 치료한 과거의 대조군과 비교하였을 때,²⁵⁵ ‘초기 신속 병용요법’ 군에서 폐혈관저항이 통계적으로 유의미하게 큰 폭으로 감소하였지만, 생존율 또는 이식이 없는 생존율이라는 지표는 양 군간 통계적으로 차이가 없었다. 또 다른 후향적 연구에서 97명의 환자를 대상으로 ‘초기 신속 병용요법’(보센탄 또는 암브리센탄과 실데나필 또는 타다라필 병용요법)은 4개월 추적 검사에서 호흡곤란의 정도, 6분 보행거리 및 혈액학 지표들을 향상시켰다.²⁵⁶

초기에 3제를 병용하는 연구도 이루어졌는데 WHO 기능등급 III~IV단계인 중증의 폐동맥고혈압 환자 19명에서 신속한 초기 3제병용요법의 장기적 효과에 대한 단서를 제공하였다.²⁵⁷ 이러한 일련의 연구성과를 바탕으로 최근 다국적 다기관 이중맹검 위약 대조 임상시험에서 새롭게 발생한 WHO 기능등급 II~III단계의 폐동맥고혈압 환자에서 타다라필을 이용한 단독요법, 암브리센탄 단독요법과 타다라필 및 암브리센탄을 이용한 ‘초기 신속 병용요법’간 비교가 이루어졌다.²⁵⁸ 연구의 1차 평가 변수는 사망, 입원, 폐동맥고혈압의 진행 및 만족스럽지 않은 임상 상태를 포함하는 ‘임상적 실패’라는 복합 변수로 ‘초기 신속 병용요법’ 군에서 임상적 실패가 50% 감소하였고, 운동 능력 개선, 만족스러운 임상 상태의 달성 비율 및 NT-proBNP

혈장 농도가 개선되는 인상적인 임상 결과를 보고하였다.²⁵⁸

WHO 기능등급에 따른 폐동맥고혈압의 ‘초기 병용요법’과 ‘순차적 병용요법’과 관련한 특정 약물의 사용에 대한 권고 수준과 근거 수준은 각각 표 19와 표 20에 요약하였다.

표 19. WHO 기능등급(WHO-FC)에 따른 폐동맥고혈압에 대한 초기 신속 병용요법의 효능과 관련한 권고사항

조치/치료	권고 수준 - 근거 수준					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
암브리센탄 + 타다라필 ^a	I	B	I	B	IIb	C
그 외 엔도텔린 수용체 길항제 + 포스포디에스터라제-5억제제	IIa	C	IIa	C	IIa	C
보센탄 + 실데나필 + I.V. 에포프로스테놀	-	-	IIa	C	IIa	C
보센탄 + I.V. 에포프로스테놀	-	-	IIa	C	IIa	C
그 외 엔도텔린 수용체 길항제 또는 포스포디에스터라제-5억제제 + S.C. 트레프로스티닐			IIa	C	IIa	C
그 외 엔도텔린 수용체 길항제 또는 포스포디에스터라제-5억제제 + 그 외 I.V. 프로스타사이클린			IIa	C	IIa	C

^a 임상시험의 1차 평가목표(임상적 실패까지의 소요 시간 또는 모든 원인으로 인한 사망률 감소)가 입증된 무작위 대조군 연구

표 20. WHO 기능등급(WHO-FC)에 따른 폐동맥고혈압에 대한 ‘순차적 약물 병용요법’의 효능

조치/치료	권고 수준 - 근거 수준					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
실데나필 - ‘마시센탄’ 추가	I	B	I	B	IIb	C
보센탄 - ‘리오시구앗’ 추가	I	B	I	B	IIb	C
엔도텔린 수용체 길항제 및/또는 포스포디에스테라제-5억제제 - ‘셀렉시팍’ 추가	I	B	I	B	IIb	C
에포프로스테놀 - ‘실데나필’ 추가	-	-	I	B	IIa	B
실데나필 또는 보센탄 - ‘트레프로스티닐 흡입제’ 추가	IIa	B	IIa	B	IIa	C
보센탄 - ‘일로프로스트 흡입제’ 추가	IIb	B	IIb	B	IIb	C
보센탄 - ‘타다라필’ 추가	IIa	C	IIa	C	IIa	C
실데나필 - ‘암브리센탄’ 추가	IIb	C	IIb	C	IIb	C
에포프로스테놀 - ‘보센탄’ 추가	-	-	IIb	C	IIb	C
실데나필 - ‘보센탄’ 추가	IIb	C	IIb	C	IIb	C
보센탄 - ‘실데나필’ 추가	IIb	C	IIb	C	IIb	C
기타 2제 병용치료	IIb	C	IIb	C	IIb	C
기타 3제 병용치료	IIb	C	IIb	C	IIb	C
실데나필 또는 다른 포스포디에스테라제-5억제제 - ‘리오시구앗’ 추가	III	B	III	B	III	B

5.3.5 약물상호작용

보센탄은 시토크롬P450 동종 효소인 CYP3A4와 CYP2C9을 활성화하므로, 보센탄 사용 시 이들 효소를 통해 대사되는 약물들의 혈장 농도는 감소할 수 있다. 반대로, 보센탄 또한 해당 효소에 의해 분해되기 때문에 해당 효소를 억제하면 보센탄의 혈장 농도를 증가시

킨다. 강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸, 리토나비르) 및/또는 CYP2C9 억제제(예: 아미오다론, 플루코나졸)를 보센탄과 함께 사용하면 혈장 보센탄 수치가 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다. 이론적으로 이트라코나졸, 타크로리무스, 시롤리무스, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈, 덱손, 세인트 존스 워트(St John's wort) 등과 상호작용이 발생할 수 있다.

실데나필도 시토크롬 P450 동종 효소인 CYP3A4(주 경로)와 CYP2C9(부 경로)에 의해 대사된다. 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈, 리팜핀과 같은 CYP3A4 유도제들은 실데나필 수치를 현저하게 낮출 수 있다. CYP3A4 억제제를 함께 사용하면 실데나필의 생체이용률은 증가하는 반면 청소율이 감소하는 효과가 있다. 예를 들면, CYP3A4의 약한 억제제인 신선한 자몽주스에 의해 실데나필 수치는 약간 증가한다.

마지막으로, 폐동맥고혈압 약물은 베타차단제와 안지오텐신-전환 효소 억제제 같은 항고혈압제 등과 함께 투여 시 과도한 전신적인 저혈압을 유발할 수 있어 주의가 필요하다.

5.3.6 풍선도자 심방중격절개술

중증 폐동맥고혈압 환자에서 시술을 통해 심방중격에 인위적으로 결손 부위를 만들면 증가한 우심방 압력에 의해 우심방에서 좌심방으로 심장 내 단락이 발생하여 우측 심장의 압력은 감소시키고, 좌심실 용적과 심박출량은 증가시킬 수 있다.^{259, 260} 정맥혈이 체순환에 유입되면서 동맥혈 산소포화도가 감소하지만,²⁵⁹ 심박출량이 증가하면서 전신 산소 운반은 개선되고, 과도한 교감신경계의 흥분을 호전시킨다. 기존에 날카로운 칼날을 사용하는 기법에 비해 풍선도자를 이용한 심방중격절개술이 시행되면서 위험도는 감소하였지만 혈액학적 지표와 증상은 동일하게 개선되었다. 다른 시술 기법들은 현재까지는 실험적인 것으로 간주하고 있다.²⁶¹

시술 전 신중하게 위험도를 평가하면 시술 후 사망률을 감소시킬 수 있다. 시술 전 평균 우심방압이 20 mmHg 이상이거나 실내에서 휴식 시 산소포화도가 85% 미만인 말기 환자에서는 풍선도자 심방중격절개술은 피해야 한다. 이러한 환자들은 풍선도자 심방중격절개술을 고려하기 전에 심실의 수축을 증가시킬 수 있는 약물을 정맥으로 주사하는 등 최적의 내과적 치료를 시행하여 환자의 상태를 먼저 호전시켜야 한다. 다수의 연구 결과에 따르면 풍선도자 심방중격절개술은 WHO 기능등급 IV단계이면서 약물치료에 반응하지 않는 우심부전이 있거나 반복적인 실신 증상을 보이는 환자에게 효과가 있다.^{259, 260} 최대치의 약물치료로도 임상 반응이 만족스럽지 않아 폐이식을 기다리는 환자 또는 약물치료가 불가능한 환자에서도 고려할 수 있다. 풍선도자 심방중격절개술은 무작위 대조군 연구에서 6분 보행거리의 개선과 함께 심박출량지수의 개선 및 우심방압의 감소를 보여주었으나,^{259, 260} 장기적인 생존에 대한 영향은 확립되지 않았다.^{259, 260} 풍선도자 심방중격절개술은 반드시 시술의 경험이 있는 센터에서만 시행되어야 하며 폐이식 전 단계의 치료로 간주하여야 한다.²⁶² 풍선도자 심방중격절개술은 드물게 시행되므로 도식화된 치료 알고리즘에는 포함하지 않았다(그림 2).

5.3.7 진행된 우심실 부전

5.3.7.1 중환자실 관리

주요 수술을 받는 경우를 포함한 동반 질환, 우심부전 혹은 두 가지 모두의 이유로 인해 폐고혈압 환자가 중환자실 치료를 시행 받을 수 있다. 프랑스에서 발표된 조사에 따르면 중환자실에 입원한 폐동맥고혈압 환자의 사망률은 41%로 예후가 좋지 않다.²⁶³ 따라서 중환자실 치료는 전문센터에서 이루어져야 한다. 생체신호, 소변량, 중심정맥압, 중심정맥산소포화도, 혈중 젖산 수치 등의 모니터링이 필요하

며, 소변량이 줄어들고, 산소포화도가 60% 미만으로 저하되면서 젓산 수치가 증가하는 경우 우심부전이 급격히 악화하는 신호이다. 필요할 경우 우심도자 삽입을 통해 지속적으로 심장내 압력을 모니터링해야 한다. 중환자실 치료는 빈혈, 부정맥, 감염 등 악화 요인을 치료하고, 이노제 투입 등을 통해 수분 균형을 유지하여야 한다. PC 유사체 정맥주사 병용치료를 통해 폐동맥압을 떨어뜨리고, 도부타민과 같은 강심제 투약을 통해 심박출량을 유지해야 하며, 필요할 경우 승압제로 전신혈압을 유지하는 것 등을 포함한다.²⁶⁴⁻²⁶⁶ 기관지삽관은 우심실부전 환자에서 종종 혈액학적인 악화를 유발할 수 있으므로 가능하면 피해야 한다.

5.3.7.2 우심실 보조

심한 우심실부전을 동반한 폐고혈압 환자에 있어서 정맥-동맥 체외막산소공급장치(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; V-A ECMO) 사용을 고려할 수 있다. 정맥-정맥 연결방식은 산소포화도를 개선할 수 있지만, 우심실의 압력을 감소시키지 못하므로 이 경우 적합하지 않다. 이러한 환자에서 체외막산소공급장치를 사용하는 목표는 1차적으로 폐이식까지의 교량치료이다. 실질적인 회복 가능성과 명확한 치료 계획이 존재하는 환자에서 회복시까지 교량치료에 대한 연구 결과는 아직 거의 발표된 바 없다.²⁶⁷ 그러나, 특히 의식이 있는 환자에서, 체외막산소공급장치를 이식할 때까지 유지하는 교량치료에 대해서는 성공적 결과를 보여주는 보고들이 있다.²⁶⁷⁻²⁶⁹ 그 외 대안으로 펌프가 없는 장치를 폐순환에 연결하는 방법도 보고된 바 있으나,^{270, 271} 이러한 모든 기술은 고도로 전문화된 센터에서만 시행해야 한다.

5.3.8 폐이식

환자를 폐이식 프로그램으로 의뢰하는 건수는 중증의 폐동맥고혈압에 대한 질병 표적 치료 약제들이 등장하면서 줄어들고, 또 폐이식까지의 시기도 지연되고 있다.²⁶² 그러나, 의학적 치료를 받는 환자의 장기 임상 결과는 여전히 불확실하며, 폐이식은 그러한 치료에 실패하여 WHO 기능등급 III~IV단계에서 호전되지 않는 환자에서 선택할 수 있는 중요한 치료 방법이다.^{98, 110} 하지만, 장기 기증자의 부족으로 인해 대기 시간이 매우 길기 때문에 이식이 필요할 정도의 중증도를 가진 환자의 경우에는 가급적 초기에 폐이식 진료를 의뢰하여 대기를 등록하는 것이 중요하고, 이를 통하면 대기 중 환자의 사망률과 이식 당시의 임상적인 중증도를 줄일 수 있다.

2019년 발표된 자료(1992년에서 2017년까지의 자료)에 의하면, 특발폐동맥고혈압을 가진 환자에서 폐이식 후 1년, 3년, 5년 및 10년 생존율이 74.3%, 64.2%, 56.1% 및 41.4%로 보고되었다.²⁷² 최근의 이식 성적은 이전보다 호전되고 있고, 폐이식을 받은 환자의 삶의 질 또한 양호하다.

이러한 상황을 종합할 때 좀 더 일찍 즉, 초기 단독요법에 대한 임상 반응이 충분치 않고, 증상과 징후가 심하면 폐이식에 대한 적극 여부를 검토한 후 폐이식에 적절할 경우(표 22) 가능한 초기에 이식 대기자에 등록하고, 최대 병용요법에 대해 부적절한 임상 반응이 확인된 직후에 이식팀 또는 이식센터와 함께 환자를 추적관리 하는 것이 타당하다(그림 2). 폐동맥고혈압의 원인에 따라 예후가 달라지기 때문에 이러한 의사결정에 원인을 참고하는 것이 필요하다. 자가면역 질환과 관련된 폐동맥고혈압은 PC 유사체 등의 약제로 치료해도 특발폐동맥고혈압보다 예후가 나쁘지만, 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압을 가진 환자는 예후가 더 좋다. 폐정맥폐쇄질환과 폐모세혈관혈관종증 환자에게는 효과적인 약물 치료법이 없고 예후가 가장 나쁘기 때문에, 진단 직후 이식대상자로 등록하는 것이 필요하다.

우심실 수축기능 장애 및/또는 좌심실 수축기능 장애가 수술 후에

도 회복되지 않을지 여부를 판단할 수 있는 기준은 명확하지 않지만, 폐동맥고혈압 환자에서는 심장-폐 혹은 양측 폐이식 양쪽 모두 시행되어 왔다. 단순한 선천심장병으로 인한 단락으로 아이젠멩거 증후군을 앓고 있는 환자들은 한쪽 폐이식과 함께 단락을 교정하는 심장 수술을 같이 하거나 심장-폐이식을 받아왔다.²⁷³ 그러나, 국제심폐이식협회(International Society for Heart and Lung Transplantation Registry) 통계에 따르면 현재는 전 세계 환자의 대부분이 이식 시 양쪽 폐를 이식받고 있다.²⁷⁴ 초기에는 심실중격 결손증과 관련된 폐고혈압 환자에서 심장-폐 동시 이식이 생존율을 높인다고 보고되었지만, 최근에는 양쪽 폐만 이식하는 경우가 증가하고 있으며, 최근의 연구 결과도 양쪽 폐이식과 함께 심실중격결손을 수술적으로 막는 치료 방법을 뒷받침하고 있다.²⁷⁵

최신 연구에서는 정맥-동맥간 체외막산소공급장치 기술은 의식이 있는 말기 폐고혈압 환자에서 폐이식까지 교량치료로 적용될 수 있다고 보고하였다.²⁶⁹

표 21. WHO 기능등급(WHO-FC)에 따른 폐동맥고혈압 중환자실 관리, 풍선도자 심방중격절개술 및 폐이식 관련 권고사항

조치/치료	권고 수준 - 근거 수준					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
높은 심박수(> 110 회/분), 저혈압(수축기압 < 90 mmHg), 소변량 감소, 젖산수치 상승이 있는 폐고혈압 환자는 중환자실 입원이 필요하다.	-	-	-	-	I	C
강심제 투약이 저혈압 환자에게 필요하다.			I	C	I	C
최대한의 약물 요법에도 임상 반응이 충분하지 않을 때 즉시 폐이식을 권고한다.	-	-	I	C	I	C
풍선도자 심방중격절개술은 최대한의 약물요법의 실패 시에 시술의 적응증이 되는 경우 고려한다.			IIb	C	IIb	C

표 22. 국립장기조직 혈액관리원(Korean Network for Organ Sharing: KONOS) 폐응급도 등록서식

□ 응급도 0	<ul style="list-style-type: none"> - 입원한 환자로 다음 한 가지 이상 해당하는 경우 □ 호흡부전증으로 인공호흡기(Intubation ventilator)를 부착 중인 환자 □ 체외막형 심폐기를 가동 중인 환자
□ 응급도 1	<p>(60일마다 재등록하며 검사 결과는 검사 시점과 상관없이 인정한다)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 다음 한 가지 이상 해당하여야 한다. <ol style="list-style-type: none"> 1) 산소 투여 없이 측정된 동맥혈 가스 검사상 $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ 2) 평균 폐동맥압 $> 65 \text{ mmHg}$, 또는 평균 우심방압 $> 15 \text{ mmHg}$ 3) 심박출량 지표 $< 2 \text{ L/min/m}^2$ 인 경우 4) 동맥혈가스분석에서 $\text{PCO}_2 \geq 80 \text{ mmHg}$인 경우 5) 입원 환자 중 고유량비강캐놀라(highflow nasal cannula) $30 \text{ L FiO}_2 \geq 0.6$으로 2주 이상 유지 중인 경우(유지 중에만 인정)
□ 응급도 2	<ul style="list-style-type: none"> - 다음 한 가지 이상 해당하여야 한다. (등록 시점 30일 이내의 검사 결과로 등록할 수 있으며 180일마다 연장할 수 있다. 검사 결과는 처음 등록 시점 검사 결과만으로 연장이 가능하다.) <ol style="list-style-type: none"> 1) 폐기능검사에서 1초 강제호기량(FEV1) $< 25\%$ 2) 산소 없이 측정된 동맥혈 가스 분석에서 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 3) 평균우심방압이 $10 \sim 15 \text{ mmHg}$인 경우 4) 평균 폐동맥압이 $55 \sim 65 \text{ mmHg}$인 경우 5) 심박출량지표 $< 2 \sim 2.5 \text{ L/min/m}^2$ 인 경우 6) 동맥혈가스분석에서 $70 \text{ mmHg} \leq \text{PCO}_2 < 80 \text{ mmHg}$인 경우 7) DLCO $< 30\%$ 인 경우

혈액형에 따라 다르지만 대부분 응급도 0~1에서 이식이 시행됨

응급도가 한번 선정되면 중간에 상태변화가 있어도 유지 기간 동안 유지

(예) ECMO로 응급도 0으로 인정받은 사람은 ECMO를 중단하더라도 7일간 응급도 유지

(단, 폐응급도 중 HFNC(고유량비강캐놀라) 항목은 유지 중에만 응급도 1로 인정)

5.3.9 치료 알고리즘

폐동맥고혈압 환자의 치료 알고리즘은 **그림 2**에 정리하였다. 폐동맥고혈압 치료의 권고 강도와 근거 수준은 **표 18**(단독요법), **표 19**(초기 신속 병용요법), **표 20**(순차적 병용요법) 및 **표 21**(중환자실 및 중재 시술)에 요약하였다. 치료에 대한 임상 반응의 정의는 **표 14**와 같다.

폐동맥고혈압 환자의 치료와 관련한 접근은 개별 의료기관에서 치료 방법이 가용한지 또는 치료 방법을 수행할 전문성의 유무에 따라 다양하다. 따라서, **표 18, 19, 20** 및 **21**은 대안으로 검토 가능한 치료 방법과 관련한 근거를 요약하였다. 폐동맥고혈압을 위한 치료제로 국내외에서 승인되거나 정규적 승인 절차 중인 약물만을 포함하였으나, 우리나라 보험 급여 인정기준과는 차이가 있을 수 있다.

무작위 대조군 연구를 통한 상이한 치료법들에 대한 평가는 주로 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압, 약물로 인한 폐동맥고혈압 및 자가면역질환 또는 수술적으로 교정된 혹은 교정되지 않은 선천심장병으로 인한 폐동맥고혈압에서 이루어지고 있다. 연구에서 설정한 1차 연구종결 지표에 따라 효능과 관련한 근거 수준을 4단계로 나누고,^{276, 277} 임상적 실패 감소나 임상 악화까지의 소요 시간 지연이 입증된 약물, 또는 모든 원인에 의한 사망률 감소가 입증된 약물들은 **표 18, 19** 및 **20**에서 언급하였다. 폐동맥고혈압 치료 알고리즘은 다른 임상군, 특히, 2군(좌심장질환)이나 3군(폐질환)에서 동일하게 적용할 수 없다.

■ 치료 알고리즘 요약(**그림 2**)

- 과거 치료 경험이 없는 환자에서 폐동맥고혈압 진단이 확인되면 먼저 일반적인 치료 및 필요한 경우 보조요법을 시작한다(**표 15** 및 **16**).

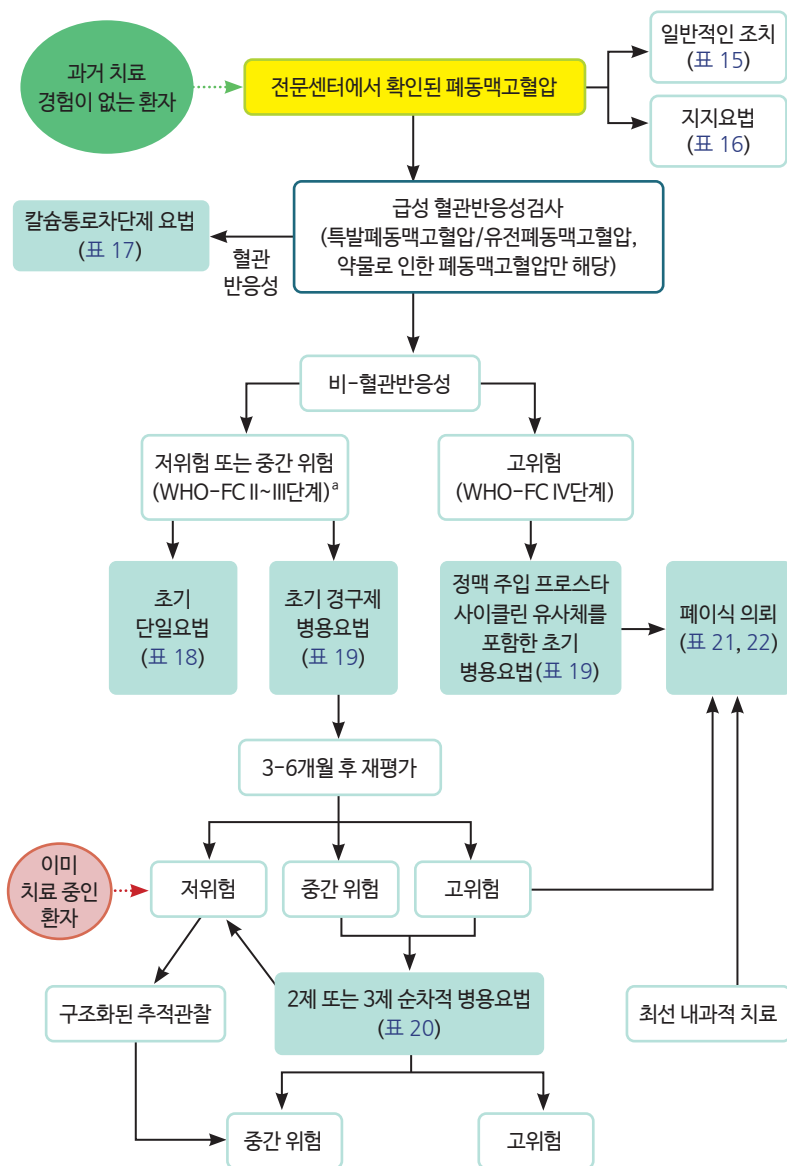
- 급성 혈관반응성검사는 특별폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압 및 약물 혹은 독소 사용과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서만 시행한다. 양성 혈관반응성결과가 확인된 환자는 고용량의 칼슘통로차단제로 치료하고, 치료 3~4개월 후 우심도자술을 포함한 검사를 통해 적절한 반응을 확인해야 한다(표 17). 칼슘통로차단제 치료에 적절한 임상 반응이 없는 환자의 경우에는 승인된 폐동맥고혈압 약물로 전환해 치료해야 한다.
- 급성 혈관반응성검사에 대해 음성인 저위험 또는 중간 위험군의 폐동맥고혈압 환자(표 12-1, 12-2)는 단독요법(표 18) 또는 병용요법(표 19)으로 초기 치료를 시작한다.
- 초기 단독요법을 선택할 경우, 개별약물에 대한 1대1 효과를 비교한 자료가 없기 때문에 특정약물을 다른 약물에 우선해서 1차 약물로 추천할 수는 없다. 약물 선택은 승인 기준, 약물 권장 사항, 투여 경로, 부작용, 기존 약제와의 잠재적 상호작용, 환자의 선호도, 동반 질환, 의료진의 경험 및 비용 등 다양한 요소를 고려해서 결정해야 한다.
- 암브리센탄과 타다라필 ‘초기 신속 병용요법’은 암브리센탄 또는 타다라필 단일 요법에 비해 임상적 실패를 지연시킨다는 비교 연구 결과가 있기 때문에, 단독요법에 비해 더 높은 수준의 권고수준을 적시되었다(표 19).²⁵⁸
- 고위험군 환자(표 12-1, 12-2)는 정맥주입 프로스타사이클린 유사체를 포함한 초기 신속 병용요법을 고려해야 한다(표 19). 정맥주입 에포프로스테놀 단독요법은 고위험 폐동맥고혈압 환자의 3개월 사망률을 감소시켜 먼저 고려하는 것이 필요하다(표 18).¹⁵² 국내의 경우 2020년 11월 현재 해당 제제가 가용하지 않기 때문에 다른 종류의 초기 신속 병용요법을 적극적으로 시행하는 것이 필요하다(표 19).
- 단독요법 또는 초기 병용요법에도 임상 반응이 충분히 보이지 않는 경우(표 14)에는, 표 20에 따라 순차적으로 2제 혹은 3제 추

가 병용치료를 적극적으로 시행해야 한다. 이때 리오시구앗과 포스포디에스테라제-5억제제를 함께 병용하는 것은 심각한 저혈압을 유발할 수 있어 금기이다.

- 순차적인 2제 병용요법에서도 임상 반응이 충분히 보이지 않는 경우, 3제 병용요법을 시도해야 한다(표 19 및 20).

단독요법이나 초기 병용요법에서 임상 반응이 충분하지 않으면 이식 등록 후 긴 대기기간을 고려해 폐이식 대기자로 등록하고, 최대약물병용요법 후에도 임상 반응이 호전되지 않으면 폐이식을 의뢰하는 것이 필요하다. 풍선도자 심방중격절개술은 최대 약물치료에도 불구하고 악화된 환자에게서의 완화 혹은 폐이식 전 교량치료로 시행할 수 있다.

그림 2. 폐고혈압의 치료 알고리즘



5.3.10 폐동맥고혈압 합병증의 진단 및 치료

5.3.10.1 부정맥

폐동맥고혈압 환자에서 부정맥 발생이 증가하며 특히, 증상을 동반한 심방부정맥의 발생은 좋지 않은 예후를 시사한다.²⁷⁸ 반면, 좌심장질환자와 달리 폐동맥고혈압 환자에게는 심실빈맥, 심실조동, 심실세동 등과 같은 치명적인 심실부정맥은 드물다. 폐동맥고혈압 환자에서 발생한 132건의 심정지 연구에서, 심실세동은 8%에서만 관찰되었다.²⁷⁹ 폐동맥고혈압이나 만성혈전색전폐고혈압 환자 231명을 6년 동안 관찰한 연구에서는 치명적인 심실부정맥은 보고되지 않은 반면,²⁷⁸ 심실위 빈맥은 연간 2.8%에서 발생하였다. 심방세동과 심방조동은 유사한 빈도로 발생하며 우심부전과 동반될 경우 임상적 악화로 이어졌다. 심방조동의 치료가 심방세동의 치료보다 더 성공적이었으며, 안정된 정상 심장 리듬으로 유지되면 장기 생존이 양호하지만, 심방세동이 지속하는 경우는 2년 사망률이 80% 이상으로 보고되었다.²⁷⁸ 심방부정맥이 있으면 뇌졸중 등의 색전증을 예방하기 위해 경구용 비타민 K 길항제 또는 새로운 경구용 항응고제를 사용을 고려해야 하고, 약물치료에 불응성인 경우에는 전기적 동율동전환술과 고주파전극도자절제술 모두가 효과적인 것으로 알려져 있다.²⁸⁰

요약하면, 안정적인 동성 리듬의 유지는 폐동맥고혈압 환자의 중요한 치료 목표다. 따라서, 비록 효과에 대한 구체적인 연구결과가 부족하더라도 안정된 동성 리듬 유지를 위해 경구 아미오다론과 같이 심근 수축력 감소 효과가 없는 부정맥 약물을 예방적으로 사용하는 것도 고려할 수 있다.

5.3.10.2 객혈

객혈은 잘 알려진 폐고혈압의 합병증이다. 유전폐동맥고혈압, 선천심장병 및 만성혈전색전폐고혈압과 같은 특정 유형의 폐고혈압에

서 더 자주 나타난다. 객혈의 정도는 경증부터 급사까지 이르는 중증까지 다양하며, 유병률도 1%에서 6%까지 다양하게 보고가 되었다.²⁸¹ 중증 객혈의 경우 기관지동맥색전술을 응급으로 시행하는 것이 필요하고, 경증 또는 중등도의 객혈이 자주 발생하는 경우 선택적으로 시술을 시행할 수 있다. 객혈이 발생하는 환자에서 항응고제 치료는 금기이다.

5.3.10.3 물리적 합병증

폐동맥고혈압 환자의 물리적 합병증은 폐동맥의 점진적 팽창과 관련이 있으며, 폐동맥동맥류, 파열 및 박리, 좌주간부 관상동맥, 폐정맥, 주기관지, 되돌이후두신경과 같은 흉곽 내 구조물의 압박 등이 발생한다.²⁸²⁻²⁸⁴ 증상과 징후는 특이적이지 않으며 가슴 통증, 호흡곤란, 국소적 폐부종, 급사 등 물리적 합병증의 종류에 따라 다양하다. 조영증강 고해상도 CT검사는 물리적인 합병증을 확인하는데 가장 유용한 검사 방법이다. 현재 추천되는 폐고혈압의 진단검사에 물리적 합병증을 확인할 수 있는 폐혈관 CT검사가 일반적으로 포함되지 않기 때문에 심초음파검사에서 폐동맥이 45 mm 이상 확장되어 있거나,²⁸⁵ 설명되지 않는 물리적 합병증에 의한 의심 증상이 있으면 적합한 CT검사를 시행하여야 한다. 폐동맥동맥류, 가성동맥류, 박리 등 합병증의 치료 방법 또한 확립되어 있지 않다.^{282, 283}

폐고혈압이 있는 상태에서 물리적 합병증에 대한 수술적 치료의 적응증과 결과는 잘 알려지지 않았으며 예상되는 위험도 매우 높다. 경피적 스텐트 시술도 주폐동맥이 소엽 폐동맥으로 바로 분비되기 때문에 스텐트를 지지할 정상혈관부위가 마땅치 않은 기술적 문제에 부딪히는 경우가 많다. 가능한 대안은 폐 혹은 심장-폐이식술이지만, 이 방법은 공여자가 있어야 하므로, 수술이나 경피적 시술은 물리적 합병증이 만성적으로 안정화된 환자에게만 적용할 수 있다.

좌주간부 관상동맥의 압박을 예측하는 지표 중에 가장 중요한 것은 폐동맥의 크기가 40 mm 이상이었고,²⁸⁶ 폐동맥이 심초음파검사

에서 40 mm 이상 확장된 환자 60명에서 조영증강 CT검사를 전향적으로 시행한 결과 35%에서 물리적 합병증이 발견되었다. 좌주간부 관상동맥의 압박이 20명으로 가장 많았고, 주기관지 압박이 3명이었다. 물리적 합병증이 발견된 환자의 폐동맥은 그렇지 않은 환자에 비해 팽창의 정도가 더 심했다(59.4 ± 13.0 mm vs. 42.4 ± 7.0 mm, $P < 0.001$). 또한, 합병증 유무를 확인하기 위해서는 통상적인 단면(axial) 영상보다 좌주간부 관상동맥을 잘 볼 수 있는 영상을 추가로 재구성해 확인하는 것이 필요하다.²⁸⁷ 좌주간부 관상동맥 압박 환자의 경우, 경피적 관상동맥 스텐트 시술을 통해 비교적 안전하게 치료할 수 있다.^{286, 288}

5.3.11 완화의료와 윤리적 문제

폐고혈압의 임상 경과는 급격한 악화 및 완화가 반복되며 전반적으로 서서히 나빠지는 양상을 띤다. 심부전이 진행하면서 갑자기 또는 서서히 사망에 이를 수 있기 때문에 언제 환자가 사망할지 정확히 예측하는 것은 어렵다. 환자를 담당하는 의료진은 예후에 지나치게 낙관적인 경향이 있으며 환자가 무엇을 원하는지 정확히 이해하지 못하는 경우가 많다.

환자와의 민감한 문제에 대한 개방적인 의사소통은 환자의 두려움, 걱정, 바람에 대한 진전된 계획수립과 협의를 가능하게 하며 최선을 치료를 제공하는 데 필수적이다. 진단이 처음 내려졌을 때 환자와 예후에 대해서도 의견을 나누어야 한다. 환자들은 종종 폐고혈압에서 심폐소생술의 결과가 좋지 않다는 것을 이해하고 연명의료 중지를 원할 수 있다. 이러한 과정을 통해 환자가 삶의 마지막을 의료기관이 아닌 원하는 곳에서 맞이할 가능성이 높아질 수 있다.

폐고혈압은 삶을 제한하는 심각한 질병이다. 다학제 팀은 생의 말기를 향해 가는 환자에게 필요한 것이 무엇인지 자주 확인해서 불필요한 약을 끊고 고통스러운 증상을 조절하고 적절한 약을 처방하는

데 주의를 기울여야 한다. 심리적, 사회적, 정신적 지원의 필요성도 명확하다. 필요할 경우 전문 완화의료 서비스에 의뢰하는 적극적인 치료 계획이 수립되어야 한다.

VI

특정 폐(동맥)
고혈압 질환군

6. 특정 폐(동맥)고혈압 질환군

6.1 소아 폐(동맥)고혈압

폐고혈압은 신생아부터 성인까지 다양한 연령대에서 발병할 수 있다. 소아 폐고혈압은 출생 전 폐고혈압을 일으키는 원인과 출생 후 폐 발달과정에서 폐실질 및 혈관 이상 등을 포함하여 성인 폐고혈압에서 찾아볼 수 없는 몇 가지 독특한 특징을 가지고 있다.²⁸⁹ 에포프로스테놀이 개발되기 이전 소아 폐고혈압의 평균 생존율은 성인의 2.8년에 비해 10개월로 더 나빴으나, 새로운 표적 치료법들이 개발되면서 결과가 상당 부분 개선되었다.^{290, 291}

최근의 등록연구 자료를 통해 소아 폐고혈압의 유병률과 발병률을 추정해볼 수 있다. 네덜란드의 경우 특발폐동맥고혈압 발병률과 유병률은 소아 인구 100만 명당 각각 0.7명, 4.4명이다.²⁹² 영국도 유사한 통계를 보여, 특발폐동맥고혈압의 발병률은 인구 100만 명당 0.48명, 유병률은 100만 명당 2.1명이다.²⁹³ 소아를 포함하는²⁹¹ 또는 소아만을 대상으로 한^{294, 295} 대규모 국가 단위 등록연구 결과 성인의 폐고혈압과는 달리 소아는 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압 및 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압이 가장 흔한 원인임이 확인되었다. 그러나, 소아에서도 호흡기 질환과 관련된 폐고혈압이 주요 원인이라는 보고도 있어 기존의 조사가 이를 충분히 반영하지 못했을 가능성도 있다.²⁹⁴

2009년 WHO 폐고혈압 심포지엄에서 제안된 분류는 소아에서의 폐고혈압 원인을 대다수 포함하고 있지만, 소아에서의 폐고혈압의 발생원인에 대해 충분하게 설명하였다고 할 수는 없다. 2011년 파나마에서 열린 폐혈관 연구소(pulmonary vascular research institute; PVRI) 소아 위원회에서는 소아 폐고혈압의 10가지 세부 분류를 제시하였다.²⁹⁶ 2013년 WHO 폐고혈압 니스 심포지엄에서 제안된 분류에서는 선천 및 후천적인 좌측 심장 유입/유출로 폐쇄와 부분적 폐고혈압과 같은 소아에게 특이적인 새로운 질병군과 병인들을 포함하였다.²⁹⁰ 해당 내용을 반영해 2015년 ESC/ERS 진료지침과 본 진료지침의 소아 폐고혈압 분류도 폐동맥고혈압 및 발달폐질환과 관련한 선천적 전신→폐 단락(표 5)에 따른 임상적 해부-병리생리학적 분류(표 4)를 채택하고 있다.

신생아의 지속적 폐고혈압은 폐동맥고혈압으로 분류되지만, 대부분의 경우 더욱 일시적인 임상경과(표 4)를 가진 특정한 질환으로 간주하기 때문에 폐동맥고혈압 내에 별도의 군으로 분류하였다.

6.1.1 정의 및 진단

소아에서의 폐고혈압은 성인과 동일하게 평균 폐동맥압 ≥ 25 mmHg인 상태로 정의하고 있다. 태아기 때 전신 혈압과 동일했던 폐동맥압이 출생 직후부터는 급격하게 떨어지는 과도기를 거쳐서 생후 2~3개월 이후부터는 성인과 동일한 수준을 유지하기 때문에 생후 3개월 이후의 소아에서는 성인과 동일한 압력 기준을 적용해도 큰 무리가 없다.²⁹⁷

호흡곤란, 피로와 발육 장애가 흔한 증상이고, 실신이 좀 더 흔하다. 명확한 우심실부전은 늦게 발생한다. 소아는 우심실부전이 발생하기 전이라도 돌연사로 사망할 수 있다.^{291, 294} 특발폐동맥고혈압으로 확진하기 전에 일부 드문 원인을 배제하는 특정 검사들이 추가로 필요하다.²⁹¹ 임신, 분만, 산후 상태 등을 포함해 가족력과 병력을 철

저히 조사하는 것이 진단에 필수적이다.²⁹⁸ 확진은 심도자술에 의해 이루어지며, 혈관반응성검사를 시행해야 한다. 최근 보고에 따르면 성인에 비해 소아에서 심도자술 시행에 따른 위험성이 높는데, 특히 1세 미만의 어린 환아와 안정 시 호흡곤란이 있는 경우 위험도가 높다. 따라서, 심도자술은 전문센터에서 시행되는 것이 권고된다.²⁹⁸ 성인 진단 알고리즘의 일반적인 절차(그림 1)는 관련 질환의 발병 빈도 차이를 고려해 일부 조정이 필요하기도 하지만 소아에게도 적용될 수 있다.²⁹⁰

성인에서와 마찬가지로 우심실부전의 임상적 증거, 증상의 진행, WHO 기능등급 III/IV단계 및 BNP/NT-proBNP 수치 상승을 보이는 환자는 사망 위험이 높다. 발육 장애, 평균 폐동맥압:전신동맥압 비율, 우심방압 > 10 mmHg, 폐혈관저항 지수 > 20 WU/m²와 같은 혈액학적 지표를 보이는 경우 사망 위험이 높지만, 6분 보행거리는 예후와 관련이 없다.

6.1.2 치료

성인과 달리 소아에서 무작위 연구는 부족하여 강력한 권고를 담은 진료지침을 제시하는 데 어려움이 있다.^{299, 300} 성인과 유사한 치료 알고리즘(그림 2)이 권고되며 위험 요인 확인과 위험도 분류도 필요하다.²⁹⁰ 칼슘통로차단제는 혈관반응성검사 양성인 환자에서 사용되는데 일부 환자에서 장기 치료 시에 실패할 수 있으므로 면밀한 추적 관찰이 필요하다.

에포프로스테놀의 적응증은 성인에서와 유사하다. 최적 용량은 환자마다 다양하므로 개개인에게 맞는 조정이 필요하다.^{301, 302} 피하주입 트레프로스티닐 뿐만 아니라, 정맥주입 일로프로스트와 트레프로스티닐의 사용 결과도 보고된 바 있다.³⁰³ 경구용 베라프로스트는 우리나라를 포함한 일부 국가에서는 사용되고 있으나, 장기간의 효과 입증에 충분하지 않다는 문제점이 있다. 흡입형 일로프로스트는 협

조가 어려운 소아의 특성상 사용하기 어려우나 몇몇 보고에서는 효과를 보여 주로 다른 치료법들과 함께 병용치료로 사용된다.³⁰⁴

보센탄의 약물 역동학은 두 개의 연구에서 평가된 바 있다.^{305, 306} 여러 연구에서 1년 생존율은 약 80~90%로 성인과 유사한 긍정적인 결과를 보고하였다.³⁰⁶ 유럽에서는 소아 제형이 별도로 사용 가능하다.³⁰⁷ 암브리센탄의 데이터는 소아에서 거의 없으며 계속 연구 중이다.

실테나필은 유럽에서 1~17세 소아에서 사용을 승인받았다.³⁰⁸ 그러나, 소아에게 고용량(8~20 kg 체중에서 1회 > 10 mg, 20 kg 이상 체중에서 1회 > 20 mg, 유아에서 1회 > 1 mg/kg)을 일일 3회 투여하는 경우 사망률이 증가한다는 보고가 있어 주의가 필요하다.³⁰⁹ 타다라필의 연구 결과 역시 효능을 보여주었는데,³¹⁰ 현재 소아에서 적정 용량을 결정하기 위한 임상 시험이 진행 중이다.

아직 근거가 충분하지는 않지만, 소아 환자에서도 병용요법을 사용하는 비율이 증가하고 있다.³¹¹

우심장의 압력을 낮추기 위한 중재 시술이나 수술적 방법으로 심방중격절개술,³¹² 동맥관개존증 경우의 도관스텐트(ductal stent)³¹³와 수술적 포츠단락술(Potts shunt: 폐동맥고혈압이 심할 경우 좌측폐동맥과 대동맥 사이에 단락을 만드는 수술)³¹⁴이 있다. 경피적 도자를 통한 포츠단락술 방식도 고려할 수 있다.³¹⁵ 폐이식도 소아 폐고혈압 환자에서 중요한 치료 선택 중 하나이다.

치료 시 구체적인 목표를 설정하여야 한다. 이러한 목표는 소아에서 규정된 위험인자를 기준으로 설정되며 대규모 코호트 연구에서 검증이 필요하다.²⁹⁰ 최근 호흡곤란의 기능등급, TAPSE, NT-proBNP가 치료 목표로 인정되고 있다.³¹⁶

소아 폐고혈압의 권고사항은 표 23에 요약하였다.

표 23. 소아 폐고혈압을 위한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
소아 폐고혈압 환자에게 진단과 특정 병인의 확정을 위해 폐고혈압 진단 알고리즘에 따른 검사가 필요하다. ^{290, 298}	I	C
소아 폐고혈압 환자 치료를 위해 폐동맥고혈압 전문치료 알고리즘을 적용하는 것이 필요하다. ²⁹⁰	I	C
소아 폐고혈압 환자에게 병용요법을 고려해야 한다. ^{303, 306, 310}	IIa	C
소아에서의 특정한 위험도 결정 요인들을 고려해야 한다. ^{290, 316, 308}	IIa	C

6.2 성인 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압

성인 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압은 폐고혈압 임상 분류(표 4) 1군에 속하며, 여러 이질적인 환자군을 통칭한다. 이로 인해 성인 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 특징별로 분류한 세부 임상 분류(표 5) 및 해부학적-병태생리학적 분류를 추가로 사용한다.^{13, 317} 종종, 동맥관개존증, 정맥동형 심방중격결손 또는 부분 폐정맥환류이상과 같은 일부 선천기형들에 대한 진단이 안 되어서 특발폐동맥고혈압으로 잘못 진단하는 경우가 있다. 따라서 이러한 선천적 기형들의 유무를 염두에 두고 검사를 시행하여야 한다.

성인 선천심장병에서 폐동맥고혈압 유병률을 평가하기 위한 연구들은 많지 않지만, 유럽의 경우 5~10%로 보고되고 있다.³¹⁸ 전신(좌)→폐(우) 단락으로 인해 혈류 및 압력의 증가에 지속해서 노출된 폐혈관의 경우 다른 원인에 의한 폐동맥고혈압과 동일한 양상의 전형적인 폐쇄폐동맥 병리소견을 보이며 이는 폐혈관 저항의 증가로 이어진다. 만약, 폐혈관저항이 전신혈관저항 이상으로 증가하는 경우 결손 부위를 통한 혈류는 좌→우에서 우→좌 방향으로 역전되게 된다(아이젠멩거 증후군).³¹⁹

6.2.1 진단

표 5에서와같이, 성인 폐동맥고혈압 환자의 임상 증상과 차이가 있을 수 있다. 아이젠멩거 증후군은 여러 신체 장기의 장애이며, 성인 선천심장병과 관련된 가장 중증 폐동맥고혈압의 임상 형태이다. 아이젠멩거 증후군의 징후와 증상은 폐고혈압, 낮은 동맥 산소포화도, 이차적 적혈구증가증, 혈소판감소증, 때때로 백혈구감소증을 포함하는 혈액학적 변화에 기인한다. 호흡곤란, 피로, 실신과 같은 증상이 발생한다. 단락 혈류의 역전이 없는(좌→우 방향) 성인 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서도 경증-중등도의 청색증과 적혈구증가증이 나타날 수 있다.

아이젠멩거 증후군 환자에서는 객혈, 뇌혈관장애, 뇌농양, 응고장애 및 돌연사도 발생할 수 있다. 아이젠멩거 증후군을 가진 환자의 기대수명은 정상인에 비해 짧지만, 일부는 60대까지도 생존한다.³²⁰ 약물치료에 반응하지 않아 폐 또는 심폐이식을 위해 등재된 환자의 경우에도 3년 생존율은 77%로, 치료받지 않은 특발폐동맥고혈압의 생존율 35%에 비해 훨씬 높았다.³²¹ 선천심장병과 관련한 폐동맥고혈압의 다양한 임상 형태에 대한 연구 결과에 따르면(표 5) 아이젠멩거 증후군 환자 또는 단락혈류의 역전이 없는 좌→우 방향 혈류가 주된 환자에 비해, 결손 교정 후 발생한 폐동맥고혈압 환자 또는 폐동맥고혈압에서 작은 크기의 동반 결손이 함께 발견된 환자군이 생존율이 가장 나쁘다.³²² 우심실이 출생 시 주된 심실이고 출생 후에 좌심실이 주된 심실로 바뀌는 리모델링 과정이 정상적이지만, 아이젠멩거 증후군 환자에서는 이러한 과정이 없이 우심실이 비대해진 상태로 유지되기 때문에 우심실 기능이 잘 유지되고 따라서 다른 폐동맥고혈압 임상군에 비해 생존율이 높은 것으로 추정된다.³²³ 또한, 단락 혈류가 역전되어 우→좌 단락이 발생하면 저산소증과 청색증이 발생하기는 하나 우→좌 단락에 의해 우심실 부하가 감소하고, 좌심실은 혈액량이 증가하여 심박출량을 유지할 수 있게 된다(심방중격결개술 시

행 후 상태와 유사).

모든 선천심장병 환자 중 아이젠멩거 증후군 환자에서 운동 능력의 저하가 가장 심하게 나타난다.^{322, 324} 선천심장병 환자도 또한 좌심장질환으로 인한 폐고혈압(2군, 표 4)이나, 동반 폐질환으로 인한 폐고혈압(3군, 표 4)이 발생할 수 있다. 6.1.1장에서 언급하였듯이 이럴 때는 종합적인 진단 검사가 필요하다.

6.2.2 치료

전신(좌)→폐(우)로의 혈류가 단락을 통한 주된 혈류일 때 수술적 치료를 고려할 수 있다(표 5). 약물치료 전 폐혈관저항을 주된 기준으로 단락 폐쇄 치료 여부를 결정한다(표 24).³²⁵⁻³²⁷ 추가적인 기준으로 결손의 형태, 나이, 폐혈관저항:전신혈관저항 비율(Rp:Rs), 폐혈류:전신혈류 비율(Qp:Qs) 비율 등을 고려한다.³²⁸ 혈관반응성검사, 결손 부 폐쇄검사 또는 폐생검의 임상적 유용성은 입증된 바 없다.³²⁸ 수술 혹은 경피적 중재 시술은 아이젠멩거 증후군 환자에서 금기이며, 다른 원인에 의해 발생한 폐동맥고혈압 환자에서 동반된 작은 결손에도 유용하지 않다.

선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압 환자, 특히 아이젠멩거 증후군을 대상으로 하는 치료 전략은 명확한 근거보다는 전문가의 임상적 경험에 기초한 것이다.^{317,319}

선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압도 전문센터에서 치료되어야 하며, 환자 교육, 행동 교정 및 잠재적 위험인자에 대한 인지 교육은 또한, 환자 관리에서 중요한 부분이다.

선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 탈수, 폐 감염, 높은 고도, 전신 마취를 필요로 하는 비심장 수술 등 다양한 상황에서 악화할 수 있다. 격렬한 운동은 피하는 것이 좋으나, 가벼운 활동은 도움이 된다. 임신은 산모와 태아 모두에게 매우 높은 위험을 동반하므로 피해야 하며, 효율적인 피임이 필수적이다. 앤도텔린 수용체 길항제를

복용하는 환자에서는 엔도텔린 수용체 길항제와 프로게스테론 화합물과의 상호 작용을 고려해 콘돔과 같은 장벽피임법에 더해 다른 효과적인 피임법을 추가한 이중 피임을 권장한다.

장기간의 자가 산소 요법이 생존율을 향상하지 못하지만, 밤에만 산소를 사용하더라도 증상은 개선될 수 있다.¹⁷⁷ 따라서, 동맥 산소포화도를 지속해서 높게 유지하고, 증상을 감소시키기 위해 보조적인 산소 요법이 권고된다.

아이젠멩거 증후군 환자는 폐동맥 내 혈전이 생성되거나 뇌졸중 발생이 증가하지만, 출혈과 객혈의 위험도 역시 증가하기 때문에 경구용 항응고제 치료에 대해서는 논란의 여지가 있다.³²⁹ 따라서, 경구용 항응고제 치료는 폐동맥 내 혈전과 심부전 징후가 있고 객혈이 없거나 경미한 환자에서 고려해볼 수 있다.³²⁹

이차적 적혈구증가증은 적절한 산소 이송과 전달에 도움이 되기 때문에 무조건적인 사혈은 피해야 한다. 혈액의 점도가 과다하게 증가(헤마토크릿 > 65%)되고 이로 인한 증상을 보인다면 동일한 양의 수액을 투여하면서 사혈을 시행한다. 철분 부족은 반드시 교정해야 한다.

아이젠멩거 증후군 환자에서 칼슘통로차단제의 사용을 뒷받침하는 연구 결과는 없으며, 칼슘통로차단제의 경험적인 사용은 피해야 한다.

아이젠멩거 증후군에서 보센탄은 무작위 대조군 연구를 통해 WHO 기능등급 III단계 환자에서 투약 16주 후의 6분 보행거리의 개선과 폐혈관저항의 감소 효과를 입증하였다. 운동능력과 환자의 삶의 질 측면에서도 보센탄의 유의한 효과는 입증되었으나, 사망률에 대한 효과는 불분명하다.²³¹ 장기(40주) 추적 관찰연구에서도 지속적인 개선 효과가 확인되었다.³³⁰

다른 엔도텔린 수용체 길항제³³¹와 포스포디에스테라제-5 억제제인 실데나필³²²과 타다라필³³² 또한 선천심장병과 관련된 폐동맥고혈압 환자 및 아이젠멩거 증후군 환자에서 기능적 및 혈액학적인 호전

효과가 확인되었다. 아이젠멩거 증후군 환자에서 정맥주입 에포프로스테놀 투약은 중심정맥관의 사용으로 인해 색전증과 패혈증의 위험을 높일 수 있다는 우려에도 불구하고 혈액학적 인자들 및 운동능력의 호전 효과가 확인되었다.²³⁴

병용요법에 관해서도 몇 가지 연구 결과가 있으며, 이론적 근거는 특발폐동맥고혈압과 동일하다.^{217, 322} 수술 가능 기준을 충족시키기 위해 결손 교정 치료가 가능한 ‘전신(좌)→폐(우)’ 단락 폐동맥고혈압 환자(표 24)에서 먼저 폐동맥고혈압 치료제를 일정 기간 사용 후 우심도자술을 시행하는 방식을 뒷받침하는 연구 결과는 없다.

표 24. 전신→폐 단락을 가진 선천심장병의 교정 권고사항

권고사항			권고 수준	근거 수준
폐혈관저항지수 ($WU \times m^2$)	폐혈관저항 (WU)	교정 여부 ³²⁵		
< 4	< 2.3	예	IIa	C
> 8	> 4.6	아니오	IIa	C
4~8	2.3~4.6	전문기관에서 환자 평가	IIa	C

심장-페이식 또는 페이식과 함께 심장 수술을 시행하는 것은 의학 적 치료에 반응하지 않는 경우에 선택될 수 있으나, 공여자 부족이 문제이다. 심장-페이식 후의 단기 및 장기 생존율은 다른 폐동맥고혈압 유형들과 비슷하다. 아이젠멩거 증후군 환자는 비교적 오랫동안 생존할 수 있기 때문에, 환자를 언제 이식 대기자로 등록해야 하는지에 대한 결정이 어렵다.³¹⁷

아이젠멩거 증후군 관련 폐동맥고혈압의 권고사항은 표 25에 요약하였다.

표 25. 아이젠멩거 증후군 관련 폐동맥고혈압을 위한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
보센탄은 WHO-FC III인 아이젠멩거 증후군 환자에게 권고된다. ^{231, 330}	I	C
다른 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제-5억제제 및 프로스타노이드 치료도 아이젠멩거 증후군 환자에게 고려되어야 한다. ^{234, 322, 331, 332}	IIa	C
유익한 객혈이 없는 경우, 경구용 항응고제 치료를 폐동맥 혈전증이나 심부전의 징후가 있는 환자에게 고려할 수 있다.	IIa	C
동맥 산소포화도를 증가시키고 증상을 감소시키기 위해 보조 산소치료가 필요하다. ¹⁷⁷	IIa	C
과다 점도의 증상이 있다면(일반적으로 헤마토크릿 > 65%일 경우) 사혈과 함께 같은 양의 수액을 투여하는 것이 필요하다. ¹⁸⁹	IIa	C
혈장 철 농도가 낮은 환자에게 보충 철분 치료의 사용을 고려할 수 있다. ¹⁸¹	IIa	C
아이젠멩거 증후군 환자에게 병용 약물치료를 고려할 수 있다. ^{217, 322}	IIa	C
아이젠멩거 증후군 환자에게 칼슘통로차단제 치료는 권고되지 않는다. ¹⁹⁸	III	C

6.3 결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압

폐동맥고혈압은 전신경화증, 전신홍반루푸스, 혼합 결합조직병, 연관성이 떨어지지만 류마티스관절염, 피부근염 및 쇼그렌 증후군과 같은 결합조직병들의 잘 알려진 합병증 중 하나이다.³³³⁻³³⁷ 결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압은 서구는 물론 국내에서도 특별폐동맥고혈압에 이어 두 번째로 가장 많은 유형의 폐동맥고혈압이다.^{8, 11} 전신경화증, 특히 침범 부위가 제한된(limited) 변이형에서 결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압이 주로 나타난다고 외국에서 보고되고 있다.

아시아 및 우리나라에서는 전신홍반루푸스가 더 흔한 폐동맥고혈압의 원인이다.^{12, 333, 337} 비록 우심도자술이 아닌 심초음파검사를 통해 진단한 한계는 있으나, 국내에서 보고된 결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압은 174명으로 환자 중 61명(35.1%)이 전신홍반루푸스와, 50명(28.7%)이 전신경화증과 연관되어 나타났다.³³⁸

대규모 코호트 연구를 통해 전신경화증 환자 중 혈액학적으로 입증된 모세혈관전 폐고혈압의 유병률은 5~12%로 알려져 있다.^{333, 339-341} 이들 환자에서, 폐고혈압은 간질폐질환과 관련되어 발생하거나 폐혈관질환 단독의 결과로 발생할 수 있으며, 모세혈관전 세동맥과 모세혈관 후 정맥을 침범할 수 있다.^{335, 342} 또한, 좌심장질환으로 인한 2군 폐정맥 고혈압도 발견될 수 있다.^{79, 335, 343} 따라서, 질병의 다면적인 성격을 고려해 발생에 있어 어떤 기전이 주로 작용한 것인지 결정하는 것이 치료 방법을 결정하기 위해 필수적이다.

6.3.1 진단

특발폐동맥고혈압에 비해 결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압 환자들은 주로 여성이며(여성:남성 = 4:1), 나이가 많고(진단 시 평균 나이 60세), 동반 질환(간질폐질환, 좌심장질환, 등)이 나타날 수 있으며, 생존 시간은 더 짧다.^{335, 340, 344-346} 특발폐동맥고혈압과 비교할 때 전신경화증과 관련된 폐동맥고혈압은 보정 전 사망 위험이 2.9배 더 높지만, 임상 사건의 예측 변수는 특발폐동맥고혈압과 유사하다.³⁴⁶ 증상 및 발현양상은 특발폐동맥고혈압과 매우 유사하므로 특발폐동맥고혈압이 의심되는 환자에서 면역학적 선별검사를 통해 자가면역질환의 존재 여부를 확인하는 것이 필요하다. 고해상도 컴퓨터단층촬영은 간질폐질환 및 폐정맥폐쇄질환의 유무를 평가하는 데 도움이 된다.^{335, 342, 347} 전신경화증과 관련된 폐동맥고혈압에서는 일산화탄소폐확산능 감소만 나타나는 경우도 빈번하다.^{334, 348} 증상이 없는 전신경화증 환자도 안정 시 심초음파검사를 선별검사로 시행하

는 것이 필요하며, 이후 매년 심초음파검사, 일산화탄소폐확산능 및 생화학적 지표의 추적검사를 시행해야 한다.³³³ 국내에서도 37명의 성인 전신경화증 환자를 포함한 선별검사에서 8명(21.5%)에서 폐고혈압이 의심되었으며(최대 삼첨판역류속도 > 3.0 m/s), 이 중 4명에서 우심도자술을 통해 폐동맥고혈압이 확진되었다.³⁴⁹ 전신경화증 환자를 대상으로 한 전향적 다기관 관찰연구인 DETECT 연구에서 우심도자술을 시행해야 하는 환자를 결정하기 위한 2단계 복합 점수 방식이 제시되었다.³³⁴ 심초음파검사는 다른 자가면역질환자에서 증상이 있는 경우에도 필요하다. 다른 형태의 폐동맥고혈압과 마찬가지로, 자가면역질환과 관련된 폐동맥고혈압이 의심되는 모든 경우에 진단을 확정하고, 중증도를 결정하며, 좌심장질환을 배제하기 위해 우심도자술이 권고된다.

6.3.2 치료

결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압 환자의 치료는 특발폐동맥고혈압의 경우보다 더 복잡하다. 글루코코르티코스테로이드(glucocorticosteroids)와 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)를 병용하는 면역억제치료는 전신홍반루푸스나 혼합 결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서 임상적 호전을 유도할 수 있다.³⁵⁰

결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압 환자의 치료는 특발폐동맥고혈압과 동일한 치료 알고리즘을 따른다(그림 2). 이는 병용 치료를 포함해 폐동맥고혈압 치료제에 대한 승인을 위해 시행되었던 대부분의 주요 무작위 대조군 연구에 결합조직병 환자가 포함되었기 때문이다.

칼슘통로차단제 치료에 의한 장기적인 호전은 1% 미만으로 사용이 권장되지 않으며,¹⁹⁸ 전신경화증에서 경구용 항응고제의 장기적 위험대비 혜택은 출혈의 위험성 증가로 인해 특발폐동맥고혈압에서보다 유리하지 않다.¹⁷⁹

무작위 대조군 연구에 등록된 전신경화증환자만 포함한 세부분석에서 보센탄, 마시텐탄, 실데나필, 리오시구앗 및 피하주입 트레프로스티닐이 양호한 반응을 보였다. 연구 중 일부에서는 결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압의 반응이 특별폐동맥고혈압에서의 반응보다 낮았다.³⁵¹ 전신경화증과 전반적인 미세혈관합병증이 동반된 환자에서 폐동맥고혈압 치료제 선택 시 과거 및 현재에 수치 궤양과 같은 다른 혈관 손상 여부를 반드시 고려해야 한다.

지속적인 정맥주입 에포프로스테놀 치료는 3개월간의 무작위대조군 연구에서 전신경화증과 관련된 폐동맥고혈압 환자의 운동능력, 증상, 혈액학적 개선을 보여주었다.²³³ 그러나, 후향적 연구 분석에서는 정맥주입 에포프로스테놀 치료는 전신경화증과 관련된 폐동맥고혈압 환자보다 특별폐동맥고혈압 환자에서 생존율 개선에 더 나은 효과를 보여주었다. 이것의 원인은 적어도 부분적으로 전신경화증의 심폐 침범과 같은 동반 질환에서 기인할 수 있다.

전신경화증 환자라 해서 폐이식 대상에서 배제되어서는 안 된다.³⁵² 폐이식 적응증 및 금기 사항은 특히 소화기(위식도 역류질환 및 장질환), 심장, 신장, 피부 침범 여부에 초점을 맞추고 전신경화증의 특수한 상황들을 고려해 조율하는 것이 필요하다. 또한, 수술 전, 수술 중, 수술 후 전신경화증 환자 관리를 최적화하기 위해 다학제적 접근 방법이 필요하다.³⁵²

결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압 권고사항은 표 26에 요약하였다.

표 26. 결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 특별폐동맥고혈압 환자와 동일한 치료 알고리즘을 적용한다. ³³⁹	I	C
안정 시 심초음파검사가 증상이 없는 전신경화증 환자에게 선별 검사로 권고되며, 이후 매년 심초음파검사, 일산화탄소폐확산능 및 생화학 지표의 추적검사를 해야 한다. ³³⁹	I	C
결합조직병과 관련된 폐동맥고혈압이 의심되는 모든 경우에는 우심도자술이 권고된다. ^{334, 339}	I	C
경구용 항응고제는 개별 환자별로 고려되어야 하며 혈전 유발 소인이 있으면 처방할 수 있다. ^{179, 350}	IIb	C

6.4 간문맥고혈압과 관련된 폐동맥고혈압

간문맥고혈압과 관련된 폐동맥고혈압은 흔히 문맥폐고혈압(portopulmonary hypertension; PoPH)으로 부른다. 해당 질환을 비정상적인 폐혈관의 확장과 저산소증을 특징으로 하는 간 폐 증후군과 혼동해서는 안 된다.³⁵³ 그러나, 두 질환 간에 중복되는 부분이 발생할 수 있다.³⁵⁴ 질환명이 암시하듯이, 문맥폐고혈압은 간질환의 존재와 반드시 관련된 것은 아니지만, 간문맥고혈압의 존재를 전제로 한다. 그러나, 간경변을 동반한 간질환이 문맥고혈압의 가장 흔한 원인이므로 간경변 환자에서 문맥폐고혈압이 가장 자주 발생한다. 간문맥고혈압이 있는 환자의 약 1~5%에서 폐동맥고혈압으로 발전하며,³⁵⁵ 폐동맥고혈압 발병 여부는 간질환의 병인 및 간 기능 손상과는 무관한 것으로 알려져 있다.³⁵⁶ 일부 유전적 위험인자가 규명되었으나,³⁵⁷ 간문맥고혈압과 폐고혈압의 병인론적인 연결고리는 명확하지 않다.

6.4.1 진단

일반적으로, 문맥폐고혈압의 징후와 증상은 대부분의 다른 유형의 폐동맥고혈압과 유사하거나 동일하며, 점진적인 운동성 호흡곤란이 주된 증상이다. 기저 간질환의 존재와 중증도로 인해 문맥폐고혈압의 임상 증상이 가려질 수 있다. 진단을 위한 평가는 다른 유형의 폐고혈압에서의 권고사항을 따르며, 간문맥고혈압과 폐고혈압이 같이 있다는 것이 반드시 문맥폐고혈압을 의미하는 것은 아니다.³⁵⁵ 폐질환, 좌심장질환 또는 만성혈전색전증을 포함한 폐고혈압의 잠재적 원인, 질병의 중증도, 혈액학적 상태를 평가하려면 우심도자술을 포함한 모든 진단적 검사가 필요하다. 문맥폐고혈압 환자는 전반적으로 특별폐동맥고혈압 환자에 비해 심박출량지수가 높고, 폐혈관저항이 낮은 경향이 있으나,³⁵⁸ 그 범위가 넓어 특별폐동맥고혈압 환자와 상당 부분 겹친다.

6.4.2 치료

문맥폐고혈압 환자의 사망 위험은 적어도 특별폐동맥고혈압만큼 높으므로,^{358, 359} 이러한 환자들은 폐동맥고혈압 및 간질환 모두를 치료할 수 있는 전문센터로 의뢰하는 것이 필요하다. 일반적으로, 치료는 다른 폐동맥고혈압 유형의 일반적인 규칙을 따르지만 중요한 몇몇 추가 고려사항들이 있다. 문맥폐고혈압 환자의 상당수는 출혈의 위험이 높으며, 이러한 환자들에게는 항응고제를 권장하지 않는다. 간문맥압을 낮추기 위해 빈번하게 사용되는 베타차단제는 문맥폐고혈압 환자에서는 혈액학적 상태 및 운동 능력을 악화시킬 수 있어 피해야 한다.³⁶⁰ 문맥폐고혈압에 대한 증례보고들에 의하면 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제-5억제제, 구아닐산 고리화효소 자극제 및 프로스타사이클린 유사체들이 이 환자 집단에서 사용될 수 있다.³⁶¹⁻³⁶⁸ 보센탄과 같은 잠재적인 간독성 약물이 포함되며,

이 화합물은 간기능이 심하게 손상된 환자(Child-Pugh 분류 B군과 C군)에서 축적될 수 있다.³⁶⁸ 최신 엔도텔린 수용체 길항제(암브리센탄, 마시텐탄)는 보센탄보다 이론적으로 유리하고, 약물 관련 간독성의 위험이 낮지만^{203, 210, 369} 두 약물 모두 문맥폐고혈압 환자에서 체계적으로 평가되지 않았기 때문에 여전히 주의가 필요하다.

폐고혈압의 존재는 간이식을 시행받는 환자에게 특히 중요하다.³⁷⁰ 높은 심박출량을 갖는 정상 또는 거의 정상의 폐혈관저항을 가진 경증의 폐고혈압은 일반적으로 이식에 잘 견디고, 이식 후에 가역적인 경향이 있다.³⁷¹ 반면, 폐동맥고혈압은 간이식 시 주요 위험인자이다. 메이요 클리닉에서 보고한 바에 의하면 간이식 시 사망률은 평균 폐동맥압 ≥ 50 mmHg인 환자의 경우 100%, 평균 폐동맥압 30~50 mmHg 및 폐혈관저항 ≥ 250 dynes·s·cm⁻⁵인 환자의 경우는 50%였다.³⁷¹ 따라서, 간이식을 위해 평가하는 환자들은 관련된 임상 증상이 없더라도 폐고혈압의 여부를 확인해야 한다. 과거에는, 명확한 폐동맥고혈압 환자에서 간이식은 금기로 고려되었으나, 최근 몇몇 연구 결과는 폐동맥고혈압 약물로 이러한 환자들을 사전 치료 후 간이식을 하는 것이 이식성적을 향상할 수 있다고 보고하고 있다.³⁷²⁻³⁷⁵ 이를 일반화하여 권고하기에는 아직 충분한 증거가 아직 없어서 이식의 결정은 전문센터의 다학제 팀에 의해 이루어져야 한다. 일부 전문센터들은 임선된 환자에 대해 결합한 간-폐 또는 간-심장-폐이식을 시행하기도 한다.³⁷⁶

표 27. 간문맥고혈압과 관련된 폐동맥고혈압에 대한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
증상이 있는 간질환 또는 간문맥고혈압 환자와 모든 간이식 대상자에 대해 폐고혈압 여부를 확인하기 위한 심초음파검사가 필요하다. ³⁵⁵	I	B
간문맥고혈압과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 두 가지 질환에 대해 모두 전문치료가 가능한 의료기관으로 전원하는 것이 필요하다. ³⁵⁵	I	C
간문맥고혈압과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 간질환의 중증도를 고려하여, 다른 형태의 폐동맥고혈압 환자와 동일한 치료 알고리즘을 적용하는 것이 권고된다. ³⁶¹⁻³⁶⁸	I	C
항응고제 치료는 간문맥고혈압과 관련된 폐고혈압 환자에게 권고되지 않는다. ³⁷⁷	III	C
폐동맥고혈압 치료에 잘 반응하는 선별된 환자에게는 간이식을 고려할 수 있다. ³⁷³⁻³⁷⁵	IIb	C
폐동맥고혈압이 중증이고 치료에 잘 조절되지 않는 환자에게 간이식은 금기이다. ³⁷³⁻³⁷⁵	III	C

6.5 사람면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus; HIV) 감염과 관련된 폐동맥고혈압

고활성 항레트로바이러스 치료(highly active anti-retroviral therapy; HAART) 및 기회감염에 대한 적극적인 관리를 통해 사람면역결핍바이러스 감염 환자의 기대수명이 극적으로 증가하였다.^{378, 379} 그 결과, 폐동맥고혈압을 포함해 장기적인 사람면역결핍바이러스 감염과 관련한 다양한 합병증이 증가하였다. HAART를 이용한 최신 치료로 인해 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압의 생존율이 향상되고, 발생률이 감소했을 가능성도 있다.³⁸⁰ 종합하면,

생존율과 발생률에 대한 이러한 영향을 통해 최근 수십 년 동안 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 환자의 유병률은 크게 변하지 않고 있다. 인구 조사에 따르면 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압의 최소 유병률은 0.46%로, HAART 사용을 통해 기대 수명이 증가하기 전의 유병률과 매우 유사하다.³⁸¹ 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압의 병인은 여전히 불명확하다. 이들 환자의 폐혈관의 복잡한 얼기 모양 병리소견(complex plexiform lesions)에서 바이러스 입자가 발견되지 않기 때문에 바이러스 감염에 따른 염증 및 성장 인자의 간접 작용이 소인이 있는 환자에게 방아쇠 역할을 하였음을 시사한다.

6.5.1 진단

사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압의 임상적 증상은 특발폐동맥고혈압과 비슷하다. 진단 당시 대다수의 환자는 뉴욕심장협회 기능등급 III/IV이며 간질환(만성 B형 혹은 C형 간염), 약물이나 독소 노출, 정맥주입 약물 남용으로 인한 폐동맥색전증과 같은 폐동맥고혈압의 다른 위험 요인도 가지고 있을 수 있다. 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 대다수 남성이고, 약물 남용자일 경향이 크다. 동물 연구를 통해 코카인이 사람면역결핍바이러스 감염에 더해 폐동맥병증의 발병에 영향을 미칠 수 있다는 결과가 확인되었다. 유병률이 낮기 때문에 무증상 사람면역결핍바이러스 감염 환자는 폐동맥고혈압의 선별검사를 받을 필요가 없으나, 설명할 수 없는 호흡곤란을 가진 환자에서는 심근염, 심근경색 또는 폐동맥고혈압과 같은 사람면역결핍바이러스 관련 심혈관 합병증을 감지하기 위해서 심초음파검사를 시행해야 한다. 국내 단일기관 연구에서도 무증상 사람면역결핍바이러스 감염 환자 92명을 대상으로 심초음파 선별검사를 시행했을 때 심초음파검사에서 최대 삼첨판 역류속도 > 3.4 m/s인 환자는 한 명도 확인되지 않았다.³⁸² 사람면역

결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 진단과 함께 좌심장질환을 배제하기 위해서는 우심도자술로 확인이 필수적이다.³⁸¹ 폐동맥고혈압은 사람면역결핍바이러스 감염 환자에서 사망의 독립적인 위험 요인이다.

6.5.2 치료

사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 치료는 HAART와 함께 특별폐동맥고혈압 치료에 대한 일반적인 지침을 따른다. 다변량 분석 시 심박출량지수 $> 2.8 \text{ L/min/m}^2$ 및 CD4+림프구 수 $> 200 \text{ cells/mL}$ 는 생존과 관련한 독립적인 예측 변수이다.²³⁶ 항응고제 치료는 출혈 위험 증가, 약물 순응도 문제 및 약물 상호작용으로 인해 일반적으로 권고되지 않는다. 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 급성 혈관반응성검사에 반응이 없으며 따라서 칼슘통로차단제는 사용하지 않는다.¹⁹⁸ 비대조군 연구들에서 프로스타사이클린이 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 환자의 운동 내성, 혈액학 및 증상을 개선할 수 있음을 보여주었다.²²⁹ 투약하는 약제를 공개한 임상 시험을 통해 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서 보센탄의 효능이 입증되었으며, 6분 보행검사와 침습적인 혈액학을 포함하는 모든 효능 지표측정에서 개선이 확인되었다.³⁸³ 암브리센탄을 이용한 무작위 대조군 연구에도 일부 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 증례가 포함되었다.²⁰³ 간기능 장애는 다른 유형의 폐동맥고혈압에서 이전에 보고된 관찰에서와 유사하였다. 다만 이러한 연구의 해석은 표본 규모가 작고 투약하는 약제를 공개한 임상시험 설계의 특성으로 인해 제한이 있다. 실테나필의 경우, 약물 간의 상호작용으로 인해 사람면역결핍바이러스 치료제인 리토나비르(ritonavir)와 사퀴나비르(saquinavir)를 병용 투여하면 용량을 감소시켜야 한다. 일반적으로 사람면역결핍바이러스 감염은 폐이식에 대한 금기증으

로 간주한다. 흥미롭게도 HAART 및 폐동맥고혈압 특이 치료제들로 치료한 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 환자에서 폐동맥고혈압이 완치된 증례들이 보고되었다. 개선된 결과의 근본적인 원인을 이해하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하지만 이는 최선의 치료하에서 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압의 발병률 감소와 함께 환자군의 결과를 개선할 수 있음을 보여준다.

사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압의 권고사항은 표 28에 요약하였다.

표 28. 사람면역결핍바이러스 감염과 관련된 폐동맥고혈압 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
증상이 없는 사람면역결핍바이러스 감염 환자에게 폐고혈압을 확인하기 위한 심초음파검사는 권고되지 않는다. ³⁸¹	III	C
사람면역결핍바이러스감염과 관련된 폐동맥고혈압 환자는 동반 질환과 약물상호작용을 고려하면서 폐동맥고혈압 환자와 동일한 치료 알고리즘을 적용하는 것이 필요하다. ^{203, 379}	IIa	C
항응고제는 효능:위험 비율에 대한 연구 결과가 부족해 권장되지 않는다. ^{179, 379}	III	C

6.6 폐정맥폐쇄질환 및 폐모세혈관혈관종증

폐정맥폐쇄질환(pulmonary venoocclusive disease; PVOD) 및 폐모세혈관혈관종증(pulmonary capillary hemangiomatosis; PCH) 모두 드문 질환이지만, 점차 폐고혈압의 원인 질환으로 인식되고 있다.^{94, 384} 폐모세혈관혈관종증의 병리학적 특징은 폐정맥폐쇄질환 환자의 73%에서 발견되며, 반대로 폐정맥폐쇄질환의 병리학적 특징은

폐모세혈관혈관중증 환자의 80%에서 발견된다.³⁸⁵ 병리학적 특징과 임상적 특성의 유사성 및 폐동맥고혈압 치료로 인한 폐부종의 위험은 이 두 질환이 중첩된다는 것을 시사한다.^{384, 386} 폐모세혈관혈관중증은 별개의 질병보다는 폐정맥폐쇄질환과 인접한 모세혈관 장애로 인한 2차적 혈관증식과정(angioproliferative)이라는 주장도 있다.^{7, 385} 따라서 폐정맥폐쇄질환과 폐모세혈관혈관중증은 병리학적, 유전적 및 임상적 유사성과 폐동맥고혈압과의 차이로 인해 폐동맥고혈압 임상 분류의 특정 하위 그룹으로 함께 분류되었다(표 4).⁷ 해당 질환을 가진 환자의 상당수가 여전히 폐동맥고혈압으로 잘못 분류되고 있기 때문에 폐정맥폐쇄질환 및/또는 폐모세혈관혈관중증의 정확한 발병률은 알 수 없다.³⁷⁴

실제로 특발폐동맥고혈압 환자에서 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관중증의 기준을 충족시키는 경우는 약 10%로 보인다(즉, 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관중증 발병률 및 유병률 최소 추정치는 100만 명당 한 명 미만이다).^{94, 387} 특발폐동맥고혈압과는 대조적으로, 폐정맥폐쇄질환에서는 남성이 많고 예후는 더 나쁜 것으로 보인다.³⁸⁴ 폐정맥폐쇄질환에서 가족 발생이 보고되었지만, *BMPR2* 돌연변이는 거의 발견되지 않았다.^{29, 384, 388} *BMPR2* 돌연변이로 인한 폐동맥고혈압은 상염색체 우성 유전 형질이지만, 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관중증은 열성형질으로 유전되며 *EIF2AK4*의 이중 대립형질변이(biallelic mutations)에 의해 발생한다.²⁹ 폐동맥고혈압과 마찬가지로, 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관중증은 관련 질환(전신경화증, HIV감염 등) 및 약물 또는 독소(사이클로포스파마이드, 미토마이신 등)의 노출 등으로 인한 임상 경과가 악화할 수 있다.

6.6.1 진단

폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관중증은 임상적 의심과 신체검사, 기관지 내시경 검사 및 방사선 소견을 조합함으로써 높은 확률로 발

견될 수 있다.³⁸⁴ 이러한 비침습적 접근법을 통해 위험한 폐조직검사(폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증의 조직학적 진단을 위한 표준 검사법)를 피할 수 있으며, 대부분의 경우 폐조직검사는 이제는 권고되지 않는다.³⁸⁴ 유전 환자의 경우 이중 대립형질의 *EIF2AK4* 돌연변이가 확인되면 조직학적 확인 없이 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증의 진단을 확인하기에 충분하다.^{29, 389} 대부분의 환자는 임상 증상으로 폐동맥고혈압과 구별되지 않는 운동 시 호흡곤란과 피로감을 호소한다.^{384, 387} 신체 진찰에서는 폐동맥고혈압에서 흔하지 않은 곤봉지와 양측 폐 하엽에서 악설음이 청진될 수 있다.³⁸⁴ 또한, 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증 환자가 다른 유형의 폐동맥고혈압에서보다 저산소증이 더 심하고, 일산화탄소폐확산능이 훨씬 낮으며,^{94, 384} 이는 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증의 대표적인 만성간질폐부종과 폐모세혈관 증식과 관련된다.

가슴 X선 검사에서 폐고혈압의 다른 징후 외에 Kerley B lines, 중격동 림프절 확대 및 말초부위의 간질침윤이 나타날 수 있다.^{94, 384} 가슴 고해상도 컴퓨터단층촬영이 진단을 위한 핵심검사이다. 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증을 시사하는 대표적인 소견은 흉막 아래 비후된 중격선과, 중심소엽의 간유리모양 혼탁과 중격동 림프절염이다.^{94, 384} 폐동맥고혈압에서 이 세 가지 소견이 관찰되면 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증에 100% 특이적이며, 66%의 민감도를 나타냈다. 또한, 이러한 소견을 보이는 환자는 폐동맥고혈압 약물치료를 할 때 폐부종의 위험과 밀접한 관련이 있는 것으로 보인다. 폐 관류/환기 스캔 검사는 특발폐동맥고혈압과 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증을 식별하는 데 유용하지 않다.³⁹⁰

폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증은 드러나지 않은 폐포출혈과 관련되어 있기 때문에, 기관지폐포세척을 포함한 기관지 내시경이 진단에 있어 유용하다. 폐동맥고혈압 또는 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증을 가진 19명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 특발폐동맥고혈압과 비교 시 폐정맥폐쇄질환의 8명에서 세포 수가

더 많았고, hemosiderin-laden 대식세포의 비율과 Golde 점수가 높았다.³⁹¹

폐정맥폐쇄질환의 혈액학적 증상은 특발폐동맥고혈압과 유사하다.^{94, 384} 중요한 점은 병리학적 변화가 모세 혈관과 소정맥에서 발생하고, 큰 폐정맥에 영향을 미치지 않기 때문에 폐동맥췌기압은 거의 항상 정상이다.^{94, 384} 혈관반응성검사는 급성 폐부종이 발생할 수 있어 시행하지 않는다.^{94, 384}

6.6.2 치료

폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증을 위한 확립된 약물 치료법은 없다.⁹⁴ 가장 중요한 것은 혈관 확장제, 특히, 정맥주입 에포프로스테놀은 약물로 인한 심각한 폐부종의 위험이 높기 때문에 주의가 필요하다.^{94, 386} 그러나, 동시에 이러한 약물로 치료받은 개별 환자에서 상당한 임상 개선에 대한 보고도 있다.³⁹² 따라서, 고용량 이노제, 산소투여와 함께 에포프로스테놀을 천천히 증량하는 것이 필요하다.³⁹² 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증의 치료는 폐고혈압 관리에 대한 광범위한 경험이 있는 전문센터에서만 시행되어야 하며, 환자들도 위험에 대해 충분히 알고 있어야 한다. 인터페론 알파-2a와 같은 혈관 생성 억제제를 실험적으로 투약하는 것도 고려되고 있지만, 현재까지 권장되는 치료는 아니다.³⁹² 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증에 대한 유일한 치료법은 폐이식이며, 이식 후의 재발에 관한 보고는 없다. 따라서 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증 환자는 진단이 확인된 즉시 이식 평가를 위해 전문센터에 의뢰되어야 한다.³⁹²

폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증을 위한 권고사항은 표 29에 요약하였다.

표 29. 폐정맥폐쇄질환과 폐모세혈관혈관종증 관련 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증을 진단하기 위해서는 임상 소견, 신체검사, 기관지 내시경 및 방사선 소견을 종합해 판단하는 것이 필요하다. ^{94, 384, 391}	I	C
이중대립 유전자 <i>EIF2AK4</i> 돌연변이의 확인은 이를 통해 조직학적 확인 없이 유전폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증을 확인하기 위해 필요하다. ^{29, 389}	I	B
진단이 확인되면 폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증 환자는 이식 가능 여부를 확인하기 위해 즉시 폐이식이 가능한 전문센터로 의뢰해야 한다. ³⁸⁴	I	C
폐정맥폐쇄질환/폐모세혈관혈관종증 환자는 폐동맥고혈압 치료 시 폐부종 발생의 위험이 있으며 따라서 반드시 폐고혈압의 경험 이 풍부한 병원에서 관리되어야 한다. ^{384, 386, 392}	IIa	C

VII

좌심장질환으로
인한 폐고혈압
(폐고혈압 2군)

7. 좌심장질환으로 인한 폐고혈압(폐고혈압 2군)

폐고혈압은 좌심장질환의 흔한 합병증으로(좌심장질환으로 인한 폐고혈압), 기저 질환에 따른 ‘증상’으로 자주 발생하며, 질병의 중증도와 상당 부분 관련이 있다.^{5, 393} 좌심장질환과 관련된 폐고혈압은 심장판막질환과 선천심장병과 같은 좌심장질환에서 합병증으로 발생할 수 있다. 그러나, 좌심장질환으로 인한 폐고혈압은 박출물저하 심부전 또는 박출물보존심부전이 있는 환자에서 가장 흔하게 연구가 이루어져 왔다.^{5, 393} 좌심장질환으로 인해 폐고혈압이 발생하는 경우 증상이 더 심하고, 운동기능의 악화도 더 심하게 나타나며, 예후도 더 나쁘다.^{5, 393, 394} 폐동맥고혈압과 비교했을 때 좌심장질환으로 인한 폐고혈압 환자는 특히, 박출물보존심부전의 경우 나이가 더 많고, 여성이 많고, 동반된 심혈관계 질환의 유병률이 높고,³⁹⁵ 대부분에서 대사증후군의 특징들을 갖는다.³⁹⁶ 심부전 환자에서 좌심장질환으로 인한 폐고혈압의 실제 유병률은 정확히 알려지지 않고 있는데, 이는 대부분의 역학 연구들이 다양한 심초음파 기준을 통해 폐고혈압을 정의하였기 때문이다.^{5, 397} 단일 기관에서 조사된 일부 연구에서 침습적인 혈역학적 데이터가 함께 보고되었다.⁵ 대형 폐고혈압센터에서 수행된 후향적 연구에서 의뢰한 환자의 36%에서 좌심장질환이 폐고혈압의 원인으로 확인되었으며, 그중 55%가 폐전후압력차(transpulmonary pressure gradient; TPG) < 12 mmHg로 단순히 증가한 좌심방압이 전달되어 발생한 ‘수동적’ 폐고혈압이었다.^{162, 398}

폐고혈압은 주로 좌심실 이완기능장애에서 발생하며, 운동으로 인해 승모판역류증이 악화하거나 좌심방 순응도가 감소하면서 더욱 증가한 좌심방압이 폐정맥을 통해 역방향으로 전달되어 발생한다.⁵

상당수 환자에서는 이러한 폐정맥충혈의 기계적인 요인들이 폐혈관 수축, 일산화질소의 이용성 감소, 엔도텔린의 발현증가, 나트륨 이뇨펩티드에 대한 탈감작 등과 함께 혈관 확장 및 혈관 재형성을 유발하는 또 다른 요소를 자극할 수 있다.^{5, 393, 399} 이러한 기전들은 폐모세혈관쇄기압의 과도한 상승에 더해 평균 폐동맥압을 추가로 증가시킴으로써 폐혈관질환, 우심실 압력부하의 증가 및 우심실부전을 유발한다.⁵

폐고혈압의 정의와 전모세혈관 및 후모세혈관폐고혈압의 차이는 우심도자술로 측정된 압력 역치값을 기준으로 한다. 따라서 폐전후압력차, 즉 평균 폐동맥압과 폐모세혈관쇄기압(좌심방압)의 차이를 기준으로 ‘수동적’ 폐고혈압($TPG < 12 \text{ mmHg}$)과 ‘반응성’ 폐고혈압($TPG \geq 12 \text{ mmHg}$)을 구별할 수 있다.¹⁶² 그러나, 이러한 정의와 관련 용어는 질환의 특성을 반영하는 데 충분하지 않으며, 따라서 ‘좌심장질환과 관련된 ‘과도한(out-of-proportion)’ 폐고혈압’이라는 용어도 폐순환에 유의한 변화가 있는 환자군을 규정하는 데 사용되고 있다.^{5, 162}

폐순환에 유의한 변화가 있는 환자군을 정의하기 위해서는 (1) 질병의 표지자가 되고, (2) 폐모세혈관쇄기압과 일회 심박출량의 변화에 따라 좌우되지 않으며, (3) 박동하는 폐순환의 특성을 반영하는 혈액역학적 지표가 가장 바람직하다.^{5, 83} 폐전후압력차는 폐 혈류, 저항 및 좌심실 충만압을 포함하여 평균 폐동맥압을 결정하는 모든 결정인자에 의해 영향을 받는다.^{5, 83, 84} 반면, 수축기 폐동맥압 및 평균 폐동맥압과는 달리 이완기 폐동맥압은 일회 심박출량 하에서도 폐모세혈관쇄기압에 의한 영향이 크지 않다.^{5, 83} 따라서, 이완기폐압력차(diastolic pressure gradient; DPG, 이완기폐동맥압에서 평균 폐모세혈관쇄기압을 빼서 계산)를 측정하는 것이 폐혈관 질환을 판별하는

데 가장 적합한 접근 방법으로 보인다.^{5, 83} 정상인에서는 이완기폐압력차는 1~3 mmHg 범위이며, 심장질환에 대해 평가받는 환자의 경우에도 대부분 5 mmHg 이하로 유지된다.^{5, 83, 400}

심부전 환자의 예후 예측에서 이완기 폐압력차와 폐전후압력차의 역할에 대한 연구 결과가 최근 발표되었다.^{85, 398, 401} 3,107명의 환자를 대상으로 한 단일기관 연구에서 폐전후압력차 > 12 mmHg를 갖는 환자 중에서 이완기 폐압력차 > 7 mmHg인 경우 예후가 더 나쁜 것으로 보고되었다.³⁹⁸ 좌심실박출률이 40% 미만인 환자 463명을 대상으로 한 또 다른 연구에서는 폐혈관저항으로 정의(3 WU 이상)된 폐고혈압이 있는 환자의 사망 위험이 더 높았다($P < 0.01$).⁴⁰⁰ 그러나, 폐전후압력차가 12 mmHg 미만이나 이상에 따라 사망률은 다르지 않았으며,⁸⁵ 따라서 폐전후압력차는 폐혈관저항보다 폐고혈압의 위험도 평가 기준으로서 가치가 낮다. 폐동맥의 순응도 또한 독립적인 예후 지표로 보고되었으며, 폐고혈압이 없는 경우에도 심부전 환자에서 폐동맥의 순응도가 변화된다는 연구 결과도 있다.^{402, 403}

미국에서 심장이식을 받은 25,450명의 환자 중, 22.6%는 폐전후압력차(TPG)가 12 mmHg 이상인 것으로 나타났다.⁸⁵ 그러나, 이러한 특수 상황에서 이완기 폐압력차가 나쁜 예후를 예측할 수 있는지는 다른 연구에서도 확인되지 않았다. 반대로, 또 다른 최근 연구는 비록 연구 방법론에 한계는 있지만, 이완기 폐압력차의 예후적 가치가 부족하다고 보고하였다.⁴⁰⁴ 후향적 연구로 인한 제약점이 있기는 하지만, 이러한 일련의 연구 결과들은 좌심장질환으로 인한 폐고혈압의 예후를 예측할 수 있는 가장 좋은 변수가 무엇인가 하는 문제에 대한 명확한 답을 제시하기 어렵다는 것을 의미한다.

따라서 일반적인 폐고혈압의 정의에 부합하도록 이완기혈압차와 함께 폐혈관저항 기준을 함께 사용하여 좌심장질환으로 인한 폐고혈압의 여러 유형인 국한된 모세혈관후 폐고혈압(isolated post-capillary pulmonary hypertension; Ipc-PH), 복합 모세혈관전후 폐고혈압(combined post-capillary and precapillary pulmonary hypertension; Cpc-PH) 등을 정의하는 것이 필요하다(표 3).

7.1 진단

좌심장질환, 더욱 구체적으로 좌심부전에서의 폐고혈압은 임상적 증상, 특징적인 심초음파검사 소견 및 심전도와 다른 영상 기법을 포함한 단계적 접근 방식을 통해 쉽게 의심할 수 있다. 좌심장질환으로 인한 폐고혈압을 모세혈관전 폐고혈압과 감별할 수 있는 단일 지표는 없지만, 다양한 위험 요인과 소견들이 존재하는 경우(표 30) 좌심장질환으로 인한 폐고혈압을 의심할 수 있다. 폐고혈압은 다른 이유로 설명하기 어려운 증상이나 우심부전의 징후 및 수면무호흡증후군, 만성폐쇄폐질환, 폐색전증 병력 및 폐동맥고혈압의 위험인자 등이 같이 있으면 폐고혈압의 존재를 의심하는 것이 필요하다.

심초음파검사는 좌심장질환과 관련된 폐고혈압의 진단에서 가장 중요한 검사법이나, 박출물보존심부전 환자를 대상으로 한 연구에서 심초음파검사에서 측정된 E/e' 값은 침습적 방법으로 측정한 좌심실충만압이나 폐모세혈관폐기압과 중등도 수준의 관련성이 있으나 심초음파 소견에 전적으로 기반해 폐고혈압을 진단하는 것은 곤란하다.⁴⁰⁵ 좌심장질환이 있는 환자에서 폐고혈압 진단을 위해 심전도 게이팅 컴퓨터단층촬영에서 얻어진 폐동맥의 확장성(distensibility) ($< 18\%$: 민감도 96%, 특이도 73%),⁴⁰⁶ 컴퓨터단층촬영에서 계산한 우심실용적지수($> 90 \text{ mL/m}^2$: 민감도 88%, 특이도 76%)도 사용될 수 있다.⁴⁰⁷

박출물보존심부전 환자에서 좌심장질환으로 인한 폐고혈압 여부를 확인하기 위한 수액 부하검사나 운동 유발검사 방법은 현재 표준화되어 있지 않고, 임상 의에게 명확한 권고사항을 제공하기 위한 정서지도 확립되어 있지 않다. 또한, 폐동맥고혈압 진단을 받은 환자에서도 수액부하 시 폐모세혈관폐기압이 비정상적으로 증가할 수 있다.⁸⁰

표 30. 좌심장질환으로 인한 폐고혈압을 시사하는 주요 소견

임상 증상	심초음파 소견	다른 소견
65세 이상	좌심장 구조적 이상 <ul style="list-style-type: none"> • 승모판, 대동맥판 질환 • 좌심방 확장 (> 4.2 cm) • 심방중격의 우측 편위 • 좌심실 기능장애 • 좌심실 비대 및/또는 좌심실 질량 증가 	심전도 <ul style="list-style-type: none"> • 좌심실 비대 및/또는 좌심방 비대 • 심방조동/심방세동 • 좌각차단 • Q파
좌심부전의 증상	좌심실 충만압 증가를 시사하는 도플러 지표 <ul style="list-style-type: none"> • E/e' 증가 • 승모판 유입혈류 이상 	기타 영상소견 <ul style="list-style-type: none"> • Kerley B lines • 흉막 삼출 • 폐부종 • 좌심방 확장
대사증후군의 소견	아래의 소견들이 없음 <ul style="list-style-type: none"> • 우심실 기능장애 • 폐동맥 혈류 도플러에서 수축기 중기 일시적 혈류감소 (mid-systolic notching) • 심장막삼출 	
심장질환의 병력		
지속적 심방세동		

좌심장질환으로 인한 폐고혈압에서 우심도자술은 될 수 있으면 안정적인 상태에서 계획하여 시행하는 것이 필요하다(표 9).

7.2 치료

좌심장질환으로 인한 폐고혈압 치료의 1차적인 목표는 폐고혈압을 치료하기 위한 특정 조치를 고려하기 전에 기저질환에 대한 전반적인 관리 수준을 향상하는 데 있다. 여기에는 필요에 따라 심장 판막질환의 교정과 수축기능이 저하된 심부전에 대한 적극적인 치료가 포함된다.^{5, 408} 특히, 승모판질환과 관련된 폐고혈압은 승모판질환에 대한 적극적인 치료의 적응증이자 승모판질환 치료를 통해 폐고혈압도 호전된다.⁴⁰⁹ 근거는 제한적이지만 일부 환자는 질산염과 하이드랄라진 같은 비특이적인 혈관 확장제를 통해 증상을 호전시킬 수 있다.^{5, 408} 후향적이고 심초음파로 정의된 폐고혈압 연구라는 한계는 있으나, 폐고혈압을 동반한 박출물 저하 심부전 환자 271명에서 적극적인 심부전 치료를 시행한 후에 165명(61%)에서 폐고혈압이 호전되었고, 폐고혈압이 지속한 군에 비해 폐고혈압이 호전된 군에서 더 좋은 생존율을 보였다.⁴¹⁰ 중증 심부전의 경우 체내 수분 상태를 최적화하는 것이 매우 중요하며, 침습적인 모니터링이 필요할 수 있다.^{5, 411} CHAMPION연구(CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA functional Class III Heart Failure Patients)에서는 증상이 있고 입원의 기왕력이 있는 550명의 심부전 환자에서 우심도자술과 폐동맥압 센서 이식을 받았고, 적극적인 치료를 통해 치료군에서 평균 폐동맥압을 10~25 mmHg로 유지하고자 하였다.⁴¹² 치료군에서 대조군에 비해 6개월째 사망률의 차이는 없었으나($P = 0.23$), 심부전으로 인한 입원을 유의하게 감소시킬 수 있었다($HR = 0.67, P < 0.001$). 또한, 박출물저하 심부전 환자에서 좌심실 보조 장치 삽입을 통해 수술 후 우심부전의 위험을 증가시키지 않으면서, 좌심실 부하를 제거하여 폐동맥압을 낮출 수 있다.^{5, 413, 414}

심혈관질환의 위험요소와 대사증후군을 적극적으로 치료하는 것이 필요하다.^{5, 408} 만성폐쇄폐질환, 수면무호흡증후군 및 폐색전증 등

폐고혈압을 일으킬 수 있는 동반 질환 유무를 확인하고, 치료해야 한다.

이와는 대조적으로, 박출률보존심부전 치료에 대해 근거에 기반한 권고사항은 아직 확립되어 있지 않다.⁴⁰⁸ REDUCE LAP-HF연구(Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure)는 폐혈관저항 < 4 WU, 운동부하 시 폐모세혈관췌기압 ≥ 25 mmHg, 폐모세혈관췌기압-우심방압 ≥ 5 mmHg인 박출률보존심부전 환자에서 인위적으로 심방중격결손을 만든 후 이들의 임상 경과를 관찰하였는데, 1개월째 폐모세혈관췌기압과 평균 폐동맥압이 감소하고, 폐동맥 순응도의 증가 및 폐혈관저항의 유의한 감소가 있었다.⁴¹⁵ 1년 후에도 심방중격결손은 유지되었다. 하지만, 심방중격결손을 통해 유입된 혈류가 우심실의 과부하를 일으켜서 폐고혈압을 악화시킬 수 있는 가능성도 있다.⁴¹⁶

좌심장질환으로 인한 폐고혈압에서 폐동맥고혈압 치료제의 효과는 프로스타노이드, 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제-5 억제제를 사용한 급성 또는 단기 연구를 통해 확인되었으며, 대부분 지속적인 혈역학, 운동능력 및 증상의 개선을 보고했다.^{5, 417} 그러나, 환자 수가 적고, 단일기관 연구, 무작위 선정 절차가 충족되지 않는 등 중요한 방법론적 한계를 가지고 있어 폐동맥고혈압 치료제 사용과 관련해 충분한 증거를 제공하지 못하고 있다.⁵ 최근 다기관, 위약 대조군 연구를 통해 수축기 심부전으로 인한 폐고혈압 환자 201명을 4군으로 무작위로 배정하여 리오시구앗 3가지 용량(0.5, 1, 2 mg 하루 세 번)과 위약을 16주간 투약 후 효과를 비교하였으나,⁴¹⁸ 위약군과 비교 시 비슷한 용량에서도 1차 평가 변수의 유의한 호전(16주 후 평균 폐동맥압의 변화)은 관찰되지 않았다.⁴¹⁸ 좌심장질환으로 인한 폐고혈압에서 2개의 다기관 임상 연구가 실데나필[Sildenafil (NCT01616381)]과 마시텐탄을 이용한 연구[Macitentan in subjects with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction-1; Melody-1(NCT02070991)]

가 있는데, 마시텐탄을 이용한 연구는 우심도자술 검증이 있는 유일한 연구로 좌심장질환을 가진 폐고혈압 환자에서 마시텐탄을 사용하는 것은 유의한 체액증가와 연관되며, 임상적인 호전은 없었다.⁴¹⁹

또한, 심장이식 및/또는 좌심실 보조 장치의 이식과 같은 주요한 심장 수술 이외에 폐순환에 급격한 영향을 주는 치료가 효과적이라는 근거는 없다.^{5, 393}

결론적으로, 좌심장질환으로 인한 폐고혈압에서 폐동맥고혈압 치료제의 사용을 지지하는 명확한 근거는 없다. 이는 적어도 부분적으로 해당 환자를 직접적인 대상으로 한 연구나, 환자군을 세부적으로 나누어 임상 연구들이 수행하지 않았기 때문이다. 따라서, 이러한 임상시험들이 충족되지 않은 의학적 수요를 해결하기 위해 반드시 필요하며, 특히 복합 모세혈관전후 폐고혈압 환자도 이러한 임상시험에 꼭 포함되어야 한다.

좌심장질환으로 인한 폐고혈압 관리를 위한 권고사항은 표 31에 요약하였다.

표 31. 좌심장질환으로 인한 폐고혈압의 관리

권고사항	권고 수준	근거 수준
좌심장질환으로 인한 폐고혈압을 평가하기 전 구조적 심장질환에 대한 치료를 통해 환자 상태를 최적화하는 것이 필요하다. ⁴¹⁷	I	B
좌심장질환으로 인한 폐고혈압을 고려하기 전에 폐고혈압의 다른 원인(만성폐쇄폐질환, 수면무호흡증후군, 폐색전증, 만성혈전색전폐고혈압) 여부를 확인하고 필요한 경우 적절한 치료를 하는 것이 필요하다. ⁴¹⁷	I	C
우심도자술은 환자의 체액 상태가 최적화된 상태에서 수행되어야 한다.	I	C
높은 이완기폐압력차 및/또는 높은 폐혈관저항을 통해 좌심장질환으로 인한 폐고혈압과 전모세혈관성 중증 폐고혈압 특성이 있는 것이 확인된 환자는 정확한 진단과 치료를 위해 전문센터로 전원해야 한다.	IIa	C
심장이식 및/또는 좌심실 보조 장치 삽입 대상 환자를 제외한, 좌심장질환으로 인한 폐고혈압에서 혈관반응성검사의 중요성과 역할은 명확하지 않다. ⁴¹⁷	III	C
좌심장질환으로 인한 폐고혈압에서는 폐동맥고혈압 승인 치료요법의 사용이 권장되지 않는다. ⁴¹⁷	III	C

VIII

폐질환 및 또는
저산소증으로
인한 폐고혈압
(폐고혈압 3군)

8. 폐질환 및 또는 저산소증으로 인한 폐고혈압 (폐고혈압 3군)

만성폐질환(chronic lung disease)은 폐고혈압을 동반할 수 있으며 폐고혈압과 관련된 흔한 원인 질환으로는 만성폐쇄폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD), 특발폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)을 포함한 간질폐질환(interstitial lung disease; ILD) 및 복합 폐섬유화 및 폐기종(combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE)이 대표적이며, 결핵 후유증, 유육종증, 랑게르한스세포조조직구증 등에 의해서도 폐고혈압이 동반될 수 있다.²⁰ 또한, 저산소증을 초래하는 폐포저환기증후군(alveolar hypoventilation syndrome), 폐쇄수면무호흡증후군(obstructive sleep apnea syndrome) 및 고지대(high altitude)에서의 거주 등에 의해서 폐고혈압이 발생할 수 있다.⁴²⁰⁻⁴²² 그러나 질환마다 폐고혈압이 얼마나 동반되는지는 잘 알려지지 않았다. 만성폐질환에 동반된 폐고혈압은 운동능력의 저하, 저산소증, 높은 입원률 및 생존 기간의 단축과 연관이 있지만,⁴²³⁻⁴²⁷ 만성폐질환자에서 폐고혈압의 중증도가 반드시 기저 폐질환의 중증도에 비례하지는 않는다.^{428, 429}

만성폐질환과 관련된 폐고혈압은 일반적으로 평균 폐동맥압이 40 mmHg를 초과하는 경우가 드문 것으로 알려져 있다. 만성폐쇄폐질환자 대부분은 평균 폐동맥압이 20~35 mmHg이며 5% 미만은 35~40 mmHg의 평균 폐동맥압을 보인다.⁴²⁹ 따라서, 일반적으로 중증의 폐고혈압이 확인되는 경우 좌심장질환, 만성혈전색전폐고혈압

과 같이 폐고혈압을 초래하거나 악화시킬 수 있는 그 밖의 잠재적 요인들에 의한 가능성을 고려해야 하며 이들의 존재 여부를 확인해야 한다.

8.1 만성폐질환에서 폐고혈압의 진단

호흡기질환이 있는 환자의 경우, 폐고혈압의 임상적 증상 및 신체 징후를 호흡기질환에 의한 것과 식별하기는 쉽지 않다.

여러 임상적 증상이 중복될 뿐 아니라, 폐질환자의 경우 우심실 부전이 없어도 저산소증 및 과탄산혈증의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향으로 인해 말초 부종이 발생할 수 있고, 만성 폐질환자에서 흔히 동반되는 심장질환이 폐고혈압을 악화시킬 수 있다. 만성폐질환자에서 폐고혈압의 존재를 시사하는 가장 일반적인 지표는 기저 폐질환의 중증도에 비해 동맥혈 이산화탄소분압이나 폐확산능이 낮은 것이다.^{428, 429} 따라서, 측정된 폐기능검사에 비해 임상 증상이 더 심하고, 폐질환의 중증도에 비추어 합당하지 않은 폐확산능과 동맥혈가스분석 결과를 보이는 환자에서는 적극적으로 폐고혈압의 유무를 확인하는 것이 필요하다. 1차적으로 심초음파검사를 선별검사로 고려해야 한다.

심초음파검사가 만성폐질환과 관련된 폐고혈압을 선별하기 위해 가장 좋은 비침습적 검사 방법이지만, 만성폐질환자 - 특히, 중증의 만성폐질환자 -에서는 우심실 수축기압을 계산하기 위한 지표로 최대 삼첨판역류속도 측정의 정확성에 한계가 있는 것으로 알려져 있다.⁴³⁰ 따라서, IPF와 COPD 환자에서는 우심실유출로 직경과 간헐파형도플러 형태, TAPSE 등의 우심실 구조와 기능을 정량적으로 평가할 수 있는 지표들이 함께 혹은 최대 삼첨판역류속도를 대신하여 사용될 수 있다.^{431, 432}

만성폐질환 환자의 일부에서는 폐병변이 심하지 않음에도 불구하고

고 중증의 폐고혈압이 확인되기도 하는데, 이 경우 측정된 폐동맥압이 폐질환에 의한 것인지 폐질환 이외의 다른 원인에 의해 복합적으로 발생한 것인지 감별이 필요하다. 이러한 환자는 폐고혈압 전문가/전문센터에 의뢰하는 것이 필요하다.

만성폐질환자의 경우 흔히 가슴 컴퓨터단층촬영검사를 시행 받게 되는데, COPD 및 IPF 환자에서 주폐동맥의 확장으로 주폐동맥과 상행대동맥의 직경의 비가 1:1을 초과할 경우 폐고혈압을 의심하여야 한다.^{433, 434} BNP/NT-proBNP가 중증의 폐고혈압을 보이는 환자에서 증가하지만, 정도 및 중등도의 폐고혈압의 경우에는 민감도와 특이도가 떨어지는 단점이 있으며 특히 좌심장질환이 있어도 증가할 수 있어 진단적 가치는 크지 않다.⁴³⁵

일반적으로 폐고혈압의 확진은 우심도자술을 통해 이루어지지만, 만성폐질환과 관련된 폐고혈압이 의심되는 모든 환자에서 우심도자술을 권고하지는 않는다. 최근 2018년 독일 쾰른에서 발표된 전문가 그룹의 제안은 폐동맥고혈압 혹은 만성혈전색전폐고혈압이 의심되는 경우, 폐이식 대상자 및 임상 연구 등록대상자가 아닌 경우에는 우심도자술을 권고하지 않았다.⁴³⁶ 6차 세계 폐고혈압 심포지엄에서도 만성폐질환과 관련된 폐고혈압이 의심되는 환자에서 심초음파에서 의미 있는 폐고혈압이 확인되고 우심도자술이 추후 환자의 관리에 영향을 줄 수 있다고 판단되는 경우에만 우심심도자술을 권고하였다.¹⁹² 따라서, 본 지침에서는 이와 같은 국제적인 권고안에 맞춰 만성폐질환자에서는 다음과 같은 경우에 우심심도자술을 권고한다: (1) 폐이식 대상자, (2) 폐질환만으로는 설명되지 않는 호흡곤란 및 운동능력의 악화, (3) 폐질환만으로는 설명되지 않는 가스교환능 장애, (4) 임상 연구 등록예정자 및 (5) 좌심실 수축기 혹은 이완기 기능부전과의 감별 필요성이 있는 경우이다.

8.2 만성폐질환으로 의한 폐고혈압의 혈액학 정의와 중증도평가

만성 폐질환자에서 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이하인 경우에도 폐동맥압의 정도에 따라 예후가 다르다는 연구 결과가 보고된 바 있다.⁴²⁷ 이에 근거해 최근 6차 세계 폐고혈압 심포지엄에서 폐고혈압의 혈액학 정의를 평균 폐동맥압 25 mmHg 이상에서 20 mmHg 이상으로 낮추는 것에 대한 논의가 있었다.³ 그러나 이와 같은 기준을 보편적으로 받아들이기 위해서는 추가적인 연구 결과가 필요한 상황으로 본 지침에서는 2015년 ESC/ERS의 권고안에 따라 심도자술을 통해 측정된 평균 폐동맥압 25 mmHg 이상을 폐고혈압의 진단기준으로 한다(표 32).

또, 2015년 ESC/ERS 권고안에서 만성폐질환에서 중증 폐고혈압의 기준의 하나로 낮은 심박출량에 대한 기준을 심박출량지수를 2.5 L/min/m^2 미만으로 설정하였다. 그러나, 만성폐질환자에서 평균 폐동맥압이 35 mmHg을 초과하는 경우는 드물지만, 25~35 mmHg의 평균 폐동맥압을 보이는 많은 만성폐질환자 중 상당수는 심박출량지수 $2.0 \sim 2.5 \text{ L/min/m}^2$ 에 해당하여 2.5 L/min/m^2 을 낮은 심박출량의 기준으로 하는 것에는 논란이 있다. 이에 따라 최근 발표된 전문가 그룹의 권고안에서는 낮은 심박출량의 기준을 심박출량지수 $< 2.0 \text{ L/min/m}^2$ 로 변경하였다.^{192, 436} 본 지침은 이와 같은 최근의 경향을 반영해 낮은 심박출량의 정의를 심박출량지수 $< 2.0 \text{ L/min/m}^2$ 을 기준으로 한다(표 32).

표 32. 만성폐질환으로 인한 폐고혈압의 혈액학적 분류

용어	혈역학적 지표(우심도자술)
폐고혈압이 동반되지 않은 만성폐질환(CLD without PH)	평균 폐동맥압 < 25 mmHg
폐고혈압이 동반된 만성폐질환 (CLD with PH)	평균 폐동맥압 ≥ 25 mmHg
중증 폐고혈압이 동반된 만성폐질환(CLD with severe PH)	평균 폐동맥압 > 35 mmHg, 또는 평균 폐동맥압 ≥ 25 mmHg + 낮은 심박출량(심박출량지수 < 2.0 L/min/m ² , 다른 원인으로 설명되지 않는 경우)

CLD, Chronic Lung Disease; PH, Pulmonary Hypertension

8.3 폐질환에 의한 폐고혈압과 폐병변을 동반한 폐동맥고혈압의 감별

실질적으로 폐질환에 의한 폐고혈압(3군)과 폐병변을 동반한 폐동맥고혈압(1군)을 명확하게 구분하기는 쉽지 않다. 최근 6차 세계 폐고혈압 심포지엄에서 임상에서 이를 감별하기 위한 기준이 발표된 바 있다.¹⁹² 이는 가슴 컴퓨터단층촬영을 바탕으로 한 ‘형태학적 소견’과 폐기능검사 및 운동 부하 심폐기능검사를 바탕으로 하는 ‘기능적 생리학적 소견’을 바탕으로 한 감별기준이다. 일반 진료 현장에서는 폐기능검사가 운동부하 심폐기능검사보다 더 쉽고 간편하게 시행될 수 있어 폐기능검사를 기준으로 평가하는 것이 현실적이다. 따라서, 본 지침에서는 가슴 컴퓨터단층촬영 소견과 폐기능검사 결과를 기준으로 3군과 1군을 감별하는 기준을 제시하였다(그림 3).

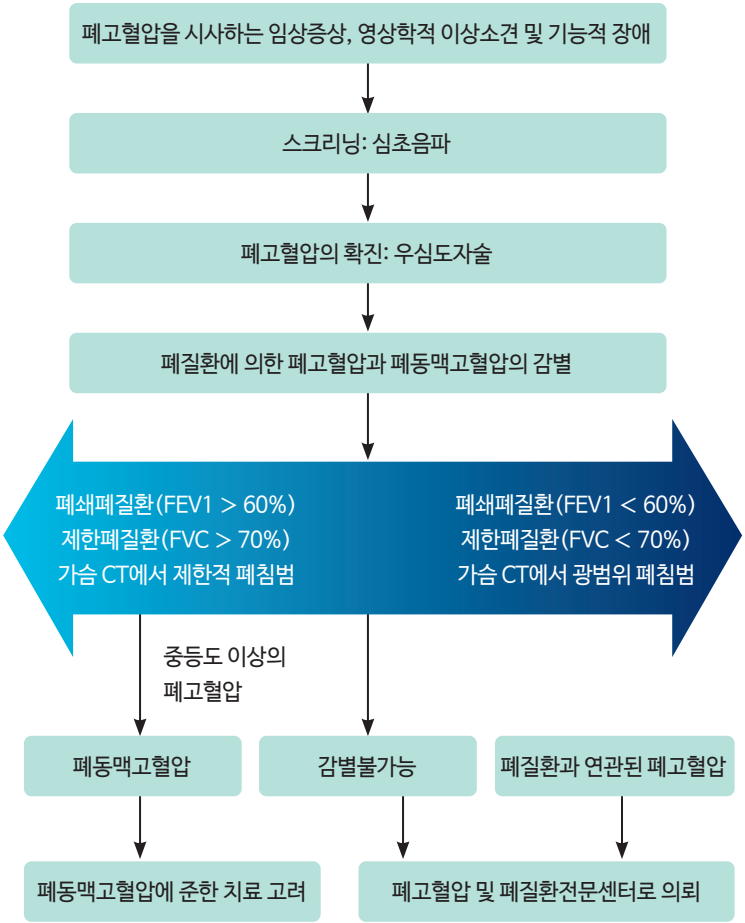
폐기능검사에서 폐쇄폐기능장애를 보인 경우는 1초간 강제호기량(FEV1), 제한폐기능장애를 보인 경우에는 강제노력성폐활량(FVC)의 정상 예측치를 기준으로 한다. 다시 말해 FEV1의 경우 정상 예측

치의 60% 미만을 보이거나, FVC의 경우 정상예측치의 70% 미만을 보이고 가슴 컴퓨터단층촬영에서 광범위한 폐질환이 있을 경우에는 만성폐질환에 관련된 폐고혈압(3군)을 잠정 진단할 수 있다. 반면, FEV1이 정상 예측치의 60%를 초과하거나, FVC가 정상 예측치의 70%를 초과하면서 폐침범의 범위가 제한적이라면 폐병변을 동반한 폐동맥고혈압(1군)을 1차적으로 고려할 수 있다. 이때 폐동맥압이 높을수록 폐병변을 동반한 폐동맥고혈압(1군)의 가능성이 더 높다.

이와 같은 기준 설정의 배경은 과거 폐동맥고혈압(1군) 치료제에 대한 대규모 임상연구들이 제한 혹은 폐쇄 만성폐질환에 의한 폐고혈압(3군)을 제외하기 위한 기준으로 총폐용적이 정상예측치의 60~70% 미만, 1초간 강제호기량이 55~80% 미만 혹은 강제노력 폐활량에 대한 1초간 강제호기량비(FEV1/FVC ratio)가 50~70% 미만인 경우를 의미 있는 만성폐질환에 의한 폐고혈압으로 정의했기 때문이다.^{210, 361, 437, 438} 추가로 폐기능검사 항목 중 폐확산능(diffusion capacity) 감별을 위한 기준으로 고려할 수 있는데, 폐병변에서 예측한 것보다 현저히 더 낮은 폐확산능을 보인 경우에는 폐동맥고혈압 등의 다른 원인이 존재할 가능성이 크다. 우심도자술 혹은 심초음파 검사에서 폐고혈압의 중증도가 심할수록 만성폐질환에 의한 폐고혈압의 가능성은 작아진다.

그러나, 이와 같은 기준은 임의로 진료 현장에서는 사실상 둘을 정확히 구분하기가 쉽지 않아 구분이 불가능한 경우가 적지 않다. 결국, 폐질환을 가지고 있고 동시에 폐고혈압이 있는 환자가 ‘폐질환에 의한 폐고혈압(3군)’인지 ‘폐병변을 동반한 폐동맥고혈압(1군)’인지 구분하기 어려울 때는 폐고혈압 전문가/전문센터에 의뢰하여야 한다.

그림 3. 폐병변을 동반한 폐고혈압의 진단 및 감별



8.4 폐질환에 의한 폐고혈압의 치료 및 관리

현재로서는, 폐질환에 의한 폐고혈압의 특별한 치료는 없다. 일차적으로 진료지침에 따라 기저 폐질환에 대한 치료가 적절하게 이루어져야 한다. 폐고혈압이 있으며 저산소증이 있는 폐질환자에서는 장기산소요법(long-term oxygen treatment; LTOT)을 적용할 수 있고, 이는 주로는 만성폐쇄폐질환 환자의 연구에서 기인한다. 안정 시 저산소증 상태에 있는 만성폐쇄폐질환자에서 하루 15시간 동안의 장기산소요법은 생존율의 향상과 더불어 폐동맥압의 점진적인 상승을 억제하였고, 18시간 이상을 사용했을 때 평균 폐동맥압이 감소하기도 하였다.^{174, 439} 한편, 특발폐섬유화증에서의 장기산소요법의 효능은 만성폐쇄폐질환에 비해 명확하지 않으며 특발폐섬유화증과 같은 간질폐질환에서 장기산소요법이 혈액학적으로 미치는 영향을 평가한 연구는 아직 미비한 수준이다.⁴⁴⁰

폐질환에 의한 폐고혈압 환자에게 표적 폐동맥고혈압 치료의 효과와 안정성이 최근 수년간 평가된 바 있다. 그러나, 무작위 대조연구는 만성폐쇄폐질환, 간질폐질환 및 유육종증 환자를 대상으로 한 소수에 불과하고 연구마다 일관된 긍정적 결과를 보여주지 못해서,⁴⁴¹⁻⁴⁵² 현재까지는 폐질환에 의한 폐고혈압 환자에서 표적 폐동맥 치료제의 사용은 권고되지 않는다. 그러나, 폐병변이 있으나 폐병변의 침범정도가 심하지 않고 폐병변의 침범정도로는 설명되지 않는 증상이 있고 우심도자술 등에서 중증 폐고혈압과 낮은 심박출량을 보이는 환자의 경우에는 조심스럽게 폐동맥고혈압 환자에 준해 치료를 시도해 볼 수 있다. 이 경우 동반된 폐질환이 치료에 대한 반응에 영향을 줄 수 있으므로 면밀한 관찰이 필요하다.

8.4.1 만성폐쇄폐질환에 의한 폐고혈압(COPD-PH)의 치료

최근 발표된 2개의 메타분석에서는 장기간의 표적 폐동맥고혈압 치료가 폐고혈압이 동반된 만성폐쇄폐질환(COPD-PH)에서 혈액학적으로 도움이 된다는 결과를 보여주었다.^{453, 454} 그러나 6분 보행검사에서 의미 있는 결과를 보여주지 못해 운동능력의 향상에도 도움이 되는지는 확실하지 않다. 호흡곤란 및 삶의 질에도 표적 폐동맥고혈압 치료는 도움이 되지 못하였다.

중증 폐고혈압이 있는 환자를 대상으로 이루어진 한 무작위 대조 연구에서 실테나필이 BODE 지수, 6분 보행검사, 삶의 질에 도움이 된다는 결과를 보고한 바 있으나, 16주의 짧은 연구 기간, 28명의 적은 환자만을 대상으로 한 연구라는 점에서 결과해석에 주의가 필요하다.⁴⁴¹

만성폐쇄폐질환에서 표적 폐동맥고혈압 치료제가 사용될 경우, 이론적으로는 혈관확장효과로 인해 기존 환기-관류비가 악화하여 가스교환이 악화할 수 있다.⁴⁴⁵ 그러나, 최근 연구에서는 장기간의 표적 폐동맥고혈압 치료제가 가스교환에 미치는 영향은 연구마다 상이하였다. 보센탄과 실테나필을 사용했던 일부 연구에서는 가스교환의 장애가 확인되었지만, 타다라필이나 실테나필을 사용했던 다른 연구들에서는 가스교환에 영향이 없었다.^{441, 455-457} 이와 같은 결과는 표적 폐동맥고혈압 치료제에 의한 환기-관류비의 불균형이 폐동맥압의 감소로 인한 심박출량의 증가로 상쇄된 것에 따른 것으로 추정된다.

종합해 보면 현재까지 연구 결과는 만성폐쇄폐질환에서 표적 폐동맥고혈압 치료제가 혈액학적 측면에서는 폐고혈압을 낮추는 효과는 있지만, 증상과 운동능력을 개선하는지는 확실치 않으며, 표적 폐동맥고혈압 치료제가 만성폐쇄폐질환에서 가스교환에 어떤 영향을 미치는지 확실하지 않다. 일부 연구에서 중증의 폐고혈압(평균 폐동맥압 35 mmHg 이상)인 만성폐쇄폐질환에서 폐혈관확장제가 도움이 되었다는 보고도 있지만, 결론을 내리기 위해서는 여전히 더 많은 연

구 결과들이 필요하다. 따라서 현시점에서는 중등도 이하의 폐고혈압을 가지고 있는 만성폐쇄폐질환에서 표적 폐동맥고혈압 치료는 권장할 수 없으며, 중증 폐고혈압을 가진 만성폐쇄폐질환자는 전문센터에 의뢰하여 관련된 전향적 연구에 등록을 전제로 표적 폐고혈압 치료를 고려할 수 있다.

8.4.2 간질폐질환에 의한 폐고혈압(ILD-PH)의 치료

간질폐질환은 다양한 특징을 보이는 여러 질환을 포함하는 질환군으로 본 지침에서는 상대적으로 연구가 많이 이루어진 특발간질폐질환(idiopathic interstitial pneumonia; IIP), 특히 특발폐섬유화증(IPF)을 중심으로 기술한다.

혈역학적 측면에서 특발간질폐질환을 대상으로 한 연구에서 16주 동안의 보센탄치료는 좋은 효과를 보여주지 못하였다.⁴⁴⁶ 경증 혹은 중등도의 폐고혈압이 있는 특발폐섬유화증 환자를 대상으로 한 다른 연구에서 암브리센탄에 의한 혈역학적인 효과는 미미하였다.⁴⁵⁸ 더불어 암브리센탄을 투여받은 특발폐섬유화증 환자는 호흡기 증상과 관련된 입원이 증가하여 현재 특발폐섬유화증에서 암브리센탄의 투여는 금기이다.⁴⁵⁹

운동능력 측면에서 특발간질폐질환을 대상으로 한 연구에서 표적 폐동맥고혈압 치료가 특발폐동맥고혈압 환자에서 관찰되는 정도의 6분 보행거리가 증가함을 보고하였으나,⁴⁶⁰ 최근 메타분석연구 결과에 따르면 간질폐질환자에서 표적 폐동맥고혈압 치료를 통해 6분 보행거리를 개선하는 효과는 없었다.⁴⁵³ 특히, 최근 발표된 RISE-IIP 연구에서 특발간질폐질환에서 리오시구앗이 높은 부작용과 사망률을 일으키는 것이 확인되어, 리오시구앗은 특발간질폐렴 환자에서 사용 금기이다.⁴⁶¹ 삶의 질적 측면에서 표적 폐동맥고혈압 치료가 도움이 된다는 증거는 부족하다.⁴⁶²

결론적으로 특발간질폐질환에 의한 폐고혈압에서 리오시구앗과

암브리센탄은 사용해서는 안 된다. 이 외의 다른 약물들은 서로 상충하는 결과를 보여주거나 그 연구 대상자 수 자체가 부족하여 아직 특발간질폐질환에 의한 폐고혈압에서 추천되는 표적 폐동맥고혈압 치료제는 없다. 또한, 복합 폐섬유화 및 폐기종에 의한 폐고혈압에 대해서도 현재 권고되는 치료제는 없으며 추후 더 많은 연구가 필요하다.

8.4.3 폐포저환기 및 저산소증과 관련된 폐고혈압

폐쇄수면무호흡증에서 폐고혈압은 비교적 드물며 대개 경증이지만 만성폐쇄폐질환과 동반된 폐쇄수면무호흡증(중복증후군)과 비만 저환기증후군(obesity hypoventilation syndrome)에서는 상대적으로 폐고혈압이 합병되는 빈도가 높고 중증의 폐고혈압을 보이는 경우가 적지 않다. 해당 환자군에서 폐고혈압은 저산소증으로 인한 폐혈관수축 및 혈관 재형성의 결과로 발생할 수 있으나 정확한 기전은 알려지지 않았다. 이들 환자군은 치료를 받지 않을 경우 예후가 좋지 않으며,⁴⁶³ 폐포 저환기를 개선하기 위한 비침습 양압환기요법은 폐동맥압을 낮추고 우심실 기능을 호전시키며 운동능력을 높인다.^{420, 464, 465} 경증의 경우 가정산소요법을 사용하는 경우도 있으나 유효성은 확립된 바 없다. 표적 폐동맥고혈압 치료제가 도움이 된다는 증거가 없다.⁴⁶⁶

폐질환으로 인한 폐고혈압에 대한 권고사항은 표 33에 요약하였다.

표 33. 폐질환으로 인한 폐고혈압 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
폐질환이 있는 환자에게 폐고혈압이 의심되면 비침습적인 진단평가로 심초음파검사가 권고된다. ^{467, 468}	I	C
심각한 폐고혈압 및/또는 심각한 우심실 기능 장애의 심초음파검사 징후가 있는 환자는 전문센터에 의뢰하는 것이 권고된다.	I	C
만성 저산소혈증 환자에서 장기적인 산소투여 요법을 포함한 기저 폐질환의 최적치료는 폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에게 권고된다. ¹⁷⁴	I	C
개별 치료를 위해 심각한 폐고혈압/심각한 우심부전 징후가 있는 환자는 폐고혈압 전문병원으로의 의뢰를 고려해야 한다.	IIa	C
치료적 결과가 예상되지 않는 폐질환 환자에서 폐고혈압이 의심되는 경우 우심도자술은 권고되지 않는다. ¹⁷⁴ (예: 폐이식, 폐동맥고혈압 또는 만성혈전색전폐고혈압과 같은 경우, 임상 시험에 등록될 가능성)	III	C
폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에게 폐동맥고혈압 치료제로 승인된 약물의 사용은 권고되지 않는다. ^{442, 443, 455, 456, 462, 469}	III	C

IX

만성혈전색전
폐고혈압
(폐고혈압 4군)

9. 만성혈전색전폐고혈압 (폐고혈압 4군)

만성혈전색전폐고혈압(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH)은 급성폐색전증(acute pulmonary embolism) 발생 이후 0.1~9.1%의 빈도로 드물게 발생하는 합병증으로 혈전의 기질화(organized thrombus)와 혈관 재형성(vascular remodeling)으로 인한 폐혈관 저항 증가로 폐고혈압이 발생한다. 만성혈전색전폐고혈압의 정확한 유병률과 연간 발생률은 알려지지 않았지만, 일부 데이터에 따르면 연간 100만 인구당 약 5명 정도로 추정해 볼 수 있다.⁴¹⁹ 만성혈전색전폐고혈압과 감별이 필요한 질환으로는 폐동맥 육종 및 기타 혈관 내 종양, 동맥염, 기생충(hydatid cyst), 이물질 색전증 및 선천 또는 후천폐동맥협착증이 있다(표 4).

9.1 진단

모든 급성폐색전증을 가졌던 환자에서 만성혈전색전폐고혈압 진단을 위한 선별검사를 시행하는 것은 추천되지 않는다. 이는 급성폐색전증 환자에서 드물게 만성혈전색전폐고혈압이 발생하고, 상당수의 만성혈전색전폐고혈압 환자가 이전에 급성폐색전증의 병력이 없기 때문이다.

만성혈전색전질환(chronic thromboembolic disease; CTED)

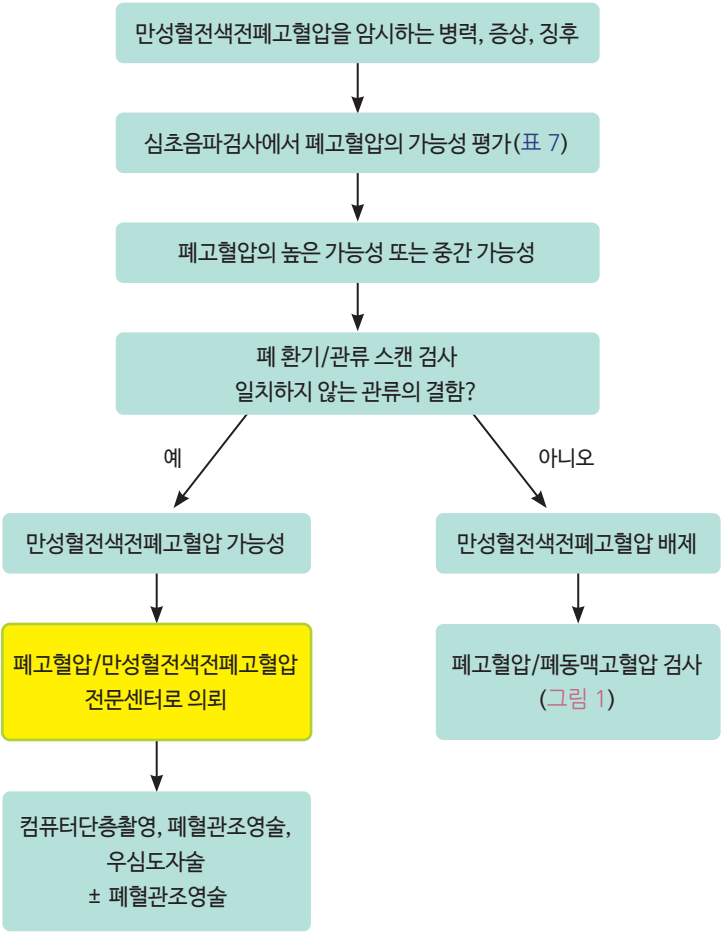
은 만성혈전색전폐고혈압과 비슷한 증상 및 폐관류 결손이 있거나 혈액학적으로 폐고혈압이 동반되지 않은 경우이다.⁴⁷⁰ 급성폐색전증이 발생한 환자의 약 30%에서 호흡곤란의 악화 또는 새로운 호흡곤란 증상이 발생하였고, 30~50%에서는 폐관류 결손이 지속하는 것으로 보고되고 있다.^{471, 472} 만성혈전색전질환 환자에서 호흡곤란이나 운동능력의 감소는 운동 유발 폐고혈압(exercise-induced PH) 또는 사강환기(dead-space ventilation)의 증가에 의해 초래될 수 있다. 만성혈전색전질환의 자연 경과에 대해서는 완전히 알려지지 않았는데, 만성혈전색전질환이 만성혈전색전폐고혈압으로 진행되는지에 대한 근거는 없는 상태이다.

그림 4는 만성혈전색전폐고혈압의 진단 알고리즘을 나타낸다. 만성혈전색전폐고혈압 진단 환자의 평균 연령은 63세이며, 남녀 성비는 동일하다.²⁵ 소아 환자는 매우 드문 편이다.^{294, 473} 임상적 증상 및 징후의 경우 만성혈전색전폐고혈압 초기에는 무증상이거나 비특이적이다. 우심부전의 징후는 진행된 질병에서만 뚜렷해진다. 이로 인해 만성혈전색전폐고혈압의 조기 발견은 어려워 증상이 발생해서 진단을 받기까지 걸리는 평균 기간은 14개월로 보고되고 있다.⁴⁷⁴ 만성혈전색전폐고혈압의 임상적 증상은 급성폐색전증 또는 특발폐동맥고혈압의 증상과 유사할 수 있다. 특발폐동맥고혈압 환자와 비교하여 부종과 객혈은 만성혈전색전폐고혈압 환자에서 더 자주 발생하는 반면, 실신은 드물게 발생한다.⁴⁷⁵

만성혈전색전폐고혈압의 진단은 이 증상을 아급(subacute) 폐색전증과 구별하기 위해 최소 3개월의 효과적 항응고제 치료 후 얻은 검사 소견을 기반으로 한다. 만성혈전색전폐고혈압 진단을 위해서는 우심도자술에서 폐고혈압 진단 기준인 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이상이고 폐동맥췌기압이 15 mmHg 이하를 만족해야 한다. 폐 환기/관류 스캔에서 불일치(mismatched) 폐관류결손(perfusion defects)을 보인다. 다검출기 CT 혈관조영술, 자기공명영상 또는 고식적 폐혈관조영술에서 만성혈전색전폐고혈압의 특징적인 소견으로는 반지형

(ring-like) 협착, 갈퀴막(web)/틈새 slit) 및 완전 폐색(total occlusion)이 있다.

그림 4. 만성혈전색전폐고혈압 진단 알고리즘



급성폐색전증 진단에는 CT 폐혈관조영술이 우선으로 추천되지만, 만성혈전색전폐고혈압 진단에는 평면 폐 환기/관류 스캔의 민감도가 CT 폐혈관조영술보다 높아 우선 추천된다.⁴⁷ 다검출기(multi-detector) CT 폐혈관조영술이 만성혈전색전폐고혈압 확진을 위한 확립된 영상 기법이지만,⁹⁵ 컴퓨터단층촬영 결과만으로 만성혈전색전폐고혈압을 배제할 수 없다.⁴⁹ CT 폐혈관조영술은 폐동맥 확장으로 인한 좌주 간부 관상동맥의 압박이나 객혈을 유발할 수 있는 측부 기관지동맥의 비후와 같은 만성혈전색전폐고혈압의 합병증을 발견하는 데 도움이 될 수 있다.

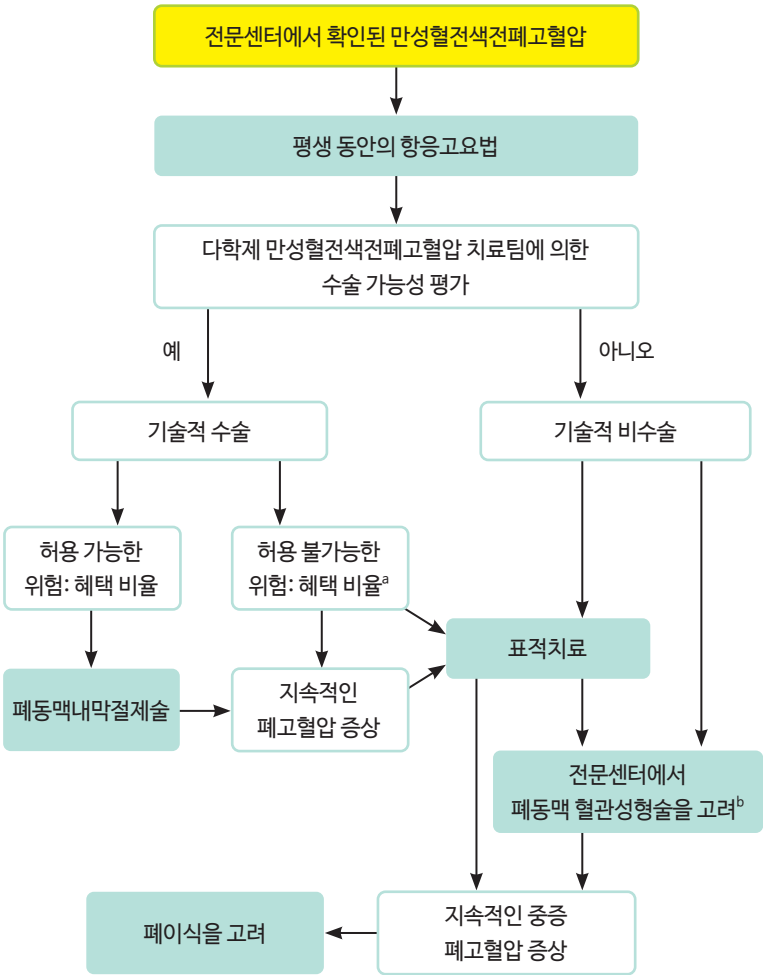
우심도자술은 만성혈전색전폐고혈압의 진단을 위해 반드시 시행되어야 하며, 수술 전과 수술 후 측정된 폐혈관저항은 장기 예후의 중요한 예측 인자이다.⁴⁷⁶ 전방-후면 및 측면 투영을 이용한 선택적 폐혈관조영술은 만성혈전색전폐고혈압의 표준 진단법이다.

9.2 치료

9.2.1 외과적 수술

수술이 가능한 만성혈전색전폐고혈압 환자는 반드시 표준 치료법인 폐동맥내막절제술(pulmonary endarterectomy; PEA)을 시행받아야 한다. 수술이 불가능한 경우 표적 폐동맥고혈압 치료제를 투여하거나 풍선폐혈관성형술(balloon pulmonary angioplasty; BPA), 또는 경피적 폐동맥혈관성형술(percutaneous transluminal pulmonary angioplasty; PTPA)을 고려할 수 있다(그림 5). 폐동맥내막절제술 이후 지속하거나/재발한 폐고혈압 환자의 경우 폐동맥고혈압 표적치료, 풍선폐혈관성형술 또는 2차 폐동맥내막절제술을 고려할 수 있다.

그림 5. 만성혈전색전폐고혈압 치료 알고리즘



^a 기술적으로 수술 가능한 환자 가운데 비허용 위험/혜택 비율을 가진 환자도 풍선폐혈관성형술을 고려할 수 있다.

^b 일부 센터에서는 치료와 동시에 풍선폐혈관성형술을 시행한다.

만성혈전색전폐고혈압 국제 레지스트리 연구에서 수술을 시행한 환자에서는 3년 생존율이 90%였으나 수술을 시행하지 않은 환자에서는 70%로 낮게 보고되었다.⁴⁷⁷ 폐동맥내막절제술을 시행한 대부분의 환자는 증상이 완화되고 혈액학적 지표가 정상화된다.⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰ 급성 폐색전증의 외과적 색전절제술과 달리 만성혈전색전폐고혈압의 치료를 위한 폐동맥내막절제술을 위해서는 폐동맥의 중간막(medial layer)을 통해 엄밀한 양측 폐동맥의 내막절제술이 필요하여 수술 중에 깊은 저체온(deep hypothermia)과 순환 정지(circulatory arrest)가 필요하다.⁴⁷⁹ 전통적으로 수술 전 하대정맥 필터(IVC filter) 삽입이 많이 시행되었으나, 만성혈전색전폐고혈압 국제 레지스트리에서 수술 전 하대정맥 필터 삽입이 장기 생존율과 연관이 없었기 때문에,⁴⁷⁷ 최근 여러 전문센터에서는 하대정맥필터를 삽입하지 않고 수술을 시행하고 있다.

만성혈전색전폐고혈압 환자의 수술 가능성은 여러 요인에 의해 결정된다. 이 요인들은 해당 환자의 상태가 수술에 적합한지와 수술 팀의 숙련도 및 이용 가능한 자원과 관련이 있다. 일반적인 기준으로는 수술 전 호흡곤란 증상이 WHO 기능등급이 II~IV단계이고, 병변에 대한 외과적 접근성(surgical accessibility)이 포함된다. 단지 고령이라 해서 수술이 금기는 아니며 폐동맥내막절제술이 불가능할 것으로 간주할 수 있는 폐혈관저항 역치 또는 우심실 부전의 기준은 없다. 폐동맥내막절제술을 시행받지 않거나 이 수술 후 지속성 혹은 재발성 폐고혈압으로 고통받는 환자는 나쁜 예후에 직면한다. 폐동맥내막절제술 이후 환자는 만성혈전색전폐고혈압센터에서 추적해야 하며 수술 후 6~12개월에 적어도 한 번의 혈액학적 평가가 고려되어야 한다.

9.2.2 내과적 치료

만성혈전색전폐고혈압 환자는 항응고제 투여가 기본으로 폐동맥

내막절제술 이후에도 평생 항응고제 복용을 권고한다. 전통적인 비타민K 길항제가 사용되어왔으며, 직접작용 경구항응고제(direct oral anticoagulant; DOAC)의 효과와 안전성에 대해서는 현재까지 알려진 것이 없기 때문에, 경구용 비타민K 길항제를 사용해야 한다.

만성혈전색전폐고혈압에서 폐동맥고혈압과 유사한 미세혈관질환(microvascular disease)은 폐동맥고혈압 치료를 위해 승인된 약제 사용의 이론적 근거가 되어 왔다.²⁵ 지금까지 폐동맥고혈압 치료제 중 보센탄, 리오시구앗 및 마시텐탄을 이용한 3개의 대규모 3상 임상연구가 발표되었다. 이 중 엔도텔린 수용체 길항제인 보센탄은 수술 불가능한 만성혈전색전폐고혈압 또는 폐동맥내막절제술 이후 지속하거나/재발한 폐고혈압 환자를 대상으로 시행된 BENEFIT 연구에서 대조군보다 24% 정도의 통계적으로 유의한 폐혈관 저항의 감소가 있었으나, 1차 결과변수인 6분 보행검사에서는 통계적인 차이가 없었다.⁴⁸¹ 리오시구앗은 만성혈전색전폐고혈압 환자를 대상으로 시행된 CHEST-1 연구에서 대조군보다 6분 보행거리를 유의하게 개선해 최초로 만성혈전색전폐고혈압 치료제로 승인되었다.⁴⁸² 리오시구앗은 국내에서도 허가는 받았으나, 2020년 11월 현재 보험 적용이 되지 않는 상황이다.

마시텐탄은 보센탄의 구조를 변형시켜 효능과 안전성을 개선시킨 약으로 수술 불가능한 만성혈전색전폐고혈압 환자를 대상으로 시행한 MERIT-1 연구에서 폐혈관저항을 유의하게 감소시키고 6분 보행 거리를 유의하게 개선했다.⁴⁸³ MERIT-1 연구에서는 61%의 환자에서 포스포디에스테라제-5 또는 프로스타노이드를 사용하고 있던 환자에서도 유의한 폐혈관저항의 감소와 6분 보행거리의 향상이 있어 만성혈전색전폐고혈압 환자에게서의 병합 치료에 대한 최초의 근거를 제공했다.

폐동맥고혈압 치료제를 폐동맥내막절제술 또는 풍선폐혈관성형술 시행 전 교량치료로 활용하는 것은 아직 과학적 증거에 의해 뒷받침되지 않았다.

9.2.3 중재술

2001년 Feinstein 등은⁴⁸⁴ 수술이 불가능한 만성혈전색전폐고혈압 환자를 대상으로 한 풍선폐혈관성형술의 효과를 처음으로 발표했다. 18명을 대상으로 풍선폐혈관성형술을 시행하여 평균 폐동맥압의 현저한 감소에도 불구하고, 11명의 환자는 재관류 폐부종을 겪었고, 3명은 인공호흡기를 적용해야 했다. 이러한 높은 부작용 빈도로 인해 풍선폐혈관성형술은 이후 시행되지 못하였다. 하지만, 최근 일본의 연구자들이 개선된 풍선폐혈관성형술을 통해 혈액학적 개선과 호흡곤란 감소, 운동능력과 우심실 기능의 향상을 보고하였다.^{59, 485, 486} 또한, 중요한 합병증인 재관류 폐부종의 발생률을 2%로 줄였다.⁴⁴⁷ 최근 풍선폐혈관성형술의 치료 성적이 고무적이거나 이는 경험이 많은 만성혈전색전폐고혈압 전문센터의 치료 결과이기 때문에 일반화하기에는 한계가 있다. 수술이 가능한 환자에서 풍선폐혈관성형술의 역할은 아직 확립되지 않았으므로 풍선폐혈관성형술은 수술이 불가능한 환자에서만 고려되어야 한다.

만성혈전색전폐고혈압에 대한 권고사항은 표 34에 요약되어 있다.

표 34. 만성혈전색전폐고혈압 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
급성폐색전증 치료 후 운동 시 호흡곤란이 있는 경우, 만성혈전색전폐고혈압을 고려해야 한다. ⁴⁸⁷	IIa	C
만성혈전색전폐고혈압 환자는 평생 항응고제 치료가 권고된다. ⁹³	I	C
모든 만성혈전색전폐고혈압 환자에게 다른 치료 전략에 관한 가능성과 결정에 대한 평가는 다학제 팀에 의해 이루어지는 것이 권고된다. ⁹³	I	C
만성혈전색전폐고혈압 환자에게는 깊은 저체온 순환정지 수술인 폐동맥내막절제술이 권고된다. ⁹³	I	C
최소 1명의 숙련된 폐동맥내막절제술 외과 의사를 포함한 만성혈전색전폐고혈압팀에 의해 수술 후 지속하거나/재발한 만성혈전색전폐고혈압 또는 수술 불가능한 만성혈전색전폐고혈압으로 분류된 증상이 있는 환자에게 리오시구앗이 권고된다. ⁴⁸²	I	B
최소 1명의 숙련된 폐동맥내막절제술 외과 의사를 포함한 만성혈전색전폐고혈압팀에 의해 만성혈전색전폐고혈압 수술이 불가능한 것으로 분류된 증상이 있는 환자에게 폐동맥고혈압에 승인된 약물의 적응증 이외 사용인 오프라벨(off-label) 사용을 고려할 수 있다. ^{481, 488-490}	IIb	B
기술적으로 수술을 할 수 없거나 불리한 위험: 폐동맥내막절제술(PEA)에 대한 혜택의 비율을 가지고 있는 환자에게 중재적 풍선 폐혈관성형술(BPA)을 고려할 수 있다. ^{59, 491-494}	IIb	C
급성폐색전증 이후 무증상 환자에게는 만성혈전색전폐고혈압에 대한 선별검사는 현재 권고되지 않는다. ⁴⁹⁵	III	C

만성혈전색전폐고혈압 치료 알고리즘은 그림 5에 제공된다.

X

불분명한 기전 및/
또는 다인성 기전에
의한 폐고혈압
(폐고혈압 5군)

10. 불분명한 기전 및/또는 다인성 기전에 의한 폐고혈압(폐고혈압 5군)

다양한 혹은 명확하지 않은 기전에 의해 발생한 폐고혈압(폐고혈압 5군, 표 4)은 발생기전이 명확하게 밝혀지지 않았으나 폐혈관수축, 증식 혈관병증, 외부에서의 압박, 내부의 폐쇄, 심박출량 증가와 관련된 심부전, 혈관폐색 및 좌심부전 등 여러 병리학적 이상 소견이 동반된다.

이러한 환자에게는 세심한 진단이 필요하다. 진단에 따른 맞춤형 치료가 우선적이며, 폐고혈압에 대한 치료는 2차적인 사안이다. 치료 목표는 혈압이 아니라 폐를 치료하는 것이다. 현재까지 이러한 5군 폐고혈압 환자 치료 시에 폐동맥고혈압 치료제로 승인된 약물을 사용한 무작위 대조군 연구는 없다.⁴⁹⁶ 폐정맥폐쇄가 동반된 경우 폐동맥확장제 사용 시 병세가 오히려 악화할 수 있어 주의가 필요하다.

XI

폐고혈압
전문센터

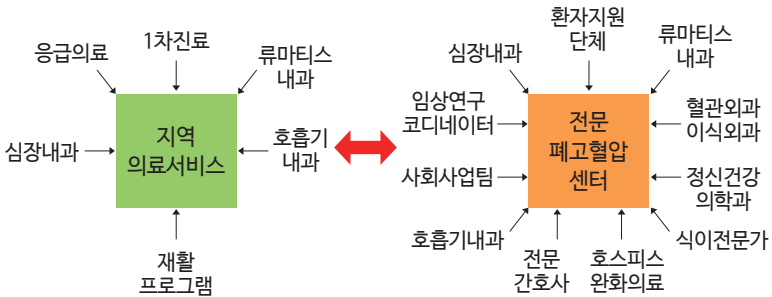
11. 폐고혈압 전문센터

폐동맥고혈압은 희귀 질환이다. 일반적으로 많은 환자를 치료하는 의료기관이 경험의 축적과 시스템 정비를 통해 좋은 치료 결과를 얻을 수 있기 때문에 전문 폐고혈압센터의 설립이 임상적으로나 경제적으로 매우 바람직하고 환자 관련 단체들도 이를 원하고 있다.

2010년 발표된 질병관리본부 조사자료에 따르면 국내 폐동맥고혈압 환자가 증상 발생부터 확진까지 소요되는 기간은 2.1 ± 3.8 년에 달하며 그 과정에서 2.4곳의 의료기관을 방문하고 평균 2.3회의 오진으로 인해 약 1,526만원의 불필요한 비용을 지출하고 있다.⁴⁹⁷ 전문 폐고혈압센터의 목표는 새로운 환자들을 전원 받고, 폐고혈압의 발생 원인에 대한 평가 및 조사를 수행하며, 폐동맥고혈압과 만성혈전색전폐고혈압의 치료제로 승인된 약물치료를 받는 환자를 적절히 관리하는 것이다. 또한, 다양한 보건의료 전문가들과의 긴밀한 협력을 통해 환자를 위한 최상의 결과를 얻고, 관련 연구 및 교육을 수행하는 것이다. 가능하면 모든 폐동맥고혈압 환자는 전문 폐고혈압센터에서 적절하게 평가되어야 하고, 약물치료가 시작되어야 한다.³¹

반면, 지역 의료서비스를 통해 환자의 부종, 우심부전 등 질환의 악화 징후를 조기에 발견할 수 있으며 폐동맥고혈압 치료에 따른 중심정맥도관 감염 등 합병증과 폐렴 등의 새로운 문제에 효과적으로 대응할 수 있기 때문에 지역의 개원의들과 폐고혈압 전문센터 상호 간에 원활한 의사소통은 최선의 환자 진료에 필수적이다.⁴⁹⁸

그림 6. 지역사회 의료서비스와 전문 폐고혈압센터와의 협력 필요성



전문 폐고혈압센터가 진료 수준을 유지하기 위해서는 정기적으로 치료받는 환자들이 일정 수 이상인 것은 물론 새로운 환자 의뢰가 지속해서 이루어져야 한다. 전문 폐고혈압센터를 방문하는 적정 환자 수는 성인 기준 연간 200명 이상이며, 해당 환자 중 절반 이상은 폐동맥고혈압으로 최종 진단되어야 한다. 우리나라를 포함해 인구 1,000만 명 이상의 국가에서 전문센터는 연간 300명 이상의 환자를 수용할 수 있는 규모를 갖추는 것이 필요하다. 전문 폐고혈압센터는 최소 50명 이상의 폐동맥고혈압 또는 만성혈전색전폐고혈압 환자가 정기적으로 치료를 받고, 매달 2명 이상의 폐동맥고혈압 또는 만성혈전색전폐고혈압 환자를 새롭게 의뢰받는 수준이 되어야 한다. 소아 환자를 진료하는 전문센터의 경우 매년 30~50명을 진료하는 것이 필요하며 이러한 기준은 국가의 특수성(인구 분포, 지리적 제약 등)에 따라 조정될 수 있다.

11.1 전문 폐고혈압센터에 요구되는 시설 및 기술

1. 전문 폐고혈압센터는 최소한 다음과 같은 전문가들로 구성되어야 한다.⁴⁹⁹⁻⁵⁰⁴

- (a) 외래 환자, 입원 환자 및 다학제 팀 미팅을 위한 폐고혈압 임상 세션을 열 수 있는 폐고혈압에 대한 특별한 관심 및 경험이 있는 2명의 전문의(일반적으로 심장내과 및 호흡기내과 둘 중 하나 또는 둘 다)
- (b) 임상 전문간호사
- (c) 폐고혈압 영상 촬영 및 분석에 전문적인 진단방사선과 전문의
- (d) 심초음파검사에 전문적인 폐고혈압 의사 또는 심장내과 전문의
- (e) 우심도자술 및 혈관반응성검사에 전문적인 심장내과 전문의 또는 폐고혈압 의사
- (f) 심리적, 사회적 업무 지원 가능
- (g) 적절한 환자에 대한 응급 대기 및 전문 지식

2. 전문 폐고혈압센터에 권장되는 시설들

- (a) 폐고혈압 전문 의료인의 병동
- (b) 폐고혈압 전문의 집중치료실
- (c) 전문 외래 환자 서비스
- (d) 응급 치료
- (e) 심초음파, CT 검사, 핵의학검사, 자가공명영상 촬영, 초음파, 운동 검사, 폐기능검사 및 우심도자술을 포함한 진단 검사를 위한 장비 및 시설
- (f) 해당 국가에서 이용할 수 있는 모든 범위의 폐동맥고혈압 및 만성혈전색전폐고혈압 약물에 대한 접근

3. 전문 폐고혈압센터는 다른 서비스와 네트워크(예: 전문가 전원 기준, 환자 관리 및 임상 관리 계획서)를 구축하도록 권장되며, 이들이 같은 공간에 있을 필요는 없다.⁵⁰⁵
 - (a) 유전학자
 - (b) 자가면역질환 치료 전문가
 - (c) 가족계획 전문가
 - (d) 폐동맥내막절제수술 전문 외과의
 - (e) 폐이식전문 외과의
 - (f) 성인 선천심장병 전문가
4. 전문 폐고혈압센터는 사망률을 포함한 임상적 결과 분석과 진료 지침 준수에 대한 임상 감시 프로그램의 시행을 고려하는 것이 필요하다. 또한 둘 이상의 전문 폐고혈압센터가 있는 국가는 해당 센터들을 비교하기 위해 정기감사가 필요하다.
5. 전문 폐고혈압센터는 폐동맥고혈압 및 만성혈전색전폐고혈압 환자들에 대한 2상 및 3상 다기관 임상 연구들에 참여하는 것을 고려해야 한다.
6. 전문 폐고혈압센터는 지역 의료기관에 전문센터로의 환자 의뢰기준에 대한 인식을 높이기 위해 노력해야 하며 해당 의료인에게 폐고혈압에 대한 전반적인 교육을 제공하여야 한다. 특히, 전문의뿐 아니라 수련 중인 의료진을 대상으로 한 교육도 시행되어야 한다.
7. 전문 폐고혈압센터는 센터 간 네트워크의 구축과 운영에 참여해야 한다.
8. 전문 폐고혈압센터는 해당 국가 및/또는 해외 폐고혈압 환자 단체와 협력관계를 구축하는 것을 고려하는 것이 필요하다.

전문 폐고혈압센터에 대한 권고사항은 표 35에 요약하였다.

표 35. 전문 폐고혈압센터에 대한 권고사항

권고사항	권고 수준	근거 수준
전문 폐고혈압센터는 여러 전문가(심장내과 및 호흡기내과 전문의, 전문 임상 간호사, 방사선과 전문의, 심리 및 사회활동 지원, 적절한 전문 응급조치)로 이루어진 팀을 통한 치료를 제공하는 것이 필요하다.	I	C
전문 폐고혈압센터는 환자에게 필요한 다른 전문 의료 서비스(자가면역질환, 가족계획, 폐동맥내막절제술, 폐이식, 성인 선천심장병 등)에 대한 신속하고 직접적인 의뢰 시스템을 갖추어야 한다.	I	C
전문 폐고혈압센터는 폐동맥고혈압 또는 만성혈전색전폐고혈압 환자를 최소 50명 이상의 환자를 정기적으로 진료함과 동시에, 매달 최소 2명 이상의 폐동맥고혈압 또는 만성혈전색전폐고혈압으로 진단받은 환자를 신규로 의뢰받는 것이 필요하다.	IIa	C
전문 폐고혈압센터는 - 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압 또는 약물-독소와 관련된 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 - 매년 최소 20회의 혈관반응성검사를 시행하는 것이 필요하다.	IIa	C
전문 폐고혈압센터는 폐동맥고혈압에 대한 2상 및 3상 임상시험을 포함한 다기관 임상 연구에 참여해야 한다.	IIa	C

XII

해야 할 것과
하지 말아야 할 것에
대한 진료지침
내용 요약

12. 해야 할 것과 하지 말아야 할 것에 대한 진료지침 내용 요약

폐고혈압 진단

폐동맥고혈압(폐고혈압 1군)을 확진하고 치료방침을 결정하기 위해 우심도자술을 시행하는 것이 필요하다.

I

C

고용량의 칼슘통로차단제로 치료할 수 있는 환자를 검출하기 위해 특발폐동맥고혈압, 유전폐동맥고혈압 및 약물-독소와 관련된 폐동맥고혈압 환자에서는 혈관반응성검사가 필요하다.

I

C

폐동맥고혈압 중증도

임상적 평가, 운동 검사, 생화학적 표지자, 심초음파 및 혈액학적 평가(표 12-1, 12-2, 표 13)를 통해 얻은 자료를 기반으로 폐동맥고혈압 환자의 중증도를 평가하며, 안정된 환자에 대해서는 3~6개월마다 정기적인 경과 평가를 하는 것이 필요하다(표 13).

I

C

폐동맥고혈압 일반적 조치

폐동맥고혈압 환자는 임신을 피하는 것이 필요하다.

I

C

폐동맥고혈압 치료

전문 폐고혈압센터는 다양한 전문가로 이루어진 팀을 갖추어야 한다(심장내과 및 호흡기내과 전문의, 전문 임상 간호사, 방사선사, 심리 및 사회활동 지원, 적절한 전문적인 응급조치).

I

C

치료를 받은 적이 없는 위험도가 낮은 또는 중간인 폐동맥고혈압 환자에게 승인된 폐동맥고혈압 약제를 초기에 단독으로 투약하는 것을 권고한다(표 18).

I

A

치료를 받은 적이 없는 위험도가 낮은 또는 중간인 폐동맥고혈압 환자에게 승인된 폐동맥고혈압 약제를 초기에 병용 투약하는 것이 권고된다(표 19).

I

B

순차적 병용요법은 초기 단독요법 또는 초기 병용요법의 효과가 불충분한 환자에게 필요하다(표 20).	I	B
좌심장질환 및 폐질환으로 인한 폐고혈압에 대한 권고사항		
좌심장질환 또는 폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에게는 폐동맥고혈압에 승인된 약물요법을 사용하는 것은 권장되지 않는다.	III	C
만성혈전색전폐고혈압에 대한 권고사항		
만성혈전색전폐고혈압 환자에게는 심부 저체온 순환 정지 후 폐동맥 내막절제술을 시행하는 것이 필요하며, 전문가들이 포함된 다학제팀에서 수술 가능성을 평가하거나 다른 치료 전략(약물치료 또는 풍선 폐혈관성형술)을 결정하는 것이 필요하다.	I	C

참고문헌

참고문헌

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR and Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D42-50.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S and Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J. 2009;34:888-94.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG and Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
4. Herve P, Lau EM, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jais X, Parent F, Gunther S, Humbert M, Simonneau G and Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2015;46:728-37.
5. Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, Coghlán G, Chazova I and De Marco T. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53:1801897.
6. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S and Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:5S-12S.
7. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM and Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D34-41.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V,

- Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E and Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.
9. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L and Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-9.
 10. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S and Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D51-9.
 11. Song S, Lee SE, Oh SK, Jeon SA, Sung JM, Park JH and Chang HJ. Demographics, treatment trends, and survival rate in incident pulmonary artery hypertension in Korea: A nationwide study based on the health insurance review and assessment service database. *PLoS One*. 2018;13:e0209148.
 12. Chung WJ, Park YB, Jeon CH, Jung JW, Ko KP, Choi SJ, Seo HS, Lee JS, Jung HO and Investigators K. Baseline Characteristics of the Korean Registry of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Korean Med Sci*. 2015;30:1429-38.
 13. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N and Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.
 14. Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubreau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O'Callaghan DS, Jais X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O, Simonneau G and Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125:2128-37.
 15. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, Pison C, Dromer C, Poubreau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A, Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jais X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G and Humbert M. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J*. 2012;40:1164-72.
 16. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, Jais X, Seferian A, Jovan R, Bulifon S, Parent F, Simonneau G, Humbert M and Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J*. 2014;44:1627-34.

17. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ and Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S55-66.
18. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007;28:233-41.
19. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCCfP, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C and European Association for Cardio-Thoracic S. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:S1-44.
20. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU and Vachiery JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D109-16.
21. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, Hill C, Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Pollard L, Wild JM, Lawrie A, Lawson R, Sabroe I and Kiely DG. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013;41:1292-301.
22. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF and Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines P. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586-93.
23. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA and investigators R. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012;40:596-603.
24. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P and Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study G. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism.

- N Engl J Med. 2004;350:2257-64.
25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X and Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81.
26. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH and Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D13-21.
27. Jang AY, Kim BG, Kwon S, Seo J, Kim HK, Chang HJ, Chang SA, Cho GY, Rhee SJ, Jung HO, Kim KH, Seo HS, Kim KH, Shin J, Lee JS, Kim M, Lee YJ and Chung WJ. Prevalence and clinical features of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutation in Korean idiopathic pulmonary arterial hypertension patients: The PILGRIM explorative cohort. *PLoS One*. 2020;15:e0238698.
28. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, Germain M, Tregouet DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D, Humbert M, Loyd JE, Kass RS and Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:351-61.
29. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmueller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M and Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2014;46:65-9.
30. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E and Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;108:1839-44.
31. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, Frantsve-Hawley J, Kawut SM, Ryan JJ, Rosenzweig EB, Sederstrom N, Steen VD and Badesch DB. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155:565-86.
32. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadu-shi R, Skoro-Sajer N and Lang IM. A noninvasive algorithm to exclude

- pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2011;37:1096-103.
33. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R and Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;167:669-76.
 34. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R and Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141:374-80.
 35. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J and Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;167:2300-5.
 36. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK and et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107:216-23.
 37. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics.* 2012;32:1085-7.
 38. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grunberg K, Bogaard HJ and Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J.* 2013;42:1575-85.
 39. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ and Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1028-35.
 40. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H and Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;29:944-50.
 41. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF and Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-68.
 42. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A and Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration.* 2008;76:160-7.

43. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M and Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143:47-55.
44. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK and Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120:894-9.
45. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK and Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713.
46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70.
47. Choi JO, Shin MS, Kim MJ, Jung HO, Park JR, Sohn IS, Kim H, Park SM, Yoo NJ, Choi JH, Kim HK, Cho GY, Lee MR, Park JS, Shim CY, Kim DH, Shin DH, Shin GJ, Shin SH, Kim KH, Park JH, Lee SY, Kim WS and Park SW. Normal Echocardiographic Measurements in a Korean Population Study: Part I. Cardiac Chamber and Great Artery Evaluation. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015;23:158-72.
48. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, Kleinebenne A, Nadazdin A, Rowland E and Smith G. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J*. 1986;56:33-44.
49. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P and Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48:680-4.
50. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, Fang W, Dai HJ, Yan J, Wang T, Yao ZM, He J, Li M, Mi HZ, Jiao J and Zheng YM. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013;36:177-81.
51. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, Cap-

- ener D, Davies C, Hill C, Elliot C, Condliffe R, Wild JM and Kiely DG. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013;68:677-8.
52. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM and Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015;70:382-7.
53. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, An J, Wang T, Chen L and Wen F. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e256.
54. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB and Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest*. 1998;113:1250-6.
55. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G and Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:65-70.
56. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O and Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:637-48.
57. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M and Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009;71:49-54.
58. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM and Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.
59. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H and Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43:1394-402.
60. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C and Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33:567-79.
61. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, Chittams J, Pyeritz RE and Trerotola SO. Digital

- subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:1582-8.
62. Peacock AJ and Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2013;22:526-34.
 63. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM and Kiely DG. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:40.
 64. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM and Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1036-47.
 65. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M and Kreitner KF. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2003;13:2365-71.
 66. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, Postmus PE and Vonk-Noordegraaf A. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28:1250-7.
 67. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth KG, Vizza CD, Poscia R, Francone M, Iacucci I, Olschewski H, Kovacs G, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, van de Veerdonk MC and Oosterveer FP. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:107-14.
 68. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N and Vonk-Noordegraaf A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2511-9.
 69. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J and Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999;353:1579-83.

70. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:163-9.
71. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E and Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2546-52.
72. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R and Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:252-7.
73. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfield JM, Hamm M and Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:535-41.
74. Halpern SD and Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest*. 2009;136:37-43.
75. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG and McGoon MD. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;143:185-95.
76. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS and Group CTS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66.
77. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Okazaki K, Fu Q, Berk M, Palmer D, Greenberg NL, Garcia MJ, Thomas JD and Levine BD. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:617-26.
78. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, Carrick-Ranson G and Levine BD. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation*. 2013;127:55-62.
79. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, Eisenberg MJ, Joyal D, Hudson M, Boutet K, Serban A, Masetto A and

- Baron M. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2013;42:1083-91.
80. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, Fong PP and Newman JH. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail.* 2014;7:116-22.
 81. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS and Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:588-95.
 82. Hager WD, Collins I, Tate JP, Azrin M, Foley R, Lakshminarayanan S and Rothfield NF. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J.* 2013;7:227-36.
 83. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P and Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J.* 2013;41:217-23.
 84. Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G and Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008;32:393-8.
 85. Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, Leary PJ, Kass DA and Shah AS. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:289-97.
 86. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P and Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111:3105-11.
 87. Rich S, Kaufmann E and 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.
 88. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H and Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:40S-47S.
 89. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, Morgan CJ, Barnes PJ and Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1991;84:1145-9.
 90. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W and Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary

- pulmonary hypertension. *Chest*. 1995;107:54-7.
91. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, Niedermeyer J, Fabel H and Seeger W. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:176-82.
 92. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R and Ewert R. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J*. 2003;24:356-65.
 93. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V and Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92-9.
 94. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G and Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;33:189-200.
 95. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH and He ZX. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun*. 2012;33:459-63.
 96. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF and Gernot O. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105-11.
 97. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI and Gallop R. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:586-92.
 98. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M and Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
 99. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T and Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39:589-96.
 100. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M and McGoon MD. Func-

- tional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;144:160-8.
101. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG and McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122:164-72.
 102. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G and Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:244-9.
 103. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK and Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139:1299-309.
 104. Lee JH and Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26:111-24.
 105. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW and Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1214-9.
 106. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A and Favaloro R. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:1160-4.
 107. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE and Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1034-41.
 108. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL and Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*. 2010;35:1079-87.
 109. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R and Ewert R. Assessment of survival in

- patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardio-pulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106:319-24.
110. McLaughlin VV, Shillington A and Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.
 111. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK and Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:711-21.
 112. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J and Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:41-51.
 113. Shukla M, Park JH, Thomas JD, Delgado V, Bax JJ, Kane GC, Howlett JG, White JA and Fine NM. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2018;34:1069-78.
 114. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M and Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013;128:2005-15.
 115. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ and Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:943-53.
 116. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, Davies C, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM and Kiely DG. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2012;22:695-702.
 117. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM and Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:100-6.
 118. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ and Simonneau G. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated

- with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005;60:1025-30.
119. Rich JD, Archer SL and Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;42:125-33.
 120. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C and Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1192-201.
 121. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM and Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012;126:349-56.
 122. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H and Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013;143:315-23.
 123. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B and Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001;17:647-52.
 124. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M and Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;27:114-20.
 125. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ and Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:429-35.
 126. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth HJ, Glaser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R and Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;167:1193-8.
 127. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M and Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:771-5.
 128. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP

- and Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828-35.
129. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J and Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:159-73.
 130. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, Aigner C, Fink L, Muyl JP, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W and Schermuly RT. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J*. 2005;19:1175-7.
 131. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D and Hoepfer MM. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1414-8.
 132. Kielstein JT, Impraïm B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, Hoepfer MM, Haller H and Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004;109:172-7.
 133. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB and Barst RJ. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005;128:2355-62.
 134. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S and Hoepfer MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31:2291-300.
 135. Quarck R, Nawrot T, Meyns B and Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1211-8.
 136. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, Rimaniol AC, Simonneau G, Emilie D and Humbert M. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1419-25.
 137. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermine A, Marfaing-Koka A, Simonneau G, Emilie D and Humbert M. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:534-9.

138. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G and Emilie D. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1628-31.
139. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K and Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:865-70.
140. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O and Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest.* 2007;131:402-9.
141. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P and Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129:1313-21.
142. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J and Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108:844-8.
143. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoeper MM and Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:534-41.
144. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T and Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:487-92.
145. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H and Hoeper MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest.* 2011;139:1010-12.
146. Warwick G, Thomas PS and Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008;32:503-12.
147. Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T and Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005;26:858-63.

148. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapon VF and Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D73-81.
149. Galie N and Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D1-3.
150. Bai Y, Sun L, Hu S and Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120:157-65.
151. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML and Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
152. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W and Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60-72.
153. Lowe B, Grafe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, Herzog W and Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med*. 2004;66:831-6.
154. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M and Hoeper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40:881-5.
155. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J and deBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest*. 2013;143:1330-6.
156. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfthenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S and Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev*. 2013;22:535-42.
157. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, Grotjohan HP, Twisk JW, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, van der Laarse WJ and Vonk-Noordegraaf A. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:669-75.
158. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Olschewski H and Halank M. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2011;81:394-401.

159. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Sorichter S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karger G, Speich R and Nagel C. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40:84-92.
160. Grunig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, Fiehn C, Stockl F, Prange F, Staehler G, Reichenberger F, Tiede H, Halank M, Seyfarth HJ, Wagner S and Nagel C. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R148.
161. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, Gorenflo M, Tiede H, Schranz D, Hager A, Kaemmerer H, Miera O, Ulrich S, Speich R, Uiker S and Grunig E. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;168:375-81.
162. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G and Guidelines ESCCfP. 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;30:2493-537.
163. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H and Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114:1482-9.
164. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, Connors G, Weir NA, Drinkard B, Lamberti J and Keyser RE. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143:333-43.
165. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G and Chan L. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2013;107:778-84.
166. Park JH. Pregnancy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

- "To Deliver, or Not to Deliver: That Is the Question". *Korean Circ J*. 2019;49:555-6.
167. Lim K, Chang SA, Oh SY, Lee JH, Song J, Kang IS, Huh J, Park SJ, Park SW and Kim DK. Pulmonary Arterial Hypertension and Pregnancy: Single Center Experience in Current Era of Targeted Therapy. *Korean Circ J*. 2019;49:545-54.
 168. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M and Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006;32:75-81.
 169. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D and Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1206-10.
 170. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G and Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology*. 2005;102:1133-7; discussion 5A-6A.
 171. Raines DE, Liberthson RR and Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth*. 1996;8:341-7.
 172. Olofsson C, Bremme K, Forssell G and Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:258-60.
 173. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Barbera JA, Hassoun PM, Halank M, Jais X, Nickel N, Hoepfer MM and Humbert M. Outcomes of non-cardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J*. 2013;41:1302-7.
 174. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M and Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:493-8.
 175. Frydman N, Steffann J, Girerd B, Frydman R, Munnich A, Simonneau G and Humbert M. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J*. 2012;39:1534-5.
 176. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med*.

- 2001;111:577.
177. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M and Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1682-7.
 178. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD and Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70:580-7.
 179. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D and Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129:57-65.
 180. Preston IR, Feldman J, White J, Franco V, Ishizawar D, Burger C, Waxman AB and Hill NS. Safety and efficacy of transition from inhaled treprostinil to parenteral treprostinil in selected patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2014;4:456-61.
 181. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J and Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:300-9.
 182. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G and Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med*. 2001;22:451-8.
 183. Hoeper MM, Sosada M and Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998;12:1446-9.
 184. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J and Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:929-33.
 185. Kang BJ, Oh YM, Lee SD and Lee JS. Survival benefits of warfarin in Korean patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med*. 2015;30:837-45.
 186. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V and Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*.

- 1998;114:787-92.
187. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, van der Laarse WJ and Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;37:1386-91.
 188. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, Howard LS, Vonk-Noordegraaf A and Voskuyl AE. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:285-92.
 189. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, Davidson SJ, Uebing A, Khan AA, Thein S, Gibbs JS, Burman J and Gatzoulis MA. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:356-65.
 190. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, Vachieri JL, Paelinck B, Morissens M and Budts W. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2790-9.
 191. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, Baldus S and Rosenkranz S. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2014;175:233-9.
 192. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, Olsson KM, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Provencher S, Weissmann N and Seeger W. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53:1801914.
 193. Adir Y, Humbert M and Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2020;2002258.
 194. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Sforza E, Liegeon MN and Krieger J. Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1997;10:2578-82.
 195. Imran TF, Ghazipura M, Liu S, Hossain T, Ashtyani H, Kim B, Michael Gaziano J and Djousse L. Effect of continuous positive airway pressure treatment on pulmonary artery pressure in patients with isolated obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2016;21:591-8.
 196. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A and Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary

- hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75:55A-62A.
197. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM and Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1088-93.
 198. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, Humbert M, Simonneau G and Sitbon O. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31:1898-907.
 199. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP and Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-9.
 200. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P and Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*. 1991;114:464-9.
 201. Galie N, Manes A and Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61:227-37.
 202. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, Frost AE, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H and Rubin LJ. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:529-35.
 203. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ and Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension RD-BP-CMESG. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
 204. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ and Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*. 2009;135:122-9.
 205. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F and Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119-23.

206. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M and Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
207. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boons-tra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A and Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9.
208. Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A and Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.
209. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M and Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy I. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
210. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G and Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.
211. Vonk Noordegraaf A, Channick R, Cottreel E, Kiely D, Martin N, Moiseeva O, Peacock A, Tawakol A, Torbicki A, Rosenkranz S and Galie N. Results from the REPAIR study final analysis: Effects of macitentan on right ventricular (RV) remodeling in pulmonary arterial hypertension (PAH). *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:S16-S17.
212. Wharton J, Strange JW, Moller GM, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC and Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:105-13.
213. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, Branzi A and Galie N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*. 2005;100:131-8.
214. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W and Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary

- arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1488-96.
215. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G and Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension Study G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
216. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK and Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1149-53.
217. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG and Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010;31:1124-31.
218. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S and Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151:851 e1-5.
219. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB and Group PS. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:521-30.
220. Vachieri JL, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X and Naeije R. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:289-92.
221. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ, Pulmonary Arterial H and Response to Tadalafil Study G. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
222. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galie N, Efficacy and Safety of Vardenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Study G. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1723-9.
223. Chang SA, Kim HK, Chang HJ and Kim DK. Acute Hemodynamic

- Changes after Single Administration of Udenafil in Pulmonary Arterial Hypertension: a Phase IIa Study. *Korean Circ J*. 2019;49:353-60.
224. Chang HJ, Song S, Chang SA, Kim HK, Jung HO, Choi JH, Lee JS, Kim KH, Jeong JO, Lee JH and Kim DK. Efficacy and Safety of Udenafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: a Placebo-controlled, Double-blind, Phase IIb Clinical Trial. *Clin Ther*. 2019;41:1499-507.
 225. Giaid A and Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333:214-21.
 226. Galie N, Muller K, Scalise AV and Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45:1314-22.
 227. Jones DA, Benjamin CW and Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*. 1995;48:890-6.
 228. Galie N, Manes A and Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003;2:123-37.
 229. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G, Arterial Pulmonary H and Beraprost European Study G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.
 230. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins IM, Channick R, Badesch D, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson C, Jeffs R and Beraprost Study G. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2119-25.
 231. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J and Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;112:485-91.
 232. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW and Primary Pulmonary Hypertension Study

- G. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334:296-301.
233. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S and Medsger TA, Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425-34.
 234. Rosenzweig EB, Kerstein D and Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999;99:1858-65.
 235. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ and Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 1999;30:641-8.
 236. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ and Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1433-9.
 237. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, Darteville P, Simonneau G and Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:357-62.
 238. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL and Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension A. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2008;5-9.
 239. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W and Aerosolized Iloprost Randomized Study G. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
 240. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH and Rubin LJ. Randomized study

- of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-63.
241. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G and Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28:691-4.
 242. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R and Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart*. 1998;80:151-5.
 243. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ and Treprostinil Study G. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
 244. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ and Group TS. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:137-49.
 245. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A and Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006;129:683-8.
 246. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G and Galie N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:1-5.
 247. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M and Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1915-22.
 248. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB, Frost AE, Shapiro SM, Laliberte K, Sigman J, Arneson C and Galie N. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C

- study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2012;142:1383-90.
249. Tapon VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, Kotlyar E, McSwain CS, Laliberte K, Arneson C, Rubin LJ and Team F-CS. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2013;144:952-8.
 250. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, Torbicki A, Xu KF, Yehle D, Laliberte K, Arneson C and Rubin LJ. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127:624-33.
 251. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giorgino R and Lang IM. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40:874-80.
 252. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T and Stone GW. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1092-100.
 253. Galie N and Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1101-2.
 254. Galie N, Palazzini M and 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.
 255. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, Humbert M, Simonneau G and Sitbon O. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:150-8.
 256. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jais X, De Groote P, Chaouat A, Chabannes C, Bergot E, Bouvaist H, Dauphin C, Bourdin A, Bauer F, Montani D, Humbert M and Simonneau G. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;47:1727-36.
 257. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulifon S, Montani D, Humbert M and Simonneau G. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hyperten-

- sion: a pilot study. *Eur Respir J.* 2014;43:1691-7.
258. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ and Investigators A. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:834-44.
 259. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, Palomar A and Gomez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:297-304.
 260. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M and Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2007;131:977-83.
 261. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Glicch V, Franke I, Witt C, Baumann G and Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2008;133:283-5.
 262. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Darteville PG, Frost AE, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J and Sandoval J. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S67-77.
 263. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, Simonneau G and Humbert M. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;35:1286-93.
 264. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL and Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2007;35:2037-50.
 265. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS and Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care.* 2010;14:R169.
 266. Hoeper MM and Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1114-24.
 267. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL and Bacchetta M.

- Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J.* 2014;60:129-33.
268. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kuhn C, Haverich A, Welte T and Hoeper MM. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:2173-8.
269. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoeper MM and Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:763-8.
270. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, Yasufuku K, Hutcheon M, Chaparro C, Singer L and Keshavjee S. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:997-1002.
271. Strueber M, Hoeper MM, Fischer S, Cypel M, Warnecke G, Gottlieb J, Pierre A, Welte T, Haverich A, Simon AR and Keshavjee S. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant.* 2009;9:853-7.
272. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for H and Lung T. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:1042-55.
273. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI, International Society for H and Lung T. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report--2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:880-92.
274. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI, International Society of H and Lung T. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1073-86.

275. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ, Schuler P, De La Morena M and Huddleston CB. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:661-9.
276. Fleming TR and Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med.* 2012;31:2973-84.
277. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process. *Health Aff (Millwood).* 2005;24:67-78.
278. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T and Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153:127-32.
279. Hoepfer MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J and Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:341-4.
280. Showkathali R, Tayebjee MH, Grapsa J, Alzetani M, Nihoyannopoulos P, Howard LS, Lefroy DC and Gibbs JSR. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2011;149:279-80.
281. Zylkowska J, Kurzyna M, Pietura R, Fijalkowska A, Florczyk M, Czajka C and Torbicki A. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011;139:690-3.
282. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorzczak F, Burakowski J, Wieteska M, Oniszh K, Biederman A, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Fijalkowska A and Torbicki A. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2012;142:1406-16.
283. Russo V, Zompatori M and Galie N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart.* 2012;98:265-6.
284. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD and Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial

- hypertension. *Respir Care*. 2013;58:1246-54.
285. Lee SE, An HY, Im JH, Sung JM, Cho IJ, Shim CY, Hong GR, Chung N, Jung JW and Chang HJ. Screening of Mechanical Complications of Dilated Pulmonary Artery Related to the Risk for Sudden Cardiac Death in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension by Transthoracic Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:561-6.
 286. Galie N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML, Dall'Ara G, Monti E, Dardi F, Albin A, Rinaldi A, Gotti E, Taglieri N, Marrozzini C, Lovato L, Zompatori M and Marzocchi A. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2808-17.
 287. Lee SE, Im JH, Sung JM, Cho IJ, Shim CY, Hong GR, Chung N, Jung JW and Chang HJ. Detection of mechanical complications related to the potential risk of sudden cardiac death in patients with pulmonary arterial hypertension by computed tomography. *Int J Cardiol*. 2017;243:460-5.
 288. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim YH and Park SJ. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:543-50.
 289. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M and Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J*. 2011;37:665-77.
 290. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH and Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D117-26.
 291. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP and Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation*. 2012;125:113-22.
 292. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJ and Berger RM. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124:1755-64.
 293. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I and Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national co-

- hort study. *Heart*. 2010;96:1401-6.
294. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I and Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012;379:537-46.
295. Hansmann G and Hoeper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;42:580-3.
296. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Hari Krishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K and Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1:286-98.
297. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, Ivy DD and Berger RMF. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53:1801916.
298. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T and Investigators TR. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J*. 2013;42:689-700.
299. Schulze-Neick I and Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19:331-9.
300. Adatia I, Haworth SG, Wegner M, Barst RJ, Ivy D, Stenmark KR, Karkowsky A, Rosenzweig E and Aguilar C. Clinical trials in neonates and children: Report of the pulmonary hypertension academic research consortium pediatric advisory committee. *Pulm Circ*. 2013;3:252-66.
301. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y and Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007;93:739-43.
302. Barst RJ, Maislin G and Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;99:1197-208.
303. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, Del Cerro MJ, Bajolle F and Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2011;158:584-8.
304. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB, Jr., Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L and Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:161-9.
305. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, Bin-

- gaman D, Nguyen N, Gaitonde M and van Giersbergen PL. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:372-82.
306. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N and Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:697-704.
307. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galie N, Morganti A, Dingemanse J, Kusic-Pajic A and Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:948-55.
308. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BK, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M and Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125:324-34.
309. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, Ivy DD and Investigators S-. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2014;129:1914-23.
310. Takatsuki S, Calderbank M and Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:683-8.
311. Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL and Berger RM. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart.* 2014;100:224-30.
312. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P and Haworth SG. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2006;92:969-72.
313. Boudjemline Y, Patel M, Malekzadeh-Milani S, Szezepanski I, Levy M and Bonnet D. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:e18-20.
314. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Levy M, Simonneau G, Carotti A, Humbert M and Bonnet D. Palliative Potts shunt for the

- treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:e105-10.
315. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, Farber HW, Landzberg MJ, Mehra MR, Mullen MP, Opatowsky AR, Waxman AB, Lock JE and Marshall AC. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:381-7.
 316. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, Zijlstra WM, Hillege HL and Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2014;44:1616-26.
 317. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Maricucci E, Dotti A, Branzi A and Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008;68:1049-66.
 318. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA and Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:682-7.
 319. Beghetti M and Galie N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:733-40.
 320. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G and Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19:1845-55.
 321. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW and Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:100-5.
 322. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A and Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716-24.
 323. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis*. 2005;16:19-25.
 324. Diller GP and Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115:1039-50.
 325. Moller JH, Patton C, Varco RL and Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from

- 1954 to 1960. *Am J Cardiol.* 1991;68:1491-7.
326. van Albada ME and Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease--the need for refinement of the Evi-an-Venice classification. *Cardiol Young.* 2008;18:10-7.
327. Schulze-Neick I and Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart--cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young.* 2008;18:22-5.
328. Lopes AA and O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young.* 2009;19 Suppl 1:8-12.
329. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J and Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:634-42.
330. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M and Investigators B-. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol.* 2008;127:27-32.
331. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD and Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:1381-5.
332. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V and Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation.* 2006;114:1807-10.
333. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggarr R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV, Scleroderma F and Pulmonary Hypertension A. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013;65:3194-201.
334. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Muller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR and group Ds. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1340-9.
335. Gashouta MA, Humbert M and Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med.*

- 2014;43:e293-304.
336. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillevin L, Clerson P, Simonneau G and Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3522-30.
 337. Hao YJ, Jiang X, Zhou W, Wang Y, Gao L, Wang Y, Li GT, Hong T, Huo Y, Jing ZC and Zhang ZL. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J.* 2014;44:963-72.
 338. Kang KY, Jeon CH, Choi SJ, Yoon BY, Choi CB, Lee CH, Suh CH, Lee CW, Cho CS, Nam EJ, Koh EM, Kim HY, Choi HJ, Kim HA, Jun JB, Lee J, Kim J, Ji JD, Min JK, Kim KJ, Shin K, So MW, Kwon SR, Kim SK, Nah SS, Kwok SK, Lee SK, Lee SW, Park SH, Park W, Park YB, Lee YH, Lee SS and Yoo DH. Survival and prognostic factors in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography: results from a Korean nationwide registry. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:1227-36.
 339. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, de Groote P and Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792-800.
 340. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, Launay D, Mouthon L, Jegou P, Cabane J, de Groote P, Chabrol A, Lazareth I, Guillevin L, Clerson P, Humbert M and Itiner AIRSSI. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:304-8.
 341. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Cappelli S, Diot E, Vacca A, Cracowski JL, Sibilia J, Kahan A, Matucci-Cerinic M and Allanore Y. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010;37:2290-8.
 342. Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmueller P, Seferian A, Savale L, Mercier O, Fadel E, Sitbon O, Mouthon L, Simonneau G, Humbert M and Montani D. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2995-3005.
 343. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis asso-

- ciated pulmonary hypertension? *Eur Respir J.* 2013;42:888-90.
344. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, Parent F, Savale L, Natali D, Gunther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G and French Pulmonary Arterial Hypertension N. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36:549-55.
 345. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley F and Hassoun PM. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3043-50.
 346. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Cler-son P, Cordier JF, Simonneau G and Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1940-6.
 347. O'Callaghan DS, Dorfmueller P, Jais X, Mouthon L, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M and Montani D. Pulmonary veno-occlusive disease: the bete noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med.* 2011;40:e65-78.
 348. Demling RH, Smith M, Gunther R, Flynn JT and Gee MH. Pulmonary injury and prostaglandin production during endotoxemia in conscious sheep. *Am J Physiol.* 1981;240:H348-53.
 349. Yoo SJ, Park JH, Park Y, Lee JH, Sun BJ, Kim J, Yoo IS, Shim SC and Kang SW. Prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension in Korean Adult Patients with Systemic Sclerosis: Result of a Pilot Echocardiographic Screening Study. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24:312-6.
 350. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G and Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008;58:521-31.
 351. Avouac J, Wipff J, Kahan A and Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:808-14.
 352. Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, Sitbon O, Lambert B, Gaudric M, Jais X, Stephan F, Hatron PY, Lamblin N, Vignaux O, Cottin V, Farge D, Wallaert B, Guillevin L, Simonneau G, Mercier O, Fadel E, Darteville P, Humbert M, Mussot S and

- Working Group on Heart/Lung transplantation in systemic sclerosis of the French Network on Pulmonary H. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Med.* 2014;43:e345-63.
353. Hoepfer MM, Krowka MJ and Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2004;363:1461-8.
 354. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I and Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case Rep Pulmonol.* 2013;2013:561870.
 355. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD and Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology.* 2006;44:1502-10.
 356. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS, Jr., Fallon MB and Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study G. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 2008;48:196-203.
 357. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, Knowles JA, Rabinowitz D, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Kawut SM and Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study G. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:835-42.
 358. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB and McGoon MD. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest.* 2012;141:906-15.
 359. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, Jais X, Yaici A, Humbert M, Simonneau G and Sitbon O. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:637-43.
 360. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G and Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006;130:120-6.
 361. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ and Group P-S. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-40.

362. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T and Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:1096-102.
363. Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ, Ewert R, Wiedemann B, Kolditz M, Hoffken G and Hoeper MM. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z Gastroenterol*. 2011;49:1258-62.
364. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W and Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28:563-7.
365. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST and Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 1997;63:604-6.
366. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB and Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant*. 2008;8:2445-53.
367. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, de Vera ME and Venkataramanan R. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transpl Int*. 2009;22:554-61.
368. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jais X, Montani D, O'Callaghan DS, Humbert M, Dingemans J, Simonneau G and Sitbon O. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41:96-103.
369. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B and Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:338-44.
370. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, Cahan J, Mahon H and Levitsky J. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:2395-401.
371. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH and Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:443-50.
372. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, Ramsay M and Davis GL. The impact of treatment of portopul-

- monary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:1258-64.
373. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, Geerts A, Verhelst X, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, Van Vlierberghe H and Colle I. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:495-502.
 374. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J, Njoku MJ, Lim JW and Johnson LB. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 1998;65:457-9.
 375. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, Sizer E, Knisely AS, Rela M, Wilson C, Callender ME, O'Grady JG and Heneghan MA. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2008;14:287-91.
 376. Grannas G, Neipp M, Hoeper MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B and Strueber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation.* 2008;85:524-31.
 377. Robalino BD and Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:492-8.
 378. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G and Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart.* 2006;92:1164-6.
 379. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, Le Pavec J, Humbert M, Simonneau G and Sitbon O. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS.* 2010;24:67-75.
 380. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B and Luthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:990-5.
 381. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D and Simonneau G. Prevalence of

- HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:108-13.
382. Kim M, Chang HJ, Yang YJ, Hong JY, Kang MK, Yang WI, Shim JY, Ha JW, Chung N, Shin SY, Han SH, Choi JY and Kim JM. Prevalence and Clinical Characteristics of Pulmonary Arterial Hypertension in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Korean J Med*. 2011;81:729-39.
383. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF and Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1212-7.
384. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jais X, Dartevelle P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G and Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:220-33.
385. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM and Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:850-7.
386. Humbert M, Maitre S, Capron F, Rain B, Musset D and Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1681-5.
387. Mandel J, Mark EJ and Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1964-73.
388. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, Wang NS, Fitch N, Schlesinger RD, Guerraty A and Rouleau JL. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 1988;109:106-9.
389. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, Rosenzweig EB, Bayrak-Toydemir P, Mao R, Cahill BC, Tazelaar HD, Leslie KO, Hemnes AR, Robbins IM and Elliott CG. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest*. 2014;145:231-6.
390. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Gunther S, Savale L, Dorfmüller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G and Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive

- disease. *Eur Respir J*. 2012;40:75-83.
391. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O, Simonneau G and Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2006;27:108-13.
 392. Montani D, Jais X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Mussot S, Fadel E, Darteville P, Sitbon O, Simonneau G and Humbert M. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;34:1348-56.
 393. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM and Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:913-33.
 394. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F and Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-8.
 395. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P and Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:257-65.
 396. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX and Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest*. 2009;136:31-6.
 397. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, Jiang R and Roger VL. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:222-31.
 398. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G and Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143:758-66.
 399. Moraes DL, Colucci WS and Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000;102:1718-23.
 400. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC and Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge

- pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2001;88:823-4.
401. Miller WL, Grill DE and 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.
402. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, Russell SD, Kasper EK and Tedford RJ. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 2015;3:9-16.
403. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Ciccoira M, Bonapace S, Dini FL, Temporelli PL, Vassanelli C, Vanderpool R, Naeije R and Ghio S. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2014;145:1064-70.
404. Chatterjee NA and Lewis GD. Characterization of pulmonary hypertension in heart failure using the diastolic pressure gradient: limitations of a solitary measurement. *JACC Heart Fail.* 2015;3:17-21.
405. Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP, Fonseca-Munoz DF, Damman K, Rienstra M, van der Meer P, Rosenkranz S, van Veldhuisen DJ, Voors AA and Hoendermis ES. Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1651-60.
406. Colin GC, Verlynde G, Pouleur AC, Gerber BL, Beauloye C, Kefer J, Coche E, Vachier JL, Gevenois PA and Ghaye B. Pulmonary hypertension due to left heart disease: diagnostic value of pulmonary artery distensibility. *Eur Radiol.* 2020;30:6204-12.
407. Colin GC, Gerber BL, de Meester de Ravenstein C, Byl D, Dietz A, Kamga M, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Ghaye B and Pouleur AC. Pulmonary hypertension due to left heart disease: diagnostic and prognostic value of CT in chronic systolic heart failure. *Eur Radiol.* 2018;28:4643-53.
408. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P and Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

- Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
409. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL and Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91.
 410. Kwon HJ, Park JH, Park JJ, Lee JH and Seong IW. Improvement of Left Ventricular Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension Are Significant Prognostic Factors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27:257-65.
 411. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T and Investigators E. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J*. 2009;157:1026-34.
 412. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB and Group CTS. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016;387:453-61.
 413. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, Tierney M and Noon GP. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:195-200.
 414. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, Ullrich SL, Rivard DC, Shah AS, Russell SD and Conte JV. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile HeartMate I and axial-flow HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:832-40.
 415. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, Bartunek J, Fail PS, Kaye DM, Walton A, Petrie MC, Walker N, Basuray A, Yakubov S, Hummel SL, Chetcuti S, Forde-McLean R, Herrmann HC, Burkhoff D, Massaro JM, Cleland JGF and Mauri L. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3:968-77.
 416. Gupta A and Bailey SR. Update on Devices for Diastolic Dysfunction:

- Options for a No Option Condition? *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:85.
417. Barnett CF and De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin.* 2012;8:447-59.
418. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, Oudiz RJ, Boateng F, Scalise AV, Roessig L, Semigran MJ and Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial Study G. 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.
419. Vachiery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutyra M, Lack G, Papadakis K and Rubin LJ. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2018;51:1701886.
420. Held M, Walthelm J, Baron S, Roth C and Jany B. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J.* 2014;43:156-65.
421. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MR and Zwillich CW. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med.* 2004;116:1-7.
422. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Penaloza D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G and Zubieta-Calleja G. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005;6:147-57.
423. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C and Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107:1193-8.
424. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M and Oswald-Mammosser M. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:219-24.
425. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S and Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129:746-52.
426. Hayes D, Jr., Black SM, Tobias JD, Kirkby S, Mansour HM and Whitson BA. Influence of Pulmonary Hypertension on Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg.*

- 2016;101:246-52.
427. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M and Izumi T. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:650-6.
428. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R and Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531-6.
429. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R and Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189-94.
430. Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, Katus HA and Mereles D. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001103.
431. D'Andrea A, Stanziola A, Di Palma E, Martino M, D'Alto M, Delle-grottaglie S, Cocchia R, Riegler L, Betancourt Cordido MV, Lanza M, Maglione M, Diana V, Calabro R, Russo MG, Vannan M and Bossone E. Right Ventricular Structure and Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with or without Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*. 2016;33:57-65.
432. Nowak J, Hudzik B, Jastrzebski D, Niedziela JT, Rozentryt P, Wojarski J, Ochman M, Karolak W, Zeglen S, Gierlotka M and Gasior M. Pulmonary hypertension in advanced lung diseases: Echocardiography as an important part of patient evaluation for lung transplantation. *Clin Respir J*. 2018;12:930-8.
433. Alkukhun L, Wang XF, Ahmed MK, Baumgartner M, Budev MM, Dweik RA and Tonelli AR. Non-invasive screening for pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2016;117:65-72.
434. Yagi M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Furukawa T, Suzuki A, Johkoh T and Hasegawa Y. CT-determined pulmonary artery to aorta ratio as a predictor of elevated pulmonary artery pressure and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017;22:1393-9.
435. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr

- C, Trautnitz M and Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:744-50.
436. Olschewski H, Behr J, Bremer H, Claussen M, Douschan P, Halank M, Held M, Hoeper MM, Holt S, Klose H, Kruger S, Lange TJ, Reichenberger F, Skowasch D, Ulrich S, Wilkens H and Seeger W. Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:63-8.
437. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV and Investigators G. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-33.
438. The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (TRITON). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02558231>. 2020.
439. Timms RM, Khaja FU and Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1985;102:29-36.
440. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A and Holland AE. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160080.
441. Vitolo P, Stanziola A, Confalonieri M, Libertucci D, Oggionni T, Rottoli P, Paciocco G, Tuzzolino F, Martino L, Beretta M, Callari A, Amaducci A, Badagliacca R, Poscia R, Meloni F, Refini RM, Geri P, Baldi S, Ghio S, D'Alto M, Argiento P, Sofia M, Guardamagna M, Pezzuto B and Vizza CD. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:166-74.
442. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L and Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:293-300.
443. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, Rodriguez DA, Vilaro J, Gomez B, Roca J and Barbera JA. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013;42:982-92.

444. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV and Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2011;53:81-5.
445. Barbera JA and Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs.* 2009;69:1153-71.
446. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, Foley C, Yanez-Lopez M, Babalis D, Marino P, Maher TM, Renzoni EA, Spencer L, Elliot CA, Birring SS, O'Reilly K, Gatzoulis MA, Wells AU, Wort SJ and Group BS. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:208-17.
447. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, Anstrom KJ, Martinez FJ and Investigators IP. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013;143:1699-708.
448. Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, Ahmad S, Shlobin OA, Osei K, Zaiman AL, Hassoun PM, Moller DR, Barnett SD and Girgis RE. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest.* 2009;135:1455-61.
449. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, Highland K, Kwon S, Craft N and Engel PJ. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009;26:110-20.
450. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, Padilla M, Gibson KF, Lower EE and Engel PJ. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest.* 2014;145:810-7.
451. Judson MA, Highland KB, Kwon S, Donohue JF, Aris R, Craft N, Burt S and Ford HJ. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28:139-45.
452. Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M and Vij R. Prostacyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a retrospective case series. *Chest.* 2015;148:1055-62.
453. Prins KW, Duval S, Markowitz J, Pritzker M and Thenappan T. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ.* 2017;7:145-55.
454. Chen X, Tang S, Liu K, Li Q, Kong H, Zeng X, Xie W and Wang H.

- Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015;7:309-19.
455. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M and Tamm M. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:619-28.
 456. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM and Kawut SM. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD.* 2012;9:268-75.
 457. Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, Enache I, Chaouat A and Kessler R. Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Drug Therapy in COPD Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Mild-to-Moderate Airflow Limitation. *Respiration.* 2016;91:9-17.
 458. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Wells AU, Shao L, Zhou H, Henig N, Szwarcberg J, Gillies H, Montgomery AB and O'Riordan TG. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J.* 2015;46:1370-7.
 459. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Nathan SD, Wells AU, Collard HR, Costabel U, Richeldi L, de Andrade J, Khalil N, Morrison LD, Lederer DJ, Shao L, Li X, Pedersen PS, Montgomery AB, Chien JW, O'Riordan TG and Investigators* A-I. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158:641-9.
 460. Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Lange TJ, Claussen M, Grohe C, Klose H, Olsson KM, Zelniker T, Neuhof C, Distler O, Wirtz H, Opitz C, Huscher D, Pittrow D and Gibbs JS. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One.* 2015;10:e0141911.
 461. Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, Corte TJ, Keogh AM, Leuchte H, Mogulkoc N, Ulrich S, Wuyts WA, Yao Z, Boateng F and Wells AU. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med.* 2019;7:780-90.
 462. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR and Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363:620-8.

463. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, Capener D, Sephton P, Hamilton N, Armstrong II, Billings C, Lawrie A, Sabroe I, Akil M, O'Toole L and Kiely DG. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39:945-55.
464. Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Teran-Santos J, Alonso-Alvarez ML, Gomez-Garcia T, Gonzalez M, Lopez-Martin S, De Lucas P, Marin JM, Marti S, Diaz-Cambriles T, Chiner E, Egea C, Miranda E, Mokhlesi B, Spanish Sleep N, Garcia-Ledesma E, Sanchez-Quiroga MA, Ordax E, Gonzalez-Mangado N, Troncoso MF, Martinez-Martinez MA, Cantalejo O, Ojeda E, Carrizo SJ, Gallego B, Pallero M, Ramon MA, Diaz-de-Atauri J, Munoz-Mendez J, Senent C, Sancho-Chust JN, Ribas-Solis FJ, Romero A, Benitez JM, Sanchez-Gomez J, Golpe R, Santiago-Recuerda A, Gomez S and Bengoa M. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016;71:899-906.
465. Castro-Anon O, Golpe R, Perez-de-Llano LA, Lopez Gonzalez MJ, Escalona Velasquez EJ, Perez Fernandez R, Testa Fernandez A and Gonzalez Quintela A. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respirology*. 2012;17:1269-74.
466. Friedman SE and Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes*. 2012;2012:505274.
467. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A and Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:735-40.
468. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Saggar R, Libre E, Lynch JP, 3rd and Zisman DA. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008;102:1305-10.
469. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, Roca J and Barbera JA. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:270-8.
470. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA and Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801915.
471. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW

- and Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med.* 2010;104:1744-9.
472. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL and Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest.* 2006;129:192-7.
473. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, Test VJ, Kriett JM and Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:624-30.
474. Pepke-Zaba J, Hoeper MM and Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J.* 2013;41:8-9.
475. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A and Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost.* 2013;110:83-91.
476. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, Sadushi-Kolici R, Klepetko W and Lang IM. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax.* 2014;69:116-22.
477. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellemkjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Darteville P, Mayer E and Simonneau G. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* 2016;133:859-71.
478. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G and Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:702-10.
479. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF and Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:97-103.

480. Jenkins D, Mayer E, Screaton N and Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev*. 2012;21:32-9.
481. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ and Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study G. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2127-34.
482. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C and Group C-S. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
483. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, Jenkins DP, Jing ZC, Madani MM, Martin N, Mayer E, Papadakis K, Richard D, Kim NH and investigators Ms. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:785-94.
484. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM and Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10-3.
485. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:425-31.
486. Fukui S, Ogo T, Goto Y, Ueda J, Tsuji A, Sanda Y, Kumasaka R, Arakawa T, Nakanishi M, Fukuda T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H and Nakanishi N. Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2015;180:66-8.
487. Rubin LJ, Hoepfer MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM and Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:601-7.
488. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang

- I, Simonneau G and Pepke-Zaba J. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. 2006;28:138-43.
489. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP and Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007;5:483-9.
490. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E and Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:922-7.
491. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H and Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756-62.
492. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H and Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:748-55.
493. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S and Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2012;76:485-8.
494. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O and Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99:1415-20.
495. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D and Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41:462-8.
496. Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *BMJ*. 1990;300:763.
497. 박기수. 건강보험공단자료 및 병원 의무기록 자료를 활용한 희귀질환 의료기관 이용현황 조사. 질병관리본부. 2010.
498. McLaughlin VV, Shssssssssah SJ, Souza R and Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1976-97.

499. British Cardiac Society G, Medical Practice C, approved by the British Thoracic S and the British Society of R. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001;86 Suppl 1:I1-13.
500. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*. 2008;63 Suppl 2:ii1-ii41.
501. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT, Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia T and Sociedad Espanola de C. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:170-84.
502. Armstrong I, Rochnia N, Harries C, Bundock S and Yorke J. The trajectory to diagnosis with pulmonary arterial hypertension: a qualitative study. *BMJ Open*. 2012;2:e000806.
503. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, Held M, Hoeper MM, Kahler CM, Kaemmerer H, Klose H, Kollner V, Kopp B, Mebus S, Meyer A, Miera O, Pittrow D, Riemekasten G, Rosenkranz S, Schranz D, Voswinckel R and Olschewski H. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154 Suppl 1:S20-33.
504. Vachiery JL and Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21:313-20.
505. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart*. 2008;94 Suppl 1:i1-41.

● 2020년 폐고혈압 진료지침

Korean guideline for diagnosis and treatment of
pulmonary hypertension



9 791155 901687

ISBN 979-11-5590-168-7