DOI: 10.4046/trd.2009.67.3.177
ISSN: 1738-3536(Print)/2005-6184(Online)
Tuberc Respir Dis 2009;67:177-182
Copyright©2009. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. All rights reserved.

Review

폐동맥 고혈압

한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기 알레르기 내과 및 폐연구소
박용범

Pulmonary Arterial Hypertension

Yong Bum Park, M.D.
Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine and Lung Research Institute, College of Medicine, Hallym University, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Pulmonary arterial hypertension is a progressive, symptomatic, and ultimately fatal disorder for which substantial advances in treatment have been made during the past decade. This article reviews the recent advances in the field of pulmonary arterial hypertension (PAH). Epidemiology, genetics, treatment and prognosis will be the main focus of this update.

Key Words: Pulmonary arterial hypertension, Epidemiology, Genetics, Therapeutics, Prognosis

서 론

폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)은 심도자로 측정한 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이상이면서 폐모세혈관 쐐기압이 15 mmHg 이하로 정의한다. 폐동맥 고혈압은 작은 폐동맥에 병변이 발생하여 혈관 내부 공간이 줄어들고 점차적으로 폐혈관 저항이 증가하고, 결과적으로 우심실 후부하가 증가되어 우심실 부전과 조기 사망이 발생하는 치명적인 질환이다. 최근에 PAH 역학, 유전적 소인, 병태생리학에 대한 많은 발전이 이루어졌으며, 기존의 혈관수축과 shear stress의 증가로 인한 혈관 손상보다는 혈관생성을 비롯한 신생종양 기전으로 병태생리학의 패러다임의 변화를 주장하기도 한다[1]. 또한 운동 능력 향상, 증상의 호전과 생존율 향상을 기대할 수 있는 치료 약물들이 개발되고 다양한 임상연구가 이루어지고 있다. 이번 강좌는 최근 core clinical journal에 수록된 논문들 중 임상적으로 중요한 것들을 선정하였다.

Address for correspondence: **Yong Bum Park, M.D.**
Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 445, Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-710, Korea
Phone: 82-2-2225-2754, Fax: 82-2-478-6925
E-mail: bfspark@medimail.co.kr
Received: May. 29, 2009
Accepted: Jun. 2, 2009

역학(Epidemiology)

1980년 초 미국에서 처음으로 국립보건원 PAH 등록사업이 이루어졌으며, 187명의 특발성 폐동맥 고혈압 환자의 특성과 5년간 추적 결과를 보고하였다[2,3]. PAH (특발성 및 가족성 PAH)는 남성보다 여자에게 흔하고 진단 당시 평균 연령은 35세이며, 치료하지 않는 경우 중간 생존기간은 2.8년으로 보고하였다. 이후 약 15년간 역학보고가 없었으며, 2006년부터 프랑스[4], 스코틀랜드[5], 미국[6], 중국[7]과 스위스[8] 등 역학 발표가 있었다. 프랑스 역학 조사에서 674명 PAH의 67%에서 동반질환(결체조직 질환, 선천성 심질환, 문맥고혈압, HIV 감염과 약제와 독성 물질의 노출력)을 가지고 있었으며, 43%에서 특발성 혹은 가족력이 있는 PAH 환자였다. 진단 당시 75%에서 NYHA III/IV의 호흡곤란을 호소하였으며, 여전히 질환의 후기에 진단되는 양상을 관찰할 수 있었다. 100만 명당 15명의 유병률을 보였으며, incident 코호트에서 1년 생존율은 88%였다. 현재 미국에서 Evaluation Early and Long-term PAH Disease Management (REVEAL) 연구가 2006년부터 7년간의 추적기간을 가지고 54개 센터에서 약 3,500명의 WHO group I PAH 환자를 대상으로 임상적 특성과 임상경과,

위험인자 분석, 치료약제의 효과와 사망률에 관한 연구가 진행되고 있으며, 이 결과가 앞으로 많은 도움을 줄 것으로 예상된다.

A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. Eur Respir J 2007;30:1103-10[6].

1980년 초 이후로 미국 PAH 환자의 역학 보고가 없는 상황이며, 최근에 질병의 이해와 많은 치료 약제의 발전이 이루어졌다. 따라서 시카고에 있는 세 개의 대학병원에서 2004년 Pulmonary Hypertension Connection registry를 시작하였고, 1982년부터 2006년까지 전원되어 진단된 578명의 WHO group I PAH 환자들의 임상적 특성과 역학을 평가하였다. 평균연령은 48±14세였으며, 78%는 여성이었다. 80%의 환자가 NYHA III/IV의 호흡곤란을 호소하였다. 시간이 흐름에 따라 질환의 중증도 차이는 없었으며, 결체조직 질환과 연관된 PAH 환자는 증가하였고 HIV 감염과 관련된 PAH 환자는 감소하였다. 전원 당시 외부 병원에서 PAH-specific therapy를 받은 환자는 5.4%였다. 또한 4.6%에서만 급성 혈관확장제 반응을 보이고 있었지만 1/3 환자에서 칼슘길항제를 사용하고 있었다. 전체 환자의 중앙 생존기간은 3.6년이었으며, 1년, 3년, 5년 생존율은 84, 67, 58%였다. Incident 코호트에서 1년 생존율은 85%였다. 결론적으로 질환이 많이 진행된 이후에 전문기관으로 전원이 이루어지고 있으며, 부적절한 칼슘길항제의 사용이 많이 이루어지고 있었다. 생존율의 향상은 보였지만 여전히 낮은 생존율을 보이고 있어 여전히 PAH가 진행하는 치명적인 질환으로 사료된다.

부연 설명: 20년 동안 PAH에 대한 많은 이해와 치료약제의 발전에도 불구하고 대부분의 환자들은 여전히 질병의 후기에 진단되며, 적절한 치료가 이루어지지 않는 실정이다. PAH 환자의 조기 진단의 필요성이 강조되어야 할 것이며, 적절한 혈관 표적 치료가 이루어져야 하겠다.

유전적 소인(Genetics)

Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1377-83[9].

배 경: PAH의 병인론은 잘 밝혀지지 않는 상태이지만, Bone morphogenetic protein receptor type II (BMPR II) heterozygous 돌연변이가 PAH 발병에 알려진 유전적 소인이다[10]. BMPR2 돌연변이는 가족성 PAH의 70% 이상, 특발성 PAH의 11～40%에서 발견된다[10]. 하지만, 가족 내 임상적 질환으로의 낮은 발현이 BMPR2 돌연변이와 더불어 2차적인 유발 인자(inflammatory insults. serotonin, activin receptor like kinase-1)들이 연구 진행중이다. 가족성 PAH와 특발성 PAH 간의 임상적, 혈류역학적, 병리학적 소견이 차이가 없는 것으로 보고되었지만, BMPR2 mutation 보인자가 장기 혈관확장제 치료의 반응이 나쁜 것으로 보고하였다[11]. 본 연구는 BMPR 돌연변이 차이가 임상적 표현형의 차이를 보이는지 알아보고자 하였다.

방 법: 프랑스 폐고혈압 네트워크에 등록된 가족성, 특발성 PAH 223명을 대상으로 BMPR2 돌연변이를 선별검사하였고 BMPR2 돌연변이 보인자와 돌연변이가 없는 환자에서 임상적, 기능적, 혈류역학적 결과를 비교 분석하였다.

결 과: BMPR2 돌연변이 보인자는 68명(28 가족성과 40 특발성)과 155명 돌연변이가 없는 환자(전부 특발성)를 비교하였다. 돌연변이가 없는 환자와 비교하였을 때 BMPR 돌연변이 보인자는 진단 당시 나이가 젊고(36.5±14.5 vs. 46.0±16.1 yr, $p<0.0001$), 높은 평균 폐동맥압(64±13 vs. 56±13 mmHg, $p<0.0001$), 낮은 심장박출지수(2.13±0.68 vs. 2.50±0.73 L/min/m^2, $p=0.0005$), 높은 폐혈관 저항(17.4±6.1 vs. 12.7±6.6 Hg/L/min/m^2, $p<0.0001$), 낮은 혼합 정맥 산소 포화도(59±9 vs. 63±9%, $p=0.02$), 사망이나 폐이식까지 짧은 기간($p=0.044$)을 보였다. 사망 당시 나이가 어렸으나 비슷한 전체 생존율을 보였다($p=0.51$).

결 론: BMPR 돌연변이 보인자는 돌연변이가 없는 환자에 비해 진단 당시 약 10살이 어리고, 심한 혈류역학적 장애를 보였다. 향후 중증의 PAH 환자에서 BMPR 돌연변이 기전의 이해가 PAH 연구에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

부연 설명: 아직까지 BMPR 돌연변이 유무의 확인이 임상에서 널리 이용되지 않고 가이드라인에서도 현재 추천하고 있지 않는 상태이다. 하지만, BMPR 돌연변이가 있는 환자는 젊은 연령에서 발병되며, 질환의 중증도가 높아 특발성 혹은 가족성 PAH에서 선별검사가 필요함을 시사한다. 또한 많은 연구를 통해 질환의 발병과 자연 경과에 관여하는 유전적 소인을 밝힘으로써 질환의 이해와 치료에 도움을 줄 수 있을 것이라고 생각된다.

치료(Treatment)

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[12].

배 경: Endothelin-1은 PAH 병리기전에 중요한 역할을 담당하고 있으며, 폐혈관 근육세포에 존재하는 A, B 수용체를 통해 혈관 수축 및 세포증식의 결과를 초래한다. Endothelin B 수용체는 혈관 내피세포에도 존재하며 활성화가 일어나면, NO, prostacyclin과 같이 혈관확장 및 항증식작용을 나타낸다. 서로 다른 작용기전에 불구하고, 현재 사용되는 이중 endothelin A, B 수용체 길항제와 선택적 endothelin A 수용체 길항제의 치료 효과는 비슷하다. 하지만, 이중 endothelin A, B 수용체 길항제 치료할 때 간기능 이상 소견이 약 10% 정도 나타나는 것으로 보고된다. Ambrisentan는 propanoic acid-based, 선택적 endothelin A 수용체 길항제이며, 하루에 한번 복용하는 치료 약제이다. ARIES-1, ARIES-2 연구의 목적은 PAH 환자에서 하루 한번, 2.5, 5, 10 mg 세 가지 ambrisentan 용량의 효과와 내성을 평가하고자 하였다.

대상 환자: 특발성, 식욕억제제와 연관, 결체조직 질환과 연관된 394명 PAH 환자(ARIES-1, 202명, ARIES-2, 192명)를 대상으로 하였다. 6분 보행검사 거리가 150 m 미만이거나 450 m 이상인 환자는 제외하였다.

상 황: 2003년 12월부터 2006년 2월까지 시행되었다. ARIES-1은 미국, 멕시코, 남아메리카, 호주, 유럽 41개 센터에서 ARIES-2는 유럽, 이스라엘, 남아메리카 41개 센터에서 동시에 실시하였다.

방 법: 위약 혹은 ambrisentan 하루 한 번 경구 투여(ARIES-1, 5 or 10 mg; ARIES-2, 2.5 or 5 mg)를 12주간, 무작위, 이중 맹검, 위약대조 연구를 하였다. 각 연구의 일차 종결점(primary endpoint)은 기저치와 12주에 측정된 6분 보행검사 거리 변화이다. 이차 종결점(secondary endpoint)은 임상적 악화, WHO functional class, SF-36을 이용한 삶의 질 평가, Borg 호흡곤란 지표와 BNP의 변화이다. 또한 12주 이후 장기간의 추적관찰을 실시하였다.

결 과: 위약군과 비교하여 모든 ambrisentan군에서 6분 보행검사 거리 향상이 관찰되었다. 위약군을 기준으로 할 때 ARIES-1, 5 or 10 mg 치료 효과는 31 m ($p=0.008$), 51 m ($p<0.001$)였으며, ARIES-2, 2.5 or 5 mg 치료효과는 32 m ($p=0.022$), 59 m ($p<0.001$)이었다. 임상적 악화까지의 시간 연장(ARIES-2)과 WHO functional class 개선(ARIES-1), SF-36 삶의 질 향상(ARIES-2), Borg 호흡곤란 개선(ARIES-1, ARIES-2)과 BNP의 감소(ARIES-1, ARIES-2)가 관찰되었다. 상한 정상치의 3배 이상의 간기능 부작용을 나타낸 환자는 없었다. 48주간 ambrisentan 약제 복용한 280명에서 기저치에 비해 39 m의 6분 보행검사 거리 향상을 보였다.

결 론: Ambrisentan는 PAH 환자에서 운동능력의 향상을 보였으며, 이차 종결점의 지표의 개선을 관찰할 수 있었다. 또한 약제 순응도가 높았으며, 이는 적은 간기능의 부작용의 위험도와 연관이 있는 것으로 사료된다.

부연 설명: PAH 환자에서 Ambrisentan는 이전의 Bosentan 치료에서 보여주었던 동등한 효과를 보였으며, 심각한 간기능의 부작용을 보이지 않아 간기능 이상의 환자나, Bosentan 치료에 간기능 장애를 보이는 환자에서 조심스럽게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. Lancet 2008;371:2093-100[13].

배 경: Endothelin-1은 PAH 병리기전에 중요한 역할을 담당하고 있으며, 폐혈관 근육세포에 존재하는 A, B 수용체를 통해 혈관 수축 및 세포증식의 결과를 초래한다. Bosentan은 경구제제로, 이중 endothelin 수용체 길항제이며, PAH 임상연구에서 운동능력의 향상, 혈류역학적 개선 및 임상적 악화 기간의 연장을 보고하였다. 하지만, Bosentan과 다른 약제의 임상연구들은 WHO functional class III와 IV 환자들을 주 대상으로 이루어졌다. 일부 관찰연구에서 PAH 조기 치료가 임상적 개선을 시사하였지만, 전적으로 WHO functional class I와 II 환자를 대상으로 치료 효과를 연구 보고한 적은 없었다. 본 연구는 WHO functional class II PAH 환자를 대상으로 이중 endothelin 수용체 길항제의 효과를 알아보고자 고안되었다.

방 법: 12세 이상, 6분 보행검사 거리가 정상인의 80% 이하 혹은 500 m 이하, 폐혈관 저항이 320 dyn/s/cm^5 이상인 WHO functional class II PAH 환자를 무작위, 이중 맹검, 위약대조, 다국적, 다기관 연구를 하였다. 6개월 동안 185명 중 93명에서 bosentan, 92명에서 위약을 투여하였다. Bosentan은 62.5 mg 하루에 2번, 4주 후 125 mg 하루에 2번으로 증량하였다. 일차 종결점(primary endpoint)은 6개월에 측정한 폐혈관 저항과 6분 보행검사 거리의 변화를 평가하였다. 이차 종결점(secondary endpoint)은 임상적 악화까지의 기간, WHO functional class,

Borg 호흡곤란 지표와 혈류역학적 지표를 평가하였다.

결 과: 폐혈관 저항 분석은 168명, 6분 보행검사 거리 분석은 177명에서 이루어졌다. 6개월째 측정한 폐혈관 저항은 bosentan군은 기저치의 83.2%, 위약군은 107.5% (치료 효과 −22.6%, 95% CI −33.5 to −10.0; p< 0.0001)로 유의한 차이를 보였다. 6개월째 측정한 6분 보행검사 평균 거리는 bosentan군은 기저치의 11.2 m 증가, 위약군은 7.9 m 감소(치료 효과 19.1 m, 95% CI −3.6 to 41.8; p=0.0758)를 보였다. 임상적 악화의 감소와 기간 연장, 호흡곤란 악화 감소, 혈류역학적 지표의 개선이 bosentan군에서 나타났다. 임상적 악화를 보인 16명(bosentan 3명, 위약군 13명) 중 생존한 13명은 추적관찰 중 한번 이상의 악화소견이 관찰되었다. Bosentan군 12명(13%), 위약군 8명(9%)에서 심각한 유해경험을 보였으며 Bosentan군은 실신, 위약군은 우심실 부전이 가장 많았다.

결 론: 본 연구는 초기 PAH 환자들이 자연경과에 대한 가치 있는 정보를 제공하였으며, 치료하지 않을 경우 임상적, 혈류역학적 지표들이 점진적 악화를 보일 수 있다. Bosentan 치료가 WHO functional class II PAH 환자에서 폐혈관 저항 감소와 운동능력의 향상을 보였으며, 초기 PAH 치료에 사용될 수 약제로 사료된다.

부연 설명: 초기 PAH 환자에서 Bosentan 치료가 운동능력 향상과 혈류역학적 지표들의 향상에 관한 객관적인 근거를 제시하였다.

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[14].

배 경: PAH의 완치 약물은 없는 상태이며, 현재 질병 치료의 일차적 목적은 증상 완화와 생존율 향상이다. PAH에 유용한 치료 약제는 prostacyclins, endothelin 수용체 길항제, phosphodiesterase 억제제가 있다. 과거 20년 동안 단독 약물요법 임상연구에서 만족할 만한 치료 효과를 보이지 못하고 있는 실정이다. 하지만, 서로 다른 기전의 약물 병용 치료는 부가작용, 혹은 상승 효과를 기대해 볼 수 있다.

목 적: 장기간 epoprostenol 정주 치료를 하고 있는 PAH 환자에서 작용 기전이 다른 경구 sildenafil 병용 치료하였을 때 효과를 알아보고자 고안되었다.

설 계: 16주간. 이중 맹검, 위약 대조, 다국적, 다기관 임상연구

상 황: 2003년 7월부터 2006년 1월까지 11개국, 41개 센터

대상 환자: 적어도 3개월 이상 epoprostenol 정주 치료를 하고 있는 특발성, 가족성, 식욕억제제와 연관, 결체조직 질환과 연관, 교정된 선천성 심질환 267명 PAH 환자

치 료: 위약과 경구 sildenafil, 20 mg 하루에 3번, 허용이 되면, 4주 간격으로 40 mg, 80 mg 하루에 3번으로 증량

측 정: 일차 종결점(primary endpoint)은 6분 보행검사로 측정된 운동능력의 변화이다. 이차 종결점은 혈류역학적 변화, 임상적 악화까지의 시간, Borg 호흡곤란 지표이다.

결 과: 위약군을 기준으로 할 때 sildenafil군은 6분 보행검사 거리가 28.8 m 향상되었다. 기처치 6분 보행검사 거리가 325 m 이상인 환자에서 운동능력의 향상이 더 많이 나타났다. Epoprostenol 정주치료에 경구 sildenafil 추가 요법이 3.8 mmHg 평균 폐동맥압의 감소(CI, −5.6 to −2.1 mmHg, 0.9 L/min), 심장박출량의 증가(CI, 0.5 to 1.2 L/min), 임상적 악화까지의 시간 연장과 적은 환자에서 임상적 악화(p=0.0002)를 보였다. 삶의 질 향상이 나타났지만, Borg 호흡곤란 지표의 변화는 차이가 없었다. 가장 많은 부작용은 두통, 소화불량, 사지 통증과 구역감이었다.

제한점: 대상 환자에서 언급한 이외의 원인으로 인한 PAH 환자는 배제되었다. 두 군 간에 missing data의 차이가 있었다. 8명의 위약군 환자, 1명의 sildenafil군 환자에서 6분 보행검사 추적이 이루어지지 않았으며, 이 환자들은 통계 분석에서 제외하였다.

결 론: 장기간 epoprostenol 정주 치료를 하는 PAH 환자에서 경구 sildenafil 병용 치료는 운동 능력, 혈류역학적 지표, 임상적 악화까지의 기간과 삶의 질의 향상을 가져오지만, Borg 호흡곤란 지표의 개선은 없었다.

부연 설명: 본 연구에서 사용한 epoprostenol 용량 조절의 허용치가 외국 임상에서 사용되는 것보다 적었으며, 경구 요법으로 치료를 시작한다는 현행 진료의 형태와 다르게 접근한 연구이다. 따라서 이 결과를 어떻게 임상에 적용할 수 있을지에 대해 아직까지 분명하지 않은 것으로 사료된다. 하지만, 서로 다른 기전의 병용 치료가 PAH 환자의 운동능력과 여러 지표의 향상을 가져 올 수 있다는 객관적인 근거를 제시하였으며, 여러 약제의 병용 치료 연구에 도움이 될 것으로 사료된다.

예후(Prognosis)

Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1364-9[15].

배 경: 저나트륨혈증은 혈류역학적 지표와 관계없이 좌심실 수축 기능장애와 진행된 심부전 환자의 불량한 예후 인자이다. 폐동맥고혈압은 우심실 기능부전을 초래하며, 우심장 기능의 혈류역학적 변수들은 예후와 관련된 중요한 지표이다. 본 연구는 폐동맥고혈압 환자에서 저나트륨혈증이 우심부전과 관련성이 있는지 또한 예후에 미치는 영향을 알아보고자 고안되었다.

방 법: 2004년 3월부터 9월까지 40명의 폐동맥고혈압 환자를 28.6개월(중앙값) 전향적으로 추적하였다. 혈중 나트륨 측정은 심도자술 시행 전에 실시하였다. 저나트륨혈증은 혈중 나트륨이 136 mEq/L 이하로 정의하였다.

결 과: 저나트륨혈증 환자가 호흡곤란이 심하였으며(11/13 WHO class III/IV vs. 12/27 WHO class III/IV; p=0.02), 말초 부종이 많았으며(69 vs. 26%; p=0.009), 높은 입원율(85 vs. 41%; p=0.009)을 보였다. 혈류역학적 검사에서 평균 폐동맥압이(49±10 vs. 47±12 mmHg; p=0.60) 비슷함에도 불구하고, 저나트륨혈증 환자가 높은 우심방압(14±6 vs. 9±3 mmHg; p<0.001), 낮은 일회박출량 지수(21±7 vs. 32±10 ml/m^2; p=0.01), 높은 우심실/좌심실 비율(1.8±0.4 vs. 1.3±0.4 mmHg; p<0.001), 낮은 삼첨판고리면 수축 운동(1.4±0.3 vs. 2.0±0.6 mmHg; p=0.001)을 보였다. 측정된 1, 2년 생존율은 저나트륨혈증이 없는 환자는 93%, 85%였으며, 저나트륨혈증이 있는 환자는 38%, 15%였다(log-rank χ^2=25.19, p<0.001). 저나트륨혈증이 없는 환자에 비해 저나트륨혈증 환자는 사망 위험도가 10.16 (95% CI, 3.42～30.10, p<0.001)이다. 저나트륨혈증은 WHO class, 이뇨제 사용, 우심방 압력과 심장박출지수를 조정한 후에도 예후를 예측할 수 있는 지표로 관찰되었다.

결 론: 저나트륨혈증은 폐동맥고혈압 환자에서 생존율 예측 지표로 사용될 수 있으며, 우심부전과 강한 연관이 있다. 임상에서 쉽게 측정할 수 있는 혈중 나트륨은 우심실 부전과 환자의 예후를 반영해 줄 수 있는 중요한 지표이며 폐동맥고혈압 환자의 평가에서 간과하지 말아야 하겠다.

부연 설명: PAH 예후에 관한 여러 지표들은, 호흡곤란 지표, 운동능력 상태, 심초음파 혹은 침습적인 심도자의 혈류역학적 지표들이다. 하지만, 이러한 지표들은 임상에 쉽게 이용되기가 힘든 면이 있었다. 혈중 나트륨의 측정은 임상에서 쉽게 측정할 수 있는 지표로, 혈중 나트륨이 우심실 부전과 환자의 예후를 반영해 주며, 환자의 예후를 반영해 줄 수 있는 지표로 근거를 제시하였다.

참 고 문 헌

1. Rai PR, Cool CD, King JA, Stevens T, Burns N, Winn RA, et al. The cancer paradigm of severe pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:558-64.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-23.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115: 343-9.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-30.
5. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007;30:104-9.
6. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. Eur Respir J 2007;30:1103-10.
7. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Chest 2007;132:373-9.
8. Tueller C, Stricker H, Soccal P, Tamm M, Aubert JD, Maggiorini M, et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. Swiss Med Wkly 2008;138:379-84.
9. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1377-83.
10. Sztrymf B, Yaïci A, Girerd B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. Respiration 2007;74: 123-32.
11. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, Carlquist J, McKinney JT, Rich S, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hyper-

tension. Circulation 2006;113:2509-15.
12. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. 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.
13. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:2093-100.
14. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. 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.
15. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, Housten-Harris T, Hemnes AR, Champion HC, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:1364-9.