폐 고혈압 (Pulmonary hypertension)

반현정 해마루 소동물임상의학연구소

Table 1 폐 고혈압의 구분

* 그룹 1 : 폐 동맥 고혈압
* 특발성(원발성)
* 가족성
* 선천적인 전신-폐혈관 단락
* 신생아의 지속적인 폐 고혈압
* 그룹 2 : 폐 정맥 고혈압
* 좌심부전
* 그룹 3 : 저산소증과 관련된 폐 고혈압
* 폐 실질 질환
* 고산증
* 그룹 4 : 만성적인 혈전증으로 인한 폐 고혈압
* 혈색전증
* 폐 혈전증(종양, 기생충)
* 그룹 5 : 기타
* 폐 혈관계에 영향을 미치는 기타 질환들

수의에서는 폐 질환으로 인한 저산소증(그룹 3), 좌심부전(그룹 2)에 따라 이차적으로 발생하는 폐 고혈압이 가장 많다. 사람과 비교하여 신생 동물의 지속적인 폐 고혈압은 망아지에서 보고된 적이 있으며 심장 사상충증은 혈전증(그룹 4)의 중요한 원인이 된다. 기타 다른 원인이 모두 배제된다면 원발성 폐 고혈압으로 진단할 수 있다.

병태 생리

정상적인 폐 순환은 전신 순환의 약 1/10의 저항성을 지닌 압력은 낮으며 용량은 큰 순환계이다. 폐 혈관 저항성을 증가시키는 어떤 질환에 의해 폐 동맥압이 상승하게 되며 급성 폐 고혈압은 가역적이지만 만성 폐 고혈압은 내막 섬유화, 폐 동맥 폐색, 폐 혈관벽 비후와 같은 영구적이며 진행성의 혈관 재구성을 일으키게 된다. 이와 같이 폐 혈관 내피 세포의 기능 이상이 폐 고혈압의 병태 생리 기전에 중요한 역할을 담당하게 된다. 이 중 비정상적인 혈관 증생과 혈관 수축에 영향을 미치는 일차적인 내피 세포 매게 인자는 엔도텔린(endothelin)과 산화 질소(nitric oxide), 프로스타싸이클린(prostacyclin)이다. 엔도텔린은 강력한 혈관 수축 인자이며 내피 세포 증생을 자극하는 반면 산화 질소와 프로스타싸이클린은 혈관 이완 인자이고 내피 세포 증생을 억제한다. 폐 고혈압에 있어 폐에 존재하는 내피 세포들은 엔도텔린의 생산을 증가시키며 산화 질소와 프로스타싸이클린의 생산은 감소시킨다. 혈전증에 의한 혈류의 물리적인 폐색은 폐 고혈압의 또 다른 발생 기전이며

폐 고혈압은 25mmHg 이상의 지속적인 평균 폐 동맥압의 상승으로 정의한다; 정상적인 평균 폐 동맥압은 10–15mmHg 정도이다. 인의에서 폐 동맥압은 정립이 잘 되어있지만 수의에서는 상황이 다르다. 따라서 본 질환의 구분과 치료는 인의 기준에 따르며 원발성과 속발성으로 나누어 생각해볼 수 있다. 세계 보건 기구는 질병의 기전에 따라 폐 고혈압을 5개의 그룹으로 구분짓고 있다. (Table 1 참조)

일반적으로 혈관 수축의 병발과 관련이 있다. 만성적인 혈색전증 또한 위에서 언급한 진행성 혈관 변화 양상을 보인다.

만성적인 폐 고혈압으로 인해 우심의 압력 부하가 발생하게 된다. 이로 인해 우심실 비대가 일어나고 결국 우심부전으로 진행하게 된다. 폐 질환으로 인해 우심실 이상이 발생하게 되었을 때 이를 폐성심(Cor pulmonale)이라고 한다. 우심 압력이 계속 증가하여 난원 공개존증(patent foramen ovale) 혹은 선천적인 심장 결손 등의 결함을 통해 우좌 단락(right to left shunt)이 발생할 수 있다(Eisenmenger's Syndrome). 폐 고혈압의 원발요인이 해결되지 않거나 질환이 만성적인 단계에 있다면 치료 목적은 심부전으로의 진행을 막기 위해 우심의 압력 부하를 줄이는데 있다.

임상 증상

경도에서 혹은 중등도의 폐 고혈압은 임상 증상을 보이지 않을 수도 있기 때문에 좀더 진행된 단계에서 호흡기 질환 혹은 우심부전 등의 증상이 나타나게 된다. 운동 불내성(exercise intolerance), 호흡 곤란(respiratory distress) 및 졸도(syncope) 등이 자주 보고되어 있다. 인의에서 졸도는 매우 나쁜 예후 지표로 활용된다. 복수, 우측 심잡음, 경정맥 노장과 같은 우심부전 증상이 발생할 수 있으며 우좌 단락 혹은 심각한 폐 질환의 경우 청색증이 나타날 수 있다. 불행히도 폐 고혈압은 급성기에 발견하기가 쉽지 않으며 진단 시에는 이미 영구적이거나 혹은 심각한 질환이 존재하고 있는 상태인 경우가 많다.

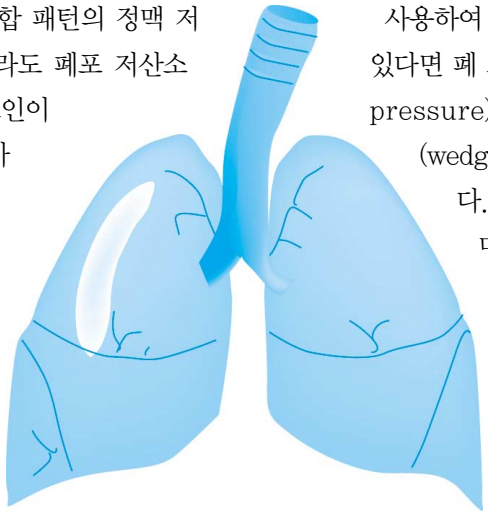
진단

폐 고혈압이 의심된다면 일반 혈액 검사(CBC), 혈청 화학 검사, 뇨검사, 심장사상충 검사 등을 실시해야 한다. 흉부 방사선 검사를 통해 원발성 폐 질환과 혹은 우심 비대증을 발견할 수 있다. 심장사상충증에 있어서는 폐 혈관 이상을 방사선 검사를 통해 볼 수 있으며 심장 초음파를 실시할 수 있다면 폐 고혈압과 일치하는 우심의 변화를 관찰할 수 있다. 대다수의 경우에 심장 내 단락의 증거가 있다면 폐 동맥 고혈압의 추정이 가능하다. 폐 고혈압의 확진은 물론 심장 카테터를 통한 폐 동맥 혈압의 측정이 필요하다. 앞서 언급하였지만 25mmHg 이상의 평균 동맥압의 상승으로 폐 고혈압을 진단할 수 있다. 하지만 이는 특별한 절차와 기술을 요하기 때문에 다른 여러 가지 진단 검

사들이 폐 고혈압을 뒷받침해줄 때까지 일반적으로 실시하지 않는다. 심장 카테터 장착 시 추가적으로 진정 혹은 마취 등이 필요하며 인의에서는 많이 실시하지만 수의에서는 보편화되어 있는 상태는 아니다.

저산소증

전신 순환에 있어 저산소증은 혈관 이완 효과를 가지지만 폐 혈관계에 있어 저산소증은 혈관 수축을 일으키며 이것이 저산소 폐 혈관 수축(HPV)로 알려진 반응이다. 여러 가지 혼합 패턴의 정맥 저산소증이 원인이 될 수 있을지라도 폐포 저산소증은 HPV의 일차적인 유발 요인이 된다. HPV의 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. ATP 의존성 칼륨 채널 등이 밀접히 관련이 되어 있을 수 있지만 여러 가지로 일치하지 않는 점도 있다고 한다. 최근 좀 더 큰 관심사로 세포 내 산소 지각 센서로 사립체(mitochondrion)에 대한 작용이 발생 기전 상 중요한 역할을 하고 있는 것으로 보고되고 있다. 폐 질환으로 폐포 저산소증 부위가 발생하게 되면 일련의 HPV 반응이 일어나며 폐 혈관 저항성을 증가시켜 폐 고혈압을 일으키게 된다. 폐 질환에 대한 치료가 목적이며 산소 치료가 도움이 된다. 만성적인 폐 질환의 경우 혈관 재구성으로 인해 원발성 질환의 치료에도 불구하고 영구적이고 진행성의 폐 고혈압이 발생하게 된다. 이러한 경우 일부 대증적인 증상 완화를 위해 장기간 산소 치료와 혈관 확장 치료를 실시하게 된다. 만성적인 저산소증으로 인해 적혈구 증다증이 발생하며 혈액 점도의 증가로 폐 고혈압이 좀 더 악화된다. 폐 고혈압의 조절을 돕기 위해서는 방혈 등으로 PCV를 50~55% 정도로 유지해야 한다.



좌심질환

울혈성 좌심부전으로 폐 정맥압이 상승하게 되며 폐수종이 발생하게 된다. 심각한 폐 정맥압의 상승 또한 폐 고혈압의 원인이다. 폐수종으로 인해 저산소 폐 혈관 수축 반응이 일어나며 폐 고혈압이 더욱 악화된다. 만약 풍선 카테터를 사용하여 심장 카테터 장착을 할 수 있다면 폐 모세 혈관 폐색압(occlusion pressure) 혹은 모세 혈관 쐐기압(wedge pressure)을 측정할 수 있다. 이는 좌심방 압력을 대변하며 폐 정맥압의 상승으로 인한 폐 고혈압을 확진하는 가장 정확한 방법이다. 이러한 측정 방법이 어렵기 때문에 일반적으로 좌심부전이 있다면 임상 증상, 흉부 방사선 그리고 심초음파 검사 등을 실시하여 잠정 진단하게 된다. 이뇨제 및 전신 혈관 이완제 등을 투약하여 압력 부하와 혈류량 등을 감소시킨다.

신생 동물의 지속적인 폐 고혈압

폐 고혈압은 태아 순환계의 특징이며 폐포 저산소증(HPV)과 태아 폐의 물리적인 허탈의 결과이다. 그 결과 우심실로부터의 심장 박출량의 대부분이 잔존 동맥을 통해 우회하게 된다. 출생 시 폐가 확장되면서 폐포 저산소증과 폐 혈관 압축 상태가 소실되며 이로 인해 폐 동맥압이 떨어지게 된

다. 폐를 통한 혈류가 개선되며 잔존 동맥은 폐쇄된다.

이러한 정상적인 변화가 없다면 출생 시 폐 고혈압이 지속된다. 지속적인 폐 고혈압은 망아지와 신생아에서 보고된 바 있다. 이러한 경우 폐와 잔존 동맥관을 통해 우좌 단락이 발생하게 된다. 동맥 가스 분석을 통해 심각한 고탄산혈증 및 저산소증을 관찰할 수 있으며 산소 치료 및 심한 경우 100% 산소를 통한 양압 호흡을 실시해야 한다. 흡입성 산화 질소와 같은 혈과 이완제를 인의에서는 사용하며 망아지에서도 치료에 도움이 되었다는 보고가 있다.

혈전증

폐 혈전증은 폐혈관계의 물리적인 폐색을 일으키며 폐 고혈압의 가역적인 원인이 될 수 있다. 불행히도 폐 혈전증 진단이 매우 어려워 특발성 폐 고혈압 진단 전에 생각해볼 수 있는 중요한 감별 항목에 속한다. 폐 고혈압을 일으키기 위해서는 혈전이 폐 순환의 약 40~50% 정도를 막아야 한다. 따라서 폐 고혈압이 없다고 하여 혈전증을 배제할 수는 없다. 환기와 관류 상태를 평가하기 위하여 방사선 동위 원소를 이용한 폐 촬영이 폐 혈전증을 진단하기 위한 가장 안전하고 효과적인 방법이다. 혈전 용해제와 외과적인 혈전 제거술을 실시하여 혈관 폐색을 해결할 수 있다. 만성적인 혈색전증의 경우 폐 고혈압의 다른 요인들과 비슷한 방식으로 혈관 재구성이 발생할 수 있다.

심장 사상충증은 소동물 의학에서 가장 흔히 발생하는 폐 고혈압의 원인이다. 심장 사상충의 물리적인 혹은 면역학적인 반응으로 인해 혈관 벽이 비후되며 혈관 수축이 발생하게 된다. 흥미롭게도 이 경우 폐 동맥압과 폐 동맥의 크기는 상호 관련이 없다. 혈전물의 제거에 치료의 목적이 있으며 심장 사상충증의 폐 병변은 질환이 심각해지면 질수록 비가역적이 된다.

원발성 폐 고혈압

어떤 촉발 인자도 없다면 원발성 혹은 특발성 폐 고혈압이라고 말할 수 있다. 원발성 폐 고혈압증은 수의에서 보고된 바 없으며 인의에서는 보고되어 원칙상 혈관 확장제를 통해 폐 동맥압을 낮춤으로써 관리하게 된다.

약물 치료

폐 고혈압의 기저 원인이 밝혀진다면 기저 질환의 치료에 몰두해야 한다. 기저 질환의 치료에도 불구하고 폐 고혈압이 지속된다면 치료는 폐 혈관 저항성을 낮추고 우심실의 압력 부하를 감소시키는데 초점을 맞춰야 한다.

혈관 확장제

혈관 확장제는 폐 혈관계를 이완시키고자 많이 사용하는 약물들이다. 칼슘 채널 차단제(Ca-channel blocker), 안지오텐신 전환 효소 억제재(ACE-I), 하이드랄라진(Hydralazine), 베타 차단제(β-blocker)를 주로 사용한다. 경구용 칼슘 채널 차단제는 인의에서 많이 사용하지만 그 치료 반응을 예측할 수 없으며 대다수의 경우에 효과적이지 못하다. 혈관 확장제의 부작용은 전신 저혈압이며 심박출량의 감소로 인해 폐 고혈압과 저산소증이 더욱 악화될 수 있다. 따라서 개체에 따라 혈관 확장제 치료를 달리해야 한다.

프로스타싸이클린(Prostacyclin) 치료

정맥 내 프로스타싸이클린 투약은 매우 효과적

이며 심각한 폐 고혈압증에 있어 지시된다. 경구 프로스타싸이클린 유사체를 현재 이용할 수 있지만 인의에서 아직 장기간 유의성 있는 이점이 보고되지 않고 있다. 또 다른 프로스타싸이클린 유사체로 흡입성 "illoprost" 가 초기 임상 치료에 성공을 거둔 바 있지만 FDA 승인에 앞서 장기간 치료 연구 중에 있다. 불행히도 이 약물은 수의 분야에서는 현재 임상에서 사용되지 못하고 있다.

엔도텔린(Endothelin) 길항제

경구용 엔도텔린 수용체 길항제 "Bosentan" 이 최근까지 임상에서 시도되고 있다. 간 독성이 몇몇 연구에서 보고되고 있지만 영구적인 간 손상 및 간 부전은 보고된 바 없으며 수의에서의 효용성은 입증되지 않았다.

산화 질소(Nitric oxide)

흡입성 산화 질소는 cGMP의 생산 증가를 초래하는 Guanylate cyclase를 자극시켜 직접적으로 폐 혈관을 확장시킨다. 단기간 치료는 효과적으로 지속적인 폐 고혈압을 가지는 망아지에서도 그 효과가 보고되었다. 하지만 장기간 치료는 임상적으로 한계가 있으며 단지 물리적인 환기를 받는 환자에 있어서만 이용할 수 있다는 단점이 있다.

Sildenafil

Sildenafil(Viagra®)은 Phosphodiesterase type 5를 억제하여 cGMP 및 산화 질소의 생산을 증가시킴으로써 혈관 확장을 초래한다. 폐 고혈압의 치료에 있어 sildenafil의 초기 치료는 매우 고무적이었으며 현재도 많은 연구가 진행 중에 있다. 수의에서는 아직 그 사용 보고가 없는 상태이다.

미래

인의에서는 내과적인 치료에 반복적인 재발을 보이는 폐 고혈압의 경우 심장과 폐의 동시 이식술을 고려하고 있다고 한다. 동시 이식이 안 된다면 양측 혹은 편측의 폐 이식술도 도움이 될 수 있는 것으로 알려져 있다. 실험적으로 정상 견으로부터 폐 고혈압을 가지고 있는 개에게로 Endothelial progenitor cell을 이식함으로써 폐 고혈압 소견이 성공적으로 완화되었다는 보고가 있다. 이와 관련된 유전자 치료로 앞으로 개발 되어질 연구 과제일 것이다.

항응고제

중증의 폐 고혈압은 인의에 있어 폐 혈전증의 위험도를 증가시킨다. 이에 예방적인 차원에서 항응고 치료가 추천되며 경구용 와파린 혹은 헤파린 피하 주사 치료가 추천된다. 금기 사항이 없다면 수의에서도 폐 고혈압 치료에 중요한 역할을 한다.

우심부전

이와 같은 경우 이뇨제 및 ACE-I를 통한 우심부전의 대증 치료가 폐 고혈압 특이 치료와 더불어 도움이 된다. 심 박출량을 감소시키는 이뇨제 치료에 있어서는 주의를 요한다.

예후

인의에 있어 폐 고혈압증은 원발성 질환의 경과에 따라 예후가 결정된다. 수의에 있어서는 진단 시점에 따른 경과 차이가 크며 인의와 달리 치료에 한계가 많은 관계로 그 예후가 좋지 않다.