

사람면역결핍바이러스 감염 환자의 폐동맥 고혈압 발생빈도 및 임상양상

연세대학교 의과대학 내과학교실 ¹심장내과, ²감염내과

김미현¹ · 장혁재¹ · 양영준¹ · 홍지영¹ · 강민경¹ · 양우인¹ · 심지영¹ · 하종원¹ · 정남식¹
신소연² · 한상훈² · 최준용² · 김준명²

Prevalence and Clinical Characteristics of Pulmonary Arterial Hypertension in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients

Mihyun Kim¹, Hyuk-Jae Chang¹, Young-June Yang¹, Ji Young Hong¹, Min Kyoung Kang¹, Woo-In Yang¹,
Chi Young Shim¹, Jong-Won Ha¹, Namsik Chung¹, So Youn Shin², Sang Hoon Han², Jun Yong Choi², and June Myoung Kim²
Divisions of ¹Cardiology and ²Infection, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension (HIV-PAH) is a complication of HIV infection. Due to improvements in HIV survival rates following the introduction of highly active antiretroviral therapy, HIV-PAH has become an important cause of HIV-related morbidity. Thus, the objective of this study was to explore the prevalence and characteristics of HIV-PAH.

Methods: Ninety-two patients were enrolled in the study from March to August 2010. We investigated clinical characteristics and performed echocardiography. HIV-PAH was defined as having a mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg based on Mahan's equation, without lung disease or heart disease. The HIV-PAH-possible group was defined as having a tricuspid regurgitation velocity (TRV) of 2.9-3.4 m/s and a pulmonary arterial systolic pressure (PASP) of 37-50 mmHg.

Results: Fifteen patients (16.3%) met the criteria of HIV-PAH based on mPAP. With respect to TRV, six patients met the criteria of the HIV-PAH-possible group. Based on the criteria of mPAP, the duration of HIV infection was not different with or without HIV-PAH. HIV RNA titers and CD4 T cell counts tended to be higher in HIV-PAH patients ($8,607 \pm 11$ vs. $1,067 \pm 64$ copies/mL, $p = 0.371$; 471 ± 148 vs. 499 ± 252 cells/mm³, $p = 0.680$, respectively). Echocardiographic indices of the right ventricle were significantly deteriorated in the HIV-PAH group as compared with the non-HIV-PAH group (TASPE: 20.52 vs. 23.2, $p = 0.001$; Tei index: 0.42 vs. 0.39, $p = 0.037$). In a multivariate regression analysis, HIV activity factors (HIV duration, HIV RNA titer, and CD4 cell count) were not associated with echocardiographic indices of PAH (mPAP, PASP, and pulmonary vascular resistance).

Conclusions: In this study, the prevalence of HIV-PAH was comparable to that of previous studies. (Korean J Med 2011; 81:729-739)

Keywords: Echocardiography; Human immunodeficiency virus; Pulmonary hypertension

Received: 2011. 3. 25

Revised: 2011. 6. 27

Accepted: 2011. 9. 14

Correspondence to Hyuk-Jae Chang, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-8460, Fax: +82-2-393-2041, E-mail: hjchang@yuhs.ac

서 론

사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염자는 급속히 증가하여 질병관리본부 통계에 따르면 2010년 한 해 동안 총 773명이 발생하였다[1]. 이에 따라 국가 보건, 사회경제적 부담의 증가로 국내에서도 HIV cohort 사업을 시행하며 역학 조사, 치료약제 개발, 예방사업 등에 대한 다각적인 연구와 정책을 진행하여 HIV 감염률과 후천성면역결핍증후군(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)으로 인한 사망률 감소를 위하여 노력하고 있다. 한편 고효율 항레트로바이러스요법(highly active antiretroviral therapy, HAART) 치료가 도입된 후 HIV 감염자의 예후는 향상되었으며 이에 따라 심혈관 질환에 이환되는 경우가 점차 늘어나고 있다[2,3]. 아직 HIV-PAH의 병리기전은 명확히 밝혀져 있지 않지만, HIV 감염자의 경우 심혈관 질환의 전통적인 임상적 위험인자인 흡연력, 고지혈증, 당뇨 유병률 자체도 높은 빈도를 보일 뿐 아니라 고효율 항레트로바이러스 억제 자체로 인해 미토콘드리아 독성을 일으키며 좌심실비대, 이완기 심부전을 발생시켜 항레트로 바이러스 요법 도입 전후로 비교하였을 때 폐동맥 고혈압 환자 발병률이 더 증가하여 고효율 항레트로바이러스 요법 자체에 의한 폐동맥 고혈압 발생 관련성을 제시하고 있다[4]. 한편 바이러스 자체에 의한 만성 염증반응과 B형 및 C형 간염 바이러스의 이중 감염으로 T 림프구의 결핍, 면역체계 장애로 인하여 염증 매개 물질유리되어 혈관내피세포 이상과 혈관증식(angioproliferation)으로 폐동맥 고혈압 발생에 영향을 미칠 수 있다[5]. 즉, HIV가 감염된 림프구와 폐포 대식세포에서 염증 매개 물질, 사이토카인(imflammatory cytokine)이 유리되어 혈관 수축을 악화시키며 gp120 protein, endothelin, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α 등 폐동맥의 혈관내피세포 이상과 폐혈관 저항이 증가되어 폐동맥 고혈압을 발생하게 된다. 그러나 현재까지는 HIV 감염자가 심혈관 질환의 고위험군임에도 불구하고 심혈관 질환의 조기검진이나, 예측모델, 치료 알고리즘 등이 정립되어 있지 않은 게 현실이다[6]. 그러나 최근 Nayak 등에 의해 보고된 바에 따르면 무증상의 젊은 HIV 감염자에서 심혈관 질환의 초기증후라고 알려진 이완기 심기능 이상이 정상인에 비해 예상 외로 매우 높게 나타나 심혈관 질환의 조기 검진으로서 심초음파의 가능성을 보여주었으며[7] 비동맥경화성 심혈관 질환 조기진단에 도움이 되고 있다[8].

고효율 항레트로바이러스요법의 도입 후 HIV 감염자의 심혈관 질환 유병률 및 위험인자에 대한 연구들 중 HIV 감염자의 폐동맥 고혈압 유병률에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데[9] 일반 집단군 폐동맥 고혈압 발생률보다 HIV 감염자의 발생률이 수천 배로 높으며[2], 폐동맥 고혈압은 HIV 감염자의 위중한 합병질환 중 하나로 사람면역결핍바이러스 관련 폐동맥고혈압, HIV associated pulmonary arterial hypertension (HIV-PAH) 동반에 따라 HIV 감염자의 생존율이 유의한 차이가 있다[10]. 고효율 항레트로바이러스요법이 HIV 감염자의 전반적인 예후향상에 기여를 했지만 요법 도입과 상관없이 최근까지의 HIV-PAH 유병률은 차이가 없었으며[11] 요법 효과와 결과에 대하여 논란이 있어 왔다[12].

폐동맥 고혈압은 무증상 잠복기 시 진단이 어려우며 HIV 감염자의 발생빈도상 지역적 편중이 발생하는 등 기존 연구들에서 제한점이 있다. 따라서 HIV 감염자의 장기 생존을 위해서 조기 선별검사를 통해서 심혈관 질환 특히, 폐동맥 고혈압을 조기에 발견하고 추적관찰, 치료하는 것이 중요한데, 현재까지 한국인을 포함한 동양인 HIV 감염자에서의 심혈관 질환 특히 폐동맥 고혈압의 발생빈도 및 임상양상에 대해서 시행된 연구는 없었다. 따라서 이번 연구는 2010년 3월부터 2010년 8월까지 본원에 내원한 HIV 감염 환자를 대상으로 심초음파를 실시하였고, HIV-PAH 발생빈도와 임상양상, HIV 감염자의 위험인자들과 관련성을 알아보도록 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2010년 3월부터 8월까지 세브란스병원에 내원하였던 무증상의 HIV 감염 환자들을 대상으로 전향적으로 심초음파 검사를 시행하였다. 20세 미만 감염자와 이미 진단된 심장혈관 질환, 부정맥을 가지고 있는 환자는 대상에서 제외하였으며 20세 이상의 성인으로서 본 연구에 자발적인 의사로 동의한 자를 대상으로 하였다.

기존에 발표된 무증상 당뇨 환자에서의 심혈관 질환 유병률을 조사한 연구에 따르면 217명을 대상으로 검사한 결과, 대략 64%의 관상동맥 동맥경화질환의 유병률을 보였으며 반면 무증상 정상인의 경우 약 20%의 유병률을 보였다. 본 연구는 본 기관에 내원하는 HIV 감염 환자의 심혈관 질환, 폐동맥 고혈압 유병률을 조사하는 데 일차적 목적이 있으며

로 통계적 피험자 산출이 필수적인 과정은 아니었으며 연구의 가용성을 고려하여 이러한 유병률을 고려하여 약 100명의 HIV 감염자를 대상으로 연구하기로 결정하였다. 연구 참여 환자 중 8명은 연구 도중 검사 시행에 동의하지 않아 대상에서 제외되었다.

임상지표와 HIV관련 생화학적 검사

HIV 감염자에서 성별, 연령, CD4 양성 T 림프구 수, HIV 진단에서 심장초음파 시행일까지의 기간(HIV duration), HIV RNA 바이러스의 혈중농도(HIV RNA titer), 기회 감염력 여부, 고효율 항레트로바이러스요법 시행여부, AIDS로의 발현 여부에 대해서 분석하였다.

심초음파 검사

경흉부 2차원 심장초음파 검사로 좌심실 기능 지표인 좌심실 이완기말지름(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD), 좌심실 수축기말지름(left ventricular end systolic diameter, LVESD)을 측정하여 좌심실 심박출계수(left ventricular ejection fraction, LVEF)를 구했으며 도플러 심초음파(doppler echocardiography)로 이완기 초기 승모판 혈류속도 E파를, 조직도플러 심초음파 검사(tissue doppler echocardiography)로 이완기 초기 승모판류 속도인 E' 파를 측정하여 분할하여 E/E'을 구하였다.

우심방 지표로 우심방넓이, 우심방의 직경을 측정하여 우심방의 내경 및 용적(right atrial dimension, volume)을 구하였으며 우심방압(right atrial pressure, RAP)을 측정하여 우심방의 기능 및 혈류상태를 평가하였다[13]. 우심실의 지표로 우심실의 수축기말 및 이완기말 내경 및 용적과 외측 삼첨판륜의 수축기시 편위(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)를 측정하여 우심실 구혈률과 상관관계를 볼 수 있었으며 간헐적 파형 도플러에서 우심실 유입로 및 유출로에서 측정한 myocardial performance index (MPI) 또는 Tei index로 우심실의 기능 평가를 시행하였다[14]. 삼첨판 역류속도(tricuspid regurgitation peak velocity, TRV)를 측정하여 구한 우심실 수축기압(right ventricular systolic pressure, RVSP)은 폐동맥협착이 없다면 폐동맥 수축기압과 같으므로 이를 폐동맥 수축기압(peak pulmonary arterial systolic pressure, PASP)으로 구하였다.

한편 right ventricular outflow tract acceleration time (RVOT

ACT)을 측정 후, Mahan's equation: $79 - (0.45 \times RVOT \text{ ACT})$ 공식으로 구한 mean PAP은 삼첨판 역류가 측정되지 않는 경우에도 계산하여 구할 수 있으며 우심도자술로 측정된 mean PAP와 상호관련성이 있어 본 논문에서 평균 폐동맥수축기압(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)이 25 mmHg 이상인 대상군을 HIV-PAH군으로 분류하기도 하였다[15]. 한편, RVOT ACT가 120 ms 이하이면, $90 - (0.62 \times RVOT \text{ ACT})$ 으로 변환하여 적용하였으며, 심박동수가 60 미만 혹은 100회 이상일 경우는 Mahan's equation 측정치가 부정확한 경우가 많다고 하였으나 본 연구에서 심초음파 시행시 측정된 심박동수는 모든 대상군에서 60-100회/분 이내로 해당되었다(평균 심박동수: 70.99 ± 8.45 회/분). 한편 폐모세혈관 썩기압(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)은 우심도자술이 아닌 도플러 심초음파를 통하여 구한 E/E'을 이용하여 $1.91 + 1.24 \times E/E'$ 공식으로 대신하여 구할 수 있었다[16].

한편 right ventricular outflow tract time velocity integral (RVOT TVI)와 TRV를 측정하여 pulmonary vascular resistance (PVR) = $(TR \text{ velocity}/\text{right ventricular outflow tract time velocity integral}) \times 10 + 0.16$ 을 구하였다[16].

한편, 기존의 TRV를 통하여 구한 PASP은 심초음파의 측정방법에 따라 과소 또는 과다추정 되는 경우가 있어 신뢰성이 떨어졌으나 Cohel's method로 구한 평균 폐동맥 수축기압(mean pulmonary arterial pressure, mean PAP = $0.61 \times SPAP + 2$)이 우심도자술로 구한 실제 mean PAP와 유의한 상관관계를 가지고 있다고 제시되고 있어($r = 0.80, p < 0.05$) 상기 공식을 이용하여 mean PAP이 25 mmHg 이상인 HIV-PAH 대상군의 빈도도 함께 측정하였다[17,18].

최근 도플러 심초음파를 통한 mean PAP 측정치가 우심도자술로 구한 측정치의 상관성이 있다는 논문들이 제시되고 있는데, 본 연구에서 이용한 Mahan's equation은 맥박수 등 여러 가지 제약조건이 많기 때문에 폐동맥 고혈압을 평가할 때 일차적으로 선택하는 방법은 아니며, 우심도자술을 통한 mean PAP 측정이 확진방법인 것이 원칙이나 HIV 감염자의 특성상 조기 선별검사, 연구 목적, 정기적인 추적관찰을 위한 침습적인 검사 시행 자체가 방법적으로 한계가 있으므로 무증상의 HIV 감염자 중 HIV-PAH 빈도 정도를 고전적인 방법으로 삼첨판 역류속도(TRV)를 측정하여 구한 것만으로 제한치 않고 Mahan's equation, Cohel's methods 등 다양한 방

법으로 측정하기로 하였다.

따라서 이번 연구에서의 폐동맥 고혈압의 진단기준으로 심폐질환이 없는 무증상의 HIV 감염자에서 Mahan's equation 구한 mean PAP이 25 mmHg 이상인 대상군을 HIV-PAH군으로 분류하였고 mean PAP이 25 mmHg 미만인 대상군을 non HIV-PAH군으로 분류하였다.

또 첫 번째 진단기준에 덧붙여 doppler echocardiography로 구한 PCWP을 토대로 HIV-PAH군(mean PAP \geq 25 mmHg and PCWP \leq 15 mmHg), non HIV-PAH군(mean PAP $<$ 25 mmHg or PCWP $>$ 15 mmHg)으로 분류하였다.

또한 이번 연구에서 또 다른 폐동맥 고혈압 진단기준으로, 유럽심장학회에서 제시한 폐동맥 고혈압의 심초음파상 진단 기준에 따라 삼첨판 역류속도(TRV)와 폐동맥 수축기압(peak pulmonary arterial systolic pressure, PASP)을 기준으로 HIV-PAH unlikely (TRV \leq 2.8 m/s, PASP \leq 36 mmHg), HIV-PAH possible (TRV 2.9-3.4 m/s, PASP 37-50 mmHg), HIV-PAH likely (TRV $>$ 3.4 m/s, PASP $>$ 50 mmHg)의 세 군으로 연구 대상자들을 분류하였다. 그리고 폐동맥 고혈압의 예후인자인 우심방의 내경(right atrial dimension), right ventricular Tei-Index, pericardial effusion, TAPSE 등 심초음파 측정치를 HIV-PAH군과 non HIV-PAH군간 비교하여 평가하였다[19,20].

통계 방법

결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고 Mahan's equation으로 구분한 HIV-PAH군과 non HIV-PAH군 사이의 임상적 생화학적 검사결과와 심초음파 측정치 등의 연속변수 차이를 two sample *t*-test로 비교 평가하였으며 명목형 변수에 대해서는 카이제곱 검정(Chi-square test)을 시행하였으며 변수의 기대값이 5 미만인 경우에는 Fisher's exact test를 시행하였다. HIV duration, CD4 양성 T 림프구 수, HIV RNA titer와 PASP, PVR, mean PAP 등의 각각의 독립 변수들간의 상관관계는 Pearson 단순 상관분석을 이용하였으며, 단변량 회귀분석, 다변량 회귀분석으로 PASP, mean PAP, PVR 측정치들을 종속변수로 하고 HIV activity 인자들인 HIV duration, CD4 양성 T 림프구 수, HIV RNA titer를 입력 변수로 하여 분석하였다.

모든 자료의 통계처리는 SPSS (버전 18.0)를 이용하여 분석하였으며, *p* 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 해석하였다.

결 과

연구 대상자의 특성

총 92명의 HIV 감염 환자가 연구 대상에 포함되었으며 이중 88명(96%)이 남자였으며 평균나이는 45.4세였다. 그중 HIV-PAH군은 Mahan's equation으로 구분한 HIV-PAH 대상군은 15명(16.3%)이었으며 추가하여 Cohel's method로 구분한 HIV-PAH 대상군은 3명으로(3.26%) 기존의 HIV 감염자 중의 HIV-PAH 유병률인 0.5%보다 빈도가 높게 측정되었다. Mahan's equation으로 구분한 HIV-PAH 대상군은 14명이 남자와 평균나이는 46.9세였으며 non HIV-PAH군은 45.1세로

Table 1. Baseline characteristics of HIV-infected patients

Variables	Values (n = 92, %)
Sex	
Male	88 (95.7)
Female	4 (4.3)
Age, yr	45.4
AIDS on presentation	
No	60 (65.2)
Yes	32 (34.8)
CD4, cells/mm ³	495
HIV RNA titer, copies/mL	3772
HIV duration, yr	5.64
HAART therapy	
No	14 (15.2)
Yes	78 (84.8)
HIV-PAH, mean PAP $>$ 25 mmHg	15 (16.3)
Non-HIV-PAH, mean PAP $<$ 25 mm Hg	77 (83.7)
HIV-PAH unlikely	83 (90.2)
HIV-PAH possible	6 (6.5)
HIV-PAH likely	0 (0)
PVR $>$ 2, wood units	9 (9.8)
Pericardial effusion	0 (0)

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active antiretroviral therapy; HIV-PAH, human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance.

Table 2. Comparison of characteristics between HIV-PAH and non-HIV-PAH patients

Variables	HIV-PAH (n = 15, %)	non HIV-PAH (n = 77, %)	p value
Sex			0.635
Female	1 (6.7)	3 (3.9)	
Male	14 (93.3)	74 (96.1)	
Age, yr	46.9	45.1	0.491
AIDS on presentation			0.157
No	3 (20)	29 (37.7)	
Yes	12 (80)	48 (62.3)	
CD4, cells/mm ³	471	499	0.680
HIV RNA titer, copies/mL	8,607	1,067	0.371
HIV duration, yr	4.71	5.82	0.175
HAART therapy			0.209
No	1 (7.1)	13 (16.9)	
Yes	14 (92.9)	64 (83.1)	

HIV-PAH, human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active antiretroviral therapy.

두 그룹 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. HIV-PAH 군의 CD4 양성 림프구 수는 471 μm^3 이었으며 non HIV-PAH군은 499 μm^3 로 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.564$). AIDS로의 증상 발현(AIDS on presentation)은 HIV-PAH군은 3명(20%), non HIV-PAH군은 29명(37.7%)이었으며, HIV의 양을 반영하는 HIV RNA titer는 HIV-PAH군은 8,607 copies/mL, non HIV-PAH군은 1,067 copies/mL로 두 군 사이의 통계적 유의한 차이가 없었다($p = 0.371$). HIV 감염일로부터 심장초음파 검사 시행일까지의 기간인 HIV duration은 HIV-PAH군은 4.71년이었고 non HIV-PAH군은 5.82년이었으며 HAART를 시행한 경우는 전체 대상자들 중 78명(84.8%)으로 HIV-PAH군 15명 중 14명(93%)이 HAART를 시행 받았으며 HIV-PAH군과 non HIV-PAH군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 전체 대상자 군에서 PAH의 나쁜 예후인자인 심낭삼출은 발견되지 않았으나 전체 대상자 중 9명(9.8%)에서 PVR이 2 wood units 이상으로 상승되어 있는 소견을 보였다(Tables 1 and 2).

폐동맥 고혈압의 유병률

기존의 연구들에 의하면 일반인구 중 특발성 폐동맥 고혈압(idiopathic pulmonary arterial hypertension)의 유병률은 0.02%

정도이며 HIV 감염자에서 HIV-PAH 유병률은 약 0.5%로 알려져 있는데 이번 연구에서 첫 번째 진단기준인 Mahan's equation으로 구한 mean PAP ≥ 25 mmHg으로 구분한 HIV-PAH군은 전체 대상자 92명 중 15명(16.3%)이었으며 이에 덧붙여 PCWP를 반영하는 E/E' 측정치를 고려하여 다시 구분한 HIV-PAH (mPAP ≥ 25 mmHg, PCWP ≤ 15 mmHg)군은 8명(8.7%), non HIV-PAH군(mPAP < 25 mmHg 또는 PCWP > 15 mmHg)은 84명(91.3%)이었으며 상대적으로 높은 빈도를 보였다[21,22].

또한 Cohel's method로 구한 mean PAP이 25 mmHg 이상인 HIV-PAH 대상군의 빈도도 함께 측정하였는데 3명(3.3%)이었으며 역시 기존 연구에 비하여 상대적으로 더 높은 빈도를 보였다.

한편, 또 다른 HIV-PAH 진단기준으로 유럽심초음파학회 가이드라인에 따라 삼첨판 역류속도(TRV), 폐동맥 수축기압(PASP)으로 분류하여, HIV-PAH unlikely군은 83명(90.2%), HIV-PAH possible군은 6명(6.5%), HIV-PAH likely군은 0명으로 나타났다(Table 1). 본 연구에서는 삼첨판 역류속도를 측정할 수 없는 결측치 3명을 제외하였다.

이와 같이 본 연구에서는 기존의 진단 기준인 TRV, PASP 뿐만 아니라 mean PAP을 진단기준으로 하여 총 92명 중 15

명(16.3%)이 HIV-PAH으로 분류되었으며 기존 연구들에 비하여 상대적으로 더 높은 빈도를 보이는 결과에 대하여 이는 기존 연구에서는 침습적인 검사인 우심도자술을 시행하여 폐동맥 고혈압을 확진한 사례이거나 심장초음파로 TRV, PASP 측정치만을 사용하였으나 본 연구에서는 조기 선별검사의 목적으로 심초음파로 측정하여 계산한 mean PAP을 진단기준으로 세웠으며 검사 방법 및 선정기준의 차이에 따라 빈도에 차이가 있는 것으로 나타났다(Tables 1 and 2).

HIV-PAH군과 non HIV-PAH군 사이의 심초음파 측정치 비교

Mahan's equation으로 구분한 HIV-PAH군과 non HIV-PAH군 사이의 심초음파 측정치에 대한 비교에서 two sample *t*-test를 시행하였고 HIV-PAH군에서 E/E' ($p = 0.001$), TRV ($p = 0.005$), PASP ($p = 0.005$), mean PAP ($p = 0.000$) TAPSE ($p = 0.001$), Tei index ($p = 0.037$), PVR ($p = 0.003$)이 통계학적으로 유의하게 차이가 있었다(Table 3).

HIV-PAH 발생 관련요인들의 비교

최근 고효율 항레트로바이러스요법 신약 개발에 의해 HIV 감염자들의 예후가 향상되고 있다고 하나 이번 연구에서

HIV-PAH군과 non HIV-PAH군 사이의 HAART 치료여부, AIDS on presentation과 관련하여 유의한 차이가 없었으며 (Table 2), 한편, 기존의 연구에서 HIV-PAH의 발생은 CD4 양성 림프구 수나 과거 기회감염력과 관련성이 없고 HIV 감염의 기간(HIV duration)과 관련이 있다는 연구보고가 있었으나[21] 본 연구에서 HIV-PAH 여부(mean PAP ≥ 25 mmHg)와 CD4 양성 림프구 수, 과거 기회감염력과 HIV duration과는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

HIV-PAH의 진단기준의 변수인 mean PAP, PASP은 Pearson 단순 상관분석에 따르면 CD4 양성 림프구 수, HIV duration, HIV RNA titer와 유의한 상관관계를 보여주지 않았으나 PVR은 HIV RNA titer 정도와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다($r = 0.824$, $p = 0.044$, Table 4).

한편, HIV activity 관련 인자인 HIV duration, CD4 양성 T 림프구 수, HIV RNA titer를 입력 변수로 하며 PASP, mean PAP, PVR 측정치들을 종속변수로 하는 단변량 회귀분석에서 HIV RNA titer와 PVR가 통계적으로 유의한 상관관계를 보였지만, 다변량 회귀분석에서는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이는 변수는 없었다(Tables 5 and 6).

Table 3. Comparison of echocardiography variables between HIV-PAH and non-HIV-PAH patients

Variables	HIV-PAH (n = 15)	Non-HIV-PAH (n = 77)	<i>p</i> value
LVEF, %	68.9	69.3	0.823
E/E'	10.1	7.98	0.001
RA area, mm	19.37	17.91	0.074
RA length, mm	5.37	5.11	0.073
RA diameter, mm	4.14	3.99	0.274
RAP, mmHg	6.07	5.81	0.613
TAPSE	20.52	23.2	0.001
Tei index	0.42	0.39	0.037
TRV, m/s	2.34	2.06	0.005
PASP, mmHg	28.5	23.2	0.005
mPAP, mmHg	27.5	17.86	0.000
PVR, wood units	1.75	1.46	0.003

HIV-PAH, human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension; LVEF, left ventricular ejection fraction; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TRV, tricuspid regurgitation peak velocity; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PVR, pulmonary vascular resistance.

Table 4. Simple correlation analysis between echocardiographic indices of PAH and HIV activity variables in HIV-PAH patients (n = 15)

Variables	mPAP		PASP		PVR	
	Correlation coefficient	<i>p</i> value	Correlation coefficient	<i>p</i> value	Correlation coefficient	<i>p</i> value
CD4, cells/mm ³	-0.237	0.185	0.048	0.798	0.119	0.525
HIV duration, yr	-0.090	0.618	0.134	0.473	-0.006	0.824
HIV RNA titer, copies/mL	0.025	0.888	-0.334	0.518	0.824	0.044

HIV, human immunodeficiency virus; PAH, pulmonary arterial hypertension; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PVR, pulmonary vascular resistance.

Table 5. Association of echocardiographic indices of PAH with HIV activity variables using univariate linear regression analyses (n = 15)

Variables	mPAP		PASP		PVR	
	$\beta \pm SE$	<i>p</i> value	$\beta \pm SE$	<i>p</i> value	$\beta \pm SE$	<i>p</i> value
CD4, cells/mm ³	0.002 ± 0.004	0.253	0.002 ± 0.003	0.582	0.001 ± 0.002	0.319
HIV duration, yr	0.000 ± 0.001	0.127	-0.000 ± 0.001	0.472	-3.914 ± 0.000	0.898
HIV RNA titer, copies/mL	4.094 ± 0.000	0.142	2.853 ± 0.000	0.203	4.095 ± 0.000	0.003

HIV, human immunodeficiency virus; PAH, pulmonary arterial hypertension; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; SE, standard error.

Table 6. Association of echocardiographic indices of PAH with HIV activity variables by multivariate linear regression analyses (n = 15)

Variables	mPAP		PASP		PVR	
	$\beta \pm SE$	<i>p</i> value	$\beta \pm SE$	<i>p</i> value	$\beta \pm SE$	<i>p</i> value
CD4, cells/mm ³	-0.302 ± 7.520	0.254	0.069 ± 5.843	0.783	-0.127 ± 0.482	0.619
HIV duration, yr	-0.216 ± 0.592	0.402	-0.339 ± 0.460	0.185	-0.198 ± 0.038	0.434
HIV RNA titer, copies/mL	-0.092 ± 1.492	0.720	0.138 ± 0.159	0.583	0.264 ± 0.096	0.303

HIV, human immunodeficiency virus; PAH, pulmonary arterial hypertension; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; SE, standard error.

고 찰

폐동맥 고혈압은 우심실의 과부하로 인하여 폐혈관 저항의 급격한 증가로 우심부전이 악화되어 사망까지 일으키게 하는 위중한 질환이다. 인구 100만 명당 30-50명으로 발병될 것으로 추정되는 희귀질환이기는하지만[23] 몇몇 고위험군에서는 폐동맥 고혈압의 발병률은 상당히 더 높아진다. HIV 감염이 폐동맥 고혈압의 위험인자라는 사실은 이전부터 정립되어 있으며 1987년 HIV-PAH 첫 번째 환자가 보고되었고

[24] 최근에는 다국적, 다기관에서 HIV-PAH에 대한 많은 연구들이 진행되고 있다.

국내에서는 2008년부터 대한심장학회, 대한결핵 및 호흡기학회 등의 분과 학회별로 Korean PAH registry program을 시행하여, 2010년 6월경 총 849명의 환자가 등록되어 있으며 특발성 폐동맥 고혈압(idiopathic PAH)이 20.7%, connective tissue disease associated PAH가 50.3% 비율을 차지하고 있으나 국내에서 HIV-PAH 유병률에 대한 보고는 전무한 상태이다. 프랑스의 French PAH registry에 따르면 HIV-PAH 유병률

이 7%에 이르렀고[22] 미국에서 1991년 HIV-PAH 유병률을 0.5%로 보고하였으나 HAART 도입에도 불구하고 여러 연구에 따르면 지난 15년 동안 유병률은 약 0.5%로 이전과 변화가 없었다[25,26].

일반인구 집단에 비하여 HIV 감염자는 PAH 발병 위험이 2,500배로 높으며[10] 증상발현으로부터 진단까지의 기간이 6개월 정도로 짧다[27,28]. 폐동맥 고혈압이 없는 HIV 감염자나 특발성 폐동맥 고혈압 환자보다 HIV-PAH군의 생존율이 유의하게 낮는데(1.3년 versus 2.6년)[10] 이는, 비특이적인 증상으로 인하여 HIV-PAH 진단이 지연되어 약 70%가 New York Heart Association (NYHA) class III,IV 상태에서 진단되어 NYHA class III-IV의 HIV-PAH는 3년 생존율이 28%로 class I-II의 84%보다 유의하게 낮다[29]. 또 HIV-PAH에서 HIV 감염에 의한 합병증보다 폐혈관질환, 우심부전, 급사로 폐동맥 고혈압 자체가 독립적인 사망원인으로 작용하고 있으므로[30] 이런 중증도, 심각성에 따라 HIV 감염자에서의 폐동맥 고혈압 위험인자들과 유병률에 대한 연구가 필요하다고 할 수 있다.

폐동맥 고혈압의 발병원인과 병태생리에 대한 많은 연구가 진행되고 있는데 cytokine, 혈관내피 성장인자 발현과 HLA system, genetic predisposition 등에 대한 연구가 있었으나[31,32] 아직도 HIV-PAH의 병인기전은 명확하지 않다. HAART가 HIV 감염자의 전반적인 예후 향상에 기여하였고 스위스 코호트 연구에 따르면 HAART를 시행한 군에서 평균 우심실 수축기 압력, 우심방압력이 유의하게 감소하였고 생존율을 향상시켰으나[10,25] 다른 연구에서는 HIV-PAH에 대하여 HAART의 치료 효과에 대하여 논란의 여지가 있는 상태이다[12]. 한편 HAART에 폐동맥 고혈압 약물치료를 병합하는 것이 HAART나 폐동맥 고혈압치료만 단독으로 시행하는 것보다 통계적으로 유의하게 예후가 개선되었다는 연구보고가 있었으나[11] HIV-PAH에 대하여 아직까지 정립된 치료가 없는 상태로 따라서 HIV 감염자의 장기 생존을 위해 적극적인 선별검사를 통해서 폐동맥 고혈압을 조기에 발견하고 치료하는 것이 가장 중요하다고 할 수 있다[33].

현재까지 한국인을 포함한 동양인 HIV 감염자에서의 심혈관 질환 특히 폐동맥 고혈압의 발생양상, 임상적 특징에 대한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 조기 선별검사 목적으로 심초음파를 실시하였고 HIV 감염자에서의 HIV-PAH의 위험인자들과 임상양상, 유병률을 조사하여 HIV-PAH 진

단의 전향적 예측모형을 설정하는 기초 자료를 제시하고자 하였다.

물론 폐동맥 고혈압의 확진 검사방법은 우심도자술이나, 이번 연구에서는 HIV 감염자의 특성상 연구 목적, 조기 선별, 정기적인 추적관찰을 위해 진단이 용이하고 비침습적인 진단방법으로 심초음파를 진행하였다. 그러나 기존 연구에서 심초음파의 위양성 진단율이 높기 때문에 신뢰도가 떨어질 수 있으며 측정자에 의한 오차가 발생할 수 있고, 삼첨판 역류속도를 정확히 측정할 수 없는 경우 PASP가 과다 또는 과소추정 될 수 있는 문제가 있어서 이번 연구에서는 기존의 진단 방식인 TRV, PASP 측정치뿐만 아니라 폐동맥 고혈압의 확진 기준으로 사용되는 mean PAP을 Mahan's equation, Cohel's method 등, 다양한 방법으로 도플러 심초음파로 측정하여 폐동맥 고혈압 유무를 구분하였고, 총 92명의 연구 대상자 중 Mahan's equation으로는 15명(16.3%)이, Cohel's method로는 3명(3.3%)이 폐동맥 고혈압 진단기준을 만족하였고 이는 다른 연구들에 비하여 상대적으로 높은 빈도로 무증상의 HIV 감염자에서 상당수의 폐동맥 고혈압 위험을 갖고 있는 비율이 높음을 의미한다.

WHO의 폐고혈압의 분류에서 Class I에 속하는 다른 associated related PAH에 비하여 HIV-PAH는 낮은 유병률로 인하여 조기 선별 검사와 정기적인 심초음파 추적검사가 권고되지 않았으나 doppler echocardiography로 측정된 mean PAP이 우심도자술로 측정된 mean PAP 값과의 correlation 관계에 대한 연구가 진행되어 신뢰성이 확립되고 있으므로 잠재적인 HIV-PAH 선별 검사법으로 심초음파가 중요한 역할을 할 것으로 예상된다.

기존의 연구들 중, HIV-PAH군에서 위의 심초음파를 통한 PAH 예후인자를 직접 조사한 연구가 없어 본 연구를 통하여 mean PAP 측정치가 예후 예측인자들과의 관련성에 대하여 심층적으로 평가하려면 mean PAP가 증가한 환자를 대상으로 더 많은 환자들로 장기간 추적검사를 시행한다면 HIV-PAH군의 진단과 치료에 중요한 역할을 하게 될 것을 예상해 볼 수 있다.

한편 HIV-PAH에 대한 관련 요인에 대하여, 이전 연구들에서는 감염단계, 면역결핍 상태나 CD4 양성 림프구 수와 상관없이 HIV-PAH가 발생하게 되었고, 최근 French cohort 연구에 따르면 정맥 약물 투여자와 HIV 지속기간과 관련하여 발생 위험이 있을 수 있다는 보고가 있었다[22]. 그러나

아직까지 특이적인 관련 위험요인이 없어서, 이번 연구에서 HIV-PAH군과 non HIV-PAH군 간의 HIV activity 요인들이 관련성이 있는지 분석하였으며 단변량, 다변량 회귀분석에서는 CD4 양성 T림프구 수, HIV duration, HIV RNA titer들은 HIV-PAH군의 mean PAP, PASP, PVR 등과 통계적으로 유의하게 차이가 나타나지 않았다. 하지만 그중 예외로 HIV-PAH의 PVR 측정치는 HIV RNA titer와 단변량 회귀분석에서 통계적으로 유의한 상관관계를 보였지만($p = 0.003$), 다변량 회귀분석에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있는데, 유병률을 본원 외래 내원 기간 동안 조사하였으므로 내원하지 않았던 기간에 발생한 경우를 알 수 없으므로 유병률이 과소 추정되었을 가능성이 있다. 또, 비침습적인 조기 선별검사로 심초음파를 이용하였으나 선별된 환자군에서 폐동맥고혈압의 확진 검사인 우심도자술을 시행하지 못하였다는 점에서 진단의 위 양성률이 증가했다는 점이다. 또 대상군들에 대한 기초 자료 수집과정에서 폐동맥 고혈압의 진단과정 중 중요한 신체 검진과 6분 보행검사 등을 시행하지 못하여 선별검사의 항목을 포괄적으로 이행하지 못하였다는 점에서 제한점이 있다.

따라서 HIV 감염자 중, 심초음파를 이용한 조기 선별검사로 선정된 HIV-PAH군을 대상으로 추가적 이학적 검사, 6분 보행검사, 우심도자술을 시행하여 진단 과정을 포괄적으로 진행할 수 있는 총체적인 연구 방법을 계획하고 미국, 프랑스처럼 HIV 감염자의 대규모 cohort를 모집하여 HIV-PAH의 예후, 생존율들을 분석하며 장기간의 추적 연구를 시행하는 등, 조기발견과 적절한 치료에 대한 더 많은 노력이 필요함을 제안하는 바이다.

요 약

목적: 고효율 항레트로바이러스요법의 발전으로 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염자가 장기간 생존하게 되면서 심혈관 질환이 증가하였으며, 그중 HIV associated pulmonary arterial hypertension (HIV-PAH)은 HIV 환자의 위중한 사망원인이 되었다. 기존의 HIV-PAH 관련 연구에서 연구방법에 따라 HIV-PAH 유병률이 차이가 났으며, 폐동맥 고혈압은 무증상 잠복기 시 진단이 어려우며 HIV 감염자의 발생빈도상 지역적 편중이 발생하는 등 기존 연구들에서 제한점이 있었다. 본 연구는 국내 HIV 환자에서 HIV-PAH의 발생빈도

및 임상양상을 조사하여 HIV-PAH의 전향적 예측모델을 설정하는 기초 자료를 얻고자 하였다.

방법: 2010년 3월부터 8월까지 세브란스병원에 내원하였던 무증상의 HIV 감염 환자들을 대상으로 심초음파 검사를 시행하였고 HIV 관련 생화학적 검사를 시행하였다. 본 연구에서 첫 번째로 정한 폐동맥 고혈압의 진단기준으로 심폐질환이 없는 무증상의 HIV 감염자에서 도플러 심초음파로 구한 mean pulmonary arterial pressure (mean PAP)이 25 mmHg 이상인 대상군을 HIV-PAH군으로 분류하였고 첫 번째 진단기준에 덧붙여 도플러 심초음파로 구한 폐모세혈관쇄기압 (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)을 토대로 HIV-PAH군(mean PAP \geq 25 mmHg and PCWP \leq 15 mmHg)으로도 분류하였다. 또 다른 폐동맥 고혈압 진단기준으로 유럽심장학회에서 제시한 폐동맥 고혈압의 심초음파 진단기준에 따라 삼첨판 역류속도(tricuspid regurgitation peak velocity, TRV)와 폐동맥 수축기압(peak pulmonary arterial systolic pressure, PASP)을 이용하여 HIV-PAH unlikely (TRV \leq 2.8 m/s, PASP \leq 36 mmHg), HIV-PAH possible (TRV 2.9-3.4 m/s, PASP 37-50 mmHg), HIV-PAH likely (TRV $>$ 3.4 m/s, PASP $>$ 50 mmHg)의 세 군으로도 분류하여 분석하였다.

결과: 대상 환자 92명 중 15명(16.3%)이 이번 연구에서 지정한 HIV-PAH 첫 번째 진단기준에 부합하였으며 또 다른 HIV-PAH 진단기준으로 분류한 HIV-PAH unlikely군은 83명(90.2%), HIV-PAH possible군은 6명(6.5%), HIV-PAH likely군은 0명이었다. HIV-PAH군과 non HIV-PAH군 사이의 심초음파 측정치에 대한 비교에서 E/E' ($p = 0.001$), TRV ($p = 0.005$), PASP ($p = 0.005$), mean PAP ($p = 0.000$) 삼첨판륜의 수축기시편위(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)($p = 0.001$), Tei index ($p = 0.037$), pulmonary vascular resistance (PVR) ($p = 0.003$)이 통계학적으로 유의하게 차이가 있었다. HIV-PAH 여부(mean PAP \geq 25 mmHg)는 CD 4 양성 T 림프구 수나 과거 기회감염력과 HIV duration과는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 HIV-PAH의 진단기준의 변수인 mean PAP, PASP은 Pearson 단순 상관분석에 따르면 CD4 양성 T림프구 수, HIV duration, HIV RNA titer와 유의한 상관관계를 보여주지 않았으나 PVR은 HIV RNA titer와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다($r = 0.824$, $p = 0.044$). 한편, HIV activity 관련 인자인 HIV duration, CD4 양성 T 림프구 수, HIV RNA titer를 입력 변수로 하며 PASP, mean PAP, PVR 측정치들을

종속변수로 하는 단변량 회귀분석에서 HIV RNA titer와 PVR이 통계적으로 유의한 상관관계를 보였지만, 다변량 회귀분석에서는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이는 변수는 없었다.

결론: 본 연구에서 HIV-PAH 유병률은 16.3%로 기존의 연구들과 상대적으로 차이가 났으며 한편 HIV activity와 HIV duration은 HIV-PAH의 발생과 중증도를 예측하지 못하였다. 따라서 HIV 감염자 중 심초음파를 이용한 조기 선별검사로 HIV 감염자의 대규모 cohort를 모집하여 HIV-PAH 예측, 생존율을 분석하며 장기간의 추적 연구를 시행하는 등 조기진단과 적절한 치료에 대한 더 많은 노력이 필요하겠다.

중심 단어: 사람면역결핍바이러스; 폐동맥 고혈압; 심초음파

REFERENCES

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infection disease reference information [Internet]. Seoul (KR): Korea Centers for Disease Control and Prevention, c2011 [cited 2011 Aug 10]. Available from: http://cdc.go.kr/kcdchome/jsp/observation/stat/pop/stat_pop03.html.
2. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-2512.
3. Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:506-512.
4. Zareba KM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular disease and toxicities related to HIV infection and its therapies. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:1017-1025.
5. Currier JS. Update on cardiovascular complications in HIV infection. *Top HIV Med* 2009;17:98-103.
6. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, et al. State of the science conference: initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation* 2008;118:198-210.
7. Nayak G, Ferguson M, Tribble DR, et al. Cardiac diastolic dysfunction is prevalent in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:231-238.
8. Khunnawat C, Mukerji S, Havlicek D Jr, Touma R, Abela GS. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Cardiol* 2008;102:635-642.
9. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30: 471-477.
10. Opravil M, Pechère M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension: a case control study: Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-995.
11. Cicalini S, Chinello P, Grilli E, Petrosillo N. Treatment and outcome of pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients: a review of the literature. *Curr HIV Res* 2009;7:589-596.
12. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:1164-1166.
13. Bossone E, Citro R, Ruggiero A, et al. Echocardiography and pulmonary arterial hypertension. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 68:219-226.
14. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2007;58(Suppl 5):S591-S602.
15. Naser N, Buksa M, Sokolovic S, Hodzic E. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with heart diseases compared with cardiac catheterization. *Mat Soc Med* 2011;23:84-88.
16. Kuppahally SS, Michaels AD, Tandar A, Gilbert EM, Litwin SE, Bader FM. Can echocardiographic evaluation of cardiopulmonary hemodynamics decrease right heart catheterizations in end-stage heart failure patients awaiting transplantation? *Am J Cardiol* 2010;106:1657-1662.
17. Er F, Ederer S, Nia AM, et al. Accuracy of Doppler-echocardiographic mean pulmonary artery pressure for diagnosis of pulmonary hypertension. *PLoS One* 2010;5:e15670.
18. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615-621.
19. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005;127: 1836-1843.
20. Bossone E, Chessa M, Butera G, et al. Echocardiographic assessment of overt or latent unexplained pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2003;19:544-548.
21. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-S54.
22. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 108-113.
23. Peacock AJ. Treatment of pulmonary hypertension. *BMJ* 2003;326: 835-836.
24. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987;18: 1293-1296.
25. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial

- hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1178-1185.
26. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS* 2008;22(Suppl 3):S35-S40.
 27. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133-1141.
 28. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008;118:e29-e35.
 29. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-1439.
 30. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-1271.
 31. Ascherl G, Hohenadl C, Schatz O, et al. Infection with human immunodeficiency virus-1 increases expression of vascular endothelial cell growth factor in T cells: implications for acquired immunodeficiency syndrome-associated vasculopathy. *Blood* 1999;93:4232-4241.
 32. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(4 Pt 1):1299-1301.
 33. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS* 2008;22(Suppl 3):S55-S62.