

안지오텐신 전환효소 억제제에 의한 기침의 발생과 임상 양상 및 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성과의 관계*

서울대학교 의과대학 내과학교실

이상철 · 김효수 · 최진호 · 최현석 · 박대균 · 손대원
오병희 · 이명묵 · 박영배 · 서정돈 · 최윤식 · 이영우

= Abstract =

Clinical Characteristics and Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism in the Susceptibility to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough

Sang-Chol Lee, M.D., Hyo-Soo Kim, M.D., Jin-Ho Choi, M.D.,
Hyun-Seok Choi, M.D., Dae-Gyun Park, M.D., Dae-Won Sohn, M.D.,
Byung-Hee Oh, M.D., Myoung-Mook Lee, M.D., Young-Bae Park, M.D.,
Yun-Shik Choi, M.D., Jung-Don Seo, M.D., Young-Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Background : Cough is a frequent side effect of angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitors and the mechanism of cough is postulated to be associated with accumulation of bronchial irritants which are substrates of ACE. Based on this pathophysiologic mechanism, baseline ACE activity could potentially play the key role in the development of ACE inhibitor-induced cough. This study was performed to find out the association of ACE inhibitor-induced cough and ACE gene polymorphism, which account for part of the ACE activity, and to compare the clinical characteristics between subjects who developed cough and those who did not with ACE inhibitor use.

Method : The cough group(N=84) consisted of subjects who developed troublesome cough with ACE inhibitors and who ceased coughing in 4 weeks after cessation of ACE inhibitor treatment. Patients with evidence of acute respiratory illness were excluded. The non-cough group(N=116) consisted of subjects who did not develop cough with over 12 months of ACE inhibitor treatment. Clinical characteristics were collected by personal contact and chart review. ACE genotyping was done by PCR amplification of DNA from peripheral blood using previously published primers and agarose gel electrophoresis.

Results : Underlying diseases of the cough group were hypertension(47), valvular heart disease(23), ischemic heart disease(4), dilated cardiomyopathy(7) and others(3), whereas

*본 연구는 1995년 서울대학교병원 임상연구비(01-95-008)의 보조로 이루어진 것임.

Underlying diseases of the non-cough group were hypertension(48), valvular heart disease(33), ischemic heart disease(12), dilated cardiomyopathy(20) and others(3). There was no significant difference in the distribution of underlying diseases between the two groups. Cough induced by ACE inhibitors occurred in an average of 8 weeks after treatment initiation and subsided in an average of 3.8 weeks after discontinuation of ACE inhibitors. There was a preponderance of females in the cough group(F : M=73 : 27) compared to the non-cough group(F : M=40 : 60, $p<0.01$). There was no significant difference in mean age, total cholesterol, and the frequency of hypertension and diabetes between the two groups. Genotypic frequencies of ACE gene were I/I : I/D : D/D=38 : 42 : 30 for the cough group and 45 : 36 : 19 for the non-cough group which showed no significant difference between the two groups. Allelic frequencies were I : D=54 : 46 and 62 : 38 in the cough and non-cough group respectively and the difference was not statistically significant.

Conclusion : Women are more susceptible to ACE inhibitor-induced cough, and ACE-inhibitor induced cough is not associated with ACE gene polymorphism.

KEY WORDS : ACE inhibitor · Cough · ACE gene polymorphism.

서 론

안지오텐신 전환효소 억제제(이하 ACE 억제제)는 고혈압, 심부전 및 심근경색 등 다양한 심혈관질환의 치료제로 인정되어 사용되고 있으며¹⁾ 그 부작용의 빈도는 다른 심혈관질환약물에 비해 높지 않은 것으로 알려져 있다²⁾. 기침은 ACE 억제제 특유의 부작용으로서 그 발생 빈도는 1.3%³⁾에서 36%까지로⁴⁾ 다양하게 보고된 바 있으며 ACE 억제제 사용의 가장 흔한 제한요인으로 인정되어 왔다⁵⁻¹⁰⁾. 기침은 약제사용 수일에서 수개월, 길게는 12개월 후¹¹⁾에 발생하는 것으로 알려져 있고 ACE 억제제 사용을 중단한 후 수일에서 4주 이내에 중단된다고 보고되어 왔다¹²⁾. 기침의 발생은 남성에서보다 여성에서 더 높은 빈도로 일어나며 비흡연자에서 흡연자보다 높은 빈도로 일어남이 보고된 바 있다^{13,14)}.

ACE 억제제에 의한 기침의 기전은 아직 뚜렷하게 밝혀지지 않았는데, 안지오텐신 전환효소(이하 ACE)의 기질로 밝혀진 kinin의 농도증가에 의해 기침반사를 유발하는 unmyelinated C-fiber가 자극되어 일어난다는 설과 역시 ACE의 기질이고 unmyelinated C-fiber의 신경전달물질이자 기관지수축물질인 substance P의 농도증가에 의해 발생한다는 설, 그리고 Prostaglandin의 농도증가에 의해 기관지수축이 일어나 발생한다는 설 등이 제시되고 있다^{12,15)}.

이렇게 ACE 억제제 사용에 의한 기침의 발생기전이

안지오텐신 외의 ACE의 기질의 분해저하로 인한 것으로 생각되고 있어 기저의 ACE 활성도가 낮은 사람에서 ACE 억제제를 사용하였을 때 상기한 기질들의 분해저하가 활성도가 높은 사람에서보다 심하게 일어나 기침이 더 높은 빈도로 발생할 가능성을 추론해 볼 수 있으며, 이것이 유전적으로 결정될 수 있을 것이라는 주장이 제시된 바 있다¹⁶⁾.

한편 ACE 유전자의 intron 16에 287bp의 삽입(I)/결손(D)의 다형성이 존재하여 삽입/삽입(이하 I/I), 삽입/결손(이하 I/D)과 결손/결손(이하 D/D)의 세 가지 유전형이 있음이 밝혀졌고^{17,18)}이 다형성에 의해 ACE의 체내 활성도의 일부가 결정되는 것으로 알려져 있어 D/D형의 유전자형을 보이는 사람에서 ACE의 활성도가 증가되어 있음이 보고된 바 있다¹⁹⁾. 이에 따라 일본에서 기저의 ACE 활성도가 낮은 것으로 추정되는 I/I형의 유전자형의 빈도가 기침발생환자군에서 D/D형에 비해 높음을 보고하였으나²⁰⁾ 이후에 서구인들을 대상으로 한 연구에서는 기침발생과 미발생군에서 ACE 유전자 다형성의 유전자형의 빈도차이가 없었음이 보고되어^{21,22)} 현재까지 ACE 억제제 사용에 의한 기침과 ACE 유전자 다형성 사이의 연관성은 결론지을 수 있도록 밝혀진 바가 없다.

본 연구에서는 ACE 억제제에 의한 기침을 일으키는 환자들의 임상적 특성을 확인하여 ACE 억제제 사용시 기침의 발생여부를 예견할 수 있는 임상조건을 알아보고자 하였으며 아울러 한국인에서 ACE 억제제 사용에 의

한 기침발생과 ACE 유전자 다형성의 관계를 알아보았다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1995년 5월부터 1996년 5월까지 서울대학교병원 내에 내원한 환자들 중 심혈관질환에 대해 captopril, enalapril, 그리고 perindopril의 3가지 종류의 ACE 억제제를 사용한 적이 있거나 사용하고 있는 환자들을 두 군으로 나누어 ACE 억제제 사용 후 급성 호흡기질환의 증거 없이 마른기침이 발생함을 보고하고 약제를 중단한 후 4주 이내에 기침이 중단된 환자들을 기침발생군으로, ACE 억제제 사용 후 12개월 이상이 경과하였으나 기침발생이 없었던 환자들을 기침미발생군으로 설정하였다.

2. 임상소견의 수집

문진과 의무기록 검토를 통해 각 환자의 연령, 성별, ACE 억제제를 사용하게 된 기저질환, 사용한 ACE 억제제의 종류, 기침이 발생하기까지 ACE 억제제를 사용한 기간과 약제 중단 후 기침이 중단될 때까지 걸린 기간, ACE 억제제에 의해 발생한 기침 외의 부작용, 고혈압의 유무, 당뇨병의 유무, 흡연력, 혈중 콜레스테롤치, 기저의 만성 호흡기질환 유무를 확인하였다.

3. ACE 유전자의 다형성 확인

환자의 말초혈액의 단핵구에서 genomic DNA를 추출, intron 16과 exon 17에 해당하는 primer를 이용하여 중합효소 연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)을 시행하였다. Sense primer는 5'-GCC CTG CAG GTG TCT GCA GC-3', antisense primer는 5'-TGC CCA TAA CAG GTC TTC ATA-3'을 디자인하여 사용하였으며 reaction mixture는 10mM Tris-HCl (pH 8.3), 1.5mM MgCl₂, 40mM KCl, 1mM DTT, BSA 50μg/ml과 primer 각각 1.2ng/μl, dNTP mixture 각각 0.2mM, DNA template 2.0μg, Taq polymerase 1.25unit과 증류수를 이용하여 총 용적을 50μl로 하였다. PCR 조건은 94℃에서 1분간 denaturation, 60℃에서 1분간 annealing, 그리고 72℃에서 2분간 extension으로 하여 35cycle을 시행하였으며 그 산물을 Ethidium bromide가 포함된 2.0% agarose

gel에 전기영동 시켜서 유전자형을 분석하였다.

4. 통계적 방법

양군간의 질환별 분포는 Multivariate analysis를 통하여 그 차이를 분석하였고 성비와 고혈압, 당뇨, 흡연 등의 임상 양상들의 존재 유무 및 ACE 유전자의 유전자형과 대립형질의 비는 Fischer's exact test와 χ^2 test를 통하여 차이를 보았다. 또한 성비와 흡연을 간에 상관관계가 있는가 알아보기 위하여 Mantel-Haenszel method를 이용한 층화분석을 시행하였다.

결 과

기침발생군은 84명으로 ACE 억제제를 사용하게 된 기저질환의 분포는 고혈압 47명, 심장판막질환 23명, 허혈성 심질환 4명, 확장성 심근증 7명, 그리고 기타 3명이었으며 미발생군은 116명으로 기저질환의 분포는 고혈압 48명, 판막질환 33명, 허혈성 심질환 12명, 확장성 심근증 20명, 그리고 기타 3명으로 Multivariate analysis 상 양군간에 질환분포의 차이는 없었다. 양군에서 만성 호흡기질환을 가진 환자는 각각 2명으로 차이가 없었으며 기침 외에 ACE 억제제에 의한 부작용은 양군에서 모두 발현하지 않았다(Table 1). ACE 억제제를 사용한 후 기침이 발생할 때까지 걸린 기간은 평균 8주였으며 복용중단 후 기침이 멎을 때까지 걸린 기간은 평균 3.4주였다. Captopril, enalapril 그리고 perindopril의 세 종류의 약제별 기침의 발생빈도는 차이를 보이지 않았다.

양군간의 임상양상의 비교에서는 기침발생군과 미발생군의 남녀비가 발생군에서 27 : 73, 미발생군에서 60 : 40으로 기침발생군에서 여성의 비율이 유의하게 높았으며($p < 0.01$), 기침발생군의 비흡연자는 86%, 미발생

Table 1. Underlying diseases in cough and non-cough groups

	Cough group (N=84)	Non-cough group (N=116)
Cardiovascular diseases		
Hypertension	47	48
Valvular heart disease	23	33
Ischemic heart disease	4	12
Dilated cardiomyopathy	7	20
Others	3	3
Chronic Pulmonary disease	2	2

Table 2. Clinical characteristics of cough and non-cough groups

	Cough group (N=84)	Non-cough group(N=116)
Sex(F : M)	61 : 23	46 : 70*
Mean age	56 ± 13	57 ± 12
Hypertension(+)	52(62%)	65(56%)
Diabetes mellitus(+)	8(9%)	12(10%)
Smoking(+)	2(14%)	36(31%)*
Mean total cholesterol(mg/dl)	200 ± 40	195 ± 39

*p<0.01, Fischer's exact test

Table 3. Difference in gender distribution between cough and non-cough group after controlling for smoking

	Cough group	Non-cough group
Smokers		
Female	4	2
Male	8	34
Non-smokers		
Female	57	44
Male	15	36

p<0.01, Odds ratio=3.6(95% Confidence Interval 1.82 - 6.66), Stratified analysis using Mantel-Haenszel method

군의 비흡연자는 69%로 기침발생군에서 비흡연자의 비율이 유의하게 높았다(p<0.01)(Table 2). 그러나 이러한 차이는 남녀간의 흡연을 차이에 의해 발생했을 가능성이 있어, 흡연유무와 성별을 각각 고정하고 층화분석을 시행하였다. 흡연유무를 고정하고 남녀간의 차이를 보았을 때는 역시 여자에서 기침발생의 빈도가 대응 위험도(Odds Ratio) 3.6으로(95% Confidence Interval 1.82~6.67) 유의하게 높았으나(p<0.01, Table 3) 남녀를 고정하고 양군의 흡연자비를 비교하였을 때는 기침발생군과 미발생군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4) 양군간의 흡연율의 차이는 남녀간의 차이에

Table 4. Difference in smoking population between cough and non-cough group after controlling for gender

	Cough group	Non-cough group
Female		
Non-smoker	57	44
Smoker	4	2
Male		
Non-smoker	15	36
Smoker	8	34

No difference in cough frequency between smokers and non-smokers after controlling for gender (p=0.45, Odds Ratio=1.38, 95% Confidence Interval 0.60 - 3.20, Stratified analysis using Mantel-Haenszel method)

서 기인한다고 볼 수 있었다. 양군간에 평균연령, 고혈압 유무, 당뇨병의 유무, 평균 총 콜레스테롤치는 유의한 차이를 보이지 않았다.

ACE 유전자 다형성의 유전자형의 비는 기침발생군에서 I/I : I/D : D/D=38 : 32 : 30, 기침 미발생군에서 45 : 36 : 19로 양군간에 유의한 차이가 없었으며, I와 D 대립형질의 비도 기침발생군에서 I : D=54 : 46, 기침미발생군에서 62 : 38로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

고 안

1. ACE 억제제에 의한 기침의 발생기전 : kinin, substance P, bradykinin의 역할

ACE 억제제 사용에 따른 기침의 발생기전은 아직 확실히 밝혀진 바가 없다. 현재까지 알려진 바에 의하면 ACE 억제제 사용에 의한 기침은 ACE의 기질인 kinin계, substance P, 그리고 prostaglandin등 기관지 수축 또는 자극을 일으키는 물질의 체내 농도 증가에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. Bradykinin등 kinin에

Table 5. ACE genotypes and allele frequency in the cough and non-cough groups

	Total	Genotype			Allele	
		I/I	I/D	D/D	I	D
Overall	200	84 (0.42)	69 (0.35)	47 (0.23)	0.59	0.41
Cough group	84	32 (0.38)	27 (0.32)	25 (0.30)	0.54	0.46
Non-cough group	116	52 (0.45)	42 (0.36)	22 (0.19)	0.62	0.38

p=0.20 for genotype frequency, p=0.31 for allele frequency, Fischer's exact test

대해서는, 기침반사에 관여하는 기관지 내의 unmyelinated C-fiber가 bradykinin에 의해 자극된다는 점과²³⁾ bradykinin이 인체에서 기관지 수축을 유발하는 물질 중의 하나라는 사실이 알려져 있고²⁴⁾, 이에 근거하여 대표적인 ACE 억제제인 captopril이 guinea pig에서 bradykinin에 의한 기관지 수축을 촉진시킨다는 보고와²⁵⁾ 정상인에 bradykinin을 피하주사하였을 때 ACE 억제제를 사용하는 경우 피부반응의 정도 및 기침의 빈도가 ACE 억제제를 사용하지 않은 경우보다 높게 나타난다는 보고 등이 발표된 바 있다²⁶⁾. Substance P는 unmyelinated C-fiber의 중요한 신경전달물질로서²⁷⁾ ACE에 의해 파괴되는 것이 알려져 있으며 이는 captopril 투여에 의해 억제된다는 것이 알려져 있고²⁹⁾ ACE 억제제 투여시 substance P 투여에 의한 기관지 수축작용이 증가하는 것이 밝혀져³⁰⁾ ACE 억제제 사용에 의한 기침이 substance P의 축적에 의해 유발된다는 설이 제시되고 있다. Prostaglandin은, 기관지의 unmyelinated C-fiber가 prostaglandin E₂에 의해 자극되어 기침이 발생하고³¹⁾ captopril에 의해 prostaglandin E₂의 대사산물인 PGE-2-M이 증가됨이 관찰되었으며³²⁾ captopril에 의해 일어난 guinea pig의 기관지 수축이 prostaglandin 합성 억제제인 indomethacine 투여에 의해 억제되고²⁵⁾ ACE 억제제에 의한 기침이 또다른 prostaglandin 억제제인 sulindac 투여에 의해 억제된다는 사실이 발표되어³³⁾ ACE 억제제 사용에 의한 기침에서의 역할이 제시되고 있다. 이런 기전에 의해 발생하는 ACE 억제제에 의한 기침이 일부의 환자에서만 나타나는 것에 대한 설명으로 Yeo등은 그 발생에 유전적인 요소가 관여할 것이라는 가설을 제시하였다.

2. ACE 억제제에 의한 기침과 성별 및 흡연

ACE 억제제에 의한 기침이 여성에서 더 많이 나타나는 것은 이미 외국에서 시행된 기침의 발생빈도에 관한 연구와 일치하는 결과이다^{13,14)}. 여성에서의 기침 발생빈도가 남성보다 높은 것에 관한 설명은 여성에서 기침반사를 유발하는 기관지내 물질들의 작용 역치가 남성에서보다 낮은 것에 기인하거나³⁴⁾ 여성이 기침의 부작용을 보고하는데 있어 남성보다 훨씬 적극적이기 때문으로 보인다⁵⁾. 기존 연구들에서 비흡연군에서 흡연군에서보다 기침의 발생이 많은 것은 흡연군에서 기침이 발생할 경

우 기침의 원인이 약물이 아닌 흡연이라고 여기고 보고하지 않는 경우가 높기 때문이라고 생각되어 왔으나³⁵⁾ 비흡연자에서 기침발생률이 높은 것은 본 연구결과에서 나타난 바와 같이 여자에서 흡연율이 낮은 데에 기인한 것으로 여자의 기침발생률이 높은 사실을 뒷받침해주는 사실에 불과할 것으로 생각된다.

3. ACE 유전자 다형성과 ACE 억제제에 의한 기침발생에 관한 기존 연구결과의 불일치

ACE의 유전자에 존재하는 intron 16의 삽입/결손의 다형성은 사람의 ACE 활성도의 약 50%를 결정하여 그 활성도는 I/I 형에서 가장 낮고 D/D 형에서 가장 높은 것으로 알려져 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 이에 따라 Yeo등이 제시한 가설은 ACE의 기저 활성도가 낮은 I/I형을 보이는 개체에서 ACE 억제제 사용에 의해 D/D형을 보이는 개체에서보다 ACE 활성의 억제가 더 뚜렷하여 ACE의 기질인 상기 물질들의 축적이 더 많이 일어나 기침의 발생빈도가 더 높을 것이라는 내용이었다¹⁶⁾. 이 가설에 따라 1994년 Furuya등이 일본인에서 ACE 억제제에 의한 기침의 빈도와 ACE 유전자 다형성의 유전형 빈도를 살펴, 31명의 기침발생군과 71명의 미발생군에서 유전자형의 빈도는 I/I : I/D : D/D에 대해 각각 61 : 39 : 0과 35 : 49 : 16으로 ACE 억제제 사용 후 기침이 발생한 군에서 I/I형의 빈도가 유의하게 높고 I와 D 대립형질의 빈도도 각각 81 : 19와 60 : 40으로 I 대립형질의 빈도가 유의하게 높은 것을 관찰하여 Yeo등의 가설을 뒷받침해주는 결과를 발표하였다²⁰⁾. 그러나 같은 해 Kreft-Jais 등은 프랑스인 중 ACE 억제제 사용 후 기침이 발생한 75명과 발생하지 않은 71명의 고혈압 환자를 대상으로 같은 연구를 시행하여 I/I : I/D : D/D의 비율이 기침발생군에서 16 : 44 : 40, 기침 미발생군에서 21 : 41 : 32로 유의한 차이를 발견하지 못하였고, I와 D대립형질의 비율도 각각 38 : 62와 42 : 58로 역시 유의한 차이를 보이지 않음을 발표하였다²¹⁾. Chadwick등도 영국인을 대상으로 시행한 같은 연구에서(기침발생군 31명, 미발생군 221명) 양군간의 ACE 유전자 다형성의 유전자형 및 대립형질의 분포가 유의한 차이를 보이지 않음을 관찰하였다²²⁾. 후자의 두 연구에서 저자들은 일본인을 대상으로 한 연구와 서구인을 대상으로 한 연구에서 결과의 차이가 나타난 것은 인종적인 차이에 의한 것이라는 가설을 제시하였다. 이에 본 저자들은 한국인에서도 ACE 억

제제 사용에 의해 기침이 발생한 군과 그렇지 않은 군 사이에 ACE 유전자 다형성의 유전자형 및 대립형질의 비율이 유의한 차이를 보이지 않음을 관찰하여, 일본인과 서구인을 대상으로 한 연구 사이에 나타난 결과의 차이가 인종적인 차이에 의해 나타난 것은 아닐 것으로 생각하였다. Furuya등의 연구에서 기침을 일으킨 군의 표본크기가 작고 기침군 중 D/D 형의 빈도가 0으로 과다하게 낮은 점 등으로 보아 이러한 차이는 대상군 선정 및 분석의 차이에 기인하였을 것으로 생각된다.

결 론

ACE 억제제의 흔한 부작용으로 문제가 되는 기침은 여성에서 그 발생빈도가 높으므로 약물의 사용시 더 주의깊은 관찰을 요할 것으로 보인다. ACE 억제제에 의한 기침의 발생은 서구인에서와 같이 한국인에서도 ACE 유전자의 다형성과는 무관할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

기침은 안지오텐신 전환효소 억제제(이하 ACE 억제제)의 흔한 부작용으로 그 작용기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 안지오텐신 전환효소(이하 ACE)의 기질인 여러 기관지 자극물질의 농도증가와 연관이 있는 것으로 알려져 있어, 그 발생 여부가 ACE의 기저 활성화도와 연관성이 있을 것임을 생각할 수 있다. 본 연구에서는 ACE 억제제에 의해 기침이 유발되는 환자들의 임상적 특성을 알아보아 ACE 억제제 사용시 기침발생을 예견할 수 있는 요인들을 찾아보고자 하였으며 동시에 ACE의 활성화도를 부분적으로 결정하는 ACE 유전자의 다형성과 ACE 억제제에 의한 기침이 연관관계를 지니고 있는지 알아보았다.

연구방법 :

ACE 억제제를 사용한 환자들을 두 군으로 나누어 기침발생군으로 급성 호흡기질환의 증거 없이 ACE 억제제 사용에 의해 기침이 발생하고 약제 중단 후 4주 이내에 기침이 중단된 환자들을 설정하였으며, 기침미발생군은 12개월 이상 ACE 억제제를 사용하였으나 기침이 발생하지 않은 환자들을 설정하였다. 환자들의 임상소견은 문진과 의무기록 검토를 통하여 수집하였으며 혈액에서

DNA를 추출하여 PCR을 시행하고 Agarose gel을 이용한 전기영동으로 ACE 유전자의 다형성을 확인하였다.

결 과 :

84명의 기침발생군은 47명의 고혈압환자, 23명의 판막질환, 4명의 허혈성 심질환, 7명의 확장성 심근증환자와 기타 3명의 환자로 구성되었으며 116명의 기침 미발생군은 48명의 고혈압환자, 33명의 판막질환, 12명의 허혈성 심질환, 20명의 확장성 심근증환자와 기타 3명의 환자로 구성되어 양군간에 질환의 분포는 차이를 보이지 않았다. ACE 억제제를 사용한 후 기침이 발생할 때까지 경과된 기간은 평균 8주였으며 약제 중단 후 기침이 멎는데 걸린 기간은 평균 3.8주였다. 양군의 성비는 기침발생군에서 F : M=73 : 27, 미발생군에서 40 : 60으로 여성에서 기침발생의 빈도가 높았다($p<0.01$). 연령, 고혈압, 당뇨, 그리고 총콜레스테롤치는 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. ACE 유전자의 유전자형의 비는 기침발생군에서 II : ID : DD=38 : 32 : 30, 기침미발생군에서 45 : 36 : 19로 양군간에 유의한 차이가 없었으며 대립형질의 비도 기침발생군에서 I : D=54 : 46, 미발생군에서 62 : 38로 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

ACE 억제제에 의한 기침발생은 여성에서 높은 빈도로 나타나므로 이들에게서 ACE 억제제를 사용할 시에는 기침발생에 대해 더 깊은 주의를 요하며 ACE 유전자의 다형성과 기침의 발생은 한국인에서도 서구인과 마찬가지로 관계가 없을 것으로 생각된다.

References

- 1) Gavras H : *The place of angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of cardiovascular disease. N Engl J Med* 319 : 1541-1543, 1988
- 2) Woo J, Woo KS, Kin T, Vallance-Owen J : *A single-blind, randomized, cross-over study of angiotensin-converting enzyme inhibitor and triamterene and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension in the elderly. Arch Intern Med* 146 : 1386-1389, 1987
- 3) Irvin JD, Viau JM : *Safety profiles of the angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. Am J Med* 81(suppl 4c) : 46-50, 1986

- 4) Lenhardt EB, Ziegler MG : *Cough caused by Citalapril*. *Am J Med Sci* 296(2) : 119-120, 1988
- 5) Warner NJ, Rush JE, Keegan ME : *Tolerability of enalapril in congestive heart failure*. *Am J Cardiol* 63 : 33D-37D, 1989
- 6) Goldszer RC, Lilly LS, Solomon HS : *Prevalence of cough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy*. *Am J Med* 85 : 887, 1988
- 7) Coulter DM, Edwards IR : *Cough associated with captopril and enalapril*. *Br Med J* 294 : 1521-1523, 1987
- 8) O'Hollaren MT, Porter GA : *Angiotensin converting enzyme inhibitors and the allergist*. *Annals of Allergy* 64 : 503-506, 1990
- 9) Simon SR, Black HR, Moser M, Berland WE : *Cough and ACE inhibitors*. *Arch Intern Med* 152 : 1698-1700, 1992
- 10) Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ : *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough : Prevalence in an outpatient medical clinic population*. *Chest* 99 : 36-39, 1991
- 11) Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ : *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough*. *Chest* 93 : 659-661, 1988
- 12) Israili ZH, Hall WD : *Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy*. *Ann Intern med* 117 : 234-242, 1992
- 13) Moore N, Noblet C, Joannides R, Ollagnier M, Limbs JL, Lagier G : *Cough and ACE inhibitors*. *Lancet* 341 : 61, 1993
- 14) Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S : *Female sex as an important determinant of lisinopril-induced cough*. *Lancet* 339 : 372, 1992
- 15) Martinez EJ, Seleznick MJ : *Respiratory tract side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors : Current knowledge*. *Southern Med J* 84(11) : 1343-1346, 1991
- 16) Yeo WW, Ramsay LE, Morice AH : *ACE inhibitor cough : A genetic link?* *Lancet* 337 : 187, 1991
- 17) Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Richard S, Tiret L, Amoutel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F : *Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction*. *Nature* 359 : 641-644, 1992
- 18) Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F : *PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene*. *Nucleic Acids Res* 20 : 1433, 1992
- 19) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F : *An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels*. *J Clin Invest* 86 : 1343-1346, 1990
- 20) Furuya K, Yamaguchi E, Hirabayashi T, Itoh A, Hizawa N, Ohnuma N, Kawakami Y : *Angiotensin-I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cough*. *Lancet* 343 : 344, 1994
- 21) Kreft-Jais C, Laforest L, Bonnardeux A, Dumont C, Ploulin PF, Jeunemaitre X : *ACE inhibitors, cough, and genetics*. *Lancet* 343 : 740, 1994
- 22) Chadwick IG, Yeo WW, Higgins KS, Jackson PR, Ramsay LE, Morice AH : *ACE inhibitors, cough, and genetics*. *Lancet* 343 : 740-741, 1994
- 23) Kaufman MP, Coleridge HM, Coleridge JC, Baker DG : *Bradykinin stimulates afferent vagal C-fibers in intrapulmonary airways of dogs*. *J Appl Physiol* 48 : 511-517, 1980
- 24) Fuller RW, Dixon CM, Cuss FM, Barnes PJ : *Bradykinin-induced bronchoconstriction in humans. Mode of action*. *Am Rev Respir Dis* 135 : 176-180, 1987
- 25) Greenberg R, Osman GH Jr, O'Keefe EH, Antonaccio MJ : *The effects of captopril(SQ 14,225) on bradykinin-induced bronchoconstriction in the anaesthetised guinea pig*. *Eur J Pharmacol* 57 : 287-294, 1979
- 26) Ferner RE, Simpson JM, Rawlins MD : *Effects of intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin converting enzyme*. *Br Med J(Clin Res Ed)* 294 : 1119-1120, 1987
- 27) Joos G, Pauwels R, van der Straeten M : *Effect of inhaled substance P and neurokinin A on the airways of normal and asthmatic subjects*. *Thorax* 42 : 779-83, 1987
- 28) Barnes PJ : *Neuropeptides in human airways : function and clinical implications*. *Am Rev Respir Dis* 136 : S77-S83, 1987
- 29) Cascieri MA, Bull HG, Mumford RA, Patchett AA, Thornberry NA, Liang T : *Carboxyl-terminal tripeptidyl hydrolysis of substance P by purified rabbit lung angiotensin-converting enzyme and the po-*

- tentiation of substance P activity in vivo by captopril and MK-422. *Mol Pharmacol* 25 : 287-293, 1984
- 30) Shore SA, Stimler-Gerard NP, Coats SR, Drazen JM : Substance P-induced bronchoconstriction in the guinea pig. Enhancement by inhibitors of neural metalloendopeptidase and angiotensin-converting enzyme. *Am Rev Resp Dis* 137 : 331-336, 1988
 - 31) Coleridge HM, Coleridge JC, Glinzel KH, Baker GD, Banzett RB, Morrison MA : Stimulation of 'irritant' receptors and afferent C-fibers in the lungs by prostaglandins. *Nature* 264 : 451-453, 1976
 - 32) Swartz SL, Williams GH : Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins. *Am J Cardiol* 49 : 1405-1409, 1982
 - 33) Gilchrist NL, Richards AM, March M, Nicholls MG : Effect of sulindac on angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough : Randomised placebo-controlled double-blind cross-over study. *J Hum Hypertens* 3 : 451-455, 1989
 - 34) Fujimura T, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T : Sex difference in the inhaled tartaric acid cough threshold in non-atopic healthy subjects. *Thorax* 45 : 633-634, 1990
 - 35) Morice AH, Brown MJ, Higgenbottom T : Cough associated with angiotensin converting enzyme inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 13(suppl 3) : S59-S62, 1989