

# Captopril 유발 기침

고려대학교 의과대학 내과학교실

인 광 호 · 강 경 호 · 유 세 화

= Abstract =

## Captopril-Induced Cough

Kwang Ho In, M.D., Kyung Ho Kang, M.D. and Se Hwa Yoo, M.D.

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

**Background:** Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor that has been widely used in treating hypertension. Cough has been recognized as a side effect, but has little attention in the pulmonary literature.

**Method:** To emphasize that angiotensin-converting enzyme inhibitor should be considered among possible etiology of chronic cough, we report clinical investigation about 15 patients with captopril-induced cough.

**Results:** The age range of the 15 patients was 48 to 82 years (mean 58.5 years). There were 5 men and 10 women. Captopril dosage in patients with cough was 25-75 mg (mean 43.3 mg). Onset of cough after starting a captopril ranged from 5 days to 180 days (mean 55.2 days), and cessation of cough after discontinuation of the drug was as early as one day and no longer than 7 days.

**Conclusion:** It is necessary to recognize that chronic cough is not uncommon with the use of captopril.

**Key Words:** Captopril, Cough

### 서 론

기침은 가장 흔한 호흡기 증상중의 하나로, 흔한 원인으로서는 상기도 감염, 기관지 천식, 폐종양 등을 들수 있는데, 드물게는 약물작용에 의한 경우도 있다<sup>1,2)</sup>.

Angiotensin converting enzyme(ACE) 길항제인 Captopril은 최근 널리 쓰이는 혈압 강하제로 안전하고 효과가 좋은 약제로 알려져 있지만 여러 부작용을 가지고 있다. 그중 기침은 발생 빈도가 매우 낮고 다른 부작용에 비해 증상이 비특이적이기 때문에 간과되어 왔다. 1985년 Sesoko등<sup>3)</sup>이 처음으로 Captopril에 의한 기침을 보고한 이래 관심이 높아져, 최근 여러 예가 보고되었다<sup>4-16)</sup>. 우리 나라에서도 고혈압 환자에서 Captopril의 사용이 증가함에 따라 약제에 의한 기침이 있을 것으

로 사료되지만 아직 보고 된 적은 없다.

이에 저자들은 최근 Captopril에 의한 기침 환자 15예를 경험하였기에 임상적 분석을 하였다.

### 대상 및 진단 기준

Captopril 유발 기침의 진단 기준은 특별한 원인 없이 Captopril 사용중 새롭게 만성 기침이 발생한 경우, Captopril 사용 중지 후 기침이 없어진 경우, Captopril 재 투여 후 기침이 다시 발생한 경우로 했으며, 대상 환자는 15예였다(Table 1).

### 결 과

대상 환자의 평균 연령은 58.5세(범위 48~82세)였으

Table 1. Profiles of Subjects

| Case | Age | Sex | Diagnosis | Dosage  | Duration of use before cough | Duration of cough | Recovery time after withdrawal |
|------|-----|-----|-----------|---------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| 1    | 50  | M   | HT        | 50mg #2 | 4 months                     | 29 days           | 2 days                         |
| 2    | 64  | M   | CHF       | 25mg #2 | 5 months                     | 20 days           | 5 days                         |
| 3    | 56  | M   | HT        | 50mg #2 | 5 days                       | 7 days            | 2 days                         |
| 4    | 55  | M   | HT        | 25mg #2 | 35 days                      | 10 days           | 1 day                          |
| 5    | 60  | M   | HT        | 50mg #2 | 2 months                     | 1 month           | 5 days                         |
| 6    | 62  | F   | CHF       | 25mg #2 | 6 days                       | 1 month           | 4 days                         |
| 7    | 50  | F   | HT        | 75mg #3 | 7 days                       | 7 days            | 3 days                         |
| 8    | 48  | F   | HT        | 50mg #2 | 51 days                      | 2 months          | 2 days                         |
| 9    | 48  | F   | HT        | 50mg #2 | 67 days                      | 10 days           | 3 days                         |
| 10   | 61  | F   | HT        | 25mg #2 | 55 days                      | 1 month           | 3 days                         |
| 11   | 65  | F   | HT        | 50mg #2 | 20 days                      | 8 months          | 7 days                         |
| 12   | 82  | F   | HT        | 25mg #2 | 6 months                     | 2 months          | 3 days                         |
| 13   | 63  | F   | HT        | 50mg #2 | 1 month                      | 4 months          | 5 days                         |
| 14   | 60  | F   | HT        | 50mg #2 | 17 days                      | 1 month           | 4 days                         |
| 15   | 53  | F   | HT        | 50mg #2 | 25 days                      | 1 month           | 2 days                         |

\* HT ; hypertension, CHF ; congestive heart failure

Table 2. Patient Characteristics

| Characteristics                   | Value |
|-----------------------------------|-------|
| Age (years)                       |       |
| Mean                              | 58.5  |
| Range                             | 48-82 |
| Sex (no. of patients)             |       |
| Male                              | 5     |
| Female                            | 10    |
| Diagnosis (no. of patients)       |       |
| Hypertension                      | 13    |
| CHF                               | 2     |
| Medical history (no. of patients) |       |
| Smoker                            | 3     |
| Respiratory diseases              |       |
| COPD                              | 2     |
| Inactive pulmonary tuberculosis   | 1     |

며 남자 5예, 여자 10예였다. 대상 환자의 질환은 고혈압이 13예, 울혈성 심부전이 2예였으며 과거력상 흡연력이 있었던 경우가 3예였다(Table 2).

대상 환자가 사용하고 있는 Captopril의 하루 평균 용량은 43.3 mg(범위 25~75 mg)이었고 기침이 유발되기 전까지의 Captopril 평균 사용 기간은 55.2일이었으나, 짧게는 5일에서부터 길게는 180일 까지 다양하였다. Captopril에 의한 기침으로 판명되기 전까지의 기침의 기간은 평균 47.5일 이었고, Captopril 사용 중지 후 1~7일 사이에 기침이 소실되었다(Table 3).

고 안

ACE 길항제의 사용 증가와 Sesoko등<sup>3)</sup>이 Captopril에 의한 기침을 처음 보고한 이래 ACE 길항제의 부작용으로 기침에 대한 관심이 증가하게 되었다. 현재 많이

Table 3. Summary of 15 Patients with Captopril Induced Cough

|        | Dose of captopril (mg/day) | Duration of use before cough (days) | Duration of cough (days) | Recovery time after withdrawal (days) |
|--------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| Mean   | 43.3                       | 55.2                                | 47.5                     | 3.4                                   |
| Median | 50                         | 35                                  | 30                       | 3                                     |
| Range  | 25-75                      | 5-180                               | 7-240                    | 1-7                                   |

사용하고 있는 Captopril 및 Enalapril뿐 아니라 새로 시도되고 있는 Cilazapril도 같은 부작용을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다<sup>16)</sup>.

ACE 길항제에 의한 기침의 발생률에 대하여는 보고자에 따라 다양하여 Stumpe등<sup>17)</sup>은 Captopril 사용자의 0.7%, Havelka등<sup>18)</sup>은 6%로 보고하였고, Lernhardt등<sup>19)</sup>은 Captopril을 사용한 환자 30명 중 7명(23.3%)에서 기침이 발생했다고 보고했다. 이렇게 보고자에 따라 다양한 것은 연구 대상자의 수와 대상자 선택에 따라 크게 좌우되기 때문이라 사료되지만 아주 드른 것은 아닌 것으로 사료된다. 본 연구에서는 Captopril에 의한 기침의 발생률에 대하여는 조사하지 않았다.

ACE 길항제에 의한 기침은 여성에서 많은 것으로 보고되고 있다<sup>3-5,18)</sup>. Coulter등<sup>6)</sup>은 Captopril 유발 기침 환자 33명 중 23명(69.7%)이 여자였으며, Enalapril 유발 기침 환자 26명 중 17명(65.4%)이 여자였다고 보고하였다. Stoller등<sup>7)</sup>은 과거에 보고되었던 ACE 길항제에 의한 기침환자 19예를 검토한 결과 17예가 여자였다고 발표하였다. 여자에서 많이 발생하는 이유에 대하여는 밝혀져 있지 않다. 본 연구에서도 15예 중 10예(66.7%)가 여자였다.

기관지 천식, 간질성 폐염, 만성 폐쇄성 폐질환, 흡연, 울혈성 심부전 등과 같은 잠재적 원인에 의한 기침을 반드시 고려해야 하는 데, Stoller등<sup>7)</sup>은 그들이 문헌 조사한 19예 중 9예에서 위와같은 잠재적 원인이 있는 것을 발견하였으나, ACE 길항제(Captopril, enalapril)사용 중에만 기침이 유발되었고 ACE 길항제 사용 중지 후 기침이 중단 되었으며, ACE 길항제 재투여시 기침이 다시 유발되어 잠재적 원인에 의한 기침을 배제할 수 있었다. 따라서 기침을 유발할 수 있는 잠재적 원인이 있는 경우는 세밀한 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서도 울혈성 심부전, 만성 폐쇄성 폐질환 및 흡연력등을 가진 환자가 대상에 포함되었으나, Captopril 사용 중지 후 기침이 중단되었기 때문에 상기와 같은 잠재성 원인에 의한 기침은 아닐 것으로 사료된다.

ACE 길항제에 의한 기침반응과 약제의 용량과의 관계에 대해 Stoller등<sup>7)</sup>이 문헌 조사한 19예에서 1일 12.5 mg 부터 75 mg 까지 Captopril 용량이 다양하였다. 따라서 약제의 용량과 기침반응은 관계가 없는 것으로 사료된다. 본 연구에서도 Captopril 용량은 1일 25 mg 부

터 75 mg 까지 다양하였다.

Captopril 사용 후 기침이 발생할 때까지의 기간은 보고에 의하면 3일에서부터 12개월까지 다양했지만 대부분 수일에서 수주 후에 발생하였다<sup>7)</sup>. 또한 Captopril 사용 중지 후 기침이 소실되는 기간은 짧게는 1일 부터 길게는 4주 까지 다양 하였으나 대부분 수일 이내에 소실되었다<sup>7)</sup>. 본 연구에서도 Captopril 사용 후 기침이 발생할 때 까지의 기간은 5일~180일까지 다양하였으며, Captopril 사용 중지 후 1주 이내에 모두 기침이 소실되었다.

Captopril 사용 후 기침이 발생하는 기전에 대하여는 정확히 밝혀진 것이 없지만 몇 가지 가설로 설명하고 있다.

첫째, bradykinin 및 prostaglandin, substance P 등의 증가로 폐의 afferent C fiber를 자극하여 기침을 유발시키는 것으로 생각하고 있다. ACE는 bradykinin, prostaglandin, substance P의 대사를 촉진시키는데, ACE 길항제의 사용으로 상기 물질의 대사가 방해된다<sup>9,11)</sup>.

둘째, Captopril 자체의 독성 및 과민 반응에 의한 것으로 생각되고 있으나 특별한 증거는 없다<sup>9)</sup>.

셋째, 기관지 과민 반응을 갖고있는 사람에서만 Captopril을 사용시 기침이 유발된다는 가설이다. Kaufaman등<sup>12)</sup>은 ACE 길항제 사용시 기침이 유발된 사람의 대부분이 methacholine 유발 실험에서 기관지 과민 반응을 보였고, 기침이 유발되지 않은 사람에서는 한명도 기관지 과민 반응을 보이지 않았다고 보고하였다. 그러나 Boulet등<sup>13)</sup>은 ACE 길항제 사용에 의해 기침이 유발된 환자를 대상으로 폐기능 검사 및 methacholine 유발 검사 결과, 기관지 폐쇄나 기관지 과민 반응을 볼 수 없었다고 보고하여 ACE 길항제에 의한 기침은 기관지 과민 반응과 관계 없다고 발표하였다.

네째, cyclooxygenase에 의한 대사 물질에 의해 기침이 유발된다는 보고도 있는데, 이것은 sulindac을 사용함으로써 기침을 막을 수 있었다는 결과에 기인한다<sup>10)</sup>.

Captopril을 사용하고 있는 환자에서 특별한 원인 없이 만성 기침을 할 경우 Captopril에 의한 기침을 고려해야 될 것으로 사료된다.

## 요 약

**연구배경 :** Angiotensin converting enzyme(ACE) 길항제인 Captopril은 최근 널리 쓰이는 혈압강하제로 비교적 부작용이 적은 것으로 알려져왔다. 그러나 1985년 Sesoko 등이 처음으로 Captopril에 의한 기침을 보고한 이래 관심이 높아져 최근 여러 예가 보고되고 있다.

**방법 :** 저자들은 최근 경험한 Captopril에 의한 기침 환자 15명에 대한 임상상을 후향적으로 분석 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

### 결과 :

- 1) 대상 환자의 평균 연령은 58.5세 였으며, 남자 5예, 여자 10예 였다.
- 2) 대상 환자의 질환은 고혈압이 13예, 울혈성 심부전이 2예 였으며 과거력상 흡연력이 있었던 경우가 3예 였다.
- 3) 대상 환자의 Captopril 하루 평균 사용량은 43.3 mg 이었고, 사용기간은 5일에서 180일 까지 다양하였다.
- 4) Captopril에 의한 기침으로 판명되기 까지의 기침의 기간은 평균 47.5일 이었고, Captopril 사용 중지 후 기침이 소실될때 까지의 기간은 1~7일 이었다.

**결론 :** Captopril을 사용하고 있는 환자에서 특별한 원인이 없이 기침이 발생하였을 때는 Captopril에 의한 기침을 강력히 의심해야 한다.

## REFERENCES

- 1) Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR: Chronic persistent cough in adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* **123**:413, 1981
- 2) Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS: Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med* **137**:1186, 1977
- 3) Sesoko S, Kaneko Y: Cough associated with the use of captopril. *Arch Intern Med* **145**:1524, 1985
- 4) Semple PF, Herd GW: Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin converting enzyme (Letter). *N Engl J Med* **314**:61, 1986
- 5) Mitchell A, Gillies A, Carney S, Smith AJ: Cough and captopril (letter) *Arch Intern Med* **146**:1017, 1986
- 6) Coulter DM, Edwards IR: Cough associated with captopril and enalapril. *Br Med J* **294**:1521, 1987
- 7) Stoller JK, Elghazawi A, Mehta AC, Vidt DC: Captopril-induced cough. *Chest* **93**(3):659, 1988
- 8) Strocchi E, Valtancoli G, Ambrosioni E: The incidence of cough during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* **7**(Suppl 6):S 308, 1989
- 9) Morice AH, Brown MJ, Higenbottam T: Cough associated with angiotensin converting enzyme inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* **13**(Supp 3):S 59, 1989
- 10) Murphy JL, Lauerman SE: Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough. *Pharmacotherapy* **9**(2):88, 1989
- 11) Just PM: The positive association of cough with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pharmacotherapy* **9**(2):82, 1989
- 12) Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, Schlueter DP: Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin converting enzyme inhibitors. *Chest* **95**(3): 544, 1989
- 13) Boulet LP, Milot J, Lampron N, Lacourciere Y: Pulmonary function and airway responsiveness during long term therapy with captopril. *JAMA* **261**(3): 413, 1989
- 14) Bssein L, Ambrosioni E: Predisposing factors for the development of cough during therapy with ACE-inhibitors. *J Hypertens* **8**(Suppl 3):S 16, 1990
- 15) Roth A: Chronic cough caused by angiotensin converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy* **64**(1):47, 1990
- 16) Lernhardt EB, Ziegler MG: Cilazapril-induced cough. *Clin Res* **35**:377 A, 1987
- 17) Stumpe KO, Kolloch R, Overlack A: Captopril and enalapril: Evaluation of therapeutic efficacy and safety. *Practical Cardiol* **10**:111, 1984
- 18) Havelka J, Vetter H, Studer A, Greminger P, Lüscher T, Wollnik S: Acute and chronic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am J Cardiol* **49**:1467, 1982
- 19) Fuller RW: Cough associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* **3**(Suppl 1): S:59, 1989