

안지오텐신 전환효소 억제제에 의한 건성 기침의 발생과 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성과의 관계

고려대학교 의과대학 내과학교실

김제형, 정혜철, 김경규, 이승룡, 권영환, 이소라, 이상엽, 이신형,
차대룡, 조재연, 심재정, 조원용, 강경호, 김형규, 유세화, 인광호

= Abstract =

Correlation Between Angiotensin-Converting Enzyme(ACE) Inhibitor Induced Dry Cough and ACE Gene Insertion/Deletion(I/D) Polymorphism

Je Hyeong Kim, M.D., Hye Cheol Jeong, M.D., Kyung Kyu Kim, M.D.,
Sung Yong Lee, M.D., Young Hwan Kwon, M.D., So Ra Lee, M.D.,
Sang Youb Lee, M.D., Sin Hyung Lee, M.D., Dae Ryong Cha, M.D.,
Jae Youn Cho, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Won Yong Cho, M.D.,
Kyung Ho Kang, M.D., Hyoung Kyu Kim, M.D.,
Se Hwa Yoo, M.D., Kwang Ho In, M.D.

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

Background : Persistent nonproductive cough is a major adverse effect encountered with ACE inhibitor treatment and the most frequent reason for withdrawal of the drug. The mechanism of cough was postulated to be associated with accumulation of bronchial irritants which are substrates of ACE. It has been speculated that occurrence of this adverse effect is genetically predetermined ; in particular, variants of the genes encoding ACE. To investigate this relationship, we determined ACE gene Insertion/Deletion polymorphism in subjects with and without a history of ACE inhibitor-induced cough.

Methods : Among the 339 patients with ACE inhibitor treatment, subjects who developed cough that resolved when not taking medication were designated to cough group and other subjects who did not complain cough were designated to non-cough group. Clinical characteristics of the patients were collected by review of medical records. ACE genotypes were determined by PCR amplification of DNA from peripheral blood and agarose gel electrophoresis.

Results : 37 patients complained of dry cough(cough group) and 302 patients did not complained of cough (non-cough group). The incidence of ACE inhibitor induced dry cough was 10.9%. There was a preponderance of females in the cough group (M : F=24.3% : 75.7%) compared to the non-cough group (M : F=49.7

% : 50.3%, $p=0.004$). There was no significant difference in mean age, underlying diseases, and kinds and frequencies of ACE inhibitors and their mean dosage between the both groups. ACE genotypic frequencies were I/I : I/D : D/D = 16.2% : 18.9% : 64.9% in the cough group and 18.9% : 18.2% : 62.9% in the non-cough group which showed no significant difference between the both groups ($p=0.926$). Allelic frequencies were I : D = 25.7% : 74.3% and 28.0% : 72.0% in the cough and non-cough group respectively and the difference was not significant ($p = 0.676$).

Conclusion : The incidence of ACE inhibitor-induced cough are 10.9%, and women are more susceptible to ACE inhibitor-induced cough. ACE inhibitor-induced dry cough is not associated with ACE gene Insertion/Deletion polymorphism. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 241-250)

Key words : ACE inhibitor, Cough, ACE gene polymorphism.

서 론

안지오텐신 전환효소(이하 ACE) 억제제는 다양한 심혈관 질환 및 단백뇨를 동반한 신장 질환의 치료에 광범위하게 사용되는 약제이다. 그러나, 투약 중 발생하는 지속적인 건성 기침은 ACE 억제제의 투약을 제한하는 가장 흔하고 주요한 부작용으로 알려져 있다¹⁾.

ACE 억제제에 의한 기침의 발생 빈도는 낮게는 0%에서 높게는 39%로 다양하게 보고되고 있으며²⁾, 주로 여성과 비흡연자에서 높은 빈도로 발생하고³⁾, 대개 투약 시작 후, 수일에서 수개월⁴⁾, 길게는 12개월 후에도 발생하며, 투약 중단 후 수일에서 4주 이내에 소실되는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

기침의 발생 기전은 명확치 않지만, ACE의 기질인 bradykinin⁶⁾과 substance P와 같은 tachykinin⁷⁾, 그리고 prostaglandin의 농도가 증가⁸⁾하여, 기침반사를 유발하는 unmyelinated C-fiber가 자극되어 일어나는 것으로 추정되고 있다.

ACE 유전자의 삽입(Insertion)/결손(Deletion)의 다형성(polymorphism)은, intron 16에 287bp의 DNA 분절(fragment)이 삽입되거나 결손되는 것으로⁹⁾, 삽입/삽입(이하 I/I), 삽입/결손(이하 I/D)과 결손/결손(이하 D/D)의 세 가지 유전자형이 있는 것으로 밝혀졌고¹⁰⁾, 기저 ACE 농도의 47% 정도를 결정하여 D/D 유전자형의 경우 I/I 유전자형에

비하여 기저 ACE 활성도가 2배 가량 높은 것으로 보고되었다¹¹⁾.

이상과 같은 이유로 기저 ACE 활성도가 낮은 유전자형의 사람에서 ACE 억제제를 사용하였을 때, 기질의 분해 저하가, 활성도가 높은 유전형의 사람에서 보다 심하게 일어나 기침의 발생빈도가 높을 것이라는 가설이 제시된 바 있다¹²⁾. 그간의 연구들에 의하면 일본인에서는 기저의 ACE 활성도가 낮을 것으로 추정되는 I/I 유전자형의 사람에서 기침의 발생 빈도가 높았으나¹³⁾, 서구인들을 대상으로 한 연구에서는 기침의 발생 빈도와 ACE 유전자 다형성간에 유의한 상관관계가 없는 것^{14, 15)}으로 각각 상이하게 보고하고 있다.

이에 본 연구는 단백뇨를 동반한 신장 질환 및 고혈압으로 ACE 억제제를 투약 받고 있는 국내 환자들을 대상으로, ACE 유전자의 다형성을 조사함으로써, ACE 억제제로 인한 건성 기침의 발생과 유전자 다형성간의 관계에 대하여 후향적으로 연구하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 임상적 특성의 수집

1998년 8월 현재, 고려대학교 안암 병원 외래에서 단백뇨를 동반한 신장 질환 및 고혈압으로, ACE 억제제를 투약 받고 있는 339명의 환자들을 대상으로, 투

약 중 건성 기침의 발생을 호소하고 약제 중단 후 소실된 환자들을 기침 발생군으로, 기침의 발생을 호소하지 않은 환자들을 기침 미발생군으로 하였다. 환자들의 기침의 병력, 기저 질환 및 투약력 등의 임상적 특성은 의무기록을 이용하여 조사하였다.

2. Genomic DNA의 추출

대상 환자의 상완 정맥에서 전혈 6ml를, EDTA를 함유한 시험관에 채혈하여 실온에서 4,000 rpm으로 20분간 원심 분리하였다. 원심분리 후, 상층의 buffy coat 내의 단혈구 200 μ l 를 취하여 1.5ml 튜브에 넣은 후, Proteinase K를 함유한 용액 내에서, 70°C에서 20분간 incubation 하였다. 그후 incubation이 끝난 검체에 동량의 100% 에탄올을 첨가하여 DNA를 침전시킨 뒤, 13,000 rpm에서 1분간 원심 분리하여 Qiagen사의 DNA spin column을 사용하여 DNA를 추출하였고, RNAse가 없는 증류수에 녹여 -20°C에서 보관하였다. 모든 검체에 대하여 spectrophotometer에서 DNA의 농도를 측정하였다.

3. ACE 유전자 다형성의 확인

ACE 유전자형의 결정은, 추출된 DNA에 대해서, ACE 유전자의 intron 16번 부위의 염기 서열에서 고안한 primer를 사용한 중합효소 연쇄반응기법(Polymerase-Chain Reaction, PCR)으로 하였다¹⁶⁾.

Sense primer의 염기 서열은 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3', antisense primer는 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA-3' 이었다(Genosys® DNA synthesizer, USA). 중합효소 연쇄반응에 사용된 용액의 조성은 총 50 μ l 의 용액 내에 DNA 0.5 μ g, 40PM primer, 0.5mM dNTP, 3mM Mgcl₂, 50mM Kcl, 10mM Tris-cl, pH 8.3과 1U의 Taq polymerase를 사용하였다(BM, Germany). PCR 과정은 94°C에서 10분간 denaturation 시킨 뒤, 각각 94°C

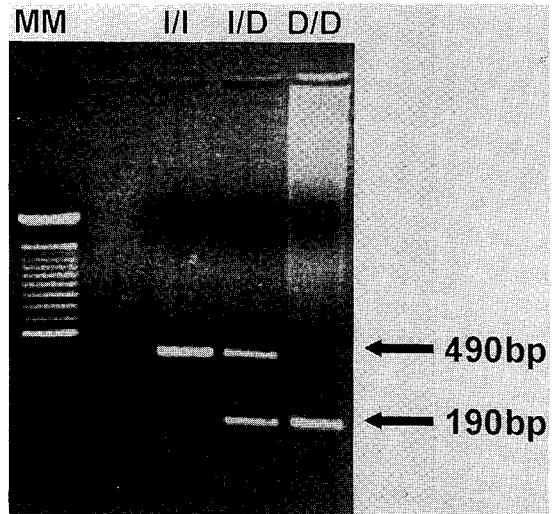


Fig. 1. Agarose gel electrophoresis of PCR product (flanking primer PCR)

1분, 58°C 1분, 72°C 2분의 과정을 30회 반복한 후, 72°C에서 7분간 extension 시켰다.

PCR 과정이 끝난 후, 반응물은 1% Agarose gel 내에서 전기영동을 시행하여 DNA 분질의 크기를 확인함으로써 ACE 유전자형을 결정하였다(I allele : 490bp, D allele : 190bp)(Fig. 1).

그러나 이형접합(heterozygous)체(I/D)에서 D allele이 증폭되어 D/D 유전자형으로 평가되는 경우가 있어¹⁷⁾, 1차 PCR 과정에서 ACE 유전자형이 D/D형으로 분류된 경우는 insertion specific sequence 부위에서 고안한 primer를 사용하여 2차 PCR을 시행하였다¹⁸⁾. 2차 PCR에 사용된 sense primer의 염기 서열은 5'-TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3', antisense primer는 5'-TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA-3' 였다. PCR에 사용된 용액의 조성은 총 50 μ l 의 용액 내에 DNA 0.5 μ g, 40PM primer, 0.5mM dNTP, 3mM Mgcl₂, 50 mM Kcl, 10mM Tris-cl, pH 8.3과 0.5U의 Taq polymerase를 사용하였다. PCR 과정은 94°C에서 5분간 denaturation 시킨 뒤, 각각 94°C 30초, 67°C 45초, 72°C 2분의 과정을 30회 반복한

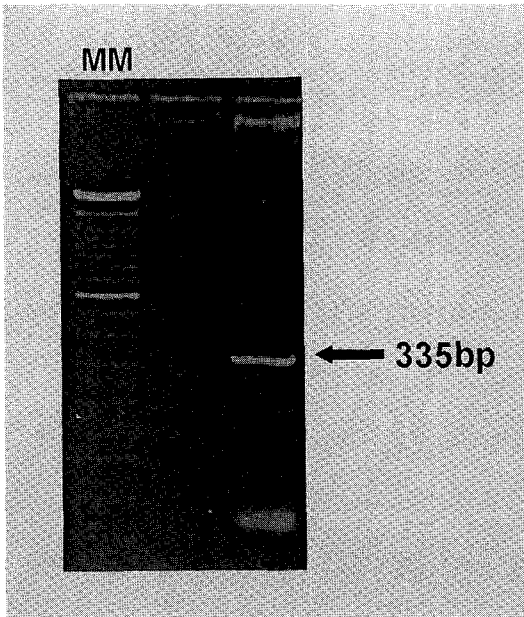


Fig. 2. Agarose gel electrophoresis of PCR product (insertion specific primer PCR)

후, 72℃에서 7분간 extension 시켰다. PCR이 끝난 검체는 1% agarose gel 내에서 전기영동을 시행하여 I allele에 특징적인 335bp DNA 분절의 유무를 파악하여 이 분절이 보일 경우 I/D형으로, 없을 경우 D/D형으로 최종 결정하였다(Fig. 2).

4. 통계 처리

실험 결과 얻은 자료의 통계처리는 SAS 통계프로그램

램(SAS 6.12 for Windows®)을 사용하여 Chi-square 검증 및 t-test를 시행하여 p값이 0.05이하이면 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 건성 기침의 발생 빈도 및 임상적 특성

총 339명의 대상 환자 중에서, 기침 발생군은 37명, 기침 미발생군은 302명으로, ACE 억제제로 인한 기침의 발생 빈도는 10.9%였다. 발생군에서 투약 시작 후 기침 발생까지의 시간은 10일에서 11개월, 투약 중지 후 기침이 소실되는 데 걸린 시간은 10일에서 3개월로 나타났다. 남녀 비는 기침 발생군에서 24.3% : 75.7%, 미발생군에서 49.7% : 50.3%로, 발생군에서 여성의 빈도가 유의하게 높았으나($p=0.004$), 평균 연령은 발생군에서 47.2 ± 14.5 (Mean \pm SD)세, 미발생군에서는 45.1 ± 13.9 세로 양군간에 유의한 차이가 없었다($p=0.396$).(Table 1)

2. 기저 질환 및 ACE 억제제의 종류 및 분포

ACE 억제제를 투약하게 된 기저질환은 고혈압 및 당뇨병성 신증, 단백뇨, IgA 신증, 혈뇨, 만성 신기능 저하증 및 신부전 등이었으며, 그 분포에 있어서 기침 발생군과 미발생군간에 유의한 차이는 없었다($p>0.05$)(Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of cough and non-cough group

	Cough group	Non-cough group
No.	37	302
%	10.9*	89.1
Sex(M : F) †	9 : 28	150 : 152
%	24.3 : 75.7	49.7 : 50.3
Age(Mean \pm SD) ‡	47.2 \pm 14.5	45.1 \pm 13.9

(† $p=0.004$, ‡ $p=0.396$)

– Correlation between angiotensin-converting enzyme(ACE) inhibitor induced –

Table 2. Underlying diseases of cough and non-cough groups

	Cough group N=37	Non-cough group N=302
Hematuria	5(13.5%)	49(16.2%)
IgA nephropathy	6(16.2%)	32(10.6%)
Proteinuria	4(10.8%)	34(11.3%)
Chronic renal failure	2(5.4%)	24(7.9%)
Chronic renal insufficiency	1(2.7%)	22(7.3%)
Diabetic nephropathy	3(8.1%)	14(4.6%)
Hypertensive nephropathy	7(18.9%)	61(20.1%)
Nephrotic syndrome	1(2.7%)	5(1.7%)
etc.	8(21.6%)	61(20.2%)

(p>0.05)

Table 3. ACE genotypes and allele frequency in cough and non-cough groups

	Total	Genotype			Allele	
		I/I	I/D	D/D	I	D
Cough group	37	6 (16.2%)	7 (18.9%)	24 (64.9%)	19 (25.7%)	55 (74.3%)
Non-cough group	302	57 (18.9%)	55 (18.2%)	190 (62.9%)	169 (28.0%)	435 (72.0%)

(p=0.926 for genotype frequency, p=0.676 for allele frequency)

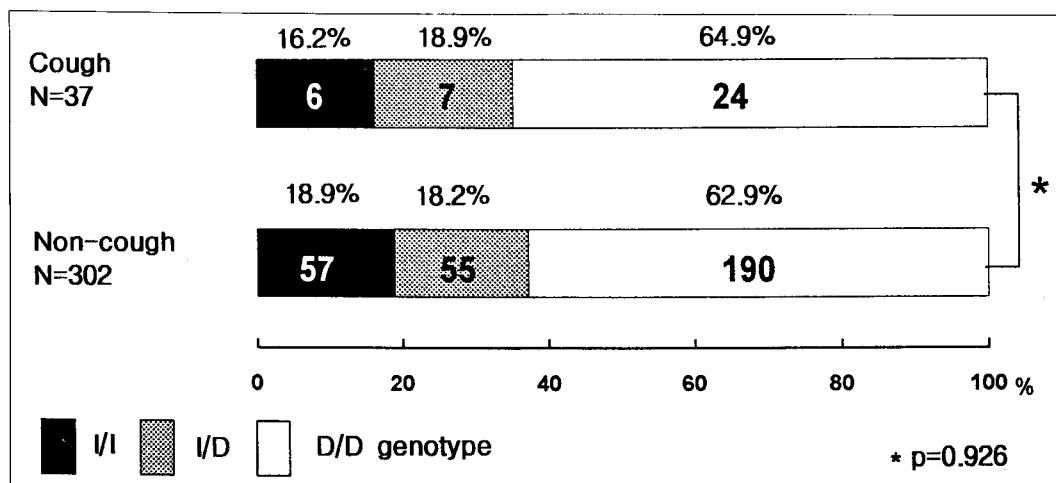


Fig. 3. ACE genotype frequency in cough and non-cough groups

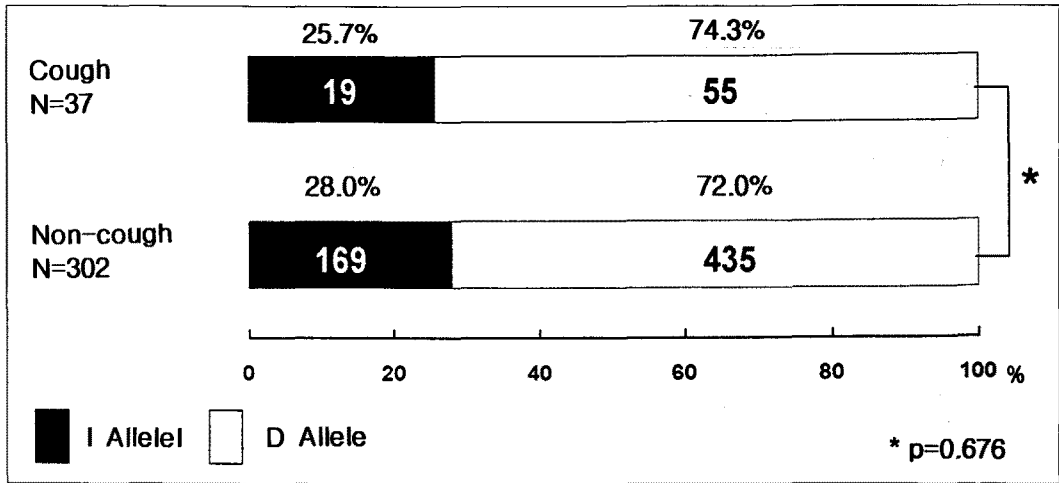


Fig. 4. ACE allele frequency in cough and non-cough groups

환자들이 투약하였던 ACE 억제제의 종류는 Tri-tace®(Rampiril), Tanatril®(Imidapril), Capoten®(Captopril), Inhibace®(Cilazapril), Renitec®(Enalapril) 등 5가지였고, 각 약제의 종류별 빈도 및 평균 투약 용량에 있어서도 양군간에 유의한 차이는 없었다 (p=0.399 for ACE inhibitor frequency, p>0.05 for mean dosage).

3. ACE 유전자 다형성의 유전자형 및 allele의 분포

ACE 유전자 다형성의 유전자형의 비는 기침 발생군에서 I/I : I/D : D/D=16.2% : 18.9% : 64.9%, 기침 미발생군에서는 18.9% : 18.2% : 62.9%로 양군간에 유의한 차이가 없었으며(p=0.926)(Table 3)(Fig. 3), I allele과 D allele의 비도 기침 발생군에서 I : D=25.7% : 74.3%, 미발생군에서 28.0% : 72.0%로 역시 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.676)(Table 3)(Fig. 4).

고 찰

ACE 억제제는 고혈압, 만성 울혈성 심부전, 심근경색 등의 다양한 심혈관 질환 및 단백뇨를 동반한 신장

질환의 치료제로 광범위하게 사용되고 있는 약제이다.

그러나, 투약 시 발생하는 건성 기침은 가장 흔하고, 주요한 부작용으로, 기침에 대한 일반적인 치료에 잘 반응하지 않고, ACE 억제제의 투약을 중지해야 할 정도로 심한 경우가 많다. 그 발생 빈도는 낮게는 0%에서 높게는 37% 내지 39%까지 다양하게 보고되고 있으며²⁾, 여성과 비흡연자에서 보다 더 높은 빈도로 발생하고³⁾, 투여된 ACE 억제제들의 용량과는 관계가 없는 것으로 알려져 있다²⁾. 본 연구에서도 기침의 발생 빈도는 10.9%로 기존의 보고들과 유사하였으며, 여성에서 유의하게 더 높은 빈도로 발생하였고(p=0.004), ACE 억제제들의 용량과는 무관하였다(p>0.05). 그러나, 본 연구는 의무기록을 통해 후향적으로 시행되었기 때문에, 대상 환자의 개인적 기호나 습관 등의 사회력이나 자세한 과거 병력에 대한 정보가 부족하여, 흡연과의 관련성에 대해서는 조사하지 못하였다.

ACE 억제제에 의한 기침의 발생기전은 아직 명확치 않으나, 주로 ACE의 억제에 의해서 나타나는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 현재까지의 보고에 의하면, ACE 억제제에 의하여 혈중 ACE 농도가 감소하게 되면, 그 기질인 kinin계 물질과 substance P, 그리고 prostaglandins 등의 기관지 수축 물질들의 농도

가 증가하여, 기침이 발생하는 것으로 추정되고 있다.

Bradykinin 등의 kinin계 물질은 ACE에 의해서 분해되는 기질로, ACE가 억제되면 폐조직에 축적되어, 기침 반사와 관련된 unmyelinated afferent vagal C-fibers를 자극하여 기침과 기도 협착을 발생 시키며⁶⁾, 이외에도 asthma의 유발에 중요하다고 알려진 prostaglandins와 leukotrienes 같은 arachidonic acid 유도체들을 생성하고 비만 세포로부터 histamine을 유리 하는 것으로 알려져 있다.

Substance P는 구심성 감각신경, 특히 C-fiber의 신경 전달 물질이자, ACE에 의해서 분해되는 강력한 기관지 수축 물질로, ACE 억제제에 의해서 그 작용이 증가되어 기침을 유발하는 것으로 보고되고 있으며^{7, 20)}, prostaglandins 특히 prostaglandin E는 bradykinin과 substance P에 의해서 그 생성이 유도되어, 역시 C-fiber를 자극하여 기침을 일으키는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 이외의 다른 기전으로는 ACE 억제제에 의해서 여러 가지 자극에 대한 기도의 과민성이 증가된다는 설²¹⁾과 prostaglandin 유사 물질들과 bradykinin에 의해서 유도된 thromboxane-A₂에 의해서 기도가 수축되어 기침이 발생한다는 설이 제시된 바 있다²²⁾.

이상과 같이 ACE 억제제에 의한 기침은 ACE 억제제를 투약하였을 경우, ACE 기질들의 분해 저하로 인해서 발생하며, 기저의 ACE 활성도가 낮은 사람에서 ACE 억제제를 투약하였을 경우, 위와 같은 기전으로 활성도가 높은 사람에서보다 기침이 더 높은 빈도로 발생할 가능성을 추론할 수 있고, 이것이 유전적으로 결정될 수 있을 것이라는 주장이 있었다¹²⁾.

ACE 유전자는 17번 염색체의 17q23 band 부위에 존재하며, Hubert 등에 의하여 그 염기 서열이 알려져, 26개의 exon을 지닌 21kbp 정도의 크기이고, 각 exon은 88bp에서 481bp 정도의 크기임이 밝혀졌다²³⁾. 또한 intron 16 후반부에 약 287bp의 유전자 분절이 삽입(Insertion, I allele)되거나 결손(Deletion, D allele)된 두 가지 대립형질(allele)의 다형성(polymorphism)이 있고, 각 개인은 I/I, I/D, D/

D의 세 가지 유전자형 중 한가지를 가지며, 중합효소 연쇄반응(Polymerase-Chain Reaction, PCR)으로 유전자형을 결정할 수 있는 것으로 알려졌다¹⁰⁾. 또한 Rigat 등은, I/D 유전자 다형성이 기저 ACE 활성도의 47%를 결정하여, D/D 유전자형을 가진 사람의 ACE 활성도가 I/I 유전자형의 사람보다 2배 가량 높고, I/D 유전자형의 경우는 중간정도의 활성도를 나타내는 것으로 보고한바 있다⁹⁾. 현재까지 알려진 바에 따르면 심근경색 환자들, 특히 다른 위험인자가 별로 없는 심근경색 환자들에서 정상인에 비하여 D/D 유전자형이 많고, 확장성 심근증 환자와 허혈성 심근증 환자에서도 정상인에 비하여 D allele의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 또한 D/D 유전자형의 빈도가 인슐린 의존성 및 비의존성 당뇨병^{24, 25)}과 고혈압²⁶⁾으로 인한 신증 환자들에서 높고, 당뇨병 환자들에서 신기능의 빠른 감소 속도와 관계가 있으며²⁷⁾, 더 나아가 신장 기능을 보호하기 위한 치료에 대한 저항성과도 관계가 있는 것으로 보고된 바 있다²⁸⁾.

ACE 유전자 다형성과 건성 기침과의 관계에 대한 기존의 임상 연구들에 의하면, Furuya 등은 102명의 고혈압 또는 심부전을 가진 일본인들에서, I/I 유전자형을 가진 사람들에서 유의하게 기침의 빈도가 높은 것으로 보고하였으나¹³⁾, Kreft-Jais 등과 Chadwick 등은 고혈압을 가진 각각 146명의 프랑스인과 252명의 영국인에서 기침의 발생과 ACE 유전자 다형성간에 유의한 상관 관계는 없는 것으로 보고하였다. 그리고 Furuya 등의 연구와 비교하여, 이러한 차이는 동양인에서 I allele의 빈도가, 서구인들에 비해서 높은 인종적 차이에 의한 것으로 해석하였다^{14, 15)}. 국내의 연구에서도 정상 대조군에서 의미 있게 I allele의 빈도가 높고, 일본의 정상 대조군의 분포와 유사한 것으로 보고된 바 있다²⁹⁾.

그러나, 이번 연구에서 기침 발생군에서의 유전자형의 빈도는 I/I : I/D : D/D가 16.2% : 18.9% : 64.9%, 미발생군에서는 18.9% : 18.2% : 62.9%로 양군간에 유의한 차이가 없었으며($p=0.926$), I allele과 D allele의 비도 발생군에서 25.7% : 74.3%, 미

발생군에서 28.0% : 72.0%로 역시 유의한 차이를 보이지 않아($p=0.676$), 일본인과 서구인을 대상으로 한 연구 사이에 나타난 결과의 차이가 인종적인 차이에 의한 것으로 사료되지는 않는다. 그리고 Furuya 등의 일본인에 대한 연구에서는 기침 발생군에서 D/D 유전자형의 빈도가 0으로 과다하게 낮아, 이러한 차이는 대상군의 선정 및 분석의 차이에 기인하였을 것으로 생각된다³⁰⁾. 또한 이번 연구 대상군에서 D/D 유전자형과 D allele의 빈도가 양군에서 각각 64.9%와 74.3%, 62.9%와 72.0%로 높은 것은, 대상환자들의 기저질환이 D allele의 빈도와 밀접한 관련성이 있는, 당뇨병과 고혈압으로 인한 신증, 다낭신증, IgA 신증 및 주로 이 질환들로 인해서 생겼을 것으로 추측되는 만성적인 신기능 저하증과 신부전을 포함하고 있어²⁴⁻²⁸⁾, 본 연구에서 D/D 유전자형 및 D allele의 편중은 기저질환의 분포에 의한 것으로 사료된다.

본 연구는 단백뇨를 동반한 신장질환 환자들을 대상으로 ACE 억제제에 의한 기침의 발생과 ACE 유전자 다형성과의 관계를 고찰한 가장 큰 규모의 연구로서, 국내 환자에서의 ACE 억제제에 의한 건성 기침의 발생은 ACE 유전자 다형성과는 무관하며, ACE 억제제에 의한 기침의 발생은, 아마도 proinflammatory cascade 관계된 다른 유전 인자를 포함한 다양한 원인들에 의한 현상¹⁾, 향후 그 genetic predisposition의 가능성에 대한 큰 규모의 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

ACE 억제제는 고혈압 및 신장질환의 치료제로서, 투약 중 발생하는 건성 기침은 이 약제의 사용을 제한하는 부작용으로 알려져 있다. ACE 억제제로 인한 건성 기침의 발생 빈도는 ACE의 활성도가 낮은 사람에서 높고, 그 활성도는 ACE 유전자의 다형성과 관계

가 있다는 가설이 있으나, 그간의 국내의 임상 연구들은 그에 대해 각각 상이한 보고를 하고 있다. 이에 본 연구는 국내의 ACE 억제제를 투약 받고 있는 신장질환 환자들을 대상으로, 건성 기침의 발생 빈도와 ACE의 활성도를 결정하는 유전자 다형성과의 관계를 고찰하고자 하였다.

방 법 :

1998년 8월 현재, 외래에서 ACE 억제제를 투약 받고 있는 339명의 환자들을 대상으로, 투약 중 건성 기침을 호소하고, 약제 중단 후 기침이 소실된 환자들을 기침 발생군, 기침을 호소하지 않은 환자들을 기침 미발생군으로 하였다. 환자들의 병력, 투약력, 증상 등의 임상적 특성은 의무기록을 이용하여 조사하였고, ACE 유전자 다형성은 환자의 말초 혈액에서 얻은 DNA의 중합효소 연쇄반응기법(PCR)과 전기영동(electrophoresis)으로 결정하였다.

결 과 :

기침 발생군은 37명으로, 빈도는 10.9%이었고, 미발생군은 302명이었다. 양군간에 연령, 기저 질환, ACE 억제제의 종류 및 용량에 있어서 유의한 차이는 없었으나, 남녀 비는 기침 발생군에서 M : F=24.3% : 75.7%, 미발생군에서는 49.7% : 50.3%로, 기침 발생군에서 여성의 비율이 유의하게 높았다($p=0.004$). ACE 유전자 다형성의 유전자형의 비는 기침 발생군에서 I/I : I/D : D/D=16.2% : 18.9% : 64.9%, 미발생군에서 18.9% : 18.2% : 62.9%로 양군간에 유의한 차이가 없었으며($p=0.926$), I allele과 D allele의 비도 기침 발생군에서 I : D=25.7% : 74.3%, 미발생군에서 28.0% : 72.0%로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.676$).

결 론 :

ACE 억제제를 사용하고 있는 환자에서, 건성 기침의 발생 빈도는 10.9%이었고, 여성에서 유의하게 높았으며, ACE 억제제에 의한 기침과 ACE 유전자 다형성과는 관련성이 없었다.

참 고 문 헌

1. Zee RYL, Rao VS, Paster RZ, Sweet CS, Lindpainter K : Three candidate genes and angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension* 31 : 925, 1998
2. Israïli ZH, Hall WD : Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Int Med* 117 : 234, 1992
3. 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
4. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ : Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. *Chest* 93 : 659, 1988
5. Stoller JK, Elghazawi A, Mehta AC, Vidt DC : Captopril-induced cough. *Chest* 93(3) : 659, 1988
6. Kaufman MP, Coleridge HM, Coleridge JC, Baker DG : Bradykinin stimulates afferent vagal C-fibers in intrapulmonary airways of dogs. *J Appl Physiol* 48 : 511, 1980
7. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Kageyama N, Yamauchi H, Shirato K : Angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitor-induced cough and substance P. *Thorax* 51(2) : 199, 1996
8. Coleridge HM, Coleridge JC, Ginzl KH, Baker GD, Banzett RB, Morrison MA : Stimulation of 'irritant' receptors and afferent C-fibers in the lungs by prostaglandins. *Nature* 264 : 451, 1976
9. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F : PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1)(dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 20 : 1433, 1992
10. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel 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, 1992
11. 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, 1990
12. Yeo WW, Ramsay LE, Morice AH : ACE inhibitor cough : A genetic link? *Lancet* 337 : 187, 1991
13. 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 : 354, 1994
14. Kreft-Jais C, Laforest L, Bonnardeaux A, Dumont C, Poulin PF, Jeunemaitre X : ACE inhibitor, cough, and genetics. *Lancet* 343 : 740, 1994
15. Chadwick IG, Yeo WW, Higgins KS, Jackson PR, Ramsay LE, Morice AH : ACE inhibitors, cough, and genetics. *Lancet* 343 : 740, 1994
16. Schmidt A, Klener HP, Barns U, Arias I, Illievich A, Auinger M, Graninger W, Kaider A, Mayer G : Angiotensin-converting enzyme polymorphism in patients with terminal renal failure. *J Am Soc Nephrol* 7 : 314, 1996
17. Shanmugam V, Sell KW, Saha BK : Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 3 : 120, 1993
18. Lindpainter K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J,

- Hennekens CH : A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Eng J Med* 332 : 706, 1995
19. Alfred GG : Chapter 31, renin and angiotensin, In Garrison JC(Ed,) goodman & gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th Ed., p757-759, Singapore, Pergamon Press 1991
20. Shore SA, Stimer-Gerard NP, Coats SR, Drazen JM : Substance P-induced bronchoconstriction in the guinea-pig. Enhancement by inhibitors of neutral metalloendopeptidase and angiotensin-converting enzyme. *Am Rev Resp Dis* 137 : 331, 1988
21. Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, Schlueter DP : Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest* 95 : 544, 1989
22. Greenberg R, Osman GH Jr, O'Keefe EH, Antonaccio MJ : The effects of captopril on bradykinin-induced broncho-constriction in the anesthetised guinea pig. *Eur J Pharmacol* 57 : 287, 1979
23. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F : Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. *J Biological Chemistry* 266(3) : 15377, 1991
24. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Roider M, Chatellier G, Sert C, Dusselier L, Kahal Z, Chaillous L, Halimi S, Muller A, Sackmann H, Bauduceau B, Bled F, Passa P, Alhenc-Gelas F : Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 99(7) : 1585, 1997
25. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW : Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 52 : 473, 1997
26. Kazuomi K, Nobuyuki K, Shinichi N, Takeshi F, Ken S, Takefumi M, Masafumi M, Kazuyuki S : Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 17 : 252, 1997
27. Baboolal K, Ravine D, Daniels J, Williams N, Holmans P, Coles GA, Williams JD : Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 52 : 607, 1997
28. van Essen GG, Rensma PL, de Zeeuw D, Sluiter WJ, Scheffer H, Apperloo AJ, de Jong PE : Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 347 : 94, 1996
29. 이명목, 김효수, 송종민, 최영진, 김덕경, 손대원, 오병희, 박영배, 최윤식, 서정돈, 이영우 : 한국인 허혈성 심장질환자에서의 안지오텐신 전환효소 유전자의 유전적 다형성(Genetic Polymorphism)의 양상, *순환기* 26 : 5, 1996
30. 이상철, 김효수, 최진호, 최현석, 박대균, 손대원, 오병희, 이영목, 박영배, 서정돈, 최윤식, 이영우 : 안지오텐신 전환효소 억제제에 의한 기침의 발생과 임상 양상 및 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성과의 관계, *순환기* 26(6) : 1099, 1996