

원 제

# 韓國人 口眼喝斜 患者의 Angiotensin Converting Enzyme 遺傳子 多形成에 關한 臨床研究

홍장무 · 박동석 · 고형균

경희대학교 부속한방병원 침구학교실

## Abstract

The Clinical Study on Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism in Korean Facial nerve palsy Patients

Hong Jang-mu, Park Dong-suk and Koh Hyung-kyun

Department of Acupuncture & Moxibustion, Oriental Medical Hospital Kyung-Hee University

**Objective :** This study was designed to investigate the relation between the angiotensin converting enzyme(ACE) gene polymorphism and Facial nerve palsy in the Korean population.

**Methods :** This study was carried out on 117 Facial nerve palsy patients who were treated in the department of acupuncture & moxibustion, Hospital of Oriental medical college, Kyung-Hee University and 135 healthy control subjects. Blood samples from all subjects were obtained for DNA extraction. The extracted DNA was amplified by polymerase chain reaction(PCR). PCR products were visualized by 2% agarose gel electrophoresis.

- 접수 : 2004년 3월 15일 · 수정 : 2004년 3월 20일 · 채택 : 2004년 3월 22일
- 교신저자 : 고형균, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 부속한방병원 침구과  
Tel. 02-9580-9194 E-mail : koh5795@chollian.net

**Results :** The sub-genotypes of ACE gene were II homozygotes, ID heterozygotes, DD homozygotes. While the distribution of ACE polymorphism in control subjects was 33%, 43%, 24%, the distribution of it in Facial nerve palsy patients was 32%, 50%, 18%(II, ID, DD). Thus, there was no significant different between the control and Facial nerve palsy groups.

**Conclusions :** we conclude that there is no significant association between ACE gene polymorphism and Facial nerve palsy in Korean population. However, the findings of this study need to be confirmed in more patients and further studies. Additional epidemiologically based studies of the effects and relationship between ACE or other genes and lifestyles with regard to Facial nerve palsy is required.

**Key words :** Facial nerve palsy, angiotensin converting enzyme, gene, polymorphism

## I. 緒 論

구안와사는 서양의학의 안면신경마비에 해당하는데 안면신경마비는 1년에 인구 10만명당 약 30명 정도의 發生率을 가지고 있으며, 한쪽 안면 표정근이 갑자기 혹은 부분적으로 마비가 오는 질환으로 성별이나 연령에 관계없이 발생하며 임산부에서도 다소 발생한다. 안면신경마비의 원인에 대해서는 혈관허혈성, 바이러스, 유전 및 자가면역설 등이 있다<sup>1)</sup>.

안면신경은 인체에서 가장 흔히 마비되는 신경으로 안면근육을 움직여 안면표정을 만들고 누선과 타액선의 분비기능 및 미각을 담당하고 있다. 대부분의 구안와사는 평소 건강하던 환자에게 발생하여 정신적인 스트레스, 기능적 장애와 후유증을 동반하므로 점점 관심이 높아지고 있는 실정이다<sup>2-3)</sup>.

안면신경마비의 원인중 바이러스감염에 관

한 연구는 많이 이루어졌으나 상대적으로 유전성에 관한 연구는 미흡한 상황이다. Samuel<sup>4)</sup>에 의하면 가족력이 있는 Bell's palsy 1례를 보고하면서 문헌고찰상 6-28.6%에서 Familial Bell's palsy가 발생한다고 하였으며 안면신경마비 환자의 진찰시 이에 유의해야 한다고 하였다.

안지오텐신 轉換酵素(angiotensin converting enzyme, ACE)는 renin-angiotensin system의 주요 酵素로 血壓調節, 血管運動 및 炎症反應에 관여하며 ACE 遺傳子의 插入/缺損(insertion/deletion, I/D) 遺傳子 多形成은 血清의 ACE活性度, 心臟疾患 등에有意하게 관련되어 있는 것으로 확인되었으며 心血管系 등에서의 ACE의 중요성에 비추어 ACE의 遺傳子 多形成과 기타 여러 疾患과의 關聯性이 연구되고 있다.

최근 中風의 遺傳的 影響에 대해 遺傳子 多形成에 대한 研究가 보고되고 있으나<sup>5-6)</sup>, 말초성 안면신경마비인 구안와사의 유전적 요인 및 안면신경관 내의 염증에 대한 ACE의 遺傳子

多形成의 관련성은 아직 알려져 있지 않다. 이에 저자는 韓國人에 있어서 口眼喎斜와 ACE遺傳子多形成의 聯關性을 알아보기 위하여 慶熙大學校 附屬韓方病院 외래에서 通院治療를 받은 口眼喎斜患者의 臨床像과 遺傳子型을 관찰하여 그 結果를 報告하는 바이다.

## II. 實驗 對象 및 方法

### 1. 對象者

2001년 12월부터 2002년 5월까지 慶熙大學校 附屬韓方病院 鍼灸科 외래에서 通院治療를 받은 구안와사患者 중 관찰이 4週 이상 가능했던患者 158名을 順次的으로患者群에 割當하였으며研究에 대한 동의를 받지 못한患者와 實驗室條件에 따른 實驗結果의 缺損에 의해 최종적으로 117名의患者가患者群에 해당되었다.

對照群은 같은 기간에 健康檢診을 받기 위해採血을 하고研究에 대해 동의한健康한成人男女 135名을 대상으로하였다. 외상, 중추성원인으로인한 안면신경마비와환자로부터 연구를 위한 채혈에 동의를 받지 못한 경우 대상환자로부터 제외시켰다.

### 2. 方法

#### 1) 觀察項目 및 治療方法

臨床像是患者에 대한 觀察을 시작하는 시점에서 첫째, 性別, 年齡 등을 기록하고 둘째, 過去歷중高血壓, 糖尿, 心臟 및 기타疾患有無를 확인하였으며 셋째,患者의 主訴症을 관찰하였다.患者에 대한 處置는 鍼灸科의 常規

處置內容에 따라鍼灸治療, 藥物治療, 溫熱治療 등을 시행하였다.

#### 2) 採血과 DNA 抽出

靜脈血을 2ml採血한 후 EDTA 튜브에 담아 4°C에 보관하고 3일 이내에 DNA를 분리하였다. DNA抽出은 DNA isolation kit for Mammalian Blood(Boehringer Mannheim, USA)를 이용하여 회사의 protocol에 따라 실시하였고抽出된 genomic DNA는 -20°C에 보관하였다

#### 3) 遺傳子型 確認

ACE遺傳子의 插入/缺損遺傳子多形成은 기존에 발표된 방법에 따라 插入/缺損부위를 포함하는 oligonucleotide primer를 이용한重合酵素連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)방법으로 확인하였다. Sense primer의 鹽基序列은 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'이고 antisense primer의 鹽基序列은 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'이다. 重合酵素連鎖反應은 template DNA 2μl(100ng), 10-pmole sense primer 0.5μl, 10-pmole antisense primer 0.5μl, 2.5mM dNTP 0.7μl, Taq polymerase(BioTools, 캐나다) 0.3μl buffer를 혼합하여 40μl volume에서 실시하였다. DNA는 95°C 2분 후 94°C 30초(denaturation), 60°C 30초(annealing), 72°C 1분(extension)을 35회 반복하고 마지막에 72°C로 5분을 유지하는 방법으로 Perkin Elmer Gene Amp PCR system 9600(Roche Diagnostic systems)을 이용하여增幅하였다. 增幅된DNA는 2% agarose gel에서 전기영동한 후 ethidium bromide染色으로 관찰하였다. 遺傳子型에 따라 각患者의 전기영동 결과는 (1) 190bp band(DD genotype), (2) 490bp band(II genotype),

(3) 490bp band와 190bp band(ID genotype) 등 3가지 종류로 관찰되었다(Fig. 1).

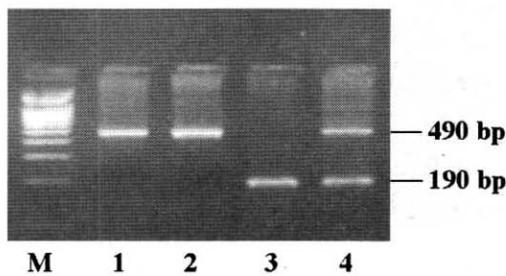


Fig. 1. Identification of the three ACE genotypes by the PCR products stained with ethidium bromide on 2% agarose electrophoresis. Lane 1, 2 contain the 490 bp products from genotype II; lane 3, the 190 bp product from genotype DD; and lane 4, the product from genotype ID with both the 490 and 190 bp fragments.

M : molecular marker

#### 4) 統計分析

구안와사 患者群과 對照群 사이에서 遺傳子型 分布의 차이와 allele 빈도의 차이는  $\chi^2$  test를 하였으며, 환자군과 대조군 사이에서 allele 빈도의 차이는 Fisher' exact test를 하였으며 통계프로그램은 SPSS 10.0 for windows를 이용하였다.  $p<0.05$ 의 수준에서 有意性을 판단하였다.

### III. 成績

#### 1. 對象者の一般的인 特徵

性別 分布는 對照群 135名 중 男子 45名, 女子 90名이었으며, 구안와사 患者群은 117名 중 男子 50名, 女子 67名이었다. 平均年齢은 對照群이  $49.9\pm8.5$  歲였고, 구안와사 患者群은  $45.8\pm15.2$  歲였다(Table 1).

Table 1. Age and Gender distribution of Subjects

	Controls	Facial palsy patients	p value
Number(n)	135	117	
Age(y)	$49.9\pm8.5$	$45.8\pm15.2$	0.009*
Gender			
Female(n)	90	67	0.152
Male	45	50	

\*Results are given as mean $\pm$ SD; n=number of subjects;

\*There is significant difference between the means of ages

according to independent sample t-test, while no significant difference in gender distribution according to Fisher's exact test.

## 2. 遺傳子의 分布

구안와사 患者群과 對照群 사이에 ACE 遺傳子型 分布는 ACE의 세 가지 遺傳子型인 DD, ID 및 II型에서 對照群이 각각 33(24%),

58(43%) 및 44名(33%)이었고 구안와사 患者群 은 각각 21(18%), 58(50%) 및 38名(32%) 등으 로 두 군 사이에는 有意한 차이가 없었다( $p=0.401$ , Table 2).

Table 2. ACE Genotype Frequencies in Facial nerve palsy Patients and Controls

	ACE genotype(n)			total	p value
	II	ID	DD		
Control	44	58	33	135	0.401
Facial palsy patients	38	58	21	117	

n=number of subjects;

There is no significant difference in genotype distributions between controls and facial palsy patients according to  $\chi^2$  test.

## 3. 對立 遺傳子 分布

구안와사 患者群과 對照群 사이에 對立 遺傳子(allele) 頻度 分布는 ACE 對立 遺傳子인 D와

I 에서 對照群은 각각 45.9% 및 54.1%였고 구안와사 患者群은 42.7% 및 57.3%로 두 군 사이에는 有意한 차이가 없었다( $p=0.529$ , Table 3).

Table 3. ACE Allele Frequencies in Facial nerve palsy Patients and Controls

	Allele frequencies(%)		total	p value
	I	D		
Control	146(54.1)	124(45.9)	260(100)	0.529
Facial palsy patients	134(57.3)	100(42.7)	234(100)	

There is no significant difference in allele frequencies between controls and facial palsy patients according to Fisher's exact test.

#### IV. 考 察

말초성 안면신경마비 즉 구안와사는 병소와 같은 쪽에 안면신경마비가 이완성으로 오며, 환측의 眼瞼閉合이 不全하고 구각이 下垂하여 流涎하며 이마에 주름이 없어지고, 口音障礙를 주증상으로 하며 落淚, 耳後痛, 聽覺過敏, 側性味覺消失, 淚液減少, 동측안면의 마목감 등의 증상이 동반될 수 있는 질환이다<sup>2-3)</sup>. 안면신경마비의 원인에 대해서는 혈관허혈성, 바이러스, 유전 및 자가면역설 등이 있으나 동맥수축으로 인해 안면신경으로 가는 혈액공급에 장애가 생기고 그 결과 안면신경관속의 신경에 부종이 발생하여 마비를 초래하거나 혹은 부종으로 인한 압박 때문에 마비가 생긴다는 혈관허혈성이 가장 유력하다.

한의학적으로는 正氣가 부족하여 經絡이 空虛하고 衛氣가 不固하며 風邪가 經絡중에 乘虛하여 入中함으로써 氣血不通하고 面部의 足陽明筋을 濡養하지 못하여 肌肉이 縱緩不遂한 소치로 발생된다.

안면신경마비를 초래하는 가장 흔한 원인은 Bell마비로 전체환자의 약 51%정도를 차지하며 그 다음으로 외상 22%, 이성대상포진 7%, 종양 6%, 감염 4%, 선천성 질환을 포함하여 출생과 연관된 경우 3.5%, 편측안면경련 2%, 중추신경계병변 1%, 비전형적인 Bell마비 0.5%의 순으로 빈도를 보이고 기타 독성 대사성 및 의인성 원인도 일부를 차지한다.

Bell마비는 연간 10만명당 30명 정도의 발생빈도를 보이고 약 10%에서 재발할 수 있다고 한다. 주된 병리기전으로 신경섬유내 염증과 축색내 신경전도의 차단으로 인한 신경전도장

애가 인정되었고 원인에 관계없이 안면신경관내에서 안면신경의 부종을 초래하여 신경섬유의 압박과 허혈 및 변성을 일으킨다. 안면신경의 미로분절은 미세혈류 감소시 허혈에 가장 취약하고 내이분절은 안면신경관의 많은 부분을 차지하여 가장 흔히 포착되어 전도차단 및 신경손상이 심하다. 특징적으로 편측의 안면근마비가 갑자기 나타나서 5일 정도 진행하며 통증 및 감각장애는 동반되어도 심하지 않다. 증상발현 후 3주말에 85%에서 다소 회복을 보이기 시작하고 1년 내 거의 정상에 가깝게 돌아오나 약 15%에서는 3개월전에 기능회복이 되지 않고 대부분 편측 안면근위약, 수반운동 및 연축 등의 후유증을 남긴다<sup>7)</sup>. 대부분의 급성 안면신경마비는 평소 건강하던 환자에서 발병하므로 매우 충격적인 정신적 스트레스를 가져오며 기능적 장애와 더불어 사회 생활에 많은 제약을 유발하게 되므로 口眼喝斜 질환의 중요성은 점점 더해가고 있다<sup>2-3)</sup>.

본 연구에서 대상으로 한 구안와사란 명확한 원인이 밝혀지지 않은 갑자기 일어나는 편측의 말초성 안면마비를 말하며 관련인자로 바이러스 감염, 유전성, 자가면역성 및 혈관허혈성 등이 보고되었으며 최근에는 안면신경 섬유내초액(endoneurial fluid)의 DNA PCR 검사로 단순 헤르페스를 확인하여 연관성을 제안하기도 하였다.

안면신경마비의 원인중 바이러스감염에 관한 연구는 많이 이루어졌으나 상대적으로 유전성에 관한 연구는 미흡한 상황이다. Samuel에 의하면 가족력이 있는 Bell's palsy 1례를 보고하면서 문헌고찰상 6-28.6%에서 Familial Bell's palsy가 발생한다고 하여 유전적인 유인을 무시할 수 없으며, 안면신경마비 환자의 진찰시 이 점에 유의해야 한다고 하였다<sup>4)</sup>.

이에 본 연구에서는 구안와사 환자군과 대조군 사이에서 ACE 유전자 다형성을 통하여 구안와사와 유전적인 요인에 관한 상관관계를 밝혀보고자 하였다. ACE는 angiotensin I을 angiotensin II로 변환시키며 bradykinin을 비활성화시킨다. Angiotensin II는 renin-angiotensin system에서 강력한 혈관 수축작용을 하며 혈관내막, 혈관 평활근 비후, 단핵구 부착, 혈소판 부착과 응집 등을 유발시킨다<sup>8)</sup>. Bradykinin은 kallikrein-kinin system에서 혈관 이완작용을 하며 ACE는 bradykinin을 대사시키는 작용을 통해 염증조절에도 관여하고 있다<sup>9)</sup>. ACE는 17q23 염색체에 존재하며 26개의 exon과 25개의 intron으로 이루어져 있다<sup>9)</sup>. 16번 intron에 287bp 결편의挿入(insertion, I) 혹은 缺損(deletion, D)에 의해 3가지 유형 즉 DD, ID, II의 多形成이 존재하며 DD 遺傳子型의 경우 血清에서의 ACE 활성이 증가되어 있고<sup>10)</sup> 血清 ACE 농도 변화의 47% 정도가 遺傳子 多形成에 의해 결정된다<sup>11-13)</sup>. ACE는 염증세포에서 대량으로 발견되며 自家免疫 증상의 발현과 관련있을 것으로도 생각되고 있다<sup>13)</sup>.

ACE 遺傳子의 多形成은 ACE의 혈관, 염증 관련 작용과 아직 알려지지 않은 기전에 의해 心血管系 병증을 비롯하여 다양한 병증과 관련이 있을 것으로 보고되고 있다. ACE 遺傳子의 多形成은 서구인에서의 冠狀動脈 心疾患 등 心血管係 질환에 있어서의 危險因子라는 보고를 시작으로 많은 관심을 받고 있으며<sup>14-15)</sup> 특히, D 遺傳子型을 중심으로 虛血性 冠狀動脈 心疾患과의 관련성은 널리 알려져 있으나<sup>12,16-18)</sup> 아직 논란이 계속되고 있다<sup>19-23)</sup>. 그 외에 高血壓<sup>24)</sup>, 左心室 肥大<sup>25)</sup>, 糖尿病 혹은 非糖尿病의 腎損傷 進行 등<sup>25-26)</sup>의 危險因子<sup>8)</sup>로 알려져 있으며 高中性脂肪 血症<sup>26)</sup>, 高콜레스테롤 血症 및

低密度리포蛋白質의 증가<sup>27)</sup>, 末期 腎不全<sup>28)</sup>, 喘息의 진전 정도<sup>29)</sup>, 인슐린 저항성<sup>30)</sup>, 自家免疫 병증<sup>13)</sup>, 정동장애<sup>31)</sup>, 파킨슨 병<sup>9)</sup> 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 하지만 반대되는 보고도 제시되며 아직 질환과의 관련성은 논란이 계속되고 있다<sup>22,28,32)</sup>. 또한 ACE 遺傳子型의 차이에 따라 만성 B형 바이러스성 간염 患者에서도 分布의 차이가 있는 것으로 보아 ACE의 면역작용을 통해 HBV 감염의 질병경과에 관련성이 있는 것으로 추정되기도 하였다<sup>33)</sup>. 한편 I 遺傳子型은 알쯔하이머 병의 위험성이나 장수와 연관 있는 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>.

본 연구에서는 구안와사 患者群 117名과 對照群 135名에서 ACE 遺傳子의 插入/缺損 多形成을 重合酵素連鎖反應法을 통해 살펴보았다<sup>9,24)</sup>. DD, ID, II 遺傳子型의 빈도는 對照群에서 각각 24, 43 및 33%였고 구안와사 患者群에서 각각 18, 50 및 32%였으며 이 두 群에서는 分布에 有意한 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 또한 對立 遺傳子 D, I의 빈도는 對照群에서 각각 43 및 57%였고 구안와사 患者群에서 각각 41 및 59%였으며 이 두 群에서는 分布에 有意한 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 이것은 韓國人에 있어서 DD, ID, II 遺傳子型과 D, I 對立 遺傳子型의 빈도가 각각 17.2, 53.8 및 29.0%와 44.1 및 55.9%라는 최 등<sup>27)</sup>의 기준의 보고와 그리고 14.7, 50.0 및 35.3%와 37.9 및 60.3%라는 이 등<sup>34)</sup>의 또 다른 보고 그리고 DD, ID, II 遺傳子型이 15, 50 및 30%라는 박 등<sup>16)</sup>의 보고와 유사했다. 즉 ID, II, DD의 순서를 보인다. 韓國, 日本, 中國人에서는 D 遺傳子型이 西歐人(Caucasian)보다 적은 비율로 分布한다<sup>22,34-36)</sup>. 홍 등<sup>37)</sup>의 보고에 의하면 한국인 퇴행성 슬관절염 환자의 ACE 유전자 다형성 연구에서는 발병초기환자와 방사선학적으로 슬관절 변형이 심한

환자에 있어서 I 對立 遺傳子型의 빈도가 상대적으로 높은 것으로 나타났다.

그 동안 韓醫界에서도 中風<sup>38)</sup>과 心血管 질환에 연관된 유전자 다형성 연구가 활발히 이루어져왔는데, 근골격계질환 및 말초성 안면신경마비에 대한 유전자 다형성 연구는 아직 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 口眼喎斜 患者群과 對照群 사이에 ACE 유전자형 분포와 대립유전자 분포에는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

이는 금번 연구에 포함된 患者群과 對照群의 수가 충분치 않아 모집단을 반영 못한 점, 人種的 차이 그리고 ACE 遺傳子型이 口眼喎斜에 미치는 영향이 다른 遺傳子와의 연계에 의한 복합적인 영향 속에서 나타날 수도 있는 가능성과 연관이 있는 것으로 사료된다.

## V. 結 論

ACE 遺傳子 多形成이 구안와사의 발병과 관련이 있는지 알아보기 위해 慶熙大學校 附屬韓方病院 외래에서 通院治療를 받은 구안와사患者 117名과 종합건진센터에 내원한 口眼喎斜既往歷이 없는 健康人 135名을 대상으로 遺傳子型을 분석한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

- ACE 遺傳子型 分布는 구안와사 患者群과 對照群 사이에서 有意한 차이가 없었다.
- 對立 遺傳子 頻度 分布는 구안와사 患者群과 對照群 사이에서 有意한 차이가 없었다.

이상의 결과는 ACE 遺傳子 多形成이 구안와사의 발병과 联繫性이 없는 것을 시사하고 있으나 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## VI. 參考文獻

- 김창환, 김용석. 마비질환클리닉. 서울 : 정답출판사. 229-33.
- 강미정, 김기현. 구안와사에 대한 한의 및 한서의 협진치료의 임상관찰. 대한침구학회지. 2000 ; 17(1) : 57-66.
- 손인석, 서정철, 조태성, 권혜연, 윤현민, 장경전, 송춘호, 안창범. 환자대조군 연구를 통한 입원치료가 구안와사에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(2) : 202-9.
- J. Samuel: Familial Bell's palsy. The Journal of Laryngology and Otology October 1984 ; 98 : 977-9.
- 서정철, 김종인, 김윤미, 남동현, 백용형, 최봉근, 김연정, 김창주, 정주호, 인창식, 김이화, 한상원, 고형균, 김창환. 한국인 중풍환자의 Serotonin Transporter 유전자다형성-환자대조군 연구 277례. 대한침구학회지. 2002 ; 19(1) : 111-7.
- 이진우, 이경진, 노삼웅, 김재종, 배형섭, 홍무창, 신민규, 김영석, 배현수. 한국인의 ACE유전자 다형성과 뇌혈관 질환과의 관계에 대한 연구. 동의생리병리학회지. 2002 ; 16(4) : 724-8.
- May M, Klein SR: Differential diagnosis of facial palsy nerve palsy. The

- Otolaryngologic Clinics of North America 1991 ; 24 : 613-45.
8. Kaufman KM, Kelly J, Gray-McGuire C, Asundi N, Yu H, Reid J, Baird T, Hutchings D, Bruner G, Scofield RH, Moser K, Harley JB. Linkage analysis of angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism and systemic lupus erythematosus. Molecular and Cellular Endocrinology. 2001 ; 177 : 81-5.
  9. Lin J-J, Yueh K-C, Chang D-C, Lin S-Z Association between genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme and Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences. 2002 ; 199 : 25-9.
  10. Lin M-H, Tseng C-H, Tseng C-C, Huang C-H, Chong C-K, Tseng C-P. Real-time PCR for rapid genotyping of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism Clinical Biochemistry. 2001 ; 34 : 661-6.
  11. Alcantara P, Coelho C, Moreira C, Bicho M, Braz-Nogueira J. ACE polymorphism and hypertensive cardiac disease. AJA. 2002 ; 15(4) : 156.
  12. Miura J, Uchigata Y, Yokoyama H, Omri Y, Iwamoto Y. Genetic polymorphism of renin-angiotensin system is not associated with diabetic vascular complications in Japanese subjects with long-term insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice. 1999 ; 45 : 41-9.
  13. Papadopoulos KI, Melander O, Orho-Melander M, Groop LC, Carlsson M, Hallengren B. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in sarcoidosis in relation to associated autoimmune diseases. Journal of Internal Medicine. 2000 ; 247 : 71-7.
  14. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature. 1992 ; 359(6396) : 641-4.
  15. Tiret L, Kee F, Poirier O, Nicaud V, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Amouyel P, et al. Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. Lancet. 1993 ; 341(8851) : 991-2.
  16. Park H-Y, Kwon H-M, Kim D-S, Jang Y-S, Shim W-H, Cho S-Y, Kim H-S. The Angiotensin Converting Enzyme Genetic Polymorphism in Acute Coronary Syndrome - ACE polymorphism as a risk factor of acute coronary syndrome -. JKMS. 1997 ; 12(5) : 391-7.
  17. Wesołowska T, Jastrzebska M, Giechanowicz A, Chłostowski K, Naruszewicz M. Evidence for angiotensin I converting enzyme gene (ACE) polymorphism as modulator of factor VII activity in families of men with coronary heart disease. Stockholm: XIIth International Symposium on Atherosclerosis. 2002 ; 153.
  18. Hamon M, Amant C, Bauters C, Lablanche J-M, Bertrand M, Amouyel

- P. ACE polymorphism, a genetic predictor of occlusion after coronary angioplasty. *The American Journal of Cardiology.* 1996 ; 78 : 679-81.
19. Friedl W., Krempler F., Paulweber B., Pichler M., Sandhofer F. A deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is not associated with coronary heart disease in an Austrian population. *Atherosclerosis.* 1995 ; 112(2) : 137-43.
20. Winkelmann BR., Nauck M., Klein B., Russ AP., Böhm BO., Siekmeier R., Ihnken K., Verho M., Gross W., Marz W. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting enzyme activity but not with increased risk for myocardial infarction and coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1996 ; 125(1) : 19-25.
21. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard BG., Steffensen R., Sorensen TI., Jensen G., Tybjærg-Hansen A. ACE gene polymorphism is ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 1997 ; 95(10) : 2358-67.
22. Ishigami T., Iwamoto T., Tamura K., Yamaguchi S., Iwasawa K., Uchino K., Umemura S., Ishii M. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan - Ethnic difference of ACE genotype. *AJH* 1995 ; 8 : 95-7.
23. Vado A., Feola M., Ferrero V., Ribichini F., Colajanni E., Matullo G., Piazza A., Uslenghi E. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is not correlated to the stable or unstable presentation of patients with coronary artery disease. *AJA.* 2001 ; 14(4) : 186-7.
24. Asamoah A., Yanamandra K., Thurmon TF., Richter R., Green R., Lakin T., Martin C. A deletion in the angiotensin converting enzyme(ACE) gene is common among African Americans with essential hypertension. *Clinica Chimica Acta.* 1996 ; 254 : 41-6.
25. Gharavi AG., Lipkowitz MS., Diamond JA., Jhang JS., Phillips RA. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *The American Journal of Cardiology.* 1996 ; 77 : 1315-9.
26. del Ser T., Bornstein B., Barba R., Cemillán C. Relationship of angiotensin converting enzyme genotype with serum triglyceride concentration in stroke patients. *Neuroscience Letters.* 2001 ; 316 : 21-4.
27. 최윤호, 이원로. 한국인에서 ACE와 ApoE 유전자다형성의 분포 및 혈중지질에 미치는 영향. *대한노인병학회지.* 1998 ; 2(1) : 18-26.
28. 차대룡, 권현민, 조상경, 윤종우, 조원용, 김형규. 말기 신부전 환자에서 안지오텐신 전

- 환효소 유전자형에 대한 연구. 대한신장학회지. 1999 ; 18(4) : 569-77.
29. 김미경, 배장환. 한국인 성인 천식 환자에서의 증상의 중등증에 따른 안지오텐신 I 전환효소(ACE) 유전자 다형성에 관한 연구. 천식 및 알레르기. 2000 ; 20(3) : 509-16.
30. Viitanen L., Pihlajamäki J., Halonen P., Lehtonen M., Kareinen A., Lehto S., Laakso M. Association of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 promotor gene polymorphism with features of the insulin resistance syndrome in patients with premature coronary heart disease. Atherosclerosis. 2001 ; 157 : 57-64.
31. Arinami T., Li L., Mitsushio H., Itokawa M., Hamaguchi H., Toru M. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. Biol Psychiatry. 1996 ; 40 : 1122-7.
32. 박혜원, 정해일, 최용. 안지오텐신 전환효소 유전자의 다형성이 소아의 일차성 신증후군에 미치는 영향. 대한신장학회지. 2000 ; 19(2) : 242-8.
33. 최윤호, 이종철. 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성(Genetic Polymorphism)과 만성 HBV 감염의 관련성. 대한소화기병학회지. 1997 ; 29(4) : 489-96.
34. 이명록, 김효수, 송종민, 최영진, 김덕경, 손대원, 오병희, 박영배, 최윤식, 서정돈, 이영우. 한국인 허혈성 심장질환자에서의 안지오텐신 전환효소 유전자의 유전적 다형성 (Genetic Polymorphism)의 양상. 대한순환기학회지. 1996 ; 26(1) : 5-13.
35. 최용민, 최재철, 한진규, 박민규, 박건우, 이대희. 허혈성 뇌졸중환자에서 안지오텐신 전환효소 유전자의 다형성. 대한신경과학회지. 2000 ; 18(3) : 261-6.
36. Dong-Ryul Sohn, Jun-Tack Kwon, Hyung-Kee Kim. The Genetic Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme in a korean Population. Kor J Clin Pharmacol Ther 1996 ; 4(1) : 3-10.
37. Seung-Jae Hong, Hyung-In Yang, Myung Chul Yoo, Chang-Sik In, Sung-Vin Yim, Sheng-Yu Jin, Bong-Keun Choe, Joo-Ho Chung. Angiotension converting enzyme gene polymorphism in Korean patients with primary knee osteoarthritis. Experimental and molecular medicine. 2003 ; 35(3) : 189-95.
38. 하지영, 김창환, 고형균 : 한국인 중풍환자의 Angiotensin Converting Enzyme 유전자 다형성에 관한 연구. 대한침구학회지. 2003 ; 20(2) : 161-72.