

원저

韓國人 中風 患者의 Angiotensin Converting Enzyme 遺傳子 多形成에 關한 研究

하지영 · 김창환 · 고흥균

경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Angiotensin Converting Enzyme(ACE) Gene Polymorphism in Korean Stroke Patients

Ha Ji-young, Kim Chang-hwan and Koh Hyung-kyun

Department of Acupuncture & Moxibustion,
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

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

Methods : This study was carried out on 58 stroke patients who were hospitalized in the department of acupuncture & moxibustion, college of Oriental Medicine, Kyung-Hee University and 61 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.

Results : The sub-genotypes of ACE gene were II homozygotes, ID heterozygotes, DD homozygotes. While the distribution of ACE polymorphism in control subjects was 31%, 51%, 18%, the distribution of it in stroke patients was 33%, 52%, 16%(II, ID, DD). Thus, there was no significant difference between the control and stroke groups.

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

- 접수 : 2003년 1월 8일 · 수정 : 2003년 1월 20일 · 채택 : 2003년 1월 25일
· 교신저자 : 고흥균, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 한의과대학 부속한방병원
Tel. 02-958-9194 E-mail : koh5795@chollian.net

Key words: Acupuncture, moxibustion, Zusanli(ST36), Weishu(BL21), gastrin, gastric endocrine cells

I. 緒 論

中風은 遺傳的 影響과 環境的, 後天的 要因의 影響 아래 發病하며 腫瘍, 心臟疾患 등과 함께 주요 死亡原因 중 하나이고 장기간의 後遺障碍를 남기고 막대한 社會的 費用을 수반하는 疾患이며 高血壓과 心臟疾患은 中風의 주요 危險要因 중 하나이다.

안지오텐신 轉換酵素(angiotensin converting enzyme, 이하 ACE)는 레닌-안지오텐신系(renin-angiotensin system)의 주요 酵素로 血壓調節과 血管運動에 關여하며, 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 關連되어 있는 것으로 확인되었으며 心血管系 에서의 ACE의 중요성에 비추어 ACE의 遺傳子 多形成과 기타 여러 疾患과의 關聯性이 탐구되고 있다.

韓醫界에서도 최근 中風의 遺傳的 影響에 대해 遺傳子 多形成에 대한 研究가 보고되고 있다^{1,2)}.

본 研究에서는 韓國人에 있어서 中風과 ACE 遺傳子 多形成의 關聯性을 알아보고, 나아가 中風 患者의 臨床像과 ACE 遺傳子 多形成의 關聯性을 알아보기 위해 慶熙大學校 附屬韓方病院에 入院 治療를 받은 中風 患者의 臨床像과 遺傳子型을 관찰한 結果를 報告하는 바이다.

II. 實驗 對象 및 方法

1. 對象

1) 患者群

2001년 12월부터 2002년 5월까지 慶熙大學校 附屬韓方病院 鍼灸科에 入院 治療를 받은 中風 患者 중 관찰이 4週 이상 가능했던 患者 72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 58名の 患者가 患者群에 해당되었다.

中風 患者는 ① WHO의 定意에 따라 局所的인 혹은 全般的인 腦機能 障碍의 임상소견이 빠르게 進行하여 24시간 이상 지속되는 患者中 ② 腦 電算化斷層攝影이나 磁氣共鳴影像 上局所的인 혹은 多發性的 出血性 혹은 梗塞性 腦內 病變이 확인되었고 ③ 臨床像 4週 이상 관찰이 가능했으며 ④ 의사소통에 문제가 없어서 患者 本인이 研究를 위한 採血에 동의한 患者를 대상으로 하였다. 그리고 ① 腫瘍, 感染, 外傷에 의한 神經學的 缺損이나 硬膜外 血腫 혹은 硬膜下 血腫 등으로 인해 神經學的 缺損이 일어난 患者 ② 臨床像을 4주 이상 관찰하지 못한 경우 ③ 患者로부터 研究를 위한 採血에 동의를 받지 못한 경우 對象患者로부터 제외시켰다.

2) 對照群

對照群은 같은 기간에 健康檢診을 받기 위해 採血을 하고 研究에 대해 동의를 基底疾患이 없는 健康한 成人男女 65名을 대상으로 하였으며 이중 實驗室 條件에 따른 實驗 結果의 缺損에 의해 最終的 으로 61名の 遺傳子 分析結果를 얻어 最終的으로

61名의 對象者가 對照群에 해당되었다.

2. 方法

1) 臨床像 觀察項目

臨床像은 患者에 대한 觀察을 시작하는 시점에서 ① 基本 人的事項으로 性別, 年齡 등을 기록하고 ② 過去歷상 高血壓, 糖尿病, 心臟疾患, 기타 疾患 有無를 확인하였으며 ③ 患者의 主訴症을 관찰하였다.

2) 採血과 DNA 抽出

靜脈血을 2ml 採血한 후 EDTA 튜브에 담아 4℃에 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℃에 보관하였다.

3) 遺傳子型 確認

ACE 遺傳子の 挿入/缺損 遺傳子 多形成은 기존에 발표된 방법에 따라 挿入/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 2 μ l(100ng), 10⁻pmole sense primer 0.5 μ l, 10⁻pmole antisense primer 0.5 μ l, 2.5mM dNTP 0.7 μ l, Taq polymerase(BioTools, 캐나다) 0.3 μ l, buffer를 혼합하여 40 μ l volume에서 실시하였다. DNA는 95℃ 2분 후 94℃ 30초(denaturation), 60℃ 30초(annealing), 72℃ 1분(extension)을 35회 반복하고 마지막에 72℃로 5분을 유지하는 방법으로

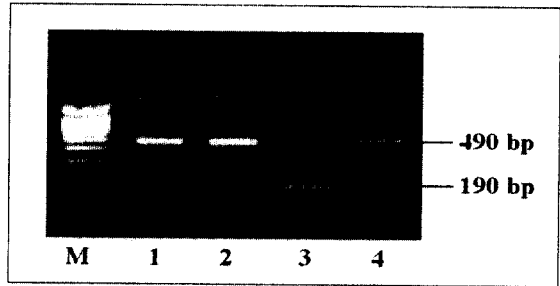


Fig 1. Identification of the three ACE genotypes by the PCR products stained with ethidium bromide on 2% agarose electrophoresis. Lane 1, 2 contain the 490 bp products from genotype II ; lane 3, the 190 bp product from genotype DD ; and lane 4, the product from genotype ID with both the 490 and 190 bp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

M : molecular marker

Perkin Elmer Gene Amp PCR system 9600 (Roche Diagnostic systems)을 이용하여 增幅하였다. 增幅된 DNA는 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>.

3. 統計分析

患者群과 健康對照群 사이에서 遺傳子型 分布의 차이와 allele 빈도의 차이는 χ^2 test를 하였으며 통계프로그램은 SPSS 8.0 for windows를 이용하여 $p < 0.05$ 의 수준에서 有意性을 판단하였다.

Ⅲ. 結果

1. 對象者의 一般的인 特徵

性別 分布는 對照群은 61名 중 男子 31名, 女子 30名이며, 患者群은 58名 중 男子 30名, 女子 28名이었다. 平均年齡은 對照群이 57.1±7.7歲이고, 患者群은 61.9±13.3歲였다<Table I>.

總 58名の 患者群의 경우 腦硬塞 患者는 42名 (72%), 腦出血 患者는 16名(28%)이었고 이중 基底疾患으로 高血壓을 가진 患者는 36名(62%), 糖尿病을 가진 患者는 16名(28%)이었다<Table II>.

2. 遺傳子型 分布

患者群과 對照群 사이에 ACE 遺傳子型 分布에는 有意한 差이가 없었다. 즉, ACE의 세가지 遺傳子型인 DD, ID, II型은 對照群이 각각 11名(18%), 31名(51%), 19名(31%)였고 患者群이 각각 9名(16%), 30名(52%), 19名(33%) 등이었으며 이 둘 사이에는 有意한 差이가 없었다<p=0.93, Table III>.

總 58名の 患者群 중 42名の 腦硬塞 患者群의 DD, ID, II型 分布는 각각 9名(22%), 18名(43%),

Table I. Clinical Characteristics of Subjects

	Controls	Stroke Patients
Number (n)	61	58
Age (y)	57.1±7.7	61.9±13.3
Sex		
Male (n)	31	30
Female (n)	30	28

Results are given as mean±SD ;
n = number of subjects

Table II. Clinical Characteristics of Strokes

Stroke Patients	
Cerebral infarction (n)	42 (72%)
Cerebral hemorrhage (n)	16 (28%)
Hypertension (n)	36 (62%)
Diabetes mellitus (n)	16 (28%)

Table III. ACE Genotype Frequencies in Stroke Patients and Controls

	ACE genotype (frequency)			total	χ^2 value	P value
	DD	ID	II			
control	11 (0.18)	31 (0.51)	19 (0.31)	61	0.14	0.93
stroke patients	9 (0.16)	30 (0.52)	19 (0.33)	58		

Table IV. ACE Genotype Frequencies in Cerebral infarction Patients and Controls

	ACE genotype (frequency)			total	χ^2 value	P value
	DD	ID	II			
control	11 (0.18)	31 (0.51)	19 (0.31)	61	0.63	0.72
cerebral infarction	9 (0.22)	18 (0.43)	15 (0.35)	42		

Table V. ACE Genotype Frequencies in Cerebral hemorrhage Patients and Controls

	ACE genotype (frequency)			total	χ^2 value	P value
	DD	ID	II			
control	11 (0.18)	31 (0.51)	19 (0.31)	61	4.37	0.11
cerebral hemorrhage	0 (0.00)	12 (0.75)	4 (0.25)	16		

15名(35%) 등이었고 對照群의 11名(18%), 31名(51%), 19名(31%)과 비교하여 이 둘 사이에는 有意한 差이가 없었다<p=0.72, Table IV>.

患者群 중 總 16명의 腦出血 患者群의 DD, ID, II型 分布는 각각 0名(0%), 12名(75%), 4名(25%) 등이었고 對照群의 11名(18%), 31名(51%), 19名(31%)과 비교하여 이 둘 사이에는 유의한 差이가 없었다<p=0.11, Table V>.

患者群 중 총 36명의 高血壓 患者群은 DD, ID, II 型 分布는 각각 1名(2%), 20名(56%), 15名(42%) 등이었고 對照群의 11名(18%), 31名(51%), 19名(31%)과 比較하여 이 둘 사이에는 有意한 차이가 없었다$p=0.07$, Table VI>.

患者群 중 총 16명의 糖尿 患者群은 각각 4名(25%), 6名(38%), 6名(38%) 등이었고 對照群의 11名(18%), 31名(51%), 19名(31%)과 比較하여 이 둘 사이에는 有意한 차이가 없었다$p=0.62$, Table VII>.

3. 對立 遺傳子 分布

患者群과 對照群 사이에 對立 遺傳子(allele) 頻度 分布에는 有意한 차이가 없었다. 즉, ACE 對立 遺傳子인 D와 I가 對照群은 각각 43%, 57%였고 患者群은 41%, 59%였으며 이 둘 사이에는 有意한 차이가 없었다$p=0.75$, Table VIII>.

Table VI. ACE Genotype Frequencies in Hypertension* Patients and Controls

	ACE genotype (frequency)			total	χ^2 value	P value
	DD	ID	II			
control	11 (0.18)	31 (0.51)	19 (0.31)	61	5.06	0.07
hypertension	1 (0.02)	20 (0.56)	15 (0.42)	36		

Table VII. ACE Genotype Frequencies in Diabetes mellitus Patients and Controls

	ACE genotype (frequency)			total	χ^2 value	P value
	DD	ID	II			
control	11 (0.18)	31 (0.51)	19 (0.31)	61	0.94	0.62
diabetes mellitus	4 (0.25)	6 (0.38)	6 (0.38)	16		

Table VIII. ACE Allele Frequencies in Stroke Patients and Controls

	allele frequency		χ^2 value	p value
	D	I		
control	0.43	0.57	0.10	0.75
stroke patients	0.41	0.59		

Table IX. ACE Allele Frequencies in Cerebral infarction Patients and Controls

	allele frequency		χ^2 value	p value
	D	I		
control	0.43	0.57	0.00	0.93
cerebral infarction	0.43	0.57		

Table X. ACE Allele Frequencies in Cerebral hemorrhage Patients and Controls

	allele frequency		χ^2 value	p value
	D	I		
control	0.43	0.57	0.36	0.54
cerebral hemorrhage	0.38	0.62		

患者群 중 腦硬塞 患者群의 ACE 對立 遺傳子 頻度 分布는 D와 I가 각각 43%, 57%였고 對照群의 43%, 57%와 比較하여 이 둘 사이에는 有意한 차이가 없었다$p=0.93$, Table IX>.

患者群 중 腦出血 患者群의 ACE 對立 遺傳子 頻度 分布는 D와 I가 각각 36%, 48%였고 對照群의 43%, 57%와 比較하여 이 둘 사이에는 有意한 차이가 없었다$p=0.54$, Table X>.

患者群 중 高血壓 患者群의 ACE 對立 遺傳子 頻度 分布는 D와 I가 각각 31%, 69%였고 對照群의 43%, 57%와 比較하여 이 둘 사이에는 有意한 차이가 없었다$p=0.07$, Table XI>.

Table XI. ACE Allele Frequencies in Hypertension Patients and Controls

	allele frequency		χ^2 value	p value
	D	I		
control	0.43	0.57	3.17	0.07
hypertension	0.31	0.69		

Table XII. ACE Allele Frequencies in Diabetes mellitus Patients and Controls

	allele frequency		χ^2 value	p value
	D	I		
control	0.43	0.57	0.00	0.97
diabetes mellitus	0.44	0.56		

患者群 중 糖尿 患者群의 ACE 對立 遺傳子 頻度 分布는 D와 I가 각각 44%, 56%였고 對照群의 43%, 57%와 比較하여 이 둘 사이에는 有意한 차이가 없었다($p=0.97$, Table XII).

IV. 考 察

中風은 WHO의 定意에 의하면 빠르게 進行하는 局所的인 혹은 全般的인 腦機能 障礙의 臨床所見이 24시간 이상 지속되거나 死亡으로 이어지는 臨床 症候群으로, 血管性 原因 이외에 뚜렷한 原因이 보이지 않는 경우를 말한다.

中風은 長期間의 後遺障礙를 유발하는 질환이며³⁾ 또한 主要 死亡原因 중 하나이다⁴⁾. 罹患된 사람의 25%는 發病 후 수주 이내에 死亡하며 생존자의 1/3은 依存的인 상태로 되어 침대에 누워 생활하게 되며, 다른 1/3은 완전히 回復하고, 나머지 1/3은 어느 정도의 後遺障礙가 남게 된다. 中風 患者의 再活

治療 과정은 中風으로 인한 急性 病理的 損傷의 해소, 神經系의 耐忍性 形成, 行動類型의 報償 作用 등 3가지 기전으로 이루어진다. 대부분의 회복은 發病 후 첫 30일에 일어나며 이후에 6~12개월까지 회복이 進行된다. 初期의 神經學的 損傷 정도와 회복 양상이 豫候에 중요한 인자이다. 初期에는 損傷(impairment)으로부터의 회복이 위주이지만 損傷으로부터의 회복이 일정한 수준에서 더 향상되지 않는 이후에는 남아있는 障礙(disability)에 대한 適應이나 報償 作用을 통해 기능의 향상이 이루어진다⁵⁾. 과거의 中風 病歷, 高齡, 大小便 失禁, 視覺空間感覺 缺損, 初期의 심한 障礙 등이 기능 회복에 불리한 豫候因子이며 性別, 病變이 일어난 大腦半球의 方向 등과 기능 회복의 豫候는 관련이 없으며 發病 후 재 활치료를 받기 시작하기까지의 기간이 길수록 보행 등 기능 회복이 불량한 것으로 알려져 있다^{6),7),8)}. 中風의 發病과 악화에는 遺傳的인 차이, 環境的인 차이 등이 關여하고 있으며 遺傳的인 차이에는 특정 單一 遺傳子에 의한 영향 뿐만 아니라 여러 遺傳子의 복합적인 작용과 상승 효과가 關여할 것으로 생각되고 있다⁹⁾.

안지오텐신 轉換酵素(angiotensin converting enzyme, ACE)는 안지오텐신 I을 안지오텐신 II로 變換시키며 브라디키닌(bradykinin)을 비활성화시킨다. 안지오텐신 II는 레닌-안지오텐신系(renin-angiotensin system)에서 강력한 혈관 수축작용을 하며 혈관내막, 혈관 평활근 비후, 단핵구 부착, 혈소판 부착과 응집 등을 유발시킨다¹⁰⁾. 브라디키닌은 칼리크레인-키닌系(kallikrein-kinin system)에서 혈관 이완작용을 하며 ACE는 브라디키닌을 대사시키는 작용을 통해 염증조절에도 關여하고 있다¹¹⁾. ACE는 17q23 염색체에 존재하며 26개의 exon과 25개의 intron으로 이루어져 있다¹¹⁾. 16번 intron에 287bp 절편의 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 있고¹²⁾ 血清 ACE 농도 변화의 47% 정도가 遺傳子 多形成에 의해 결정된다^{13),14),15)}. ACE는 염증세포에서 대량으로 발견되며 自家免疫 증상의 발현과 관련 있을 것으로도 생각되고 있다¹⁵⁾.

ACE 遺傳子의 多形成은 ACE의 혈관, 염증관련 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 心血管系 질환에 있어서의 危險因子라는 보고를 시작으로 많은 관심을 받았으며^{16),17)} 특히, D 遺傳子型을 중심으로 虛血性 冠狀動脈 心疾患과의 관련성은 널리 알려져 있으나^{14),18),19),20)} 아직 논란이 계속되고 있다^{21)~25)}. 그 외에 高血壓²⁶⁾, 左心室 肥大²⁷⁾, 糖尿病 혹은 非糖尿病의 腎損傷 進行 등의 危險因子¹⁰⁾로 알려져 있으며 高中性脂肪 血症²⁸⁾, 高콜레스테롤 血症 및 低密度 리포 蛋白質의 증가²⁹⁾, 末期 腎不全³⁰⁾, 喘息의 진전 정도³¹⁾, 인슐린 저항성³²⁾, 自家免疫 병증¹⁵⁾, 정동장애³³⁾, 파킨슨 병¹¹⁾ 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있지만 반대되는 보고도 제시되며 아직 질환과의 관련성은 논란이 계속되고 있다^{24),30),34)}. 또한 ACE 遺傳子型의 차이에 따라 만성 B형 바이러스성 간염 患者의 分布의 차이가 있는 것으로 보아 ACE의 면역작용을 통해 HBV 감염의 질병경과에 차이가 나타나는 것으로 추정되기도 하였다³⁵⁾. 한편 I 遺傳子型은 알츠하이머 병의 위험성이나 장수와 연관 있는 것으로 알려져 있다¹²⁾.

본 연구에서는 患者群 58名과 對照群 61名에서 ACE 遺傳子의 挿入/缺損 多形成을 重合酵素連鎖反應法을 통해 살펴보았다^{11),26)}. DD, ID, II 遺傳子型의 빈도는 對照群에서 각각 18%, 51%, 31%이었고 患者群에서 각각 16%, 52%, 33%였으며 이 두 群에서는 分布에 有意한 차이가 없었다. 또한 對立 遺

傳子 D, I의 빈도는 對照群에서 각각 43%, 57%였고 患者群에서 각각 41%, 59%였으며 이 두 群에서는 分布에 有意한 차이가 없었다. 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%, 29.0%와 44.1%, 55.9%라는 최 등의 기존의 보고²⁹⁾와 그리고 14.7%, 50.0%, 35.3%와 37.9%, 60.3%라는 이 등의 또다른 보고³⁶⁾ 그리고 DD, ID, II 遺傳子型이 15%, 50%, 30%라는 박 등의 보고¹⁸⁾와 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^{24),36)}. 그러나 ACE의 D 遺傳子型이 中風의 危險 要因이라는 기존의 국내의 보고^{37)~41)}가 있었지만 금번 관찰에서는 高血壓性 腦內出血 혹은 中風과 ACE 遺傳子 多形成 사이에는 有意한 관계가 없다는 국내의 기존보고^{2),42)~45)}에 서처럼 對照群과 患者群 사이에 有意한 차이가 없었다. 또한 본 연구에서는 患者群 중 42名の 腦硬塞 患者群과 16名の 腦出血 患者群 및 基底 疾患으로 高血壓과 糖尿를 가진 각각 36名과 16名の 患者群에서 DD, ID, II 遺傳子型의 빈도 分布와 對立 遺傳子 D, I의 頻度 分布를 조사한 결과 對照群과 各 네 群의 患者群들 사이에서 모두 有意한 차이가 없어 韓國人의 正常 對照群의 遺傳子型 分布인 ID, II, DD의 순서와 동일한 결과를 보였으며 D 遺傳子型이 보다 적은 비율로 분포하였다. 즉 금번 관찰에서는 腦硬塞, 腦出血과 ACE 遺傳子 多形成 사이에는 有意한 관계가 없었으며 中風 患者에서 高血壓과 糖尿를 가진 患者群과 ACE 遺傳子 多形成 사이에도 有意한 관계가 없었다.

이것은 人種의 차이로 인한 것이거나 ACE 遺傳子型이 中風에 미치는 영향이 다른 遺傳子와의 연계에 의한 복합적인 영향 속에서 나타나기 때문이거나 금번 연구에 포함된 患者群과 對照群의 수가 충분치 않아 모집단을 충분히 반영하지 못했기 때문

이라고 사료된다.

V. 結 論

ACE 遺傳子 多形成이 韓國人의 中風 發病과 關連이 있는지 알아보기 위해 慶熙大學校 附屬 韓方病院에 入院한 中風 患者 58名과 종합건진센터에 內원한 中風 既往歷과 基底疾患이 없는 健康人 61名을 대상으로 遺傳子型을 분석한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 患者群과 對照群 사이에 ACE 遺傳子型 分布와 對立 遺傳子 頻度 分布에는 有意한 차이가 없었다.

2. 患者群 中 腦硬塞 患者群과 腦出血 患者群 및 基底 疾患으로 高血壓과 糖尿를 가진 各各의 患者群 과 對照群 사이에 ACE 遺傳子型 分布와 對立 遺傳子 頻度 分布에는 有意한 차이가 없었다.

이상의 結果를 통하여 ACE 遺傳子 多形成은 韓國人의 中風 發病과는 聯關性이 없는 것으로 사료되 며 더 많은 患者를 대상으로 다른 環境要因 또는 遺傳子 와의 聯關性에 대한 심도있는 연구가 필요하다고 하겠다.

IV. 參考文獻

1. 서정철, 김중인, 김윤미, 남동현, 백용형, 최봉근, 김연정, 김창주, 정주호, 인창식, 김이화, 한상원, 고형균, 김창환. 한국인 중풍 환자의 Serotonin Transporter 유전자다형성-환자

- 대조군 연구 277례. 대한침구학회지. 2002 ; 19(1) : 111-117.
2. 이진우, 이경진, 노삼웅, 김재종, 배형섭, 홍무창, 신민규, 김영석, 배현수. 한국인의 ACE 유전자 다형성과 뇌혈관 질환과의 관계에 대한 연구. 동의생리병리학회지. 2002 ; 16(4) : 724-728.
3. Evans RW, Baskin DS, Yatsu FM. Prognosis of neurological disorders. Oxford : Oxford university press. 2000 : 73.
4. 전중선, 전세일, 박승현, 백소영, 김동아. 뇌졸중의 최근 역학적 동향. 대한재활의학회지. 1998 ; 22 : 1159-1165.
5. Duncan PW, Goldstein LB, Horner RD, Landsman PB, Samsa GP, Matchar DB. Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. Stroke. 1994 ; 25(6) : 1181-1188.
6. Jongbloed L. Prediction of function after stroke : a critical review. Stroke. 1986 ; 17(4) : 765-776.
7. 박정미, 박창일, 조정자, 신정순. 뇌졸중의 재활치료에 대한 고찰. 대한재활의학회지. 1987 ; 11(2) : 161-172.
8. Alexander MP. Stroke rehabilitation outcome. Stroke. 1994 ; 25(1) : 128-134.
9. Szolnoki Z, Somogyvári F, Szabó M, Fodor L. A clustering of unfavorable common genetic mutations in stroke cases. Acta Neurol Scand. 2000 ; 102 : 124-128.
10. 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/dele-

- tion polymorphism and systemic lupus erythematosus. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001 ; 177 : 81-85.
11. 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 : 25-29.
 12. 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 : 661-666.
 13. Alcantara P, Coelho C, Moreira C, Bicho M, Braz-Nogueira J. ACE polymorphism and hypertensive cardiac disease. *AJA*. 2002 ; 15(4) : 156.
 14. Miura J, Uchigata Y, Yokoyama H, Omori 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 : 41-49.
 15. 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 : 71-77.
 16. 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) : 641-644.
 17. 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) : 991-992.
 18. 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-. *JKM S*. 1997 ; 12(5) : 391-397.
 19. Wesolowska T, Jastrzebska M, Ciechanowicz A, Chelstowski 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.
 20. 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 : 679-681.
 21. Friedl W, Krempler F, Paulweber B, Pichler M, Sandhofer F. A deletion polymorphism in the angiotensin converting enzy-

- me gene is not associated with coronary heart disease in an Austrian population. *Atherosclerosis*. 1995 ; 112(2) : 137-43.
22. Winkelmann BR, Nauck M, Klein B, Russ AP, Bohm 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.
 23. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Sorensen TI, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism : 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) : 2358-2367.
 24. 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 : 95-97.
 25. 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) : 186-187.
 26. 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 : 41-46.
 27. 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 : 1315-1319.
 28. 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 : 21-24.
 29. 최윤호, 이원로. 한국인에서 ACE와 ApoE 유전자다형성의 분포 및 혈중지질에 미치는 영향. *대한노인병학회지*. 1998 ; 2(1) : 18-26.
 30. 차대룡, 권현민, 조상경, 윤종우, 조원용, 김형규. 말기 신부전 환자에서 안지오텐신 전환효소 유전자형에 대한 연구. *대한신장학회지*. 1999 ; 18(4) : 569-577.
 31. 김미경, 배장환. 한국인 성인 천식 환자에서의 증상의 중등중에 따른 안지오텐신 I 전환효소 (ACE) 유전자 다형성에 관한 연구. *천식 및 알레르기*. 2000 ; 20(3) : 509-516.
 32. 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.
33. 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 : 1122-1127.
34. 박혜원, 정해일, 최용. 안지오펜신 전환효소 유전자의 다형성이 소아의 일차성 신증후군에 미치는 영향. *대한신장학회지*. 2000 ; 19(2) : 242-248.
35. 최윤호, 이종철. 안지오펜신 전환효소 유전자 다형성(Genetic Polymorphism)과 만성 HBV 감염의 관련성. *대한소화기병학회지*. 1997 ; 29(4) : 489-496.
36. 이명목, 김효수, 송종민, 최영진, 김덕경, 손대원, 오병희, 박영배, 최윤식, 서정돈, 이영우. 한국인 허혈성 심장질환자에서의 안지오펜신 전환효소 유전자의 유전적 다형성(Genetic Polymorphism)의 양상. *대한순환기학회지*. 1996 ; 26(1) : 5-13.
37. 최용민, 최재철, 한진규, 박민규, 박건우, 이대희. 허혈성 뇌졸중 환자에서 안지오펜신(Angiotensin) 전환효소 유전자의 다형성. *대한신경과학회지*. 2000 ; 18(3) : 261-266.
38. Markus HS, Barley J, Lunt R, Bland JM, Jeffery S, Carter ND, Brown MM. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke*. 1995 ; 26(8) : 1329-1333.
39. Kario K, Kanai N, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation*. 1996 ; 93(9) : 1630-1633.
40. Doi Y, Yoshinari M, Yoshizumi H, Ibayashi S, Wakisaka M, Fujishima M. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with thrombotic brain infarction. *Atherosclerosis*. 1997 ; 132(2) : 145-150.
41. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1998 ; 64(2) : 227-230.
42. 김동환, 김철진, 김순기, 조재우, 이정청, 김형일, 고규영. 엔지오펜신 전환효소의 유전자 다형성과 고혈압성 뇌내 출혈의 관계에 대한 연구. *대한신경외과학회지*. 1998 ; 27(4) : 425-429.
43. Lin JJ, Yueh KC, Lin GY, Chang DC, Chang CY, Shieh HL, Harn HJ. Lack of association between angiotensin I-converting enzyme gene deletion polymorphism and cerebrovascular disease in Taiwanese. *J Formos Med Assoc*. 2000 ; 99(12) : 895-901.
44. Zee RY, Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH, Lindpaintner K. Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke. *Circulation*. 1999 ; 99(3) : 340-343.
45. Moliaka K, Petruk SV, Kir'ianov SA, Dzhi-

bladze AN, Chechetkin AO, Shcherbatykh TV, Rogaev EN. Association analysis of polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene in ischemic stroke. Vseros-

siiskoe Obshchestvo Nevrologov[i] Vserossiiskoe Obshchestvo Psikhiatrov. 1998 ; 98(6) : 35-37.