

ISBN 979-11-956669-2-8

대한천식알레르기학회

만성기침 진료지침

THE KOREAN ACADEMY OF ASTHMA,
ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY



대한천식알레르기학회

The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

Contents

❖ I. 지침개발과정 ❖	1
❖ II. 임상질문과 권고안 요약 ❖	7
❖ III. 만성기침의 정의와 역학 ❖	11
1. 정의	13
2. 역학	14
3. 병태생리	15
❖ IV. 만성기침 환자의 진단적 접근 ❖	19
1. 병력청취	21
2. 신체검사	22
3. 기본검사	22
❖ V. 성인 비특이적 만성기침의 경험적치료 ❖	27
1. 경구항히스타민제	29
2. 흡입형 코르티코스테로이드	30
3. 류코트리엔 수용체 길항제	33
4. 양성자펌프억제제	34
❖ VI. 소아 비특이적 만성기침의 경험적치료 ❖	41
1. 흡입형 코르티코스테로이드	43
2. 경구항히스타민제	45
3. 류코트리엔 수용체 길항제	46

대한천식알레르기학회
만성기침 진료지침

❖ VII. 감별진단을 위한 검사 ❖	49
1. 메타콜린 기관지 유발시험	52
2. 유도객담검사	53
3. 호기산화질소측정검사	54
4. 24시간 보행 식도 산도측정검사	59
5. 가슴 전산화단층촬영 및 기관지 내시경검사	60
❖ VIII. 특이적 기침의 치료 ❖	65
1. 유발요인 회피: 흡연, 안지오텐신 전환효소 억제제	67
2. 천식, 호산구기관지염에 의한 기침	68
3. 비염, 부비동염에 의한 기침	70
4. 위식도 역류질환에 의한 기침	71
5. 지속세균기관지염에 의한 기침	73
❖ IX. 원인미상 만성기침의 치료 ❖	77
1. 정의	79
2. 아편양 중추성 진해제	80
3. 중추성 신경조절제	81
4. 비약물적 치료	83
❖ X. 기침 평가도구 ❖	87
❖ I. 부록 ❖	91
1. 문헌선택과 제외기준	93
2. 근거수준과 권고등급 분류기준	94
3. 임상질문별 문헌 검색식과 문헌 선택과정	94
4. 근거표	114

I.

지침개발과정

I.

지침개발과정

1. 이해당사자의 참여

1) 자문위원회

조상현(서울의대 내과)	윤호주(한양의대 내과)	고영일(전남의대 내과)
김동영(서울의대 이비인후과)	김상현(한양의대 내과)	김창근(인제의대 소아청소년과)
김철우(인하의대 내과)	김현희(가톨릭의대 소아청소년과)	남동호(아주의대 내과)
모지훈(단국의대 이비인후과)	박용민(건국의대 소아청소년과)	손명현(연세의대 소아청소년과)
안강모(성균관의대 소아청소년과)	유광하(건국의대 내과)	이병재(성균관의대 내과)
이상표(가천의대 내과)	이소연(한림의대 소아청소년과)	이수영(아주의대 소아청소년과)
이용철(전북의대 내과)	이재서(서울의대 이비인후과),	장안수(순천향의대 내과)
장윤석(서울의대 내과)	정재원(인제의대 내과)	조유숙(울산의대 내과)
지영구(단국의대 내과)	한만용(자의대 소아청소년과)	

2) 운영위원회

김상훈(을지의대 내과)	김세훈(서울의대 내과)	송대진(고려의대 소아청소년과)
송우정(울산의대 내과)	임대현(인하의대 소아청소년과)	최선희(경희의대 소아청소년과)

3) 개발위원회

권재우(강원의대 내과)	김건우(광주기독병원 내과)	김미애(차의대 내과)
김미영(인제의대 내과)	김민혜(이화의대 내과)	김상하(연세원주의대 내과)
김상혁(서울의대 가정의학과)	김선태(가천의대 이비인후과)	김자경(강원의대 소아청소년과)
김주희(한림의대 내과)	김효빈(인제의대 소아청소년과)	박경희(연세의대 내과)
윤재균(우리들소아과)	이승은(부산의대 내과)	이영목(GF 내과)
이용주(한림의대 소아청소년과)	임경환(수도통합병원 내과)	전유훈(한림의대 소아청소년과)
조은정(부산의대 내과)	진현정(영남의대 내과)	허규영(고려의대 내과)

4) 방법론 전문가

김현정(고려의대 예방의학)

2. 지침의 개발 목적과 범위

1) 지침 개발 목적

비특이적 만성기침 환자를 진료하는 일선 의사들에게 진단과 치료에 관한 근거수준과 편익이 명백한 근거기반 권고를 제공함으로

써 진단과 경험적 치료에 있어 보다 안전하고 효과적인 의사결정을 할 수 있도록 도움을 주고자 하였다.

2) 지침 사용자

비특이적 만성기침을 진료하는 1차, 2차, 3차 의료기관 의사

3) 지침이 다루는 인구집단

다른 동반증상 없이 주로 건성기침을 보이며 가슴X선검사와 폐기능검사에서 정상소견을 보여 원인질환을 추정할 수 없는 비특이적 만성기침(성인 8주 이상, 소아 4주 이상)을 가진 소아와 성인 환자

4) 진료지침의 범위

본 진료지침은 만성기침의 역학과 진단, 치료에 대한 포괄적인 내용을 담고 있으며 비특이적 만성기침의 진단과 치료에 관한 핵심 질문과 근거중심의 권고안을 담고있다.

3. 지침 개발방법

본 진료지침은 핵심 임상질문에 대하여 체계적 문헌고찰을 통해 선별된 문헌의 질 평가와 이후 근거의 분석, 합성, 요약의 절차를 거쳐서 이 결과를 토대로 권고안을 개발하는 신규개발(De Novo) 과정을 통해 개발되었다.

1) 임상질문의 도출과 문헌검색

본 진료지침에서는 개발위원회의 논의를 거쳐 비특이적 만성기침의 진단과 치료영역에서 PICO 형식에 따른 10개의 임상질문을 도출하고, 6개의 검색원(Medline, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Koreamed)을 대상으로 문헌검색을 진행하였다. 각 실무위원회와 방법론 전문가가 최대한 문헌검색의 민감도를 높일 수 있도록 검색용어를 선정하고 검색식을 만들어 적용하였으며 출판연도와 언어의 제한은 두지 않았다.

2) 문헌선택

검색된 문헌은 각 임상질문에 따라 2명의 전문가에 의해 개별적인 선택과정을 거쳤으며 합의된 선택 및 제외기준(부록 참조)에 따라 문헌을 선택하였다. 각 전문가에 의한 문헌선택에 이견이 있는 경우에는 두 전문가의 합의과정을 거쳐 최종 대상 문헌을 선정하도록 하였다.

3) 문헌의 질 평가와 근거창출

선택된 개별 문헌의 질 평가를 위해서 무작위배정 비교임상시험에 대해서는 코크란 연합의 평가방법을 사용하였고, 코호트연구나 환자-대조군 연구에 대해서는 Newcastle-Ottawa 척도를, 진단의 정확도와 관련한 연구에 대해서는 QUADAS-2 평가도구를 사용하였다. 근거창출을 위하여 선택된 각 문헌에서 연구의 특성, 참여자의 유형, 개입과 결과변수와 그 결과를 수집하여 메타분석을 시행하였고 각 임상질문에 대한 근거의 질 평가는 GRADE 접근법을 사용하였다.

3) 권고안 도출방법

개발위원회 구성원들은 개입(또는 진단 테스트)의 바람직한 결과와 바람직하지 않은 결과 사이의 균형, 근거의 질, 환자 가치와 선호도, 타당성, 촉진요인과 장애요인을 고려하여 합의가 이루어질 때까지 직접 또는 이메일을 통해 논의를 진행하여 권고 사항의 방향과 강도를 결정하였다. 권고등급 강함(strong)은 개입에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 명백하게 클 때로 충분한 정보를 제공받은 대부분의 환자가 그 중재방법을 선택한다는 것을 의미하며 권고등급 선택적(conditional)은 개입에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 큰지 여부가 불확실한 때로 충분한 정보를 제공받은 환자가 다른 개입방법을 선택할 수 있음을 의미한다.

미한다(부록의 근거수준과 권고등급 분류기준 참조).

위원회가 작성한 권고안 초안은 자문위원회의 내부검토를 거쳐 외부검토를 위해 참석자 70% 이상의 찬성을 합의의 기준으로 공청회를 개최하여 의견을 청취하고 합의가 이루어지지 않은 임상질문에 대한 권고안에 대해서는 권고안을 조정할 수 있는 가능성에 대해 개발위원회에서 추가 논의를 거쳐 최종권고안을 결정하였다.

4. 진료지침의 간신과 방법

본 진료지침은 새로운 진단 방법 및 약제, 치료법 등에 대한 양질의 근거가 명백한 경우 새로운 권고안의 추가나 기존 권고안의 수정, 보완하는 방법으로 3~5년 주기로 개정을 계획하고 있다.

5. 지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성

- 1) 재정지원: 본 진료지침은 대한천식 알레르기학회의 지원으로 개발되었으며, 재정지원이 진료지침의 내용이나 지침개발 과정에 직접적인 혹은 잠재적인 영향을 주지 않았다.
- 2) 진료지침 개발에 참여 전 모든 구성원들의 잠재적인 이해상충 관계 유무를 확인하기 위하여 최근 2년 동안 지침개발 내용과 관련된 주제로 1,000만원 이상의 후원 혹은 사례금을 받고 자문을 한 경우, 특정기관 혹은 제약회사의 자금지원을 받아 연구를 수행한 경력이 있거나 경제적 이익에 대한 권리를 제공받는 경우가 있는지의 여부를 조사한 결과 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없었다.

6. 지침 보급계획

본 진료지침은 이용 편의성을 높이기 위해 주요 내용을 담은 요약본을 제작하여 진료시에 쉽게 사용할 수 있도록 하였으며 전체 지침과 함께 대한천식알레르기학회의 홈페이지 내 진료지침에 게시하여 만성기침을 진료하는 의사 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한, 인터넷 사용이 불편한 이용자를 위한 책자도 함께 제작하여 배포예정이다.

II.
**임상질문과
권고안 요약**

II.

임상질문과 권고안 요약

권고안	근거수준	권고등급
1. 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 경구항히스타민제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?		
성인 비특이적 만성기침 환자에서 경구항히스타민제의 경험적 사용을 권고한다.	IV	A
소아청소년 비특이적 만성 기침 환자에서 항히스타민제 경험적치료의 제한적 사용을 제안한다.	III	C
2. 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?		
성인 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용을 제안한다.	II	B
소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용을 제안한다.	IV	B
3. 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?		
성인 비특이적 만성기침 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제 경험적치료의 제한적 사용을 제안 한다.	IV	C
소아청소년 비특이적 만성기침환자에서 류코트리엔 수용체 길항제의 경험적 사용여부에 대한 권 고안은 이번 진료지침에서는 제시하지 않는다.	-	-
4. 성인 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?		
성인 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제 경험적치료의 제한적 사용을 제안한다.	II	C
5. 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 호기산화질소 측정검사는 기침형 천식 진단에 유용한가?		
성인 비특이적 만성기침 환자에서 기침형 천식 진단 목적으로 호기산화질소 측정검사 사용을 제 안한다.	II	B
소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 기침형 천식 진단 목적으로 호기산화질소 측정검사 사용 을 제안한다.	III	B
6. 천식이 배제된 성인 비특이적 만성기침 환자에서 호기산화질소 측정검사는 호산구기관지염 진단에 유용한가?		
천식이 배제된 성인 비특이적 만성기침 환자에서 호산구기관지염 배제목적으로 호기산화질소 측 정검사 사용을 제안한다.	III	B
7. 소아청소년 만성 가래기침 환자에서 항생제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?		
소아청소년 만성 가래기침 환자에서 경험적 항생제 사용을 제안한다.	III	B

8. 성인 원인미상 만성기침 환자에서 아편양 중추성 진해제 사용이 기침을 감소시키는가?

성인 원인미상 만성기침 환자에서 기침증상 조절을 위해 아편양 중추성 진해제의 사용을 제안 III B 한다.

위험 대비 이익에 대한 고려와 함께 부작용에 대한 지속적인 평가와 모니터링이 필요하며, 부작용을 최소화 할 수 있도록 저용량으로 단기간 사용할 것을 추천한다.

9. 성인 원인미상 만성기침 환자에서 중추성 신경조절제의 사용이 기침을 감소시키는가?

성인 원인미상 만성기침 환자에서 중추성 신경조절제 사용을 제안한다. II B

10. 성인 원인미상 만성기침 환자에서 비약물적 치료(다면적 기침억제행동요법)가 기침을 감소시키는가?

성인 원인미상 만성기침 환자에서 비약물적 치료인 다면적 기침억제행동요법을 제안한다. IV B

근거수준의 등급화

근거수준	정의
I	연구설계와 수행의 비뚤림* 위험이 낮은 잘 수행된 무작위임상연구(RCT)/메타분석(Meta-analysis)이거나, 연구설계와 수행의 비뚤림이 없으며, 효과의 크기#가 매우 크다고 평가되는 관찰연구로 인한 근거
II	연구설계와 수행의 비뚤림이 있는 무작위임상연구/메타분석 이거나, 연구설계와 수행의 비뚤림이 없으며, 효과의 크기가 크다고 평가되는 관찰연구로 인한 근거
III	연구설계와 수행의 비뚤림이 두 개 이상의 항목에서 제기되는 무작위 임상연구/메타분석이거나, 연구설계와 수행의 비뚤림이 없는 관찰연구로 인한 근거
IV	연구설계와 수행의 비뚤림이 있는 관찰연구나 중례보고 혹은 체계적이지 못한 관찰연구로 인한 근거

*연구설계와 수행의 비뚤림(개별 연구설계 별 비뚤림 위험, 직접성, 정밀성, 일관성, 출판편향)

#효과의 크기(효과의 크기, 용량 반응, 교란변수로 인한 효과축소)

권고강도의 등급화

권고등급	정의
A	치료나 검사의 편익이 그로인한 위험, 부담, 비용을 명백히 상회하는 경우
B	치료나 검사의 편익이 그로인한 위험, 부담, 비용을 상회하나 불확실한 경우
C	치료나 검사의 위험, 부담, 비용이 그로인한 편익을 상회하나 불확실한 경우
D	치료나 검사의 위험, 부담, 비용이 그로인한 편익을 명백히 상회하는 경우



III. 만성기침의 정의와 역학



III.

만성기침의 정의와 역학

1. 정의
2. 역학
3. 병태생리

1. 정의

- 1) 15세미만 소아청소년의 경우, 기침이 4주 이상 지속되는 경우를 만성기침으로 정의한다.
- 2) 15세 이상 소아청소년과 성인의 경우, 기침이 8주 이상 지속되는 경우를 만성기침으로 정의한다.

기침은 해로운 자극으로부터 기관지와 폐를 보호하기 위해 필수적인 신체 보호 기전이지만,¹ 동시에 환자가 의료기관을 찾는 가장 흔하고 불편한 증상이기도 하다.² 기침 환자의 진료는 ‘기침의 지속기간’에 대한 문진으로부터 시작한다. 기침의 지속기간에 따라 진단과 치료 접근법이 다르기 때문이다. 본 진료지침은 만성기침에 대한 진단 및 치료 접근법을 다룬다.

1) 만성기침

15세 미만 소아청소년에서 만성기침을 정의하는 기침의 지속기간에 대한 일치된 견해는 없으나 소아의 급성 호흡기 감염에 따른 기침의 자연경과를 토대로 4주 이상 지속되는 기침을 만성기침으로 정의하는 것이 일반적이다.^{3,4}

15세 이상 소아청소년과 성인에서 ‘만성기침’은 8주 이상 지속된 기침으로 정의한다.^{5,6} 발생 3주 이내의 급성기침은 상기도 바이러스 감염증이 주된 원인으로 자연 호전이 흔하지만, 8주 이상 지속된 기침은 자연 호전이 드물다. 이러한 기침 만성화는 특정 기저 질환(천식, 비염, 부비동염, 위식도 역류질환 등)과 밀접하게 관련되어 있으므로, 만성기침 해결을 위해서는 관련 질환을 찾아내어 적절히 치료하는 것이 중요하다. 한편, 성인에서 기침이 3~8주 지속된 경우는 아급성기침으로 정의하며, 자연적으로 호전되는 감염 후기침(postinfectious cough)이 가장 흔하고, 일부에서 천식, 부비동염 등이 관련되어 있다.⁷

2) 병적인 기침

기침은 보호 목적으로 유발되는 정상적 반사임과 동시에, 인위적으로도 유발 가능하다. 따라서, 단순히 ‘기침 유무’만으로는 정상적인 기침과 병적인 기침을 잘 구분할 수 없다. 본 진료지침에서는 환자가 불편함을 느끼는 기침을 병적인 기침으로 정의하고자 한다. 기침은 정신적, 신체적, 사회적 측면의 삶의 질에 광범위한 영향을 준다.^{8,9} 따라서 치료의 목적은 기침 자체를 안하게 하는 것이 아니라, 병적인 기침을 정상화하는 것에 있다.^{8,9} 또한 기침 호전 여부 평가 지표로는 ‘기침의 삶의 질 영향’ 설문이 유용하게 사용되고 있다.^{10,11}

하루 중 기침의 횟수가 정상과 비정상(병적) 기침을 나누는 기준이 될 수도 있겠으나 아직까지는 연구의 수준에서만 다루어져 왔다. 천식이나 폐질환이 없는 비흡연자(정상인)에서 1일간 기침의 횟수는 시간당 평균 1회 미만이며, 천식 환자에서는 시간당 4.5회, 흡연자는 1.4회 정도 하는 것으로 알려져 있다. 심한 기침 환자는 시간당 20회 정도로 기침을 한다.¹² 건강한 소아에서는 정상적으로 하루 평균 11회 정도 기침을 한다는 결과가 있다.¹³ 기침의 중증도도 정상과 비정상 기침을 나누는 잣대가 될 수 있으나, 중증도는 주

관적인 설문 척도로만 평가가 가능하다.

병적인 기침의 특성은 만성기침으로 병원을 찾는 환자의 기침 특성에서 잘 관찰된다. 이 환자들은 국내외 공통적으로 흡연력이 없는 중년 여성이 다수를 차지하며,^{14,15} 1) 발작적 기침으로 인해 상당한 삶의 질 저하를 경험하고 있고,¹¹ 2) 사소한 일상적 자극(찬 공기, 향수, 먼지, 목 이물감, 자세변화 등)에 대해 발작적으로 기침이 쏟아져 나온다고 호소한다.¹⁵⁻¹⁸ 이러한 발작적 기침은 의식적으로 억제하거나 참기 어려우며, 따라서 기침 반사의 과민성(cough reflex hypersensitivity)과 관련된 것으로 추정된다. 이러한 관점에서 유럽 등 일부 전문가 집단에서는 만성 기침을 기침 과민성 증후군(cough hypersensitivity syndrome)으로 명명하고 있다.¹⁷

4) 특이적 기침과 비특이적 기침

본 진료지침에서는 만성기침 환자에 대한 접근법을 특이적 만성기침과 비특이적 만성기침으로 구분하여 다룬다. 만성기침은 크게 동반되는 증상이나 검사 소견 상 원인질환을 어느 정도 추정할 수 있는 특이적 만성기침(specific chronic cough)과 다른 동반증상 없이 주로 건성기침을 보이며 가슴X선검사와 폐기능검사에서 정상소견을 보여 원인질환을 추정할 수 없는 비특이적 기침(nonspecific chronic cough)으로 구분할 수 있다.

2. 역학

- 1) 소아청소년 만성기침은 천식, 상기도 기침 증후군, 지속세균기관지염과 주로 관련되어 있고 연령에 따라 흔한 원인이 다르다.
- 2) 한국 성인 만성기침은 흡연상태, 비염, 부비동염, 천식, 폐질환 등과 주로 관련되어 있다.

소아청소년에서 만성기침의 유병률은 만성기침을 정의하는 기간, 동반 증상의 유무, 기침의 중증도를 객관적으로 측정할 수 있는 지표의 부재 등의 이유로 추정하기 쉽지 않으나 학령전기 소아에서는 5~7%, 연장아에서는 12~15% 정도 되는 것으로 알려져 있다.^{19,20} 기침은 11세까지는 남아에서 여아보다 더 흔하며,¹⁹ 개발도상국에서보다 선진국에서 더 흔하다.²¹

소아에서는 성인과 같은 전향적 연구결과가 적고, 대상 집단이나 의료 환경, 동반증상 여부, 비특이적 기침의 포함여부 등 여러 가지 요인에 의해 원인질환의 빈도가 다양하게 보고되고 있으나 소아에서 만성기침을 유발할 수 있는 흔한 원인은 연령에 따라 성인과는 많은 차이가 있다는 데에는 이견이 없다. 따라서, 소아에서 만성기침의 원인질환을 찾을 때 환자의 연령에 대한 고려가 필수적이다. 평균연령이 9.2세, 8.4세 소아를 대상으로 한 조사에서 상기도기침 증후군, 천식, 위식도 역류증이 만성기침의 83%, 69%를 각각 차지 하였으나 평균연령 2.6세인 영유아에서는 이들 원인으로 인한 기침은 단지 9%였다.²²⁻²⁴ 대신, 지속성세균성기관지염, 감염 후 기침, 기관지확장증이 원인의 68%였다. 이외에 기도의 선천성기형, (이물)흡인, 만성 화농성 폐질환, 심인성 기침 등이 소아 만성 기침의 원인들로 알려져 있다.

성인 지역사회 인구집단에서 만성기침 유병률은 상대적으로 연구 자료가 많은 편이나 천식이나 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 등과 달리 병적인 만성기침 객관적 진단기준이 아직 없기 때문에 자료가 아직 완전하지는 않다. 최근까지의 지역사회 역학조사에서 만성기침 유병률을 조사하기 위해 사용되어온 가장 흔한 설문인 “1년에 3개월 이상 기간 동안 거의 매일 기침을 합니까?” (기간 유병률)²⁵을 사용하였을 때, 한국 성인에서의 유병률은 3.5~4.6%로 조사되었다.^{9,26} 2010~2012년 국민건강영양조사에서 현재 기침 유무를 묻고, 기침의 지속기간 8주가 넘은 사람의 유병률을 추정한 결과는 $2.6 \pm 0.2\%$ 였으며, 고령자에서 더 높은 특징을 보였다.²⁷ 한편, 미국, 유럽, 오세아니아 등에서의 유병률은 10% 이상으로 동양인에 비해 3~4배 이상 높았다.²⁸

성인에서 만성기침의 자연사는 아직 잘 알려져 있지 않다. 만성기침 환자의 기침은 지속적으로 심하기 보다는 호전과 악화(wax and wane)가 반복되는 것으로 보인다(한국인 대상 설문연구; 미출판 자료). 진단과 치료 노력에도 지속되는 기침을 ‘원인 미상의 기침’으로 명명하는데, 외국 기침 클리닉 기반 연구에서는 약 15%의 만성기침 환자가 해당되며, 이들은 수년이 지나서도 여전히 기침으로 고통받고 있었다.²⁹ 만성기침이 중·장년 여성에서 흔한 이유도 아직 명확하지는 않지만, 여성에서 기침 반사 과민성이 높은 것과

관련된 것으로 보고되고 있다.^{15,30} 캡사이신 등 기침유발 물질로 흡입 자극을 하였을 때, 기침반응 정도가 중년 이후 여성에서 특히 증가된 특징을 보인다. 이는 만성기침 병태생리 기전에 기침 과민성의 역할을 시사한다.^{14,15} 한편, 지역사회 역학조사에서 만성기침 유병률은 남성에서 더 높으나, 이는 흡연과 관련된 현상으로 이해된다.²⁵

한국 성인 지역사회 역학조사에서 만성기침 유병률은 현재 흡연상태, 가슴X선검사 이상소견, 비염, 부비동염, 천식, 폐결핵 병력 등과 밀접히 관련되어 있다. 여기서 흡연은 기침 자극 물질로서, 흡연자의 기침은 유해물질에 대한 보호성 기침에 가깝다고 생각된다. 흡연자의 기침은 금연을 통해 호전되는 경우가 많다.^{31,32} 병원을 찾은 한국 성인 환자 가운데 흡연자와 가슴X선검사 이상자를 제외하고 관련 기저질환을 분석한 연구에서는, 알레르기비염, 부비동염, 천식, 호산구기관지염이 전체 원인의 50–90%를 차지하는 주요 기저질환으로 조사되었다(그림 1).³⁰ 서양 환자에서 기침의 주요 원인으로 알려진 위식도 역류질환의 경우,⁵ 한국 성인 환자에서는 1.7%에서만 기침의 원인이었던 것으로 조사된 바 있다.³³ 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 복용도 기침 과민성을 유도하여 만성기침의 원인으로 알려져 있다.³⁴

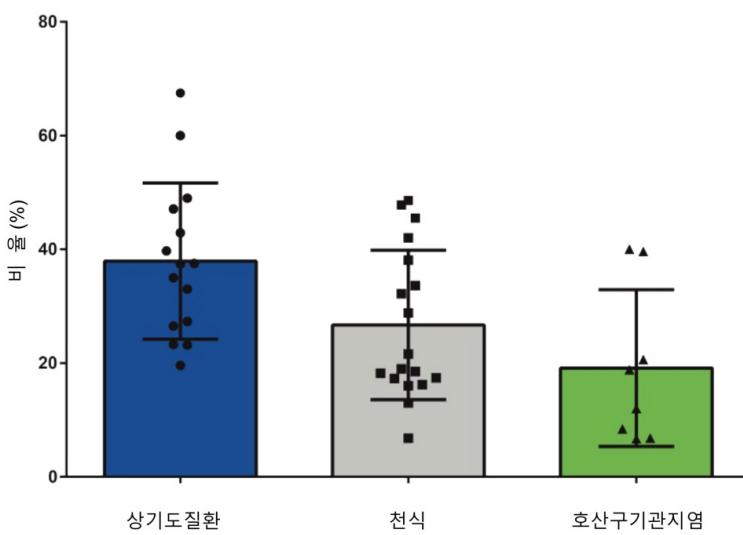


그림 1. 한국 성인 만성기침 환자의 주요 관련 질환.³⁰

3. 병태생리

기침 반사 및 과민성은 말초신경계의 미주신경(vagus nerve)과 중추신경계 회로의 상호작용에 의해 결정된다.³⁵ 미주신경 분지는 기도 점막하 조직에 풍부하게 분포하며,³⁶ 다양한 외부 자극 물질에 대해 기침 반사가 즉각 작동하도록 신호를 전달한다. 기침 반사는 크게 두 종류의 신경섬유에 의해 다른 방식으로 작동한다. 무의식 상태에서도 작동하는 보호성 기침 반사는 주로 A δ -신경섬유에 의해 매개되며, 이물질이나 위산 등 특정 자극물질이 기관지로 흡인될 때 작동한다.

한편, 기침 반사의 다른 한 축은 C-신경섬유에 의해 매개되는 것으로, 다양한 화학자극, 온도, 위산 등 다양한 자극에 대해 기침 반사가 작동된다. C-신경섬유에 의해 매개되는 기침 반사는 국소 조직 염증 자극에 의해 과민해지는 특성이 있고 신경펩티드를 합성 분비하여 국소 염증 반응에 능동적으로 관여하므로, 이러한 변화는 병적인 기침(기침 과민성)의 중요한 병태생리로 여겨진다. 염증 자극에 의해 기침 과민성이 유도되는 과정을 말초 감작(peripheral sensitization)이라고 부른다.³⁷ 천식, 호산구기관지염 등에서의 알레르기성 염증은 기침 과민성의 말초 감작을 유도하는 주요 원인이다.^{38,39} 코의 염증은 미주신경이 아닌 삼차신경(trigeminal nerve)을 주로 자극하므로 직접적으로 기침 반사를 유발하지 않는다. 하지만 코의 염증과 관련된 후비루가 인후두 감각신경을 직접 자극하거나, 삼차신경을 통해 전달되는 코의 염증 자극이 간접적으로 미주신경 기침반사 정도를 조절하는 기전으로 코의 염증이 기

침 과민성에 관여하는 것으로 여겨진다.⁴⁰

한편, 사람은 의식적으로 기침을 유발할 수도 있으며, 일정 부분 기침을 참을 수도 있다. 따라서 중추신경계의 역할도 중요할 것으로 짐작할 수 있다. 중추신경계는 말초신경계로부터 전달된 자극 신호를 종합하여 기침 반사와 행동을 결정한다. 캡사이신 등 기침 유발물질 흡입 실험에서 여성이 남성에 비해 더 많은 기침 반응을 나타내며, 이는 기능적 자기공명영상검사상 특정 대뇌피질 영역의 활성화 정도와 관련되어 보인다.¹⁴ 또한, 정상인과 환자 비교 실험에서는, 기침억제기능을 담당하는 뇌 영역의 신호강도가 특히 기침 환자에서 저하되어 있음이 관찰된다.⁴¹ 이러한 중추신경계 기능적 변화(중추 신경계 감작[central sensitization])의 병태생리는 아직 명확히 알려져 있지 않으나, 말초신경계, 면역계의 염증과 상호 관련될 것으로 추정된다. 중추신경계에 작용하는 코데인, 모르핀, 가바펜틴 등이 기침 억제 효과를 보이는 것은 중추신경계 역할을 시사하는 증거가 될 수 있다.

참고문헌

1. Brooks SM. Perspective on the human cough reflex. *Cough* 2011;7:10.
2. Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15(3):253–9.
3. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):260S–83S.
4. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. *Med J Aust* 2006;184(8):398–403.
5. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24(3):481–92.
6. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):1S–23S.
7. Kwon NH, Oh MJ, Min TH, Lee BJ, Choi DC. Causes and clinical features of subacute cough. *Chest* 2006;129(5):1142–7.
8. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158(15):1657–61.
9. Song WJ, Morice AH, Kim MH, Lee SE, Jo EJ, Lee SM, et al. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity. *PLoS One* 2013;8(10):e78081.
10. Kwon JW, Moon JY, Kim SH, Song WJ, Kim MH, Kang MG, et al. Reliability and validity of a korean version of the leicester cough questionnaire. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7(3):230–3.
11. Birring S, Prudon B, Carr A, Singh S, Morgan M, Pavord I. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58(4):339–43.
12. Yousaf N, Monteiro W, Matos S, Birring SS, Pavord ID. Cough frequency in health and disease. *Eur Respir J* 2013;41(1):241–3.
13. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child* 1996;74(6):531–4.
14. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, Birring SS, McGarvey L, Canning B, et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J* 2014;44(5):1149–55.
15. Song W-J, Kim J-Y, Jo E-J, Lee S-E, Kim M-H, Yang M-S, et al. Capsaicin cough sensitivity is related to the older female predominant feature in chronic cough patients. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6(5):401–8.
16. Matsumoto H, Tabuena RP, Niimi A, Inoue H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Cough triggers and their pathophysiology in patients with prolonged or chronic cough. *Allergology International* 2012;61(1):123–32.
17. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *European Respiratory Journal* 2014;44(5):1132–48.
18. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers. *Journal of Voice* 2011;25(5):596–601.
19. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999;149(11):1030–7.
20. Chang AB, Powell CV. Non-specific cough in children: diagnosis and treatment. *Hosp Med* 1998;59(9):680–4.

21. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Measuring persistent cough in children in epidemiological studies: development of a questionnaire and assessment of prevalence in two countries. *Chest* 1999;115(2):434–9.
22. Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, Haydel R, Jr., Saturno E, Kobernick A. Associated factors in children with chronic cough. *Chest* 2009;136(3):811–5.
23. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S, et al. Evaluation of chronic cough in children. *Chest* 2008;134(6): 1122–8.
24. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006;129(5):1132–41.
25. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kang MK, Kim JY, Kang MG, et al. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8(2):146–55.
26. Shin C, Lee S, Abbott RD, Kim JH, Lee SY, In KH, et al. Respiratory symptoms and undiagnosed airflow obstruction in middle-aged adults: the Korean Health and Genome Study. *CHEST Journal* 2004;126(4):1234–40.
27. Kang M, Song W, Chang Y, Kim S, Kim M, Chang S, et al., editors. Epidemiology of chronic cough in Korea: a nationwide database analysis (2010–2012). European Academy of Allergy Immunology; 2015: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
28. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45(5):1479–81.
29. Yousaf N, Montinero W, Birring SS, Pavord ID. The long term outcome of patients with unexplained chronic cough. *Respir Med* 2013;107(3):408–12.
30. Kang SY, Kim GW, Song WJ, Chang YS, Cho SH. Chronic cough in Korean adults: a literature review on common comorbidity. *Asia Pac Allergy* 2016;6(4):198–206.
31. Brown C, Crombie I, Smith W, Tunstall-Pedoe H. The impact of quitting smoking on symptoms of chronic bronchitis: results of the Scottish Heart Health Study. *Thorax* 1991;46(2):112–6.
32. Pisinger C, Godtfredsen NS, Jørgensen T. Smoking reduction and cessation reduce chronic cough in a general population: the Inter99 study. *The Clinical Respiratory Journal* 2008;2(1):41–6.
33. Kwon NH, Lee BJ, Choi DC. Chronic cough of unknown causes and gastroesophageal reflux disease: the incidence and treatment response. *Korean Journal of Medicine* 2005;69(5):528–35.
34. Kim YS, Park HS, Sunwoo S, Byeon JJ, Song YM, Seo HG, et al. Short-term safety and tolerability of antihypertensive agents in Korean patients: an observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9(7):603–9.
35. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2014;146(6):1633–48.
36. West PW, Canning BJ, Merlo-Pich E, Woodcock AA, Smith JA. Morphologic Characterization of Nerves in Whole-Mount Airway Biopsies. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(1):30–9.
37. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013;1(5):414–22.
38. Undem BJ, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1521–34.
39. Song W-J, Chang Y-S. Cough hypersensitivity as a neuro-immune interaction. *Clinical and Translational Allergy* 2015; 5(1):1.
40. Plevkova J, Song W-J. Chronic cough in subjects with upper airway diseases—analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pacific Allergy* 2013;3(2):127–35.
41. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax* 2016;71(4):323–9.

IV.

만성기침 환자의 진단적 접근

IV.

만성기침 환자의 진단적 접근

1. 병력청취
2. 신체검사
3. 기본검사
4. 비특이적 만성기침의 정의

- 1) 병력청취, 신체검사, 기본검사 등에서 기침 관련 질환이 추정될 경우 특이적 기침의 진단/치료로 진행한다.
- 2) 병력청취, 신체검사, 기본검사 등에서 기침 관련 질환이 추정되지 않는 경우 '비특이적 만성기침'은 제 V~VI장 경험적 치료 및 VII장 경험적치료 실패 시 추가검사를 진행한다.

1. 병력청취

만성기침 환자에 대한 병력청취를 할 때에는 우선 기침 증상의 특성, 동반 증상, 기저질환 병력을 문진한다. 그리고 기침으로 인한 불편함(삶의 질 영향)에 대해 파악한다.

1) 기침 특성에 대한 문진

우선, 기침의 발생시점, 지속기간, 객담 동반 여부, 일중 변동, 악화요인 등에 대해 문진하여 환자가 호소하는 기침 문제를 구체적으로 파악하여 기록한다. 이러한 병력 청취만으로는 주요 원인질환을 명확히 감별지는 못하지만,¹ 환자의 기침 문제를 이해하는데 필요하다. 또한, 일부 기침 발생시점 정보는 원인 감별과 치료 방향 설정에 도움이 된다(약물복용력, 이물질 흡인, 감염병 등). 약물 복용력 가운데에서는 특히 고혈압 치료 목적으로 사용되는 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEi) 사용 여부를 확인하도록 한다. ACEi는 기침 반사 항진 효과가 있기 때문이다.² 흡연력 정보도 중요한데, 직접 흡연(또는 간접흡연 노출)을 줄이고 나면 기침이 자연 호전될 수 있기 때문이다.^{3~5} 한편, 기침이 객담을 동반할 경우, 객담의 양상에 대해 문진하고 감염이나 악성질환 가능성을 함께 고려하도록 한다.

일반적으로 기침은 수면 중에 횟수가 크게 줄어드는 일중변동 특징을 보이나, 밤 중에 기침이 악화된다고 할 경우에는 천식 관련성을 의심해볼 수 있다.⁶ 기침을 유발하는 흔한 요인은 찬 공기, 향수, 먼지, 밀폐공간 노출이나 자세 변화, 발성, 식사, 운동 등이 알려져 있다.^{7~9} 목 이물감이나 가려움 직후 기침이 유발된다는 환자도 흔하다. 이러한 유발 요인의 종류는 환자마다 개인 차이가 있는데, 그 차이의 임상적 의미는 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 한편, 역류성 기침 환자에서는 발성 또는 식사 후에 기침이 악화되는 경우가 많다는 보고가 있다(75~90%).¹⁰

2) 동반증상에 대한 문진

쌕쌕거림(천명음), 가슴 답답함, 또는 숨찬 증상을 함께 호소한다면 천식과 관련된 기침 가능성을 우선적으로 추정해본다. 단, 기침형 천식(cough variant asthma) 또는 호산구기관지염(eosinophilic bronchitis)에서는 다른 호흡기 증상 없이 기침만을 호소하므로 검사와 치료 선택에 주의를 요한다. 콧물, 코막힘, 재채기, 후비루(콧물이 목 뒤로 넘어가는 느낌) 등 증상을 함께 호소한다면 비

염이나 부비동염과 관련된 기침일 가능성이 있다. 속쓰림이나 역류 증상을 호소할 경우 위산역류와 관련된 기침일 가능성이 있다. 다만, 이러한 동반 증상들의 진단적 가치는 명확하지 않으므로 감별진단과 치료 방향 설정에 크게 의존하지는 않도록 한다.

3) 기지질환

과거 알레르기, 호흡기 질환 병력에 대해 자세히 문진하도록 한다. 아토피나 알레르기 비염, 부비동염, 천식 병력이 있다면 상기도 또는 하기도 알레르기 질환과 관련된 기침을 우선적으로 의심해볼 수 있다. 흡연력, 기관지질환, 또는 폐질환 병력이 있다면 기관지 염이나 폐실질 질환을 우선 의심하도록 한다. 위식도 질환, 또는 비만 병력이 있다면 역류성 기침을 의심해볼 수 있다.

4) 기침 영향

만성 기침 환자는 기침 자체로 인해 많은 정신적, 신체적, 사회적 불편함을 경험하고 있다.^{11,12} 따라서 이러한 문제를 자세히 청취하는 것은 환자를 이해하고, 추가적인 치료적 도움을 줄 수 있다. 기침의 삶의 질을 평가하는 여러가지 설문 도구가 개발되어 있으며, 현재 성인 환자 평가용으로 한글로 번역되어 검증된 것으로는 레스터 기침 설문지(Leicester Cough Questionnaire, LCQ)가 있다.¹³

2. 신체검사

신체검사는 코부터 가슴에 이르기까지 기도가 분포하는 전 부분에 걸쳐 자세히 포괄적으로 시행하도록 한다. 비강 검진시에는 부비동염 소견인 코 비갑개 점막의 부종과 비용종(nasal polyp) 여부를 관찰하도록 한다. 코 점막이 창백할 경우 알레르기 비염 가능성도 고려한다. 인후부 검진시에는 점막의 후비루와 조약돌 모양(cobblestone appearance) 여부를 관찰한다. 가슴 청진시에는 특히 천명음(wheezing, stridor)과 수포음(rhonchi) 여부에 대해 유의해서 청진을 시행하는 것이 좋다. 일부 환자에서는 외이도의 물리적 자극으로 기침이 유발될 수 있으므로(아놀드 신경 기침 반사; Arnold's nerve cough reflex), 외이도 질환 및 과민성에 대한 신체검사도 시행한다.¹⁴

3. 기본검사

1) 가슴 X선검사

모든 만성기침 신환에서 가슴 X선검사가 권장된다. 한국 성인 대상 국민건강영양조사 2010–2012년 자료 분석 결과, 현재 만성기침을 호소하는 사람은 기침이 없는 사람에 비해 2배 가량 가슴X선검사 이상 소견이 있었다(18.7% vs. 9.2%).¹⁵ 영연방의 한 호흡기 클리닉 방문 만성기침 환자 대상 연구에서는 약 31% 환자에서 기침과 관련된 가슴X선검사 이상이 관찰되었다.¹⁶ 만성기침 발생 전 가슴X선검사 결과가 있는 경우에는 전후 차이를 비교해야 한다.

2) 폐기능 검사

폐기능 검사는 천식, 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 등 폐쇄성 기도질환 가능성에 대한 정보를 제공한다. 폐쇄성 소견이 관찰될 경우, 기관지확장제인 살부타몰 등을 흡입한 후 FEV1 호흡 여부를 평가함으로써 천식 가능성은 더욱 타진해볼 수 있다. 한편, 폐기능 검사 결과 정상 소견을 보이더라도 기침형 천식 가능성이 배제되지는 않으며, 천식 배제를 위해서는 메타콜린 기관지 유발시험 등이 추가로 요구된다.

4. 비특이적 만성기침의 정의

이상의 병력청취, 신체검사, 기본검사 항목에서 특이 소견이 관찰되지 않는 경우를 비특이적 만성기침으로 명명한다(표 1). 2, 3차 의료기관을 찾는 만성기침 환자에서 흔하다. 비특이적 만성기침 환자에 해당될 경우, 제 3장과 4장의 경험적 치료와 추가적인 진단 검사 단계로 순차적으로 진행하도록 한다(그림 2).

표 1. 비특이적 만성기침의 정의

만성기침(소아청소년 4주 이상 지속된 기침/성인 8주 이상 지속된 기침)
현재 안지오텐신 전환효소 억제제 복용 없음
현재(직/간접) 흡연 노출 없음
천명(쌕쌕거림), 가슴 답답함, 호흡곤란 없음
콧물, 코막힘, 재채기, 후비루, 외이도 이상소견 없음
속쓰림, 역류증상 없음
과거력상 천식, 비염, 부비동염, 아토피, 위식도역류질환, 기관지질환, 폐질환 병력 없음
신체검사상 천명음, 수포음, 후비루, 조약돌 모양 없음
가슴 X선검사 정상
기본 폐기능검사 정상

만성기침을 보이는 소아청소년 환자를 관리하는데 있어서는 우선 원인질환에 대한 정확한 진단과 그에 따른 치료를 제공하는 것이 중요하다. 전형적인 천식이 원인인 경우를 제외하고 특이적 기침을 보이는 환자는 그 원인질환을 밝히기 위한 추가적인 검사가 필요하다. 비특이적 기침은 대부분 심각한 질환이 원인이 되는 경우는 드물고 특별한 치료없이 자연소실 되는 경우가 많다. 하지만 비특이적 기침이라 할지라도 기침양상의 변화와 특이적 기침 발현여부에 대한 정기적인 평가가 이루어져야 한다. 따라서 만성기침 환자의 초기평가는 특정 원인질환을 시사하는 소견을 찾아내는 것에서부터 시작된다. 특히, 신생아시기부터 시작된 기침, 갑자기 시작된 기침, 지속되는 습성기침, 야간 발한 및 제중 감소가 동반되는 기침, 점차 악화되는 기침에 대해서는 원인질환에 대한 조사가 반드시 필요하다. 이를 위해서 모든 만성기침을 보이는 소아청소년 환자에서 자세한 병력청취와 진찰은 필수적이며 대부분의 환자에서 가슴X선검사와 가능한 연령에서는 폐기능검사를 시행하는 것이 권장된다.

1) 병력청취

우선 기침에 대한 자세한 병력청취를 통해 특정 질환과 연관이 있는 기침인지 파악하는 것이 중요하다. 일반적으로 기침은 시작시기(신생아기, 영아기, 소아기), 가래 동반여부(습성기침, 건성기침), 기침양상(발작성, 혹은 단속성 등), 시기(지속성, 간헐성, 야간 혹은 기상 시), 유발인자(운동, 찬 공기, 수유 등), 완화인자(기관지확장제, 항생제 등), 동반증상(천명, 호흡곤란 등)에 의해 특징지워질 수 있다.

2) 신체검사

만성기침을 보이는 모든 소아청소년 환자는 전반적인 건강상태, 성장발달, 영양상태를 포함한 면밀한 진찰이 필요하다. 환자의 자발적인 기침소리를 듣는 것이 도움이 될 수 있으며 자발적인 기침을 듣기 어려울 때는 기침을 해 보도록 요청하고 들어볼 수도 있다. 성장발달이 비정상적이고 이것이 기침과 연관이 있다면 만성 감염이나 호흡운동에 많은 에너지를 소모하는 것이 원인일 수 있다. 활력징후와 호흡곤란의 정도는 기저질환의 급성 악화나 중증도를 반영하는 것이고 곤봉지(digital clubbing)는 만성 화농성 폐질환, 혹은 건성기침일 경우는 간질성 폐질환에서 볼 수 있다. 흉곽의 변형은 만성경과를 반영하는 것으로 특히 만성기침을 보이는 환자에서 새가슴(pectus carinatum)은 만성 소기도 폐쇄질환과 연관이 있을 수 있다. 가슴 청진으로 기침의 원인이 이물흡인과 같은 국소적인 병변인지 양폐야에 걸친 전반적인 병변인지 구분할 수 있고 비정상적인 호흡음이나 좌우 비대칭인 청진소견을 보인다면 원인 질환을 밝히기 위한 추가적인 진단검사가 필요하다. 이비인후과적 진찰(귀, 코, 인후부의 진찰) 역시 필수적이다. 외이도와 고막 근처의 이물이나 귀지는 미주신경을 자극하여 만성기침을 유발할 수 있다. 알레르기비염은 천식과 같은 하기도 염증의 단서가 되고 인후부 진찰에서 이물이나 후비루가 관찰될 수 있다. 영아기에는 폐부종을 동반한 올혈성 심부전이 기침의 원인이 될 수 있다.

3) 기본검사

(1) 가슴 X선검사

병력이나 진찰을 통해 천식이나 알레르기비염 혹은 가벼운 특정 질환이 명확하게 진단되는 경우를 제외하고 만성기침을 보이는 소아환자의 대부분에서 가슴 X선검사는 폐의 전반적인 상태나 추가적인 진단검사의 필요여부에 대한 중요한 정보를 제공해 줄 수 있다. 하지만 가슴 X선검사 소견이 정상이라 할지라도 기관지확장증과 같은 기저 질환을 배제할 수는 없으며 추가적인 영상의학적 검사가 필요할 수 있다.

(2) 폐기능검사

폐기능검사는 폐용적과 기도 내경에 대한 전반적인 평가에 중요한 정보를 제공해 줄 수 있기 때문에 만성기침을 보이는 소아 중에서 검사가 가능한 연령(일반적으로 5~6세 이상)에서는 시행하여 평가해 보는 것이 좋다.

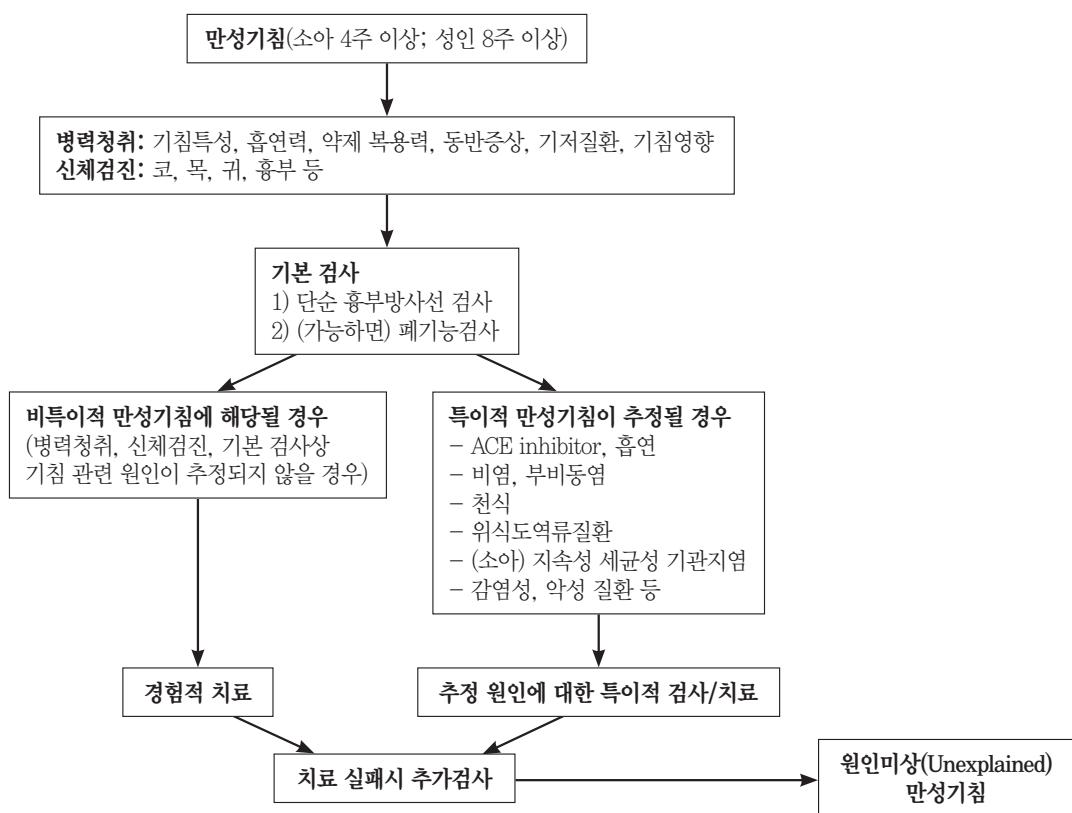


그림 2. 만성기침 환자 초기 평가 및 접근법.

참고문헌

1. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Archives of Internal Medicine* 1996;156(9):997–1003.
2. Morice AH, Lowry R, Brown MJ, Higenbottam T. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987;2(8568):1116–8.
3. Brown C, Crombie I, Smith W, Tunstall-Pedoe H. The impact of quitting smoking on symptoms of chronic bronchitis: results of the Scottish Heart Health Study. *Thorax* 1991;46(2):112–6.
4. Brand PL, Duiverman EJ. Coughing and wheezing children: improvement after parents stop smoking. *Nederlands*

- Tijdschrift Voor Geneeskunde 1998;142(15):825–7.
5. Pisinger C, Godtfredsen NS, Jørgensen T. Smoking reduction and cessation reduce chronic cough in a general population: the Inter99 study. *The Clinical Respiratory Journal* 2008;2(1):41–6.
 6. Song WJ, Morice AH, Kim MH, Lee SE, Jo EJ, Lee SM, et al. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity. *PLoS One* 2013;8(10):e78081.
 7. Song W-J, Kim J-Y, Jo E-J, Lee S-E, Kim M-H, Yang M-S, et al. Capsaicin cough sensitivity is related to the older female predominant feature in chronic cough patients. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6(5):401–8.
 8. Matsumoto H, Tabuena RP, Niimi A, Inoue H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Cough triggers and their pathophysiology in patients with prolonged or chronic cough. *Allergology International* 2012;61(1):123–32.
 9. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers. *Journal of Voice* 2011;25(5):596–601.
 10. Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respiratory Medicine* 2007;101(2):345–8.
 11. Birring S, Prudon B, Carr A, Singh S, Morgan M, Pavord I. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58(4):339–43.
 12. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Archives of Internal Medicine* 1998;158(15):1657–61.
 13. Kwon JW, Moon JY, Kim SH, Song WJ, Kim MH, Kang MG, et al. Reliability and validity of a korean version of the leicester cough questionnaire. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7(3):230–3.
 14. Ryan NM, Gibson PG, Birring SS, Arnold's nerve cough reflex: evidence for chronic cough as a sensory vagal neuropathy. *Journal of Thoracic Disease* 2014;6(Suppl 7):S748.
 15. Kang M, Song W, Chang Y, Kim S, Kim M, Chang S, et al., editors. *Epidemiology of chronic cough in Korea: a nationwide database analysis (2010–2012)*. ALLERGY; 2015: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
 16. McGarvey L, Heaney L, MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *International Journal of Clinical Practice* 1997;52(3):158–61.

V.

성인 비특이적
만성기침의
경험적치료

V.

성인 비특이적 만성기침의 경험적치료

1. 경구항히스타민제
2. 흡입형 코르티코스테로이드
3. 류코트리엔 수용체 길항제
4. 양성자펌프억제제

1. 경구항히스타민제(histamine receptor-1 antagonist, H1RA)

임상질문(PICO)

성인 비특이적 만성기침 환자에서 경구항히스타민제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 성인 비특이적 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 경구항히스타민제 사용

비교대상(COMPARISON): 경구항히스타민제를 사용하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침 감소

권고안

성인 비특이적 만성기침 환자에서 경구항히스타민제의 경험적 사용을 권고한다. (근거수준: IV, 권고등급: A)

1) 배경

한국 성인 만성기침 환자에서 알레르기 비염, 부비동염 등 상기도 질환은 가장 흔하게 관찰되는 동반 질환으로, 코 분비물을 줄이고 알레르기 염증을 감소시키는 경구항히스타민제 사용이 우선적으로 고려될 수 있다.

항히스타민제의 진해 효과에 대한 연구는 주로 급성 상기도 감염에 의한 기침에서 이루어졌고, 비충혈제거제나 코데인 복합제제의 효과를 확인한 경우가 대부분이었다. 급성 기침의 치료에 진정 작용이 있는 1세대 H1 항히스타민제를 사용하는 것은 기침을 억제시키기지만 졸림의 부작용이 있어 약간 기침의 치료에 좀 더 적합하다.¹ 미국 ACCP 가이드라인에서는 상기도기침증후군 치료에 일차적으로 1세대 항히스타민제/비충혈제거제를 사용해 볼 것을 권고하고 있고, 영국 가이드라인에서는 권고하지 않고 있다. 2세대 항히스타민제는 기침의 치료 효과에 대해서 상충되는 증거들이 존재한다.¹⁻⁴ 이렇게 임상 근거와 진료지침 간 편차가 있는 이유는 상기도 질환의 범위가 다양하며, 객관적인 검사로 엄격히 진단되기 보다는 증상과 간단한 검사 소견을 기반으로 내려지는 임상적 진단인 경우가 많기 때문으로 생각된다.

한편, 항히스타민제가 직접적인 기침 억제 효과가 있을 가능성도 제시되어 왔다. 특발성 만성기침에서는 기침 반사가 항진되어 있고,⁵ 립프구 기도 염증이 존재하며,⁶⁻⁹ 기관지폐포세척술 검사에서 비만 세포가 증가되어 있다는 보고가 있다.^{10,11} 또한 기침 매개물질인 히스타민이나, 프로스타글란딘(PG)D2, PGE2가 객담에서 증가한다는 보고도 있다.¹² 따라서 항히스타민제가 특발성 만성기침의

치료에 도움이 될 수 있다고 추정할 수 있지만 아쉽게도 특발성 만성기침만을 대상으로 항히스타민제의 치료 효과를 본 연구는 매우 적다. 1세대 항히스타민제의 히스타민 외 경로에 대한 작용(항콜린성 효과)과 관련된 기침 억제 효과도 이론적으로는 가능하지만, 임상 근거는 아직 명확하지 않다.

2) 문헌검색 및 분석결과

성인 만성기침 환자를 대상으로 한 항히스타민제 연구는 총 3편이 있었다. 초록을 통해 결과 확인은 가능하나 일본어로 본문이 작성된 논문이 있었고,¹³ 각 연구마다 기침 감소를 보는 기준이 달라 메타분석을 시행하지 못하여 각각의 결과를 아래에 기술하였다.

Lilienfield 등은 기관지염과 관련된 만성기침 환자 14명에서 디펜히드라민(diphenhydramine) 25 mg과 50 mg을 각각 4시간마다 4회 투약하며 총 16시간 동안 기침 횟수를 측정하였다. 그 결과 두 군 모두에서 위약군에 비해 의미있는 기침 횟수 감소를 보고하였다(위약군 240회, 25 mg군 176회, 50 mg군 164회). 가장 흔한 이상반응은 졸립이었고(위약군 2명, 25 mg군 4명, 50 mg군 6명) 주로 50 mg 용량에서 나타났다. 그 이외에 변비나 약간의 가슴 답답함, 입마름을 호소하는 환자들이 있었다.¹⁴ Tanaka 등은 천식이 없고 8주 이상 지속된 기침을 하는 환자 7명을 대상으로 로라타딘 투약 1시간 전후 기침 횟수를 비교하였다. 증류수 흡입 후 기침하는 횟수를 측정하였고, Loratadine 투약 후 기침 횟수가 유의하게 감소함을 확인하였다.³ Fujimori 등은 상기도 감염 후 3주 이상 기침을 지속하는 감염후 기침(post-infectious cough)환자 20명을 대상으로 일주일 간 진해제(dextromethorphan) 단독 투약군과 진해제와 항히스타민제(dextromethorphan과 oxatomide)를 함께 투약한 환자들 간의 기침 중증도를 비교하였다. 그 결과 Dextromethorphan군에서는 11%, Dextromethorphan/Oxatomide군에서는 64%의 기침 호전이 있었고, 통계적으로 유의하게 Oxatomide를 추가한 군에서 기침이 더 호전된 것을 확인하였다.¹³

항히스타민제의 부작용은 졸음, 운동 장애, 어지러움, 입마름, 시야 흐림, 배뇨 장애, 변비가 있다. 특히 배뇨 장애나 좁은앞방각 녹내장의 악화를 가져올 수 있다. 하지만 부작용의 위해가 비교적 적고 약물 용량 감량이나 중단 시 쉽게 회복되는 특징이 있다. 또한 쉽게 처방할 수 있으며, 비용이 적은 장점이 있다.

3) 결론

성인 비특이적 만성기침에서 항히스타민제 치료 효과를 확인한 연구는 많지 않다. 하지만 한국 성인에서 상기도 질환과 관련된 만성기침이 흔하며, 항히스타민제의 위해가 비교적 적은데다, 소수이지만 출판된 연구논문들에서 기침 치료의 호전이 확인된 점에서 성인 비특이적 만성기침 환자에서 기침 감소를 위해 항히스타민제의 경험적 사용을 권고한다.

2. 흡입형 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)

임상질문 (PICO)

성인의 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 성인 비특이적 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 흡입형 코르티코스테로이드 사용

비교대상(COMPARISON): 흡입형 코르티코스테로이드를 사용하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침의 호전

권고안

성인 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용을 제안한다. (근거수준: II, 권고등급: B)

1) 배경

한국 성인에서 호산구기관지염과 기침형 천식은 만성기침의 흔한 원인 질환이며, 흡입형 코르티코스테로이드 치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁷ 그러나 이러한 진단이 내려지기 전의 비특이적 만성기침 환자에게 흡입형 코르티코스테로이드를 경험적으로 투약하였을 때 기침에 효과가 있는지에 대한 근거는 부족하다.¹⁸ 이에 만성기침 환자를 대상으로 병력 청취, 신체검사, 가슴 X선 촬영 및 단순 폐기능검사 등 1차 진료에서 시행 가능한 검사로 특정 질환을 진단할 수 없는 비특이적 만성기침 환자를 대상으로 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 치료가 기침 호전에 효과가 있는지 확인하기 위해 관련 문헌을 검색하였다.

2) 문헌 검색 및 분석 결과

기침과 흡입형 코르티코스테로이드로 검색된 문헌 총 7,122편 중 8주 이상 기침한 성인 환자를 대상으로 흡입형 코르티코스테로이드 투약이 기침에 효과가 있는지를 비교한 환자-대조군 연구는 총 3편이었다.¹⁹⁻²¹ 이중 동일한 기침의 호전 지표를 확인하기 어려운 한편을 제외하고 최종적으로 2개의 환자-대조군 연구를 메타분석 하였다.^{20,21}

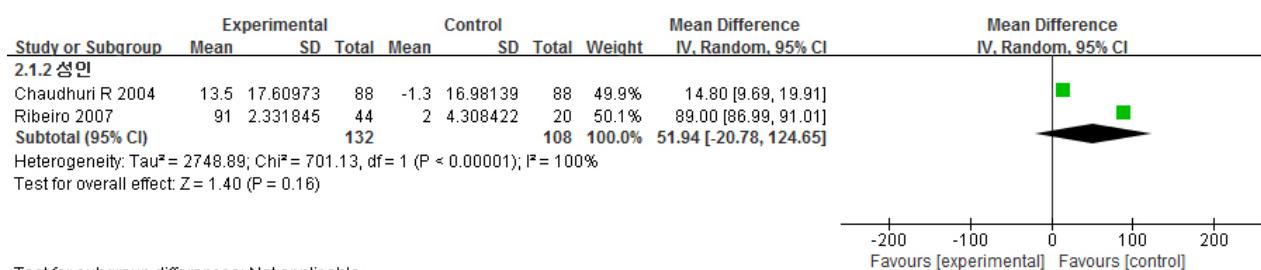


그림 3. Forest plot: 시각아날로그척도의 변화.

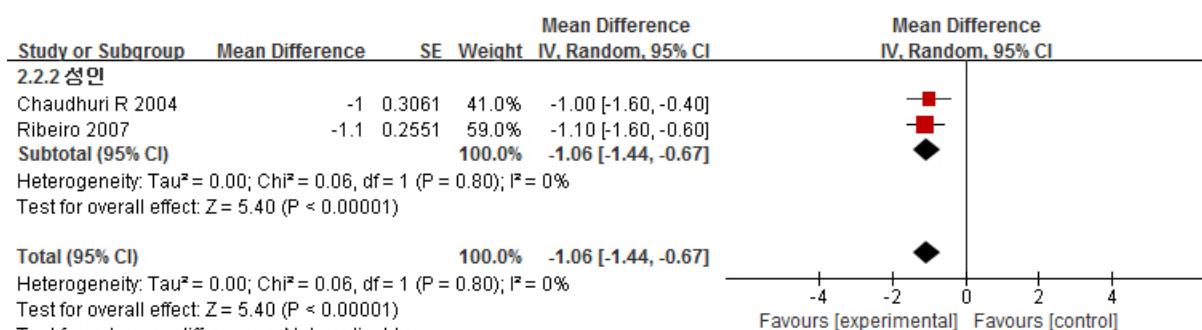


그림 4. Forest plot: 흡입형 코르티코스테로이드와 위약 사용 전후 시각아날로그척도 차이비교.

메타분석 결과, 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드를 투여한 후 시각아날로그척도(Visual analogue scale, VAS)로 측정된 기침의 중증도 지표의 변화는 위약 대비 유의한 개선 효과를 보이지 않았다(Std. Mean Difference 51.94, 95% CI -20.78, 124.65, $p=0.16$, $I^2=100\%$) (그림 3). 그러나 흡입형 코르티코스테로이드 투약 전후의 기침 중증도 지표 변화의 차이는 위약 대비 유의한 개선 효과를 보였다(Std. Mean Difference -1.06, 95% CI -1.44, -0.67, $p<0.00001$, $I^2=0\%$) (그림 4).

2004년 Chaudhuri 등이 발표한 논문에서는 성인의 비특이적 만성기침에서는 단기간 동안 고용량 흡입형 코르티코스테로이드(플루티카손 500 μ g 하루 2회)를 2주간 투약하였을 때 기침 증상 VAS 점수가 유의하게 개선되는 효과를 보였다.²⁰ 대상군은 병력 청취, 신체 검진, 가슴 X선 촬영 및 폐기능 검사에서 이상 소견 없이 1년 이상 지속된 만성기침을 호소하는 성인 환자였으며, 안지오텐신전환효소억제제 복용력, 3주 이내 스테로이드 사용력 및 6주 이내 상기도 감염력이 없는 사람들로 모집되었다. 위약군과 플루티카손 투약군으로 나누어 2주 간 투약한 뒤 2주간의 약효세척(wash out) 단계를 거쳐 교차 투약 후 기침 증상 VAS 점수의 차이를 비교하였다. 총 88명의 환자가 연구를 완료하였고, 플루티카손 투약 전 후의 평균 점수는 유의한 차이를 보였으나($P<0.0001$), 위약 투약 전

후의 평균 점수는 차이를 보이지 않았다($P=0.596$). 그리고 플루티카손을 투약 전후의 점수 차이는 위약 투약 전후의 점수 차이와 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다(Difference of difference, 1.0; 95% CI, 0.4–1.5; $P<0.001$). 그러나 그 차이가 크지 않았기 때문에 효과가 있는 하위그룹에 대한 선택적인 투약이 필요할 것으로 주장하였으며, 흡입형 코르티코스테로이드의 반응을 예측할 수 있는 지표로 호기산화질소농도, 객담내 호산구 분율, 객담내 호산구 양이온 단백(eosinophilic cationic protein), 시스테인 류코트리エン(cysteinyl leukotrienes) 및 총 면역글로불린 E를 제시하였다. 이들 지표 가운데 특히, 호기산화질소농도가 치료반응성과 상관도가 높았다. 이는 비특이적 만성기침 환자 가운데 천식 또는 호산구기관지염 등 Th2 면역반응이 매개된 질환을 갖고 있는 경우에 흡입형 스테로이드 치료효과가 우수하다는 점을 다시 한번 시사하고 있다.

2007 Ribeiro M 등의 연구에서도 고용량 흡입형 코르티코스테로이드(bclomethasone 500 μg 하루 3회)를 2 주간 투약하였을 때 기침 증상 VAS 점수와 증상 일기(symptom diaries) 점수가 유의하게 호전되는 효과를 보였다.²¹ 8주 이상 기침한 18–70세 성인을 대상으로 병력 청취 상 위식도역류염, 최근 호흡기감염, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 만성부비동염(후비루증후군) 진단 병력이 없는 환자 중 신체검사 및 가슴 X선 촬영, 단순 부비동 촬영 및 폐기능 검사에서 이상 소견이 없는 환자를 모집하였다. 피부반응검사와 기관지유발검사를 시행하였고, 흡입형 코르티코스테로이드 투약군(44명)과 위약군(20명)으로 무작위 배정되었으며, 두 군 간 상기 검사 결과 양성율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 이들은 기침 VAS 점수와 증상 일기(기침 빈도, 중증도 및 기간, 수면 방해 정도. 각 항목 0–4점)를 작성하였고, 2주간의 투약 기간 종료 후 이 점수를 비교하였다. 기침 VAS 점수 75% 이상 호전되고, 증상 일기 각 항목이 2점 이상 호전된 경우를 완전 관해로 보았을 때 흡입형 코르티코스테로이드 투약군에서는 44명 2중 36명(82%)이, 위약군에서는 20명 중 3명(15%)에서 기침이 소실되었다. 주요 이상반응은 없었고, 흡입형 코르티코스테로이드 투약군 중 2명에서 목 통증을 호소하였다. 흡입형 코르티코스테로이드 투약군에서는 치료 전후 VAS는 94점(87–100)에서 3점(0–10)으로, 증상 일기는 3점(0–4)에서 0±1점으로 호전되었다. 반면 위약군에서는 각각 93점(85–100)에서 91점(76–100)으로, 3점(0–4)에서 3±1점으로 큰 차이를 보이지 않았다. VAS의 변화와 증상 일기 점수 모두 위약군과 비교하여 흡입형 코르티코스테로이드 투약군에서 유의하게 호전된 것으로 분석되었다(증상 점수: difference of difference, 1.1; 95% confidence interval, 0.6–1.8; $P<0.01$; 시각각도: difference of difference, 1.0; 95% confidence interval, 0.4–1.5; $P<0.002$). 한편, 이 연구에서는 천식 진단 병력이 있는 환자를 배제하였으나, 메타콜린 유발시험 검사상 실제 양성 반응(PD20<8 mg/mL)을 보인 사람이 50%였다. 이러한 결과는, 비특이적 만성기침에서도 천식 또는 기도과민성을 동반한 기침이 혼할 수 있고, 천식 유병률이 높은 환자군에서는 흡입형 스테로이드 경험적 치료가 본 연구처럼 효과적일 가능성을 시사한다. 한편, Pizzichini 등이 메타콜린 유발시험을 통해 천식을 적극적으로 배제한 만성기침 환자 대상 연구에서는, 유도객담 호산구증이 없는 환자에서는 흡입형 스테로이드가 위약에 비해 효과적이지 않았다.¹⁹ Ryttilä 등이 시행한 연구에서도, 기침, 가래, 가슴 답답함, 호흡곤란, 짹쌕거림 또는 운동 후 기침/짬쌕거림과 같이 천식을 의심할 만한 증상을 가지고 있지만, 천식의 진단 기준에는 맞지 않는 144명의 환자(12–65세)에서 8주간 흡입형 스테로이드(모메타손 400 μg 하루 1회)가 위약에 비해 전체 증상 점수와 짹쌕거림에는 효과가 있었으나 기침 점수에 있어서는 뚜렷한 효과를 보이지 않았다.²²

위약 대비 임상시험이나 관찰연구였기 때문에 메타분석에는 포함되지 않았으나, 국내 만성기침 환자를 대상으로 진행한 흡입 코르티코스테로이드의 효과에 대한 연구에서는 단기간의 흡입형 스테로이드제의 경험적 투약이 비교적 효과적이거나 이상반응 빈도를 줄일 있음을 보여주었다.^{23,24} 2006년 발표된 국내 연구는 8주 이상 기침, 기도 감염 증상이 없던 경우는 3주 이상 기침을 한 16–70세 환자를 대상으로 진행되었다.²³ 병력 청취, 신체검사, 가슴 X선 촬영 및 단순폐기능검사에서 진단되지 않은 환자를 연구에 포함하였으나 흡연 여부는 고려하지 않았다. 10일 간 모든 환자에게 부데소나이드 400 μg 하루 2회의 고용량 흡입형 코르티코스테로이드를 투약하였고, 총 69명의 환자 중 79.7%가 증상의 호전(증상 점수 10–19점(0–100점) 이상 호전되고 ‘약간 좋아짐’ 이상으로 자가 평가한 경우)을 보였다. 기본검사만으로 진단이 되지 않는 환자에서 단기간 흡입형 스테로이드를 투약하는 것이 치료에 도움이 될 수 있다는 의견을 제시하였다. 2009년 발표된 국내 연구에서는 3주 이상 기침 환자 중 병력 청취, 신체검사, 가슴 X선 촬영, 단순 부비동 촬영, 유도 객담, 단순폐기능검사 및 메타콜린기관지유발검사로 진단이 내려지지 않은 18세 이상의 환자를 대상으로, 2주 동안 플루티카손 250 μg 하루 2회의 중간용량 흡입형 코르티코스테로이드를 투약한 군(34명)과 진해제 조합(코데인(codein)+레보드로프로피진(levodropopropazine))을 투약한 군(35명)에서의 기침 호전 효과를 비교하였다.²⁴ 잔여 기침 분율과 치료반응군의 비율은 두 군 간 큰 차이가 없었는데, 호산구기관지염 소견이 없는 경우라 하더라도 스테로이드 치료에 반응을 보이는 것은 기도 염증이 만성

특별성 기침 병인의 일부이기 때문일 것이라는 의견을 제시하였다. 아울러 각 군에서 조사된 약물 이상반응의 빈도가 플루티카손 투약군에서 유의하게 낮았기 때문에($p<0.001$) 흡입형 코르티코스테로이드의 단기간 투약이 만성 특발성 기침 환자의 치료 방법으로 고려될 수 있다고 주장하였다.

한편, 천식과 호산구기관지염 없이 기침 과민성이 있는 아토피성 기침 환자군을 대상으로 흡입형 스테로이드제 치료효과가 있다는 문헌보고도 있다. 이는 스테로이드제의 직접적인 기침 억제 효과 가능성을 시사할 수 있고, 또는 메타콜린검사, 유도객담검사, 호기산화질소측정검사 등으로 진단되지 않는 스테로이드 반응성 기침 존재 가능성을 시사할 수 있다. 하지만 위약대비 임상시험 결과가 없으므로 현 시점에서는 결론을 내릴 수 없다.

3) 결론

한국 성인 비특이적 만성기침 환자에서 천식과 호산구기관지염의 상대적으로 높은 유병률과 이들 환자에서의 흡입형 코르티코스테로이드의 우수한 치료효과에 기반하여 경험적 사용을 제안한다. 다만, 고용량 투약에 의한 잠재적 위해에 대한 고려가 필요하다. 대부분 문제가 없지만, 고용량의 흡입형 스테로이드를 장기간 사용하였을 때, 쉽게 명이 들거나, 골다공증, 백내장, 녹내장 및 부신 피질기능저하 등의 전신부작용이 발생할 수 있다.²⁵ 또한, 천식에 대한 확진 없이 경험적 치료를 시행한 경우, 약제 유지기간을 확정 할 수 없으므로 메타콜린 유발 시험 등 관련 검사가 가능한 진료환경에서는 경험적 치료보다는 확진 검사가 우선적으로 추천된다. 경험적 투약을 할 경우, 고용량 2주 요법이 효과적일 것으로 판단되며, 4주 이상 투여 시에도 기침 호전이 없을 경우 투약을 중단하고 진단 검사를 시행할 것을 추천한다.

3. 류코트리엔 수용체 길항제(Leukotriene receptor antagonist, LTRA)

임상질문(PICO)

성인 비특이적 만성기침 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 성인 비특이적 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 류코트리엔 수용체 길항제 사용

비교대상(COMPARISSON): 류코트리엔 수용체 길항제를 사용하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침의 호전

권고안

성인 비특이적 만성기침 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제 경험적치료의 제한적 사용을 제안한다. (근거수준: IV, 권고등급: C)

1) 배경

시스테인 류코트리엔(cysteinyl leukotriene)은 천식 및 기침형 천식에서 중요한 역할을 하는 염증매개체이다. 성인 만성기침 중에서 천식 및 기침형 천식이 중요한 원인으로 알려져 있다.²⁶ 한국 성인 만성기침의 원인에 관한 여러 연구 중에서, 국민건강영양조사 자료 연구에서는,²⁷ 약 14.5±2.8%가 천식에 의한 것으로 분석하였고, 다른 문헌고찰 연구에서는²⁸ 약 25–30%로 분석한 바 있다. 류코트리엔 수용체 길항제(Leukotriene receptor antagonist, LTRA)는 주로 천식 혹은 천식형 기침 환자의 치료에 사용되고 있으며, 비특이적 만성기침에서는 사용이 특별히 권고되고 있지는 않다. 본 진료지침에서는 성인 비특이적 만성기침 환자에서 LTRA의 치료효과에 대한 문헌고찰과 지침 개발위원회 논의를 통해 권고안을 제시하고자 하였다.

2) 문헌 검색 및 분석 결과

8주 이상의 비특이적 기침을 보인 성인 환자를 대상으로 LTRA와 위약을 사용하여 그 효과를 분석한 무작위 대조군 연구를 검색 하였으나, 대부분 천식 혹은 기침형 천식 환자를 대상으로 시행한 연구였으며, 검색조건을 만족하는 연구가 없었다.

Mincheva 등²⁹이 8주간 지속된 만성기침 환자 14명을 대상으로 시행한 관찰연구만 있다. 연구자들은 15~69세 성인 환자들에게 2주간 몬테루카스트 10 mg을 투약하였고 모든 환자에서 총 Leicester cough Questionnaire 점수(total LCQ score)가 유의하게 호전되었다(복용 전: 12.4±3.4, 복용 후: 16.6±3.1, P<0.001). 그러나, 위약군이 없었고 환자표본수가 적으며 천식 등 LTRA의 효과가 입증된 질환을 배제하지 않아 결과에 제한점이 있다.

성인 만성기침 환자에서 각종 약물치료에 대한 메타분석 1개 연구가 있었고³⁰ 천식이 포함되어 있는 23개 연구 결과를 종합한 것으로(n=1508, mean sample size=65, range 8~235) LTRA와 관련된 연구는 2개가 포함되어 있으며^{31,32} 효과적이라고 보고하였다. 그러나, 이 또한 기침형 천식 환자에서 LTRA의 효과와 관련된 연구라, 비특이적 만성기침에 적용하기에는 무리가 있다.

성인 아급성 기침 중 감염후기침에 대한 LTRA 효과를 분석한 무작위 대조연구가 1례 있었다. Wang 등은³³ 2~8주간 기침이 지속된 16~49세 성인 환자 276명 중, 몬테루카스트 군 137명, 위약군 139명으로 무작위 배정하였고, 4주간 치료하였다. LCQ score는 2주 이후부터, 두 군에서 모두 호전되었고(몬테루카스트 군: mean 2.7, 95% CI 2.2~3.3; 위약군: 3.6, 2.9~4.3), 4주뒤에도 지속적인 호전을 보여주었다. 각 군간의 차이는 없어 성인의 감염후 기침 환자에서 LTRA의 사용이 효과적이지 않다고 보고하였다. 이는 LTRA가 직접적인 기침 억제제로서는 효과적이지 않을 가능성을 강력히 시사한다.

LTRA는 병리 기전상 천식환자의 기침에 효과적이며, 비특이적 기침에서의 사용은 근거가 부족하다. Kita 등은³⁴ 성인 만성기침 환자 75명을 진단기준에 따라 기침형 천식 48명, 아토피성 기침 27명으로 분류하였고, 각 환자를 무작위배정을 통하여 LTRA 치료군과 대조군으로 나누어 2주간 치료하였다. 기침형 천식환자 군에서는 2주간 치료 이후 cough scale이 의미있게 감소하였으나(p < 0.05), 아토피성 기침환자 군에서는 cough scale의 변화가 없었다. 따라서, LTRA의 기침 억제 효과는 천식 염증 개선 효과에 기인할 가능성이 있겠다. 결국, 천식형 기침이 아닌 경우에는 LTRA사용이 효과가 없으며, 비특이적(비천식형) 기침에서, 기침억제 목적으로의 일상적인 LTRA 치료는 권장하지 않는다.³⁵

3) 결론

성인 비특이적 만성기침 환자에서 LTRA의 기침 개선 효과와 수준을 판단할 수 있는 직접적인 연구자료는 아직 없다. 천식에 대한 진단과정 없이 사용할 경우 불필요하게 오랜 기간 투여될 우려가 있다. 따라서, 본 지침에서는 새로운 연구 결과가 나오기 전까지 한국 성인 비특이적 만성기침환자에서 LTRA 경험적 치료는 제한적으로 사용할 것을 제안한다. 투약을 고려할 경우에는 천식에 대한 진단적 검사를 먼저 할 것을 추천한다.³⁵

4. 양성자펌프억제제(Proton pump inhibitor, PPI)

임상질문(PICO)

성인 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 성인 비특이적 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 양성자펌프억제제 사용

비교대상(COMPARISON): 양성자펌프억제제를 사용하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침의 호전

권고안

성인 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제 경험적치료의 제한적 사용을 제안한다. (근거수준: II, 권고등급: C)

1) 배경

위식도역류질환은 성인 만성기침의 주요 원인이며 다른 흔한 원인이 배제되고 위식도역류 의심 증상이 동반된 경우 양성자펌프억제제로 경험적 치료를 해 볼 수 있는 것으로 알려져 있다.³⁶⁻³⁸

위식도역류질환이 만성기침의 원인으로 의심되는 경우 양성자펌프억제제의 경험적 치료는 24시간 식도산도검사, 임피던스 산도검사 또는 위내시경 등을 먼저 시행하는 것과 비교해 의료 비용 절감 효과가 있으며 양성자펌프억제제는 비교적 심각한 부작용에 대한 염려 없이 사용해 볼 수 있는 약물이라는 장점이 있다.^{39,40} 그러나 위식도역류질환은 양성자펌프억제제 단독 치료만으로는 부족하고 생활습관교정이나 수술적 치료가 추가로 필요할 수 있으므로 단기간 투여 후 기침이 호전되지 않는다고 하여 원인으로 위식도역류질환을 배제할 수 없다는 단점이 있다. 또한 동양인, 특히 한국인에 있어서 만성기침의 원인으로서의 위식도역류질환은 서구에 비해 그 빈도가 낮은 것으로 보고되었다는 점을 만성기침환자에서 양성자펌프억제제의 경험적 치료 시 고려해야 한다.²⁸

2) 문헌 검색 및 분석 결과

기침과 양성자펌프억제제를 검색어로 검색된 문헌 총 1,621편 중 만성기침 외 다른 호흡기 질환으로 진단된 환자 또는 기침이 주소가 아닌 환자를 대상으로 한 연구는 제외하고 비특이적 만성기침에 대한 양성자펌프억제제의 위약대조군 비교연구만 선정하였다. 문헌 질 평가(Quantitative synthesis)에 포함된 연구는 총 4편이었으며,⁴¹⁻⁴⁴ 이 중 데이터가 누락된 한 편과 기침 호전의 지표가 다른 한 편을 제외하고 최종적으로 총 2편의 연구가 메타분석에 포함되었다.^{41,42}

메타분석 결과, 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제를 투여한 후 확인한 기침 호전 정도는 기침증증도 지표에서 위약 대비 유의한 개선 효과를 보이지 않았다(Std. Mean Difference 0.1, 95% CI -0.32, 0.51, p=0.65, I²=0%) (그림 5). 또한 기침빈도 지표에서도 위약 대비 유의한 개선 효과를 보이지 못했다(Std. Mean Difference 0.28, 95% CI -0.21, 0.77, p=0.65, I²=25%) (그림 6).

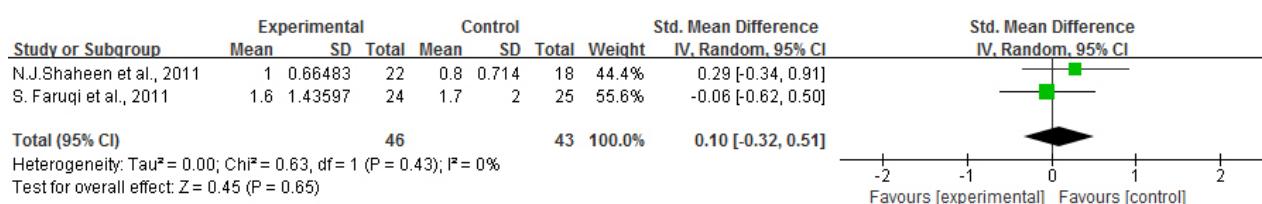


그림 5. Forest plot: 양성자펌프억제제와 위약간 기침 중증도점수(cough severity score) 비교.

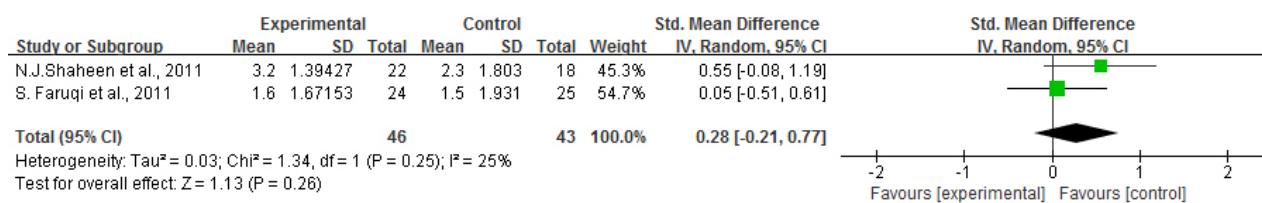


그림 6. Forest plot: 양성자펌프억제제와 위약간 기침 빈도점수(cough frequency score) 비교.

분석에 포함된 연구 중, Shaheen 등이 40명의 비특이적 만성기침 환자를 대상으로 한 위약대비 임상시험에서는 기침빈도와 기침증증도 지표에서 모두 위약에 비해 40 mg 에소메프라졸(esomeprazole) 1일 2회 12주 투여법이 우수하지 않았다.⁴² Faruqi 등이 50명 비특이적 만성기침 환자를 대상으로 한 위약대비 임상시험에서도 기침빈도와 기침증증도 지표에서 모두 위약에 비해 20 mg 에소메프라졸 1일 2회 8주 투여법이 우수하지 않았다.⁴¹ 기침 호전 측정 지표가 달라서 분석에는 포함되지 않았으나 Vaezi 등이 만성기침을 동반한 후두염 환자 19명에서 시행한 위약대비 임상시험 결과, 40 mg 에소메프라졸 1일 2회 16주 투여법이 위약에 비해 유의한 기침 개선 효과를 보이지 못했다.⁴³ 이상의 분석 결과에서 본 지침은 비특이적 만성기침 환자에서 경험적으로 양성자펌프억제제(Proton pump inhibitor)를 사용하지 않을 것을 권고한다는 결론을 도출하였다.

한편 위의 메타분석에 포함된 Faruqi 등의 연구에서 소화불량 증상을 가지고 있는 만성기침 환자에서는 양성자펌프억제제 치료가 위약 대비 우수한 기침 감소 효과를 보였다.⁴¹ 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제의 치료반응 예측인자를 분석한 Hersh 등의 연구를 포함한 두 연구에서도 기침과 위산역류의 선후관계를 계산한 지표인 Symptom association probability (SAP)가 유의한 예측인자였다.^{45,46} 이는 식도산도검사에서 위식도역류가 증명된 환자에서만 양성자펌프억제제가 위약 대비 기침 호전 효과를 보였다는 Kahilas 등의 메타분석과 동일한 결과이다.⁴⁷ 하지만, 위산역류가 입증된 환자에서도 양성자펌프억제제의 기침 호전 효과는 예상외로 우수하지 않은 것으로 보인다. Kahrilas 등의 메타분석 결과에 따르면, 위약대비 12.5–35.8% (평균 24.1%) 정도의 상대적 효과만을 보였다. 이는 역류성 기침이 의심되는 환자를 대상으로 수행된 관찰연구들에서 보고되었던 양성자펌프억제제의 우수한 기침 치료 효과를 반박하는 결과물이다.

무작위 대조군 연구가 아니거나 후향적 연구, 또는 데이터가 누락되어 메타분석에 포함되지 않은 연구 중 한국인 대상 연구는 총 3편이다. 권 등이 시행한 단일기관 후향적 연구 결과, 24시간 보행 식도 산도측정검사를 시행 받은 34명 가운데 8명이 위산 역류 관련 기침으로 확인되었고 이 가운데 5명이 오메프라졸 20–40 mg/day (평균 투약기간 18.1주) 치료로 기침이 호전되었다.⁴⁸ 양 등이 시행한 단일기관 연구에서는, 천식과 후비루증후군이 배제된 만성기침환자 26명에서 오메프라졸 20 mg/day 또는 란소프라졸 (lansoprazole) 30 mg/day 8주 치료는 16명에서 기침이 완전 소실되었고 8명에서는 50% 이상 기침을 호전시켰으나 항히스타민제 등의 대증 치료에 반응을 보인 환자가 제외되었고 위약대조군이 없었다.⁴⁹ 변 등이 시행한 단일기관 임상시험에서는 천식과 후비루증후군을 배제한 만성기침환자 31명에서 에소메프라졸 40 mg 1일 1회 또는 2회 8주 투여가 위약 대비 기침 관련 삶의 질과 기침 증상 시각아날로그척도를 호전시켰다고 보고되었으나 초록 형태의 문헌으로 결과 해석에 어려움이 있었다.⁴⁴

만성기침 환자에서 양성자펌프억제제의 경험적 치료 시 추가로 고려해야 할 사항은 남용에 따른 의료 비용 부담과 부작용이다. 치료 반응에 대한 평가와 투약 기간에 대한 적절한 근거가 없어 지속 복용이 필요한가에 대한 재평가 없이 장기간 사용할 가능성이 높다. Rane 등의 연구에 따르면 약 35만명의 요양시설 거주 65세 이상 인구 집단에서 1/4이 양성자펌프억제제를 처방 받은 적이 있으며, 이 중 거의 절반이 승인된 적응증에 해당하지 않는 용도로 처방되었고, 만성기침이 관련 요인으로 분석되었다(Odds Ratio 2.103).⁵⁰ 부작용 관련 연구로 Giuliano 등은 메타분석에서 최근 30일 이내의 양성자펌프억제제 투여 또는 고용량의 양성자펌프억제제의 투여가 지역사회획득폐렴과 관련 있음을 보고하였고, Yang 등이 고용량 양성자펌프억제제의 장기간 사용과 고관절 골절이 연관 있음을 보고한 연구도 잘 알려져 있다.^{51,52} 폐렴과 골절 외에도 *C. difficile* 연관 설사, 저마그네슘혈증, 비타민 B12 결핍, 신장 질환, 심근 경색, 치매 등의 질환과 양성자펌프억제제의 연관성이 보고되었다.^{53,54}

3) 결론

이상의 분석 결과 및 참고 문헌에 의해 본 지침에서는 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제(Proton pump inhibitor)의 경험적 치료는 제한적으로 사용할 것을 제안한다. 양성자펌프억제제는 위식도역류질환이 강력히 의심되는 증상이 동반되어 있거나 식도산도 검사로 증명된 만성기침 환자에서만 기침 호전 효과가 있었다는 다수의 연구 결과를 참고한다.

참고문헌

1. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax 2006;61 Suppl 1:i1–24.
2. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):1s–23s.
3. Tanaka S, Hirata K, Kurihara N, Yoshikawa J, Takeda T. Effect of loratadine, an H1 antihistamine, on induced cough in non-asthmatic patients with chronic cough. Thorax 1996;51(8):810–4.
4. Dicpinigaitis PV, Gayle YE. Effect of the second-generation antihistamine, fexofenadine, on cough reflex sensitivity and pulmonary function. British Journal of Clinical Pharmacology 2003;56(5):501–4.
5. Prudon B, Birring SS, Vara DD, Hall AP, Thompson JP, Pavord ID. Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and

- disease. *Chest* 2005;127(2):550–7.
- Birring SS, Brightling CE, Symon FA, Barlow SG, Wardlaw AJ, Pavord ID. Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax* 2003;58(12):1066–70.
 - Mund E, Christensson B, Gronneberg R, Larsson K. Noneosinophilic CD4 lymphocytic airway inflammation in menopausal women with chronic dry cough. *Chest* 2005;127(5):1714–21.
 - Lee SY, Cho JY, Shim JJ, Kim HK, Kang KH, Yoo SH, et al. Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest* 2001;120(4):1114–20.
 - Boulet LP, Milot J, Boutet M, St Georges F, Laviolette M. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;149(2 Pt 1):482–9.
 - McGarvey LP, Forsythe P, Heaney LG, MacMahon J, Ennis M. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic nonproductive cough. *The European Respiratory Journal* 1999;13(1):59–65.
 - Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, Cosio BG, Oates TB, Chung KF. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;116(3):565–70.
 - Birring SS, Parker D, Brightling CE, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;169(1):15–9.
 - Fujimori K, Suzuki E, Arakawa M. Effects of oxatomide, H1-antagonist, on postinfectious chronic cough: a comparison of oxatomide combined with dextromethorphan versus dextromethorphan alone. *Arerugi = [Allergy]* 1998;47(1):48–53.
 - Lilienfield LS, Rose JC, Princiotti JV. Antitussive activity of diphenhydramine in chronic cough. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1976;19(4):421–5.
 - Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):1S–23S.
 - Morice AH, McGarvey L, Pavord I, British Thoracic Society Cough Guideline G. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61 Suppl 1:i1–24.
 - Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistoletti M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24(3):481–92.
 - Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman RV, Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(3):Cd009305.
 - Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, Clelland L, Efthimiadis A, Dolovich J, et al. Nonasthmatic chronic cough: No effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Canadian Respiratory Journal* 1999;6(4):323–30.
 - Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, MacLeod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;113(6):1063–70.
 - Ribeiro M, Pereira CA, Nery LE, Beppu OS, Silva CO. High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2007;99(1):61–8.
 - Rytila P, Ghaly L, Varghese S, Chung W, Selroos O, Haahtela T, et al. Treatment with inhaled steroids in patients with symptoms suggestive of asthma but with normal lung function. *The European Respiratory Journal* 2008;32(4):989–96.
 - Lee KH JS, Lee JH, Eom KS, Bahn JW, Kim DG, Shin TR, Park SM, Lee MG, Kim CH, Hyun IG, Jung KS. The Role of Inhaled Corticosteroid in the Management of Chronic Cough. *Tuberc Respir Dis* 2006(60):221–7.
 - Han B JS, Kim YJ, Park S, Hwang YI, Kim DG, Kim CH, Hyun IG, Jung KS. The Efficacy of Inhaled Corticosteroid on Chronic Idiopathic Cough. *Tuberc Respir Dis* 2009(67):422–9.
 - Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiratory Medicine* 2006;100(8):1307–17.
 - Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):75s–9s.
 - Koo HK, Jeong I, Lee SW, Park J, Kim JH, Park SY, et al. Prevalence of chronic cough and possible causes in the general population based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine* 2016;95(37):e4595.
 - Kang SY, Kim GW, Song WJ, Chang YS, Cho SH. Chronic cough in Korean adults: a literature review on common comorbidity. *Asia Pacific Allergy* 2016;6(4):198–206.

29. Mincheva RK, Kralimarkova TZ, Rasheva M, Dimitrov Z, Nedeva D, Staevska M, et al. A real – life observational pilot study to evaluate the effects of two-week treatment with montelukast in patients with chronic cough. *Cough* (London, England) 2014;10(1):2.
30. Molassiotis A, Bryan G, Caress A, Bailey C, Smith J. Pharmacological and non-pharmacological interventions for cough in adults with respiratory and non-respiratory diseases: A systematic review of the literature. *Respiratory Medicine* 2010; 104(7):934–44.
31. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology* : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2004;93(3):232–6.
32. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough–variant asthma. *The Journal of asthma* : official journal of the Association for the Care of Asthma 2002;39(4):291–7.
33. Wang K, Birring SS, Taylor K, Fry NK, Hay AD, Moore M, et al. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2(1):35–43.
34. Kita T, Fujimura M, Ogawa H, Nakatsumi Y, Nomura S, Ishiura Y, et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. *Allergology international* : official journal of the Japanese Society of Allergology 2010;59(2):185–92.
35. Niimi A. Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2013;26(5):514–9.
36. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116(2):279–84.
37. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):59s–62s.
38. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):80s–94s.
39. Baldi F, Cavoli C, Ghersi S, Mantovani L, Torresan F, Roda E. Cost-effectiveness of different diagnostic strategies to assess gastro-oesophageal reflux disease in patients with unexplained chronic persistent cough in Italy. *Digestive and liver disease* : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2006;38(7):452–8.
40. Gawron AJ, French DD, Pandolfino JE, Howden CW. Economic evaluations of gastroesophageal reflux disease medical management. *Pharmaco Economics* 2014;32(8):745–58.
41. Faruqi S, Molyneux ID, Fathi H, Wright C, Thompson R, Morice AH. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind placebo-controlled parallel study. *Respirology (Carlton, Vic)* 2011;16(7):1150–6.
42. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, Madanick RD, Buckmire R, Couch M, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough – a double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011; 33(2):225–34.
43. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *The Laryngoscope* 2006;116(2):254–60.
44. Byun MK CE, Chang YS, Kim HJ, Ahn CM. Efficacy of proton pump inhibitor for chronic cough caused by gastroesophageal reflux: Preliminary results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015:p. A4418.
45. Hersh MJ, Sayuk GS, Gyawali CP. Long-term therapeutic outcome of patients undergoing ambulatory pH monitoring for chronic unexplained cough. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2010;44(4):254–60.
46. Blondeau K MV, Dupont L, Pauwels A, Sifrim D. Improved Reflux–Symptom Association Analysis to Predict PPI Treatment Outcome in Patients with Chronic Cough. *Gastroenterology* 2009;136:A735–A.
47. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143(3):605–12.
48. Kwon NH LB, Choi DC. Chronic cough of unknown causes and gastroesophageal reflux disease: the incidence and treatment response. *Korean J Med* 2005;69(5):528–35.
49. Yang JY LH, Kim NH, Kim YS. The effect of a proton-pump inhibitor in unexplained chronic cough patients. *Tuberc Respir Dis* 2006;61(2):137–42.
50. Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu RR. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use

- among elderly nursing home residents in the US. *Research in Social & Administrative Pharmacy* : RSAP 2017;13(2):358–63.
51. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2012;5(3):337–44.
 52. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Jama* 2006;296(24):2947–53.
 53. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2012;5(4):219–32.
 54. Yepuri G, Sukhovershin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebre YT, Cooke JP. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circulation Research* 2016;118(12):e36–42.

VI.

소아 비특이적 만성기침의 경험적치료

VI.

소아 비특이적 만성기침의 경험적치료

1. 흡입형 코르티코스테로이드

2. 경구항히스타민제

3. 류코트리엔 수용체 길항제

1. 흡입형 코르티코스테로이드

임상질문(PICO)

소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 소아 비특이적 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 흡입형 코르티코스테로이드 사용

비교대상(COMPARISON): 흡입형 코르티코스테로이드를 사용하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침 호전

권고안

소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용을 제안한다. (근거수준: IV, 권고등급: B)

1) 배경

기침은 소아에서 흔하게 경험하는 임상증상이지만, 3~4주 이상의 기침은 환자와 가족들에게 걱정을 유발하게 된다. 천식은 소아 만성기침의 주요한 원인이며¹ 천명이나 호흡 곤란 등을 보이지 않고, 기침이 주증상이면서 기도과민성을 가지는 경우를 기침형 천식이라 한다.² 기침형 천식은 시간이 지나면서 일부에서 천식의 전형적인 증상이 나타나고,^{1,3} 기관지 확장제 및 항염증제 치료에 대한 반응이 좋은 것으로 보고하고 있다.^{4~7} 어린 소아에서는 천식을 진단하는데 도움이 되는 폐기능 검사의 시행이 어려운 경우가 많기 때문에 만성기침만 보이는 환자에서 천식치료에 따른 임상 증상의 변화를 관찰하는 것이 더 중요할 수 있다.^{8~10} 그러므로 소아청소년 기침 가이드라인들은 2~4주에서 8~12주까지 흡입형 코르티코스테로이드 치료를 권장하고 있다.^{11,12}

2) 문헌 검색 및 분석 결과

소아를 대상으로 한 논문¹³은 1개만이 포함되어 결과를 일반화하기는 어렵지만, 분석 결과 비특이적 만성기침 환자에서 고용량의 흡입형 코르티스테로이드를 투여한 후 기침 빈도 지표에서 위약 대비 높은 개선 효과를 보였다(Std. Mean Difference 64.00, 95% CI 31.34, 96.66, Heterogeneity : not applicable) (그림 7).

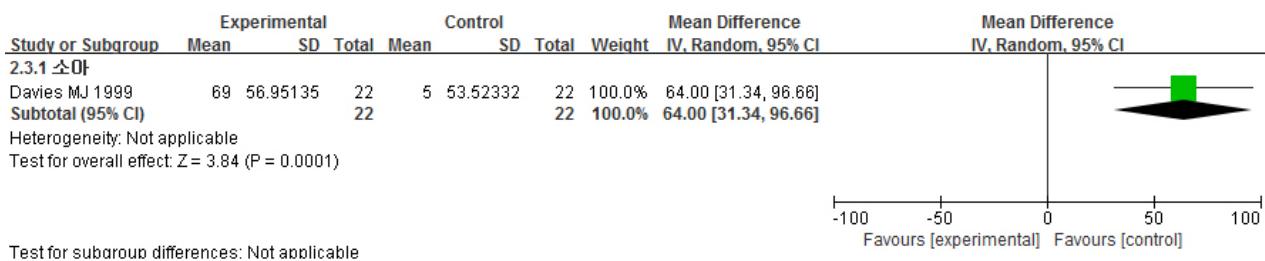


그림 7. Forest plot: 흡입형 코르티코스테로이드와 위약간 기침 빈도점수(cough frequency score) 비교.

일반적으로 기침 가이드라인^{11,12}에서 추천하는 흡입형 코르티스테로이드는 베클로메타손이나 부데소나이드 400 ug을 8–12주 사용을 권장하고 있다. 분석에 포함된 연구는 야간의 지속적인 기침을 가지고 있던 총 50명의 환자를 무작위 이중 맹검을 통해 고용량의 플루티카손(플루티카손 1 mg, 하루 두 번, 3일간 투여 후 500 ug으로 줄여 총 14일 사용)을 흡입시킨 군(n=25)과 위약군(n=25)으로 나누고, 증상 호전 유무는 Videoauditory 방법을 통해서 야간의 기침 횟수를 측정하여 비교하였다. 연구 결과, 치료 시작 후 3–4일에 측정한 야간 기침 횟수가 75% 이하로 줄어 든 환자는 두군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 흡입 치료 한지 15–16일에 측정한 기침의 횟수는 통계적으로 유의하게 치료군에서 호전 소견을 보여, 비특이적 기침이 있을 때 2주 이상 고용량의 흡입형 코르티코스테로이드 치료를 하는 것이 기침을 감소 시키는 효과가 있음을 보여주었다.¹³ 그러나 연구의 한계점은 참여 환자수가 적다는 것과 일반적으로 권장하는 흡입형 코르티스테로이드보다 고용량을 흡입시켰다는 것이다. 5세 이전의 소아에서 저용량의 플루티카손은 100 mcg이며, 6세 이상에서는 200 mcg 미만이 해당되는데,¹⁴ 연구에서는 3일을 1 mg, 11일을 500 mcg를 사용하였다. 흡입형 코르티스테로이드가 경구 스테로이드보다 심한 부작용이 적다고 하여도, 고용량 흡입형 코르티스테로이드를 6개월 이상의 장기간 사용하거나 경구 스테로이드를 간헐적으로 함께 사용하는 경우, BMI가 낮은 경우에 대해서는 부작용의 위험율이 높아짐을 보고하고 있다.¹⁵ 또한, 메타분석을 통해서 흡입형 코르티스테로이드로 저용량 또는 중간 용량을 매일, 3개월에서 6년동안 치료 받은 소아천식 환자에서 선형 성장 속도(linear growth velocity)가 0.48 cm/year 감소하고, 성장억제는 치료 첫 해에 최고로 나타나는 것을 보고하였다.^{15,16} 이 외에 일부에서는 고용량 흡입형 코르티스테로이드와 cytochrome p450 3A4를 억제하는 약제와 함께 치료 시 부신기능 억제가 더 잘 나타난다고 보고하고 있다.^{15,17–19} 그러므로 소아에서 발생한 비특이적 만성기침에서 고용량 흡입형 코르티스테로이드가 효과가 있다고 해도 단기간 고용량의 스테로이드 흡입이 어떤 부작용을 유발할 수 있을지는 알 수 없기 때문에 신중하게 투여를 고려해 보아야 한다.

또한, 분석 연구에서 흡입형 코르티코스테로이드를 사용하지 않은 군에서도 기침 횟수가 감소하는 소견을 보인다는 것이다. Yilmaz 등²⁰은 4주 이상의 비특이적 기침을 보인 환자 중 치료 없이 기침 감소 소견을 보인 환자에서 2년 간 경과 관찰한 연구 결과를 발표하였다. 연구에 참여한 환자는 총 109명으로 보호자에게 치료방법을 선택하게 하여 관찰군과 흡입형 코르티스테로이드군으로 나누어 치료 후 2년 간 증상 경과를 관찰하였다. 치료하지 않고 관찰한 환자는 23명으로 22명(96%)이 8주 이후 기침이 소실되고 더 이상의 재발이 없었고, 1명만이 천식으로 진단되었다. 치료군에서는 치료 후 기침이 재발하지 않는 환자는 55명(64%)이고, 치료 종료 후 재발을 보였던 환자는 22명(25.6%)으로 천식으로 진단되었다. 이 연구 결과 역시 환자수가 적지만 대부분이 시간이 지나면서 기침이 소실되는 양상을 보이며, 30% 이내에서 기침의 재발과 천식으로 진단을 받아서, 흡입형 코르티코스테로이드 치료에 반응을 보인다고 하여 천식을 의심하는 것보다는 치료 후 일정기간의 증상 관찰을 통해서 천식이 발생하는 환자를 찾는 것이 중요한 것 같다.

소아의 비특이적 만성기침에 대한 국내연구는 기침형 천식에 국한되고, 기도과민성이나 질병의 위험인자에 대한 논문이 많았고, 치료와 관련된 논문은 많지 않았다. 그러나, 기침형 천식으로 임상적으로 진단하였으나 비특이적 만성기침 환자가 포함된 한 개의 국내 연구²¹를 소개하면 가슴 영상검사에 이상 소견이 없고, 감염성 질환이나 위식도 역류가 배제된 채 8주 이상 마른 기침만을 하는 5세 이하의 환자를 임상적으로 기침형 천식으로 진단하고 흡입형 코르티코스테로이드인 부데소나이드(Pulmicort respule®, 500 ug, 하루 2회씩 4주간 흡입)와 류코트리엔 수용체 길항제(Singular®, 4 mg 하루 한 번씩, 4주간 복용), 증상이 있을 때 속효성 기관지확장제(Ventolin solution®, 최소 1.25 mg, 최대 2.5 mg, 생리식염수 2 mL에 섞어서 간헐적 흡입)를 사용하는 세 군으로 나누어 야간

기침 및 수면 장애에 대한 중등도를 증상 점수로 비교하였다. 연구 결과를 보면 부데소나이드를 흡입한 군과 류코트리엔 수용체 길항제를 투여한 군에서 간헐적으로 속효성 기관지 확장제를 흡입한 군과 비교하여 약간 기침의 감소 정도는 통계학적으로 유의한 차이를 보였고(-1.54 ± 0.66 , $P < 0.01$, -1.46 ± 0.66 , $P = 0.01$), 수면 장애는 치료 후 증상 점수의 호전 정도에 유의한 차이는 없음(-0.85 ± 0.8 , -0.77 ± 0.83 , $P = 1.00$)을 보여 비특이적 기침으로 보이는 환자 중 폐기능검사를 할 수 없는 5세 이하의 기침형 천식 환자에게 흡입형 코르티코스테로이드와 류코트리엔 수용체 길항제가 치료 효과를 보일 수 있음을 보고하였다.

3) 결론

이상의 분석결과와 참고문헌을 바탕으로 본 지침에서는 비특이적 만성기침을 가진 소아청소년에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용을 제안한다. 단기간 고용량의 흡입형 코르티코스테로이드나 일반적인 천식치료 용량으로 흡입할 경우 일부의 환자에서 증상 호전을 볼 수는 있으나, 치료 종료 후 계속적인 증상의 관찰을 통해서 만성 기침의 정확한 원인을 찾는 것이 더 중요할 수 있다.

2. 경구항히스타민제(H1RA)

임상질문(PICO)

소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 경구항히스타민제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 소아 비특이적 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 항히스타민제(ketotifen, cetirizine) 사용

비교대상(COMPARISON): 항히스타민제를 사용하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침 횟수와 강도

권고안

소아청소년 비특이적 만성 기침 환자에서 항히스타민제 경험적치료의 제한적 사용을 제안한다. (근거등급: III, 권고등급: C)

1) 배경

성인에서 항히스타민제는 상기도 감염에 의한 급성 기침에서 효과가 확인되었고 만성 기침에서 상기도 기침 중후군에서도 효과적인 것으로 보고되고 있다. 그러나 소아에서는 급성 상기도 감염에서도 항히스타민제의 효과가 적으며, 만성 기침의 원인이 성인과 달리 비특이적 만성 기침에서 항히스타민제의 역할은 불분명하다.^{22,23}

2) 문헌 검색 및 분석 결과

문헌검색 결과, 초록 검색을 통하여 기침의 기간이 소아에서는 4주 이상, 성인에서는 8주 이상이며 특이적 질환을 대상으로 한 논문들과 중복되는 논문을 제외하고 36개의 논문이 적절한 자료로 채택되었으며 이중에 15세 이하의 소아를 포함하는 연구결과는 2개였다. 6~36개월 113명(항히스타민 투여군 56명, 위약 투여군 57명)의 영유아를 대상으로 24주간 진행한 연구에서 연구기간 동안 기침은 전반적으로 호전되었으나, 위약과 비교하여 항히스타민제의 투여 효과에서 차이가 없었다. 연령과 성별을 보정한 후에도 차이를 보이지 않았다. 이 연구의 대상들은 3개월 이상의 지속되는 기침을 갖는 영유아들이었으며, 90%에서 천명을 동반하는 환자들이었다. 기침과 천명을 각각으로 비교하면 항히스타민제는 천명보다는 기침 증상의 호전에 효과가 있었다. 하지만 항히스타민 복용군에서 보챔 증상이 흔하여 4명 중 1명에서 보고하였다.²⁴ 다른 연구는 6~15세 소아청소년을 20명을 대상으로 세티리진(cetirizine)을 4주간 투여한 연구였다. 약제 투여 1주째부터 확연히 기침의 횟수가 호전되었고 2주부터는 기침의 강도도 대조군에 비하여 유의한 호전을 보여주었다. 하지만 연구 대상군들은 계절성 알레르기비결막염을 갖는 환자들이었다.²⁵

3) 결론

이상의 분석결과와 참고문헌을 바탕으로 본 지침에서는 비특이적 만성기침을 가진 소아청소년에서 경구항히스타민제의 경험적 사용을 제안한다. 그러나, 특히 어린 소아에서는 항히스타민제 사용에 따른 부작용을 고려하여야 하며, 현재까지의 문헌들은 알레르기 비염이 의심되는 경우에 보다 효과적임을 시사하고 있다.

3. 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA)

임상질문 (PICO)

소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(Population): 소아 비특이적 만성기침 환자

치료법(Intervention): 류코트리엔 수용체 길항제 사용

비교대상(Comparison): 류코트리엔 수용체 길항제를 사용하지 않음

치료결과(Outcome): 기침의 호전

권고안

소아청소년 비특이적 만성기침환자에서 류코트리엔 수용체 길항제의 경험적 사용여부에 대한 권고안은 본 진료지침에서는 제시하지 않는다.

1) 배경

류코트리엔 경로(leukotriene pathway)는 만성기침의 병태생리에서 주요한 기전 중의 하나로 신경인성 경로(neurogenic pathway)와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.²⁶⁻²⁸ 류코트리엔 수용체 길항제(leukotriene receptor antagonists, LTRA)는 주로 천식 환자의 치료에 사용되고 있으나 신경인성 경로에 대한 작용을 통해 RSV 감염 후 호흡기 증상을 완화시키는 것으로도 알려져면서²⁹ 비록 같은 경우는 아니지만 소아 비특이적 만성기침의 치료에도 유사한 효과를 기대하며 흔히 사용되고 있다. 본 지침에서는 소아 비특이적 만성기침 환자에서 LTRA의 치료효과에 대한 문헌고찰과 지침 개발위원회 논의를 통해 권고안을 제시하고자 하였다.

2) 문헌검색 및 분석결과

4주 이상의 비특이적 기침을 보인 소아환자를 대상으로 LTRA와 위약 혹은 대조군과 동일한 약제를 사용하는 가운데 LTRA를 추가 사용하여 그 효과를 분석한 무작위 대조군 연구를 검색하였다. 하지만, 거의 모든 연구는 천식으로 진단되거나 천식이 의심되는 환자들을 대상으로 수행된 연구들이었으며 소아 비특이적 만성기침 환자를 대상으로 검색조건을 만족하는 연구는 없었다. 다만, 천식유사 증상을 보이는 학령전기 소아환자를 대상으로 플루티카손과 LTRA를 위약과 비교한 1개의 무작위 대조군 연구에서 일부 환자가 비특이적 기침 환자를 대상으로 하고 있었고,³⁰ 그 외에는 3주 이상 기침을 보인 소아 비특이적 기침환자를 대상으로 LTRA의 효과를 알아본 1개의 단일군 연구가 있었다.³¹

Kooi 등은 천식 유사 증상으로 천식 유지치료가 필요한 2~6세의 소아환자를 플루티카손군(25명, 100 mcg 하루 2회 흡입), LTRA군(18명, 몬테루카스트 4 mg), 위약대조군(20명)으로 나누어 3개월간 투약하는 무작위 대조군 연구를 수행하였는데 LTRA군 중 5명과 위약대조군 1명이 비특이적 기침 환자였다. 두 군간 증상 호전과 약물 이상반응 발생에는 차이가 없었으나 전체 표본 수가 6명으로 너무 적어 LTRA의 비특이적 기침에 대한 효과를 추정할 수 없었다.^{30,32}

Kopriva 등은 3주 이상의 비특이적 기침을 보인 4~8세의 소아환자를 22명을 대상으로 LTRA (몬테루카스트, 5 mg)를 4주간 투여하며 기침의 소실여부를 확인하였는데 14명(68%)의 환자에서 LTRA 투여 72시간 이내에 기침이 호전되었고 3주 이내에 기침이 소실되었다.³¹ 그러나 기침 증상의 주관적 평가와 위약효과, 기간효과를 배제할 수 없는 등 방법론적 문제로 연구 결과 해석에 주의를

요한다.

3) 결론

현재 소아 비특이적 만성기침 환자에서 LTRA의 효과유무를 판단할 근거가 부족하고 약제 사용에 따른 추가 비용 및 약물 이상반응 발생 가능성을 함께 고려한 위원회 의견이 권고안 채택의 동의수준을 충족하지 못함으로써 본 지침에서는 이와 관련한 권고안 제시를 유보하기로 결정하였다(개발위원회 전체 의견은 경험적 사용 찬성이 43.7%, 경험적 사용 반대가 56.3%였고, 소아청소년과 전문의들만의 의견은 경험적 사용 찬성이 57.1%, 경험적 사용 반대가 42.9%였다). 비특이적 만성기침을 보이는 소아 환자들의 높은 유병률을 고려할 때 향후 LTRA의 비특이적 만성기침에 대한 효과와 안정성을 평가하기 위한 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *Jama* 1982;247(2):206–8.
2. Fujimura M, Hara J, Myou S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients with cough variant asthma: effect of inhaled corticosteroids. *Cough* (London, England) 2005;1:5.
3. Koh YY, Jeong JH, Park Y, Kim CK. Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness. *The European Respiratory Journal* 1999;14(2):302–8.
4. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *The New England Journal of Medicine* 1979;300(12):633–7.
5. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981;67(1):6–12.
6. Cherian S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy* 1994;73(6):478–80.
7. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003;58(1):14–8.
8. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatric Pulmonology* 2001;32(1):56–61.
9. Galvez RA, McLaughlin FJ, Levison H. The role of the methacholine challenge in children with chronic cough. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1987;79(2):331–5.
10. Lee JK LE, Song JH, Suh DI, Koh YY. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in preschool children with cough variant asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2012;22:364–73.
11. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008;63 Suppl 3:iii1–iii15.
12. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):260s–83s.
13. Davies MJ, Fuller P, Picciotto A, McKenzie SA. Persistent nocturnal cough: randomised controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Archives of Disease in Childhood* 1999;81(1):38–44.
14. Horak F, Doberer D, Eber E, Horak E, Pohl W, Riedler J, et al. Diagnosis and management of asthma – Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wiener klinische Wochenschrift* 2016;128(15–16):541–54.
15. <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-inhaled-glucocorticoids#H102693922>.
16. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: is there a dose response impact on growth? An overview of Cochrane reviews. *Paediatric Respiratory Reviews* 2015;16(1):51–2.
17. CYP3A and drug interactions. *The Medical letter on drugs and therapeutics*. 2005;47(1212):54–5.
18. Raaska K, Niemi M, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P4503A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(4):362–9.
19. Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary

- adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90(7):4394–8.
20. Yilmaz O, Bakirtas A, Ertoy Karagol HI, Topal E, Turktaş I. Children with chronic nonspecific isolated cough. *Chest* 2014; 145(6):1279–85.
21. J J. Effect of inhaled corticosteroid and leukotriene receptor antagonist in cough-variant asthma patients under five years of age. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2005;15:263–9.
22. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(8):Cd001831.
23. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61 Suppl 1:i1–24.
24. van Asperen PP, McKay KO, Mellis CM, Loh RK, Harth SC, Thong YH, et al. A multicentre randomized placebo-controlled double-blind study on the efficacy of Ketotifen in infants with chronic cough or wheeze. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1992;28(6):442–6.
25. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, Passalacqua G, Fregonese L, Fasce L, et al. Cetirizine treatment of allergic cough in children with pollen allergy. *Allergy* 1997;52(7):752–4.
26. Ishikawa J, Ichinose M, Miura M, Kageyama N, Yamauchi H, Tomaki M, et al. Involvement of endogenous tachykinins in LTD4-induced airway responses. *The European Respiratory Journal* 1996;9(3):486–92.
27. Mazzone SB. Sensory regulation of the cough reflex. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2004;17(6):361–8.
28. Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *The European Respiratory Journal* 1995;8(7):1193–202.
29. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;167(3):379–83.
30. Kooi EM, Schokker S, Marike Boezen H, de Vries TW, Vaessen-Verberne AA, van der Molen T, et al. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2008;21(5):798–804.
31. Kopriva F, Sobolova L, Szotkowska J, Zapalka M. Treatment of chronic cough in children with montelukast, a leukotriene receptor antagonist. *The Journal of Asthma : Official Journal of the Association for the Care of Asthma* 2004;41(7):715–20.
32. Chang AB, Winter D, Acworth JP. Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006(2):Cd005602.

VII.

감별진단을 위한 검사

VII.

감별진단을 위한 검사

1. 메타콜린 기관지 유발시험
2. 유도객담검사
3. 호기산화질소측정검사
4. 24시간 보행 식도 산도측정검사
5. 가슴 전산화단층촬영 및 기관지 내시경검사

요약

경험적 치료가 실패한 만성기침 환자에서는 유병률이 높은 천식, 호산구기관지염부터 유병률이 낮은 위산 역류 등의 순으로 감별진단 검사를 진행한다(그림 8).

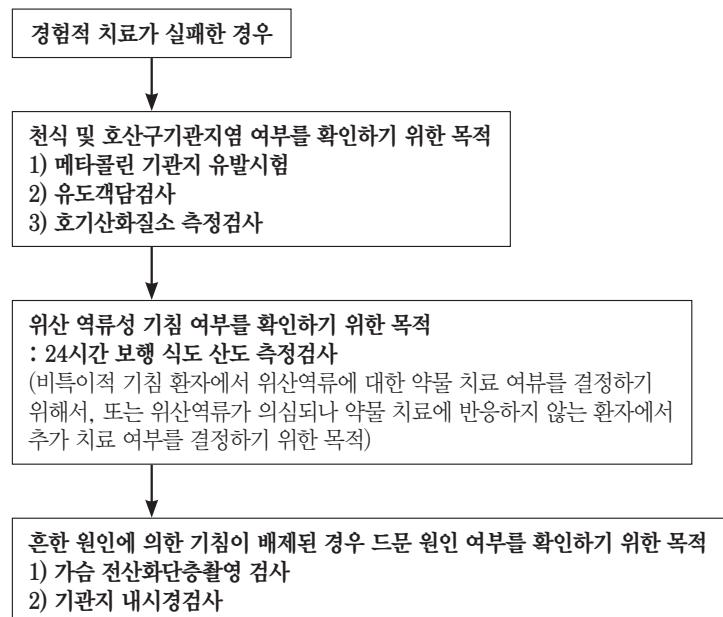


그림 8. 경험적 치료가 실패한 만성기침 환자에서 진단 검사 시행 순서.

1. 메타콜린 기관지 유발시험

요약

만성기침 환자에서 메타콜린 기관지 유발시험은 기침형 천식 진단 목적으로 사용된다.

1) 검사 적응증

한국인 만성기침 환자에서 천식은 유병률이 높으므로 가장 우선적으로 감별해야 할 질환이다.¹ 천식의 진단을 위해서는 가역적인 기도 폐쇄를 입증하는 것이 일반적으로 중요하지만, 만성기침으로 병원을 찾는 천식(기침형 천식) 환자는 전형적인 천식 환자와 달리 호흡곤란이나 천명을 호소하지 않고 정상 폐기능을 보이는 경우가 흔하다.^{2,3} 기도과민성은 천식 환자의 흔한 특징이므로, 천식 가능성을 탐진하기 위해 메타콜린 기관지 유발시험으로 기도 과민성 여부를 평가하는 것이 도움된다. 다만 메타콜린 기도 과민성은 감염 후 기침이나 COPD 등 환자에서도 관찰될 수 있으므로 메타콜린 검사 양성이 반드시 천식을 의미하지는 않음에 유의해야 한다(위양성 가능성). 전통적으로 본 검사는 민감도가 높으므로 메타콜린 검사 음성일 경우 사실상 천식 가능성을 배제할 수 있다고 알려져 있다.⁴

2) 배경 및 장단점

메타콜린이나 히스타민은 기관지 평활근에 수용체가 존재하며, 흡입시 기관지 평활근의 수축을 직접적으로 유발할 수 있다. 따라서, 이러한 직접 자극 물질에 대한 기도과민성은 천식과 기침형 천식 진단에 활용된다.⁵ 특히 이 검사는 천식을 배제하는 데 가장 유용하게 사용된다.⁶ 비천식성 만성기침에서는 기도과민성은 대부분 발견되지 않는다.⁷

본 검사법은 환자에게 기침, 가슴 답답함, 천명음, 경도의 호흡곤란 등의 불편함을 유발할 가능성은 있으나, 약 2/3에 해당하는 환자들에서 이러한 증상없이 검사를 시행할 수 있다.⁸ 자연성 혹은 지속적인 증상도 생길 수 있으나 극히 드물다. 하지만, 이러한 안전상의 문제 때문에 메타콜린 기관지 유발시험에는 시행 금기 사항이 있으며, 환자에게 검사 중 발생할 수 있는 증상에 대한 처치를 시행할 수 있는 응급 약물이나 산소, 그리고 검사 경험이 많은 전문가가 필요하다.⁸ 소아의 경우 만 6세 이상은 되어야 폐기능 검사가 가능하기 때문에 검사에 제한이 있으며 학령전기 소아에서는 메타콜린을 흡입하면서 청진으로 천명음을 확인하거나 SpO_2 를 측정하여 양성결과를 확인하는 방법을 사용하기도 한다. 이러한 불편함이 있음에도 민감도와 음성예측도가 거의 100%에 가까울 정도로 매우 높다고 알려져 있기 때문에 천식의 진단에 유용하게 활용되고 있으며, 메타콜린 기관지 유발시험에서 음성일 경우 천식을 상당 수준 배제할 수 있다는 연구 결과가 있다(한편 계절성 천식 등 일부 천식 환자에서는 기도과민성의 계절적 변이가 있어 진단적 가치가 낮을 수 있다).⁹

한편, 메타콜린 흡입 방법에는 연무기를 사용하는 2분 평상호흡 흡입법(2-min tidal breathing method)과 도시미터를 사용하는 5회 폐활량 흡입법(5-breath dosimeter method)가 있는데, 국내에서 흔히 사용되고 있는 5회 폐활량 흡입법은 상대적으로 민감도가 낮다. 이는 깊은 흡기 호흡에 의해 기도수축이 일시적으로 억제되기 때문이다.¹⁰ 한국인을 비롯하여 최근 연구에서는 도시미터를 사용하는 5회 폐활량 흡입법의 경우, 메타콜린 유발시험의 천식 진단 민감도가 50% 정도로 낮을 가능성을 보고한 바 있어 환자 진료 시 결과 해석에 주의가 필요할 수 있다.¹¹⁻¹³

3) 상세

- (1) 기도과민성을 측정하는 기관지 유발시험으로는 직접 자극물질인 메타콜린이나 히스타민 흡입검사가 가장 흔하게 사용되고 있다.¹⁴⁻¹⁶ 본 검사의 단점은 낮은 특이도이다(위양성 가능성). 한편, 만니톨 등 간접 자극물질 흡입 검사는 천식 진단의 특이도가 높아 메타콜린 검사를 보완할 수 있지만¹⁷ 만니톨의 물리적인 특성으로 인해 흡입시 기침 반사를 유발하게 되어¹⁸ 기침으로 인해 검사 진행이 어려운 환자들이 있으므로 만성기침 환자에서는 일차적으로 권장되지는 않는다.
- (2) 앞서 기술한 것처럼, 국내외적에서 천식은 비흡연 성인 환자에서 만성기침의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.^{1,14,15,19,20} 기침

형 천식에서는 호흡곤란이나 천명음이 동반되지 않고 기침만이 유일한 증상일 수 있다.²¹ 따라서 기침형 천식이 환자에서 신체 검사나 폐기능 검사가 완전히 정상일 수 있으므로, 이를 방법만으로 천식을 진단하기 어려울 때에는 반드시 메타콜린 기관지 유발시험을 통해서 천식 여부를 확인해야한다.²² ACCP 및 European Respiratory Society (ERS) 뿐만 아니라, British Thoracic Society (BTS) 기침 가이드라인에도 기침 전문가에게 의뢰된 정상 폐기능을 가진 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않은 만성 기침 환자에서는 기관지 유발시험을 권장하고 있다.^{5,22,23}

- (3) 메타콜린 기관지 유발시험이 양성이라고 해도 기침형 천식을 확진할 수 있는 것은 아니다.⁵ 감염후 기침이나 COPD 환자에서도 메타콜린 기도과민성이 관찰될 수 있으며 감염 후 기침에서도 일시적으로 천식이 아닌데도 호흡곤란, 짹쌕거림, 폐기능검사에서 가역적 기도폐쇄, 메타콜린 기관지 유발시험 양성 소견을 보일 수 있다.²² 중요한 점은, 천식 치료 후 기침이 호전되었을 때에만 천식이 환자 기침의 원인으로 판단할 수 있다는 점이다. 기침형 천식으로 진단하기 위해서는 천식을 시사하는 검사 소견에 더해, 천식 치료 후 호전이 입증되어야 한다.^{5,22}
- (4) 메타콜린 기관지 유발시험을 시행할 수 없을 경우에는 검사 없이 경험적인 스테로이드 치료를 해볼 수 있지만, 스테로이드 치료에 대한 반응성 기준만으로는 비천식성 호산구기관지염을 배제할 수 없다.^{22,23} 호산구기관지염 환자의 경우에도 기관지 과민성 없이 일반적으로 흡입형 스테로이드에 보통 반응을 잘 하기 때문에 기침형 천식으로 오진할 가능성이 있다.^{5,17,24} 호산구기관지염과 천식은 스테로이드 치료에 반응하는 만성기침의 대표적인 기저질환들이다.

2. 유도객담검사

요약

만성기침 환자에서 유도객담검사는 호산구기관지염 진단 목적으로 사용된다.

1) 검사 적응증

호산구성 기도 염증은 만성기침 환자에서 흔히 관찰되는 현상으로, 항히스타민제의 경험적 치료와 메타콜린 기관지 유발시험에서 기침 문제가 해결되지 않은 환자에서는 유도객담검사가 추천된다. 비천식성 호산구기관지염은 메타콜린 기관지 유발시험에서 천식이 배제된 환자에서 스테로이드 치료에 반응하는 환자의 특성을 기반으로 제안된 질환이다.²⁵ 경험적 흡입형 코르티코스테로이드 치료에 기침이 호전되지 않은 환자에서 심한 호산구성 기도 염증이 원인일 수 있으므로, 더욱 적극적인 항염증 치료 여부를 판단하기 위해서²² 본 검사가 추천된다.

소아에서는 객담을 얻기가 어려운 경우가 많지만 유도객담검사가 가능한 연장아에서는 객담의 호산구 측정, 세균배양과 항생제 감수성검사, 바이러스 PCR 검사 등을 시행할 수 있다. 특히 5세 이하 소아에서 만성기침의 흔한 원인 중 하나인 지속세균기관지염 (protracted bacterial bronchitis)을 진단하고 치료하는데 도움을 줄 수 있다.

2) 배경 및 장단점

호산구기관지염은 비교적 최근에 알려지게 된 질환으로, 국내외적으로 유병률은 전체 만성기침 환자의 10–20%를 차지할 정도로 높다.^{1,24} 만성기침 환자에서 유도객담 내 호산구 증가(>3%)를 보일 경우 진단 가능하다.²² 호산구기관지염은 천식과는 다르게 가역적인 기도 폐쇄나 기도과민성을 보이지 않는다는 특성이 있다.^{22–24} 호산구기관지염을 보이는 만성기침 환자는 스테로이드 치료에 빠르고 좋은 반응성을 나타내므로(1–2주 이내 기침 호전이 관찰됨), 본 검사의 임상적 중요성이 높다.²³

유도객담 내 호산구 증가는 전형적인 천식이나, 기침형 천식, 호산구기관지염 환자에서 모두 관찰되며 스테로이드 치료여부 결정에 중요한 지표가 될 수 있다.^{26,27} 기관지 생검이나 기관지 폐포세척에 비해 비침습적이면서도 기도염증상태를 직접 분석할 수 있다 는 점이 장점이 있지만, 나이 어린 소아에서는 시행하기 어렵고 객담 유도 및 처리에는 빠른 속도와 전문성이 필요하므로, 일부 3차

의료기관 이외에서는 사실상 검사 시행이 어려운 단점이 있다.²⁸

3. 호기산화질소 측정검사

임상질문(PICO)

비특이적 만성기침 환자에서 호기산화질소 측정검사는 기침형 천식 진단에 유용한가?

환자(POPULATION): 비특이적 만성기침 환자(성인/소아청소년)

치료법(INTERVENTION): 호기산화질소 측정검사

비교대상(COMPARISON): 기침형 천식 진단

치료결과(OUTCOME): 민감도, 특이도

임상질문(PICO)

천식이 배제된 성인 비특이적 만성기침 환자에서 호기산화질소 측정검사는 호산구기관지염 진단에 유용한가?

환자(POPULATION): 천식이 배제된 성인 비특이적 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 호기산화질소 측정검사

비교대상(COMPARISON): 호산구기관지염 진단

치료결과(OUTCOME): 민감도, 특이도

권고안

- 성인 비특이적 만성기침 환자에서 기침형 천식 진단 목적으로 호기산화질소 측정검사 사용을 제안한다. (근거수준: II, 권고등급: B)
- 소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 기침형 천식 진단 목적으로 호기산화질소 측정검사 사용을 제안한다. (근거수준: III, 권고등급: B)
- 천식이 배제된 성인 비특이적 만성기침 환자에서 호산구기관지염 배제목적으로 호기산화질소 측정검사 사용을 제안한다. (근거수준: III, 권고등급: B)

1) 검사 적응증

메타콜린 기관지 유발시험 또는 유도객담 검사를 시행할 수 없는 경우, 기침형 천식 또는 비천식성 호산구기관지염 감별진단 목적으로 호기산화질소 측정검사(fractional exhaled nitric oxide measurement)가 활용 가능하다.

2) 배경 및 장단점

산화질소(nitric oxide)는 기관지내 상피세포의 Th2 염증 반응 산물로서, 내쉬는 숨에 포함된 산화질소(호기산화질소; exhaled nitric oxide)는 기도내 Th2 염증 정도를 잘 반영하는 지표로 알려져 있다.³⁶ 본 검사법은 환자에게 불편함을 유발하지 않아 고른 연령대에 걸쳐 활용이 가능하며, 상용화된 검사기계를 사용하여 즉시 간편하게 정량적인 결과를 얻을 수 있는 장점이 있다.^{37,38} 검사비용 이외 본 검사 시행으로 인해 환자에게 미치는 부작용은 사실상 없다.

3) 임상근거

- 8주 이상의 만성기침 성인 환자에서 호기산화질소의 기침형 천식 진단 유용성을 평가한 연구는 총 10편이 확인되었다(그림 9).³⁹⁻⁴⁸ 기침형 천식 진단의 최적의 컷오프값은 15.9–55 ppb로 연구들마다 차이가 있었으나, 8편 연구가 30–40 ppb 범위에 있어 비교적 일정한 수준으로 확인되었다.

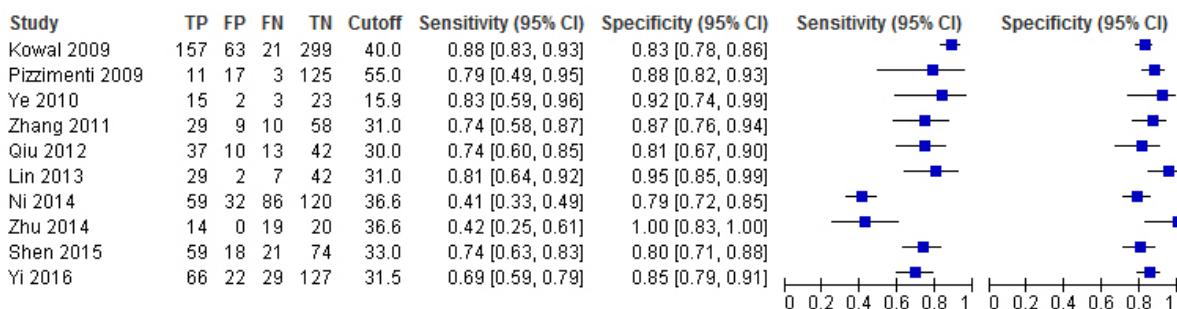


그림 9. Coupled forest plot: 성인 만성기침에서 기침형 천식을 예측하는데 호기산화질소의 진단적 유용성.

연구의 이질성을 감안하여 hierarchical summary receiver operating characteristics (HSROC) 모델을 활용하여 메타분석을 시행하였고, 민감도 0.72 (95% CI 0.61–0.81; 95% prediction 0.22–0.96; $I^2=91.9\%$), 특이도 0.85 (95% CI 0.81–0.88; 95% prediction 0.74–0.91; $I^2=47.6\%$)로 특이도가 민감도에 비해 높고 일정한 특성을 보였다(그림 10). Summary area under curve (AUC)는 0.87 (95% CI 0.83–0.89)로 중등도의 진단적 유용성을 보이는 것으로 관찰되었다.

한편, 두 연구에서 특히 민감도가 낮은 현상이 관찰되었는데, Ni 2014 연구는 후향적 설계 및 기침형 천식 진단기준이 메타콜린유발시험 등 검사결과에 의존하여 천식치료 후 기침호전 여부를 확인하지 않은 특성이 있었다.⁴¹ Zhu 2014 연구는 가슴X선검사 소견을 연구자 선정기준에 포함하지 않은 특성이 있었다.⁴⁸ 이 두 연구를 제외한 민감도 분석 결과, 민감도 0.75 (95% CI 0.68–0.80), 특이도 0.87 (95% CI 0.83–0.90)으로 예측력이 증가하는 경향을 보였다.

미국 ACCP와 유럽 ERS 가이드라인에서 권고하는 두 조건(표준 기침형 천식 진단 기준을 사용하고, 가슴X선검사 정상인 환자만을 대상으로 함)을 충족한 연구 6편^{40,42,44–47}을 대상으로 한 부분군 분석 결과, 민감도 0.75 (95% CI 0.68–0.80; 95% prediction 0.60–0.85; $I^2=0\%$), 특이도 0.87 (95% CI 0.83–0.90; 95% prediction 0.74–0.94; $I^2=30.1\%$)였다. 이상에서, 호기산화질소 검사를 적용할 대상군을 구체적으로 설정할수록 검사의 민감도와 특이도 모두 향상됨을 알 수 있으며, 0.85–0.90 정도의 높고 일정한 특이도가 본 검사의 장점임을 알 수 있었다.

이상에서, 본 진료지침에서는 메타콜린 유발시험을 시행할 수 없는 의료기관에서 성인 만성기침 환자에서 기침형 천식 진단목적으로 호기산화질소 측정검사를 시행할 것을 권고한다. 한국인에서의 명확한 컷오프 값을 설정하기 위해서는 큰 규모의 확증적 연구가 필요하지만, 현 시점에서는 30 ppb 컷오프값을 넘는 성인 만성기침 환자는 기침형 천식일 가능성성이 85–90% 정도로 높으며, 추가검사 없이 즉각적인 흡입형 스테로이드제 등 천식 치료약제 투여를 고려하도록 한다(성인 기침형 천식에 대한 치료법은 VIII장 2절을 참고한다). 한편, 본 검사는 민감도가 높지 않은 점에서, 메타콜린 유발시험처럼 기침형 천식을 배제하기 위한 목적으로 사용되기는 어려울 것으로 추정된다.

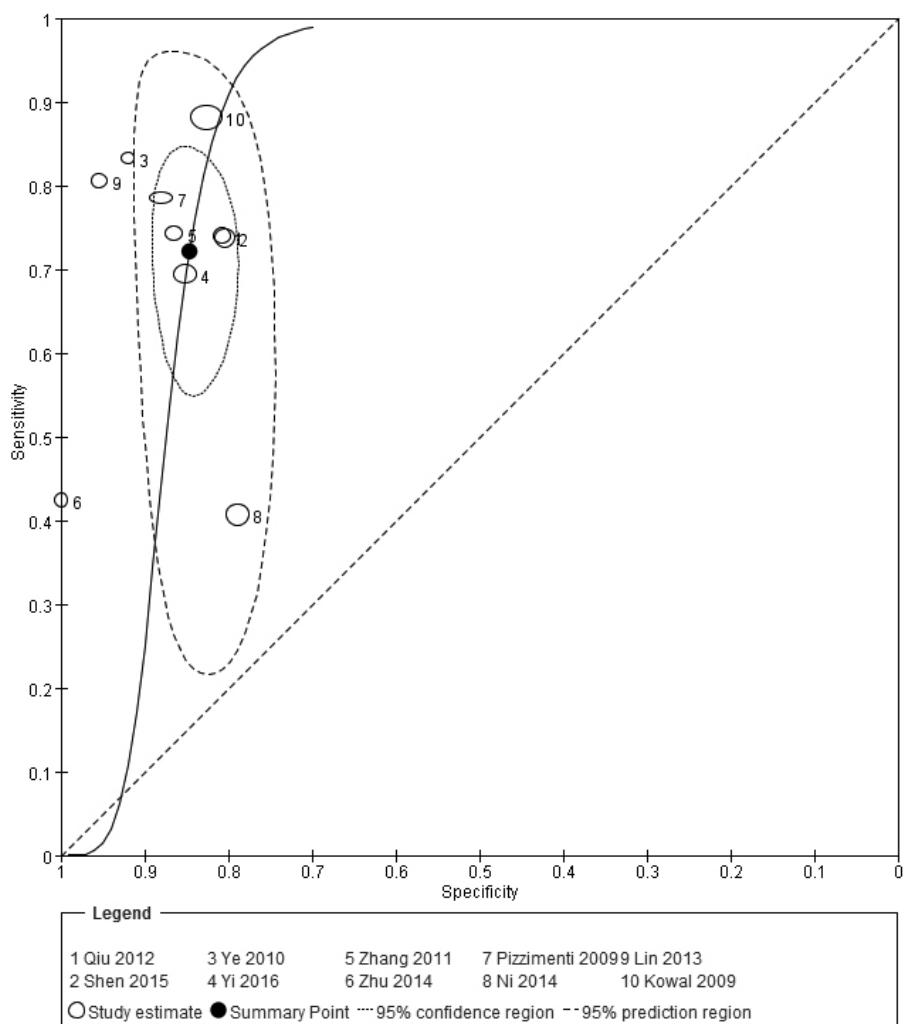


그림 10. Hierarchical summary receiver operating characteristics (HSROC) curve: 성인 만성기침에서 기침형 천식을 예측하는데 호기산화질소의 진단적 유용성.

(2) 4주 이상 지속된 소아청소년 만성기침 환자를 대상으로 호기산화질소 측정검사의 기침형 천식 진단 유용성을 평가한 단면 연구는 총 4편이 확인되었다.⁴⁹⁻⁵² 연령분포는 평균 6, 7세였으며, 모두 중국에서 시행되었다. 기침형 천식 진단의 최적의 컷오프 값은 22.5–36.0 ppb로 연구들마다 차이가 있었다(그림 11).

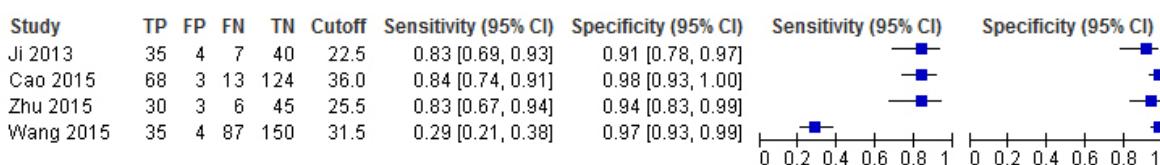


그림 11. Coupled forest plot: 소아청소년 만성기침에서 기침형 천식을 예측하는데 호기산화 질소의 진단적 유용성.

연구들간의 이질성을 고려하여 HSROC 모델을 활용하여 메타분석을 시행하였고, 민감도 0.73 (95% CI 0.46–0.90), 특이도 0.96 (95% CI 0.93–0.98)로 추산되었다(그림 12). Summary AUC는 0.97 (95% CI 0.95–0.98)로 높은 진단적 유용성을 보이는 것으로 관찰되었다. 본 결과는 성인에서 관찰된 결과와 같은 맥락으로, 높고 일정한 특이도가 본 검사의 장점임을 시사한다고 판단되었다.

이상에서, 본 진료지침에서는 메타콜린 유발시험을 시행하기 어려운 어린 연령대 또는 의료환경에서 소아청소년 만성기침 환자에서 기침형 천식 진단 목적으로 본 검사를 사용할 것을 권고한다. 한국 소아청소년에서의 명확한 컷오프 값을 설정하기 위해서는 추가 연구가 필요하지만, 현 시점에서는 30 ppb 컷오프값을 넘는 경우 기침형 천식일 가능성이 90% 이상 높으며, 추가검사 없이 즉각적인 흡입형 스테로이드제 등 천식 치료약제 투여를 고려하도록 한다(소아 청소년 기침형 천식에 대한 흡입형 스테로이드제 치료법은 VIII장 2절을 참고한다).

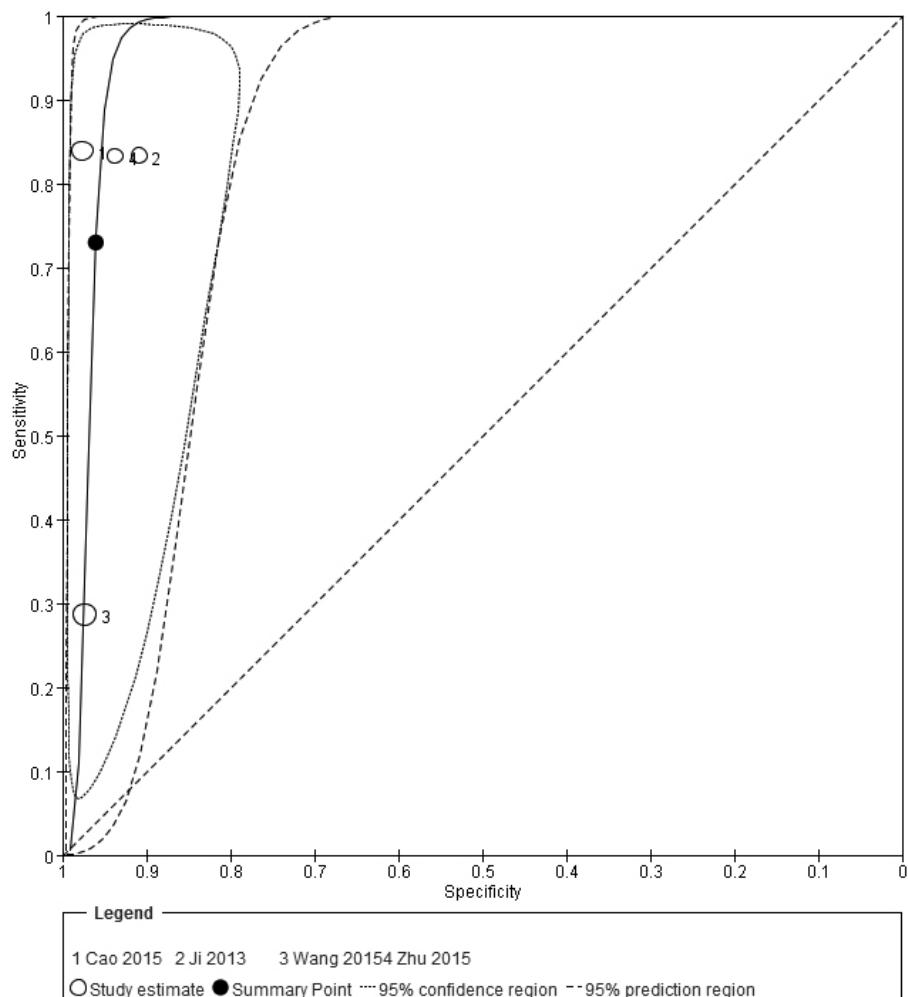


그림 11. HSROC curve: 성인 만성기침에서 기침형 천식을 예측하는데 호기산화질소의 진단적 유용성.

(3) 메타콜린 검사 등을 통해 천식이 배제된, 비천식성 만성기침 환자에서 호산구기관지염 진단 목적으로 호기산화질소 측정검사의 진단적 유용성을 분석한 단면 연구는 현재 성인에서만 4편이 확인되었다.^{40,46,47,53} 모두 아시아권에서 시행된 연구로, 한국인 대상연구도 1편 있었다.⁵³ 호산구기관지염 진단의 최적의 컷오프값은 31.0–42.5 ppb 범위를 보였고, 3편의 연구에서 31.0–31.5 ppb로 비교적 일정한 값을 보였다(그림 13).

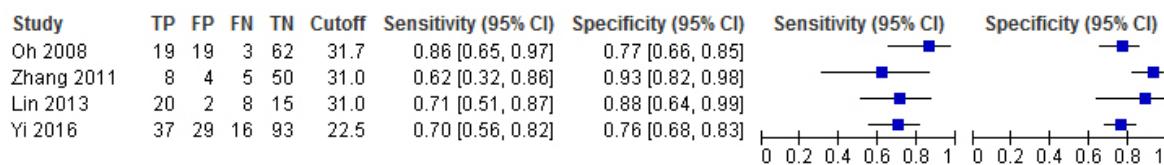


그림 13. Coupled forest plot: 천식이 배제된 성인 만성기침에서 호산구기관지염을 예측하는데 호기산화질소의 진단적 유용성.

연구들간 이질성을 고려하여 HSROC 모델을 활용하여 메타분석을 시행하였고, 민감도 0.72 (95% CI 0.62–0.80; 95% prediction 0.30–0.94; $I^2=3.6\%$), 특이도 0.83 (95% CI 0.73–0.90; 95% prediction 0.17–0.99; $I^2=61.8\%$) 였다(그림 14). 민감도에 비해 특이도가 높은 신뢰구간을 보였으나, 범위가 넓고 이질성이 높아 민감도와 특이도 모두 장점이 되기 어려웠다. 하지만, 한국인을 대상으로 시행된 Oh 등의 연구 결과,⁵⁴ 31.7 ppb 이하인 경우 호산구기관지염 진단을 95% 예측으로 배제할 수 있었다(특이도 76%). 이러한 한국인 대상 연구 결과를 기반으로, 본 진료지침에서는 메타콜린 검사가 시행 가능하지만 유도객담검사를 시행할 수 없는 의료기관에서 호기산화질소 측정검사는 호산구기관지염 진단을 배제하기 위한 목적으로 사용할 것을 권고한다.

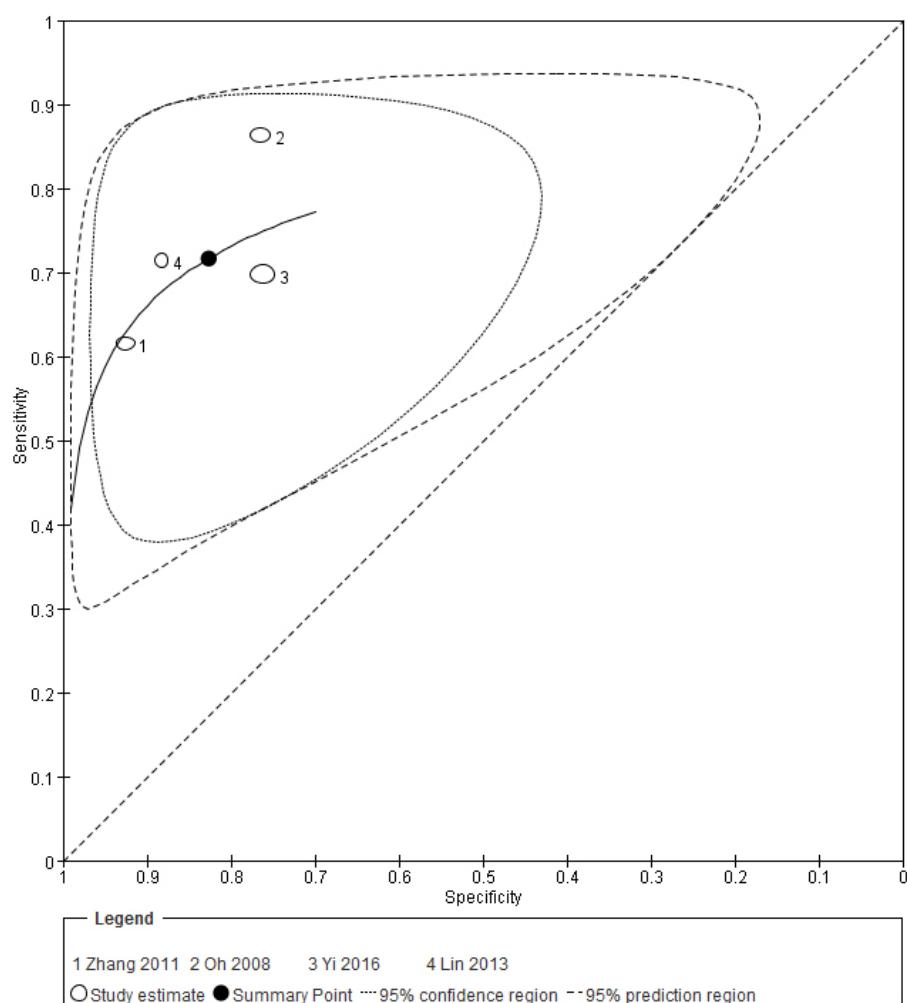


그림 14. HSROC curve: 천식이 배제된 성인 만성기침에서 호산구기관지염을 예측하는데 호기산화질소의 진단적 유용성.

4. 24시간 보행 식도 산도측정검사

요약

- 속쓰림과 위산 역류 증상이 없는 만성기침 환자에서 상기도 질환과 천식, 호산구기관지염 등이 배제된 경우, 위산분비억제 치료 시작 여부를 결정하기 위해 24시간 보행 식도 산도측정검사가 도움될 수 있다.
- 속쓰림, 위산 역류 증상이나 위산 역류의 내시경검사 소견이 있는 만성기침 환자에서 충분히 위산분비억제 약물치료를 시행했음에도 기침 호전이 없는 경우, 24시간 보행 식도 산도측정검사가 도움될 수 있다.

1) 검사 적응증

속쓰림과 위산 역류 증상이 없는 비특이적 만성기침 환자에서 흔한 원인 질환(상기도 질환, 천식, 호산구기관지염 등)이 배제된 경우, 위산 역류성 기침 가능성을 확인하기 위한 목적으로 24시간 보행 식도 산도측정검사를 시행한다. 비특이적 만성기침 환자에서 위산 역류 검사 없이 경험적으로 위산분비억제 치료를 시행하는 것은 도움되지 않는다. 속쓰림과 위산 역류 증상, 또는 내시경검사상 위산 역류 소견이 있어 위산분비억제 약물치료를 시행하였으나 여전히 기침이 지속될 경우, 추가적인 위산분비억제 약물치료 또는 항역류 수술적 치료 필요성 여부를 판단하기 위해 24시간 보행 식도 산도측정검사를 시행한다.

소아에서는 흡인의 가능성이 있는 신경근육질환을 가진 환자나 비전형적인 위식도 역류 증상으로 반복적인 폐렴이나 천명을 동반 하며 일반적인 천식치료에도 반응하지 않는 경우, 야간의 천음(stridor)이나 기침이 발생하는 경우에 24시간 보행 식도 산도측정검사를 시행해 볼 수 있다

2) 배경 및 장단점

비특이적 만성기침 환자에서 상기도 질환과 천식, 호산구기관지염이 배제되었을 때, 다음으로 고려될 수 있는 주요 원인은 위산 역류로 알려져 왔다. 하지만 만성기침 성인 환자의 약 20%를 차지하는 서양과는 달리,⁵ 한국과 중국 등에서는 유병률이 약 5% 정도로 낮은 편이다.^{56,57} 한국인 대상으로 시행된 역학 연구는 드문 편이지만, 2001~2003년 국내 단일 의료기관에서 24시간 보행 식도 산도측정검사 방법을 사용하여 시행된 연구 결과에서는 전체 만성기침 환자의 1.7%에서만, 그리고 천식과 상기도 질환이 배제된 만성기침 환자에서는 18.8%에서만 실제 위산 역류와 관련된 기침으로 판정된 바 있다.⁵⁸ 성인과 달리 소아에서는 위식도 역류가 만성 기침의 원인인지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 소아 대상 연구에서 산성 역류에 의한 기침이 만성기침 환자의 15~45% 정도 되는 것으로 보고되기도 하였으나 일부에서는 위식도 역류가 단지 기침의 동반현상이라고 보고하고 있다. 최근 연구에서는 2세 이하의 소아에서 위산역류가 약하게 기침에 자주 선형된다는 결과도 있다.

과거에는 상기도 질환, 천식 등이 배제된 비특이적 만성기침 환자에서 2~3개월 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 등 위산분비억제 약물치료가 상당히 효과적이라는 연구 결과가 있었으나,⁵⁹ 이들 연구는 대부분 임상시험에 아닌 관찰적 결과로서 위약 대조군이 없어 위약효과나 기침의 자연 호전 가능성을 배제하지 못하였다. 이후 시행된 위약대조 임상시험에서는 관찰적 연구 결과가 PPI 치료 효과를 과대평가하고 있었을 가능성을 분명히 제시하였다. 증상과 검사소견상 위산역류가 없는 만성기침 환자에서 PPI 치료는 위약과 거의 유사한 효과만을 보였으며, 위산분비가 입증된 만성기침 환자에서도 위약 대비 약 24% 정도에 불과한 치료 효과를 나타내었다.⁶⁰ 결과적으로, 만성기침 환자에서 위산분비 억제요법은 신중히 선택되어야 하며, 효과 크기를 과대평가해서는 안 된다는 것이 진료지침에 반영되기 시작하였다.⁶¹

따라서 본 진료지침에서는 앞서 제 3장 경험적 치료 파트에서 경험적 PPI 치료를 권장하지 않은 바 있다. 2~3개월 장기간 치료가 필요한데다 치료 반응 여부를 판정하기 어렵고, 폐렴 등 잠재적인 부작용 위험성이 있다. 따라서 가능한 진료 환경에서는 위산 역류 여부에 대한 진단적 검사 후 PPI 투여 여부를 결정하도록 한다. 산 역류나 속쓰림 증상은 위산 역류의 특이적인 증상으로 위식도 역류 질환을 추정하는 근거가 될 수 있으므로,⁶² 본 증상이 있는 만성기침 환자에서는 경험적 PPI 치료를 고려해볼 수 있다.

24시간 보행 식도 산도측정검사는 위산 역류를 직접 측정하는 현재의 검사법 가운데 가장 표준 검사법이며, 24시간 종일 위산의

식도 내 역류를 측정함으로써 위산이 역류되는 시간과 상황, 그리고 기침 관련성을 평가할 수 있는 장점이 있다. 검사로 인해 유발되는 중대한 합병증이나 부작용은 미미하다. 본 검사는 ① 산 역류나 속쓰림 증상이 없는 비특이적 만성기침 환자에서 PPI 치료를 고려할 때, 또는 ② 전형적 위산 역류 증상이나 내시경 소견이 관찰되어 PPI 치료를 하였음에도 기침 호전이 없는 환자에서 추가적인 위산분비억제 치료 여부를 결정하는 목적으로 도움이 될 수 있다.

하지만, 측정장치의 거치에 따른 불편함과 침습적 시술로 어린 소아에서는 검사를 유지하기가 어렵고, 증상을 환자가 기록할 경우 증상의 기록이 부정확할 수 있어 기침과 산도 변화 관계를 분석하는데 영향을 미칠 수 있으며, 비산역류(non-acid reflux)나 담즙 역류를 찾지 못한다는 문제가 있다. 또한, 잦은 수유로 위산이 지속적으로 중화되는 영유아에서 위식도 역류와 호흡기 증상과의 관련성을 증명하기가 쉽지가 않다. 식도운동기능을 평가하는 식도내압검사와 비산역류 및 약산역류 여부를 평가하는 임피던스 산도 검사를 통해 이를 보완하고 있으나, 만성기침 환자에서 치료제 결정을 위한 검사로서의 임상적 유용성은 아직 알려져 있지 않다.

5. 가슴 컴퓨터단층촬영 및 기관지 내시경검사

요약

만성기침 환자에서 흔한 원인 및 기저 질환에 대한 검사와 치료를 충분히 시행하였음에도 기침이 지속되는 경우, 드문 원인을 감별하기 위해 가슴 컴퓨터단층촬영 및 기관지 내시경검사가 도움이 될 수 있다.

1) 검사 적응증

천식, 상기도 질환, 역류성 기침 등에 대한 진단 및 치료적 접근이 실패한 만성기침 환자에서 가슴 컴퓨터단층촬영 검사가 원인 감별 진단에 도움이 될 수 있고, 기관지 내시경검사가 드문 원인에 대한 감별 진단에 도움이 될 수 있다. 가슴 컴퓨터단층촬영을 통해 가슴 단순X선 영상에서 확인이 어려운 여러가지 기관지 및 폐질환을 확인할 수 있으며, 폐암 및 폐종양, 폐결핵 및 기타 감염성 질환, 간질성 폐질환 및 기타 염증성 폐질환 등을 감별하는데 도움이 된다. 이물질 흡인이나 기관지내 결핵, 기관지내 종양 등 기관지내 병변이 의심되는 만성기침 환자에서는 기관지 내시경검사가 진단 및 치료 목적으로 고려될 수 있다.

2) 배경 및 장단점

가슴 컴퓨터단층촬영은 폐실질 질환이나 중심 기도 질환의 진단에 유용하며, 소기도의 구조적 변화를 평가하는데 도움이 된다. 요즘은 기술의 발달로 영상의 질이 좋아졌고, 검사 시간이 짧아져서 소아의 경우도 진정의 필요성이 감소하여 협조가 잘 되지 않아도 촬영이 가능해진 장점을 가지고 있다. 그러나, 성장을 하고 있는 소아에서 가슴 컴퓨터단층촬영을 통해 받게 되는 저선량 피폭의 영향을 고려하여야 한다.

기관지 내시경검사는 진단적 목적과 치료적 목적으로 시행을 하는데, 환자의 기도 병변을 직접 확인하고 그 부위에서 검체를 얻을 수 있으며, 기도 내 점액이나 이물질을 진단과 동시에 치료할 수 있는 장점이 있다. 기관지 내시경검사는 신생아를 포함한 모든 연령에서 시행되고 있지만 침습적 검사이다. 검사 중 합병증의 발생은 5% 내외로 보고 되고 있으며, 저산소증이나 검사 중 후두 혹은 기관지 경련, 과도한 기침 등이 나타날 수 있고, 나이가 어릴수록 더 자주 보고 된다. 그렇지만 국내외 보고를 보면 소아에서도 비교적 안전하게 시행 가능하며, 치료에 반응하지 않는 만성 폐질환의 진단과 치료에 도움이 되므로 적절한 적응증에서 고려해 볼 수 있다.

참고문헌

1. Kang SY, Kim GW, Song WJ, Chang YS, Cho SH. Chronic cough in Korean adults: a literature review on common comorbidity. *Asia Pac Allergy* 2016;6:198–206.
2. Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal* 2006;129:75S–9S.
3. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *New England Journal of Medicine* 1979;300:633–7.
4. Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *CHEST Journal* 2010;138:18S–24S.
5. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481–92.
6. Perpina M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macian V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest* 1993;104:149–54.
7. Sovijarvi AR, Malmberg LP, Reinikainen K, Rytila P, Poppius H. A rapid dosimetric method with controlled tidal breathing for histamine challenge. Repeatability and distribution of bronchial reactivity in a clinical material. *Chest* 1993;104:164–70.
8. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–29.
9. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138:18s–24s.
10. Jang AS. The effect of deep inspiration on methacholine induced bronchoconstriction. *Journal of Asthma, Allergy and Clinical Immunology* 2001;21:508–16.
11. Kim MH, Song WJ, Kim TW, Jin HJ, Sin YS, Ye YM, et al. Diagnostic properties of the methacholine and mannitol bronchial challenge tests: a comparison study. *Respirology* 2014;19:852–6.
12. Miedinger D, Mosimann N, Meier R, Karli C, Florek P, Frey F, et al. Asthma tests in the assessment of military conscripts. *Clin Exp Allergy* 2010;40:224–31.
13. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009;10:4.
14. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis M, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738–43.
15. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640–7.
16. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211–6.
17. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127–32.
18. Spector S. Use of mannitol inhalation challenge in assessment of cough. *Lung* 2010;188:99–103.
19. Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993;119:977–83.
20. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:279–84.
21. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300:633–7.
22. Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:75S–9S.
23. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61 Suppl 1:i1–24.
24. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406–10.

25. Gibson P, Denburg J, Dolovich J, Ramsdale E, Hargreave F. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *The Lancet* 1989;333:1346–8.
26. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1064–9.
27. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178–82.
28. Kim M-Y, Jo E-J, Lee S-E, Lee S-Y, Song W-J, Kim T-W, et al. Reference ranges for induced sputum eosinophil counts in Korean adult population. *Asia Pacific Allergy* 2014;4:149–55.
29. Weiszhar Z, Horvath I. Induced sputum analysis: step by step. *Breathe* 2013;9:300–6.
30. Djukanović R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *European Respiratory Journal* 2002;20:1s–2s.
31. Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanović R, Maestrelli P, Sterk PJ. Sputum induction. *European Respiratory Journal* 2002;20:3s–8s.
32. Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *European Respiratory Journal* 2002;20:9s–18s.
33. Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, Pizzichini MMM, Pizzichini E, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *European Respiratory Journal* 2002;20:19s–23s.
34. Keatings V, Leigh R, Peterson C, Shute J, Venge P, Djukanović R. Analysis of fluidphase mediators. *European Respiratory Journal* 2002;20:24s–39s.
35. Gibson PG, Grootendorst DC, Henry R, Pin I, Rytila PL, Wark P, et al. Sputum induction in children. *European Respiratory Journal* 2002;20:44s–6s.
36. Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir Mon* 2010;49:1–31.
37. Song WJ, Kwon JW, Kim EJ, Lee SM, Kim SH, Lee SY, et al. Clinical application of exhaled nitric oxide measurements in a korean population. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:3–13.
38. Kim H-B, Eckel SP, Kim JH, Gilliland FD. Exhaled NO: Determinants and Clinical Application in Children With Allergic Airway Disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:12–21.
39. Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *J Asthma* 2009;46:692–8.
40. Lin G. The clinical diagnosis value of exhaled nitric oxide test in chronic cough. *Chin Modern Med* 2013;20:42–5.
41. Ni J, Cheng Q, Feng Y, Cao B, Cheng L, Wan H. Exhaled nitric oxide combined with relevant factors in the diagnosis of cough variant asthma. *J Diagn Concepts Pract* 2014;13:606–9.
42. Pizzimenti S, Heffler E, Piccioni P, Bugiani M, Migliore E, Guida G, et al. Usefulness of exhaled nitric oxide (FeNO) measured by a portable analyzer to diagnose Cough Variant asthma in a clinical setting of chronic cough. *Allergy* 2009;64:395.
43. Qiu JP, Jin XY, Shen HY. Application of fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillography in patients with chronic cough. *Int J Respir* 2012;32:1297–300.
44. Shen X, Chen C, Zhou N, Huang J, Xiuqin, Z. Feasibility study of fractional exhaled nitric oxide in the diagnosis of cough variant asthma. *Int J Respir* 2015;35:329–32.
45. Ye L, Gong Y, Yueya, T. The etiological diagnosis value of fractional exhaled nitric oxide test in patients with chronic cough. *J Clin Intern Med* 2010;27:601–3.
46. Yi F, Chen R, Luo W, Xu D, Han L, Liu B, et al. Validity of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Diagnosis of Corticosteroids Responsive Cough. *Chest* 2016.
47. Zhang YM, Lin JT, Su N, Chen X, Liu GL, Yu HX, et al. Values of fractional exhaled nitric oxide in the diagnosis of chronic cough. *Natl Med J China* 2011;91:1254–8.
48. Zhu N, He J, Chen XD. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in the diagnosis of cough variant asthma. *J Clin Pulm Med* 2014;19:1628–31.
49. Cao X, Wu Y. Measurement of fractional nitric oxide concentration in exhaled breath to assess cough variant asthma in child patients. *Acta Academiae Medicinae Xuzhou* 2015;35:328–30.
50. Ji X, Wang K, Chen J, Zhou X, Wang D, Zheng C. Clinical significance of fractional exhaled nitric oxide test in children with chronic cough. *China Modern Doctor* 2013;51:39–41.

51. Wang TY, Shang YX, Zhang H. Diagnostic values of fractional exhaled nitric oxide for typical bronchial asthma and cough variant asthma in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17:800–5.
52. Zhu H, Yu X, Hao C, Wang Y, Yang X, Lu Y, et al. The diagnostic value of the fractional exhaled nitric oxide for cough variant asthma in children. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2015;38:352–5.
53. Oh MJ, Lee JY, Lee BJ, Choi DC. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *Chest* 2008;134:990–5.
54. Oh M-J, Lee J-Y, Lee B-J, Choi D-C. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *Chest* 2008;134:990–5.
55. Kim SH, Yoon HJ. Use of the exhaled nitric oxide for management of asthma and respiratory diseases. *Korean J Med* 2008;74:579–86.
56. Song WJ, Faruqi S, Klaewsongkram J, Lee SE, Chang YS. Chronic cough: an Asian perspective. Part 1: Epidemiology. *Asia Pac Allergy* 2015;5:136–44.
57. Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, Kong L, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest* 2013;143:613–20.
58. Kwon NH, Lee BJ, Choi DC. Chronic cough of unknown causes and gastroesophageal reflux disease: the incidence and treatment response. *Korean Journal of Medicine* 2005;69:528–35.
59. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal* 2006;129:80S–94S.
60. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143:605–12.
61. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, et al. Chronic Cough due to Gastroesophageal Reflux in Adults: *CHEST Guideline and Expert Panel Report*. *Chest* 2016.
62. Jung H-K, Hong SJ, Jo Y, Jeon SW, Cho YK, Lee KJ, et al. Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease. *The Korean Journal of Gastroenterology* 2012;60:195–218.

VIII.

특이적 기침의 치료

VIII.

특이적 기침의 치료

1. 유발요인 회피: 흡연, 안지오텐신 전환효소 억제제
2. 천식, 호산구기관지염에 의한 기침
3. 비염, 부비동염에 의한 기침
4. 위식도 역류질환에 의한 기침
5. 지속세균기관지염에 의한 기침

1. 유발요인 회피: 흡연, 안지오텐신 전환효소 억제제

- 비특이적 기침 환자에서 직/간접 흡연 노출을 확인하고 차단해야 한다.
- 비특이적 기침 환자가 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용한다면, 이를 중단하고 다른 약제로 대체해야 한다.

비특이적 만성기침 환자를 진료하는 초기 과정에서 진단과 치료를 위하여 기침 유발 환경 요인이나 약제의 회피 또는 시험적 치료(therapeutic trial)가 도움될 수 있다. 환자의 진찰 과정에서 기침과의 연관성이 있는 잘 알려져 있는 조건, 특히 흡연 노출이나 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 복용력이 있다면 먼저 이를 중단하도록 해야 한다. 이 두 요소는 기침 과민성을 직접 유발하기도 하며, 기침 호발 기저질환이 있는 사람들에게서 기침을 촉발하기도 한다.

1) 흡연/간접 흡연 노출 중단

담배연기에 의한 기침 성상은 습성이기는 하나, 일반적으로 기침의 흔한 원인이며 만성 기관지염 등의 기저질환의 원인이며 악화 인자이다. 환자가 담배연기에 직/간접적으로 노출되고 있다면 즉시 차단하도록 해야 한다. 직/간접 흡연 노출이 중단되면, 4주 이내에 기침이 호전된다.¹⁻³ 소아 청소년에서도 흡연 노출은 만성 기침의 가장 흔한 환경 요인으로 이의 차단이 검사나 치료에 앞서 선행되어야 한다.⁴

2) 안지오텐신 전환효소 억제제 중단

안지오텐신전환효소억제제를 복용하는 경우, 기침의 전후 노출에 관계없이 이를 중단하여야 한다. 약제 복용 전부터 기침을 시작하였더라도, 약제에 의한 악화나 지속을 배제하여야 한다. 본 약제는 기침 반사 과민 작용을 나타낼 수 있다. 기침 해소가 되기까지는 약제 중단 수일에서 2주 이내이나 중위 기간은 26일 정도로 알려져 있다.⁵⁻⁷

비특이적 기침을 갖는 환자들에서 특정 질환을 규명하기 위한 검사이전에 진단과 치료를 위한 시험적 치료(therapeutic trial)가 시도되고 있다. 상기도 기침 증후군에 대해서는 항히스타민제(H1 receptor antagonist, H1-RA), 천식에 대하여는 흡입형 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)와 류코트리엔길항제(leukotrien antagonist, LTRA), 위식도 역류(gastroesophageal reflux)에 대하여 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)가 있다. 그러나 이러한 치료 약제의 적용은 환자의 기침의 중증도나 기침 이외의 동반질환을 고려하여 선택하여야 하며, 약제 투여의 장단점, 안전성이 고려되어야 한다.

2. 천식, 호산구기관지염에 의한 기침

1) 요약

- 천식은 기침이 흔하게 동반되는 질환으로 일부 환자에서 기침만을 유일한 증상으로 나타나는 기침형 천식이 있으므로 만성기침 환자에서 반드시 감별이 필요하다.
- 기침형 천식은 기침을 주로 나타나는 천식으로 비특이적 자극에 대한 기도과민성을 특징으로 하며 메타콜린 또는 만니톨 기관지유발시험에 양성 소견과 천식 치료에 반응하는 경우 진단할 수 있다.
- 천식과 기침형 천식의 치료는 일반적인 천식의 치료원칙과 동일하며, 흡입형 스테로이드와 흡입형 기관지확장제가 주요 치료제이다.
- 기침형 천식에서 흡입형 스테로이드와 흡입형 기관지확장제에 반응이 충분하지 않은 경우 류코트리엔 수용체 길항제를 추가할 수 있다.
- 호산구기관지염은 기도의 호산구성 염증 소견을 보이나 메타콜린 또는 만니톨 기관지유발시험에서 기도과민성이 없는 경우 진단한다.
- 호산구기관지염은 일차치료제로 흡입형 스테로이드로 치료한다.

2) 특징

천식은 만성기침의 가장 흔한 원인 중 하나이며,⁸ 기침은 천식 환자에서 보일 수 있는 주요 증상 중 하나이다. 일반적으로는 천식 환자에서 기침이 호흡곤란, 천명 등 기타 증상과 동반되어 나타나지만, 때로는 다른 증상 없이 기침만 두드러지게 나타나거나 유일한 증상으로 나타날 수 있다.⁹ 이렇게 기침을 주로 나타나는 천식을 기침형 천식(cough variant asthma) 또는 천식성기침(asthmatic cough)라 한다.^{10,11} 기침형 천식은 일반적인 천식과 같이 기도과민성을 특징으로 하지만 기도의 폐쇄나 폐기능의 감소는 잘 나타나지 않고 기침반사에 대한 과민성을 보인다. 기관지확장제에 반응을 보일 수 있으며, 많은 경우 객담에서 호산구성 염증을 보이고, 스테로이드에 효과를 나타낸다. 일반적인 천식에서처럼 기침은 찬공기, 운동, 알레르겐, 대기의 자극성 물질, 등 여러가지 다양한 환경적인 요인들에 의해 유발되거나 악화될 수 있으며, 야간에 주로 악화된다.

호산구기관지염(eosinophilic bronchitis)은 만성적인 기침으로 주로 증상이 나타나며, 천식과 같이 기관지에서 호산구성 염증을 보이나, 기도과민성이나 기류 폐쇄는 나타나지 않는 질환을 말한다.^{10,11} 기침반사에 대한 과민성이 증가되어 있으며, 기관지확장제에는 반응을 보이지 않으나, 흡입형 스테로이드에는 효과를 보인다. 천식 및 기침형 천식과 병태생리적으로 큰 차이점으로 기관지점막의 비만세포 위치가 다른 것으로 알려져 있는데, 천식이나 기침형 천식의 경우 비만세포가 기관지평활근 층에 존재하여 기도과민성이나 기관지수축을 나타낼 수 있으나 호산구기관지염의 경우 기관지평활근 층이 아닌 상피세포나 기타 상피하점막층에 존재하여 기관지 수축은 보이지 않고 염증성 증상과 기침만을 나타내는 것으로 알려져 있다.¹²

한편, 1990년대 Fujimura 등 일본 연구 그룹을 중심으로 아토피성 기침(atopic cough)을 독립적인 진단명으로 제안한 바 있다.¹³ 천식이 아닌 만성기침 환자 가운데 호산구 또는 IgE가 증가되어 있으면서 캡사이신 기침 과민성을 보이는 환자군을 지칭한다. 이들 환자는 기관지확장제 치료 반응성이 없으며 H1 항히스타민제에 잘 듣는 임상적 특징을 보이는 것으로 보고되어 있다. 다만, 이러한 특징을 갖는 환자들을 아토피성 기침이라는 하나의 고유한 질환으로 규정할 것인지에 대해서 학계내 이견이 있다.¹⁴ 한편, 현재 국내에서는 캡사이신 기침 유발시험이 임상에서 사용되고 있지 않아 아토피성 기침 여부를 평가하기 어려운 상황이다.

아토피성 기침, 호산구기관지염이나 기침형 천식이 전형적인 천식 전단계의 질병인지, 또는 공통의 병태생리는 갖고 동일한 스펙트럼 상에 있는 질병들인지는 아직까지 정확히 밝혀지지 않았다.

3) 진단

만성기침으로 내원한 환자가 동반증상으로 호흡곤란이나 가슴 답답함, 천명을 호소하는 경우 천식에 대한 감별이 필요하며, 천식의 특징인 가역적인 기류폐쇄, 기도과민증, 기도의 만성염증 여부를 확인하기 위해 기관지확장제 반응검사를 포함한 폐기능검사, 메타콜린, 만니톨 등을 이용한 비특이 기관지유발시험, 유도객담검사 및 호기산화질소 검사를 시행해 볼 수 있다. 천식은 특징적인 증상과 함께 폐기능의 과도한 변동성이나 기류제한을 확인함으로써 진단할 수 있는데, 기관지확장제반응 또는 기관지유발시험에서 양

성을 보이거나, 항염증약물 치료 이후 폐기능의 유의한 향상을 보이면 진단할 수 있다. 소아청소년에서도 천식을 진단하기 위해서는 폐기능검사와 기관지유발시험을 시행해야 하나, 6세 미만의 소아에서는 폐기능검사가 제한적이므로 자세한 문진과 천식약제에 대한 치료반응을 통해 천식을 진단하는 경우가 있다. 검사를 통한 천식의 진단이 어려운 소아에서 만성기침의 원인으로 천식이 의심되면 천식 치료약제를 투여한 후, 이에 효과가 있다면 천식의 가능성성을 고려해야 한다.

기침형 천식은 기침만을 주증상으로 호소하므로 폐기능의 변동성이나 기류폐쇄는 잘 나타나지 않는 경우가 많다. 비특이적 자극에 대한 기도과민성을 주요 특징으로 하므로 메타콜린 또는 만니톨 기관지유발시험 등을 통해 이를 확인하는 것이 진단에 중요하다. 천식과 기침형 천식모두 일반적으로 호산구가 증가된 기도염증을 보이는 경우가 많으므로 유도객담검사를 통해 호산구 분율이 증가되어 있는지, 호기산화질소 검사에서 호기 중 산화질소의 농도가 유의하게 상승되어 있는지 확인하는 것이 진단 및 향후 치료계획을 결정하는데 도움이 된다. 일반적으로 유도객담검사에서 3% 이상의 호산구 분율을 보이거나, 호기 산화질소 검사에서 성인의 경우 50 ppb 초과, 소아의 경우 35 ppb 초과 상승되어 있다면 유의하게 호산구성 기도염증이 있다고 임상적으로 판단할 수 있다.^{15,16} 하지만 일부 천식 및 기침형 천식에서는 호산구 염증이 명확하지 않고, 기도과민성만을 보이는 경우도 있으므로 이에 대한 고려가 필요하다. 기침형 천식으로 최종적으로 확진하기 위해서는 천식치료 후 기침이 호전됨을 확인하여야 비로소 가능하다.

호산구기관지염은 기관지에 호산구성 염증을 보이나 기도과민성이 없음을 확인하여 진단한다. 확진을 위해서는 유도객담검사가 필요하며, 만성기침 환자에서 호흡곤란이나 천명 등 동반 없이 정상 폐기능 및 가슴X선검사 소견을 보이고, 다른 질환의 증거가 없이 메타콜린이나 만니톨 기관지유발시험에서 음성 소견을 보이면서, 객담 내 호산구 분율이 3% 이상 증가되어 있다면 진단할 수 있다. 유도객담검사의 시행이 어려운 경우라면 객담의 호산구증가증의 생체지표로서 호기산화질소를 측정하여 진단에 도움을 받을 수 있다. 2011 ATS/ERS 표준 지침 및 2017 대한천식알레르기학회 전문가 의견서에서는 일반적으로 성인의 경우 50 ppb 초과, 소아의 경우 35 ppb 초과 상승되어 있다면, 호흡기증상 환자에서 호산구성 기도염증 가능성이 높음과 스테로이드에 치료반응이 좋음을 시사하고, 반대로 성인의 경우 25 ppb 미만, 소아의 경우 20 ppb 미만이라면 호산구성 기도염증의 가능성이나 스테로이드에 치료반응이 낮음을 시사하고 있다.^{16,17} 하지만, 한국을 포함한 아시아인 만성기침 성인 환자들 연구에서는 30 ppb 이상인 경우 천식성기침 가능성이 높다는 연구결과들이 있다.¹⁸

천식, 기침형 천식, 호산구기관지염 모두 흡입알레르겐, 직업성원인 물질에 의한 감작 및 아토피가 질환의 발생에 중요한 역할을 할 수 있다. 이러한 원인을 확인하기 위해서는 피부반응시험, 혈청 IgE 검사 등이 필요하며, 병력과 검사를 통해 원인인자 또는 기침의 악화인자로 확인된 물질에 대해서는 회피나 주의를 요한다. 환자에 따라서는 검사에서 아토피가 관찰되지 않는 경우도 있으며, 이러한 경우 원인은 아직까지 분명하지 않다.

4) 치료

천식과 기침형 천식에 의한 기침의 치료는 일반적인 천식의 치료와 동일한 방법으로 시행하며, 기침의 유발 및 악화인자에 대한 회피 및 환경조절과 함께 흡입형 스테로이드 및 흡입형 기관지확장제 등을 이용한 약물치료를 시행한다. 일차적으로 추천되는 치료 약물은 흡입형 스테로이드로 기침형 천식환자에서 기침의 호전 효과가 증명되었다.^{10,11} 흡입형 스테로이드만으로 기침 조절이 충분하지 않은 경우 일반적인 천식 치료지침에 따라 흡입지속성베타항진제와 같은 흡입형 기관지확장제나 류코트리엔 수용체 길항제를 추가하여 단계적 치료단계의 상향 조정을 고려할 수 있다. 흡입형 스테로이드에 반응이 좋지 않은 경우 기도염증의 상태를 유도객담검사나 호기산화질소검사를 통해 확인해 보는 것도 도움된다. 만일 검사에서 지속적인 기도에서의 호산구 또는 호기산화질소 증가 소견을 보인다면 좀 더 적극적인 항염증치료로 기침에 효과를 볼 수 있다.

류코트리엔 수용체 길항제는 기침형 천식에서 흡입형 스테로이드나 흡입형 기관지확장제에 반응이 충분하지 않은 경우 추가하여 기침 호전 효과를 얻을 수 있다. 하지만 류코트리엔 수용체 길항제 단독으로 기침형 천식에서 기침 호전에 관한 근거는 일부 보고되어 있으나 아직 제한적이다.^{19,20} 증상이 심하거나 치료에 잘 반응하지 않는 기침형 천식 및 천식으로 인한 기침의 경우 1~2주 정도의 단기 경구 스테로이드 치료 후 다시 흡입형 스테로이드로 전환하는 방법을 사용해 볼 수 있다. 테오필린, 항히스타민제의 기침형 천식에서의 효과에 대한 보고도 있으나 흡입형 스테로이드의 효과에 미치지 못해 역할은 제한적이다.

호산구기관지염의 치료도 천식과 유사하며 알레르겐 또는 직업성 감작물질이 있다면 이에 대한 회피가 필요하며, 항염증약물 치료를 필요로 한다. 일차적 치료선택 약물을 흡입형 스테로이드제로 4주 치료로 증상 호전과 함께 유의하게 기도의 호산구 염증 감

소를 가져올 수 있다. 대부분 흡입형 스테로이드로 좋은 치료 효과를 보이나, 일반적인 용량의 흡입형 스테로이드에 잘 반응하지 않는 경우 고용량 흡입형 스테로이드, 경구스테로이드, 류코트리엔 수용체 길항제 등을 추가해 볼 수 있다.²¹ 치료기간은 정립되어 있지 않으며, 증상 호전 및 기도염증 지속 여부에 따라 임상적으로 판단하도록 한다.

3. 비염, 부비동염에 의한 기침

1) 요약

- 비염, 부비동염은 만성기침의 가장 흔한 요인 중 하나이다. 상기도기침증후군은 만성 또는 아급성 기침 환자에서 비염 또는 부비동염이 확인되거나 의심되고, 해당되는 상기도 질환에 대한 치료를 시행 후 기침이 호전되는 경우로 정의한다.
- 비염과 부비동염에 의한 기침, 상기도기침증후군을 확진할 수 있는 객관적인 진단방법은 없으며, 병력, 신체검사 소견, 치료에 대한 반응 등을 종합적으로 고려하여 진단하여야 한다.
- 비염과 부비동염에 의한 기침이 분명할 경우 구체적인 비염과 부비동염의 원인과 감별진단을 정확히 하고 이에 따라 치료하는 것이 중요하다.
- 비염과 부비동염에 의한 기침으로 의심되나 정확한 검사를 하기 어렵거나 감별이 어려운 경우, 경험적 치료로 1세대 항히스타민제와 비충혈 억제제가 일차적으로 추천된다.

2) 특징

비염과 부비동염 등 상기도질환은 여러 연구에서 가슴X선영상이 정상인 만성기침환자의 20–40% 정도에서 기침의 원인질환으로 보고될 정도로 만성기침의 주요 원인 중 하나이다.⁸ 이러한 상기도질환이 기침을 유발하는 기전에 대해서는 아직까지 충분히 밝혀지지는 않고 있으나, 후비루, 직접적인 자극, 하부 기도의 염증 동반, 기침 반사의 과민성 등이 주요 기전으로 제시되고 있다.²² 후비루는 코나 부비동에서 분비물들의 목 뒤를 따라 인후로 흘러가는 현상을 말하며 이러한 후비루를 보이는 현상을 후비루증후군(postnasal drip syndrome)이라 명명하여 만성기침의 주요 원인으로 인식하여 왔다. 하지만, 후비루를 보이는 환자의 상당수에서는 기침이 동반되지 않을 수 있고, 비염, 부비동염 환자에서 후비루가 없더라도 다른 기전에 의해서 기침이 유발될 수도 있다. 또한 대부분의 경우 후비루 정도를 객관적으로 확인할 수 있는 검사 방법이 없으며, 기침과의 연관성을 직접적으로 증명하기도 어렵다. 그리하여 최근에는 후비루증후군 보다 상기도기침증후군(upper airway cough syndrome)이라는 용어로 변경 제안되었다.²³ 만성 또는 아급성 기침 환자에서 비염 또는 부비동염이 확인되거나 의심되고, 해당되는 상기도 질환에 대한 치료를 시행 후 기침이 호전되는 경우로 정의한다.

비염, 부비동염과 관련하여 발생하는 기침은 후비루 느낌, 목 간질거림이나 이물감, 수양성 또는 점액성, 화농성의 콧물, 코막힘 및 코답답함 등을 흔히 동반한다. 신체검사에서 인두 후벽에 점액성 분비물이 흘러내려가거나 끈적거리는 분비물이 붙어있는 것을 관찰할 수 있고, 인두 후벽이 만성적인 자극에 의해 점막의 림프조직 등이 비대해져 조약돌 모양으로 나타나는 현상(cobble stone appearance)을 관찰할 수 있다. 하지만 이러한 증상이나 증후들은 상기도질환에 의한 기침에 특이적인 소견은 아니며, 다른 질환에 의한 기침에서도 나타날 수 있어 주의를 필요하다. 또한 일부 환자에서는 코나 부비동의 증상이나 증후, 후비루 증상이나 증후가 없이 항히스타민제/비충혈억제제의 치료에 반응하는 경우도 있어 증상 및 증후만으로 질환을 배제하는 데에는 주의를 필요로 한다.

3) 진단

일반적으로 비염과 부비동염에 의한 기침, 상기도기침증후군을 확진할 수 있는 객관적인 진단방법은 없다. 앞서 설명한 바와 같이 관련한 증상이나 증후는 비특이적이고, 진단적 가치가 낮으므로 어떠한 한가지 증상이나 증후 소견만으로 진단을 내리기는 어렵다. 진단을 위한 부비동 영상검사는 증상이 없는 18–82%의 소아에서도 이상소견을 보일 수 있고 간혹 급성 부비동염이 있는 소아에서도 증상과 영상검사가 서로 일치하지 않아 적절한 치료의 결정이 어려운 경우도 있다. 또한 항히스타민제가 비염이나 부비동염, 후비

루에 대한 효과 이외에도 중추신경계의 기침반사나 말초기침수용체에 대한 과민성 등에도 영향을 줄 수 있기 때문에 1세대 항히스타민제에 반응만으로도 비염과 부비동염에 의한 기침이라도 단정하기 어렵다. 병력, 신체검사 소견, 치료에 대한 반응 등을 종합적으로 고려하여 진단하여야 한다.

상기도기침증후군은 알레르기비염, 혈관운동성비염, 호산구증가가 동반된 비알레르기성비염, 상기도감염에 의한 비염/부비동염, 약제유발성비염, 직업성비염, 등 다양한 종류의 비염, 부비동염에 의해서 발생할 수 있다. 개별적인 비염과 부비동염의 정확한 감별 진단을 위해서는 병력과 신체진찰 소견 이외에 전비경검사 및 비내시경검사, 부비동 X선촬영 및 부비동 단층촬영, 흡입알레르겐에 대한 피부단자시험 및 혈청 IgE 검사, 비즘도말검사, 배양검사 등을 통해 진단할 수 있다.

4) 치료

비염과 부비동염에 의한 기침이 비교적 분명할 경우 구체적인 비염과 부비동염의 원인과 감별진단을 정확히 하고 이에 따라 치료하는 것이 중요하다. 일반적인 알레르기 비염의 경우, 원인 알레르겐에 대한 회피 등 환경요법과 졸림이 덜한 2세대 항히스타민제와 비강내스테로이드분무제, 비충혈억제제, 류코트리엔 수용체 길항제 등을 이용한 약물치료가 주로 사용되며 필요에 따라 알레르겐 면역치료를 고려해 볼 수 있다. 세균성 부비동염의 경우에는 혐기성균까지 치료할 수 있는 항생제로 치료가 필요하며, 만성비부동염은 비강내스테로이드분무제, 식염수코세척, 항생제 등이 치료로 고려할 수 있으며 필요에 따라 수술적 치료를 고려한다. 혈관운동성비염의 경우 항히스타민제나 항콜린제 분무제 등이 사용될 수 있다.

하지만 비염과 부비동염에 의한 기침으로 의심되나 확실하지 않고, 정확한 검사를 하기 어렵거나 감별이 어려운 경우, 경험적 치료로 1세대 항히스타민제와 비충혈억제제가 일차적으로 추천된다. 기침 증상은 효과가 있는 경우 일반적인 경우 1~2주에 걸쳐 천천히 호전된다. 이러한 경험적 치료는 원인이 만성기침환자에서 분명치 않은 경우, 비염 또는 부비동염의 증상이나 증후가 분명치 않더라도, 가능성이 낮은 만성기침의 원인에 대해 광범위한 진단검사를 시행하기 전에 먼저 시도해 보는 것이 좋다. 앞서 서술한 바와 같이 코나 부비동의 증상이나 증후, 후비루 증상이나 증후가 없이 항히스타민제/비충혈억제제의 치료에 반응하는 경우가 있다.

4. 위식도 역류질환에 의한 기침

1) 요약

- 위식도 역류질환은 서양인에서 만성기침의 주요 원인으로 알려져 왔으나, 한국인에서의 역류성 기침 유병률은 서양인에 비해 낮다. 동서양에 공통적으로 비특이적 만성기침 환자에서 위산 분비 억제를 위한 약물 치료는 권장되지 않고 있다.
- 위식도 역류질환에 의한 기침(이하 역류성 기침)은 1) 속 쓰림, 위산 역류 등 전형적인 산성 역류(acid reflux) 증상이 있거나, 2) 24시간 보행 식도 산도측정검사 또는 기타 검사에서 위산 역류 소견이 확인된 만성기침 환자에서 그 진단이 고려된다.
- 역류성 기침이 의심되는 모든 환자에서 역류를 줄이기 위한 생활습관 및 식습관 교정이 추천되고 있다.
- 속 쓰림, 위산 역류 증상을 호소하는 만성기침 환자에서는 양성자펌프억제제가 치료제로 사용된다. 2~3개월 간 충분한 위산분비억제 약물치료와 생활습관 개선에도 기침이 지속될 경우, 추가적인 약물치료 또는 항역류 수술치료 필요성을 결정하기 위해 24시간 보행 식도 산도측정 검사가 고려된다.
- 비산성 역류(non-acid reflux)가 기침을 유발할 가능성이 있지만 아직까지 간편하고 효과적인 진단검사이나 치료법은 개발되어 있지 않다. 생활습관 및 식습관 교정을 시도한다. 산성 역류가 없는 환자에서는 위산분비억제 약물치료가 도움되지 않는다.

2) 특징

위식도 역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)는 ‘식도로 역류된 위의 내용물로 인해 불편한 증상이나 합병증이 유발되는 상태’로 정의된다.²⁴ 전형적인 증상으로는 속 쓰림, 위산 역류, 흉통 등 식도 증상(esophageal symptoms)이 나타날 수 있고, 일부에서는 기침, 인후 이물감, 쉰 목소리 등 비전형적인 식도외 증상(extraesophageal symptoms)으로 나타날 수 있다. 위식도 역

류질환의 기침 관련성은 기침 반사를 매개하는 미주신경 분지의 해부학적 분포로 설명된다.²⁵ 위산 역류는 식도 하부 점막의 미주신경 감각신경 분지를 자극하여 만성기침 환자에서 기침을 유발할 수 있다.

위식도 역류질환 관련 기침(이하 역류성 기침)은 주로 산성 역류(acid reflux) 관점에서 연구되어 왔다. 서양인에서 역류성 기침은 비교적 흔하며 약 20% 환자에서 원인으로 보고되어 있다.¹¹ 하지만, 한국을 포함한 동양인 환자에서는 5% 정도로 유병율이 낮다.^{26,27} 인종적 차이는 비만도 또는 식습관과 관련된 것으로 추정된다.⁸ 한국인의 생활양식 및 식생활 서구화로 인해 향후 역류질환 및 역류성 기침(역류질환에 의한 기침)의 유병율이 증가할 가능성도 있겠다. 소아에서는 위식도역류질환이 만성기침을 유발한다는 증거가 적고, 서로간의 연관성이 복잡하며 성인과는 달리 만성기침의 단독 원인으로 위식도 역류질환이 흔하지 않다.

산성 역류를 제외하면 역류성 기침의 실체는 아직 분명하지 않다. 산성 역류 역시 기침 관련성을 입증하기 위해서는 아직 기술적 어려움이 있다. 위산 역류는 24시간 보행 식도 산도측정검사 등의 방법으로 객관적 진단이 가능하지만, 기침 관련성을 입증하기 위해서는 위산 역류와 기침 유발의 시간적 연관성을 평가해야 하며 아직까지 기술적 제한점이 있다. 위산 역류가 기침을 유발할 수 있지만, 동시에 기침이 역류를 조장할 수 있다. 또한, 비산성(non-acidic) 역류에 의해서도 기침이 유발될 가능성이 제기되고 있는데, 비산성 역류와 기침 관련성의 진단 및 치료법은 아직 명확히 알려져 있지 않다.

만성기침 환자에서 역류성 기침은 흔한 원인 질환(상기도 질환, 천식 등)이 배제된 경우에 강력히 의심하도록 하며 PPI 치료가 권장되어 왔다. 이는 비특이적 만성기침 환자에서 2~3개월간 PPI 집중 치료가 기침 호전에 효과적이라는 관찰적 연구에 기반하였다.²⁸ 하지만 이후 위약 대조 임상시험의 결과, PPI 치료는 산성 역류가 동반된 환자에서만 기침 호전 효과가 있을 뿐이며 산성 역류가 없는 환자에서는 위약과 비교하여 우월하지 못한 것으로 알려지면서,²⁹ PPI 치료 적응증이 조정될 필요성이 제기되었다. 더군다나 PPI의 기침 호전 효과는 산성 역류 환자에서 조차 위약대비 24% 정도로 높지 않은 편이다.²⁹ 따라서 흔한 원인 질환이 배제된 비특이적 만성기침 환자에서 역류성 기침 가능성을 고려한 PPI 치료는 최근 가이드라인에서 추천되지 않고 있다.

PPI 남용 문제는 지역사회에서 만연한 것으로 보이며, 사회경제적 부담 요인이 될 가능성이 있다.³⁰ 2004년 미국 양로시설의 노인 335,600명 대상 역학 조사 결과, 절반 가까이의 노인에서 PPI가 처방되고 있으며 이들 절반에서는 합당한 적응증이 없는 상태였다. 특히, 만성기침을 호소하는 노인에서는 기침이 없는 노인에 비해 적응증 없이 PPI가 처방되는 사례가 2배 이상으로 높았다.³¹ 또한, 최근 역학조사에서는 폐렴, 저마그네슘혈증, 골절, 신질환, 치매 등 PPI 사용과 관련된 합병증의 우려가 제기되었다.^{32~36}

역류성 기침(위산 역류와 관련된 기침)은 1) 속쓰림, 위산 역류 등 전형적인 산성 역류 증상이 있거나, 2) 24시간 보행 식도 산도측정검사 등 객관적 검사를 통해 위산 역류가 확인된 만성기침 환자에서 진단과 치료를 고려한다. 따라서, 최근 국제 진료지침에서도 역류성 기침이 의심되는 환자에서만 위 PPI 치료를 권장하는 방향으로 변화하고 있다.³⁷ 산 역류나 속쓰림 증상에 대한 문진은 단순 하지만 위산 역류를 추정하는 근거가 될 수 있으므로,³⁸ 이들 증상을 호소하는 기침 환자에서는 PPI 투여를 고려해볼 수 있다. 중요한 것은 역류성 기침이 의심되는 모든 환자에서 역류 자체를 줄이기 위한 생활 및 식습관 교정을 해야한다는 점이다.

결국 역류성 기침이 의심되는 환자에서 치료적 접근은 ① 모든 경우에 역류를 줄이기 위한 생활 및 식습관 교정을 시도하고, ② 위산 분비가 있는 환자에서 제한적으로 PPI 등 약물요법을 추가적으로 시도하는 방법이 제안된다. 위산 분비가 있으나 상기 방법에 호전되지 않는 환자에서는 숨어 있는 다른 원인을 고려하거나, 항역류수술을 고려한다. 비산성 역류를 줄이기 위한 약물요법으로 장운동 개선제와 바클로펜(baclofen) 등이 도움될 가능성이 있으나 아직 효과가 입증되지 않았다.

3) 진단

(1) 병력청취

속쓰림, 위산 역류 등 증상은 위산 역류 진단의 특이도가 높은 편으로³⁸, 이들 증상이 있는 경우 위산 역류를 의심해볼 수 있다.

(2) 진단검사

① 위산 역류: 보행성 24시간 식도 산도 검사가 표준 검사법이다. 위산 역류 증상이 없지만 다른 흔한 원인 질환이 배제되고 나서도 기침이 지속되어 PPI 치료 필요성을 결정하고자 할 때 식도 산도측정검사가 도움될 수 있다. 또는, 위산 역류 증상이나 내

- 시경적 위산 역류 소견이 있어 위산분비억제 약물치료를 시행하였음에도 기침이 여전히 지속될 경우, 추가적인 위산분비 억제 또는 항역류 수술 필요성을 판단하기 위해 식도 산도 검사가 도움될 수 있다.
- ② 비산성 역류: 식도운동기능을 평가하는 식도내압검사와 비산역류 및 약산역류 여부를 평가하는 임피던스 산도 검사 등이 있으나, 만성기침 환자에서 기침 관련성을 판단하거나 치료제를 결정하는 과정에서의 유용성은 알려져 있지 않다.

4) 치료

- (1) 역류성 기침이 의심되는 모든 환자에서는 생활 습관 교정을 우선적으로 시도한다.³⁷ 과체중 또는 비만에 해당되는 환자에게는 체중감량을 위한 식생활 습관 개선을 교육하고, 역류를 줄이기 위해 취침 3시간 전부터는 음식 섭취를 피하고, 수면시 높은 베개를 사용하도록 한다.
- (2) 속쓰림이나 위산역류 등 전형적인 증상이 있는 환자에게는 PPI 치료가 유용할 수 있다. 단, 약물 치료는 생활 습관 교정과 함께 이루어져야 한다. PPI 상용량(또는 2배 용량)의 2~3개월 용법이 추천되고 있다.^{11,28}
- (3) 속쓰림이나 위산역류 등 전형적인 증상이 없는 비특이적 만성기침 환자에게는 PPI 치료가 도움될 가능성이 낮으며 권장되지 않는다. 이를 환자에서 PPI 치료를 하고자 할 때, 가능하다면 24시간 보행 식도 산도측정검사를 시행하여 적절성을 판단하도록 한다. 24시간 식도 산도 검사상 위산 역류가 없는 환자에서는 PPI 치료가 도움될 가능성은 거의 없다.²⁹
- (4) 병력 또는 검사상 위산 역류가 시사되어 충분한 치료 노력(생활 습관 교정 및 위산분비억제 약물치료)를 했음에도 기침이 호전되지 않는 환자에서는 추가적인 위산분비억제 약물치료를 하거나 항역류 수술을 고려한다. 한편, 위산 역류가 없는 환자에서는 수술적 치료가 도움되지 않는다.
- (5) 한편, 위산역류가 없으면서 식도운동기능이상이 확인된 비산성 역류 기침 환자에서는 PPI 약물치료나 수술적 치료가 도움되지 않는다. 이를 환자에서 장운동 개선 약물, 또는 바클로펜 등이 유용할 가능성이 일부 제시되고 있으나,^{39,40} 아직까지 위약대조군 연구가 없어 근거를 판정하기 어렵다. 바클로펜은 하부 식도 팔약근 압력을 증가시켜 역류의 영향을 감소시킬 가능성이 있다.⁴¹

5. 지속세균기관지염에 의한 기침

임상질문 (PICO)

소아청소년 만성 가래기침 환자에서 항생제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 소아청소년 만성 가래기침 환자

치료법(INTERVENTION): 경험적 항생제 투여

비교대상(COMPARISSON): 경험적 항생제를 투여하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침 호전

권고안

소아청소년 만성 가래기침 환자에서 경험적 항생제 사용을 제안한다. (근거수준: III, 권고등급: B)

1) 배경

소아 만성기침 환자 중 만성 가래기침이 있는 소아환자들을 대상으로 기관지폐포세척술을 실시하였을 때, 많은 환자들에서 *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*와 같은균들이 동정되었다.^{42,43} 이를 근거로 2006년 처음으로 만성 가래기침의 병력이 있고, 기관지폐포세척술을 실시하여 균이 동정되고, 적절한 항생제를 2주간 투여한 후 증상이 호

전되는 질환을 지속세균기관지염(protracted bacterial bronchitis)으로 정의하였다.⁴⁴ 지속세균기관지염은 단일 기관 뿐만 아니라 다른 기관 연구에서도 소아 만성기침의 가장 흔한 원인으로 보고되었고 천식과 감별이 필요하다.⁴⁵

그런데, 기관지폐포세척술은 침습적인 검사방법이기 때문에 진단 목적으로 임상에서 만성 가래기침이 있는 모든 소아환자들을 대상으로 시행하기에는 어려움이 있다. 따라서, 먼저 적절한 항생제를 투여하였을 때 증상이 호전이 되고, 다른 질환을 의심할 만한 증상이 없는 경우, 임상적으로 지속세균기관지염으로 진단하도록 제안되기도 하였다.^{46,47}

2) 문헌검색 및 분석결과

문헌검색 결과, 비특이적인 만성 가래기침이 있는 소아환자를 대상으로 경험적 항생제 투여의 효과를 평가한 무작위 대조실험 연구는 1편이 확인되었다. 이 연구는 6개월~18세의 만성 가래기침이 있는 소아환자들을 대상으로 하였고 연구 시작 시점에서 시행한 기관지폐포세척술을 통하여 지속세균기관지염을 진단하였다. 50명의 소아환자들을 무작위로 두 군으로 나누어 아목시실린-클라불란산(amoxicillin-clavulanate 45 mg/kg/일)와 위약을 각각 2주간 투여한 후 기침의 호전 여부를 평가하였다. 그 결과 항생제 투여군에서 위약군에 비해 기침이 의미있게 호전되었다(48% vs. 16%, P=0.015). 기침 증상점수 또한 항생제 투여군에서 중간값이 3.0 (2.0~3.0)에서 0.5 (0.0~2.0)로 감소한 반면, 위약군에서는 2.5 (2.0~3.0)에서 2.25 (1.15~2.9)로 큰 변화가 없었다(P=0.01).⁴⁸

지속세균기관지염의 치료에 있어 항생제 투여는 효과적인 치료법인데 반해, 지속세균기관지염의 진단은 항생제 투여 후에 진단이 가능하므로 만성 가래기침이 있는 소아에서 항생제의 사용이 남용될 가능성이 있다. 항생제의 남용은 전세계적으로 문제가 되고 있는 항생제 내성균을 증가시키는 큰 우려가 있으므로 진단과 치료에 신중한 결정이 필요하다.

3) 결론

다른 질환을 의심할만한 증상이 없는 만성 가래기침이 있는 소아청소년 환자에서 지속세균기관지염의 가능성을 고려하여 흔한 원인균이 되는 *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*에 대한 경험적 항생제 사용을 제안한다. 다만, 지속세균기관지염의 호발연령이 평균 2.6~4.5세로 낮은 것을 감안하여 임상증상을 바탕으로 한 지속세균기관지염의 진단은 5세 이하에서 고려해 볼 수 있다.

참고문헌

1. Buist AS, Nagy JM, Sexton GJ. The effect of smoking cessation on pulmonary function: a 30-month follow-up of two smoking cessation clinics. *The American Review of Respiratory Disease* 1979;120(4):953-7.
2. Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, Lesman-Leegte IG, Postma DS, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *The European Respiratory Journal* 2005;26(5):835-45.
3. Hovell MF, Zakarian JM, Matt GE, Hofstetter CR, Bernert JT, Pirkle J. Effect of counselling mothers on their children's exposure to environmental tobacco smoke: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2000;321(7257):337-42.
4. Chen JM, Hwang BF, Chen YC, Lee YL. Active smoking, environmental tobacco smoke and bronchitic symptoms among adolescents in Taiwan: a prospective cohort study. *Preventive Medicine* 2014;65:116-21.
5. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *The New England Journal of Medicine* 2000;343(23):1715-21.
6. Israilli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Annals of Internal Medicine* 1992;117(3):234-42.
7. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *The American Journal of Medicine* 2010;123(11):1016-30.
8. Kang SY, Kim GW, Song WJ, Chang YS, Cho SH. Chronic cough in Korean adults: a literature review on common comorbidity. *Asia Pacific Allergy* 2016;6(4):198-206.
9. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *New England Journal of Medicine* 1979;300(12):633-7.

10. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):1S-23S.
11. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *The European Respiratory Journal* 2004;24(3):481-92.
12. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *New England Journal of Medicine* 2002;346(22):1699-705.
13. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003;58(1):14-8.
14. McGarvey L, Morice A. Atopic cough: little evidence to support a new clinical entity. *Thorax* 2003;58(8):736-8.
15. Kim M-H, Kim M-Y, Lim K-H, Yang M-S, Song W-J, Lee J, et al. KAAACI Standardization Committee report on the procedure and application of induced sputum examination. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease* 2017;5(6):307-11.
16. Kwon J-W, Song W-J, Kim M-H, Lim K-H, Yang M-S, Jung J-W, et al. The KAAACI Standardization Committee Report on the procedure and application of fractional exhaled nitric oxide measurement. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease* 2017;5(4):185-92.
17. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;184(5):602-15.
18. Song W-J, Kim HJ, Shim J-S, Won H-K, Kang S-Y, Sohn K-H, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;140(3):701-9.
19. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2004;93(3):232-6.
20. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *Journal of Asthma* 2002;39(4):291-7.
21. Cai C, He M-z, Zhong S-q, Tang Y, Sun B-q, Chen Q-l, et al. Add-on montelukast vs double-dose budesonide in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: a pilot study. *Respiratory Medicine* 2012;106(10):1369-75.
22. Plevkova J, Song W-J. Chronic cough in subjects with upper airway diseases-analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pacific Allergy* 2013;3(2):127-35.
23. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1):63S-71S.
24. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
25. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371(9621):1364-74.
26. Kwon NH, Lee BJ, Choi DC. Chronic cough of unknown causes and gastroesophageal reflux disease: the incidence and treatment response. *Korean Journal of Medicine* 2005;69(5):528-35.
27. Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, Kong L, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest* 2013;143(3):613-20.
28. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal* 2006;129(1_suppl):80S-94S.
29. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143(3):605-12.
30. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ (Clinical research ed)* 2008;336(7634):2-3.
31. Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu RR. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 2016.
32. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5(3):337-44.
33. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016;73(4):410-6.
34. Kieboom BC, Kieft-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):775-82.

35. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296(24):2947-53.
36. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Internal Medicine* 2016;176(2).
37. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, et al. Chronic Cough due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016.
38. Jung H-K, Hong SJ, Jo Y, Jeon SW, Cho YK, Lee KJ, et al. Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease. *The Korean Journal of Gastroenterology* 2012;60(4):195-218.
39. Xu X, Yang Z, Chen Q, Yu L, Liang S, Lü H, et al. Comparison of clinical characteristics of chronic cough due to non-acid and acid gastroesophageal reflux. *The Clinical Respiratory Journal* 2015;9(2):196-202.
40. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123(3):679-84.
41. Menon M, Mulrennan S, Everett C, Thompson R, Morice A. Experience with baclofen in cough secondary to gastro-oesophageal reflux disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2005;2:A323.
42. Hare KM, Marsh RL, Smith-Vaughan HC, Bauert P, Chang AB. Respiratory bacterial culture from two sequential bronchoalveolar lavages of the same lobe in children with chronic cough. *J Med Microbiol* 2015;64(11):1353-60.
43. Narang R, Bakewell K, Peach J, Clayton S, Samuels M, Alexander J, et al. Bacterial distribution in the lungs of children with protracted bacterial bronchitis. *PLoS One* 2014;9(9):e108523.
44. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006;129(5):1132-41.
45. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB, et al. A multicenter study on chronic cough in children : burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest* 2012;142(4):943-50.
46. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. *Med J Aust* 2006;184(8):398-403.
47. Chang AB, Upham JW, Masters IB, Redding GR, Gibson PG, Marchant JM, et al. Protracted bacterial bronchitis: The last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(3):225-42.
48. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax* 2012;67(8):689-93.

IX.

원인미상 만성기침의 치료

IX.

원인미상 만성기침의 치료

1. 정의
2. 아편양 중추성 진해제
3. 중추성 신경조절제
4. 비약물적 치료

1. 정의

만성기침 환자의 5–10%, 기침전문가를 찾아오는 만성기침 환자의 0–46%는 기침에 대한 여러가지 검사나 치료에도 불구하고 여전히 지속되는 기침을 호소한다. 이렇게 원인이 잘 설명되지 않고 지속되는 만성기침은 환자의 삶의 질을 크게 저하시키므로 이를 효과적으로 진단하고 치료할 수 있는 방법들이 요구되고 있다. 이러한 만성기침환자는 크게 세가지 형태로 분류할 수 있다. (1) 원인미상의 특발성 만성기침(unexplained or idiopathic chronic cough); 기침의 정확한 원인을 진단할 수 없이 지속되는 경우, (2) 난치성 만성기침(refractory chronic cough); 설명 가능한 원인이 있으나, 원인에 대한 충분한 치료에도 불구하고 반응하지 않고 기침이 지속되는 경우, (3) 특발성 난치성 만성기침(unexplained and refractory chronic cough); 진단적 검사로 원인을 설명하기 어렵고, 여러가지 치료에도 불구하고 기침이 지속되는 경우이다. 이러한 환자들은 일반적인 호흡기 및 폐질환의 가능성이 배제되고, 상기도기침증후군, 천식, 호산구기관지염, 등 만성기침의 주요원인들에 대해 진단적 검사나 경험적 치료에도 불구하고 원인을 정확히 밝히지 못하고 지속되는 환자들로 유사한 특성을 가지고 있다. 하지만 현재까지 이러한 특징의 만성기침 환자를 지칭하는 용어가 정확히 확립되지는 않은 상태로 연구자 및 의사에 따라 원인미상(unexplained) 또는 특발성(idiopathic), 난치성(refractory) 등으로 다양하게 사용되고 있다. 최근 세계적으로 이러한 기침의 원인으로 단일 요인이라기 보다는 다양한 요인들이 작용할 수 있으며, 기침을 근본적으로 치료하거나 설명할 만한 명확한 요인을 찾을 수 없다는 점을 강조하여 설명되지 않는 기침 또는 원인미상 기침(unexplained cough)의 용어를 선호하는 추세이다. 본 지침에서는 용어상의 혼선을 줄이기 위하여 원인미상 만성기침(unexplained chronic cough)로 명명하여 이후 통일하여 사용하고자 한다. 본 지침에서의 원인미상 만성기침은 8주 이상 지속되는 기침으로 가슴X선촬영 및 폐기능검사를 통해 폐질환이 배제되고, 흡연이나 안지오텐신전환효소억제제에 의한 기침이 배제되며, 만성기침의 진단적 치료적 접근법에 따라 상기도기침증후군, 천식, 호산구기관지염, 위식도역류질환이 배제되거나 경험적 치료에도 불구하고 지속되는 경우로 정의한다.

원인미상 만성기침은 최근 연구들에서 기침반사의 과도한 항진에 의한 신경병성 과민증에 의해 발생하는 것으로 이해되고 있다. 이러한 기침반사의 항진은 기침을 감지하는 기침수용체 및 구심성 신경섬유의 말단인 말초신경 단위에서 발생하며, 중추신경 단위에서도 발생한다. 환자는 기침반사의 과민증에 의해 신경병성 통증과 유사하게 특별한 자극이 없음에도 불구하고 인후부가 간질거리거나 이물감과 같은 이상감각을 느끼고, 일반적으로 기침을 유발하지 않는 상황이나 사소한 자극에도 과도한 기침반응을 보이게 된다. 원인미상 만성기침 환자들은 원인에 대한 근본적인 치료 방법이 없이 지속되는 기침으로 일상생활에 영향을 많이 받고 삶에 질도 크게 저하되어, 기침을 억제할 수 있는 약물적 치료(진해제)나 비약물적 치료법들을 통한 기침 조절이 요구된다.

2. 아편양 중추성 진해제

임상질문(PICO)

성인 원인미상 만성기침 환자에서 아편양 중추성 진해제 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 성인 원인미상 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 아편양 중추성 진해제 사용

비교대상(COMPARISON): 아편양 중추성 진해제를 사용하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침의 호전

권고안

성인 원인미상 만성기침 환자에서 기침증상 조절을 위해 아편양 중추성 진해제의 사용을 제안한다. (근거수준: III, 권고등급: B)

위험 대비 이익에 대한 고려와 함께 부작용에 대한 지속적인 평가와 모니터링이 필요하며, 부작용을 최소화 할 수 있도록 저용량으로 단기간 사용할 것을 추천한다.

1) 배경

코데인(codein)과 모르핀(morphine) 등 아편양 진통제는 진통 효과 이외에도 뇌간의 기침 중추에 작용하여 강력한 진해 효과를 나타낼 수 있는 중추성 진해제로 알려져 있다.^{1,2} 오랜 기간 옹호되어 오던 기침 억제 효과에도 불구하고 아편양 중추성 진해제는 진정, 호흡억제, 변비 등 부작용과 신체의존성에 대한 우려로 다른 진해제로 조절되지 않는 난치성 기침에만 제한적으로 사용하도록 추천되어 왔다.² 원인미상 만성기침 환자는 만성기침의 진단 및 치료적 접근법에 따른 경험적 치료에 실패한 환자로 일상생활에 크게 지장을 줄 정도의 기침이 지속되고 일반적인 기침 치료에 반응하지 않아, 기침을 효과적으로 조절할 수 있는 치료 약물이 절실히다. 이러한 이유로 실제 임상진료 현장에서는 많은 특발성 기침 또는 난치성 기침 환자에서 아편양 중추성 진해제의 사용이 경험적으로 빈번하게 이루어져 왔다. 본 지침에서는 원인미상 만성기침 환자에서 아편양 중추성진해제의 사용과 관련한 기존 문헌을 고찰하여, 기침 조절 측면에서의 효과를 분석하고 위험대비 이익을 고려하여 권고 사항을 정리하였다.

2) 문헌 검색 및 분석 결과

성인 특발성 만성기침 환자를 대상으로 다음의 아편양 중추성 진해제, 코데인, 디하이드로코데인(dihydrocodein), 폴코데인(pholcodein), 모르핀을 사용하여 위약과 비교한 연구를 검색하였다. 검색 결과 소수의 문헌만이 특발성 만성기침 환자를 대상으로 시행한 것으로 나타났는데, 2건의 코데인을 사용한 연구와 1건의 모르핀을 사용한 무작위대조연구가 검색되었다. 기존의 코데인을 사용하여 만성기침 환자를 대상으로 한 연구 중에는 만성기관지염 또는 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 시행한 연구들이 4건 있었으나 이는 특정질환과 연관된 만성기침으로 본 문헌검색 대상에서 제외하였다.

Cass 등은 65명의 중증 지속성 기침 환자를 대상으로 코데인, 데스트로메토판(dextromethorphan), 위약을 비교한 교차설계의 무작위대조연구에서 코데인 17 mg 하루 4회를 5일간 복용한 경우 위약 대비 유의하게 기침 강도를 감소시킴을 보고하였다.³ 이후에 Cass 등이 시행한 코데인, 데스트로메토판, 카라미펜(caramiphen), 위약을 비교한 교차설계의 무작위대조연구에서 63명의 지속성 기침환자에서 코데인 15 mg 하루 4회 10일간 복용했을 때 위약 대비 유의한 기침 강도의 감소를 보고하였다.⁴ Cass 등은 다른 연구에서 오심, 변비, 졸리움, 어지러움과 같은 이상반응이 위약, 데스트로메토판 등에 비해 흔하게 나타남을 보고하였다.⁵

Morice 등은 최근 모르핀과 위약을 비교하는 교차설계의 무작위대조연구를 시행하였다. 연구 결과 서방형 모르핀을 5 mg 하루 2회 4주간 복용한 경우 위약 대비 유의한 기침 개선 효과를 보였다. 서방형 모르핀을 복용한 경우 Leicester Cough Questionnaire (LCQ) 점수가 기저치 대비 3.2점의 향상을 보였으며, 일일기침점수도 평균 40% 감소하였다. 이러한 기침감소효과는 반응이 있는 군과 반응이 없는 군으로 구분되었으며, 반응이 있는 군에서는 5일 이내에 효과가 나타나 4주간 지속되었다. 부작용 측면에서 변비가 40%, 졸리움이 25%에서 나타났으나 대부분 견딜만한 정도로 부작용으로 인한 탈락은 발생하지 않았다.⁶

3) 결론

결론적으로 아편양 중추성진해제는 기침의 원인이 명확치 않고 지속적으로 조절되지 않는 성인 특발성 만성기침 환자에서 기침의 증상 정도를 개선하는 효과를 보였다. 하지만 많은 경우 환자가 견딜만한 정도였으나 오심, 변비, 졸리움, 어지러움 등이 흔하게 발생하였다. 부작용에 대한 지속적인 평가 및 모니터링이 필요하며, 위험 대비 이익에 대한 고려가 필요하다. 아울러 부작용을 최소화 할 수 있도록 저용량으로 단기간 사용할 것을 추천한다. 장기적인 기침개선 효과에 대해서는 아직 확인되지 않았으며, 장기적인 이익과 위험도에 대한 향후 연구가 필요하다.

코데인은 체내에서 cytochrome P450 2D6에 의해 모르핀으로 대사되는 전구약물로 환자의 약동학적인 특성에 따라 혈중 농도 및 치료 반응에서 차이가 날수 있어, 일정한 약물반응의 측면에서는 모르핀이 좀 더 장점이 있을 수 있다.^{6,7} 하지만 코데인이 현재 국내에서 기침의 치료에 대한 적응증이 식약처 허가가 있는 반면, 모르핀은 진통 조절 목적 이외에 기침 치료 목적으로 허가 사항이 없다. 모르핀의 경우 기침 치료를 위해 사용하기 위해서는 원칙적으로 임의 비급여에 대한 사전 허가 신청을 통해 기관 및 식약처 승인을 득한 후 사용하여야 하는 절차가 있어 국내에서 기침 치료 목적의 사용에는 제한이 있다.

3. 중추성 신경조절제

임상질문(PICO)

성인 원인미상 만성기침 환자에서 중추성 신경조절제의 사용이 기침을 감소시키는가?

환자(POPULATION): 성인 원인미상 만성기침 환자

치료법(INTERVENTION): 중추성 신경조절제 사용

비교대상(COMPARISON): 중추성 신경조절제를 사용하지 않음

치료결과(OUTCOME): 기침의 호전

권고안

성인 원인미상 만성기침 환자에서 중추성 신경조절제 사용을 제안한다. (근거수준: II, 권고등급: B)

1) 배경

중추성 신경조절제는 특발성 만성기침의 병인과 관련이 있는 신경 감작을 개선시키는 작용을 할 것으로 알려져 있다.^{8,9} 코데인과 모르핀 등의 아편양 진통제가 비교적 오랜 기간 경험적으로 난치성 기침에 활용되어 왔던 것에 비해 gabapentin, pregabalin, amitriptyline 등의 신경조절제에 대한 사용은 최근 기침 과민성 개념의 등장과 더불어 10년 이내에 수행된 연구가 대부분이며, 일부 긍정적인 효과에 대한 연구들이 제시되고 있다.^{10,11} 기존 치료에 반응이 불량하고 기침으로 인한 지장이 큰 경우 사용해볼 수 있는 약제로 중추성 신경조절제들에 대한 기준 문현을 고찰하여, 사용의 근거 및 고려할 점 등을 정리하였다.

2) 문헌 검색 및 분석 결과

성인 원인미상 만성기침 환자를 대상으로 gabapentin, pregabalin, amitriptyline을 사용하여 위약과 비교한 연구를 검색하였다. 최종적으로 1건의 gabapentin을 사용한 무작위 대조연구와 1건의 pregabalin을 사용한 무작위 대조연구가 확인되어 메타분석을 시행하였다.

메타분석 결과, 성인 원인미상 만성기침 환자에 있어서 gabapentin, pregabalin 사용이 위약에 비하여 기침 관련 삶의 질을 나타내는 Leicester Cough Questionnaire (LCQ) 점수의 상승 폭이 유의하게 높았다(그림 12). 신경조절제 군이 VAS로 표현된 기침 정도 역시 감소시키는 효과를 보였다(그림 13). 반면, 기침빈도(시간당 기침회수)는 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 14).

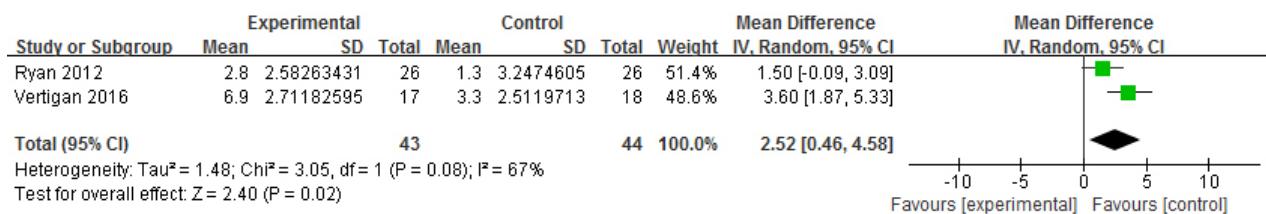


그림 12. Forest plot; 기침 연관 삶의 질 점수(cough-related QOL, LCQ score).

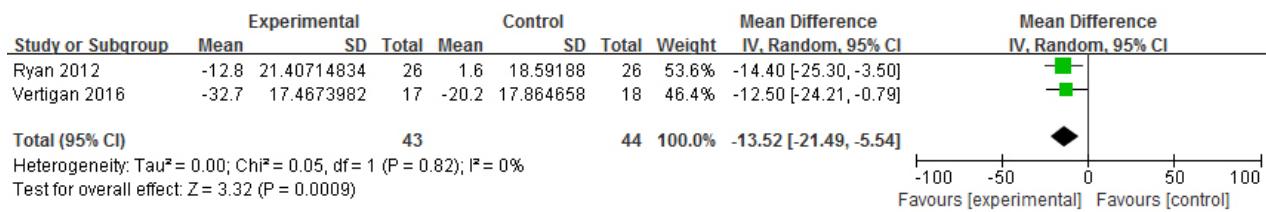


그림 13. Forest plot; 기침 증증도(시각아날로그척도).

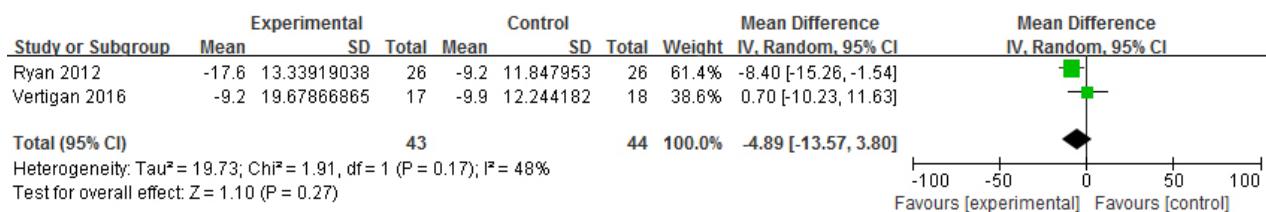


그림 14. Forest plot; 기침 빈도.

분석에 포함된 연구 중, Ryan 등이 시행한 연구에서는 62명의 8주 이상 지속되는 성인원인미상 만성기침 환자를 대상으로 gabapentin과 위약을 이중 눈가림 무작위방식으로 비교하였다.¹² 10주간 진행된 연구였으며, gabapentin의 경우 하루 1,800 mg까지 증량하도록 계획되었다. 연구 결과 gabapentin 군이 위약 군에 비해 LCQ 점수의 상승 폭이 유의하게 높았고 기침 빈도(시간당 기침회수), 기침 증증도(VAS score)는 유의하게 낮았다. 그러나 캡사이신 민감도, urge-to-cough score, laryngeal dysfunction (LDQ) score의 차이는 없었다. 또한 치료 종료 4주 후 측정된 지표들에서는 양군간의 차이가 나타나지 않아 효과가 있다하더라도 약제를 중단할 경우 재발 가능성은 시사하였다. 부작용을 살펴보았을 때도 대조군에서 10%에서만 부작용을 호소한 것에 비해 gabapentin 군의 경우 31%의 환자에서 부작용이 나타났으며, 오심, 피로감이 가장 주된 증상이었다.

Vertigan 등은 8주 이상 지속되는 성인 원인미상 만성기침 환자 40명을 대상으로 언어병리 치료와 pregabalin의 병합 치료에 대한 이중 눈가림 무작위 대조연구를 시행하였다.¹³ 14주의 연구기간 동안 한 군은 언어병리 치료와 pregabalin을 병행(최대 300 mg 까지 증량)하였고, 대조군은 언어병리 치료와 위약을 병행하여 두 군을 비교하였다. Pregabalin 병합군에서 언어병리 치료 단독군에 비해 LCQ 점수가 유의하게 높았으며, 기침 증증도 또한 유의하게 낮았다. 양군간 기침 빈도, 캡사이신 민감도, urge-to-cough score 차이는 없었다. 부작용의 경우 pregabalin 군에서 시야흐림, 인지능력 변화, 어지러움, 체중 증가 등의 부작용 빈도가 유의하게 높았다.

대조군을 위약으로 사용하지 않아 메타분석에 포함되지는 않았지만, amitriptyline으로 시행된 연구도 있었다.¹⁴ Jeyakumar 등이 28명의 만성기침 환자를 대상으로 10일간 amitriptyline (10 mg 취침 전) 군과 코데인/구아이페네신(codeine/guaifenesin) (10–100 mg/5 mL, 10 mL을 6시간마다) 군으로 나누어 기침 빈도와 증증도에 대한 주관적 감소 정도 평가와 기침연관 삶의 질 설문을 시행하여 그 효능을 비교하였다. Amitriptyline군 대부분이 기침 빈도와 증증도가 호전된 반면 코데인/구아이페네신을 투여한 군은 호전된 환자가 없었다. 부작용에 대해서는 언급되지 않았다.

3) 결론

Gabapentin, pregabalin 등의 중추성 신경조절제의 경우 성인 원인미상 만성기침 환자에서 위약에 비하여 기침 관련 삶의 질과 기침 중증도 점수를 감소시키는 효과를 보였다. 그러나 약제의 부작용 발현 비율이 높아서 치료를 지속하기 어려울 가능성이 존재한다. 그리고 기전을 고려해볼 때나 캡사이신 민감도 개선을 시키지 못하는 연구결과 등을 종합했을 때 말초 자극이나 염증에 대해서는 기침 억제 효과가 불충분할 수 있다.¹⁵ 현재까지 이와 관련된 연구가 충분하지 않은 상태이고 국내 연구는 없었다. 또한 아직까지 이러한 약제들의 식약처 허가사항에 기침이 포함되어 있지 않은 관계로 국내에서는 임의 비급여로만 처방 가능한 실정이다. 임의 비급여 처방을 위해서는 약제들의 의학적 안전성과 유효성에 대한 근거를 확보한 상태에서, 약제의 필요성에 대한 의학적 시급성이 있는 환자에게 미리 그 내용과 비용을 충분히 설명해 동의를 받는 등의 절차가 전제되어야 한다. 따라서, 약물을 시작하기 전에 위험 대비 이익에 대한 신중한 고려가 필요하며 환자와 효능, 부작용, 비용, 치료기간 등에 대한 논의가 충분히 선행되어야 할 것이다.¹⁶ 또한, 장기간 사용에 대한 연구가 없으며 약제를 중단할 경우 증상이 악화될 가능성이 있으므로 약제를 지속하기 위해서는 위험과 이득에 대한 재평가가 수반되어야 할 것이다. 그럼에도 불구하고, 최근 수행된 gabapentin, pregabalin을 사용한 원인미상의 만성기침에서 중추성 신경조절제에 대한 연구 결과들은 유의한 기침의 호전 효과를 나타내었으며, 다른 치료에 반응이 없거나 기침 조절을 위한 적절한 치료제 없을 경우 사용을 시도해 볼 수 있을 것으로 판단된다.

4. 비약물적 치료

임상질문(PICO)

성인 원인미상 만성기침 환자에서 비약물적 치료(다면적 기침억제행동요법)가 기침을 감소시키는가?

환자(Population): 성인 원인미상 만성기침 환자

치료법(Intervention): 다면적 기침억제행동요법(교육, 기침억제요법, 음성위생법, 심리교육상담)

비교대상(Comparison): 일반 생활습관 교육(이완요법, 스트레스 조절, 운동, 식이요법)

치료결과(Outcome): 기침의 호전

권고안

성인 원인미상 만성기침 환자에서 비약물적 치료인 다면적 기침억제행동요법을 제안한다. (근거수준: IV, 권고등급: B)

1) 배경

원인미상 만성기침의 치료는 주로 기침을 억제할 수 있는 약물적 치료에 초점이 맞춰져 왔다. 그러나 약물적 치료의 제한된 효과와 부작용으로¹⁷ 새로운 치료의 개발이 필요해지면서 부작용이 없는 비약물적 치료가 제안되고 있다.

원인미상 기침 환자의 약 40%에서 성대기능 이상이 보고되고,¹⁸ 약 절반에서 역설성 성대운동(paradoxical vocal cord movement)이 보고되었다.¹⁹ 이들에게 언어치료(Speech pathology)는 증상의 호전을 보였고, 이로써 비약물적인 치료가 원인미상 기침에 도움이 될 것으로 생각되었다.²⁰ 비약물적 치료로는 기침에 대한 인식교육, 기침억제요법, 음성위생법, 심리교육상담 4가지 측면의 다면적 기침억제행동요법이 제시되고 있으며, 이와 같은 행동요법이 후두 및 목, 어깨 근육을 이완시키고 후두 과민성과 후두 자극, 기침 반사 과민성을 줄여 기침 완화에 도움을 줄 것으로 생각된다.²¹

2) 문헌 검색 및 분석 결과

원인미상 만성기침과 비약물적 치료를 검색어로 검색된 문헌 중 연구대상이 원인미상 기침이 아니거나, 비약물적 치료와 연관된 결과가 아닌 연구를 제외하고 2건의 무작위대조군 연구와 2건의 관찰연구를 분석하였다. 2건의 무작위대조군 연구는 연구결과의 측

정지표가 달라 메타분석은 시행하지 않았다.

연구에서 시행한 비약물적 치료인 다면적 기침억제행동요법은 기침을 반복하는 것이 이점이 없으며 기침을 스스로 조절할 수 있다는 것에 대한 교육, 기침이 나오려 할 때 침이나 물을 삼키거나 입술을 오므리고 호흡을 하는 방법으로 자극에 대하여 기침이 발생함을 억제, 후두 자극을 줄이기 위해 수분을 공급하는 음성위생법, 원인미상 기침의 치료가 어렵다는 것을 환자들이 인식하고 현실적인 치료 목표를 설정하도록 하는 심리교육상담요법을 병행하는 것으로 시행되었다(표 2).^{20,22}

Vertigan 등²³의 무작위대조군 연구는 43명의 원인미상 기침환자에 2개월간 다면적 기침억제행동요법을 시행하고 대조군으로 44명의 환자에 이완요법, 스트레스 조절, 운동, 식이요법을 시행하여, 치료 전후 총 증상 점수, 호흡 점수, 기침 점수, 음성 점수, 상기도 점수, 일상생활 제약 점수를 측정하였다. 다면적 기침억제행동요법을 시행한 치료군은 모든 점수에서 의미있는 향상을 보였다. 대조군의 경우 호흡 점수, 기침 점수, 일상생활 제약 점수에 유의한 향상이 있었으나 향상의 정도가 치료군에서 더 크게 나타나 다면적 기침억제행동요법이 원인미상 기침에 도움이 될 것을 제시하였다.

Chamberlain Mitchell 등²⁴은 Vertigan의 연구에 기반하여 다면적 기침억제행동요법을 4주에 걸쳐 31명에 시행한 치료군과 운동, 식이요법, 스트레스 조절, 이완요법을 시행한 40명의 대조군과의 다기관 무작위대조군 연구를 시행하였다. 이들은 Vertigan의 연구가 주관적인 증상 점수를 비교하였다는 점에서 객관적인 지표를 분석하고자 레스터 기침 설문 점수(Leicester Cough Questionnaire)를 이용한 삶의 질, 레스터 기침 모니터(Leicester Cough Monitor)를 이용한 기침 빈도, 캡사이신 검사를 이용한 기침반사 감수성, 시각아날로그척도(visual analogue scale)를 이용한 기침 강도, 건강관련 삶의 질 척도인 Short Form 36 (SF-36), 불안과 우울 정도를 평가하기 위한 병원 불안-우울 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)를 평가하였다. 4주 치료 뒤 치료군은 대조군에 비해 삶의 질이 1.53점 향상되었고, 기침 빈도는 대조군에 비해 41% 감소하였다. 또한 이런 향상이 4주 치료 종료 후 3개월째에도 유지됨을 보여주어 다면적 기침억제행동요법의 지속적인 효과를 보여주었다.

표 2. 다면적 기침억제행동요법

내용	치료목표	예시
교육	<ul style="list-style-type: none"> 반복하는 기침이 이점이 없으며, 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 인식 마련 기침을 스스로 조절할 수 있다는 인식을 만들어 줌 	<ul style="list-style-type: none"> 목에 무언가 걸린 것 같은 느낌으로 기침을 반복하는 것을 중단함. 반복적인 기침이 후두의 손상을 초래하고, 후두의 자극으로 기침이 지속될 수 있음을 교육.
기침억제요법	<ul style="list-style-type: none"> 자극에 대한 기침의 억제 	<ul style="list-style-type: none"> 입술 오므리고 숨쉬기(pursed lip breathing) 복식호흡 발살바(valsalva) 법을 활용한 침 삼키기 물 마시기 입에 얼음 물고 있기 껌 씹기
음성위생법	<ul style="list-style-type: none"> 후두 자극의 감소 수분공급 	<ul style="list-style-type: none"> 직접흡연 및 간접흡연 회피 구강호흡 회피 술이나 카페인, 기침을 진정시키는 것으로 알려진 약물성 사탕은 오히려 후두를 건조시킬 수 있어 사용을 제한함 위식도역류에 대한 생활습관 관리 물을 자주 마시거나 증기를 흡입 비약물성 사탕으로 침 생성을 유도하여 수분을 공급
심리교육상담		<ul style="list-style-type: none"> 특별성 기침은 치료가 어렵다는 것을 강조 기침조절이 외부의 원인보다 자극에 대한 반응이 문제됨을 강조 치료의 현실적인 목표를 세움.

2개의 관찰연구 중 Ryan 등²⁵은 17명의 원인미상 기침환자를 대상으로 대조군 없이 14~18주의 기간 동안 다면적 기침억제행동요법을 시행한 후 삶의 질, 기침 점수, 캡사이신 기침반사 감수성, 기침 빈도, 기침 역치, urge-to-cough의 향상을 보여주었다. Patel 등²⁶의 관찰연구 또한 23명의 환자에 다면적 기침억제행동요법을 시행하여 치료 2개월 뒤 삶의 질, 기침 빈도, 수면장애 점수에 유의한 향상을 보여주었다.

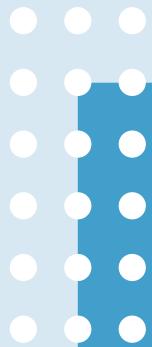
3) 결론

다면적 기침억제행동요법에 대한 연구가 부족하고 근거수준도 낮으나, 보고된 연구에서 다면적 기침억제행동요법이 기침 증상 및 삶의 질에 유의한 향상을 보여주었고, 약물적 치료에 비해 부작용이 없어 원인미상 만성기침 환자에서 비약물적 다면적 기침억제행동요법을 시행하는 것을 제안한다.

참고문헌

1. Bolser DC. Mechanisms of action of central and peripheral antitussive drugs. *Pulmonary Pharmacology* 1996;9:357–64.
2. Chung KF. Currently available cough suppressants for chronic cough. *Lung* 2008;186 Suppl 1:S82–7.
3. Cass LJ, Frederik WS. Evaluation of a new antitussive agent. *The New England Journal of Medicine* 1953;249:132–6.
4. Cass LJ, Frederik WS. Quantitative comparison of cough-suppressing effects of romilar and other antitussives. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1956;48:879–85.
5. Cass LJ, Frederik WS, Andosca JB. Quantitative comparison of dextromethorphan hydrobromide and codeine. *The American Journal of the Medical Sciences* 1954;227:291–6.
6. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;175:312–5.
7. Fernandes LC, Kilicarslan T, Kaplan HL, Tyndale RF, Sellers EM, Romach MK. Treatment of codeine dependence with inhibitors of cytochrome P450 2D6. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:326–9.
8. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:414–22.
9. Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *BMJ (Clinical research ed)* 2015;351:h5590.
10. Yancy WS, Jr., McCrory DC, Coeytaux RR, et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:1827–38.
11. Cohen SM, Misono S. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic, idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 2013;148:374–82.
12. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583–9.
13. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2016;149:639–48.
14. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *The Laryngoscope* 2006;116:2108–12.
15. Song WJ, Chang YS. Cough hypersensitivity as a neuro-immune interaction. *Clin Transl Allergy* 2015;5:24.
16. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27–44.
17. Chung KF. Chronic cough: future directions in chronic cough: mechanisms and antitussives. *Chronic respiratory disease* 2007;4:159–65.
18. Vertigan AE, Theodoros DG, Winkworth AL, Gibson PG. Perceptual voice characteristics in chronic cough and paradoxical vocal fold movement. *Folia phoniatrica et logopaedica : official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP)* 2007;59:256–67.
19. Ryan NM, Vertigan AE, Gibson PG. Chronic cough and laryngeal dysfunction improve with specific treatment of cough and paradoxical vocal fold movement. *Cough (London, England)* 2009;5:4.
20. Gibson PG, Vertigan AE. Speech pathology for chronic cough: a new approach. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2009;22:159–62.
21. Chamberlain S, Birring SS, Garrod R. Nonpharmacological interventions for refractory chronic cough patients: systematic review. *Lung* 2014;192:75–85.
22. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Review series: chronic cough: behaviour modification therapies for

- chronic cough. *Chronic respiratory Disease* 2007;4:89–97.
- 23. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065–9.
 - 24. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72:129–36.
 - 25. Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, Gibson PG. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic cough. *Cough (London, England)* 2010;6:5.
 - 26. Patel AS, Watkin G, Willig B, et al. Improvement in health status following cough-suppression physiotherapy for patients with chronic cough. *Chronic Respiratory Disease* 2011;8:253–8.



X.

기침 평가도구



X.

기침 평가도구

1. 기침 중증도 평가

기침의 중증도 평가는 임상적으로 만성 기침의 원인을 확인하기 위해 치료에 대한 반응을 평가하거나, 연구에 있어 기침의 악화와 호전 여부를 평가하는 데에 중요하다. 따라서 기침의 중증도를 평가하기 위한 검증된 도구가 필요하지만, 실제 이러한 기침의 중증도 평가는 매우 어려운 문제로 남아있다. 기침을 평가하는 방법은 크게 세가지로 나누는데, 기침의 객관적 빈도를 기록하는 방법, 기침 삶의 질(cough-specific quality-of-life questionnaires) 설문, 마지막으로 visual analogue scale (VAS)과 같은 기침의 심한 정도에 대한 주관적 평가 방법이 그것이다.¹ 그러나 기침의 빈도를 객관적으로 기록하는 것은 기침의 중증도와는 별개의 지표이며, 기침의 중증도 평가와 혼동되어서는 안되며 현재 표준화된 방법이 없는 단점이 있다. VAS 혹은 numeric rating scales와 같은 주관적 평가는 기침의 중증도 평가에 사용할 수 있으나 반드시 표준화된 양식으로 사용하는 것을 권하고 있다.^{1,2} 그러나 VAS 등의 주관적 평가는 기침 삶의 질 설문이나 객관적인 기침 빈도 기록과 상관성이 일정치 않은 것으로 보고되고 있어, 기침의 중증도 평가에는 일반적으로 기침 삶의 질 설문을 권하고 있다. 또한 기침 삶의 질 설문은 기침이 환자에게 미치는 영향을 가장 포괄적으로 평가하는 것으로 생각되어 기침 관련 임상연구에서는 기침 삶의 질 설문을 사용하여야 한다.^{1,2}

한편, 캡사이신(capsain)이나 시트르산(citric acid)을 사용한 기침유발검사는 표준화되지 않았고 근거가 부족하여 기침의 중증도 평가에 부적절하며, 다만 기침의 기전 연구에는 활용 가능할 것으로 생각된다.

2. 기침 삶의 질 설문

14세 이상 청소년과 성인을 대상으로 한 기침 삶의 질 설문으로는 Cough-Specific Quality-of-Life Questionnaire (CQLQ)와 레스터 기침 설문(Leicester Cough Questionnaire, LCQ)이 널리 사용되어 유효성과 신뢰성이 검증되어 있다. 기침 삶의 질 설문은 변형 없이 표준화된 양식으로 사용되어야 하며, 변형이 필요한 경우 유효성과 신뢰성을 따로 검증해야 한다. 소아를 대상으로 한 기침 삶의 질 설문으로는 Parent Cough-Specific Quality of Life Questionnaire (PC-QOL)이 가장 널리 사용되어 유효성과 신뢰성을 가지는 것으로 알려져 있으며,¹ Pediatric Cough Questionnaire도 사용되고 있다.³

현재 국내 사용할 수 있는 기침 삶의 질 설문으로는 한국어판 레스터 기침 설문(LCQ)이 있다.⁴

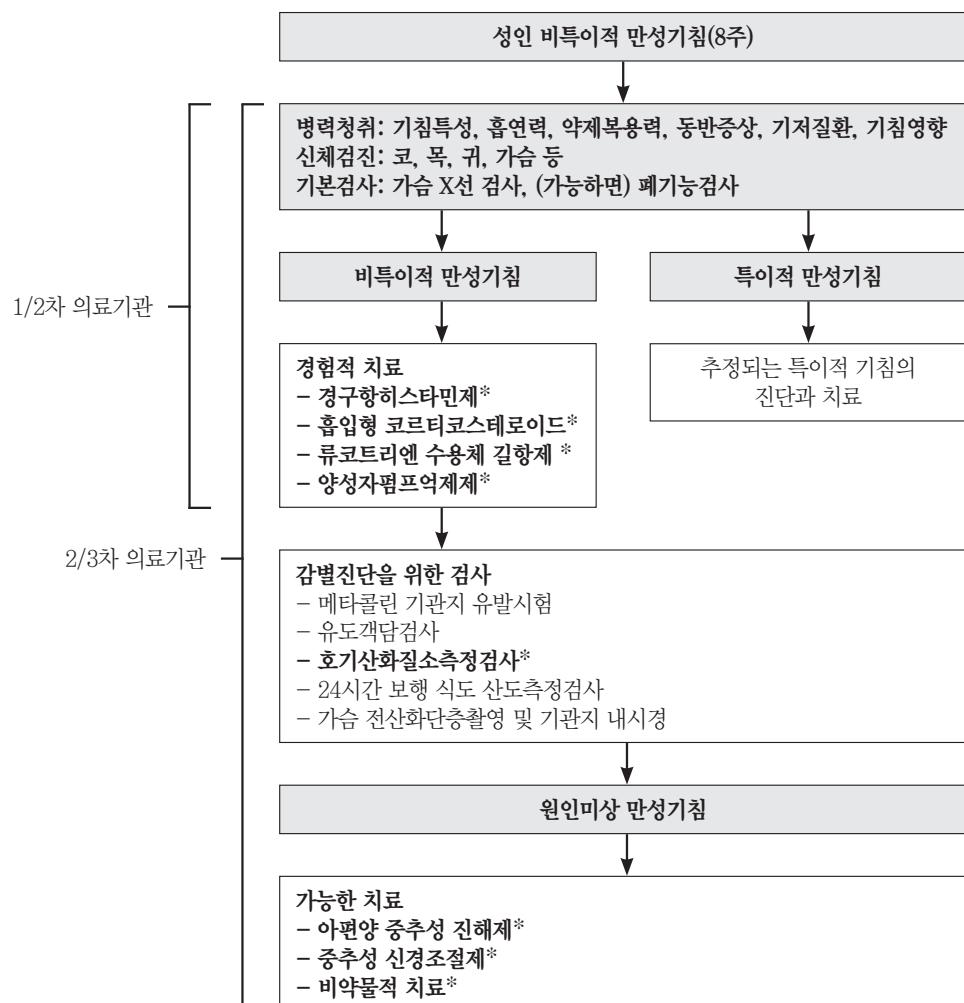
참고문헌

1. Boulet LP, Coeytaux RR, et al. Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2015;147:804–14.
2. Morice AH, Fontana GA, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007;29:1256–76.
3. Schmit KM, Coeytaux RR, et al. Evaluating cough assessment tools: a systematic review. *Chest* 2013;144:1819–26.
4. Kwon JW, Moon JY, et al. Reliability and validity of a Korean version of the leicester cough questionnaire. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:230–3.

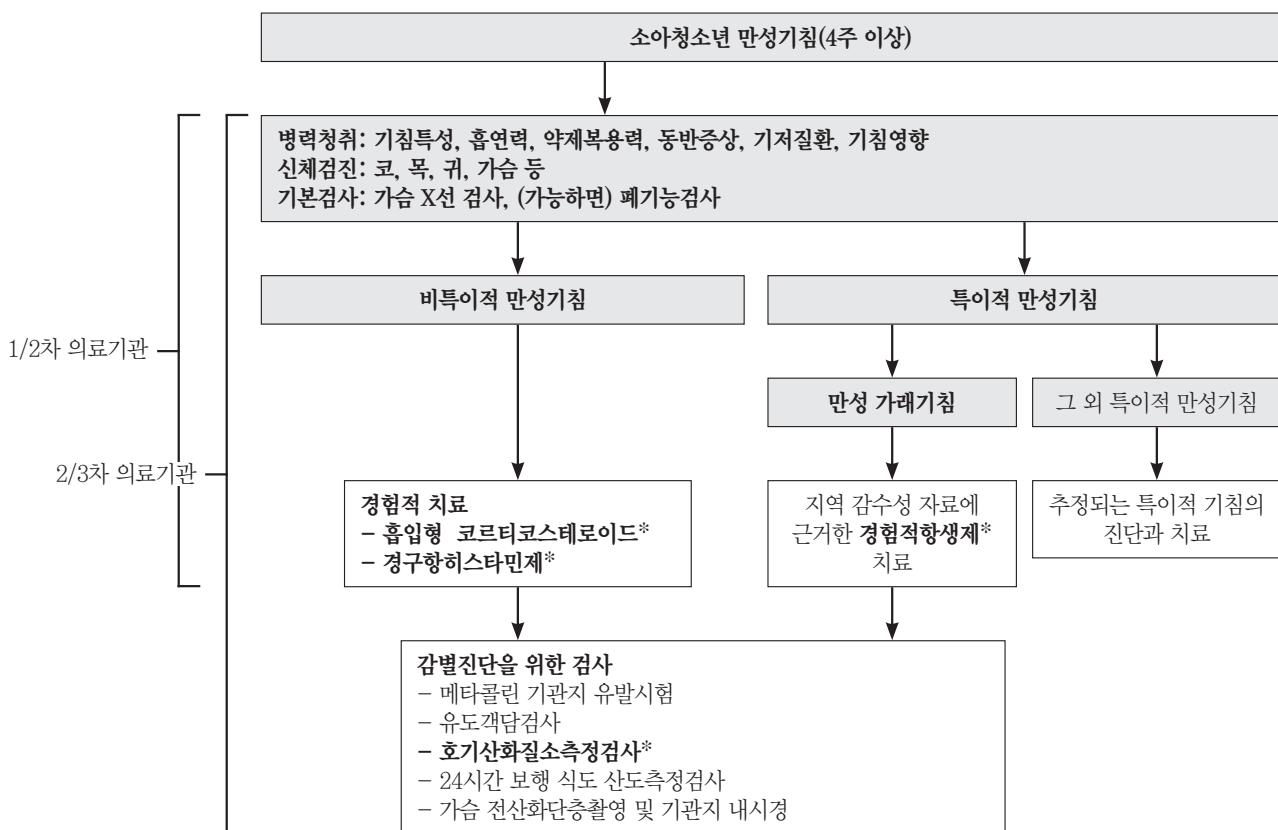
XI.
부록

1. 성인 만성기침의 진단과 치료
2. 소아청소년 만성기침의 진단과 치료
3. 문헌 선택/제외 기준
4. 균거수준과 권고등급 분류기준
5. 임상질문별 문헌 검색식과 문헌 선택과정
6. 균거표

1. 성인 만성기침의 진단과 치료



2. 소아청소년 만성기침의 진단과 치료



3. 문헌 선택/제외 기준

Types of participants

- Patients with chronic cough (child: < 15 years, ≥ 4 weeks; adult: ≥ 15 years, ≥ 8 weeks)
- Non-specific cough (dry and non-productive cough without any other respiratory symptom, sign or systemic illness).

Types of interventions

- All randomized controlled comparisons
- Trials only comparing two or more medications without a placebo or placebo-like medication (i.e. medications known not to improve cough) comparison group were not included.
- Trials that included the use of other medications or interventions were included if all participants had equal access to such medications or interventions.

Exclusion criteria:

- cough related to mycoplasma, pertussis and chlamydia,
- presence of underlying cardio-respiratory condition,
- current or recurrent wheeze (>2 episodes),
- presence of other respiratory symptoms (productive or wet cough in adult, haemoptysis, dyspnoea),
- presence of other respiratory signs (clubbing, chest wall deformity, respiratory noises such as wheeze on auscultation and other adventitious sounds),
- presence of any sign of systemic illness (failure to thrive, aspiration, neurological or developmental abnormality), presence of lung function abnormality

4. 근거수준과 권고등급 분류기준

Quality of evidence	High	I	Evidence includes well-designed, well-conducted RCTs or meta-analyses of RCTs, without risk of bias, indirectness, imprecision, inconsistency, or publication bias. Alternatively, the evidence may include well-designed, well-conducted observational studies with either a very large effect or at least two of the following: a large effect, dose-response gradient, and/or reverse confounding.
	Moderate	II	Evidence includes RCTs or meta-analyses of RCTs downgraded because of a serious risk of bias, indirectness, imprecision, inconsistency, or publication bias. Alternatively, the evidence may include well-designed, well-conducted observational studies upgraded because of a large effect, dose-response gradient, or reverse confounding.
	Low	III	Evidence includes well-designed, well-conducted observational studies or RCTs, or meta-analyses of RCTs downgraded by two levels because of very serious risk of bias, indirectness, imprecision, inconsistency, and/or publication bias.
	Very low	IV	Evidence consists of case reports, case series, or unsystematic clinical observations (i.e. clinical experience or expert opinion).
Strength of recommendation	Strong	A	The benefits of the intervention (or test) clearly outweigh its risks, burdens, and costs.
		D	The risks, burdens, and costs of the intervention (or test) clearly outweigh its benefits.
	Conditional	B	The benefits of the intervention (or test) likely or only slightly outweigh the risks, burdens, and costs.
		C	The risks, burdens, and costs of the intervention (or test) likely or only slightly outweigh its benefits.

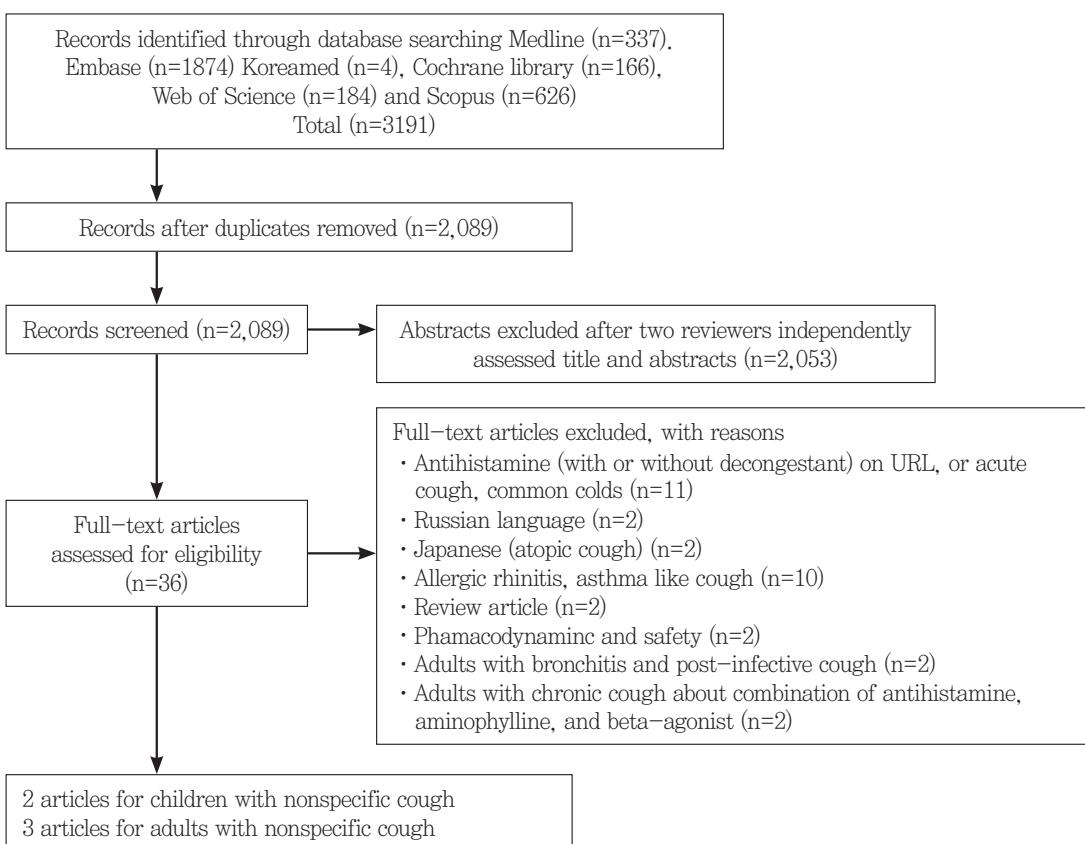
5. 임상질문별 문헌 검색식과 문헌 선택과정

1) 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 경구항히스타민제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

DATABASE	SEARCH STRATEGY
MEDLINE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coughs[tiab] OR Cough[tiab] 36010 2. "Cough"[Mesh] 13370 3. 1 OR 2 40212 4. ("Pheniramine"[Mesh] OR "Histamine Antagonists"[Mesh:NoExp] OR "Histamine H1 Antagonists"[Mesh] OR "Diphenhydramine"[Mesh] OR "Promethazine"[Mesh] OR "Cetirizine"[Mesh] OR "mequitazine"[Supplementary Concept] OR "fexofenadine" [Supplementary Concept] OR "Loratadine"[Mesh] OR "Terfenadine"[Mesh] OR "Ketotifen"[Mesh] OR "acrivastine"[Supplementary Concept] OR "epinastine" [Supplementary Concept] OR "ebastine"[Supplementary Concept] OR "azelastine" [Supplementary Concept] 30146 5. "Histamine H1 Antagonist"[tiab] OR "Histamine H1 receptor Antagonist"[tiab] OR Diphenhydramine[tiab] OR Promethazine[tiab] OR Prometazin[tiab] OR Prothazin[tiab] OR Chlorpheniramine[tiab] OR Chlorprophenpyridamine[tiab] OR Hydroxyzine[tiab] OR Cetirizine[tiab] OR Mequitazine[tiab] OR Pheniramine[tiab] OR Propheniramine[tiab] OR Prophenpyridamine[tiab] OR Piprinydinate[tiab] OR Fexofenadine[tiab] OR Loratadine[tiab] OR Terfenadine[tiab] OR Ternadin[tiab] OR Terfenadin[tiab] OR ketotifen[tiab] OR Ketotiphene[tiab] OR Ketotiphen[tiab] OR Acrivastine[tiab] OR Epinastine[tiab] OR Ebastine[tiab] OR Ebastel[tiab] OR Azelastine[tiab] OR Azelastin[tiab] 14029 6. 1 OR 2 34749 7. 3 AND 6 410 8. 7 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 337

-
- EMBASE
1. Coughs:ab,ti OR Cough:ab,ti 53255
 2. "Cough"[Mesh] 88158
 3. 1 OR 2 103592
 4. 'pheniramine'/exp OR 'antihistaminic agent'/de OR 'histamine H1 receptor antagonist'/de OR 'diphenhydramine'/exp OR 'promethazine'/exp OR 'cetirizine'/exp OR 'mequitazine'/exp OR 'fexofenadine'/exp OR 'loratadine'/exp OR 'terfenadine'/exp OR 'ketotifen'/exp OR 'ketotifen fumarate'/exp OR 'acrivastine'/exp OR 'epinastine'/exp OR 'ebastine'/exp OR 'azelastine'/exp 87025
 5. 'histamine h1 antagonist':ab,ti OR 'histamine h1 receptor antagonist':ab,ti OR diphenhydramine:ab,ti OR promethazine:ab,ti OR prometazin:ab,ti OR prothazin:ab,ti OR chlorpheniramine:ab,ti OR chlorprophenpyridamine:ab,ti OR hydroxyzine:ab,ti OR cetirizine:ab,ti OR mequitazine:ab,ti OR pheniramine:ab,ti OR propheniramine:ab,ti OR prophenpyridamine:ab,ti OR piprinhydinate:ab,ti OR fexofenadine:ab,ti OR loratadine:ab,ti OR terfenadine:ab,ti OR ternadin:ab,ti OR terfenadin:ab,ti OR ketotifen:ab,ti OR ketotiphene:ab,ti OR ketotiphen:ab,ti OR acrivastine:ab,ti OR epinastine:ab,ti OR ebastine:ab,ti OR ebastel:ab,ti OR azelastine:ab,ti OR azelastin:ab,ti 17905
 6. 4 OR 5 90465
 7. 3 AND 6 2620
 8. 7 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 1997
 9. 8 NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'nonhuman'/de) 1874
-
- COCHRANE
1. Coughs or Cough:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7135
 2. MeSH descriptor: [Cough] explode all trees 1053
 3. 1 OR 2 7135
 4. MeSH descriptor: [Pheniramine] explode all trees 370
 5. MeSH descriptor: [Histamine Antagonists] this term only 199
 6. MeSH descriptor: [Histamine H1 Antagonists] explode all trees 1663
 7. MeSH descriptor: [Diphenhydramine] explode all trees 396
 8. MeSH descriptor: [Promethazine] explode all trees 246
 9. MeSH descriptor: [Cetirizine] explode all trees 450
 10. MeSH descriptor: [Loratadine] explode all trees 390
 11. MeSH descriptor: [Terfenadine] explode all trees 495
 12. MeSH descriptor: [Ketotifen] explode all trees 190
 13. 4-12/OR 3034
 14. "Histamine H1 Antagonist" or "Histamine H1 receptor Antagonist" or Diphenhydramine or Promethazine or Prometazin or Prothazin or Chlorpheniramine or Chlorprophenpyridamine or Hydroxyzine or Cetirizine or Mequitazine or Pheniramine or Propheniramine or Prophenpyridamine or Piprinhydinate or Fexofenadine or Loratadine or Terfenadine or Ternadin or Terfenadin or ketotifen or Ketotiphene or Ketotiphen or Acrivastine or Epinastine or Ebastine or Ebastel or Azelastine or Azelastin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5502
 15. 13 OR 14 5769
 16. 3 AND 15 174
 17. 16/TRIALS 166
-
- SCOPUS
1. TITLE-ABS-KEY(Coughs OR Cough) 54507
 2. INDEXTERMS("Cough") 20999
 3. 1 OR 2 54507
 4. INDEXTERMS("Pheniramine" OR "Histamine Antagonists" OR "Histamine H1 Antagonists" OR "Diphenhydramine" OR "Promethazine" OR "Cetirizine" OR "mequitazine" OR "fexofenadine" OR "Loratadine" OR "Terfenadine" OR "Ketotifen" OR "acrivastine" OR "epinastine" OR "ebastine" OR "azelastine") 63581
 5. TITLE-ABS-KEY("Histamine H1 Antagonist" OR "Histamine H1 receptor Antagonist" OR 6. Diphenhydramine OR Promethazine OR Prometazin OR Prothazin OR Chlorpheniramine OR Chlorprophenpyridamine OR Hydroxyzine OR Cetirizine OR Mequitazine OR Pheniramine OR Propheniramine OR Prophenpyridamine OR Piprinhydinate OR Fexofenadine OR Loratadine OR Terfenadine OR Ternadin OR Terfenadin OR ketotifen OR Ketotiphene OR Ketotiphen OR Acrivastine OR Epinastine OR Ebastine OR Ebastel OR Azelastine OR Azelastin) 14998
 6. 4 OR 5 65444
 7. 3 AND 6 775
 8. 7 AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) 626
-

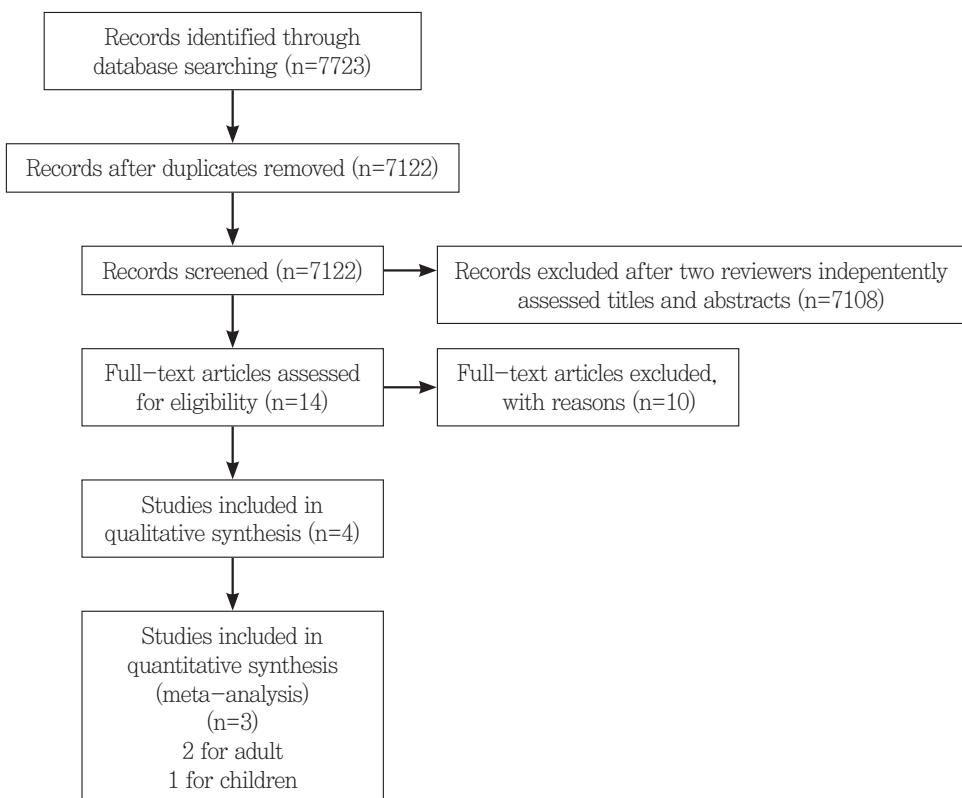
	<p>1. TOPIC: (Coughs OR Cough) OR TITLE: (Coughs OR Cough) 29604</p> <p>2. TOPIC: ("Histamine H1 Antagonist" OR "Histamine H1 receptor Antagonist" OR Diphenhydramine OR Promethazine OR Prometazin OR Prothazin OR Chlorpheniramine OR Chlorprophenpyridamine OR Hydroxyzine OR Cetirizine OR Mequitazine OR Pheniramine OR Propheniramine OR Prophenpyridamine OR Piprinhydinate OR Fexofenadine OR Loratadine OR Terfenadine OR Ternadin OR Terfenadin OR ketotifen OR Ketotiphene OR Ketotiphen OR Acrivastine OR Epinastine OR Ebastine OR Ebastel OR Azelastine OR Azelastin) OR TITLE: ("Histamine H1 Antagonist" OR "Histamine H1 receptor Antagonist" OR Diphenhydramine OR Promethazine OR Prometazin OR Prothazin OR Chlorpheniramine OR Chlorprophenpyridamine OR Hydroxyzine OR Cetirizine OR Mequitazine OR Pheniramine OR Propheniramine OR Prophenpyridamine OR Piprinhydinate OR Fexofenadine OR Loratadine OR Terfenadine OR Ternadin OR Terfenadin OR ketotifen OR Ketotiphene OR Ketotiphen OR Acrivastine OR Epinastine OR Ebastine OR Ebastel OR Azelastine OR Azelastin) 13691</p> <p>3. 1 AND 2 203</p> <p>4. 3 [excluding] DOCUMENT TYPES: (REVIEW) 184</p>
WOS	<p>1. "Histamine H1 Antagonist"[ALL] OR "Histamine H1 receptor Antagonist"[ALL] OR Diphenhydramine[ALL] OR Promethazine[ALL] OR Prometazin[ALL] OR Prothazin[ALL] OR Chlorpheniramine[ALL] OR Chlorprophenpyridamine[ALL] OR Hydroxyzine[ALL] OR Cetirizine[ALL] OR Mequitazine[ALL] OR Pheniramine[ALL] OR Propheniramine[ALL] OR Prophenpyridamine[ALL] OR Piprinhydinate[ALL] OR Fexofenadine[ALL] OR Loratadine[ALL] OR Terfenadine[ALL] OR Ternadin[ALL] OR Terfenadin[ALL] OR ketotifen[ALL] OR Ketotiphene[ALL] OR Ketotiphen[ALL] OR Acrivastine[ALL] OR Epinastine[ALL] OR Ebastine[ALL] OR Ebastel[ALL] OR Azelastine[ALL] OR Azelastin[ALL] AND Coughs[ALL] 0</p> <p>2. "Histamine H1 Antagonist"[ALL] OR "Histamine H1 receptor Antagonist"[ALL] OR Diphenhydramine[ALL] OR Promethazine[ALL] OR Prometazin[ALL] OR Prothazin[ALL] OR Chlorpheniramine[ALL] OR Chlorprophenpyridamine[ALL] OR Hydroxyzine[ALL] OR Cetirizine[ALL] OR Mequitazine[ALL] OR Pheniramine[ALL] OR Propheniramine[ALL] OR Prophenpyridamine[ALL] OR Piprinhydinate[ALL] OR Fexofenadine[ALL] OR Loratadine[ALL] OR Terfenadine[ALL] OR Ternadin[ALL] OR Terfenadin[ALL] OR ketotifen[ALL] OR Ketotiphene[ALL] OR Ketotiphen[ALL] OR Acrivastine[ALL] OR Epinastine[ALL] OR Ebastine[ALL] OR Ebastel[ALL] OR Azelastine[ALL] OR Azelastin[ALL] AND Cough[ALL] 4</p> <p>3. 1 OR 2 4</p>
KOREAMED	



2) 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

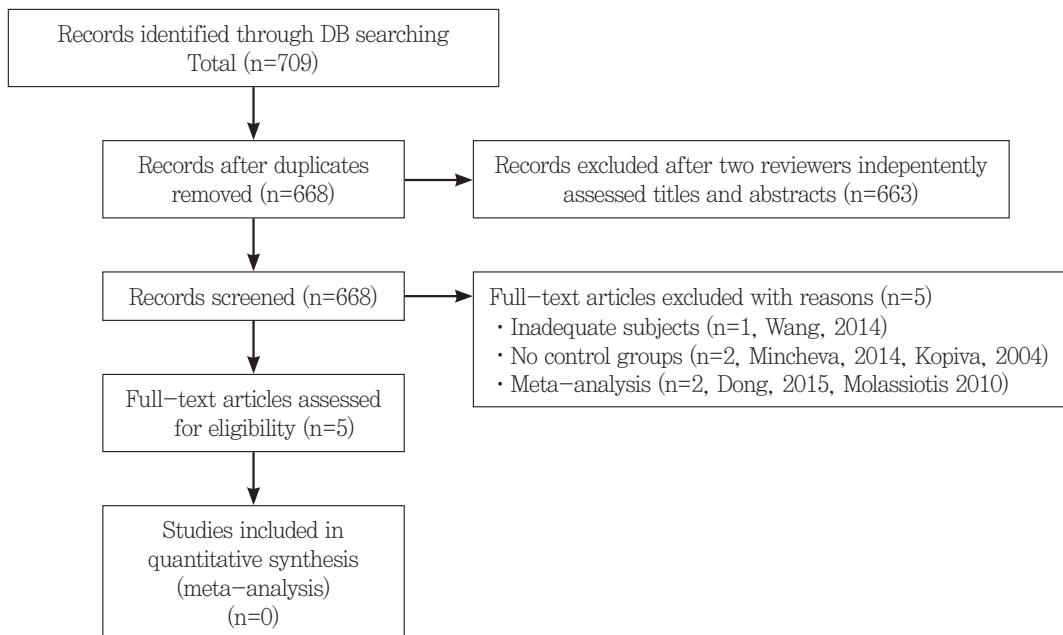
DATABASE	SEARCH STRATEGY
	Coughs[tiab] OR Cough[tiab] 36010 "Cough"[Mesh] 13370 1 OR 2 40212 Corticosteroids[tiab] OR Corticoids[tiab] OR corticosteroid[tiab] OR Fluticasone[tiab] OR Budesonide[tiab] OR Pulmicort[tiab] OR Ciclesonide[tiab] OR Beclomethasone[tiab] OR Beclometasone[tiab] OR Beclocort[tiab] OR Beclomet[tiab] OR Mometasone[tiab] OR Triamcinolone[tiab] OR ICS[tiab] 102637 ((((("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh:NoExp]) OR "Fluticasone"[Mesh]) OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept]) OR "Budesonide"[Mesh]) OR "ciclesonide" [Supplementary Concept]) OR "Beclomethasone"[Mesh]) OR "Mometasone Furoate"[Mesh]) OR "Triamcinolone"[Mesh] 73728 4 OR 5 140322 3 AND 6 1689 7 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 1322
MEDLINE	Coughs:ab,ti OR Cough:ab,ti 53374 'coughing'/exp 88376 1 OR 2 103825 Corticosteroids:ab,ti OR Corticoids:ab,ti OR corticosteroid:ab,ti OR Fluticasone:ab,ti OR Budesonide:ab,ti OR Pulmicort:ab,ti OR Ciclesonide:ab,ti OR Beclomethasone:ab,ti OR Beclometasone:ab,ti OR Beclocort:ab,ti OR Beclomet:ab,ti OR Mometasone:ab,ti OR Triamcinolone:ab,ti OR ICS:ab,ti 144717 'corticosteroid'/de OR 'fluticasone'/exp OR 'fluticasone furoate'/exp OR 'budesonide'/exp OR 'ciclesonide'/exp OR 'beclometasone'/exp OR 'mometasone furoate'/exp OR 'triamicinolone'/exp 235146 4 OR 5 291112 3 AND 6 7731 7 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 6138 8 NOT 'nonhuman'/de 5927
EMBASE	1. Coughs or Cough:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7135 2. MeSH descriptor: [Cough] explode all trees 1053 3. 1 OR 2 7135 4. Corticosteroids or Corticoids or corticosteroid or Fluticasone or Budesonide or Pulmicort or Ciclesonide or Beclomethasone or Beclometasone or Beclocort or Beclomet or Mometasone or Triamcinolone or ICS:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 19765 5. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] this term only 2203 6. MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees 1089 7. MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees 1390 8. MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees 984 9. MeSH descriptor: [Mometasone Furoate] explode all trees 239 10. MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees 888 11. 5-10/OR 6087 12. 4 OR 11 20375 13. 3 AND 12 568 14. 13/TRIALS 519
COCHRANE	TITLE-ABS-KEY (coughs OR cough) 54545 INDEXTERMS (cough) 21005 1 OR 2 54545 TITLE-ABS-KEY(Corticosteroids OR Corticoids OR corticosteroid OR Fluticasone OR Budesonide OR Pulmicort OR Ciclesonide OR Beclomethasone OR Beclometasone OR Beclocort OR Beclomet OR Mometasone OR Triamcinolone OR ICS) 314662 INDEXTERMS("Adrenal Cortex Hormones" OR "Fluticasone" OR "fluticasone furoate" OR "Budesonide" OR "ciclesonide" OR "Beclomethasone" OR "Mometasone Furoate" OR "Triamcinolone") 101564 4 OR 5 320825 3 AND 6 3466 7 AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) 2757
SCOPUS	

	TOPIC: (Coughs OR Cough) OR TITLE: (Coughs OR Cough) 29604
	2. TOPIC: (Corticosteroids OR Corticoids OR corticosteroid OR Fluticasone OR Budesonide OR Pulmicort OR Ciclesonide OR Beclomethasone OR Beclometasone OR Beclocort OR Beclomet OR Mometasone OR Triamcinolone OR ICS) OR TITLE: (Corticosteroids OR Corticoids OR corticosteroid OR Fluticasone OR Budesonide OR Pulmicort OR Ciclesonide OR Beclomethasone OR Beclometasone OR Beclocort OR Beclomet OR Mometasone OR Triamcinolone OR ICS) 106111
WOS	3. 1 AND 2 1142
	4. 3 [excluding] DOCUMENT TYPES: (REVIEW) 977
	Corticosteroids[ALL] OR Corticoids[ALL] OR corticosteroid[ALL] OR Fluticasone[ALL] OR Budesonide[ALL] OR Pulmicort[ALL] OR Ciclesonide[ALL] OR Beclomethasone[ALL] OR Beclometasone[ALL] OR Beclocort[ALL] OR Beclomet[ALL] OR Mometasone[ALL] OR Triamcinolone[ALL] OR ICS[ALL] AND Coughs[ALL] 1
KOREAMED	Corticosteroids[ALL] OR Corticoids[ALL] OR corticosteroid[ALL] OR Fluticasone[ALL] OR Budesonide[ALL] OR Pulmicort[ALL] OR Ciclesonide[ALL] OR Beclomethasone[ALL] OR Beclometasone[ALL] OR Beclocort[ALL] OR Beclomet[ALL] OR Mometasone[ALL] OR Triamcinolone[ALL] OR ICS[ALL] AND Cough[ALL] 82
	1 OR 2 82



3) 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

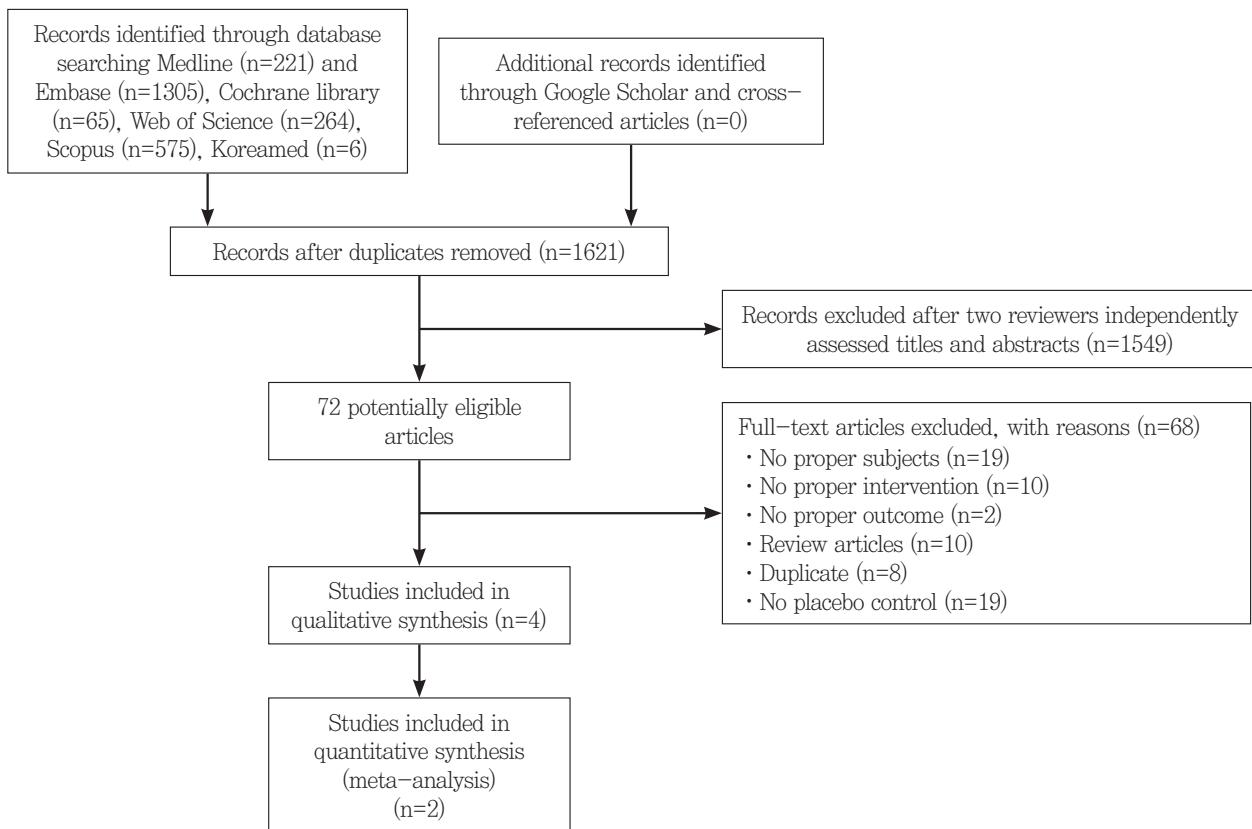
DATABASE	SEARCH STRATEGY
	<ul style="list-style-type: none"> · Coughs[tiab] OR Cough[tiab] 36010 · "Cough"[Mesh] 13370 · 1 OR 2 40212 · (((Leukotriene Antagonists"[Mesh]) OR "montelukast" [Supplementary Concept]) OR "pranlukast" [Supplementary Concept]) OR "zafirlukast" [Supplementary Concept] 3588
MEDLINE	<ul style="list-style-type: none"> · "Leukotriene antagonists"[tiab] OR "Leukotriene receptor antagonists"[tiab] OR Antileukotriene [tiab] OR Anti-leukotriene[tiab] OR "Anti-leukotriene"[tiab] OR Montelukast[tiab] OR Pranlukast[tiab] OR Zafirlukast[tiab] 3140 · 4 OR 5 4604 · 3 AND 6 104 <ul style="list-style-type: none"> 7 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 73
EMBASE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coughs:ab,ti OR Cough:ab,ti 53374 2. 'coughing'/exp 88376 3. 1 OR 2 103825 4. 'leukotriene receptor blocking agent'/de OR 'montelukast'/exp OR 'pranlukast'/exp OR 'zafirlukast'/exp 13728 5. "Leukotriene antagonists":ab,ti OR "Leukotriene receptor antagonists":ab,ti OR Antileukotriene :ab,ti OR Anti-leukotriene:ab,ti OR "Anti-leukotriene":ab,ti OR Montelukast:ab,ti OR Pranlukast:ab,ti OR Zafirlukast:ab,ti 4772 6. 4 OR 5 14095 7. 3 AND 6 898 <ul style="list-style-type: none"> 7 NOT 'review'/it 621
COCHRANE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coughs or Cough:ti,ab,kw 7168 2. MeSH descriptor: [Cough] explode all trees 1053 3. 1 OR 2 7168 4. MeSH descriptor: [Leukotriene antagonists] explode all trees 422 5. "Leukotriene antagonists" OR "Leukotriene receptor antagonists" OR Antileukotriene OR Anti-leukotriene OR "Anti-leukotriene" OR Montelukast OR Pranlukast OR Zafirlukast 1706 6. 4 OR 5 1706 7. 3 AND 6 69 <ul style="list-style-type: none"> 7/Trials 65
SCOPUS	<ol style="list-style-type: none"> 1. TITLE-ABS-KEY(Coughs OR Cough) 54545 2. INDEXTERMS(Cough) 21005 3. 1 OR 2 54545 4. INDEXTERMS ("Leukotriene Antagonists" OR "montelukast" OR "pranlukast" OR "zafirlukast") 9011 5. TITLE-ABS-KEY ("Leukotriene antagonists" OR "Leukotriene receptor antagonists" OR Antileukotriene OR Anti-leukotriene OR "Anti-leukotriene" OR Montelukast OR Pranlukast OR Zafirlukast) 10332 6. 4 OR 5 10332 7. 3 AND 6 267 <ul style="list-style-type: none"> 7 AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) 184
WOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. TITLE: ((Coughs OR Cough)) OR TOPIC: (Coughs OR Cough) 31764 2. TITLE: ("Leukotriene antagonists" OR "Leukotriene receptor antagonists" OR Antileukotriene OR Anti-leukotriene OR "Anti-leukotriene" OR Montelukast OR Pranlukast OR Zafirlukast) OR TOPIC: ("Leukotriene antagonists" OR "Leukotriene receptor antagonists" OR Antileukotriene OR Anti-leukotriene OR "Anti-leukotriene" OR Montelukast OR Pranlukast OR Zafirlukast) 3920 3. 1 AND 2 96 <ul style="list-style-type: none"> 3 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: (REVIEW) 77
KOREAMED	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Leukotriene antagonists"[ALL] OR "Leukotriene receptor antagonist"[ALL] OR Antileukotriene [ALL] OR Anti-leukotriene[ALL] OR "Anti-leukotriene"[ALL] OR Montelukast[ALL] OR Pranlukast[ALL] OR Zafirlukast[ALL] AND Coughs[ALL] 0 2. "Leukotriene antagonists"[ALL] OR "Leukotriene receptor antagonist"[ALL] OR Antileukotriene [ALL] OR Anti-leukotriene[ALL] OR "Anti-leukotriene"[ALL] OR Montelukast[ALL] OR Pranlukast[ALL] OR Zafirlukast[ALL] AND Cough[ALL] 2 <ul style="list-style-type: none"> 1 OR 2 2



4) 성인 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

DATABASE		SEARCH STRATEGY
		1. Coughs[tiab] OR Cough[tiab] 36010 2. "Cough"[Mesh] 13370 3. 1 OR 2 40212 4. (((("Proton Pump Inhibitors"[Mesh]) OR "pantoprazole" [Supplementary Concept]) OR "Lansoprazole"[Mesh]) OR "Omeprazole"[Mesh]) OR "Rabeprazole"[Mesh]) OR "Esomeprazole"[Mesh] 15410 5. "Proton pump inhibitors"[tiab] OR Pantoprazole[tiab] OR Lansoprazol[tiab] OR Lansoprazoles[tiab] OR Esmoprazole[tiab] OR Lansoprazole[tiab] OR Omeprazole[tiab] OR Rabeprazole[tiab] OR Dexrabeprazole[tiab] OR Esomeprazole[tiab] OR PPI[tiab] 24317 6. 4 OR 5 28490 7. 3 AND 6 311 8. 7 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 221
MEDLINE		1. Coughs:ab,ti OR Cough:ab,ti 53374 2. 'coughing'/exp 88376 3. 1 OR 2 103825 4. 'proton pump inhibitor'/de OR 'pantoprazole'/exp OR 'lansoprazole'/exp OR 'omeprazole'/exp OR 'rabeprazole'/exp OR 'esomeprazole'/exp 59385 5. 'proton pump inhibitors':ab,ti OR pantoprazole:ab,ti OR lansoprazol:ab,ti OR lansoprazoles:ab,ti OR esmoprazole:ab,ti OR lansoprazole:ab,ti OR omeprazole:ab,ti OR rabeprazole:ab,ti OR dexrabeprazole:ab,ti OR esomeprazole:ab,ti OR ppi:ab,ti 35811 6. 4 OR 5 70636 7. 3 AND 6 1740 8. 7 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 1338 9. 8 NOT 'nonhuman'/de 1305
EMBASE		

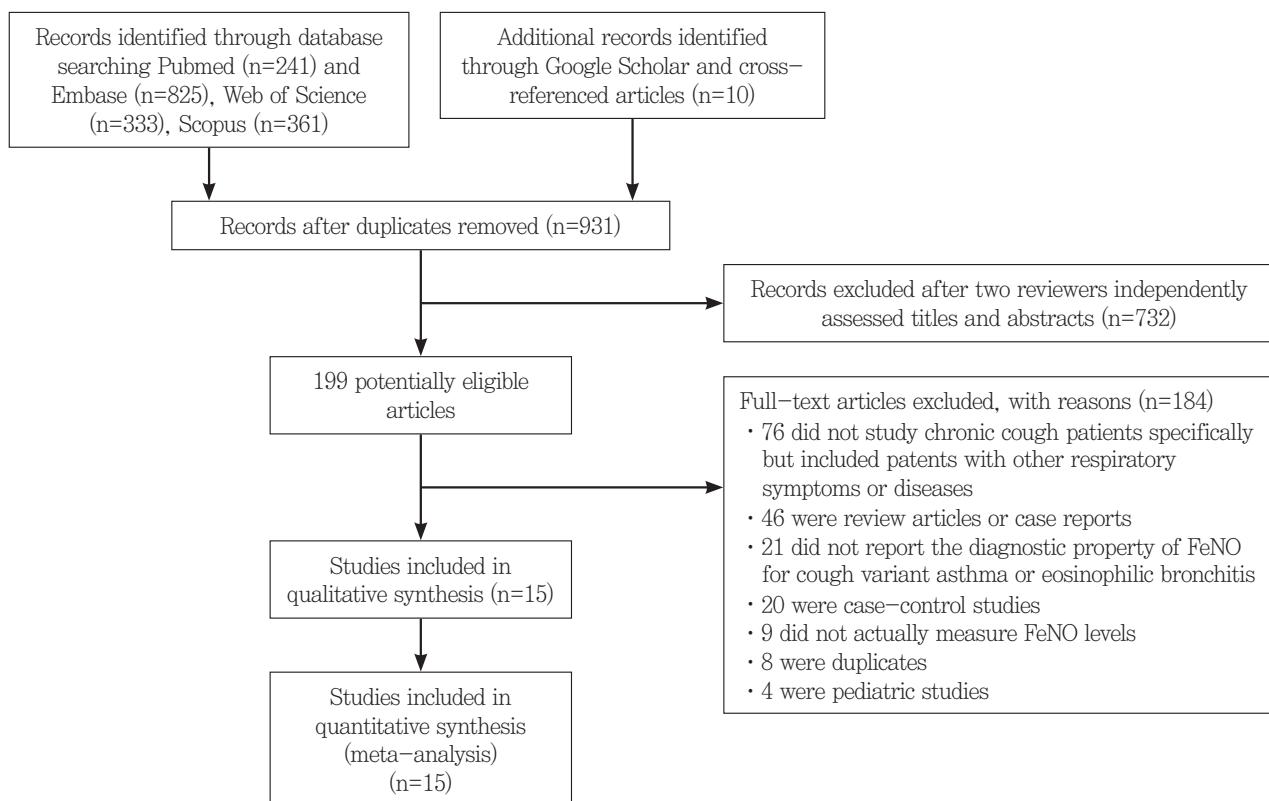
-
1. Coughs OR Cough:ab,ti,kw 7168
 2. MeSH descriptor: [Cough] explode all trees 1053
 3. 1 OR 2 40212
 4. MeSH descriptor: [Proton Pump Inhibitors] explode all trees 1119
 5. MeSH descriptor: [Lansoprazole] explode all trees 578
 6. MeSH descriptor: [Omeprazole] explode all trees 2395
 COCHRANE 7. MeSH descriptor: [Esomeprazole] explode all trees 331
 8. MeSH descriptor: [Rabeprazole] explode all trees 294
 9. "Proton pump inhibitors" OR Pantoprazole OR Lansoprazol OR Lansoprazoles OR Esmoprazole OR Lansoprazole OR Omeprazole OR Rabeprazole OR Dexrabeprazole OR Esomeprazole OR PPI:ab,ti,kw 6241
 10. 4-9/OR 6241
 11. 3 AND 10 69
 12. 11/Trials 65
-
1. TITLE-ABS-KEY (coughs OR cough) 54525
 2. INDEXTERMS (cough) 21003
 3. (TITLE-ABS-KEY(coughs OR cough)) OR (INDEXTERMS(cough)) 54525
 4. (((("Proton Pump Inhibitors") OR "pantoprazole") OR "Lansoprazole") OR "Omeprazole") OR "Rabeprazole") OR "Esomeprazole" 84293
 SCOPUS 5. TITLE-ABS-KEY ("Proton pump inhibitors" OR pantoprazole OR lansoprazol OR lansoprazoles OR esmoprazole OR lansoprazole OR omeprazole OR rabeprazole OR dexrabeprazole OR esomeprazole OR ppi) 67344
 6. 4 OR 5 96318
 7. 3 AND 6 813
 8. 7 AND (EXCLUDE (DOCTYPE, "re")) 575
-
1. TOPIC: (Coughs OR Cough) OR TITLE: (Coughs OR Cough) 31764
 2. TOPIC:(“Proton pump inhibitors” OR Pantoprazole OR Lansoprazol OR Lansoprazoles OR Esmoprazole OR Lansoprazole OR Omeprazole OR Rabeprazole OR Dexrabeprazole OR Esomeprazole OR PPI) OR TITLE: (“Proton pump inhibitors” OR Pantoprazole OR Lansoprazol OR Lansoprazoles OR Esmoprazole OR Lansoprazole OR Omeprazole OR Rabeprazole OR Dexrabeprazole OR Esomeprazole OR PPI) 32991
 WOS 3. 1 AND 2 315
 4. 3 [excluding] DOCUMENT TYPES: (REVIEW) 264
-
1. "Proton pump inhibitors"[ALL] OR Pantoprazole[ALL] OR Lansoprazol[ALL] OR Lansoprazoles[ALL] OR Esmoprazole[ALL] OR Lansoprazole[ALL] OR Omeprazole[ALL] OR Rabeprazole[ALL] OR Dexrabeprazole[ALL] OR Esomeprazole[ALL] OR PPI[ALL] AND Cough[ALL] 6
 KOREAMED 2. "Proton pump inhibitors"[ALL] OR Pantoprazole[ALL] OR Lansoprazol[ALL] OR Lansoprazoles[ALL] OR Esmoprazole[ALL] OR Lansoprazole[ALL] OR Omeprazole[ALL] OR Rabeprazole[ALL] OR Dexrabeprazole[ALL] OR Esomeprazole[ALL] OR PPI[ALL] AND Coughs[ALL] 0
 3. 1 OR 2 6
-



5) 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 호기산화질소 측정검사는 기침형 천식 진단에 유용한가?

6) 천식이 배제된 성인 비특이적 만성기침 환자에서 호기산화질소 측정검사는 호산구기관지염 진단에 유용한가?

DATABASE	SEARCH STRATEGY
MEDLINE	1. Cough[All Fields] = 43658 2. nitric oxide[All Fields] = 144779 3. 1 AND 2 = 241
EMBASE	1. 'cough'/exp OR cough = 100049 2. nitric AND oxide = 197577 3. 1 AND 2 = 825
SCOPUS	1. TITLE-ABS-KEY (cough) = 54237 2. TITLE-ABS-KEY (nitric AND oxide) = 212432 3. 1 AND 2 = 361
WOS	1. TOPIC: (cough) = 29104 2. TOPIC: (nitric oxide) = 241827 3. 1 AND 2 = 333
KOREAMED	1. cough [ALL] nitric [ALL] oxide [ALL] = 10
Google Scholar	Cough nitric oxide



7) 소아청소년 만성 가래기침 환자에서 항생제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

DATABASE	SEARCH STRATEGY
MEDLINE	<p>1. Coughs[tiab] OR Cough[tiab] 36035</p> <p>2. "Cough"[Mesh] 13372</p> <p>3. 1 OR 2 40238</p> <p>4. (((((((((("Cefuroxime"[Mesh]) OR "Cefadroxil"[Mesh]) OR "cefdinir" [Supplementary Concept]) OR "cefpodoxime" [Supplementary Concept]) OR "Amoxicillin"[Mesh]) OR "Clavulanic Acid"[Mesh]) OR "Cefixime"[Mesh]) OR "cefditoren" [Supplementary Concept]) OR "Cefaclor"[Mesh]) OR "Roxithromycin"[Mesh]) OR "Clarithromycin"[Mesh]) OR "Azithromycin"[Mesh]) OR "Erythromycin"[Mesh:NoExp] 33621</p> <p>5. cefuroxime[tiab] OR Cephuroxime[tiab] OR cefadroxil[tiab] OR Cephadroxyl[tiab] OR cefdinir[tiab] OR cefpodoxime[tiab] OR amoxicillin[tiab] OR Amoxycillin[tiab] OR Amoxil[tiab] OR clavulanate[tiab] OR "Clavulanic Acid"[tiab] OR cefixime[tiab] OR cefditoren[tiab] OR cefaclor[tiab] OR roxithromycin[tiab] OR clarithromycin[tiab] OR azithromycin[tiab] OR Azythromycin[tiab] OR erythromycin[tiab] 47654</p> <p>6. 4 OR 5 56685</p> <p>7. 6 AND 6 731</p> <p>8. 7 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 657</p>

-
1. Coughs:ab,ti OR Cough:ab,ti 53374
 2. 'coughing'/exp 88376
 3. 1 OR 2 103825
 4. 'cefuroxime'/exp OR 'cefadroxil'/exp OR 'cefdinir'/exp OR 'cefpodoxime'/exp OR 'amoxicillin'/exp OR 'clavulanic acid'/exp OR 'cefixime'/exp OR 'cefditoren'/exp OR 'cefaclor'/exp OR 'roxithromycin'/exp OR 'clarithromycin'/exp OR 'azithromycin'/exp OR 'erythromycin'/exp 161635
- EMBASE
 5. cefuroxime:ab,ti OR Cephuroxime:ab,ti OR cefadroxil:ab,ti OR Cephadroxyl:ab,ti OR cefdinir:ab,ti OR cefpodoxime:ab,ti OR amoxicillin:ab,ti OR Amoxycillin:ab,ti OR Amoxil:ab,ti OR clavulanate:ab,ti OR "Clavulanic Acid":ab,ti OR cefixime:ab,ti OR cefditoren:ab,ti OR cefaclor:ab,ti OR roxithromycin:ab,ti OR clarithromycin:ab,ti OR azithromycin:ab,ti OR Azythromycin:ab,ti OR erythromycin:ab,ti 63022
 6. 4 OR 5 171212
 7. 3 AND 6 5182
 8. 7 NOT 'review'/it 4418
 9. 8 NOT 'nonhuman'/de 4067
-
1. Coughs or Cough:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7135
 2. MeSH descriptor: [Cough] explode all trees 1053
 3. 1 OR 2 7135
 4. MeSH descriptor: [Cefuroxime] explode all trees 424
 5. MeSH descriptor: [Cefadroxil] explode all trees 84
 6. MeSH descriptor: [Amoxicillin] explode all trees 2216
 7. MeSH descriptor: [Cefixime] explode all trees 130
 8. MeSH descriptor: [Cefaclor] explode all trees 228
 9. MeSH descriptor: [Roxithromycin] explode all trees 117

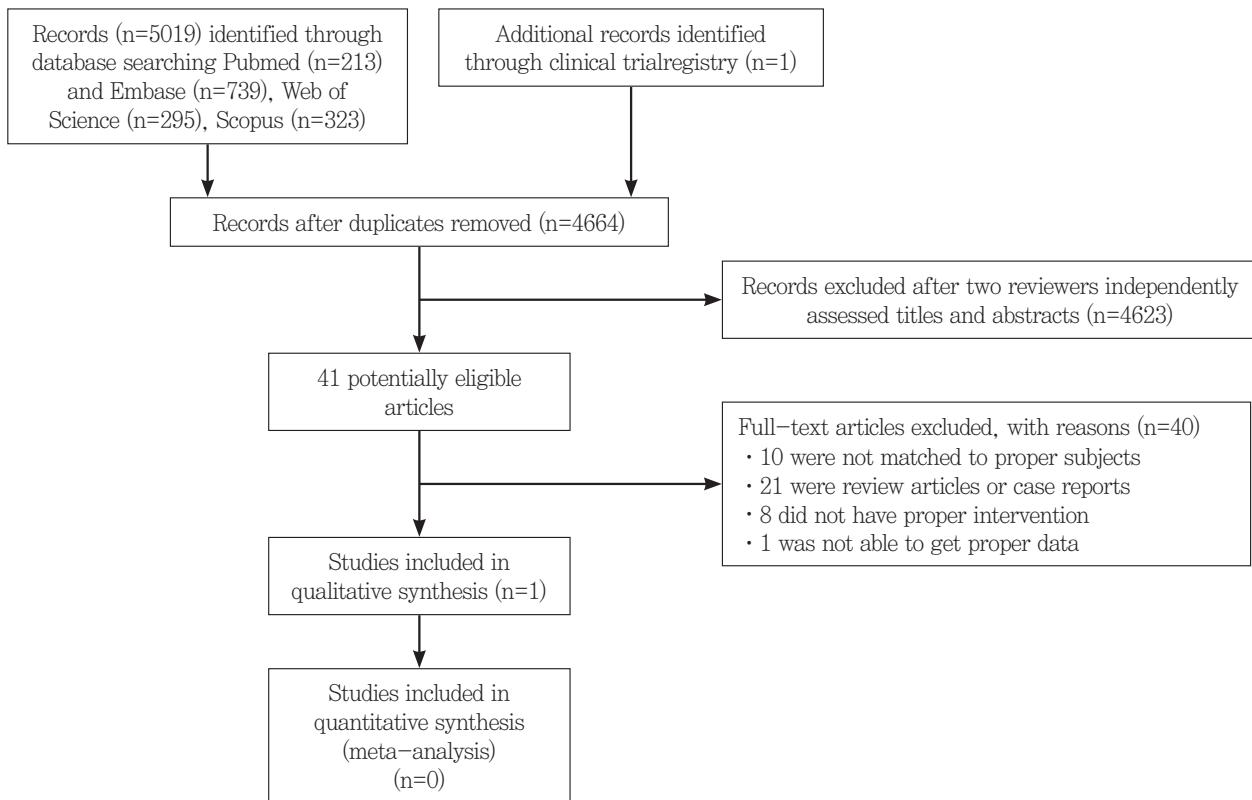
COCHRANE
 10. MeSH descriptor: [Clarithromycin] explode all trees 1140
 11. MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees 765
 12. MeSH descriptor: [Erythromycin] this term only 917
 13. 4-12/OR 4819
 14. cefuroxime or Cephuroxime or cefadroxil or Cephadroxyl or cefdinir or cefpodoxime or amoxicillin or Amoxycillin or Amoxil or clavulanate or "Clavulanic Acid" or cefixime or cefditoren or cefaclor or roxithromycin or clarithromycin or azithromycin or Azythromycin or erythromycin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 9288
 15. 13 OR 14 9291
 16. 3 AND 15 203
 17. 16/TRIALS 196

1. TITLE-ABS-KEY (coughs OR cough) 54525
 2. INDEXTERMS (cough) 21003
 3. 1 OR 2 54525
 4. INDEXTERMS (((((((("Cefuroxime" OR "Cefadroxil") OR "cefdinir") OR "cefpodoxime") OR "Amoxicillin") OR "Clavulanic Acid") OR "Cefixime") OR "cefditoren" OR "Cefaclor" OR "Roxithromycin") OR "Clarithromycin") OR "Azithromycin") OR "Erythromycin") 167499

SCOPUS
 5. TITLE-ABS-KEY (cefuroxime OR cephuroxime OR cefadroxil OR cephadroxyl OR cefdinir OR cefpodoxime OR amoxicillin OR amoxycillin OR amoxil OR clavulanate OR "Clavulanic Acid" OR cefixime OR cefditoren OR cefaclor OR roxithromycin OR clarithromycin OR azithromycin OR Azythromycin OR erythromycin) 179533
 6. 4 OR 5 179533
 7. 3 AND 6 2343
 8. 7 AND (EXCLUDE(DOCTYPE, "re")) 1974

1. TOPIC: (Coughs OR Cough) OR TITLE: (Coughs OR Cough) 31764
 2. TOPIC: (cefuroxime OR Cephuroxime OR cefadroxil OR Cephadroxyl OR cefdinir OR cefpodoxime OR amoxicillin OR Amoxycillin OR Amoxil OR clavulanate OR "Clavulanic Acid" OR cefixime OR cefditoren OR cefaclor OR roxithromycin OR clarithromycin OR azithromycin OR Azythromycin OR erythromycin) OR TITLE: (cefuroxime OR Cephuroxime OR cefadroxil OR Cephadroxyl OR cefdinir OR cefpodoxime OR amoxicillin OR Amoxycillin OR Amoxil OR clavulanate OR "Clavulanic Acid" OR cefixime OR cefditoren OR cefaclor OR roxithromycin OR clarithromycin OR azithromycin OR Azythromycin OR erythromycin) 51963
 3. 1 AND 2 513
 4. 3 [excluding] DOCUMENT TYPES: (REVIEW) 454

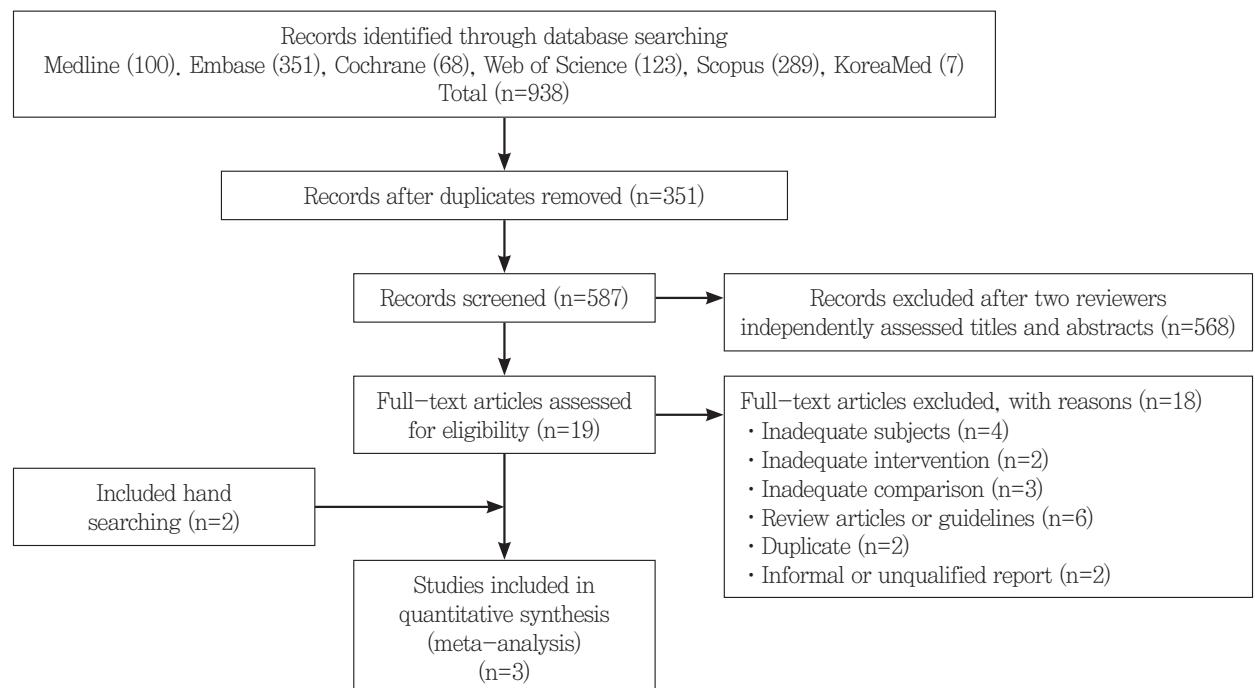
KOREAMED
 1. cefuroxime[ALL] OR Cephuroxime[ALL] OR cefadroxil[ALL] OR Cephadroxyl[ALL] OR cefdinir[ALL] OR cefpodoxime[ALL] OR amoxicillin[ALL] OR Amoxycillin[ALL] OR Amoxil[ALL] OR clavulanate[ALL] OR "Clavulanic Acid" [ALL] OR cefixime[ALL] OR cefditoren[ALL] OR cefaclor[ALL] OR roxithromycin[ALL] OR clarithromycin[ALL] OR azithromycin[ALL] OR Azythromycin[ALL] OR erythromycin[ALL] AND Cough[ALL] 15
 2. cefuroxime[ALL] OR Cephuroxime[ALL] OR cefadroxil[ALL] OR Cephadroxyl[ALL] OR cefdinir[ALL] OR cefpodoxime[ALL] OR amoxicillin[ALL] OR Amoxycillin[ALL] OR Amoxil[ALL] OR clavulanate[ALL] OR "Clavulanic Acid" [ALL] OR cefixime[ALL] OR cefditoren[ALL] OR cefaclor[ALL] OR roxithromycin[ALL] OR clarithromycin[ALL] OR azithromycin[ALL] OR Azythromycin[ALL] OR erythromycin[ALL] AND Coughs[ALL] 0
 3. 1 OR 2 15



8) 성인 원인미상 만성기침 환자에서 아편양 중추성 진해제 사용이 기침을 감소시키는가?

DATABASE	SEARCH STRATEGY
	1. Coughs[tiab] OR Cough[tiab] 2. "Cough"[Mesh] 3. 1 OR 2 40157 4. idiopathic[tiab] OR refractory[tiab] OR chronic[tiab] OR Unexplained[tiab] OR resistant[tiab] OR failed[tiab] OR Intractable[tiab] OR treatment-resistant[tiab] OR hypersensitivity[tiab] OR psychogenic[tiab] OR habit[tiab] OR unknown[tiab] 2028222 5. 3 AND 4 9972 6. Morphine[tiab] OR Morphines[tiab] OR Codeine[tiab] OR Hydrocodone[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Dihydromorphine[tiab] OR Morphine[tiab] OR Opiate[tiab] OR Opioid[tiab] OR Opioids[tiab] OR Opiates[tiab] OR Codeines[tiab] 111245 7. ("Morphine Derivatives"[Mesh]) OR "Analgesics, Opioid"[Mesh] 67654 8. 6 OR 7 130190 9. 5 AND 8 141 10. 9 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 100
MEDLINE	1. Coughs:ab,ti OR Cough:ab,ti 53238 2. 'coughing'/exp 88080 3. 1 OR 2 103505 4. idiopathic:ab,ti OR refractory:ab,ti OR chronic:ab,ti OR Unexplained:ab,ti OR resistant:ab,ti OR failed:ab,ti OR Intractable:ab,ti OR treatment-resistant:ab,ti OR hypersensitivity:ab,ti OR psychogenic:ab,ti OR habit:ab,ti OR unknown:ab,ti 2632293 5. 3 AND 4 23813 6. Morphine:ab,ti OR Morphines:ab,ti OR Codeine:ab,ti OR Hydrocodone:ab,ti OR Oxycodone:ab,ti OR Dihydromorphine:ab,ti OR Morphine:ab,ti OR Opiate:ab,ti OR Opioid:ab,ti OR Opioids:ab,ti OR Opiates:ab,ti OR Codeines:ab,ti 142995 7. 'morphine'/exp OR 'opiate'/exp OR 'codeine'/exp 145035 8. 6 OR 7 205019 9. 5 AND 8 488 10. NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 351
EMBASE	1. Coughs OR Cough:ab,ti,kw 7135 2. MeSH descriptor: [Cough] explode all trees 1053 3. 1 OR 2 7135 4. idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown:ab,ti,kw 130975 5. 3 AND 4 1678 6. Morphine OR Morphines OR Codeine OR Hydrocodone OR Oxycodone OR Dihydromorphine OR Morphine OR Opiate OR Opioid OR Opioids OR Opiates OR Codeines:ab,ti,kw 19740 7. MeSH descriptor: [Morphine Derivatives] explode all trees 5057 8. MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees 5738 9. 6 OR 7 OR 8 19840 10. 5 AND 9 70 11. 10/Trials 68
COCHRANE	1. TITLE-ABS-KEY(Coughs OR Cough) 52618 2. INDEXTERMS("Cough") 20247 3. 1 OR 2 52618 4. TITLE-ABS-KEY(idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) 3279230 5. 3 AND 4 14819 6. TITLE-ABS-KEY(Morphine OR Morphines OR Codeine OR Hydrocodone OR Oxycodone OR Dihydromorphine OR Morphine OR Opiate OR Opioid OR Opioids OR Opiates OR Codeines) 217600 7. INDEXTERMS(("Morphine Derivatives") OR "Analgesics, Opioid") 32336 8. 6 OR 7 217600 9. 5 AND 8 419 10. 9 AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) 289
SCOPUS	

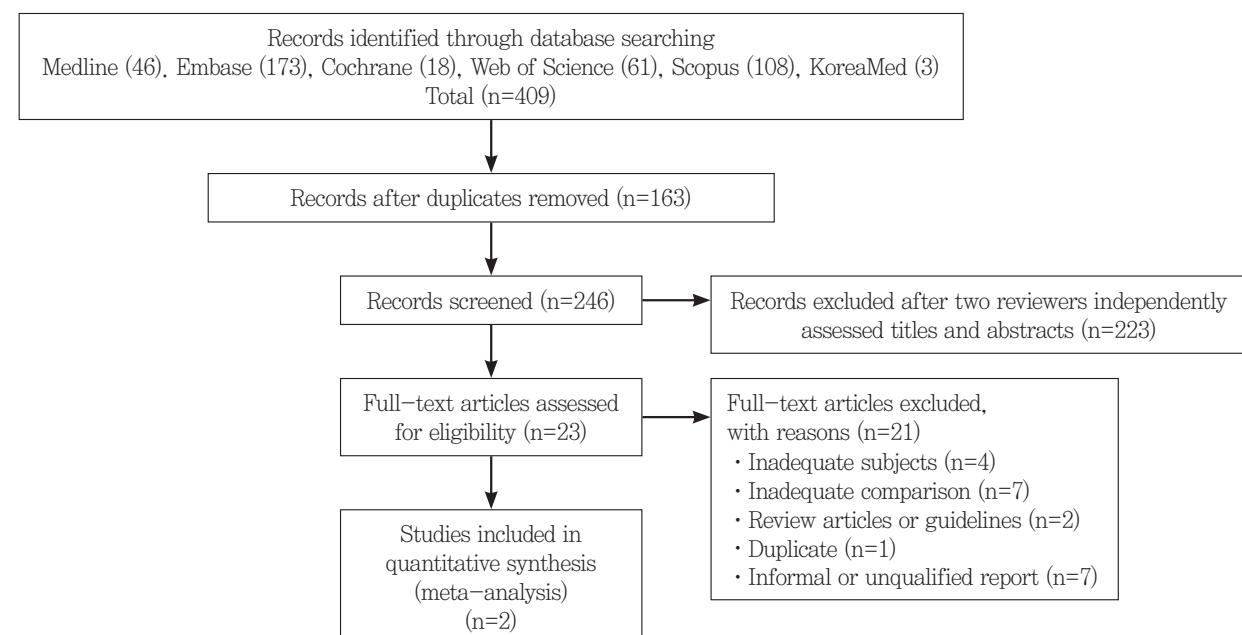
1. TOPIC: (Coughs OR Cough) OR TITLE: (Coughs OR Cough) 29569
 2. TOPIC: (idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) OR TITLE: (idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) 2345434
 3. 1 AND 2 8176
 WOS 4. TOPIC: (Morphine OR Morphines OR Codeine OR Hydrocodone OR Oxycodone OR Dihydromorphine OR Morphine OR Opiate OR Opioid OR Opioids OR Opiates OR Codeines) OR TITLE: (Morphine OR Morphines OR Codeine OR Hydrocodone OR Oxycodone OR Dihydromorphine OR Morphine OR Opiate OR Opioid OR Opioids OR Opiates OR Codeines) 123013
 5. 3 AND 4 145
 6. 5 [excluding] DOCUMENT TYPES: (REVIEW) 123
-
1. idiopathic[ALL] OR refractory[ALL] OR chronic[ALL] OR Unexplained[ALL] OR resistant[ALL] OR failed[ALL] OR Intractable[ALL] OR treatment-resistant[ALL] OR hypersensitivity[ALL] OR psychogenic[ALL] OR habit[ALL] OR unknown[ALL] AND Coughs[ALL] 9
 2. idiopathic[ALL] OR refractory[ALL] OR chronic[ALL] OR Unexplained[ALL] OR resistant[ALL] OR failed[ALL] OR Intractable[ALL] OR treatment-resistant[ALL] OR hypersensitivity[ALL] OR psychogenic[ALL] OR habit[ALL] OR unknown[ALL] AND Cough[ALL] 491
 3. 1 OR 2 491
 KOREAMED 4. Morphine[ALL] OR Morphines[ALL] OR Codeine[ALL] OR Hydrocodone[ALL] OR Oxycodone[ALL] OR Dihydromorphine[ALL] OR Morphine[ALL] OR Opiate[ALL] OR Opioid[ALL] OR Opioids[ALL] OR Opiates[ALL] OR Codeines[ALL] AND Coughs[ALL] 4
 5. Morphine[ALL] OR Morphines[ALL] OR Codeine[ALL] OR Hydrocodone[ALL] OR Oxycodone[ALL] OR Dihydromorphine[ALL] OR Morphine[ALL] OR Opiate[ALL] OR Opioid[ALL] OR Opioids[ALL] OR Opiates[ALL] OR Codeines[ALL] AND Cough[ALL] 38
 6. 4 OR 5 38
 7. 3 AND 6 7
-



9) 성인 원인미상 만성기침 환자에서 중추성 신경조절제의 사용이 기침을 감소시키는가?

DATABASE	SEARCH STRATEGY
	1. Coughs[tiab] OR Cough[tiab] 2. "Cough"[Mesh] 3. 1 OR 2 40157 4. idiopathic[tiab] OR refractory[tiab] OR chronic[tiab] OR Unexplained[tiab] OR resistant[tiab] OR failed[tiab] OR Intractable[tiab] OR treatment-resistant[tiab] OR hypersensitivity[tiab] OR psychogenic[tiab] OR habit[tiab] OR unknown[tiab] 2028222 5. 3 AND 4 9972 6. neuromodulators[tiab] OR Neuromodulator[tiab] OR Neuroregulators[tiab] OR Neuroregulator[tiab] OR gabapentin[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR Baclofen[tiab] OR amitriptyline[tiab] OR cyclohexanecarboxylic[tiab] OR gamma-aminobutyric[tiab] OR "gamma Aminobutyric" [tiab] OR Baclophen[tiab] 43934 7. (((("Neurotransmitter Agents"[Mesh:NoExp]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "Cyclohexanecarboxylic Acids"[Mesh]) OR "gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR "Amitriptyline"[Mesh] 81829 8. 6 OR 7 102510 9. 5 AND 8 70 10. 9 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 46
MEDLINE	1. Coughs:ab,ti OR Cough:ab,ti 53238 2. 'coughing'/exp 88080 3. 1 OR 2 103505 4. idiopathic:ab,ti OR refractory:ab,ti OR chronic:ab,ti OR Unexplained:ab,ti OR resistant:ab,ti OR failed:ab,ti OR Intractable:ab,ti OR treatment-resistant:ab,ti OR hypersensitivity:ab,ti OR psychogenic:ab,ti OR habit:ab,ti OR unknown:ab,ti 2632293 5. 3 AND 4 23813 6. neuromodulators:ab,ti OR neuromodulator:ab,ti OR neuroregulators:ab,ti OR neuroregulator:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR baclofen:ab,ti OR amitriptyline:ab,ti OR cyclohexanecarboxylic:ab,ti OR 'gamma aminobutyric':ab,ti OR 'gamma aminobutyric':ab,ti OR baclophen:ab,ti 37039 7. 'agents interacting with transmitter, hormone or drug receptors'/de OR 'gabapentin'/exp OR 'cyclohexanecarboxylic acid derivative'/exp OR 'baclofen'/exp OR 'amitriptyline'/exp OR 'pregabalin'/exp 81120 8. 6 OR 7 94542 9. 5 AND 8 268 10. 9 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 173
EMBASE	1. Coughs OR Cough:ab,ti,kw 7135 2. MeSH descriptor: [Cough] explode all trees 1053 3. 1 OR 2 7135 4. idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown:ab,ti,kw 130975 5. 3 AND 4 1678 6. neuromodulators OR Neuromodulator OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR gabapentin OR Pregabalin OR Baclofen OR amitriptyline OR cyclohexanecarboxylic OR gamma-aminobutyric OR "gamma Aminobutyric" OR Baclophen 5042 7. MeSH descriptor: [Neurotransmitter Agents] this term only 249 8. MeSH descriptor: [Cyclohexanecarboxylic Acids] explode all trees 1130 9. MeSH descriptor: [gamma-Aminobutyric Acid] explode all trees 1295 10. MeSH descriptor: [Amitriptyline] explode all trees 1061 11. 6-10/OR 5845 12. 5 AND 11 19 13. 12/trials 18
COCHRANE	

	<ol style="list-style-type: none"> 1. TITLE-ABS-KEY(Coughs OR Cough) 52618 2. INDEXTERMS("Cough") 20247 3. 1 OR 2 52618 4. TITLE-ABS-KEY(idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) 3279230 5. 3 AND 4 14819 6. TITLE-ABS-KEY(neuromodulators OR Neuromodulator OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR gabapentin OR Pregabalin OR Baclofen OR amitriptyline OR cyclohexanecarboxylic OR gamma-aminobutyric OR "gamma Aminobutyric" OR Baclophen) 117045 7. INDEXTERMS(((("Neurotransmitter Agents") OR "gabapentin") OR "Cyclohexanecarboxylic Acids" OR "gamma-Aminobutyric Acid") OR "Amitriptyline") 94117 8. 6 OR 7 127726 9. 5 AND 8 167 10. 9 AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) 108
SCOPUS	<ol style="list-style-type: none"> 1. TOPIC: (Coughs OR Cough) OR TITLE: (Coughs OR Cough) 29569 2. TOPIC: (idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) OR TITLE: (idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) 2345434 3. 1 AND 2 8176 4. TOPIC: (neuromodulators OR Neuromodulator OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR gabapentin OR Pregabalin OR Baclofen OR amitriptyline OR cyclohexanecarboxylic OR gamma-aminobutyric OR "gamma Aminobutyric" OR Baclophen) OR TITLE: (neuromodulators OR Neuromodulator OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR gabapentin OR Pregabalin OR Baclofen OR amitriptyline OR cyclohexanecarboxylic OR gamma-aminobutyric OR "gamma Aminobutyric" OR Baclophen) 50717 5. 3 AND 4 78 6. 5 NOT ("review"[Publication Type] 61
WOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. neuromodulators[ALL] OR Neuromodulator[ALL] OR Neuroregulators[ALL] OR Neuroregulator[ALL] OR gabapentin[ALL] OR Pregabalin[ALL] OR Baclofen[ALL] OR amitriptyline[ALL] OR cyclohexanecarboxylic[ALL] OR gamma-aminobutyric[ALL] OR "gamma Aminobutyric"[ALL] OR Baclophen[ALL] AND Cough[ALL] 3 2. neuromodulators[ALL] OR Neuromodulator[ALL] OR Neuroregulators[ALL] OR Neuroregulator[ALL] OR gabapentin[ALL] OR Pregabalin[ALL] OR Baclofen[ALL] OR amitriptyline[ALL] OR cyclohexanecarboxylic[ALL] OR gamma-aminobutyric[ALL] OR "gamma Aminobutyric"[ALL] OR Baclophen[ALL] AND Coughs[ALL] 0 3. 1 OR 2 3
KOREAMED	<ol style="list-style-type: none"> 1. neuromodulators[ALL] OR Neuromodulator[ALL] OR Neuroregulators[ALL] OR Neuroregulator[ALL] OR gabapentin[ALL] OR Pregabalin[ALL] OR Baclofen[ALL] OR amitriptyline[ALL] OR cyclohexanecarboxylic[ALL] OR gamma-aminobutyric[ALL] OR "gamma Aminobutyric"[ALL] OR Baclophen[ALL] AND Coughs[ALL] 0

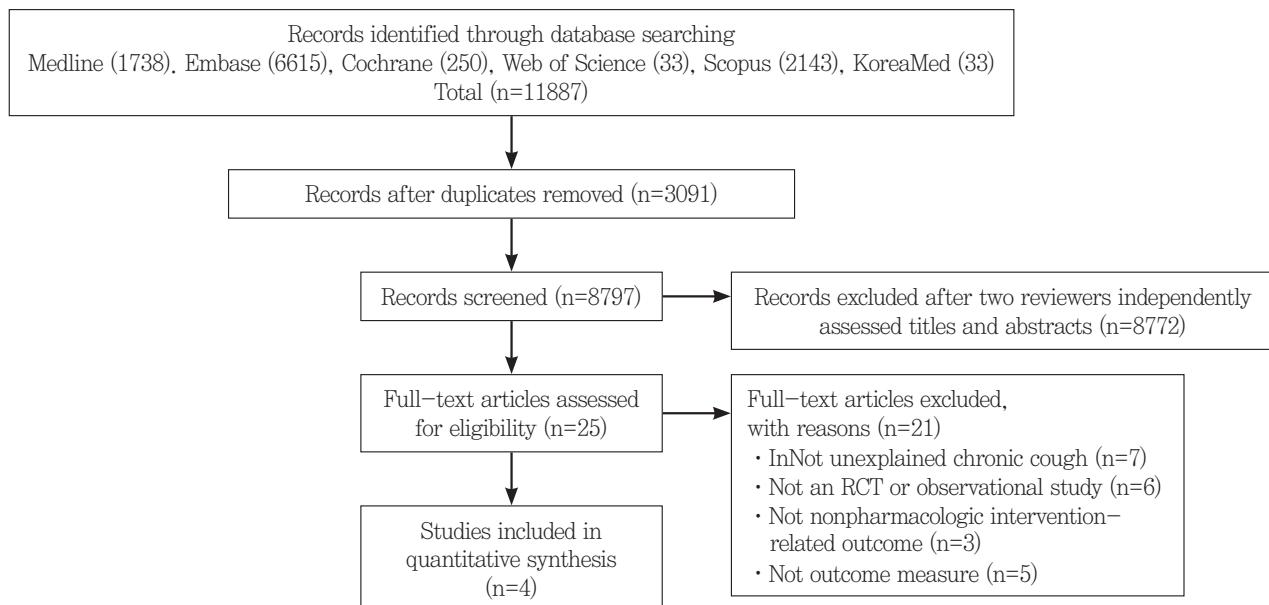


10) 성인 원인미상 만성기침 환자에서 비약물적 치료(다면적 기침억제행동요법)가 기침을 감소시키는가?

DATABASE	SEARCH STRATEGY
MEDLINE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coughs[tiab] OR Cough[tiab] 2. "Cough"[Mesh] 3. 1 OR 2 40157 4. idiopathic[tiab] OR refractory[tiab] OR chronic[tiab] OR Unexplained[tiab] OR resistant[tiab] OR failed[tiab] OR Intractable[tiab] OR treatment-resistant[tiab] OR hypersensitivity[tiab] OR psychogenic[tiab] OR habit[tiab] OR unknown[tiab] 2028222 5. 3 AND 4 9972 6. (((((((("Language Therapy"[Mesh])) OR "Speech Therapy"[Mesh]) OR "Voice Training"[Mesh]) OR "Speech-Language Pathology"[Mesh]) OR "Breathing Exercises"[Mesh]) OR "Counseling"[Mesh]) OR "Education"[Mesh]) OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh]) OR "Behavior"[Mesh]) OR "Biofeedback, Psychology"[Mesh] 2008572 7. Speech[tiab] OR Language[tiab] OR Voice[tiab] OR Speech-Language[tiab] OR Nonpharmacological[tiab] OR Nonpharmacologic[tiab] OR Non-pharmacological[tiab] OR Non-pharmacologic[tiab] OR Breathing[tiab] OR Breath[tiab] OR "Respiratory Muscle Training" [tiab] OR Counseling[tiab] OR Counselors[tiab] OR Counselor[tiab] OR Education[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR "Physical Therapy" [tiab] OR Physiotherapies[tiab] OR Neurophysiotherapy[tiab] OR behavior[tiab] OR Behaviors[tiab] OR suppression[tiab] OR Biofeedback[tiab] OR Biofeedbacks[tiab] OR feedback[tiab] OR feedbacks[tiab] 1314138 8. 6 OR 7 2830294 9. 5 AND 8 2103 10. 9 NOT NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 1738
EMBASE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coughs:ab,ti OR Cough:ab,ti 53238 2. 'coughing'/exp 88080 3. 1 OR 2 103505 4. idiopathic:ab,ti OR refractory:ab,ti OR chronic:ab,ti OR Unexplained:ab,ti OR resistant:ab,ti OR failed:ab,ti OR Intractable:ab,ti OR treatment-resistant:ab,ti OR hypersensitivity:ab,ti OR psychogenic:ab,ti OR habit:ab,ti OR unknown:ab,ti 2632293 5. 3 AND 4 23813 6. 'speech rehabilitation'/exp OR 'speech disorder'/exp OR 'breathing exercise'/exp OR 'counseling'/exp OR 'education'/exp OR 'physiotherapy'/exp OR 'behavior'/exp OR 'feedback system'/exp 4085850 7. Speech:ab,ti OR Language:ab,ti OR Voice:ab,ti OR Speech-Language:ab,ti OR Nonpharmacological:ab,ti OR Nonpharmacologic:ab,ti OR Non-pharmacological:ab,ti OR Non-pharmacologic:ab,ti OR Breathing:ab,ti OR Breath:ab,ti OR "Respiratory Muscle Training" :ab,ti OR Counseling:ab,ti OR Counselors:ab,ti OR Counselor:ab,ti OR Education:ab,ti OR physiotherapy:ab,ti OR "Physical Therapy" :ab,ti OR Physiotherapies:ab,ti OR Neurophysiotherapy:ab,ti OR behavior:ab,ti OR Behaviors:ab,ti OR suppression:ab,ti OR Biofeedback:ab,ti OR Biofeedbacks:ab,ti OR feedback:ab,ti OR feedbacks:ab,ti 1522784 8. 6 OR 7 4692810 9. 5 AND 8 7736 10. 9 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 6615

-
1. Coughs OR Cough:ab,ti,kw 7135
 2. MeSH descriptor: [Cough] explode all trees 1053
 3. 1 OR 2 7135
 4. idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown:ab,ti,kw 130975
 5. 3 AND 4 1678
 6. MeSH descriptor: [Language Therapy] explode all trees 176
 7. MeSH descriptor: [Speech Therapy] explode all trees 219
 8. MeSH descriptor: [Voice Training] explode all trees 72
 9. MeSH descriptor: [Speech-Language Pathology] explode all trees 48
 10. MeSH descriptor: [Breathing Exercises] explode all trees 661
 11. MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees 4034
 12. MeSH descriptor: [Education] explode all trees 21791
 13. MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees 18743
 14. MeSH descriptor: [Behavior] explode all trees 58664
 15. MeSH descriptor: [Biofeedback, Psychology] explode all trees 1090
 16. Speech OR Language OR Voice OR Speech-Language OR Nonpharmacological OR Nonpharmacologic OR Non-pharmacological OR Non-pharmacologic OR Breathing OR Breath OR "Respiratory Muscle Training" OR Counseling OR Counselors OR Counselor OR Education OR physiotherapy OR "Physical Therapy" OR Physiotherapies OR Neurophysiotherapy OR behavior OR Behaviors OR suppression OR Biofeedback OR Biofeedbacks OR feedback OR feedbacks 115356
 17. 6-16/OR 147401
 18. 5 AND 17 363
 19. 18/ Trials 250
-
- TITLE-ABS-KEY (coughs OR cough) 52618
 2. INDEXTERMS ("Cough") 20247
 3. 1 OR 2 52618
 4. TITLE-ABS-KEY(idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) 3279230
 5. 3 AND 4 14819
 6. INDEXTERMS((((((("Language Therapy") OR "Speech Therapy") OR "Voice Training") OR "Speech-Language Pathology") OR "Breathing Exercises") OR "Counseling") OR "Education") OR "Physical Therapy Modalities") OR "Behavior") OR "Biofeedback, Psychology") 2255232
 7. TITLE-ABS-KEY(Speech OR Language OR Voice OR Speech-Language OR Nonpharmacological OR Nonpharmacologic OR Non-pharmacological OR Non-pharmacologic OR Breathing OR Breath OR "Respiratory Muscle Training" OR Counseling OR Counselors OR Counselor OR Education OR physiotherapy OR "Physical Therapy" OR Physiotherapies OR Neurophysiotherapy OR behavior OR Behaviors OR suppression OR Biofeedback OR Biofeedbacks OR feedback OR feedbacks) 6395007
 8. 6 OR 7 63965007
 9. 5 AND 8 2644
 10. 9 AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) 2143
-
- TOPIC: (Coughs OR Cough) OR TITLE: (Coughs OR Cough) 29604
 2. TOPIC: (idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) OR TITLE: (idiopathic OR refractory OR chronic OR Unexplained OR resistant OR failed OR Intractable OR treatment-resistant OR hypersensitivity OR psychogenic OR habit OR unknown) 2348836
 3. 1 AND 2 8189
 4. TOPIC: (Speech OR Language OR Voice OR Speech-Language OR Nonpharmacological OR Nonpharmacologic OR Non-pharmacological OR Non-pharmacologic OR Breathing OR Breath OR "Respiratory Muscle Training" OR Counseling OR Counselors OR Counselor OR Education OR physiotherapy OR "Physical Therapy" OR Physiotherapies OR Neurophysiotherapy OR behavior OR Behaviors OR suppression OR Biofeedback OR Biofeedbacks OR feedback OR feedbacks) OR TITLE: (Speech OR Language OR Voice OR Speech-Language OR Nonpharmacological OR Nonpharmacologic OR Non-pharmacological OR Non-pharmacologic OR Breathing OR Breath OR "Respiratory Muscle Training" OR Counseling OR Counselors OR Counselor OR Education OR physiotherapy OR "Physical Therapy" OR Physiotherapies OR Neurophysiotherapy OR behavior OR Behaviors OR suppression OR Biofeedback OR Biofeedbacks OR feedback OR feedbacks) 3571404
 5. 3 AND 4 1284
 6. 5 [excluding] DOCUMENT TYPES: (REVIEW) 1108
-

- KOREAMED
1. idiopathic[ALL] OR refractory[ALL] OR chronic[ALL] OR Unexplained[ALL] OR resistant[ALL] OR failed[ALL] OR Intractable[ALL] OR treatment-resistant[ALL] OR hypersensitivity[ALL] OR psychogenic[ALL] OR habit[ALL] OR unknown[ALL] AND Coughs[ALL] 9
 2. idiopathic[ALL] OR refractory[ALL] OR chronic[ALL] OR Unexplained[ALL] OR resistant[ALL] OR failed[ALL] OR Intractable[ALL] OR treatment-resistant[ALL] OR hypersensitivity[ALL] OR psychogenic[ALL] OR habit[ALL] OR unknown[ALL] AND Cough[ALL] 491
 3. 1 OR 2 491
 4. Speech[ALL] OR Language[ALL] OR Voice[ALL] OR "Speech-Language"[ALL] OR Nonpharmacological[ALL] OR Nonpharmacologic[ALL] OR "Non-pharmacological"[ALL] OR "Non-pharmacologic"[ALL] OR Breathing[ALL] OR Breath[ALL] OR "Respiratory Muscle Training"[ALL] OR Counseling[ALL] OR Counselors[ALL] OR Counselor[ALL] OR Education[ALL] OR physiotherapy[ALL] OR "Physical Therapy"[ALL] OR Physiotherapies[ALL] OR Neurophysiotherapy[ALL] OR behavior[ALL] OR Behaviors[ALL] OR suppression[ALL] OR Biofeedback[ALL] OR Biofeedbacks[ALL] OR feedback[ALL] OR feedbacks[ALL] AND Coughs[ALL] 7
 5. Speech[ALL] OR Language[ALL] OR Voice[ALL] OR "Speech-Language"[ALL] OR Nonpharmacological[ALL] OR Nonpharmacologic[ALL] OR "Non-pharmacological"[ALL] OR "Non-pharmacologic"[ALL] OR Breathing[ALL] OR Breath[ALL] OR "Respiratory Muscle Training"[ALL] OR Counseling[ALL] OR Counselors[ALL] OR Counselor[ALL] OR Education[ALL] OR physiotherapy[ALL] OR "Physical Therapy"[ALL] OR Physiotherapies[ALL] OR Neurophysiotherapy[ALL] OR behavior[ALL] OR Behaviors[ALL] OR suppression[ALL] OR Biofeedback[ALL] OR Biofeedbacks[ALL] OR feedback[ALL] OR feedbacks[ALL] AND Cough[ALL] 132
 6. 4 OR 5 135
 7. 3 AND 6 33



6. 근거표

1) 성인 비특이적 만성기침 환자에서 경구 항히스타민제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	Country/ ethnicity	Study year	intervention	Control	Population (Inclusion/exclusion criteria)	Results
Lilienfield, L.S. 1976	double-blind crossover study	USA/ unknown	n-s	Diphenhydramine 25 mg X every 4 hr for 4 doses Diphenhydramine 50 mg X every 4 hr for 4 doses	placebo	chronic coughs related to bronchitis	Cough frequency reduction, estimated by cough recording system (Sony Model TC 110A) per 16 hr, F=4.89
Tanaka, S. 1996	randomised, double blind crossover method	Japan/ Japanese	n-s	Loratadine 10 mg X 1 dose	placebo	non-asthmatic patients with unexplained chronic cough and no nasal disease	Number of coughs reduction induced by ultrasonically nebulized distilled water(UNDW), P < 0.05
Fujimori, K. 1998 (Japaneses manuscript)	prospective randomized, open design	Japan/ Japanese	n-s	Dextromethorphan/ ox-atomide (D + O) X 1 week	Dextromethorphan(D) X 1 week	chronic cough of more than three weeks' duration and a history of post-upper-airway infection	Cough improvement at day 5,6,7 estimated by cough diary, P<0.05

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fujimori, K. 1998	?	?	●	●	●	●	●
Lilienfield, L.S. 1976	?	?	—	—	●	●	●
Tanaka, S. 1996	?	?	—	—	●	●	●

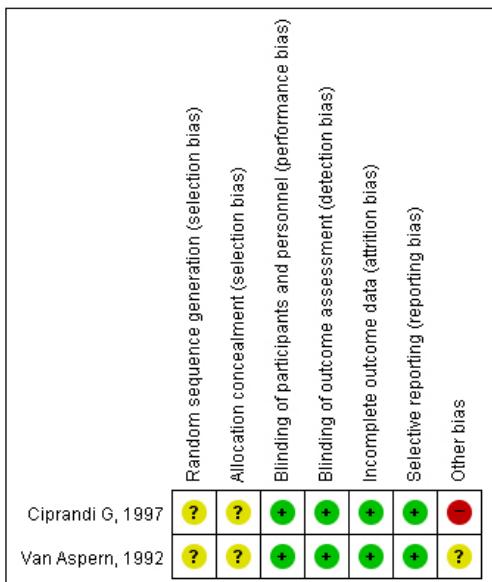
Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Mean difference (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Antihistamine				
Cough frequency Adult	Study population		10,8 (Not estimable)	7 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low	Loratadine significantly reduced the number of coughs in patients with unexplained chronic cough, but not in normal subjects.
	See comment	See comment				

2) 소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 경구 항히스타민제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	Country/ ethnicity	Period of study	Intervention	Control	Population (Inclusion/exclusion criteria)	Results
Van Asperen, PP 1992	Multicenter randomized double-blind, placebo-control study	Australia	16 weeks	Ketotifen	Placebo	6–36 month children–presenting cough and/or wheeze for at least 3 months	Ketotifen treatment group showing to have slightly higher cough severity scores during the treatment phase, compared with placebo.
Ciprandi G, 1997	Parallel-group, double-blind, placebo-controlled study	Italy	4 weeks	Cetirizine	Placebo	Chronic cough with allergic rhinoconjunctivitis without asthma history	Cetirizine-treated group showing a significant clinical improvement of weekly cough intensity and frequency during the treatment

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias



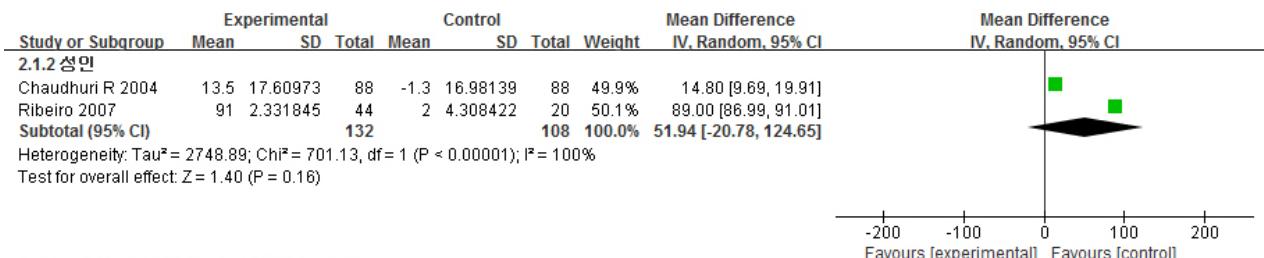
Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Antihistamine				
Cough score Child	See comment	See comment	Not estimable	133 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ low	Given the limitation of data specific to children with non-specific chronic cough, data could not be combined

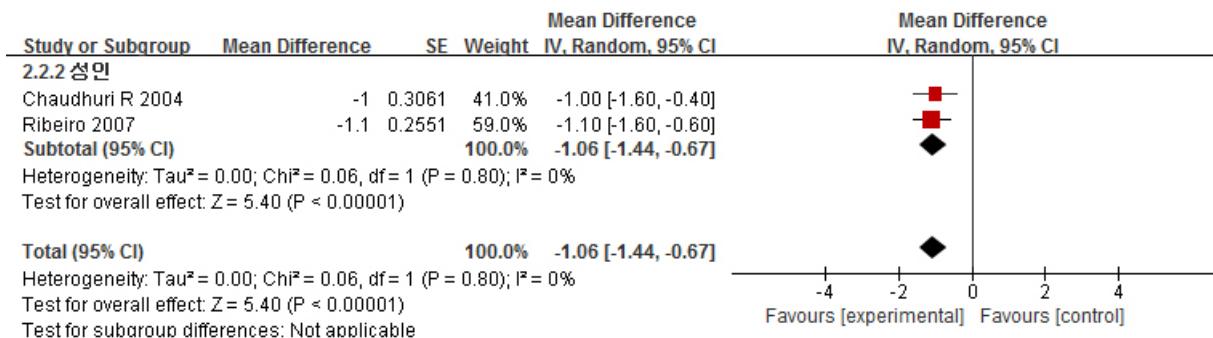
3) 성인 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	Country/ ethnicity	Study year	intervention	control	Population (Inclusion/exclusion criteria)	Results
Chaudhuri, 2004	Double-blind, randomized, placebo- controlled crossover study		n-s	6 weeks Inhaled fluticasone 500 µg bid	placebo	Cough for more than 1 year No subject had evidence of any other lung disease on the basis of history, clinical examination, chest radiography, and spirometry. Exclusion criteria 1) treatment with inhaled or oral corticosteroids within 3 weeks of inclusion, 2) upper respiratory tract infection within 6 weeks of inclusion, 3) angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment, 4) smoking within the past year.	cough severity visual analogue scale (VAS: a linear scale with 0 cm indicating no cough and 10 cm indicating worst cough) : difference of differences, 1.0; 95% CI, 0.4-1.5; P<.001 Symptom Diaries: frequency (throughout the day), severity (on arising and throughout the day), and duration of coughing (on arising and throughout the day) on a scale from 0 to 4 and sleep interruption (throughout the night). : ICS 3-0±1, placebo 3-3±1
Ribeiro, 2007	Prospective, randomized, double-blind, placebo- controlled study		n-s	2 weeks metered-dose inhaler chlorofluorocarbon- beclomethasone, 250 µg 2 puffs tid	metered-dose inhaler chlorofluorocarbon- placebo	Adults 18 to 70 years of age with cough for at least 8 weeks; Normal findings on a chest radiograph, plain sinus radiographs in 4 positions, and ears, nose, and throat exam. Exclusion criteria: 1) previous gastroesophageal reflux disease diagnosis, 2) positive 24-hour esophageal pH measurement, 3) concurrent respiratory tract infections, and 4) a history or medical diagnosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or chronic rhinosinusitis (postnasal drip syndrome) and 5) evidence of airflow limitation with a FEV ₁ /FVC of 70% or less, and 6) patients needed not to have taken any medications for cough in the 4 weeks leading up to entry into the study	Cough severity: bipolar visual analog scale (VAS) (00-mm horizontal linear scale, 0%-100%) : ICS 94-3 (0-10), placebo 93-91 (76-100)

Meta-analysis

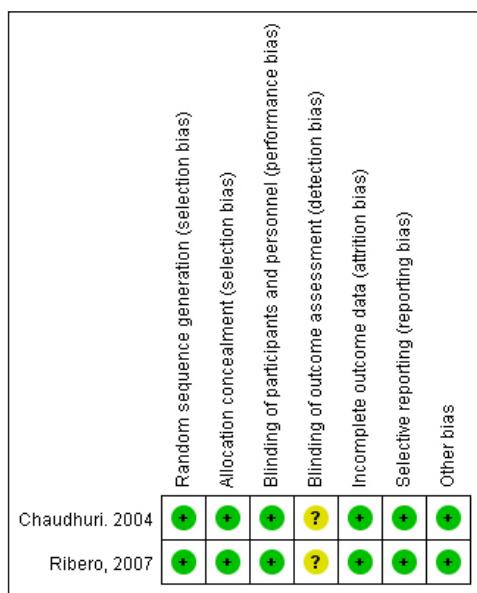


(1) Forest plot: Change of visual analogue scale



(2) Forest plot: Difference of difference in visual analogue scale before and after ICS compare with before and after placebo use

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias



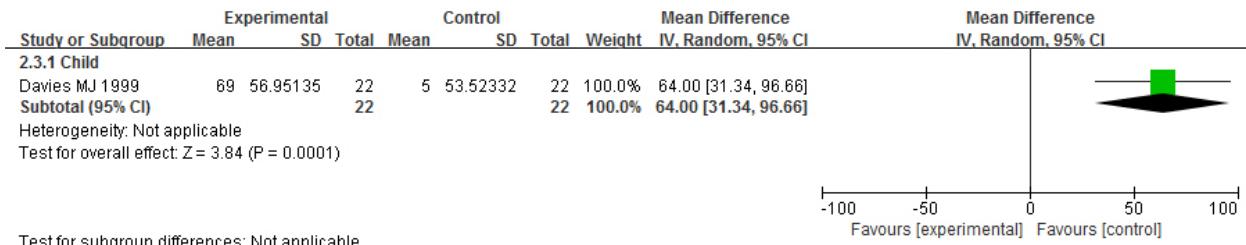
Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Mean difference (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
Difference of difference in visual analogue scale – Adult		The mean in the intervention groups was 51.94 higher (20.78 lower to 124.65 higher)	51.94 (-20.78–124.65)	240 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ low	
visual analogue scale-Adult	See comment	See comment	-1.06 (-1.44, -0.67)	240 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	

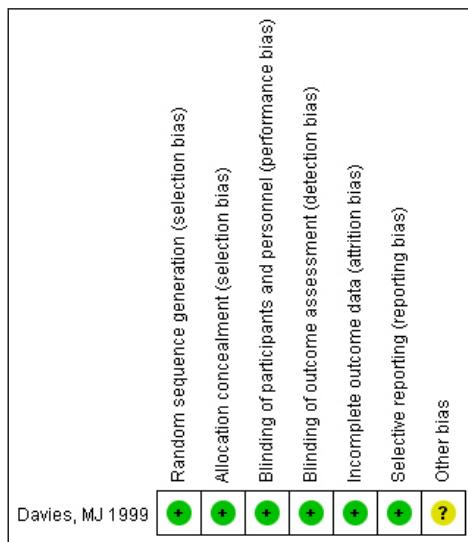
4) 소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 흡입형 코르티코스테로이드의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	country/ethnicity	Study year	Intervention	Control	Population (Inclusion/exclusion criteria)	Results
Davies, MJ 1999	Randomized double-blind, placebo-controlled trial, cross-over design	England/?	2 weeks	Fluticasone 1 mg, twice a day for 3 days and 500 ug twice daily for 11 days	Placebo by metered dose inhaler	Subjects aged 1–10 years with persistent nocturnal cough (for more than three weeks; more than six bouts over the two nights) Exclusion criteria: 1) children with current upper respiratory tract infection 2) a history of wheeze or fever 3) those with an identifiable cause for their cough, such as whooping cough, persistent nasal discharge or large tonsils	Total cough count (video monitoring) Main outcome measure—A fall in 75% of coughs from baseline (median, interquartile range)

Meta-analysis



The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias



Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Mean difference (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	ICS				
Total cough count Child		The mean in the intervention groups was 64.00 higher (31.34 to 96.66 higher)	64.00 (31.34–96.66)	50 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low	Inhalation of a high dose of ICS for 2 weeks showed symptom improvement. However, the use of high-dose ICS in pediatric patients should be carefully determined in consideration of the potential side effects.

5) 성인 비특이적 만성기침 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	Country/ ethnicity	Study year	intervention	control	Population (Inclusion/ exclusion criteria)	Results
Mincheva, R. K. 2014	observational study	Bulgaria/ Caucasian	2 weeks	montelukast 10mg/od	ND	Cough for 8 weeks	After 2 weeks of montelukast treatment, the patients have significant relief of their symptoms

Risk of bias for interrupted time series (ITS) studies

ID	Was the intervention independent of other changes?	Was the shape of the intervention effect pre-specified?	Was the intervention unlikely to affect data collection?	Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?	Were incomplete outcome data adequately addressed?	Was the study free from selective outcome reporting?	Was the study free from other risks of bias?
Mincheva, R. K. 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

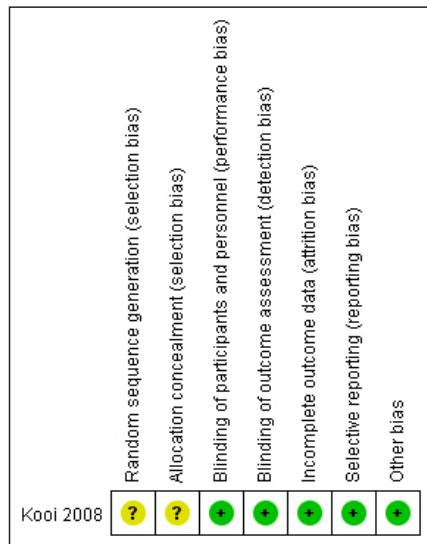
Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	LTRA				
Leicester Cough Questionnaire Adult	Study population See comment	See comment	Not estimable	14 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low	

6) 소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	country/ ethnicity	Study year	intervention	control	Population (Inclusion/exclusion criteria)	Results
Kooi 2008	Multicenter, randomized, placebo- controlled, double-blind, double-dummy parallel trial	Netherlands	n-s	Fluticasone (100 ug twice daily) Montelukast (4 mg daily) for 3 months	placebo (dummy MDI and dummy tablet) for 3 months	63 aged 2–6 years with asthma- like symptoms (wheeze, cough, shortness of breath) as recorded by caregivers in a symptom diary card Number of 'cough only' participants in study: Fluticasone (n=5), Montelukast (n=5) or placebo (n=1)	The primary outcome was the daily symptom score (wheeze, cough, shortness of breath) as recorded by caregivers in a symptom diary card A statistically significant difference in change in daily symptom score was found between Fluticasone and Montelukast group Symptom score and adverse events were not different between Fluticasone and Montelukast group
Kopriva 2004	Single arm study	Czech Republic	n-s	Montelukast (5 mg daily) for 4 weeks	n-s	22 children (13 boys and 9 girls) aged four to eight (median five) years with nonproductive, predominantly nighttime cough persisting for more than three weeks	Based on data from parents and children themselves on the cough resolution, the cough completely disappeared within week three of therapy.

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias



Risk of bias for interrupted time series (ITS) studies

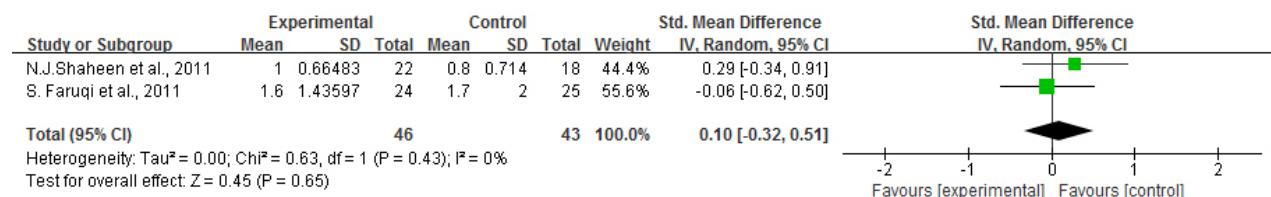
ID	Was the intervention independent of other changes?	Was the shape of the intervention effect pre-specified?	Was the intervention unlikely to affect data collection?	Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?	Were incomplete outcome data adequately addressed?	Was the study free from selective outcome reporting?	Was the study free from other risks of bias?
Kopriva, F. 2004	Low	Low	Low	High	Low	Low	Low

7) 성인 비특이적 만성기침 환자에서 양성자펌프억제제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

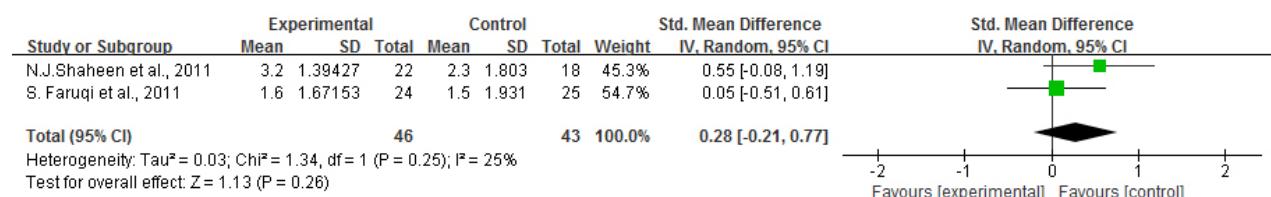
ID	Study design	country/ethnicity	Study period	Age/Sex	intervention	control	Population (Inclusion/exclusion criteria)
N. J. Shaheen et al., 2011	Randomized, double-blind, placebo-controlled	North Carolina Hospital/USA/Asian, African American, White	2006.10.24 ~ 2008.10. 7	50 (mean)/22:78 (%), M:F	Esomeprazole 40 mg, twice daily, 12 weeks	placebo	nonsmokers without history of asthma, with chronic cough for >8 weeks
S. Faruqi et al., 2011	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Castle Hill Hospital/UK	2005.2 ~ 2007.8	58.1 (mean)/34:66 (%), M:F	Esomeprazole 20 mg, twice daily, 8 weeks	placebo	nonsmokers with chronic cough >8 weeks, with normal spirometry and normal chest radiograph

Results							
ID	outcome	intervention			control		
		baseline	end	number	baseline	end	number
N. J. Shaheen et al., 2011	Cough Severity Score, 0 (best) to 9 (worst)	2,9±0,8	1,9±0,9	22	2,8±0,7	2,0±1,0	18
	Cough Frequency Score, 0 (best) to 9 (worst)	6,2±1,8	3,0±1,8	22	6,8±2,0	4,5±2,5	18
S. Faruqi et al., 2011	Cough Severity Score, 0 (best) to 9 (worst)	5,4±1,8	3,8±1,9	24	6,0±2,0	4,3±2,8	25
	Cough Frequency Score, 0 (best) to 9 (worst)	5,8±1,3	4,2±2,3	24	5,9±2,0	4,4±2,7	25

Meta-analysis

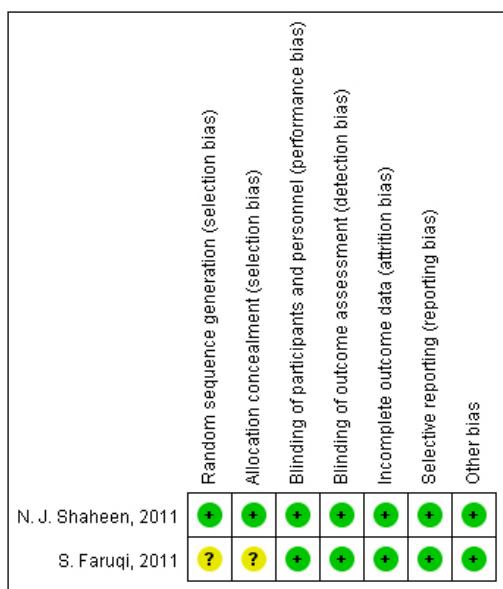


(1) Forest plot: cough severity score, proton pump inhibitor vs. placebo



(2) Forest plot: cough frequency score, proton pump inhibitor vs. placebo

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias



Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)	Std. Mean difference (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Corresponding risk				
Control	PPI				
Cough Severity Score Adult	The mean cough severity score in the intervention groups was 0.10 standard deviations higher (0.32 lower to 0.51 higher)	0.10 (-0.32, 0.51)	89 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	
Cough Frequency Score Adult	The mean cough frequency score in the intervention groups was 0.28 standard deviations higher (0.21 lower to 0.77 higher)	0.28 (-0.21, 0.77)	89 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	

8) 성인/소아청소년 비특이적 만성기침 환자에서 호기산화질소 측정검사는 기침형 천식 진단에 유용한가?

9) 천식이 배제된 성인 비특이적 만성기침 환자에서 호기산화질소 측정검사는 호산구기관지염 진단에 유용한가?

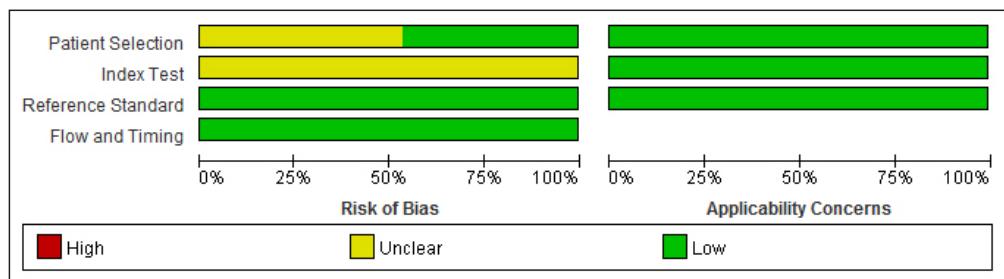
ID	Study design	Population	Country	Institute	Definition for chronic cough	Device for FeNO measurement	Prevalence: Diagnostic criteria for cough variant asthma	Prevalence: Diagnostic criteria for eosinophilic bronchitis
Chatkin 1999	Prospective	38	Toronto, Canada	Tertiary referral clinic and affiliated community respiratory clinics	Cough ≥ 3 weeks	Chemiluminescence analyzer; Sievers NOA 280 (Sievers, Boulder, CO, USA)	21%; Positive methacholine provocation test or positive bronchodilator response	ND
Oh 2008	Prospective	117	Seoul, Korea	University hospital	Cough ≥ 3 weeks	Chemiluminescence analyzer; Sievers NOA 280 (Sievers, Boulder, CO, USA)	12%; Positive methacholine provocation test (PC ₂₀ ≤ 8 mg/mL)	18%; (1) Negative methacholine AHR; (2) Induced sputum eosinophils ≥ 3%

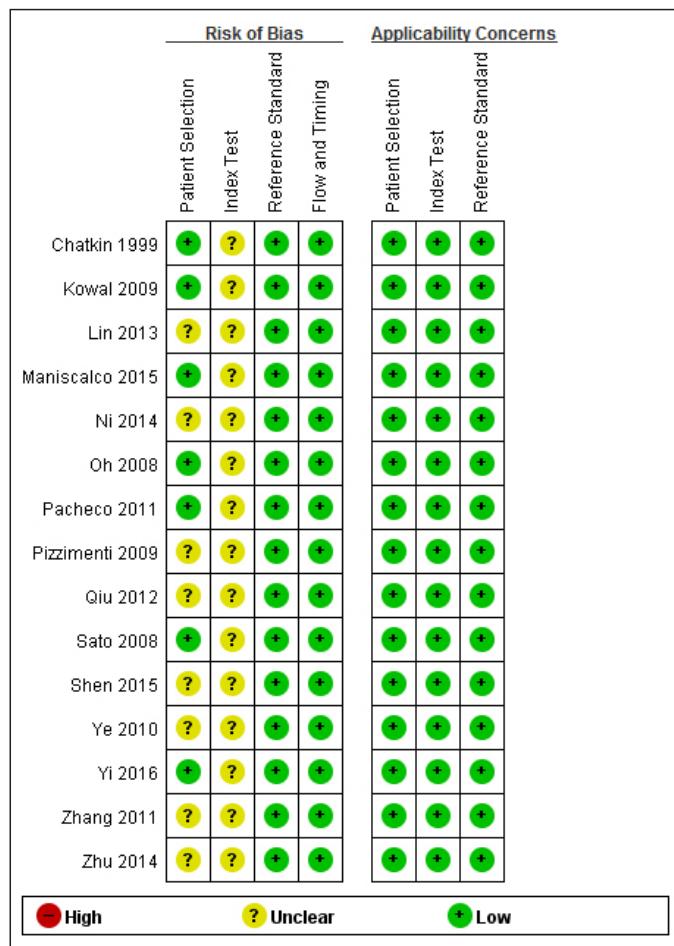
Sato 2008	Prospective	71	Fukushima, Japan	University hospital	Cough \geq 3 weeks	Chemiluminescence analyzer (Kimoto, Osaka, Japan)	67.7%; Positive methacholine provocation test or reversible airflow limitation	11.3%; (1) Negative methacholine AHR; (2) Induced sputum eosinophils \geq 3%
Kowal 2009	Prospective	540	Bialystok, Poland	Referral asthma clinic	Cough \geq 8 weeks	Chemiluminescence analyzer: Sievers NOA 280 (Sievers, Boulder, CO, USA)	33%; Positive histamine provocation test or significant diurnal changes in peak expiratory flow (PEF) or significant improvement of forced expiratory volume in 1 second (FEV1)	ND
Pizzimenti 2009 (abstract only)	Prospective	156	Torino, Italy	Respiratory medicine outpatient clinic	Cough \geq 8 weeks	Electrochemical analyzer NIOX-MINO (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	9%; (1) Positive methacholine provocation test ($PD_{20} < 800$ mu) and (2) response to anti-asthmatic therapy (inhaled corticosteroids)	ND
Ye 2010	Retrospective	43	Shanghai, China	University hospital	Cough \geq 8 weeks	Chemiluminescence analyzer: NIOX (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	41.9%; (1) Normal spirometry, a positive methacholine provocation test or daytime variability rate of PEF $> 20\%$; (2) response to anti-asthmatic therapy (bronchodilators and glucocorticosteroids). ²²	ND
Pacheco 2011	Prospective	116	Madrid, Spain	Tertiary cough clinic	Cough \geq 8 weeks	Electrochemical analyzer: NIOX-MINO (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	28.4%; (1) Positive methacholine provocation test or bronchodilator response; (2) response to anti-asthmatic therapy ²³	4.3%; (1) Negative methacholine AHR; (2) induced sputum eosinophils $\geq 2\%$ or bronchoalveolar lavage fluid eosinophils $\geq 4\%$; (3) response to corticosteroids
Zhang 2011	Prospective	106	Beijing, China	Referral clinic	Cough \geq 8 weeks	Electrochemical analyzer: NIOX-MINO (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	36.8%; (1) Normal spirometry, a positive methacholine provocation test or daytime variability rate of PEF $> 20\%$; (2) response to anti-asthmatic therapy (bronchodilators and glucocorticosteroids). ²²	28.3%; (1) Normal spirometry without AHR; (2) Induced sputum eosinophils $\geq 2.5\%$; (3) response to corticosteroids. ²²
Qiu 2012	Prospective	102	Shanghai, China	Hospital clinic	Cough \geq 8 weeks	Electrochemical analyzer: SV-02 Nano Coulomb Nitric Oxide Analyzer (Sunvou Medical Electronics Co., Ltd., Wuxi, China)	49%; Positive methacholine provocation test or bronchodilator response test	ND
Ji 2013	Retrospective	86	Zhejiang, China	Hospital clinic	Cough \geq 4 weeks	Chemiluminescence analyzer: NIOX (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	48.8%; Chinese guideline	ND
Lin 2013	Retrospective	80	Guangzhou, China	Hospital clinic	Cough \geq 8 weeks	Electrochemical analyzer: Nano Coulomb Nitric Oxide Analyzer (Sunvou Medical Electronics Co., Ltd., Wuxi, China)	44%; (1) Normal spirometry, a positive methacholine provocation test or daytime variability rate of PEF $> 20\%$; (2) response to anti-asthmatic therapy (bronchodilators and glucocorticosteroids). ²²	35%; (1) Normal spirometry without AHR; (2) Induced sputum eosinophils $\geq 2.5\%$; (3) response to corticosteroids. ²²
Ni 2014	Retrospective	297	Shanghai, China	University hospital	Cough \geq 8 weeks	Electrochemical analyzer: Nano Coulomb Nitric Oxide Analyzer (Sunvou Medical Electronics Co., Ltd., Wuxi, China)	48.8%; Positive histamine provocation test	ND

Zhu 2014	Prospective	53	Shanghai, China	University hospital	Cough ≥ 8 weeks	Chemiluminescence analyzer: NIOX (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	62.2%; (1) Normal spirometry, a positive histamine provocation test or daytime variability rate of PEF >20%; (2) response to anti-asthmatic therapy (bronchodilators and glucocorticosteroids). ²²	ND
Cao 2015	Prospective	208	Jiangsu, China	University hospital	Cough ≥ 4 weeks	Electrochemical analyzer: SV-02 Nano Coulomb Nitric Oxide Analyzer (Sunvou Medical Electronics Co., Ltd., Wuxi, China)	38.9%; Chinese guideline 2008	ND
Maniscalco 2015	Prospective	52	Naples, Italy	Primary clinic	Cough ≥ 8 weeks	Electrochemical analyzer: Hypair FeNO system (Medisoft, Sotinen, Belgium)	30.7%; (1) Positive methacholine provocation test; (2) response to anti-asthmatic therapy (bronchodilators and glucocorticosteroids). ²⁴	19.2%; (1) Normal spirometry without variable airflow obstruction or AHR; (2) induced sputum eosinophils ≥3%; (3) resolution of cough by corticosteroid therapy. ²⁴
Shen 2015	Prospective	172	Suzhou, China	University Hospital	Cough ≥ 8 weeks	ND	46.5%; (1) Normal spirometry, a positive histamine provocation test or daytime variability rate of PEF >20%; (2) response to anti-asthmatic therapy (bronchodilators and glucocorticosteroids). ²²	ND
Wang 2015	Retrospective	276	Liaoning, China	University Hospital	Cough ≥ 4 weeks	Chemiluminescence analyzer: NIOX (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	44.2%; methacholine challenge test	ND
Zhu 2015	Prospective	84	Suzhou, China	University Hospital	Cough ≥ 4 weeks	Electrochemical analyzer: NIOX-MINO (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	45%; methacholine challenge test	ND
Yi 2016	Prospective	244	Guangzhou, China	University Hospital	Cough ≥ 8 weeks	Electrochemical analyzer: NIOX-MINO (Aerocrine AB, Solna, Sweden)	28.3%; (1) Normal spirometry, a positive methacholine provocation test or daytime variability rate of PEF >20%; (2) response to anti-asthmatic therapy (bronchodilators and glucocorticosteroids). ²²	21.7%; (1) Normal spirometry without AHR; (2) Induced sputum eosinophils ≥2.5%; (3) response to corticosteroids. ²²

Risk of Bias

QUADAS-2





Level of evidence

FeNO for Adult/Cough variant Asthma

Outcomes	Results per 1000patients tested(95% CI)		No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Pre-test probability	Pre-test probability			
	15%	40%			
TP	108 (92–122)	288 (244–324)	476 (10 studies)	⊕⊕⊖⊖ low	
TN	723 (689–748)	510 (486–528)	930 (10 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	
FP	128 (102–162)	90 (72–114)	175 (10 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	
FN	42 (29–59)	112 (76–156)	212 (10 studies)	⊕⊕⊖⊖ low	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

FeNO for children/ Cough variant Asthma

Outcomes	Results per 1000 patients tested (95% CI)		No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Pre-test probability	Pre-test probability			
TP	110 (69–135)	292 (184–360)	168 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low	
TN	816 (791–833)	576 (558–588)	359 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	
FP	34 (17–60)	24 (12–42)	14 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	
FN	41 (15–81)	108 (40–216)	113 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

FeNO for adult/eosinophilic bronchitis

Outcomes	Results per 1000 patients tested (95% CI)		No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Pre-test probability	Pre-test probability			
TP	110 (69–135)	292 (184–360)	84 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	
TN	816 (791–833)	576 (558–588)	220 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low	
FP	34 (17–60)	24 (12–42)	54 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low	
FN	41 (15–81)	108 (40–216)	32 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	

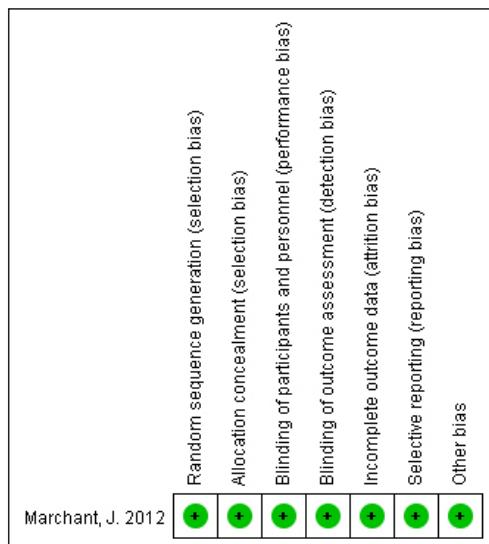
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

10) 소아청소년 만성 가래기침 환자에서 항생제의 경험적 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	Country	Study year	Intervention	Control	Population (Inclusion/exclusion criteria)	Results
Marchant, J. 2012	Single-center, OPD, DB-RCT	Australia	2004,1–2006,12	Amoxycillin clavulanate 22.5 mg/kg/dose twice daily (N=25)	Placebo (N=25)	Aged 6 m to 18 y, Chronic (>3 weeks) wet cough	Cough resolution, n(%) 12(48) vs 4(16), P = 0.015, VCD cough score, median (IOR): 0,5(0.0–2.0) vs. 2,25(1.15–2.9), P = 0.02
Hare KM, 2015	Observational	Australia		Bacterial culture with sequential bronchoalveolar lavages		Non-CF bronchiectasis: confirmed by chest CT, PB: (i)a wet cough for >4 wk; (ii) a response to antibiotics; and (iii) no specific indication of an alternative cause of cough. 79 children were from 2 centers: 38 children (median age 2.0, range 0.6–10.0 y) and 41 (median age 4.1, range 0.8–13.7 y)	Isolated bacteria: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
Narang R, 2014	Retrospective case review	United Kingdom	2011,5–2013,11	Bacterial culture with BAL fluid	50 children, age: 2.9 (1.7–4.4) y, cough duration: 11 (8–14) m		Isolated bacteria: <i>Haemophilus influenzae</i> (25 patients), <i>Moraxella catarrhalis</i> (14 patients), <i>Staphylococcus aureus</i> (11 patients), and <i>Streptococcus pneumoniae</i> (8 patients)

Marchant JM, 2006	Single-center; Prospective cohort study	Australia	2002, 6–2004, 6	Adult-based algorithmic approach to chronic cough, early performed BAL.	108 children (median age 2, 6 y, IQR, 1,2–6,9), 3rd hospital, a history of >3 wk	The most common diagnosis: PBB (n=43, 39.8%) Asthma, GERD, and UACS were found in <10%.
Chang AB, 2012	Prospective multicenter cohort study	Australia	2007, 3–2007, 10	Management according to child-specific evidence-based cough algorithm	346 children (mean age 4, 5 y) from 5 hospitals, with chronic cough (>4 wk),	Most common diagnosis: PBB Common diagnosis were PBB, asthma, bronchiectasis, “resolved without specific diagnosis”.
Chang AB, 2006	Review	Australia				“Protracted bronchitis”: 1. The presence of isolated chronic moist cough 2. Resolution of cough with appropriate antibiotics 3. Absence of pointers suggestive of alternative specific cough
Chang AB, 2016	Review	Australia				The criterion 3 for PBB should change “Lower airway infection defined as the presence of respiratory pathogens. → Absence of other causes of wet or productive cough,

The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias



Risk of bias for interrupted time series (ITS) studies

	Intervention independent of other changes	Shape of effect pre-specified	Unlikely to affect data collection	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias
Hare KM, 2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Narang R, 2014	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low
Marchant JM, 2006	Low	Low	Low	Low	High	High	High
Chang AB, 2012	High	Low	High	High	Low	Low	High

Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (P-value)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Empirical antibiotics				
Cough resolution, N(%) Child	Study population		3.0 (0.015)	50 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low	
	See comment	See comment				

11) 성인 원인미상 만성기침 환자에서 아편양 중추성 진해제 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	Country	Study year	intervention	control	Population (Inclusion/exclusion criteria)	Results
Cass, 1953	Randomized double-blind, placebo-controlled trial, cross-over design	USA/American	ns	codeine 17 mg four times a day x 5 days	placebo	Severe chronic cough	Cough intensity score reduction, codeine 0.23, vs, placebo 0.05
Cass, 1956	Randomized double-blind, placebo-controlled trial, cross-over design	USA/American	ns	codeine 15 mg four times a day x 10 days	placebo	Persistent cough	Cough degree score reduction, codeine 0.52, vs, placebo -0.03
Morice, 2007	Randomized double-blind, placebo-controlled trial, cross-over design	U.K./British	ns	Morphine 5 mg twice a day x 4 weeks	placebo	Adults, chronic persistent cough greater than 3 months, excluded significant lung disease, failed to trials of specific antitussive therapy	LCQ improvement, morphine 3.2 vs, placebo 1.2 ($p < 0.01$), Rapid and significant reduction of daily cough score by 40% on morphine

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cass, 1953	+	+	+	+	-	+	+
Cass, 1956	+	+	+	+	+	+	+
Morice, 2007	+	?	+	?	+	+	+

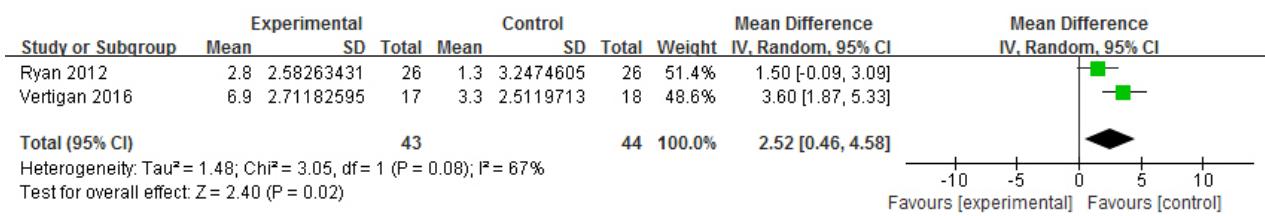
Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Opiate				
Symptom improvement			Not estimable	155 (3 studies)	⊕⊕⊖⊖ low	All three studies were randomized controlled studies with well-blinded crossover-design. There is little internal bias in the studies, but there is concern about applicability due to lack of clarity on the characteristics of the subjects.
Side effects	See comment	See comment	Not estimable	92 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ low	In two studies there was a description of the side effects of opiate. In the first study, constipation (52.3%), sleepiness (98.5) and nausea (28.1%) were common side effects and in the second study, constipation (40%) and sleepiness (25%) were frequent. The incidence of adverse events was high, but all of them were tolerable.

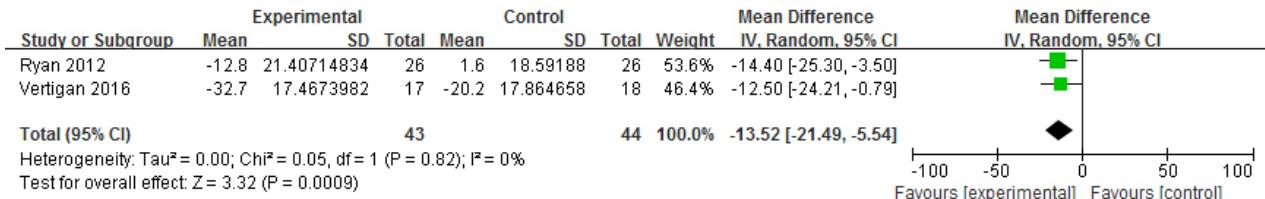
12) 성인 원인미상 만성기침 환자에서 중추성 신경조절제의 사용이 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	Country/ Ethnicity	Study year	Intervention	Control	Population (Inclusion/ exclusion criteria)	Results
Ryan, 2012	Randomized double-blind placebo-controlled trial	Australia/ Australian	October 2008 – September 2010	Gabapentin (maximum tolerable daily dose of 1800 mg) for 10 weeks	placebo	refractory chronic cough (>8 weeks' duration) without active respiratory disease or infection	Cough-related QOL, between group difference in LCQ score during treatment period 1 · 80. Cough severity (VAS score), gabapentin -11,1 vs, placebo +0,8. Cough frequency (coughs/h), gabapentin -22,5 vs, placebo -4,3
Vertigan, 2016	Randomized double-blind placebo-controlled trial	Australia/ Australian	March 2012 – June 2014	speech pathology treatment + pregabalin (maximum dose 300 mg/day) for 14 weeks	speech pathology treatment + placebo	unexplained cough or refractory cough	Cough-related QOL (LCQ score), mean difference 3,5 Cough severity (VAS score), mean difference 25,1 Cough frequency (coughs/h), no significant difference

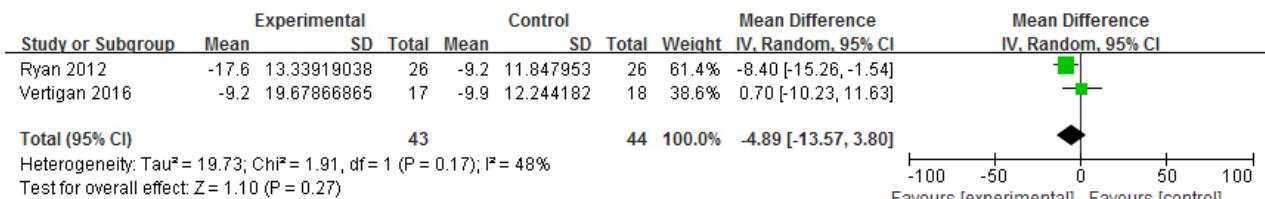
Meta-analysis



(1) Forest plot: cough-related QOL (LCQ score)

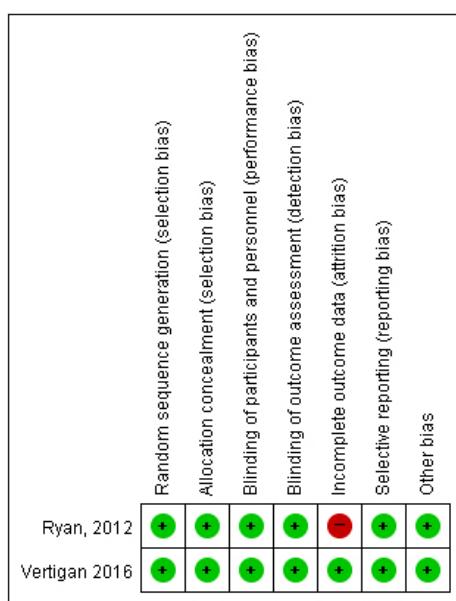


(2) Forest plot: cough severity (VAS score)



(3) Forest plot: cough frequency (coughs/hr)

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias



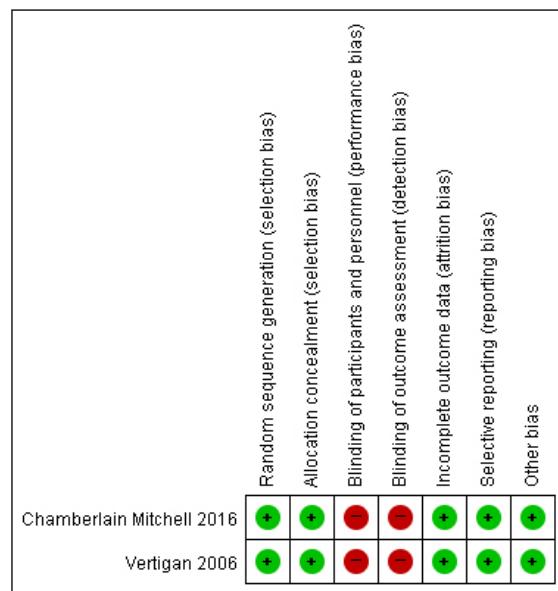
Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Mean difference (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	NURO				
cough-related QOL(LCQ) Scale from: 3 to 21.	The mean cough-related qol(lcq) in the control groups was LCQ	The mean cough-related qol(lcq) in the intervention groups was 2,52 higher (0,46 to 4,58 higher)	2,52(0,46–4,58)	87 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	
cough frequency(coughs/h)	The mean cough frequency(coughs/h) in the control groups was (coughs/h)	The mean cough frequency(coughs/h) in the intervention groups was 4,89 lower (13,57 lower to 3,89 higher)	-4,89(-13,57–-3,89)	87 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	
cough severity(VAS) Scale from: 0 to 100.	The mean cough severity(vas) in the control groups was VAS	The mean cough severity(vas) in the intervention groups was 32,52 lower (21,49 to 5,54 lower)	-32,52(-21,49–-5,54)	87 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	

13) 성인 원인미상 만성기침 환자에서 비약물적 치료(다면적 기침억제행동요법)가 기침을 감소시키는가?

ID	Study design	Country/ Ethnicity	Study year	intervention	control	Population (Inclusion/exclusion criteria)	Results
Vertigan 2006	single blind, randomised, placebo controlled trial	Australia	between April 2003 and October 2004	speech pathology intervention	healthy lifestyle advice	chronic coughing that persisted for 2 months following medical treatment for asthma, postnasal drip syndrome, gastro-oesophageal reflux, and withdrawal of angiotensin converting enzyme inhibitors (if used)	total symptom, Breathing, cough, voice, upper airway, and limitation score
Chamberlain Mitchell 2016	multicentre, single blind, randomised controlled trial	UK	between December 2011 and April 2014	speech pathology intervention	healthy lifestyle advice	chronic cough >2 months with normal chest X-ray, minimal sputum production (<10 mL sputum a day) and who had negative investigations and/or failed treatment trials for asthma, GERD and rhinitis	Leicester Cough Questionnaire (LCQ) score, cough frequency, cough severity, vocal performance questionnaire, Short Form 36 (SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Patel 2011	prospective observational study	UK	NS	cough– suppression physiotherapy programme	–	idiopathic chronic cough or cough due to asthma, upper airway cough syndrome, GERD, or EB refractory to intensive therapy	LCQ total score, cough frequency score, sleep disturbance score
Ryan 2010	prospective observational study	Australia	NS	speech pathology programme	–	adult non-smokers with chronic persistent cough that was refractory to medical assessment (GERD, BA, EB, rhinitis)	cough symptom score, total symptom score, LCQ score, GORD score, Snot-20 (20-item Sino-Nasal Outcome Test) score, Laryngeal dysfunction questionnaire score, HADS anxiety score, HADS depression score, Log CRS, cough frequency, Log cough threshold, Urge to cough score

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias



Risk of bias for interrupted time series (ITS) studies

	intervention independent of other changes	shape of the intervention effect pre-specified	intervention unlikely to affect data collection	knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study	incomplete outcome data adequately addressed	study free from selective outcome reporting	study free from other risks of bias
Patel 2011	low	low	low	high	high	low	low
Ryan 2010	low	low	low	high	high	low	low

Level of evidence

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	NPI				
Symptom score	See comment	See comment	Not estimable	87 (1 study)	⊕⊖⊖⊖	very low
Cough-specific health-related quality of life	See comment	See comment	Not estimable	75 (1 study)	⊕⊖⊖⊖	very low



❖ 만성기침 진료지침 ❖

발행처: 대한천식알레르기학회
[03121] 서울특별시 종로구 지봉로 29(창신동)
금호 팔레스 빌딩 1705호
Tel: 02) 747-0528, Fax: 02) 3676-2847
E-mail: korall@chol.com

편집제작: (주)더 위드인
[04208] 서울특별시 마포구 만리재로 93
(공덕동 108-1) 비피스B/D 2F
Tel: 02) 6959-5333, Fax: 070) 8677-6333
E-mail: with@thewithin.co.kr