

## 만성 기침에 대한 오해와 진실

한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

장 승 훈

### Misunderstandings and Truth about Chronic Cough

Seung Hun Jang

*Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea*

There seem to be several pitfalls in an anatomic, diagnostic protocol for the evaluation of chronic cough. Instead, it is reasonable to propose that non-asthmatic chronic cough depends on the combined effects of an underlying, abnormally enhanced cough reflex and aggravating factors. Unexplained chronic cough is distressingly common despite a systematic diagnostic approach. It is often related to bronchial hypersensitivity and nonspecific bronchial inflammation. Inhaled corticosteroid (ICS) is effective for asthmatic cough. ICS is less effective in non-asthmatic cough than in asthma but not ineffective. It can be modestly effective in a significant portion of patients with non-asthmatic cough. Cough itself can induce upper airway mucosal inflammation, which could enhance the cough reflex and viciously aggravate cough. Therefore, an antitussive agent is not a just symptom controller but can play a major role in successful cough control. Cough can be more effectively controlled by behavioral interventions, with psychological counseling in addition to a pharmacological approach. ICS and antihistamines can reduce cough regardless of its cause, so therapeutic diagnosis is a misconception in the diagnosis of cough. (Korean J Med 2017;92:506-513)

**Keywords:** Cough; Diagnosis; Treatment

#### 서 론

기침은 가장 흔한 호흡기 증상으로서 유해 물질이 기도 내로 들어오는 것을 방지하고 폐와 기관지에 존재하는 해로운 물질을 제거하는 신체방어 작용이다. 그러나 기침이 장기간 지속되면 일상생활에 지장을 줄 수 있고, 구토, 실신, 근육통, 늑골 골절을 유발하기도 하며, 심각한 질환의 증상일 수

도 있으므로 정확한 원인 진단과 치료가 필요하다. 기침은 유병 기간에 따라서 급성, 아급성, 만성 기침으로 분류한다. 기침의 지속 기간이 3주 이하인 급성 기침은 감염, 흡인, 유해화학물질 또는 가스 노출이 가장 흔한 원인이므로 대증 요법을 시행하며 경과를 관찰한다. 3-8주간 지속되는 아급성 기침은 바이러스나 세균 감염의 잔재인 경우가 가장 흔하다. 8주 이상 지속되는 만성 기침의 경우에는 감염이 원인인 경

Correspondence to Seung Hun Jang, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea  
Tel: +82-31-380-3718, Fax: +82-31-380-3973, E-mail: chestor@hallym.or.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우가 흔하지 않고 매우 다양한 심장, 호흡기 질환이 원인일 수 있으므로 정밀한 평가가 필요하다. 우리나라에서 2010-2012년에 실시된 국민건강영양 조사에서 만성 기침 환자의 유병률은 40세 이상의 국민 중  $2.5 \pm 0.2\%$ 로 조사되었다[1]. 본고에서는 흉부 방사선 사진이 정상인 환자들의 만성 기침에 대하여 중점적으로 논할 것이다.

### 기침 반사 경로(cough reflex pathway)

모든 반사 경로와 마찬가지로 기침 반사도 자극에 의한 기침 수용체 흥분, 구심성 신경 전도와 뇌간-대뇌피질에서의 신호 통합과 조절, 원심성 운동신경(1-4번 경추신경) 활동으로 기침이 완성된다. 기침 수용체는 기관, 기관지, 늑막, 횡격막, 심낭 등 흉곽 내에 존재하지만, 외이도, 코, 부비동, 인두, 후두, 하부 식도 등 폐 외의 기관에도 분포한다. 기침 수용체에서 발생한 신호는 수용체의 위치에 따라서 설인두신경, 횡격막신경, 삼차신경, 미주신경을 타고 뇌간 호흡 신경망으로 전달되는데, 기침 반사의 중추 역할을 하는 곳은 연수의 고립로핵(nucleus tractus solitaries)으로 알려져 있다. 특이한 것은 고립로핵으로 전달된 신호가 대뇌피질과 신호를 교류하면서 기침의 강도를 조절한다. 기침을 유발하는 자극의 강도는 구심성 신경 전도, 뇌간과 대뇌피질의 신호 해석 정도에 따라서 반응 강도가 조절되므로, 같은 자극 강도라고 해서 같은 기침 강도를 유발하지 않는다. 이러한 현상을 ‘plasticity of response’라고 한다. 기침 수용체는 폐의 팽창, 기관지 수축과 같은 기계적 자극을 감지하는 수용체(mechanosensor)와 화학물질, 염증성 매개물질 같은 화학적 자극을 감지하는 수용체(chemosensor, nociceptor)로 분류한다[2]. 구심성 신경의 말단에 기침 수용체가 존재할 것으로 추정되는데, mechanosensor 역시 ion channel의 형태로 존재할 것으로 생각하지만 그 실체를 확인하지 못하고 있는 반면, chemosensor로는 TRPV-1, TRPA-1, P2X3, neurokinin receptor들이 대표적인 기침 수용체의 역할을 하는 것으로 확인되었다. 그러나 이러한 수용체는 화학적 자극에만 반응하는 것이 아니고 열, 산(acid)과 같은 다른 종류도 자극원이 될 수 있다고 알려져 있고, 기침과 무관한 다양한 장기, 조직에 산재한 것이어서 기침 특이적 수용체는 존재하지 않는다는 것을 알아야 한다. 이들 수용체가 흥분되면 구심성 신경을 타고 뇌간으로 신호가 전달되는데, mechanosensor는 전기생리학적으로 A $\beta$  섬유(fiber)를 통하여 신호가 전달되고, chemosensor는 A $\delta$  또는 C

섬유를 통하여 신호가 전달된다. 기침 신경의 전기 생리학적 분류는 주로 동물 실험으로 확인되는 것으로서 동물에 따라 약간의 차이를 보일 수 있다.

### 만성 기침의 원인 질환 역할

만성 기침의 원인 분포는 지역사회, 조사 기간에 따라서 매우 다르므로 어느 병원, 어느 나라의 통계 자료를 그대로 인용할 수 없다. 기침 유발 부위의 해부학적 위치에 따른 분류에 의하여 만성 기침의 전통적인 3대 원인 질환으로서 1) 상기도 기침증후군, 2) 호산구성 기관지염이나 천식 등의 호산구성 기도 질환, 3) 위식도역류병이 거론되는데, 이러한 기저 질환을 논하기 위해서는 비흡연자, 정상 흉부 방사선 사진, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor와 같은 고혈압 치료 약물을 복용하지 않는 경우라는 전제 조건이 필요하다. 흡연자에게는 당연히 흡연성 만성 기관지염이 흔하며, ACE inhibitor 복용자의 5-30%에서는 부작용으로 기침이 발생하는 것으로 알려져 있다. 비흡연자의 만성 기침 원인으로 30년 이상 거론된 3대 원인 질환에 대한 개념은 그 근거가 의심받으면서 크게 약화되고 있다. 최근에 알려지고 있는 만성 기침 역학에 대한 사실은 전통적인 3대 원인 중에서 위식도역류병의 빈도가 동아시아권에서는 서양에 비하여 현저히 낮다는 것과[3,4] 비흡연자 중에서 기침의 원인을 규명할 수 없는 특발성 기침의 빈도가 30%를 상회할 정도로 매우 많다는 것이다. 우리나라에서 2010-2012년에 실시된 국민건강영양 조사를 보더라도 흡연자를 포함하여 분석한 원인 미상의 만성 기침이  $14.7 \pm 3.1\%$ 라는 것과 현재 흡연을 만성 기침의 원인으로 분류한 경우가  $47.7 \pm 3.8\%$ 라는 것을 고려하면 비흡연자들 중에서 기침의 원인을 알 수 없는 경우는 30%를 훨씬 상회할 것으로 추정된다[1]. 3대 질환 중에서 천식 등의 호산구성 기도 질환에 대한 이론적 근거나 흡입 스테로이드의 1차 치료 약제로서의 역할은 매우 오랜 시간 동안 학문적 검증을 받으며 탄탄한 이론과 실증적 자료를 견비하고 있으므로 이론의 여지가 없다. 다만 천식을 진단하는 중요한 검사법인 메타콜린 기관지 유발 시험은 천식 진단의 민감도가 매우 높아서 검사 결과가 음성인 경우 확신을 가지고 천식 진단을 배제할 수 있다고 기술되어 있는 문헌들이 많이 있는데, 우리나라에서 조사된 다수의 연구 결과에서는 검사의 민감도가 38-82%에 불과하여 검사 결과가 음성이라고 해서 천식을 배제할 수 없다는 것을 알아야 한다[5-9]. 외국 문헌과

비교하여 왜 이런 차이가 생기지는 모른다. 상기도기침증후군과 위식도역류병에 대해서는 이런 것들이 만성 기침과 인과관계로 작용하는지 아니면 단순한 동반 질환인지에 대한 불확실성과 해당 치료 약제의 유효성에 대한 의구심이 큰 상황이다.

만성 기침의 원인 질환을 분석한 많은 논문들에서 흥미로운 것은 연구가 시행된 대륙별 역학 차이가 심하다는 것이다. 미주 지역에서 나온 논문들에서 전통적인 3대 원인 질환 빈도는 82-94%이고, 기타 질환이나 기침의 원인을 찾지 못하는 경우가 4-9%에 불과하다. 반면 유럽 대륙에서 나온 논문들은 3대 원인 질환의 빈도가 34-81%, 기타 질환이나 원인 미상인 경우가 19-49% 정도이다. 우리나라 한 대학병원에서 조사하여 보고한 논문에 따르면 3대 원인 질환의 빈도가 46-55%, 기침의 원인을 찾지 못하는 경우가 45-54%에 달한다[8,10]. 이 대학에서 보고한 논문은 위식도역류병을 제외하고 조사된 것이지만 우리나라에서 위식도역류병과 동반된 기침의 빈도가 5%를 넘지 않을 것이라는 추정치를 감안하더라도 3대 원인 질환과 무관한 기침이 매우 많음을 알 수 있다. 국가별 원인 질환의 빈도가 다르게 조사되는 이유는 국가별 질병 분포, 생활 양식의 차이, 체형의 차이뿐만 아니라, 이 질환들의 진단 기준이 명확하지 못한 것도 중요한 이유일 것이다. 사실 상기도기침증후군과 위식도역류병에 의한 기침을 진단하는 국제적 기준도 없고, 설사 검사를 시행한다고 하더라도 검사 결과의 해석에 있어서도 통일된 기준이 존재하지 않는 것이 현실이다. 학계에는 지난 30년 이상 만성 기침 이론을 지배해 온 3대 원인 질환에 대한 회의적인 시각이 팽배해 있는 상황이며, 급기야 내과학 교과서에서도 이러한 문제점을 지적하며 원인 미상의 만성 기침이 매우 흔하다고 기술하고 있다[11].

### 상기도기침증후군(후비루증후군)

과거에는 후비루증후군으로 불렸으나, 기침의 원인이 후비루에 의한 기침 수용체의 자극인지 별도로 존재하는 기도염증인지 불분명하며, 그들의 시간적 선후 관계도 모호하여 2006년 미국흉부내과학회(American college of chest physician)에서 기침과 상기도 질환을 동시에 가진 질환이라는 의미로 상기도기침증후군이라고 개명할 것을 권고하였다. 이 새로운 개념에서 후비루의 존재 여부는 중요하지 않다. 상기도기침증후군에서 기침 유발 기전은 비염-부비동염 때문에 생긴 분

비물이 인후부로 흘러가면서 이 부근에 존재하는 기침 수용체를 자극하고, 일부 분비물은 기관-기관지로 흡인되어 기관지 염증을 유발하기 때문이라고 설명한다. 이 경우 1세대 항히스타민제가 1차 선택 약물로 추천되는데, 항히스타민제가 비염-부비동염을 호전시키고 후비루가 줄어서 기침이 감소한다고 주장한다[12]. 그러나 이러한 일련의 설명 과정에는 비약과 근거 없는 오류가 존재한다. 첫째, 비염-부비동염을 가진 환자의 절대 다수는 만성 기침을 호소하지 않는다. 비염-부비동염 환자의 약 20% 내외에서만 만성 기침을 호소하며, 80% 정도의 환자는 기침 증상이 없다. 후비루가 기침의 주요 원인이라면 절대 다수인 80%의 환자가 기침을 하지 않는다는 것은 어떻게 설명할 것인가[13]? 둘째, 후비루가 기관-기관지로 흘러 들어간다는 증거가 없다. 후비루가 있다면 이는 식도, 위장으로 흐르며, 기관-기관지로 흘러 들어가지 않는다는 실험적 결과가 존재한다[14]. 셋째, 항히스타민제가 비염-부비동염을 호전시키고 그에 따라 이차적으로 기침이 좋아진다는 생각은 너무 순진하다. 항히스타민제는 그 자체가 항염증 작용을 가지며, 주요 기침 수용체로 알려진 TRPV-1의 활성화를 효과적으로 억제할 수 있다는 실험적 증거가 있으며[15], 중추신경계에 작용하여 기침을 억제하는 작용도 가지고 있을 것으로 추정된다. 따라서 항히스타민제는 비염-부비동염의 호전과 무관하게 그 자체적으로 기침 억제 작용을 가지는 약물인 것이다. 1세대 항히스타민제인 loratadine이 상기도기침증후군 환자와 원인 미상의 특발성 만성 기침 환자 모두에게 동등한 정도의 기침 억제 효과를 보인다는 무작위 교차 임상 시험 결과도 존재한다[16]. 현재 1세대 항히스타민제가 상기도기침증후군의 1차 선택 약물로 추천되고 있지만 역사적으로 항히스타민제의 만성 기침에 대한 약효에 대해서는 대조군 연구가 한 번도 없었고, 다만 전통적으로 그렇게 치료해 왔기 때문에 전문가 의견으로 제시될 뿐이다. 한편, 흡입 스테로이드가 후비루증후군과 동반된 만성 기침에 효과가 있었다는 연구 결과가 있다[17]. 이는 상기도기침증후군과 동반된 만성 기침에 기관-기관지염이 존재한다는 증거가 된다. 이러한 환자들의 기관지 내시경 검사 결과 기도 점막에 정상인보다 과도한 염증 반응이 존재한다는 병리학적 연구 결과도 있다[18]. 이러한 정황들을 종합하면 상기도기침증후군은 코, 부비동, 인후, 기관, 기관지에 광범위하게 동일한 환경과 체질의 영향을 받는 염증이 존재한다는 이론인 'one airway disease' 또는 'united airway disease'로 설명하는 것이 가장 타당한 모델일 것으로 생각된다.

## 위식도역류병

위식도역류병에 의한 기침 유발 기전은 식도로 역류된 위산이 식도 하부에 존재하는 기침 수용체를 자극하며 경우에 따라서는 식도 상부와 후두 부위까지 위산이 역류하고 이 중 일부가 미세 흡인을 일으켜 기도 염증을 유발하기 때문이라고 설명한다[12]. 그러나 상기도기침증후군처럼 위산 역류가 있는 대다수의 많은 환자들이 만성 기침을 호소하지 않는다는 것을 명심해야 한다. 위-식도 역류에 의한 만성 기침에 대한 논란을 정리하면 다음과 같다. 첫째, 기침의 원인이 무엇이건 간에 기침은 위-식도 역류를 조장하고, 이것은 다시 기침을 악화시키는 자가 지속성 순환고리(cough-reflux perpetuating cycle)가 존재한다. 둘째, 식도 하부를 산으로 자극하여도(Bernstein test) 기침이 유발되지 않는 사람들이 대부분이다. 셋째, 식도의 24시간 pH monitoring 검사 중 기침 시점과 위산 역류 시점이 시간적으로 일치하지 않는다. 넷째, 치료 후 기침이 완화된 이후에도 24시간 pH monitoring 결과는 별다른 변화가 없다. 다섯째, 역사적으로 프로톤펌프 억제제 같은 강력한 위산 억제제를 사용하여 대조군에 비하여 기침이 호전되었다는 임상 연구 결과가 드물며, 이러한 것들을 메타분석한 연구 결과들은 프로톤펌프 억제제가 기침 치료에 도움이 된다는 증거가 없다고 결론짓고 있다[19,20]. 위산 역류의 기침 유발 역할에 대한 회의적인 시각이 비등하자 위산 외에 역류성 물질 그 자체(non-acid refluxate)에 의하여 기침이 유발될 수 있다는 증례들이 보고되고 있으나 이런 환자들은 매우 적다는 것을 명심해야 한다. 우리나라와 생활, 문화 환경이 유사하고, 체형도 비슷한 일본에서 발표되는 논문들의 추이를 살펴보는 것은 흥미롭다. 일본에서 발표된 일련의 논문들을 시기별로 나열하면, 1995년 일본에서 위-식도 역류성 기침은 극히 드물다고(만성 기침의 1% 미만) 발표된 바 있고[21], 2004년에 이르러서야 일본에서 위식도역류병에 의한 기침이 증가하는 추세라고 발표하였고[22], 2005년 일본의 다기관 연구 결과 위식도역류병과 동반된 기침이 8주 이상 지속된 만성 기침의 2.4%라고 보고하였다[4]. 2007년 난치성 만성 기침 환자들이 몰리는 특수 클리닉에서 위식도 역류병과 동반된 기침이 7.1%를 차지하였다는 보고가 있었다[23]. 위-식도 역류가 기침의 진정한 원인인지에 대한 논란은 차치하고, 기존에 알려진 개념대로 판단하더라도 국내에서는 위식도역류병에 의한 기침이 만성 기침 환자의 5%를 넘지 않을 것이라고 추정된다. 현재 많은 만성 기침 진료지

침에서는 생활 패턴, 수면 자세의 조정 외에 약물의 효과가 입증되지 않았음에도 불구하고 프로톤펌프 억제제를 추천하고 있으나, 앞서 기술한대로 그 약효는 미지수다. 기침 변이형 천식이나 상기도기침증후군의 치료 효과가 1-2주 이내에 신속히 나오는 반면, 위식도역류병의 치료 효과는 2-4주로 상대적으로 더디게 나타나며, 경우에 따라서는 4-6개월간 치료 후 약효를 판단하라고 진료지침서에 기술되어 있으나 이 또한 매우 심각한 오류를 내포한다[12]. 기침의 특성은 정도의 차이는 있으나 시간적, 계절적 변동성이 매우 강한 호흡기 증상이고 치료를 하지 않더라도 저절로 증상이 개선되는 경우가 허다하다. 그러므로 4-6개월간 복약 후 기침이 호전되었을 때 약물의 효과인지, 저절로 좋아진 것인지 구별할 방법이 없다. 위-식도 역류가 식도의 기침 수용체를 자극할 수도 있겠으나, 이런 환자들에게도 기관-기관지염이 존재한다는 것은 잘 알려진 사실이며[18], 이들 환자들에게도 흡입 스테로이드가 어느 정도 효과적일지 모른다는 연구 결과가 있다[17].

## 특발성 만성 기침

동서양의 만성 기침 역학 연구에서 기침의 원인을 알지 못하는 특발성 만성 기침이 매우 많다는 사실은 주지의 사실이며 우리나라의 경우 비흡연자 만성 기침의 30%를 상회할 것으로 추정된다[1]. 특발성 만성 기침의 정의는 아직 확립되지 않아서 연구자마다 조금씩 다른 의미로 사용되고 있으니 이에 대한 특정 논문을 볼 때 어떤 정의 하에서 기술되었는지 정확히 파악하고 있어야 한다. 현재 사용되는 용어들은 특발성(idiopathic), 설명되지 않는(unexplained), 불응성(refractory) 기침 등인데 경우에 따라서는 여러 가지 진단적 검사를 시행하였음에도 기침의 원인을 찾지 못하는 경우를 지칭하기도 하고, 어떤 경우에는 진단적 검사에서 원인을 찾지 못하면서 또한 항히스타민제, 프로톤펌프 억제제, 또는 흡입 스테로이드를 경험적으로 사용하였음에도 불구하고 기침이 호전되지 않는 경우로 진단과 경험적 치료에 모두 실패한 경우를 지칭하기도 한다. 위에서 원인 미상의 만성 기침 환자들도 항히스타민제, 흡입 스테로이드제에 반응하는 경우가 있다고 기술한 것을 고려하면 진단에만 실패한 경우와 진단과 경험적 치료에 모두 실패한 경우의 환자군 사이에는 매우 큰 차이가 있을 수 있다는 것을 예상할 수 있다. 최근 미국흉부내과학회에서 편찬한 종설을 보면 설명되지 않는 만성 기

침은 임상적으로 세 가지 다른 상황에서 발생한다고 기술하고 있는데, 1) 진단적 검사에서 원인을 찾을 수 없는 경우, 2) 진단적 검사에서 원인을 찾았지만 치료에 내성을 보이는 경우, 3) 진단적 검사에서 원인을 찾지도 못하고, 치료에 대한 내성을 보이는 경우라고 하였다[24]. 이 세 가지 중에서 어떤 기준을 적용하느냐에 따라서 특발성 기침의 환자 범위가 크게 달라질 것이다. 특발성 만성 기침 환자들은 병태생리학적으로 기침 반사 경로가 비정상적으로 항진되어 있고, 남성보다는 여성에 흔한 것으로 알려져 있다. 이들 역시 기판지 점막에 비특이적 염증이 존재한다[18].

### 비호산구성 기도 질환에 대한 흡입 스테로이드의 효과

만성 기침의 원인을 호산구성 기도 질환과 비호산구성 기도 질환으로 나누어 생각해 볼 수 있다. 호산구성 기도 질환에는 호산구성 기관지염, 기침 변이형 천식, 기관지 천식 등의 질환이 포함되며, 이들에게 흡입 스테로이드가 매우 효과적임은 주지의 사실이다. 이에 반하여 설명되지 않는 만성 기침에 대한 진료지침서에는 객담 호산구 분율, 호기 일산화질소 분율, 기관지 유발 검사를 시행하여 결과가 음성인 비호산구성 만성 기침에는 흡입 스테로이드에 효과가 없으니 처방하지 말 것을 권고하고 있는데, 역사상 그 유일한 근거는 Pizzichini 등이 저술한 논문 한 편이다[24]. Pizzichini 등 [25]은 객담에 호산구 증가가 없는 비천식성 만성 기침 환자를 대상으로 budesonide를 2주간 위약 대조군과 비교하여 투여하였는데, 양 군 사이에 cough visual analogue scale (VAS)에 차이가 없었다고 보고하였다. 그러나 이 논문에는 다수의 치명적인 결함들이 있다. budesonide 투여군과 위약 대조군의 환자 수가 불과 21명, 23명으로 연구 규모가 매우 작고, 그 와중에 스테로이드 치료에 내성을 보이는 호중구성 기도 염증을 가지고 있을 확률이 높은 ex-smoker가 각 군에 29%, 26% 포진하고 있으며, 이들의 기침 병력이 평균 9.8년, 11.8년으로 매우 만성적이어서 2주간의 치료로는 충분한 치료 효과가 나오지 않을 가능성이 높은 환자들이었다. 여차구니없게도 흡입 스테로이드의 효과를 시험하는 전향적 임상 시험임에도 불구하고 각 군의 17%, 14%에 해당하는 환자들은 이전에 흡입 스테로이드를 사용하였었던 환자들이 포함되었다. 이 임상 시험의 일차 평가 변수는 cough VAS의 개선이며, 연구자들이 분석 전에 정하기를 cough VAS가 50% 이상 감소한 경우에만 임상적으로 중요한 것으로 간주하겠다고 논문

에 기술하였음에도 연구자들은 양 군의 cough VAS 변화 평균에 통계적 차이가 없어서 흡입 스테로이드가 효과가 없다고 결론지으면서, 2주 치료 후 cough VAS가 기저치 대비 50% 이하로 줄어드는 환자의 숫자는 budesonide 투여군에서 19%, 위약군에서는 0% 빈도로 관찰되어 통계적으로 유의하게 흡입 스테로이드 사용군에서 임상적으로 중요한 기침 개선을 경험하는 환자들이 많았는데도( $p = 0.028$ , chi-square test) 논문에서 이를 명시하지 않는 오류를 범하였다. 따라서 이 논문에서 주장하는 비천식성 만성 기침 환자에서 스테로이드가 효과가 없다는 주장은 임상 연구 설계의 오류, 대상자 선정 오류, 시험 결과 해석 오류들을 다수 포함하여 설득력을 잃고 있다. 반면에 천식이 아닌 만성 기침 환자에서 흡입 스테로이드 사용 후 기침이 의미 있게 감소한다는 논문들이 존재한다[17,26,27]. Johnstone 등[28]이 만성 특발성 기침에 대한 흡입 스테로이드의 효과에 대하여 570명이 포함된 8개의 무작위 임상 시험을 메타분석하였는데 포함된 임상 시험들의 설계 내용이 만성 기침의 기간 정의, 만성 기침의 기저 질환 선택-제외를 포함하여 상당히 이질적이라는 단점이 있지만 그 결과는 흡입 스테로이드가 기침을 위약군 대비 의미 있게 감소시키는 것으로 조사되었다. 스테로이드의 효과가 천식이 아닌 만성 기침에서 천식 환자보다 적은 것은 맞지만 스테로이드에 내성을 보인다는 표현은 적절하지 않고, 흡입 스테로이드 치료로 호전되는 환자들이 상당수 있다는 것이 가장 적합한 표현일 것이다. 이러한 현상은 기도 염증을 구성하는 염증세포의 상대적 분포에 기인할 것으로 생각된다. 호흡기계 염증에는 질환에 따라서 호중구, 림프구, 호산구, 대식세포, 비만세포가 다양한 비율로 섞이게 되는데, 호산구, 림프구가 주요 염증세포인 질환에는 스테로이드 반응성이 좋고, 호중구, 대식세포가 주요 염증세포인 질환에는 스테로이드 내성을 보인다는 사실은 이미 잘 알려진 사실이다[29].

### 만성 기침의 발생 기전에 대한 새로운 개념들

천식과 같은 호산구성 기도 질환을 제외한 만성 기침의 병태생리를 설명하는 기존의 이론들에 많은 허점이 있으므로 새로운 모델이 제시되고 있다(Fig. 1) [30]. 기침은 기침 반사 경로의 내재적 이상과 기침 유발 요인이 결합하여 성립된다는 모델이 있는데, ACE inhibitor나 흡연에 의한 기침은 이들이 주도적 기침 유발 요인이므로 이러한 것들을 제거하는 것만으로도 기침이 상당히 완화될 수 있는 반면 비염-부

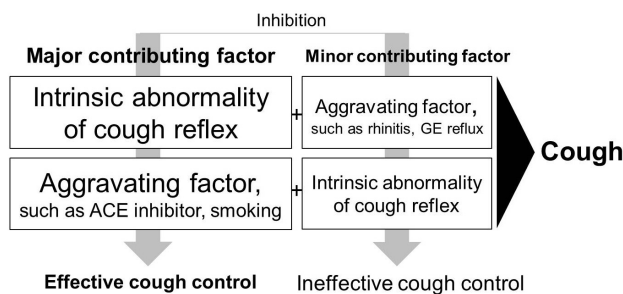
비동염 또는 위-식도 역류와 동반된 기침은 이들이 조연급 유발 요인에 불과하므로 이에 대한 치료로는 기침이 조금 밖에 완화되지 않고, 기침 반사 경로의 내재적 이상을 제어해야만 확실한 치료 효과를 볼 수 있다고 설명한다. 기침 반사 경로의 내재적 이상이 생기는 기전은 매우 다양한데 직간접적으로 비특이적인 염증과 관련된 경우가 많다. 이를 조절하기 위하여 현재 임상에서 사용할 수 있는 약물은 진해제와 소염제이다. 기침과 진해제의 관계는 통증과 진통제의 관계에서와 거의 같은 병태생리학적 기전이 적용된다. 사용되는 진해제에는 감각신경 전도를 억제하는 약리 작용을 가지고 있는 것들이 많다. 기침 원인에 따라 정도의 차이는 있을지 모르나 흡입 스테로이드가 효과를 보이는 이유도 염증이 기침 반사 경로의 내재적 이상을 초래하는 주요 요인이기 때문이다.

여러 가지 원인에 의하여 기침 반사 경로가 활성화되고, 기도 염증이 발생하면 기침이 발생하는데, 기침이라는 반복적인 기계적 자극 자체가 기도 염증을 유발하고 기침 반사 경로를 더욱 활성화시켜서 기침이 기침을 악화시키는 악순환 고리가 형성된다(Fig. 2) [31]. 그러므로 기침의 애초의 원인을 치료하는 것도 중요하지만 기침 그 자체를 억제하는 것도 이러한 악순환 고리를 차단하기 위해서 필요하다. 즉, 효과적인 기침 치료를 위해서는 원인 치료와 대증 치료를 동시에 시행해야 하는 것이다. 기침을 치료하기 위해서 약물 요법 외에 행동-심리 치료도 병행하면 효과적일 것이다. 2개월 이상 기침이 지속되고 내과적 치료에 실패한 환자들을 대상으로 ‘speech pathology intervention’이라는 행동-심리 치료를

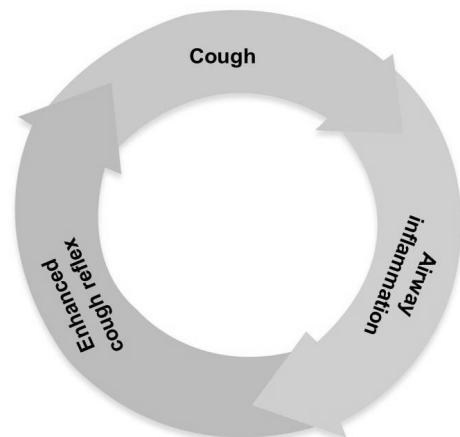
2개월간 시행한 대조군 연구에서 행동-심리 치료를 시행한 환자군의 기침이 일반 건강강좌를 시행한 대조군보다 의미 있게 감소하였다[32]. 이 연구에서 시행한 치료 행위는 환자에게 다음과 같이 교육하고 격려하는 내용들이었다: “기침 해봐야 소용없다, 몸에 해롭다”, “너는 기침을 억제할 수 있다”, “기침이 나올 것 같으면 다른 동작을 해봐라(삼키기, 입 내밀고 숨쉬기, 목에 힘 빼기)”, “기침이 나오려고 하면 물을 조금 마셔라”, “힘들지, 수고했다, 조금만 더 노력하자”. 기침을 오래하면 다소간에 습관성 요소가 결부되는 것은 잘 알려져 있다. 행동-심리 치료는 습관성 요소를 효과적으로 제어할 뿐만 아니라 앞서 기술한 기침이 염증을 유발하고 이것이 다시 기침 반사 경로를 더욱 활성화시키는 악순환 고리를 차단하기 때문에 효과가 있을 것이다.

## 결론

만성 기침의 원인을 기침 유발 부위의 해부학적 위치에 따라서 분류하면 많은 오류가 발생한다. 우리 주변에는 이러한 것들로 설명할 수 없는 현대 의학 수준에서 원인 미상인 만성 기침 환자들이 무수히 존재한다. 원인은 모르지만 많은 환자들에 기도염증이 비특이적 염증이 존재한다는 사실을 염두에 두어야 한다. 기침이 습관성이든 염증을 조장하든 간에 기침을 더욱 악화시킬 수 있으므로 다양한 치료법을 동원한 기침 억제를 시도해야 효과적인 치료가 될 수 있다. 진해제



**Figure 1.** Model for pathogenesis of non-asthmatic chronic cough. Cough develops from the combined effects of an underlying, abnormally enhanced cough reflex and aggravating factors. Control of the major factors contributing to cough will guarantee successful cough control. However, control of minor contributing factors will not be effective. GE, gastroesophageal; ACE, angiotensin converting enzyme.



**Figure 2.** Vicious cycle of cough. Airway inflammation caused by various causes can induce an enhanced cough reflex. Cough itself can induce upper airway mucosal inflammation which could also modify the cough reflex, contributing further to cough maintenance. Therefore, cough can aggravate cough.

는 단순히 대중요법에 불과하지 않으며 그 자체가 기침에 의한 기도 자극을 예방할 수 있다는 면에서 기침 치료에서 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 향후 병태생리 기전을 명확히 알 수 없는 비특이적 염증에 대한 연구 성과에 근거하여 특이적 약물이 개발되면 더 없이 좋겠으나, 현재로서는 비특이적 소염제인 스테로이드에 효과적으로 반응하는 상당수 기침 환자들이 있다는 것을 인식하고 치료 과정 중 시도해 볼 만하다. 과거에 교과서에 기술되어 있던 ‘흡입 스테로이드 반응자 = 천식’, ‘항히스타민제 반응자 = 후비루증 후군’, ‘위산 억제제 반응자 = 위식도역류병에 의한 기침’이라는 치료적 진단 개념은 틀린 개념이다. 영국 British broadcasting corporation 라디오에서 만성 기침으로 치료 받은 청취자들을 대상으로 기침에 대한 실태 조사 설문지를 배포하겠다고 방송하였고, 총 856부의 설문지를 배송하고 373건의 완성된 설문지 회수하여 분석한 논문이 있었다[33]. 전수 조사가 아닌 자발적 설문지 조사법이 가지는 여러 가지 비뚤림이 있겠지만, 설문 조사 결과는 천식 치료용 흡입제와 진해제를 처방받았을 때 증상이 호전되었다고 응답한 경우가 제일 많았다. 반면 코 스프레이, 위-식도 역류 치료제, 항생제, 항히스타민제로 도움을 받았던 경우는 소수에 불과하였다. 천식 치료용 흡입제가 모두 흡입용 스테로이드는 아닐지라도 최근 천식 치료의 근간이 그것이므로, 천식 치료용 흡입제의 대다수가 흡입 스테로이드라고 추정한다면 앞서 논술했던 기침 치료의 중요한 양대 축이 소염제와 기침약이라는 사실을 다시 한번 확인하는 결과라고 할 수 있을 것이다.

**중심 단어:** 기침; 진단; 치료

## REFERENCES

1. Koo HK, Jeong I, Lee SW, et al. Prevalence of chronic cough and possible causes in the general population based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4595.
2. Mazzone SB. An overview of the sensory receptors regulating cough. *Cough* 2005;1:2.
3. Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest* 2013;143:613-620.
4. Fujimura M, Abo M, Ogawa H, et al. Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in the Hokuriku area of Japan. *Respirology* 2005;10:201-207.
5. Song HJ, Chung JW, Choi JH, Suh CH, Nahm DH, Park HS. Clinical significance of bronchial hyperresponsiveness to adenosine 5-monophosphate in bronchial asthma. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:299-304.
6. Choi IS, Hong SN, Lee YK, Koh YI, Jang AS, Lee HC. Asthmatic airway inflammation is more closely related to airway hyperresponsiveness to hypertonic saline than to methacholine. *Korean J Intern Med* 2003;18:83-88.
7. Lee BJ, Min TH, Choi DC. Ever wheeze as a predictor of cough variant asthma. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:94-102.
8. Jeon G, Jang SH, Song HG, et al. Diagnostic performance of routine objective tests and cost-effective approach for chronic cough. *Tuberc Respir Dis* 2004;57:535-542.
9. Son KM, Jang SH, Kang HR, et al. Role of methacholine PC20 in FEF25-75% for the diagnosis of bronchial asthma. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:311-317.
10. Lee KH, Jang SH, Lee JH, et al. The role of inhaled corticosteroid in the management of chronic cough. *Tuberc Respir Dis*. 2006;60:221-227.
11. Kritek PA, Fanta CH. Cough and hemoptysis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 2015:243-247.
12. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-1721.
13. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-492.
14. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:82-88.
15. Sadofsky LR, Campi B, Trevisani M, Compton SJ, Morice AH. Transient receptor potential vanilloid-1-mediated calcium responses are inhibited by the alkylamine antihistamines dexbrompheniramine and chlorpheniramine. *Exp Lung Res* 2008;34:681-693.
16. 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;51:810-814.
17. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1063-1070.
18. Boulet LP, Milot J, Boutet M, St Georges F, Laviolette M. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 1):482-489.
19. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analy-

- sis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-17.
20. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004823.
  21. Nishi K, Amemiya T, Mizuguchi M, Ooka T, Fujimura M, Matsuda T. A case of chronic persistent cough caused by gastro-esophageal reflux. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:652-659.
  22. Manabe N, Tanaka S, Sasaki A, Hata J, Haruma K, Chayama K. Differential diagnosis of GERD. *Nihon Rinsho* 2004;62:1492-1497.
  23. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Prevalence and clinical manifestations of gastro-oesophageal reflux-associated chronic cough in the Japanese population. *Cough* 2007;3:1.
  24. Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:27-44.
  25. Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, et al. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999;6:323-330.
  26. Ponsioen BP, Hop WC, Vermue NA, Dekhuijzen PN, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2005;25:147-152.
  27. Davies MJ, Fuller P, Picciotto A, McKenzie SA. Persistent nocturnal cough: randomised controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch Dis Child* 1999;81:38-44.
  28. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman RV, Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD009305.
  29. Lee SY, Cho JY, Shim JJ, et al. Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest* 2001;120:1114-1120.
  30. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1375-1384.
  31. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1364-1374.
  32. 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;61:1065-1069.
  33. Everett CF, Kastelik JA, Thompson RH, Morice AH. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey. *Cough* 2007;3:5.