

잘 낫지 않는 만성 기침! 어떻게 해결할까?

서울대학교 의과대학 내과학교실

송 우 정

서 론

기침은 해로운 물질로부터 기관지와 폐를 보호하기 위한 반사기전이지만¹, 동시에 환자가 병원을 찾는 가장 흔한 문제이기도 하다.² 기침은 흔히 감기라고 부르는 상기도 바이러스 감염증의 대표적인 급성 증상으로 대부분 발생 2주 이내 자연 호전된다.³ 감기의 기침은 인체 방어기전 또는 바이러스의 전파목적에 의해 기침 과민성이 유도되기 때문인데, 침투한 바이러스가 인체 면역체계에 의해 결국 제거되기 때문에 이때의 기침 과민성은 대부분 일시적이다.^{3,4}

하지만 일부 환자에서는 기침이 자연 소실되지 않고 오래 지속된다. 이를 ‘만성 기침’이라 명명한다. 성인에서는 8주 이상 지속될 경우 만성 기침으로 정의하고 있다.^{5,6} 급성 기침과 구분하는 이유는 기침 과민성이 자연 소실되지 않고 만성화되는데 특정 기저질환들이 관여하고 있어, 고유한 진단 및 치료 접근법이 필요하기 때문이다. 만성 기침은 삶의 질을 심각하게 저해하는 의학적 문제로⁷, 정신적, 신체적, 사회적 합병증을 야기한다.^{8,9} 지역사회 성인에서의 유병률은 세계적으로는 약 10%,¹⁰ 한국인에서는 3-5% 정도로 높은 편이다.^{8,11}

주요 원인

기침 신경 반사 회로가 통행하는 여러 해부학적 위치의 염증이 기침 과민성 만성화의 주요 원인으로 알려져 있다.¹² 대표적인 원인 질환은 상기도염증 질환(비염, 부비동염), 천식 및 호산구성 기관지염 그리고 위산역류질환이다.¹³ 한국인에서는 상기도 질환, 천식, 호산구성 기관지염이 주된 원인이며, 위산역류질환에 의한 기침은 서양에 비해 적다.¹⁴

진단적 접근

초진에서 우선적으로 확인할 항목은 흡연력, ACE 억제제 복용력 그리고 흉부방사선검사 소견이다.¹⁵ ACE 억제제는 기침 과민성을 항진 시키는 지렛대 작용을 할 수 있으며,¹⁶ 특히 중년 여성에서 문제를 야기한다.¹⁷ 흡연자에서의 흡연과 기침의 인과관계도 일정 부분 알려져 있다.¹⁸ 흉부방사선검사는 폐 실질 이상 소견을 초기에 배제하기 위해 필요하다.

이상의 필수 항목 체크가 완료되면 주요 원인 질환에 대한 진단 및 경험적 치료를 시도한다. 가장 진단기준과 치료 효과가 명백한 것은 천식 및 호산구성 기관지염이므로, 가능한 여건에서는 우선적으로 검사를 시도한다. 우선, 메타콜린 기관지유발시험이 천식을 배제하기 위해 도움이 된다. 검사 결과 양성일 경우 천식에 준한 치료를 시작하며, 고용량 흡입 스테로이드제(또는 경구 스테로이드제) 2주 치료 후 기침의 호전 여부를 평가하여 천식에 의한 기침 가능성을 타진해 볼 수 있다. 이후 1-2개월간 천식 치료를 지속하면서 기침이 정상화된다면 ‘기침 이형성 천식’으로 진단한다.

한편, 메타콜린 기관지유발시험 음성일 경우라도 천식 치료로 도움 받을 수 있는 경우가 ‘호산구성 기관지염’이라는 질환이다. 하지만 진단을 위해서는 유도객담검사가 필요하며(객담 호산구 3% 이상인 경우로 진단), 극히 일부 기관에서만 시행이 가능한 문제점이 있다.¹⁹ 최근에는 유도객담검사의 대안으로 호기산화질소 측정검사를 활용해볼 수 있는데,²⁰ 이 검사는 쉽고 간편하며 즉시 결과를 확인할 수 있는 장점이 있다.²¹ 호기산화질소 측정값이 30 ppb 이상으로 높을 경우 천식 또는 호산구성 기관지염일 가능성이 높으므로 이러한 환자에서는 추가 검사 대신 고용량 흡입 스테로이드제(또는 경구 스테로이드제) 경험적 치료를 즉각 시도해볼 수 있다.

천식 및 호산구성 기관지염에 대한 검사와 경험적 치료가

당장 어렵다면, 한국인에서 높은 유병률을 고려하여 상기도 염증 질환에 대한 경험적 치료를 추천한다.²² 항히스타민제, 비강내 스테로이드제 등은 부작용의 우려가 상대적으로 적은 약물이고, 더군다나 2주라는 비교적 짧은 기간 치료 기침 인과성을 추정해볼 수 있어 경험적 치료가 장점이 있다. 이 치료로 기침이 정상화되면 상기도 염증질환에 의한 기침, 즉 ‘상기도 기침증후군’으로 진단한다.²³

상기도질환, 천식, 호산구성 기관지염에 대한 진단 및 경험적 치료가 모두 실패한 경우, 위산역류질환의 가능성을 고려한다. 중요한 점은 ‘위산 역류’가 있는 경우에만 proton pump inhibitor (PPI) 치료 효과가 있다는 점이다.²⁴ 기침 호전까지 최소 2개월 이상 PPI 복용이 필요하며 PPI 투약과 관련된 부작용의 우려가 있는 점에서 객관적인 검사를 통해 위산 역류를 입증한 후에 투약을 하는 것이 이상적이다. 하지만 24시간 식도 pH 측정검사는 일부 의료기관에서만 가능한 제한점이 있다. 일부 연구에서는 속쓰림 증상 여부가 PPI 치료 효과를 예측하는 지표로 도움된다고 하였다. 무엇보다도, PPI 치료 효과의 제한점과 잠재적 부작용을 고려하여 가능한 제한적인 범위 내에서 투약할 것을 추천하며, 약물 치료 외에 생활습관 개선을 병행하는 것이 중요하다.

한편, 한 가지 이상의 질환이 기침의 원인일 가능성에 대해서도 진단과 치료 과정에 항상 고려가 필요하다.²⁵

원인 미상의 만성 기침

흔한 원인 질환이 배제되었으나 기침이 지속되는 경우, 흉부 CT 또는 기관지 내시경 검사를 추가로 시행한다. 이 검사를 통해, 드물지만 중요한 질환의 가능성까지 배제하도록 한다. 이러한 광범위한 진단 및 치료 노력 후에도 기침이 지속되는 경우를 ‘원인 미상의 만성 기침’이라고 명명한다. 병원을 찾는 만성 기침 환자 가운데 10-40% 정도가 원인 미상으로 분류될 정도로 흔하다.²⁶ 이 질환은 말초 및 중추신경계 기침 신경 반사 회로의 지속적인 항진(만성 기침 과민성)이 주된 병태생리인 것으로 이해되고 있다.

만성 기침 과민성을 정상화하기 위한 치료법으로 현재 고려할 수 있는 약물로는 codeine(일부 국가에서는 morphine), gabapentin, pregabalin 등이 있다.²⁷⁻²⁹ Codeine은 대사경로의 유전적 변이 영향을 받아, morphine에 비해 치료 효과 및 부작용의 편차가 있다. 이러한 오피오이드 계열 약물은 일부 환자에서 무척 효과적이며, 2주 투여 후 호전이 없는 환자에

게는 중단을 고려한다. Gabapentin은 300 mg 용량으로 시작하여 1주 간격으로 1800 mg까지 증량하는 방법으로 투여해볼 수 있다. 하지만 30% 이상에서 어지러움, 피로감 등 부작용이 나타나는 것으로 보여 주의를 요한다. 한편, 감각신경 활성화에 관여하는 P2X3 수용체를 차단하는 AF-219 약제가 임상시험에서 의미 있는 치료 효과를 보이고 있어³⁰ 수년 내에 임상에 도입될 것으로 예상된다. 한편, 외국에서는 비약물적 치료(행동요법)의 우수한 치료 효과가 보고되고 있다.³¹ 기침 과민성에 대한 교육, 기침 조절 기술 교육, 음성 위생(vocal hygiene) 개선 교육 등으로 구성된 프로그램은 약물치료와 달리 종료 후에도 일정 기간 치료 효과가 지속되는 것으로 보인다.²⁹

결론

만성 기침은 환자의 삶의 질에 큰 영향을 미치는 질환이다. 우선적으로는 만성 기침 과민성과 관련된 주요 질환 진단 및 치료법을 숙지하여 실행하는 것이 많은 환자에게 도움을 줄 수 있다. 하지만, 원인 미상의 만성 기침도 드물지 않으며, 이 경우에는 현재 가용한 약물적 비약물적 방법을 적절히 조합하여 기침 과민성을 정상화하도록 한다.

REFERENCES

1. Brooks SM. Perspective on the human cough reflex. *Cough* 2011;7:10.
2. Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:253-259.
3. Atkinson SK, Sadofsky LR, Morice AH. How does rhinovirus cause the common cold cough? *BMJ Open Respir Res* 2016;3:e000118.
4. Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, McGarvey LP. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax* 2014;69:46-54.
5. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-492.
6. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S-23S.
7. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester

- Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58:339-43.
8. Song WJ, Morice AH, Kim MH, et al. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity. *PLoS One* 2013;8:e78081.
 9. Kwon J-W, Moon J-Y, Kim S-H, et al. Reliability and validity of a Korean version of the Leicester cough questionnaire. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:230-233.
 10. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45:1479-1481.
 11. Kang M, Song W, Chang Y, et al. Epidemiology of chronic cough in Korea: a nationwide database analysis (2010-2012). *Allergy*, 2015:509-AB.
 12. Song W-J, Chang Y-S. Cough hypersensitivity as a neuro-immune interaction. *Clin Transl Allergy* 2015;5:1.
 13. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1364-1374.
 14. Kwon NH, Lee BJ, Choi DC. Chronic cough of unknown causes and gastroesophageal reflux disease: the incidence and treatment response. *Korean J Med* 2005;69:528-535.
 15. Turner RD, Bothamley GH. Chronic cough and a normal chest X-ray-a simple systematic approach to exclude common causes before referral to secondary care: a retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:15081.
 16. Morice A, Brown M, Lowry R, Higenbottam T. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987;330:1116-1118.
 17. Kavalcikova-Bogdanova N, Buday T, Plevkova J, Song W. Chronic Cough as a Female Gender Issue. In: *Adv Exp Med Biol*: Springer; 2016. p. 69-78.
 18. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, et al. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:146-155.
 19. Kim M-Y, Jo E-J, Lee S-E, et al. Reference ranges for induced sputum eosinophil counts in Korean adult population. *Asia Pacific Allergy* 2014;4:149-55.
 20. Yune S, Lee J-Y, Choi D-C, Lee B-J. Fractional Exhaled Nitric Oxide: Comparison Between Portable Devices and Correlation With Sputum Eosinophils. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:404-408.
 21. Song WJ, Kwon JW, Kim EJ, et al. Clinical application of exhaled nitric oxide measurements in a Korean population. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:3-13.
 22. Kim SH, Kim SH, Song WJ, et al. Allergists' Perceptions and Practices on the Management of Chronic Cough in Korea: A Questionnaire Survey. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:239-253.
 23. Plevkova J, Song WJ. Chronic cough in subjects with upper airway diseases - analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pac Allergy* 2013;3:127-135.
 24. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic Cough due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016.
 25. Jee YK, Joe HG. Treatment of Chronic Cough in Primary Care. *J Korean Acad Fam Med* 2004;25:441-6.
 26. Song W-J, Chang Y-S, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pacific Allergy* 2014;4:3-13.
 27. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-315.
 28. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583-1589.
 29. 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;149:639-648.
 30. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385:1198-1205.
 31. Vertigan AE, Gibson PG. The role of speech pathology in the management of patients with chronic refractory cough. *Lung* 2012;190:35-40.