

연수강좌 : 증례로 배우는 1차 진료

오래가는 기침

김도훈

고려의대



안 0 0 (F/65)

- 65세 여자 환자
- 최근 2개월여 전부터 계속되는 마른 기침을 주소로 내원
- 발열, 객담 등 다른 특이 호소 증상은 없음
- 복용 중 약물 :
고혈압약(ACE inhibitor), 고지혈증약(Statin 계열)
- 이 환자의 감별 진단으로 어떤 질환을 고려하시겠습니까?

ACE Inhibitor and cough

- 용량과 무관
- Risk Fc : 흡연, 동아시아 민족, 여성
- Bradykinin ↑, Cough Reflex sensitivity ↑

General features of ACE Inhibitor-induced cough

- It usually begins within one week of instituting therapy, but the onset can be delayed up to six months.
- It typically resolves within one to four days of discontinuing therapy, but can take up to four weeks.
- It generally recurs with rechallenge, either with the same or a different ACE inhibitor.
- It does not occur more frequently in asthmatics than in non-asthmatics.

Complication of Chronic cough

- Cough Syncope
- Arterial hypotension
- Gastroesophageal reflux
- Urinary incontinence
- Rib fracture
- Headache
- ... etc



Main Causes of Chronic cough

- ❑ UACS (formerly called PNDS)
- ❑ Asthma
- ❑ GERD
- ❑ UACS should be used instead of the term PNDS, because it is unclear whether the mechanism of cough is postnasal drip, direct irritation, or inflammation of the cough receptors in the upper airway
- ❑ Postinfectious cough, ACE inhibitor

Classification of prolonged cough by duration

Acute	3 주 미만 Ex) Common cold, allergic rhinitis, acute bronchitis etc.
Subacute	3 주 이상 8 주 미만 Ex) Postinfectious cough, asthma, subacute sinusitis etc.
Chronic	8 주 이상 Ex) PND, Asthma, GERD etc.

Dilemma I in chronic cough

- ❑ Different pattern of etiology according to race or nation
- ❑ Progressive change of the conception and terms for etiologic causes
- each country can adapt different guideline of chronic cough
- ❑ Possibility of mixed causes

만성 기침의 원인 질환 빈도는 국가나 민족에 따라 다를 수 있다!!

- ❑ Gastro-oesophageal reflux associated cough and postnasal drip induced cough, which are major causes of chronic cough in Western countries, are very rare in Japan
- ❑ Cough variant asthma and atopic cough are major causes of isolated chronic non-productive cough in Japan

Adapted from Thorax 2003;58:14-18

Cause of chronic cough in Japan

Table 1 Causes of chronic cough in 165 patients in whom diagnosis was achieved by sufficient diagnostic evaluation

	Single cause	Dual causes Primary	Secondary	Total	Total
Atopic cough					
Definite	25 (15.2%)	2	1	3 (1.8%)	28 (17.0%)
Probable	23 (13.9%)	3	5	8 (4.8%)	31 (18.8%)
Total	48 (29.1%)	5	6	11 (6.7%)	59 (35.8%)
Atypical cough					
Cough variant asthma					
Definite	16 (9.7%)	4	0	4 (2.4%)	20 (12.1%)
Probable	30 (18.2%)	3	2	5 (3.0%)	35 (21.2%)
Total	46 (27.9%)	7	2	9 (5.5%)	55 (33.3%)
Cough predominant asthma	14 (8.5%)	2	1	3 (1.8%)	17 (10.3%)
Total	60 (36.4%)	9	3	12 (7.3%)	72 (43.6%)
Stenocardial syndrome					
Definite	7 (4.2%)	2	4	6 (3.6%)	13 (7.9%)
Probable	21 (12.7%)	3	5	8 (4.8%)	29 (17.6%)
Total	28 (17.0%)	5	9	14 (8.5%)	42 (25.5%)
Gastroesophageal reflux					
Definite	1 (0.6%)	0	0	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Probable	2 (1.2%)	0	1	1 (0.6%)	3 (1.8%)
Total	3 (1.8%)	0	1	1 (0.6%)	4 (2.4%)
Other cause	7 (4.2%)	0	0	0 (0.0%)	7 (4.2%)
Total	146 (88.3%)	19	19	38 (23.3%)	184 (111.5%)

Adapted from Respirology 2005;10:201-207

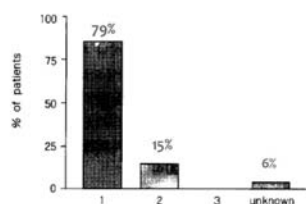
만성 기침의 원인(대한민국)

Rank	김경호·진병원 등(1997, n=46)	지영구·김유영 등(1998, n=105)	조재화·이종렬 등(1999, n=93)
1	PND(35%)	PND(39.7%)	PND(52%)
2	Unknown(26%)	Cough variant asthma(32.2%)	Bronchitis(16%)
3	Bronchitis(22%)	GERD(14.1%)	Asthma(11%)
4	Cough variant asthma(17%)	Bronchitis(5%)	Others(9%)
5		Unknown(5%)	PND+Asthma(8%)
6		miscellaneous(4%)	GERD(4%)

PND - Postnasal drip

GERD - Gastroesophageal reflux disease

만성 기침의 원인 - 한가지가 아닐 수 있다!



미국의 경우에도 만성
기침의 원인질환이
한가지가 아닌 경우가
18-62%까지 보고됨

Adapted from Chest 1998;114(suppl)
:133-81S

Fig. 1. Number of causes of chronic cough per patient.

Adapted from 천식 및 알레르기 1998;18(2):222-231

Clinical and Pathologic Features of Eosinophilic Bronchitis Compared With Classical Asthma and Cough-Variant Asthma

Features	Eosinophilic Bronchitis	Cough-Variant Asthma		
		Classic Asthma	Asthma	Atopic Cough
Symptoms	Cough, often associated with upper airway symptoms	Dyspnea, cough, wheeze	Isolated cough	Isolated cough
Atopy	Same as general population	Common	Common	Common
Airway hyperresponsiveness	Absent	Present	Present	Absent
Cough reflex hypersensitivity	Increased	Normal or increased	Normal or increased	Increased
Response to bronchodilator	Absent	Good	Good	Absent
Response to corticosteroids	Good	Good*	Good*	Good*
Sputum eosinophilia	Always	Usually	Usually	Usually
Bronchial biopsy eosinophilia	Very common	Common	Common	Common
Mast cells within airway smooth muscle bundles	No	Yes	Yes	Unknown

*When sputum eosinophilia are present.

Adapted from Chest. 2006 Jan;129(1 Suppl):116S-121S

Dilemma II in chronic cough

- Uncertainty and Complexity of clinical finding, such as symptoms, sign and laboratory test, suggestive of main etiologic cause

Silent disease can be a cause of chronic cough

- UACS - related to postnasal drip(PND) etc
- allergic, perennial nonallergic, vasomotor rhinitis; acute nasopharyngitis; sinusitis
- Symptoms : frequent nasal discharge, a sensation of liquid dripping into the back of the throat, and frequent throat clearing → a cobblestone appearance & the presence of secretions in the nasopharynx
- However, postnasal drip may also be "silent"
- GERD may also be "silent"
- "Silent PND" or "Silent GERD"

Diagnostic tests for D/Dx of chronic cough

Investigation	Comment
Bronchial provocation testing (methacholine, histamine)	A positive test supports a diagnosis of asthma but cough may be steroid responsive even if negative
→ To test bronchial hypersensitivity	May identify an eosinophilic bronchitis: indicated in patients with negative bronchial provocation test
→ D/Dx Eosinophilic Inflammation Vs Neutrophilic Inflammation	To assess acid reflux severity and any temporal association with cough: indicated for patients without reflux symptoms and pre fundoplication
Oesophageal manometry	Indicates oesophageal dysmotility
Sinus radiograph/CT scan sinuses	Indicated for patients with suggestive history but normal ENT examination

Asthma and cough variant asthma

- Bronchial hyperresponsiveness (or airway hyperreactivity) by bronchoprovocation test
- typically eosinophilic bronchitis
- pre- and post-bronchodilator spirometry – false positive rate : ~33 %
- methacholine challenge test - false positive rate : ~ 22%
- the best way to confirm asthma as a cause of cough is to demonstrate improvement in the cough with appropriate therapy for asthma (eg, one week of inhaled beta-agonist therapy)



Diagnostic tests for D/Dx of chronic cough

Cough reflex sensitivity test :

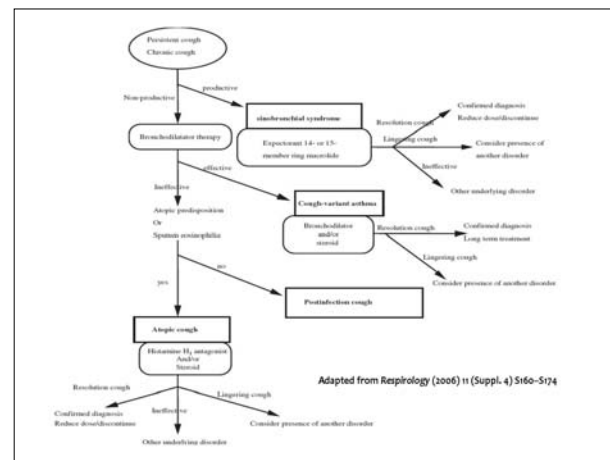
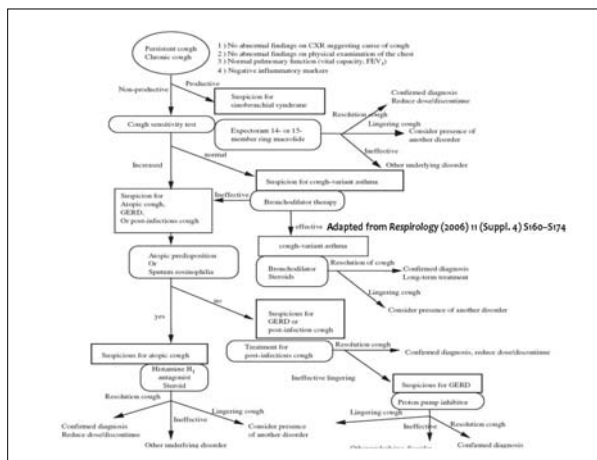
- 캡사이신을 10% ethanol에 10-2M에 되도록 녹여서 stock solution을 만들어 영하 20도에 저장하고 검사 당일 매번 생리식염수로 희석한 후 사용
- 2.5μM 농도부터 시작하여 3분 간격으로 농도를 2배씩 증가시키면서 500μM 농도까지 dosimeter를 통하여 각 농도마다 1회 흡입시킴
- 숨을 내쉬 상태에서 끝까지 흡입하도록 하고 흡입 후 1분간 관찰하면서 기침 횟수를 기록
- 흡입 후 기침이 5회 이상 유발되는 최저농도(<5 μM)
- Echocardiography
- Bronchoscopy
- ...etc

Clinical guideline

Extensive
Diagnostic
approach

VS

Therapeutic
Diagnosis
approach



D/Dx point of chronic cough in Hx & P/Ex

- The preceding upper respiratory infection Hx
- patient's description of his or her cough in terms of its character or timing
- the presence or absence of sputum production
- P/Ex :
 - Cobblestone appearance to the nasopharyngeal mucosa
 - Postnasal discharge
- Drug Hx : ACE inhibitor, B-blocker

원인 질환별 고찰



Postinfectious cough

- 상기도 감염 후 3주 이상 기침이 지속되면서 방사선 사진이 정상인 경우를 감염 후 기침이라고 흔히 분류
- 발병 기전 : 후비루, 일시적인 기도 과민성 등
- 수개월까지 지속 가능하나 대개 8주 이내에 자연적으로 호전
- Increase in frequency during outbreaks of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Bordetella pertussis*

Postinfectious cough

□ Management :

후비루 증상이 있거나 목의 가래를 자주 뱉어 낸다면
↓
1세대 항히스타민제 + 비충혈제거제
↓
증상 호전 없으면 부비동염 유무 확인
↓
부비동염이 아니라면 Ipratropium bromide 흡입치료 시도
↓
경우에 따라 스테로이드제제 단기 투여 후 치료 반응 관찰

백일해 (Whooping cough)

- 미국과 유럽에서 1990년대에 들어서 성인에서도 백일해가 유행
- 만성기침 환자의 20% 정도가 백일해를 앓는다는 보고도
 - 백신에 대한 면역성 저하
 - Vaccine-resistant strain
 - 민감도가 높은 PCR 검사법의 보급
- 대표 증상 ;
 - ① Paroxysmal cough (발작성 기침)
 - ② Whooping cough (쌽쌽거리는 기침)
 - ③ Post-tussive vomiting (기침과 동반된 구토)
- 치료 : Erythromycin or Macrolide or Sulfamethoxazole/trimethoprim

□ 국내보고 ;

102명의 만성기침 환자 중 3명에서 PCR(+)(2.7%)

(성인의 만성기침에 대한 감별진단으로서의 백일해. 감염과 화학요법 2004;36:331-34)

□ 국외보고 ; In Canada

Table 1. Adult and adolescent participants who met case definitions for laboratory confirmation or evidence of pertussis.

Case definition	Definition criteria*	No. of participants who met definition/no. tested	Prevalence, % (95% CI)	Mean age, years (range)
1	Culture positive for <i>Bordetella pertussis</i>	2/440	0.5 (0.1-1.8)	19.4 (12.5-24.1)
2	PCR positive for <i>B. pertussis</i>	3/314	1.0 (0.2-3.0)	24.3 (12.3-37.8)
3	4-Fold increase in antibody titer	7/393	1.8 (0.8-3.8)	28.1 (12.3-70.6)
4	Antibody titer >99.99 percentile for control subjects	36/440	8.3 (5.9-11.2)	36.5 (14.1-69.4)
5	Antibody titer >3 SDs greater than GMT for control subjects	84/440	19.1 (15.6-23.0)	39.3 (12.3-67.7)
Total for 1-4	—	44/442	10.0 (7.4-13.2)	35.3 (12.3-70.6)
Total for 1-5	—	88/442	19.9 (16.3-24.0)	38.3 (12.3-67.7)

NOTE. Includes all participants who provided ≥1 biological specimen. GMT, geometric mean titer.
* For full descriptions of the case definitions, see the Patients and Methods section.

Pertussis is a Frequent Cause of Prolonged Cough • CID 2001;32 (15 June)

스테로이드 반응성 만성 기침

Clinical and Pathologic Features of Eosinophilic Bronchitis Compared With Classical Asthma and Cough-Variant Asthma

Features	Eosinophilic Bronchitis	Classic Asthma	Cough-Variant	
			Asthma	Atopic Cough
Symptoms	Cough, often associated with upper airway symptoms	Dyspnea, cough, wheeze	Isolated cough	Isolated cough
Atopy	Same as general population	Common	Common	Common
Airway hyperresponsiveness	Absent	Present	Present	Absent
Cough reflex hypersensitivity	Increased	Normal or increased	Normal or increased	Increased
Response to bronchodilator	Absent	Good	Good	Absent
Response to corticosteroids	Good	Good*	Good*	Good*
Sputum eosinophilia	Always	Usually	Usually	Usually
Bronchial biopsy eosinophilia	Very common	Common	Common	Common
Mast cells within airway smooth muscle bundles	No	Yes	Yes	Unknown

*When sputum eosinophilia are present.

Adapted from Chest. 2006 Jan;129(1 Suppl):116S-121S



Cough variant asthma

- 천명, 호흡곤란 없이 기침으로 발현하는 전식
- 폐기능이 정상이고 기류 폐쇄의 변이성이 없으나, 기관지 유발 검사가 기류폐쇄가 관찰되는 것으로 진단
- 대부분 건성이며 발작적이며, 대개 같은 시간대에 발생
- Pitfall : 상기도 감염 후 수개월까지도 기관지 유발 검사가 양성으로 나올 수 있으며, 기도 증상이 전혀 없는 위식도 역류 환자에서도 양성을 보일 수 있어서 위양성률이 20~30%
- 기침형 전식으로 진단 받은 환자의 약 30%는 결국 천명이 발생하고 지속적인 치료가 요구되는 전형적인 전식으로 이행

Eosinophilic bronchitis

- Gibson 등이 1989년 만성기침 원인질환으로 보고
- 객담의 호산구가 편평상피세포 제외 세포들 중에서 3% 이상이지만, 기관지 과민성이 없고(PC_{20} methacoline > 8mg/mL), 기류 폐쇄의 변이성이 없어 Asthma or Cough variant asthma와 구별
- 이 등의 국내 연구(1999) 에서 원인을 알 수 없는 만성기침 환자 중 Bronchoscopic Bx를 통해 호산구성 기관지염으로 진단된 경우가 54%로 매우 높게 보고된 바 있어 메타콜린 유발 검사에서 음성인 경우 유도 객담을 이용한 호산구 분획검사 시행을 고려
- 주 등의 연구(2001) 도 만성기침 환자 중 호산구성 기관지염 빈도가 12%로 보고
- 흡입형 스테로이드에 좋은 반응
- EB의 임상상, 예후적 중요성에 대해 연구가 필요

1) 김택 및 오준기 집권 1999;46(3):373-83
2) 대한비염학회지 2001;28:77-84

호산구성 기관지염 환자의 임상적 경과

- 박 등의 국내 연구(2003):
- * 36명의 호산구성 기관지염 환자를 4년간 추적 관찰
- * 5명(14%)의 환자가 재발성 심화를 보임
- * 객담내 호산구 분율이 높을수록 재발 가능성이 높음
- * 재발 환자 중 2명에서 FEV₁의 악화소견
- * 최종 한 명의 환자에서 기관지 전식 발현
- * EB의 반복적 발생은 전식 또는 만성 기류폐쇄 발생의 위험을 시사

전식 및 알레르기 2003;23:740-748

Atopic Cough

- In 1989, Dr. Fujimura
- **Atopy predisposition :**
Total IgE, specific IgE, positive skin test, Eosinophilia, specific allergic dz

Table 2.7 Diagnostic criteria for atopic cough (must fulfil all criteria 1-8)

1. Dry cough for at least 8 weeks without wheezing or dyspnoea
2. One or more findings suggesting an atopic predisposition¹ or induced sputum eosinophilia
3. No airway reversibility²
4. Normal airway responsiveness
5. Increased cough sensitivity
6. No response to bronchodilator therapy
7. No abnormal findings on CXR
8. Normal pulmonary function

Atopic Cough

- Bronchodilator - 효과 없음
- **Histamine H₁ antagonist** (ex azelastine HCl(azeptin), cetirizine(Zyrtec), fexofenadine HCl(Allegra))는 효과적 일 수도 (Efficacy rate 60%)
- For complete relief of cough, **inhaled steroid**
- If severe cough makes treatment with inhaled steroids difficult, **oral steroid** (Pred 20~30mg/d for 1~2wks)
- Dr. Fujimura는 2007년 논문에서 Atopic cough와 cough variant asthma 두 환자군의 추적 관찰 결과 전형적인 전식 발생률에 명확한 차이가 있으며, 지속적인 흡입 스테로이드 치료가 Cough variant asthma 환자에서 전형적 전식으로의 이행을 줄여줄 수 있다고 보고

Adapted from Thorax 2003;58:14-18

Other issues...

- GERD
- LPR (Laryngopharyngeal reflux)

....Etc

Gastroesophageal Reflux

- ❑ 역류로 인두하부나 후두부가 자극되거나, 하기도로의 미세 흡인 또는 위산이 식도 원위부 기침 반사의 구심성 경로를 자극하여 기침 발생
- ❑ 야간에 누웠을 때 기침이 나오거나 숨이 막히는 느낌, Throat clearing, 객담이 끓는 느낌, 연하곤란, 목소리 변성, 식도에 음식이 붙은 느낌, 인후두부 통증 호소 가능
- ❑ 위식도 역류에 의한 만성기침 환자의 약 75%가 위장관 등의 증상 없이 기침만을 호소한다는 보고도
- ❑ 확실한 진단을 위해서는 24시간 식도 pH 측정이 필요하지만 시행이 간단하지 않아 쉽게 이용하기 어려움
- ❑ 기침에 의해서도 **이차적으로 위산 역류가 발생**, 검사 특이도 66%
- ❑ 적극적인 치료 후에 기침이 좋아지는 것을 확인하여 확진하기도
- ❑ **치료에 대한 반응은 8주에서 12주로 늦어**
- ❑ 치료에 대한 반응은 전형적인 위식도 역류 증상을 보이는 경우와 식도 외 증상(ex. 만성기침)을 보이는 경우에서 차이를 보임

Gastroesophageal Reflux

- ❑ **치료 반응을 빨리 확인하기 위해서는 고용량 PPI를 사용해야 가능**
- ❑ 일반적으로 **PPI를 고용량으로 최소 2개월 간** 사용하여 반응 여부를 판단하는 것을 권장
- ❑ 기침 자체가 위식도 역류를 유발하고 증상을 악화시키기 때문에 다른 동반 질환을 찾는 노력을 기울여야

Gastroesophageal Reflux

- ❑ 후비루 증후군과 부비동염, 기관지 천식 진단이 배제된 만성 기침 환자 40명에게 8주간 PPI 투여 후 치료 반응 분석

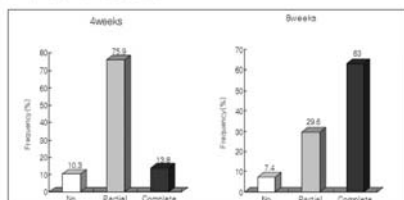


Figure 2. Response of proton pump inhibitors treatment at 4 weeks and 8 weeks.

결핵 및 호흡기 질환 2006;60:137-142