

만성 특발성 기침에 대한 흡입 스테로이드의 치료 효과

¹한림대학교 의과대학 내과학교실, ²한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과, ³한강성심병원 호흡기-알레르기내과
한보람^{1,2}, 장승훈^{1,2}, 김유진^{1,2}, 박성훈^{1,2}, 황용일^{1,2}, 김동규^{1,2}, 김철홍^{1,3}, 현인규^{1,3}, 정기석^{1,2}

The Efficacy of Inhaled Corticosteroid on Chronic Idiopathic Cough

Boram Han, M.D.^{1,2}, Seung Hun Jang, M.D.^{1,2}, Yu Jin Kim, M.D.^{1,2}, Sunghoon Park, M.D.^{1,2}, Yong Il Hwang, M.D.^{1,2}, Dong-Gyu Kim, M.D.^{1,2}, Cheol-Hong Kim, M.D.^{1,3}, In-Gyu Hyun, M.D.^{1,3}, Ki-Suck Jung, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, ²Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, ³Hangang Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Background: The discomfort caused by chronic cough, that is persistent for more than 3 weeks, causes a number of patients to seek medical attention. However, the underlying disorder often remains undetermined despite thorough examinations, and is considered to be idiopathic. This study compared the efficacy of inhaled corticosteroid with conventional cough suppressants on chronic idiopathic cough.

Methods: Eligible patients with chronic idiopathic cough were randomly assigned to either the inhaled fluticasone group or the codeine plus levodropropizine oral administration group. The subjects in each group took their planned medication for 2 weeks. After the trial, comparative analyses of outcomes were performed in terms of the remnant cough (%) at the end of treatment, drug compliance, and adverse drug events.

Results: Seventy-seven patients were enrolled in this randomized trial; 38 to the inhaled fluticasone group and 39 to the codeine plus levodropropizine group. The remnant cough was $41.0 \pm 35.8\%$ in the inhaled fluticasone group, and $32.4 \pm 32.0\%$ in the codeine+levodropropizine group ($p=0.288$). Drug compliance was $95.4 \pm 7.4\%$ and $81.8 \pm 18.6\%$ in the inhaled fluticasone and the codeine+levodropropizine group, respectively ($p<0.001$). Nine patients had adverse drug events in the codeine+levodropropizine group compared to one in the inhaled fluticasone group ($p<0.001$).

Conclusion: Short-term inhaled corticosteroid is not inferior to conventional antitussive agents in controlling chronic idiopathic cough without significant adverse events.

Key Words: Cough; Antitussive Agents; Corticosteroid

서 론

기침은 임상에서 흔히 접하는 증상 중의 하나로서^{1,2}, 3주 이상 지속된 만성 기침의 경우 유병률이 3~40%까지 보고되고 있다^{2,3}. 만성 기침은 삶의 질을 저하시킬 뿐 아

니라^{4,5}, 특정 호흡기 질환과 관련된 증상의 하나로 나타날 수 있기 때문에 이에 맞는 적절한 치료가 필요하다⁶. 기침의 원인을 찾기 위해서 일반적으로 병력 청취, 신체 검진, 흉부 및 부비동 방사선 촬영, 폐기능 검사 및 기관지 유발 검사, 유도 객담 내 염증 세포 분율 검사 등을 시행하며, 흉부 전산화 단층 촬영이나 기관지 내시경 검사는 만성 기침의 원인을 밝히는 데에 큰 도움을 주지 못하는 것으로 알려져 있다. 선행 연구에 따르면 계통적 접근을 통해 만성 기침의 원인을 78~100%까지 찾아낼 수 있으며⁷⁻¹⁴, 천식, 상기도 기침 증후군, 위식도 역류가 비흡연자 만성 기침의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다^{7-9,11,13,14}. 기침 원인에 대한 최종 진단은 특정 진단을 의심하고 그에 맞는 치

Address for correspondence: **Seung Hun Jang, M.D.**
Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred
Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 896,
Pyeongang-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Phone: 82-31-380-3718, Fax: 82-31-381-3973
E-mail: chestor@hallym.or.kr

Received: Aug. 24, 2009

Accepted: Sep. 24, 2009

료에 의해 기침이 소실될 때 확진할 수 있다. 그러나 일부 환자에서는 다양하고 체계적인 검사를 통해서도 기침의 원인이 밝혀지지 않는데, 이런 경우 만성 특발성 기침으로 분류된다.

천식, 상기도 기침 증후군, 위식도 역류, 호산구성 기관지염 및 안지오텐신 전환 효소 억제제에 의한 기침의 경우, 기도 염증이 동반된다고 보고되고 있으며^{12,15}, 몇 가지 연구에서는 원인이 밝혀지지 않은 만성 기침 환자의 기도에서도 조직학적 염증이 존재한다고 보고한 바 있다¹⁶⁻¹⁹. 임상에서 만성 특발성 기침 치료로 비특이적 소염제인 스테로이드를 경험적으로 투여하기도 하는데, 선행 연구에서는 흡입용 스테로이드가 기침 감소에 유의한 효과를 보인다고 보고하였다^{19,22}. 일반적으로 만성 특발성 기침에 대해서는 의사의 판단에 따라 진해제 등의 대증적 치료가 주축을 이룬다²³. 만성 특발성 기침에서도 비특이적인 기관지 염증이 관찰된다면, 스테로이드를 사용하여 기도 염증을 줄임으로써 기침 경감 효과를 얻을 수 있을 것이며, 앞서 기술한 만성 특발성 기침에서의 스테로이드 효과가 그 증거가 될 수 있겠다.

조사한 바에 의하면 아직까지 만성 특발성 기침 치료에 있어서 흡입 스테로이드와 기존 진해제의 효과를 비교한 연구가 없었다. 따라서 이 연구는 만성 특발성 기침에서 이들 약제의 효과를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

3주 이상 지속된 기침을 주소로 한림대학교성심병원 호흡기알레르기 내과를 방문한 환자들을 대상으로 복용 약제를 포함한 자세한 병력 청취와 신체 검진을 비롯하여 흉부 및 부비동 단순 방사선 촬영, 유도 객담 내 염증 세포 분율, 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발 검사를 기본 선별 검사로 시행하였다. 18세 이상, 정상 방사선 소견 및 정상 폐기능을 보이고 메타콜린 기관지 유발 검사에서 기도 과민 반응이 없으며, 비흡연자, 이전에 천명음을 경험하지 않았던 자, 유도 객담 내 호산구 분율이 1% 이하인 자들을 연구 대상으로 하였다. 비흡연자는 평생 100개비 미만의 흡연으로 정의하였다. 제외기준으로는 천식의 병력, 천명음을 경험하였거나 청진 시 천명음이 확인된 경우, 위-식도 역류의 주관적 증상이 있거나, 발열이나 인후통, 화농성 비루와 같은 호흡기 감염 증상이 최근 8주 내 있었던 경우, 안지오텐신 전환 효소 억제제를 복용하는

경우, 기침에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제 또는 진해제를 검사 시작 3일 이내에 복용한 경우로 하였다.

2. 메타콜린 기관지 유발검사

본 검사 전에 히스타민을 이용한 피부 단자 시험을 통해 항히스타민에 노출되었던 자를 배제하였으며, 메타콜린 기관지 유발검사는 선량계를 이용한 5회 폐활량 흡입법으로 시행하였다²⁴. 기본 폐기능 검사를 실시한 후에 0.625, 1.25, 2.5, 12.5, 25 mg/mL로 농축한 메타콜린 분무액을 압축기(Pulmo-Aide 5650D; DeViblliss Health Care, Somerset, PA, USA)와 연무기(DeViblliss 646; DeViblliss Health Care)를 이용해 흡입하였다. 대상자들은 KoKo-MSM analog micro-dosimeter (nSpire Health Inc., Louisville, CO, USA)로 정량화한 메타콜린을 천천히 5초간 흡입한 후 그대로 5초간 숨을 멈추는 방식을 5회 반복하였으며, 흡입 30초, 90초 후에 각각 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume at one second, FEV₁)을 측정해 가장 높은 측정값을 분석 자료로 이용하였다. 메타콜린 유발검사는 FEV₁이 기저치의 20% 이상 감소하거나 마지막 농도인 25 mg/mL에 도달하였을 때 중단하였다. FEV₁이 20% 감소하는 메타콜린의 농도(PC₂₀)가 25 mg/mL 이하일 경우 기도 과민성이 있다고 평가하였다.

3. 유도 객담 내의 세포 수 측정

기저 FEV₁을 측정한 후 대상자들의 입을 물로 행구고 마른 거즈로 닦도록 하였다. 4.5% 고장성 식염수 분무액 15 mL를 5분간 흡입한 후 다시 물로 입을 행구고 50 mL falcon tube에 객담을 배출하도록 하였다. 이와 같은 과정을 3~4회 반복하여 모은 객담을 동량의 0.15% dithiothreitol과 섞어 인산완충식염수에서 30분간 용해하고 100 μm 여과기를 통해 여과한 후 4°C 온도에서 5분간 2,000 rpm으로 원심분리 하였다. 부유 물질을 조심스럽게 제거하고 인산완충식염수로 재부유한 후, cytopsin을 이용하여 슬라이드를 제작하고 Wright 염색 처리하여 300개 이상의 비편평 세포를 세는 중에 탐식구, 호중구, 림프구 및 호산구 세포 분율을 조사하였다.

4. 연구 설계

연구 선택 기준을 만족하는 대상자들을 성별로 층화한 후 fluticasone propionate (FLT) 흡입군과 codeine phosphate (CD)+levodropropizine (LDP) 경구 복용군으로 무작위 배정하였다. 치료를 시작하기 전 두 군은 기침의

빈도와 강도 및 양상, 동반 증상을 묻는 설문지를 작성하였다. 기침의 빈도는 하루 중 드물게 기침을 하는 경우, 매일 하지만 매시간은 아닌 경우, 매시간 하는 경우, 거의 하루 종일 하는 경우로 구분하여 각각 1점에서 4점까지 부여하였으며, 기침의 강도는 일상생활에 지장이 없는 경우, 약간의 지장이 있는 경우, 상당한 지장이 있는 경우, 기침 때문에 일하기 힘든 경우로 나누어 1점에서 4점까지 부여하였다. FLT군은 fluticasone propionate 250 μ g을 디스크스형 흡입기로 하루 두 차례 흡입하고, CD/LDP군은 codeine 20 mg과 levodropropizine 60 mg을 하루 세 차례 복용하도록 하였다. 투약은 대조 위약군이 없는 개방형 연구 형식으로 진행되었으며 검사 기간 동안 호흡기 증상에 영향을 미칠 수 있는 기타 모든 약제들은 금지하였다. 2주간의 치료 후 잔여 기침 분율, 투약 순응도, 약물 유해 반응을 조사하였다. 정해진 때에 진료를 하지 못한 경우에는 전화 조사를 통해 결과를 확인하였다. 잔여 기침 분율(%)은 치료 전 기침 정도를 100%로 하여 치료 후의 상대적인 값을 0~100%로 측정하였다.

1차 결과 변수는 각 군의 잔여 기침 분율로 하였으며, 2차 결과 변수는 치료 종결 시점에 잔여 기침 분율이 50% 이하가 되는 자들로 정의한 치료 반응군의 비율과 각 군의 약물 유해 반응들로 하였다. 투약 순응도는 처음 예정되었던 용량에 대한 실제 복용한 용량의 비율로 계산하였다. 양 군 간 잔여 기침 분율의 차이가 20 이상일 때 의미 있다고 하였고, 각 군의 대상자 수는 잔여 기침 분율의 표준편차를 30, 예상 탈락자 비율을 5%, α -error를 0.05, 검정력을 80%로 하여 계산하였고, 신뢰성을 갖는 차이를 입증하기 위해서는 각 군당 38명의 대상자가 필요하였다. 본 연구는 한림대학교성심병원 기관윤리위원회의 승인을 받았으며, 모든 피험자들로부터 동의서를 받았다.

5. 통계 분석

각 군간 기본 특성들의 차이는 연속형 자료는 t-test를, 범주형 자료는 chi-square test를 사용하여 분석하였으며, 분석 대상자 수가 30명 미만인 경우에는 Mann-Whitney U test 또는 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. 연령과 기침 유병 기간의 중앙값은 Kaplan-Meier method를 이용해 계산, log-rank test를 통해 비교하였다. 각 군의 유해 반응을 열거하고 그 빈도를 기술하였다. Intention-to-treat analysis 원칙에 따라 추적 관찰에 실패하여 잔여 기침 분율에 대한 어떠한 자료도 수집되지 못한 경우를 제외한 모든 피험자를 대상으로 분석하였으며, p-value < 0.05

(양측검정)일 때 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 대상자 특성

2004년 11월부터 2007년 7월까지 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기 내과를 방문한 만성 기침 환자들을 대상으로 앞서 기술한 인정 기준을 만족하는 총 77명의 환자에서 CD/LDP군에 39명, FLT군에 38명을 성별 층화하여 무작위 배정하였다. 임상 시험 기간 중에 CD/LDP군에서 2명의 추적 관찰 실패와 2명의 시험 중단(약물 부작용 1명, 호흡기 감염 1명)이 발생하여 모두 35명이 시험을 완료하였으며, FLT군에서는 3명의 추적 관찰 실패, 1명의 시험 중단(시험 기간 중 금지 약물 임의 복용)으로 모두 34명이 시험을 완료하였다(Figure 1). 각 군별 대상자들의 기본 특성을 Table 1에 기술하였다. CD/LDP군과 FLT군의 중앙 연령(범위)은 각각 36세(23~59세), 36세(18~74세)였으며(p=0.529), 남 : 녀 성비는 두 군 모두 약 1 : 3.5였다. 기침 유병 기간의 중앙값은 CD/LDP군에서 8주(95% 신뢰 구간, 6~10주), FLT군에서 10주(95% 신뢰 구간, 8~12주)를 보였다(p=0.824). 임상 시험 전 기침의 빈도와 강도, 기본 폐기능 검사 결과, 객담 내 염증 세포 분율, 비염 증상, 만성 기침 또는 알레르기의 과거력, 만성 기침의 가족력 모두 두 군 간 유의한 차이가 없었다.

2. 치료 효과

2주간의 치료를 마친 후 측정된 잔여 기침 분율은 CD/LDP군에서 32.4±32.0%, FLT군에서 41.0±35.8%였다

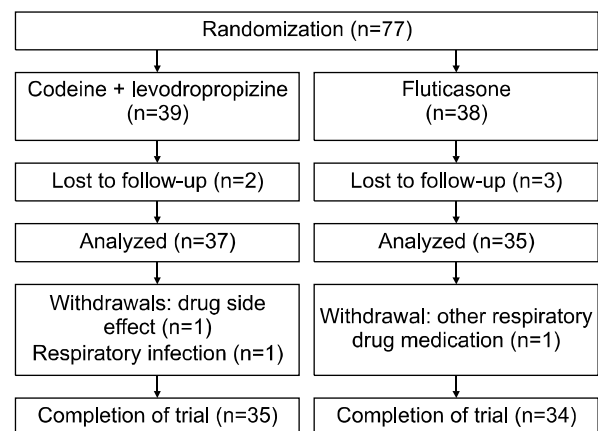


Figure 1. Trial profile.

Table 1. Baseline patient characteristics

	Codeine+Levodropropizine	Fluticasone	p-value
Case, n	39	38	
Median age, yr (range)	36 (23~59)	36 (18~74)	0,529
Gender, male : female	1 : 3,6	1 : 3,4	0,900
Median duration of cough, wk (range)	8 (3~1,040)	10 (3~520)	0,824
3~8 wk, n (%)	21 (53,8%)	16 (42,1%)	
9~12 wk, n (%)	9 (23,1%)	9 (23,7%)	
≥ 13 wk, n (%)	9 (23,1%)	13 (34,2%)	
Grade of cough frequency (grade 1~4)	2,7±0,9	2,6±0,8	0,551
Grade of cough severity (grade 1~4)	2,0±0,8	2,1±0,8	0,865
Lung function			
FEV ₁ , % predicted	108,8±11,4	108,4±15,1	0,882
FEV ₁ /FVC, %	86,4±6,0	85,6±5,8	0,216
Differential cell count in induced sputum			
Macrophages, %	51,0±35,7%	50,4±38,1%	0,951
Lymphocytes, %	3,9±4,3%	3,2±3,0%	0,472
Neutrophils, %	44,8±33,6%	46,0±36,1%	0,899
Rhinitis*, n (%)	10 (25,6%)	12 (31,6%)	0,495
Previous history of allergy, n (%)	14 (35,8%)	13 (34,2%)	0,286
Previous history of chronic cough, n (%)	26 (66,7%)	21 (55,3%)	0,192
Family history of chronic cough, n (%)	11 (28,2%)	11 (28,9%)	0,709

Data are presented as mean±SD if they are not indicated.

*Rhinitis was defined when more than two symptoms of rhinorrhea, sneezing, nasal stuffiness, and itching sense were present at the time of enrollment.

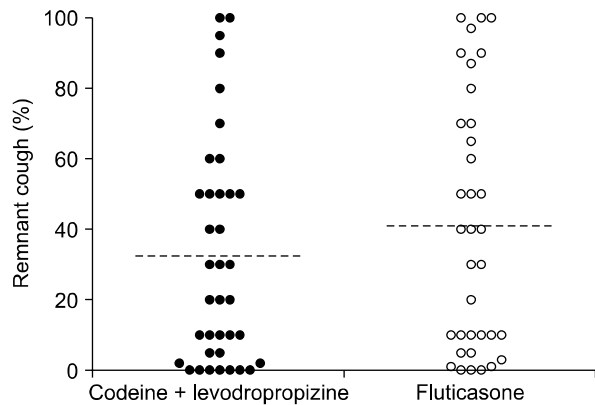


Figure 2. Remnant cough after two-week treatment. Remnant cough (% baseline) were 32,4±32,0% in the codeine+levodropropizine group and 41,0±35,8% in the fluticasone group (p=0,288). Dashed lines represent the mean.

(p=0,288) (Figure 2). 치료 반응군(잔여 기침 분율 ≤50% 인 자)의 비율은 CD/LDP군에서 74,4%, FLT군에서 60,5% 였다(p=0,432). 투약 순응도는 CD/LDP군에서 81,8±18,6%, FLT군에서 95,4±7,4%으로 유의한 차이가 있었는

데(p<0,001), 투약 순응도가 치료 효과에 영향을 주었는 지를 확인하기 위해 투약 순응도를 치료 반응 상태에 따라 구분하여 재분석하였다. 먼저 CD/LDP군 중 치료 반응군의 투약 순응도는 80,2±20,3%, 비반응군의 투약 순응도는 87,7±9,7%로 나타났으며(p=0,323), FLT군 내 치료 반응군과 비반응군의 투약 순응도는 각각 96,0±6,2%, 94,3±9,6%로 나타났다(p=0,547). 이를 통해 두 군 모두에서 투약 순응도가 치료 효과에 미치는 영향이 그다지 크지 않다는 것을 확인할 수 있었다. 단지 CD/LDP군에서 상대적으로 낮은 투약 순응도를 보이는 것은 약제 복용의 번거로움이나 약물 유해 반응에 대한 우려 때문일 것으로 추측된다.

3. 임상적 요인들과 치료 효과와의 관계

치료 효과에 영향을 줄 수 있다고 예상되는 여러 임상 요인들을 분석해 보았으나 단지 한 가지 요인만이 치료 효과와 관련이 있는 것으로 나타났다. 담배연기에 의해 기침이 악화되는 경우에는 진해제가 fluticasone보다 치료 효과가 좋았다(Table 2). 이를 통해 대부분의 임상적 요소 들은 보다 우수한 치료 효과를 위한 약제를 선택하는 데

Table 2. Clinical factors and remnant cough in each group

			Remnant cough (%)			
			Codeine + Levodropropizine	Fluticasone	p-value	
Duration of cough	3~8 wk		29.1±32.1	33.6±30.9	0.589	
	9~12 wk		21.9±23.0	40.7±40.9	0.422	
	≥13 wk		50.0±35.7	49.6±39.2	1.000	
	p-value		0.154	0.437		
History of chronic cough	Present		30.2±31.9	42.9±32.6	0.159	
	Absent		37.1±33.2	38.9±39.9	0.982	
	p-value		0.514	0.608		
History of allergy	Present		35.6±32.8	51.4±44.7	0.421	
	Absent		31.4±32.3	39.2±34.7	0.386	
	p-value		0.789	0.394		
Aggravating factor of cough	Cold air	Yes	32.6±33.4	41.3±37.1	0.329	
		No	31.4±39.6	39.6±32.9	0.746	
		p-value	0.984	0.709		
	Dry air	Yes	35.5±33.2	52.8±38.1	0.152	
		No	29.1±31.4	29.8±30.5	0.774	
		p-value	0.501	0.059		
	Talking	Yes	40.5±34.8	45.5±35.2	0.648	
		No	25.5±28.5	34.1±36.9	0.526	
		p-value	0.177	0.311		
	Dust	Yes	34.4±34.6	44.2±34.7	0.252	
		No	27.6±25.7	32.8±39.0	0.859	
		p-value	0.676	0.248		
	Irritant odor	Yes	38.8±39.7	47.5±45.0	0.554	
		No	31.6±31.6	40.1±35.3	0.315	
		p-value	0.640	0.549		
	Smoke	Yes	29.0±31.6	50.3±34.1	0.031	
		No	39.6±33.1	29.9±35.7	0.424	
		p-value	0.327	0.063		
	Exercise	Yes	56.2±44.7	40.0±20.0	0.604	
		No	27.8±27.6	41.1±37.2	0.169	
		p-value	0.115	0.813		
	Diurnal variation	Present		29.2±30.8	42.1±38.8	0.325
		Absent		39.9±35.1	37.8±26.8	0.818
		p-value		0.472	0.955	
Seasonal variation	Present		36.3±34.9	41.8±37.7	0.615	
	Absent		23.2±22.8	36.0±24.1	0.253	
	p-value		0.340	0.943		
Familial history of chronic cough	Present		33.6±40.4	44.8±43.1	0.731	
	Absent		31.9±28.7	39.7±33.8	0.367	
	p-value		0.894	0.970		
Rhinitis	Present		35.5±27.9	47.3±35.1	0.443	
	Absent		31.3±33.8	37.7±36.5	0.531	
	p-value		0.480	0.236		

도움을 주지 못하였음을 알 수 있었다.

4. 약물 유해 반응

시험 중 발견된 약물 유해 반응은 Table 3과 같다. 유해

반응의 종류는 두 군에서 매우 다른 양상으로 나타났다. CD/LDP군의 피험자 한 명만이 중등도의 어지러움으로 시험을 중단하였으며, 유해 반응을 보였던 피험자들은 특별한 치료 없이 모두 자연히 회복되었다. CD/LDP군에서

Table 3. Summary of adverse events

Adverse events	Codeine+Levodropropizine (n=37)	Fluticasone (n=35)
Epigastric pain, n (%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)
Dizziness, n (%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)
Drowsiness, n (%)	3 (8.1%)	0 (0.0%)
Headache, n (%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)
Nausea, n (%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)
Hoarseness, n (%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Respiratory infection, n (%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)
Total, n (%)	9 (24.3%)*	1 (2.9%)

*One patient simultaneously had drowsiness and headache.

는 모두 9명(24.3%)의 피험자가, FLT군에서는 1명(2.9%)의 피험자가 유해 반응을 보였다($p < 0.001$).

고 찰

만성 기침의 원인을 파악하기 위해서는 체계적인 계통적 접근과, 의심되는 원인에 대한 특이적 치료에 대한 반응 평가가 필요하다. 계통적 접근의 흐름은 진료 지침마다 차이가 있지만 공통적으로 권고하는 내용은 폐실질 질환 유무를 확인하고 안지오텐신 전환 효소 억제제와 같이 잘 알려져 있는 원인을 고려할 것, 그리고 만성 기침의 가장 흔한 원인으로 알려져 있는 상기도 기침 증후군, 천식, 위-식도 역류 질환을 확인하는 것이다. Irwin 등⁷이 만성 기침의 원인을 찾기 위해 해부학적 접근 방법을 제안한 이래로 많은 수의 유사한 연구가 시행되었고 상당히 높은 진단과 치료 성공률을 보여주었다⁷⁻¹⁶. 그러나 이러한 진단적 접근과 경험적 치료에도 불구하고 약 30%에 이르는 상당수의 기침에서 원인이 밝혀지지 않고 있으며, 최근 연구에서 원인 불명의 만성 기침이 증가하고 있다고 보고하였다²⁵. 만성 특발성 기침은 다양한 병리 기전들과 연관되어 있어 그 원인은 고가의 다양한 검사를 통해서도 분명히 밝히기 어렵다. 더욱이 흉부 및 부비동 단순 방사선 촬영이나 기본 폐기능 검사와는 달리 메타콜린 기관지 유발 검사나 유도 객담 내 세포 분을 측정, 흉부 전산화 단층 촬영, 기관지 내시경 등은 전문화된 의료 기관이 아니면 쉽게 시행할 수 없기 때문에 임상에서는 종종 만성 특발성 기침의 대증적 치료로 비특이적인 진해제를 처방하게 된다²³.

수 십 년간 기침의 기전에 대한 많은 연구 결과가 보고되었으며, 그 중 몇몇 연구에서는 특발성을 포함한 여러 원인의 만성 기침이 기도 염증과 관련 있다고 보고하였다.

이러한 증거는 만성 기침 환자의 기관지 조직 검사 또는 기관지 분비물에서 염증 매개 물질의 농도 증가 등을 통해서 증명되었다¹⁶⁻¹⁹. 스테로이드는 비특이적 소염제로 여러 염증성 질환의 치료 목적으로 폭넓게 사용되고 있는데, 염증 세포들이 주로 림프구와 호산구로 구성되어 있다면 스테로이드의 항염증 효과는 더욱 커질 것이다. 스테로이드는 만성 기침에서 가끔 사용되어 왔으며, 만성 기침에서 스테로이드의 치료 효과는 몇몇 연구에서 입증된 바 있다^{20,22}. 그러나 만성 특발성 기침에서 기존 진해제와 비교하여 스테로이드의 치료 효과가 어느 정도인지는 알 수 없었다. 기도 염증이 만성 특발성 기침 원인의 일부를 차지한다면, 스테로이드는 기도 염증을 치료함으로써 기침을 호전시키는 합당한 치료제가 될 수 있을 것이다.

따라서 본 연구는 흡입용 스테로이드인 fluticasone과 비특이적인 진해제의 진해 효과를 비교한 점에서 특이하다고 할 수 있을 것이다. 만성 특발성 기침은 여러 종류의 치료에도 쉽게 호전되지 않는 경향을 보이기 때문에, 진해제군의 환자에게는 기침의 표준 치료제라 할 수 있는 강력한 중추성 진해제인 codeine에 말초성 진해제인 levodropropizine을 추가하였다. 본 연구 결과에서 중등도 용량의 흡입용 fluticasone이 매우 강력한 조합의 진해제에 비해 만성 특발성 기침을 조절하는데 다소 효과가 떨어지는 것처럼 보이나 그 차이는 통계적으로 의미 있는 정도가 아니었다. 특히 본 연구에서 PC₂₀ 25 이상, 객담 내 호산구 비율 1% 이하로 일반적인 천식 환자를 배제하는 경우보다 엄격한 기준을 사용하였는데, 이는 경미한 기관지 천식, 호산구성 기관지염, 기관지 과민증 등을 모두 배제함으로써 보다 만성 특발성 기침 환자에 적합한 대상자들을 선정하여 흡입 스테로이드 효과가 과장되게 나타나는 것을 방지하였다. 본 연구 결과는 스테로이드 반응성 기도 염증이 만성 특발성 기침 병인의 일부일 것이라는 사실을 시사하고 있으며, 흡입용 fluticasone은 투약 순응도나 약물 유해 반응 측면에서 본다면 오히려 일부 환자들에게는 더욱 유용할 것이다.

따라서 치료 효과, 복약의 편의성, 약제 부작용 등을 모두 고려하여 흡입용 fluticasone은 만성 특발성 기침 치료의 하나로 고려될 수 있을 것이다. 담배연기에 의해 악화되는 기침 외에는 흡입 스테로이드와 진해제의 유효성이 대비되는 다른 임상적 요소를 확인할 수 없었기 때문에, 치료해 보지 않은 상태에서는 스테로이드 치료 대상 환자를 선별하기 어려우나, 여러 가지 약물로 경험적 치료를 하면서 스테로이드 반응군을 찾을 수 있을 것으로 생각된

다. 이러한 접근법은 만성 기침 환자들의 상당수에서 이 후에도 만성 기침이 재발되는 경향이 있기 때문에 향후에도 사용될 수 있는 적절한 약물을 찾는다는 면에서 유용할 것으로 생각된다.

본 연구의 단점은 위약 대조군 없이 진행되었기 때문에 비록 짧은 기간이었으나 상당수의 기침이 치료하지 않아도 저절로 좋아지면서 일부는 약물에 의한 치료 반응군으로 평가됐을 가능성도 있을 것이다. 그러나 흡입용 스테로이드와 진해제는 이미 특발성 기침에서도 그 효과가 인정되고 있고, 본 연구 진행기관이 3차 의료기관으로서 1, 2차 의료기관으로부터 전원된 환자들이 많기 때문에 임상 시험용 위약 대조군을 설정하는 것은 기관윤리위원회 승인에 장애가 될 수 있었다. 또한 맹검법을 사용하지 않은 개방 형태의 연구로서의 한계점을 가진다. 그리고 환자를 선별하는 과정에서 환자의 주관적 위-식도 역류 증상만으로 이에 의한 기침 환자가 배제되었다고 하기는 어려울 것이나, 위-식도 역류에 의한 기침을 배제하는 절대적 진단법이 없다는 제한점이 있는데다 국내에서 위-식도 역류에 의한 기침이 전체 만성 기침에서 차지하는 비율이 10% 이하로 서구 사회에 비하면 매우 적으므로 이러한 환자들이 섞여 있을 가능성은 높지 않다. 본 연구에서 임상 시험 양 군의 의미 있는 잔여 기침 분율의 차이를 20으로 설정하였는데, 이는 이견이 있을 수 있는 연구자들의 주관적 결정이다. 이 차이를 더 작게 설정했을 경우에 요구되는 임상 시험 대상 환자는 증가하게 되며, 두 군의 치료 효과는 의미 있는 차이를 보였을 수도 있다. 그러나 본 연구를 시행한 기관의 연구 수행 능력을 고려하였을 때, 잔여 기침 분율 차이 20 이하를 유의한 차이로 통계적으로 검증하는 것은 불가능하였다.

결론적으로 본 연구는 만성 특발성 기침에서 비특이적 소염제인 흡입용 fluticasone을 단기간 사용할 때의 진해 효과는 강력한 진해제 복합요법과 비교하여 유의한 차이가 없으며, 오히려 투약 순응도나 약물 유해 반응에 있어서 장점이 있다는 것을 확인하였다. 그러므로 흡입용 fluticasone은 만성 특발성 기침의 치료 방법으로 고려될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. Arch Intern Med 1977;137:1186-91.
2. Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn WT, Burrows B.

- A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample. Correlations with smoking, allergen skin-test reactivity, and serum IgE. Chest 1991; 99:20-6.
3. Morice AH, Kastelik JA. Chronic cough in adults. Thorax 2003;58:901-7.
4. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. Arch Intern Med 1998;158:1657-61.
5. Kuzniar TJ, Morgenthaler TI, Afessa B, Lim KG. Chronic cough from the patient's perspective. Mayo Clin Proc 2007;82:56-60.
6. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med 2000;343:1715-21.
7. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1981;123:413-7.
8. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. Chest 1989;95: 723-8.
9. 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.
10. O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:374-80.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, Thompson RH, Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. Eur Respir J 2005;25:235-43.
15. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibi-

- tor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
16. 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;149:482-9.
 17. Jatakanon A, Lalloo UG, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Increased neutrophils and cytokines, TNF-alpha and IL-8, in induced sputum of non-asthmatic patients with chronic dry cough. *Thorax* 1999;54:234-7.
 18. 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;120:1114-20.
 19. Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, Cosio BG, Oates TB, Chung KF. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:565-70.
 20. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson IJ, MacLeod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1063-70.
 21. Lee KH, Jang SH, Lee JH, Eom KS, Bahn JW, Kim DG, et al. The role of inhaled corticosteroid in the management of chronic cough. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:221-7.
 22. Ponsioen BP, Hop WC, Vermue NA, Dekhuijzen PN, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2005;25:147-52.
 23. Rank MA, Kelkar P, Oppenheimer JJ. Taming chronic cough. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:305-13; quiz 13-4, 48.
 24. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
 25. McGarvey LP, Ing AJ. Idiopathic cough, prevalence and underlying mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:435-9.