

## V

## Inhaled Corticosteroid (ICS) for Non-asthmatic Chronic Cough (Pro)

정인아

국립중앙의료원 호흡기내과

Chronic cough that persists beyond 8 weeks is a common clinical problem and causes considerable both physical and psychological morbidity. Currently, there are many international and domestic guidelines for chronic cough. They recommend a thorough history taking and physical exam when evaluating patients with chronic cough. If patients have a normal chest radiograph, major common causes and risk factors for chronic cough include asthma or cough variant asthma, upper airway cough syndrome, eosinophilic bronchitis and gastro-esophageal reflux disease. Pharmacologic treatment for chronic cough has limited efficacy resulting in decreased quality of life. It is well known that patients with asthma or eosinophilic bronchitis get improved their cough symptom with inhaled corticosteroid (ICS) treatment. What about the patients with non-asthmatic cough or unexplained chronic cough? While current guidelines recommend ICS, the research evidence for this intervention is conflicting.

Key Words: Chronic cough, Cough variant asthma, Non-asthmatic eosinophilic bronchitis, Inhaled corticosteroid

Corresponding author: Ina Jeong, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, National Medical Center, Euljiro 245, Jung-gu, Seoul 04564, Korea

Tel: +82-2-2260-7323, Fax: +82-2-2260-7281, E-mail: inajeong@gmail.com

## 1. 서론

Chronic cough는 8주 이상 지속되는 기침으로 성인에서 유병률 5~10%의 비교적 흔한 호흡기 질환이다<sup>1</sup>. 환자의 삶의 질을 저해하는 만성기침의 병태생리 및 원인질환의 진단 및 치료에 관한 지침이 국내외에서 다양하게 제시되어 왔다. 기존의 해부학적 원인질환을 진단하는 접근으로부터, 최근에는 병태생리학적으로 다양한 원인에 의해 유발된 기침반사의 과민성이 특징이라는 개념도 제시되고 있다<sup>2,4</sup>. 만성기침의 치료에서 흡입스테로이드는 천식관련 만성기침이나 호산구기관지염에서 효과적인 것으로 알려져 있다. 그렇다면 비천식성 만성기침이나 충분한 진단검사 후에도 잘 진단되지 않는 특발성만성기침의 경우에 흡입스테로이드의 효과는 없는 것일까? 이번 총설에서는 만성기침, 특히 비천식성 만성기침의 치료에서 흡입스테로이드의 역할 및 위상, 치료 효과에 대해 살펴보고 제안하고자 한다.

## 2. 본론

만성기침의 진단 과정에서 자세한 병력 청취, 신체검진, 단순 흉부 X선 검사는 필수적이다. 이 과정에서 기침을 유발할 수 있는 특정 호흡기질환이나 흡연, ACEi 복용 등의 유발 원인에 의한 기침을 감별할 수 있기

때문이다<sup>5,7</sup>. 단순 흉부 X선 검사가 정상인 경우 만성기침의 원인으로 상기도기침증후군, 기침형 천식, 위식도역류질환 등의 유병률이 흔하다. 따라서 흉부 X선 검사가 이상이 없는 환자에서는 다음으로 천식과의 관련성 및 호산구성 기도질환과의 관련성 여부를 평가하여 이들 질환을 감별하는 것이 중요하다. 호산구성 기도질환에는 기관지천식, 기침변이형 천식, 호산구기관지염 등이 포함되고, 그 외에는 호산구 염증과 관련없는 기관지염과 특발성만성기침이 있겠다. 위식도역류질환에 의한 만성기침의 경우 전체의 5~10% 정도로 추정하나 ICS의 효과를 보기 위한 연구는 거의 없어 제외하고 상기도기침증후군, 비천식성 호산구기관지염에 의한 만성기침 및 특발성만성기침에서 ICS의 효과를 살펴보도록 하겠다.

### 1) 상기도기침증후군

만성부비동염에서 intranasal steroid는 전통적으로 효과적임이 알려져 왔고, 내과적 치료 option으로 제시되고 있다<sup>8,9</sup>. 우리나라 만성기침의 치료 연구에서도 부비동염의 경우 전체의 15% 정도였고, ICS의 효과가 90%에서 있음을 보여주었다<sup>10</sup>. 또한 흉부엑스레이 및 메타콜린유발검사서 다른 질환을 배제한 만성기침환자에서, 최종 진단으로 상기도기침증후군 및 특발성기침으로 진단한 환자들에서 2주 동안 ICS치료를 했을 때 큰 부작용 없이 개선을 보여준 연구도 있다<sup>11</sup>. 결핵및호흡기학회에서는 상기도기침증후군 환자에서 기침의 호전을 위해 비강분무스테로이드제와 경구항히스타민제 사용을 권장한다<sup>6</sup>.

### 2) 호산구성기도질환

스테로이드의 경험치료로 반응을 보이는 만성기침의 경우 호산구염증이 기도에 존재하는 지표라는 전문가 의견이 발표된 바 있다<sup>4,12</sup>. 호산구 기도질환은 보고마다 다르나 만성기침의 원인으로 5%에서 많게는 13% 정도에서 보고하고 있다<sup>13,14</sup>. ACCP guideline에서는 eosinophilic airway disease를 아토피, 기도과민성, 기침반사증가, 객담호산구 증가 등, 여러 특성에 의해 분류하여 진단에 도움을 받고자 하였고, 이들 질환군의 공통적인 특징은 스테로이드에 치료효과가 좋다는 것이다<sup>15</sup>. 이들 중 천식 및 기침형 천식을 제외한 non-asthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB, 비천식성호산구기관지염)은 기도내 호산구염증을 증명해서 진단한다. 진단기준은 정상 폐기능검사 결과 및 기도과민성이 없는 환자에서 유도객담검사서 호산구 수치가 3% 이상, 최근에는 FENO 검사에서 30 ppb 이상으로 상승된 경우로도 진단하며, 유발 원인은 미상이나 occupational sensitizer 또는 inhaled allergen에 노출과 관련된 기도염증이라는 가설이 있다<sup>13</sup>. 면역병리적으로 호흡기계 샘플에서 eosinophilia 소견이 관찰되며 기저막비후 소견이 특징이다. 임상경과는 비교적 양호하여 10년간 관찰하였을 때 대부분 호전되었으나, 일부에서 기도과민성으로 진행한다는 보고도 있다<sup>13,15</sup>. 성인 NAEB 환자를 대상으로 ICS 및 bronchodilator, leukotriene receptor antagonist (LTRA), oral steroid 등의 치료제를 사용했을 때 기침의 호전을 판정하고자 한 메타분석연구를 살펴보면 ICS로 치료했을 때 cough severity score인 cough VAS score가 대부분 감소된다는 6개 연구였고, LTRA 추가 여부와 관계없이 budesonide를 투약한 양 군에서 모두 기침점수가 감소했다<sup>16</sup>. 따라서 ACCP guideline 및 호흡기학회 기침지침 모두 호산구기관지염에 의한 만성기침의 일차치료로 흡입스테로이드를 권고하고 있다<sup>6,16</sup>.

### 3) 특발성/난치성 만성기침

Unexplained cough 또는 idiopathic cough에 대해 2016년 CHEST 지침에서 기도과민성과 호산구염증이 없는 경우 ICS를 처방하지 않을 것을 전문가 의견으로 권고한 바 있다<sup>17</sup>. 그러나 그 근거가 된 연구는 여러 가지 약점을 가지고 있는데 연구 참가자 수가 적고(N=44), 장기간 기침 환자(대조군 11.8년, budesonide군 9.8년)를 포함했기 때문일 수 있다<sup>18</sup>. 또한 스테로이드 치료에 내성을 보이는 호중구성 기도 염증을 가지고 있을 확률이 높은 ex-smoker가 각 군에 29%, 26%였으며, 2주 치료 후 cough VAS score가 기저 대비 50% 이하로 줄어드는 환자의 숫자는 budesonide 투여군에서 19%, 위약군에서는 0% 빈도로 관찰되어 ICS군에서 임상적인 기침 개선을 경험하는 환자들이 통계적으로 유의하게 많았는데(p=0.028, chi-square test) 논문

이를 명시하지 않았다<sup>19</sup>. 그리하여 이 권고사항은 그 근거가 미약하며 또한 동일한 ACCP 지침의 두번째 권고사항으로 therapeutic corticosteroid trial을 시도해볼 것을 권고하고 있어 모순된다고 할 수 있다<sup>17</sup>. 우리나라에서 시행된 연구로는 특발성만성기침 환자에서 큰 부작용 없이 흡입스테로이드 치료효과를 보여주었고<sup>11</sup>, 또다른 연구에서 특발성만성기침에서 흡입스테로이드와 코데인의 효과를 2주간 치료 뒤 비교했을 때 양 군에서 잔여기침분을 유의한 차이가 없었고, 부작용은 유의하게 코데인 군에서 많았다<sup>20</sup>. 서양에서 시행된 연구로는 2004년 Chaudhuri 등이 발표한 논문에서 88명의 비특이적 만성기침 환자에서 단기간 동안 고용량 흡입형 코르티코스테로이드(fluticasone 500 mg 하루 2회)를 2주간 투약하였을 때 cough VAS score가 유의하게 개선되는 효과를 보였다<sup>21</sup>. 또한 2007년 Ribeiro 등의 연구에서도 고용량 흡입형 코르티코스테로이드(beclomethasone 500 mg 하루 3회)를 2주간 투약하였을 때 cough VAS score와 증상 일기(symptom diaries) 점수가 유의하게 호전되는 효과를 보였다<sup>22</sup>. 메타분석연구에서는 분석에 포함된 연구들의 특성이 너무 다양하다는 약점은 있지만, 역시 만성기침에서 ICS의 적절한 치료효과를 보여주었다<sup>23</sup>. 이와 같이 많은 연구들에서 기도과민성과 호산구염증이 증명되지 않거나 불분명한 환자들도 ICS에 효과가 보이는 경우가 있었고, 일선 진료 현장에서 모든 검사를 시행할 수는 없기 때문에 이러한 therapeutic ICS trial을 권고했을 것으로 보인다.

### 3. 결론

흡입스테로이드는 여러 연구에서 천식을 비롯한 호산구기도질환 뿐만 아니라 상기도기침증후군 및 비천식성 기관지염, 특발성만성기침에서도 특기할 만한 부작용 없이 증상 호전 효과를 보여주었다. 단기간의 흡입스테로이드는 부작용은 적은 반면에 비용/효과 면에서 우수한 효과를 기대할 수 있다. 따라서 비천식성 만성기침 환자에서 흡입스테로이드는 효과적인 경험적 치료제로 고려될 수 있겠다.

### References

1. 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;45:1479-81.
2. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1364-74.
3. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy* 2014;4:3-13.
4. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014;44:1132-48.
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;129:1S-23S.
6. Joo H, Moon JY, An TJ, Choi H, Park SY, Yoo H, et al. Revised Korean cough guidelines, 2020: recommendations and summary statements. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2021;84:263-73.
7. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55:1901136.
8. Benninger MS, Anon J, Mabry RL. The medical management of rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S41-9.
9. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poulblon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1395-400.
10. 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.
11. Hong JY, Kim JH, Park S, Hwang YI, Jung KS, Jang SH. Efficacy and predictors of response to inhaled cortico-

- steroid treatment for chronic cough. *Korean J Intern Med* 2019;34:559-68.
12. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1375-84.
  13. Joo JH, Park SJ, Park SW, Lee JH, Kim DJ, Uh ST, et al. Clinical features of eosinophilic bronchitis. *Korean J Intern Med* 2002;17:31-7.
  14. 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.
  15. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:116S-21S.
  16. Côté A, Russell RJ, Boulet LP, Gibson PG, Lai K, Irwin RS, et al. Managing chronic cough due to asthma and NAEB in adults and adolescents: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2020;158:68-96.
  17. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:27-44.
  18. 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. *Can Respir J* 1999;6:323-30.
  19. Jang SH. Misunderstandings and truth about chronic cough. *Korean J Med* 2017;92:506-13.
  20. Han B, Jang SH, Kim YJ, Park S, Hwang YI, Kim DG, et al. The efficacy of inhaled corticosteroid on chronic idiopathic cough. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:422-9.
  21. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1063-70.
  22. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:61-8.
  23. Lee SE, Lee JH, Kim HJ, Lee BJ, Cho SH, Price D, et al. Inhaled corticosteroids and placebo treatment effects in adult patients with cough: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:856-70.