

VI ICS for Non-asthmatic Chronic Cough (Con)

김성경

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 호흡기내과

There are no standard guidelines for the management of non-asthmatic chronic cough (NACC), and in particular, the use of inhaled corticosteroid (ICS) for cough control in NACC has some controversies so far. Although several clinical studies have reported that the use of ICS in NACC is effective to cough control, a closer look at those studies shows that a number of patients with factors that can respond well to ICS are included in the treatment group. It is considered that recommending the use of ICS for cough control in NACC based solely on the results of these studies might be unreasonable. However, it is thought that there is a group in which ICS can be effective for cough control in patients with NACC. It is important to identify the characteristics of the patient group in which ICS can be effective for cough control in NACC through appropriate clinical studies in the future.

Key Words: Non-asthmatic chronic cough, Treatment, Inhaled corticosteroid

Corresponding author: Sung Kyoung Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea
Tel: +82-31-249-8204, Fax: +82-31-253-8898, E-mail: kimskmd@gmail.com

1. 서론

현재까지 알려진 만성기침의 흔한 원인으로는 대표적으로 기침형 천식, 상기도기침증후군(upper airway cough syndrome, UACS), 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 그리고 비천식성 호산구성 기관지염(non-asthmatic eosinophilic bronchitis, NAEB), 이 네가지 질환이 있다^{1,2}. 각각의 질환별로 치료 가이드라인이 잘 알려져 있으며 실제 임상에서도 이러한 치료 가이드라인이 널리 이용되고 있다⁶. 예를 들면 기침형 천식에서는 inhaled corticosteroid (ICS)와 leukotriene receptor antagonist (LTRA)가 주된 치료제로 이용되고 있고, NAEB의 치료에 있어서는 역시 ICS가 주된 치료제로 이용되고 있다. 하지만 eosinophilic airway inflammation이 없는 non-asthmatic chronic cough의 치료에 대해서는 아직도 정립된 가이드라인이 없으며, 특히 ICS의 역할에 대해서는 이견이 많다. 본 원고에서는 non-asthmatic chronic cough에서 ICS의 역할에 대해 CON의 측면에서 다루어 보고자 한다.

2. 본론

Non-asthmatic chronic cough에서 ‘non-asthmatic’의 정의는 어떻게 내려야 하는가? 여러가지로 정의될 수 있겠으나 non-asthmatic은 정상인 기도과민성, 다시 말해서 기도과민성이 없는 것으로 정의할 수 있겠다. 이러

한 정상인 기도과민성에 대해서는 ATS와 ERS 모두에서 PC₂₀값을 16 이상으로 정의하고 있다^{7,8}. 즉 non-asthmatic은 PC₂₀값이 16을 넘는, 즉 기도과민성이 없다는 것으로 정의할 수 있겠다. 이런 관점에서 non-asthmatic chronic cough은 GERD, UACS, NAEB, 그리고 주로 일본에서 연구가 이루어진 아토피성 기침(atopic cough), 마지막으로 충분한 검사에도 원인을 찾지 못하고 계속되는 기침의 경우인 특발성 만성기침이 있다. 이 중에서 NAEB와 atopic cough는 eosinophilic airway inflammation과 연관된 만성기침으로 ICS에 반응을 잘 하는 것으로 이미 알려져 있어서 이 두가지는 제외하고 논의하고자 한다.

1) Cough mechanism in non-asthmatic chronic cough

(1) GERD에서의 기침의 기전

GERD에서의 기침은 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter, LES)의 비정상적인 이완(relaxation)으로 역류(reflux)가 일어나는 것으로 알려져 있다^{9,12}. GERD에서의 기침에서는 이러한 역류에 의한 역류물(refluxate) 자체가 상부식도괄약근(upper esophageal sphincter, UES)을 통하여 상부기도를 자극하여 기침을 유발하는 경우가 있겠고, 이를 reflux theory라고 부른다¹². 또, 다른 기전으로는 esophageal-bronchial cough reflex라고 부르는 neural reflex mechanism, 즉 stomach에서 lower esophagus로의 역류가 vagal neural pathway를 통하여 cough reflex를 유발하는 reflex theory가 있겠다¹². 이렇게 식도의 자극이 기관지까지 이어져 기침을 유발하는 기전에 대한 설명으로는 태생학적으로 esophagus와 tracheobronchial tree가 공통적으로 foregut에서 유래하고 esophagus와 bronchial tree 모두 vagus nerve를 통한 자율신경계의 자극을 받기 때문으로 알려져 있다¹³. 정리하면 GERD에서 기침의 기전으로는 reflux에 의한 직접적인 자극과 reflex에 의한 간접적인 자극에 의해서 기침이 일어난다고 요약할 수 있다. 이러한 기침의 기전을 보이는 GERD에서 ICS를 쓰는 것이 과연 효과가 있을지는 의문이다.

(2) UACS에서의 기침의 기전¹⁴

첫번째로는 잘 알려진 바와 같이 post-nasal drip (PND) theory이다. PND가 nasopharynx를 직접적으로 자극하여 pharynx나 larynx에 분포해 있는 afferent nerve system의 자극을 유도하여 기침을 유발하는 것이다. 하지만 UACS의 약 20%에서만 만성기침을 호소하는, 즉 UACS으로 진단된 만성기침이라고 하더라도 약 20%에서는 PND를 인지하지 못하는 asymptomatic rhinosinusitis가 있어 PND theory 하나만으로 UACS에서의 기침 기전을 설명하기에는 약간의 무리가 있다. 두번째로는 airway inflammation이다. 자극에 의한 airway sensitization이 증가되는 것인데, 이러한 airway inflammation은 크게 두가지로 일어난다고 알려져 있다. PND 자체가 직접적으로 airway로 micro- 또는 silent aspiration을 일으켜서 airway inflammation이 일어난다고 하는 가설이 있고, 또한 만성적인 기침 자체로 반복적인 자극에 의해서 기도 점막의 손상을 유발하여 airway inflammation이 일어난다는 것이다. 세번째로는 cough reflex의 민감도 자체가 증가되어서 기침을 유발한다고 알려져 있다.

(3) 특발성 만성기침에서의 기침의 기전

특발성 기침에서의 기침의 기전은 한마디로 요약하면 아직 잘 모른다고 할 수 있다. 하지만 최근의 여러 연구들에서는 특발성 기침의 기전을 cough hypersensitivity syndrome으로 설명하고 있다¹⁵. 즉 cough reflex의 비정상적인 neuropathophysiology로 인해서 cough reflex의 민감도 자체가 증가되어 있다는 것이다. 하지만 이에 대해서는 아직 추가의 연구가 더 필요한 실정이다.

하지만 위에 언급한 기침의 기전들에 대한 내용은 아직도 확실히 정립된 것은 아니며 또 서로 겹치는 부분도 있어 이에 대해서는 추가의 연구가 더 필요하겠다¹⁶.

2) Clinical trials of ICS use for cough control in non-asthmatic chronic cough

(1) ICS use in GERD

GERD로 인한 만성기침에서 ICS의 효과를 직접적으로 본 임상연구는 아직 없다. 하지만 간접적으로 GERD에서 ICS의 효과를 예상해 볼 수 있는 연구가 있는데, Barrett's esophagus와 LES의 relaxation을 유발하는 약물과의 연관성을 본 연구이다¹⁷. Barrett's esophagus는 하부식도의 normal squamous epithelium이 intestinal metaplasia를 통하여 columnar cell로 변형된 상태를 의미한다. Barrett's esophagus의 원인으로는 여러가지가 있겠지만 GERD에 의한 만성적인 tissue injury가 한 원인으로 알려져 있고, LES의 비정상적인 relaxation과도 연관이 있다고 알려져 있다. 이 연구는¹⁷ 미국 California의 한 보험회사에 가입된 사람들의 전자 데이터베이스를 이용하여 case control study로 진행이 되었는데, ICD 상병코드를 이용하여 case를 Barrett's esophagus로 정의한 421명과 normal control 842명을 비교하였다. 사용한 약제를 비교한 결과에서 ICS를 오래 사용할수록 Barrett's esophagitis의 위험도가 더 높음을 확인할 수 있다. 물론 추가의 연구가 더 필요하겠지만 ICS가 Barrett's esophagus의 원인이 되는 GERD이나 lower esophageal sphincter의 malfunction과 어떤 관계가 있을 수 있음을 유추해 볼 수 있겠다. 또 다른 연구에서는 ICS는 아니지만 경구 스테로이드가 esophageal acid contact time을 증가시킨다는 연구 결과가 있다¹⁸. 저자들은 이에 대해서 아마도 경구 스테로이드가 LES의 일시적인 relaxation을 증가시키거나 gastric emptying time의 지연(delay)을 유발하여 이러한 결과를 나타내었을 것이라고 설명하고 있다. 한편, ICS 자체도 어느 정도의 systemic effect는 있음이 잘 알려져 있다¹⁹. 종합해보면 1) GERD에서의 기침의 기전을 고려하고, 2) ICS를 오래 사용할수록 GERD와 관련이 있는 Barrett's esophagus의 위험이 높다는 연구 결과와 3) 경구 스테로이드의 사용이 GERD를 유발할 수 있다는 연구결과, 그리고 4) ICS가 systemic effect를 나타낼 수 있다는 점을 고려할 때 GERD에서 기침의 조절을 위하여 ICS를 사용하는 것은 아마도 효과가 없거나 오히려 GERD를 더 악화시킬 수 있을 것으로 생각된다.

(2) ICS use in UACS & idiopathic chronic cough

GERD에서와 마찬가지로 이 두가지 질환 각각에서 ICS 효과를 본 임상연구는 없었다. 하지만 non-asthmatic chronic cough, persistent chronic cough, idiopathic chronic cough 등의 용어를 사용하여 ICS의 효과를 본 몇몇의 임상시험이 있고, 이들 연구에서는 모두 ICS의 사용이 효과가 있다고 결론을 짓고 있다. 하지만 연구 결과를 그대로 임상에 적용시키기에는 몇가지 문제점이 있어 각각의 연구들을 자세히 알아보고자 한다.

① Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1063-70.

이 연구는²⁰ 1년 이상의 만성기침 환자를 대상으로 double-blind randomized crossover study로 inhaled fluticasone과 placebo를 각각 2주간 사용하고 2주 washout phase를 거쳐서 crossover한 후 다시 2주간 더 투여하였다. 연구 종료 후에는 필요한 검사를 시행하여 환자의 만성기침에 대한 최종 진단이 이루어졌다. 연구의 primary outcome은 cough VAS였다. 결과에서는 inhaled fluticasone 군에서 치료 전보다 치료 후에 cough VAS가 통계적으로 유의하게 감소하였음을 알 수 있다. 하지만 대상 환자들을 보면 최종 진단이 기침형 천식이 13명, 전체의 약 15%였고, eosinophilic bronchitis가 5명으로, 이 둘을 합치면 약 20%의 환자가 eosinophilic airway inflammation이 있는 만성기침 환자였다. 또한 전체 환자의 약 20%에서 Specific IgE가 양성이었다. 이 외에도 eosinophilic airway inflammation의 marker로 알려진 exhaled NO가 이 연구에서는 cutoff 값이 9 ppb로 되어 있는데, 전체 평균이 10.4 ppb로 유의하게 상승되어 있었다. 그리고 induced sputum으로 확인한 eosinophilic cationic protein (ECP)의 전체 평균이 1,082 ng/mL로 정상의 약 3배 가까이 증가되어 있었다. ECP은 호산구성 기도질환에서 기도의 호산구성 염증의 정도와 상관관계가 있음이 잘 알려져 있는 물질이다^{21,22}. 이 연구의 결론에서는 chronic persistent cough에서 기침의 원인과 관계없이 ICS가 일부 반응을 한다라고 결론을 짓고 있다. 하지만 약 20%의 환자가 호산구성 기도염증이 의심되었으며, specific IgE 양성인 환자도 20%가 포함되어 있었

다. 또한, 호산구성 기도염증과 관련이 있는 exhaled NO와 sputum ECP가 정상치보다 상승되어 있었다. 이처럼 ICS에 반응이 좋을 만한 환자들, 즉 시험약의 결과에 유의한 영향을 줄 가능성이 있는 요인들을 가진 환자들이 상당수 포함되어 있는 연구라고 할 수 있겠다. 이러한 환자를 대상으로 한 연구의 결과를 근거로 해서 non-asthmatic chronic cough에서 ICS가 효과가 있다라고 할 수 있을지 의문이다.

② **Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2005;25:147-52.**

이 연구는²³ 2주 이상의 기침 환자를 대상으로 하였는데, inhaled fluticasone과 placebo를 randomized, double-blind로 2주간 투여하였으며 primary outcome은 0~6점까지의 daily cough score였다. 135명의 환자를 randomization하여서 inhaled fluticasone군 65명, placebo군 68명을 비교 분석하였다. 대상 환자들의 기본 특성에서 baseline cough score는 양 군 모두 3.8점이었다. 결과에서 inhaled fluticasone군에서 placebo군보다 cough score가 0.5점 유의하게 감소하였다. 특히 non-smoker 그룹만 따로 분석했을 때에는 그 차이가 0.9점으로 더 컸다. 하지만 대상 환자들의 기본 특성을 좀 자세히 살펴보면 8주 이상의 만성기침 환자의 숫자는 placebo군에서 9명(약 13%), fluticasone군에서는 4명(약 6%) 밖에 되지 않았다. 또한 양 군 모두에서 상당수가 폐기능 검사에서 기도과민성이 확인되었으며(fluticasone군 40%, placebo군 28%) allergy 검사에서 양성을 보였다(fluticasone군 22%, placebo군 25%). 앞의 연구와 마찬가지로 시험약의 효과에 유의한 영향을 줄 수 있는 요인을 가진 환자들이 많게는 40%씩이나 포함되었다는 것은 연구의 결과를 재고해 보아야 할 것으로 생각된다. 또, 다른 고려해봐야 할 부분은 연구의 결과이다. Cough score를 0~6점으로 나누었는데 통계적으로는 유의한 결과를 얻었다고는 하지만 1.4점과 1.9점의 차이, 0.5점의 차이가(non-smoker에서는 0.9점의 차이) 실제 임상적으로도 과연 유의하다고 할 수 있을지는 의문이다. 대조군이 일반적인 진해제도 아니고 placebo를 준 것임을 고려한다면 좀 더 차이를 보여야 임상적으로 받아들일 수 있지 않겠는가? 연구의 결론에서 저자들은 inhaled fluticasone이 특히 비흡연 성인에서 기침을 감소시킨다고 결론을 내리고 있었다. 하지만 앞서 언급한 것처럼 만성기침의 환자 비율이 너무 적고, ICS의 효과에 영향을 줄 만한 요인을 가진 환자들이 상당수 포함되어 있으며, cough score 0.5점 또는 0.9점의 차이가 과연 임상적으로도 의미가 있는 차이인지 다시 한번 생각해 볼 필요가 있겠다는 점에서 이 연구의 결과를 가지고 non-asthmatic chronic cough에서 기침의 조절을 위해 ICS를 처방할 수 있을지는 좀 더 고민이 필요하겠다.

③ **High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:61-8.**

이 연구에서는²⁴ 8주 이상의 만성기침 환자를 대상으로 2주간의 inhaled beclomethasone (1,500 μ g/d)과 placebo를 비교하였다. 결론에서 저자들은 high-dose inhaled beclomethasone이 기침을 유의하게 감소시켰다고 보고하였다. 하지만 이 연구에서도 ICS에 반응이 좋을 만한 환자들이 포함이 되었다. 양 군 모두에서 PC₂₀ 값이 의미 있게 낮았고(ICS군: 5.35 \pm 3.2 mg, placebo군: 4.56 \pm 3.7 mg), atopy가 있는 환자가 ICS군에서는 50%, placebo군에서는 55%였다. 즉, 시험약인 ICS의 치료에 영향을 줄 만한 요인들이 완전히 배제되지 않은 임상 연구라고 할 수 있겠다.

④ **Efficacy and predictors of response to inhaled corticosteroid treatment for chronic cough. Korean J Intern Med 2019;43:559-68.**

이 연구는²⁵ 8주 이상의 만성기침 환자를 대상으로 placebo군이 없는 prospective observational study로 진행이 되었는데 모집된 대상자들을 2주 동안 ICS (fluticasone) 치료를 하고, 그 후에는 추가 치료에 동의한 대상자들에 한해서 2주 더 연장 치료를 하였다. 이 연구에서는 PC₂₀ 값이 8 미만인 환자들은 제외하였다. 즉, PC₂₀ 값이 8~16인 경계성의 기도과민성이 있는 환자들은 포함이 되었다. Primary outcome으로는 치료 2주 후 baseline 대비 기침의 percentage로 하였다. 0%는 기침이 다 사라진 것이고, 50% 미만의 기침이 남아 있으면 good re-

sponse, 50% 이상의 기침이 남아 있으면 poor response로 정의하였다. 대상자들은 UACS와 unexplained chronic cough로 나누었는데, UACS은 PNS x-ray에서 mucosal thickening이 있거나 2개 이상의 rhinitis sx이 있는 경우로 정의하였고, 그 외의 경우는 unexplained chronic cough로 정의하였다. UACS 68명, unexplained chronic cough 33명, 총 101명의 환자로 연구를 진행하였으며, 대상 환자 중에서 cold air exposure에 의해서 기침이 악화된다는 환자가 전체 환자의 약 75%를 차지하였다. 결과에서는 2주 동안의 ICS 치료 후 남아 있는 기침의 정도는 UACS에서는 중앙값으로 40%, unexplained chronic cough는 50%였다. 하지만 2주간 ICS 치료 후 50% 미만의 기침이 남아 있는 경우, 즉 good response가 전체의 67.3%였고, 기침의 duration과 치료 후 기침의 정도를 비교해 보면 기침의 duration이 짧을수록 치료 후 남아 있는 기침의 정도는 유의하게 감소하는 것으로 확인되었다. 논문에서는 추가로 poor response에 대한 다변량분석 결과도 보여주고 있는데 cold air exposure에 기침의 악화가 없는 경우가 poor response와 연관이 있는 것으로 확인이 되었다. 즉, cold air exposure에 기침의 악화가 있을수록 ICS에 반응을 잘 한다라는 것이다. 또한 2주 ICS 치료 후에 2주 더 연장치료를 한 환자들에서 기침의 기간이 52주 이상으로 길수록 기침이 더 유의하게 감소하였음을 확인하였다. 그래서 이 연구에서는 UACS와 unexplained chronic cough에서 ICS가 modest한 efficacy가 있으며 기침의 기간이 긴 경우에는 연장치료를 해 볼 수도 있다고 결론을 짓고 있다. 하지만 몇 가지 고려해야 할 부분이 있는데, 첫번째로는 기도과민성의 제외기준을 PC₂₀ 8.0 mg/mL로 정하고 이 미만의 경우를 제외하였다는 점이다. 즉, PC₂₀값이 8~16인 borderline의 기도과민성이 있는 환자들은 연구에 포함되었을 가능성이 있다. 또한 cold air exposure에 기침이 악화되는 환자의 비율이 전체의 약 75%였다. Cold air는 indirect한 bronchial provocation stimuli 중의 하나로 알려져 있고²⁶, 기관자유발검사의 ERS guideline에서도 indirect airway challenge test로 cold air challenge를 소개하고 있다²⁷. 한 연구에서는 cold air가 cough trigger로써 유의한 상관관계가 있었고 기도과민성과도 유의한 관계를 보였음을 보여줌으로써 cold air에 노출될 때 기침이 유발되는 것이 cough variant asthma를 진단하는 하나의 sign이 될 수 있겠다는 가능성을 제시하였다²⁸. 즉 cold air exposure에 기침을 한다는 것은 기도과민성이 있음을 의심해 볼 수 있으며 ICS에 반응이 좋을 것이라는 예측도 간접적으로 해볼 수 있겠다. 종합하면 ICS에 좋은 반응을 보일만한 환자들만 포함이 되어 있다고 생각할 수 있겠고, 이전의 연구들처럼 ICS의 치료 효과를 보는 연구에 ICS의 치료반응에 유의한 영향을 줄 만한 요소들이 완전히 배제가 되지 않은 연구로 생각된다.

앞에서 언급한 연구들은 만성기침에서 ICS의 효과를 본 연구들인데 비교적 mild하거나 borderline이기는 하지만 ICS의 효과에 영향을 줄 가능성이 있는 기도과민성을 가진 환자들만 대상군에 포함이 되어서 그 연구들의 결과를 100% 믿기에는 좀 아쉬운 부분이 있다. 그러면 기도과민성을 확실하게 배제한 연구는 없는가?

⑤ The effect of inhaled corticosteroid on chronic idiopathic cough. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:422-9.

이 연구는²⁹ 3주 이상의 기침을 호소하는 비흡연 성인을 대상으로 한 연구이고 대부분의 inclusion/exclusion criteria는 이전 연구들과 비슷하였다. 하나 눈 여겨 볼 부분은 PC₂₀값이 25 미만인 환자는 제외하여서 기도과민성을 완전히 배제했다고 할 수 있겠다. 연구 디자인은 prospective randomized controlled study로 inhaled fluticasone과 일반적인 진해제를 비교하였다. 연구기간은 2주였고, primary outcome은 치료 2주째 baseline 대비 기침의 percentage로 하여서 ICS 38명, 대조군은 39명이 등록되었다. 결과에서는 2주간 치료 후에 양군 간의 남아 있는 기침의 percentage는 ICS군은 41%, control군은 32.4%로 유의한 차이는 없었다. 그래서 이 연구에서는 chronic idiopathic cough에서(allergic study에 대한 data가 없기는 하지만, PC₂₀값이 25 미만인 환자들은 제외하였으니 non-asthmatic idiopathic chronic cough라고 할 수 있겠다.) 단기간의 ICS 치료의 효과는 일반적인 진해제와 차이가 없다고 결론을 내리고 있다.

최근 성인 기침 환자를 대상으로 ICS의 효과를 연구한 메타분석 결과가 보고되었다³⁰. 8주 이상의 만성기침 환자를 대상으로 한 연구는 위에 언급한 연구들을 포함해서 모두 6개의 연구가 분석되었는데, ICS는 placebo보

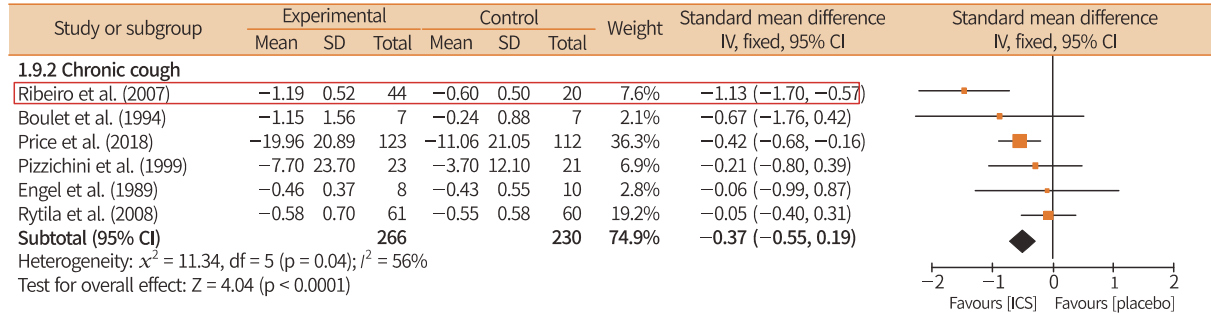


Figure 1. Forest plot of ICS treatment effects stratified by cough duration. Orange squares indicate effect size and weight of each study for standard mean differences. Black diamond represents the pooled effect size and 95% CI. SD, standard deviation; CI, confidence interval; ICS, inhaled corticosteroids. (Modified from reference 24).

다는 약간 우월한 효과가 있음을 보고하였다(Figure 1). 하지만 기도과민성이 있는 환자들이 대부분 포함되었던 연구들(red box in Figure 1)²⁴ 제외한다면 ICS와 placebo에 대한 효과의 차이는 좀 더 감소할 것으로 생각된다.

3) Recommendation of major guideline for ICS use in chronic cough

ACCP guideline에서는 기도과민성이 없거나 eosinophilia 검사(sputum eosinophils, exhaled NO)에서 음성인 환자들에서는 ICS를 쓰지 말 것을 권고하고 있다³¹. ERS guideline에서는 단기간(2~4주) ICS를 권고하고 있는데, 그 근거수준이 낮다(strength of recommendation: conditional, level of evidence: low)⁶. 또한 추가의 단서를 붙이고 있는데, asthmatic cough (또는 airway eosinophilic inflammation)에서 이익이 있으니 asthmatic cough에서 경험적으로 쓸 것을 권고하고 있다.

3. 결론

현재까지의 연구 결과들을 근거로 non-asthmatic chronic cough에서 기침의 조절을 위하여 ICS의 사용을 권장하기에는 연구 결과에서 고민해야 할 부분들이 있는 것으로 생각된다. 하지만 non-asthmatic chronic cough에서도 ICS 치료에 좋은 반응을 보이는 그룹이 있고, 이러한 환자군을 찾는 것이 중요할 것이다. Non-asthmatic chronic cough에서 ICS의 사용을 권장하기 위해서는 보다 명확한 criteria로 ICS의 효과에 영향을 줄 만한 요소들은 완전히 배제한 추가의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. 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.
2. Rhee CK, Jung JY, Lee SW, Kim JH, Park SY, Yoo KH, et al. The Korean cough guideline: recommendation and summary statement. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2016;79:14-21.
3. Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, Kantar A, Rubin BK, Weinberger M, et al. Chronic cough and gastroesophageal reflux in children: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2019;156:131-40.
4. Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM; CHEST Expert Cough Panel. Overview of the management of cough: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2014;146:885-9.
5. 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.
6. Morice AH, Millqvist E, Bielskiene K, Birring SS, Dicpinigaitis 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.

7. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49:1601526.
8. Grapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
9. Smith JA, Abdulqawi R, Houghton LA. GERD-related cough: pathophysiology and diagnostic approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:247-56.
10. Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Lung* 2008;186 Suppl 1:S29-34.
11. Smith JA, Houghton LA. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013;9:12.
12. Hom C, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs* 2013;73:1281-95.
13. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
14. Lucanska M, Hajtman A, Calkovsky V, Kunc P, Pecova R. Upper airway cough syndrome in pathogenesis of chronic cough. *Physiol Res* 2020;69:S35-42.
15. Song WJ, Chang YS. Cough hypersensitivity as a neuro-immune interaction. *Clin Transl Allergy* 2015;5:24.
16. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy* 2014;4:3-13.
17. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Buffler PA. Barrett's esophagus and medications that relax the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 2006;101:937-44.
18. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002;121:625-34.
19. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefer SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S1-40.
20. 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.
21. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:233-40.
22. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:539-44.
23. 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.
24. 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.
25. Hong JY, Kim JH, Park S, Hwang YI, Jung KS, Jang SH. Efficacy and predictors of response to inhaled corticosteroid treatment for chronic cough. *Korean J Intern Med* 2019;34:559-68.
26. Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Bacharier LB, Broide DH, Khurana Hershey GK, et al. *Middleton's allergy: principles and practice*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
27. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018; 52:1801033.
28. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Osman N, Oguma T, Nagasaki T, Izuhara Y, et al. "Cold air" and/or "talking" as cough triggers, a sign for the diagnosis of cough variant asthma. *Respir Investig* 2016;54:413-8.
29. 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 (Seoul)* 2009;67:422-9.
30. 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.
 31. 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.