

만성 기침에서 스테로이드 흡입제의 역할

한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기 알레르기내과

이경훈, 장승훈, 이정화, 엄광석, 반준우, 김동규, 신태림, 박상면, 이명구, 김철홍, 현인규, 정기석

The Role of Inhaled Corticosteroid in the Management of Chronic Cough

Kyung-Hun Lee, M.D., Seung Hun Jang, M.D., Jung-Hwa Lee, M.D., Kwang-Seok Eom, M.D., Joon-Woo Bahn, M.D., Dong-Gyu Kim, M.D., Tae Rim Shin, M.D., Sang Myon Park, M.D., Myung-Gu Lee, M.D., Chul-Hong Kim, M.D., In-Gyu Hyun, M.D., and Ki-Suck Jung, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine of Hallym University Medical Center, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Background : Cough may be a consequence of bronchial hyperresponsiveness or inflammation. Empirical treatment is important in this context because it difficult to verify the obvious cause of cough using laboratory tests, Corticosteroid has a nonspecific anti-inflammatory effect, and can be used for cough management. However, its response rate has not yet been fully elucidated. This study investigated the short-term effects of inhaled corticosteroid on chronic cough.

Methods : Patients with chronic cough with a normal chest radiograph and a pulmonary function test were enrolled. Cases with a prior respiratory infection within 8 weeks, a history of bronchial asthma, objective wheezing on examination, subjective symptoms of gastroesophageal reflux or taking an ACE inhibitor were excluded. On the first visit, a methacholine bronchial provocation test, spontaneous sputum eosinophil count performed twice and a paranasal sinus radiograph were checked, and the patients were treated with budesonide turbuhaler 800 μ g/day for ten days. The primary outcome measure was a decrease in the cough score after treatment.

Results : Sixty nine chronic coughers were finally analyzed. The final diagnoses by the routine tests were as follows: bronchial asthma 13.0%, eosinophilic bronchitis 18.8%, paranasal sinusitis 23.2% and non-diagnostic cases 53.6%. The following responses to the inhaled corticosteroid were observed: definite responders, 76.8%, possible responders, 2.9% and non-responders, 20.3%. The response rate was not affected by the final diagnosis even in the non-diagnostic cases. There were minimal adverse drug related effects during the empirical treatment.

Conclusion : Routine objective tests such as methacholine provocation, sputum eosinophil count and simple radiographs were not suitable for diagnosing chronic cough. Therefore, empirical treatment is important. Short term inhaled corticosteroid is effective and can guide a further treatment plan for chronic cough.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 221-227)

Key words : Chronic cough, Inhaled corticosteroid, Response rate

서 론

기침은 가장 흔한 호흡기 증상 중 하나이며, 3주 이상 지속된 만성 기침의 유병률은 비흡연 성인의 14- 23%로 보고되고 있다¹. 8주 이상 지속된 기침을 만성, 3-8주 동안 지속된 기침을 아급성으로 세분하

기도 하지만, 아급성 기침은 상기도 감염과 관련되어 있는 경우를 제외하면 만성 기침과 동일한 방법으로 접근하는 것이 타당하다. 만성 기침의 흔한 원인은 호산구성 기관지염, 기침 변이형 천식, 천식 등의 호산구가 병리적 과정에 관여하는 하기도 질환과 후비루 증후군, 위-식도 역류 등의 하기도 외의 질환에 의한 이차적 기도 반응에 의한 질환들이 중요한 원인으로 알려져 있다²⁻⁴. 그러나 이들 질환은 증상이 서로 명확하게 구분되지 않는 경우가 많아서 증상에 근거하여 진단하는 것은 진단적 가치가 떨어지며, 최종 진단은 특이적 치료에 의하여 기침이 치료될 때 가능하다^{5,6}. 그러나 약 20%의 환자는 충분한 검사와 경험적 치료에도 불구하고 원인을 찾아내지 못하는 것으로 알려

Address for correspondence : **Ki Suck Jung, M.D., Ph.D**
Department of Internal Medicine, Pulmonology Allergy Center, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896 Pyungchon-dong, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do 431-070, Republic of Korea
Phone : 82-31-380-3717 Fax : 82-31-380-3973
E-mail : pulmoks@hallym.ac.kr
Received : Aug. 31. 2005
Accepted : Jan. 23. 2006

져 있다⁷.

기도 염증은 만성 기침의 주요 원인을 차지하는 천식, 비-부비동염, 위-식도 역류뿐만 아니라 특정 원인을 밝히지 못한 특발성 기침(idiopathic cough)에서도 종종 관찰된다^{8,9}. 임상에서 여러 가지 검사법들의 진단적 한계를 극복하고 치료의 방향 설정을 위하여 비특이적 소염제인 스테로이드를 사용하는 경우가 있으며, 저자들은 만성 기침 환자에게 경구 스테로이드를 단기간 투여함으로써 치료 및 진단의 방향 설정을 비용-효과적으로 달성할 수 있음을 보고한 바 있다¹⁰. 그러나 만성 기침에 대한 흡입 스테로이드의 효과는 제한적으로 알려져 있어서, 만성 기침의 스테로이드 흡입제에 대한 반응률을 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 11월부터 2004년 7월까지 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기센터를 방문한 만성 기침 환자를 대상으로 하였다. 만성 기침은 8주 이상의 기침으로 정의하였으며, 최근 기도 감염의 증상이 없었던 3주 이상의 기침 환자도 연구에 포함시켰다. 환자의 흡연 여부는 고려하지 않았다. 환자가 내원하였을 때 자세한 병력 청취, 인후와 흉부 검진을 시행하는 동시에 단순흉부방사선 촬영과 기본 폐기능 검사를 시행하였다. 대상 환자의 선택 기준은 1) 만성 기침의 정의에 합당한 경우, 2) 정상 단순흉부방사선검사 및 정상 폐기능검사, 3) 16-70세이며, 연령 기준은 약물 투여 전후 증상 평가의 신뢰성을 확보하기 위한 것이었다. 제외 기준은 1) 최근 2년간 기관지 천식의 진단 또는 치료력, 2) 청진했을 때 천명음의 존재, 3) 위-식도 역

류 증상, 4) Angiotensin converting enzyme-억제제 복용, 5) 비정상 단순흉부방사선 또는 폐기능검사, 6) 내원 3일 이내에 기침에 대한 투약이 있었던 경우, 7) 호흡곤란이 있는 경우였다.

2. 환자의 처치와 기침에 대한 평가

연구 기준에 맞는 환자를 대상으로 메타콜린 기관지 유발검사, 2회의 자발 객담 호산구 분율과 부비동 방사선촬영을 시행하였다. 메타콜린 기관지 유발검사는 1999년 제시된 미국 흉부학회의 지침에 따라 시행하였다. 객담은 전처리 없이 Wright 염색을 하여 호산구 분율을 측정하였다. 치료 전후 기침의 차이를 평가하기 위하여 환자에게 기침의 심한 정도를 0에서 100사이의 숫자로 답하게 하였다. 그 이후에 budesonide turbuhaler (200 μ g/puff)를 1회 2puff, 1일 2회 흡입하도록 교육하고, 10일 후에 외래에서 기침의 변화에 대하여 추적 관찰하였다. 이 기간 중에 스테로이드 흡입제를 제외한 다른 약물의 투여는 없었다. 기침에 대한 재평가에는 앞서 사용한 1) 0-100 사이의 수치적 평가(numeric cough scale)와 2) 다음과 같은 계단식 평가(stepwise grading system)가 이용되었다: 1. 최고로 많이 나빠졌다, 2. 매우 많이 나빠졌다, 3. 상당히 나빠졌다, 4. 약간 나빠졌다, 5. 거의 같거나 조금 나빠졌다, 6. 변화가 없었다, 7. 거의 같거나 조금 좋아졌다, 8. 약간 좋아졌다, 9. 상당히 좋아졌다, 10. 매우 많이 좋아졌다, 11. 최고로 많이 좋아졌다.

대상 환자들을 스테로이드 반응도에 따라 확실한 스테로이드 반응군, 반응 추정군, 불응군으로 분류하고, 각 군에 대한 검사 결과를 분석하였다(Table 1). 확실한 흡입 스테로이드 반응군과 반응 추정군의 합을 흡입 스테로이드 반응군으로 정의하였다. 환자가 지시한 객관적 검사를 시행하지 않은 경우, 흡입 스테

Table 1. Degree of steroid responsiveness

Degree	Criteria
Definite responder	Improvement of cough scale ≥ 20 or grade of symptom change ≥ 9
Possible responder	Improvement of cough scale =10~19 and grade of symptom change =8
Non responder	Improvement of cough scale ≤ 9 or grade of symptom change ≤ 7

로이드 투여 기간 중 호흡기 감염의 임상적 증거가 있거나 정해진 추적 관찰 기간 중 병원을 방문하지 않은 경우, 흡입 스테로이드를 7일 미만으로 사용한 경우는 최종 분석 대상에서 제외하였다.

3. 검사 양성의 정의

시행한 검사의 결과는 다음과 같은 기준을 만족할 때 양성으로 정의하였다: 1) 메타콜린 기관지 유발검사: $PC20 \leq 25 \text{ mg/mL}$, 2) 자발 객담 호산구 분율 $\geq 3\%$ (두 번의 검사 결과 중 큰 값), 3) 부비동 방사선 촬영: 부비동 점막의 비후 기관지 천식의 진단은 다음과 같은 조건 중 하나를 만족하는 경우로 정의하였다: 1) 메타콜린 기관지 유발검사 양성, 2) 환자가 천명음을 경험하였다고 주장하면서 객담 호산구 검사 양성, 3) 과거에 의사로부터 천식을 진단 받았던 병력이 있으면서 객담 호산구 양성. 호산구성 기관지염은 객담 호산구 분율이 양성이면서 위의 천식 진단 기준에 부합되지 않는 경우로, 부비동염은 부비동 방사선 사진에서 점막의 비후가 발견된 경우로 정의하였다. 상기한 진단 기준 어디에도 부합되지 않는 경우는 진단 불가 증례(non-diagnostic case)로 분류하였다.

4. 통계적 분석

전체 대상 환자 및 각 질환군에 따라 흡입 스테로이드에 대한 확실한 반응군, 반응 추정군, 불응군의 분율을 구하였다. 각 질환군에 따른 흡입 스테로이드 반응률은 Chi-square test를 이용하여 비교하였고, 흡입 스테로이드에 대한 반응군과 불응군의 약물 순

응도는 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교하였다. 통계분석은 SPSS version 11.0을 이용하였으며, $p < 0.05$ 일 때 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 92명의 만성 기침 환자가 연구에 참여하였으나 23명은 연구 지침의 위반으로 제외되어 최종 69명이 분석되었다. 이들은 남자 29명, 여자 40명이었고, 연령 분포는 17-70세, 평균 연령은 40.4 ± 13.3 세였다.

분석에서 제외된 23명 중 10명은 외래 추적에서 손실되었고, 4명은 검사 미시행, 1명은 약물 미사용, 3명은 검사 미시행 및 약물 미사용, 3명은 연구 기간 중 추가 약물 복용, 2명은 연구 기간 중 새로운 호흡기 감염이 발생하였다.

2. 최종 진단 및 객관적 검사결과

최종 진단 결과는 기관지 천식 9명(13.0%), 호산구성 기관지염 13명(18.8%), 부비동염 16명(23.2%), 진단이 불가능한 증례 37명(53.6%)이었다. 부비동염 환자 16명 중 4명은 기관지 천식과, 2명은 호산구성 기관지염과 동반된 경우이므로 부비동염 단독으로 진단된 경우는 10명(14.5%)이다(Figure 1). 69명의 환자 중에서 객관적 검사 중 최소 1개 이상의 검사에서 양성인 경우는 32명(46.4%)이고, 나머지(진단 불가 증례) 37명(53.6%)은 모든 검사가 정상이었다. 메타콜린 기관지 유발검사는 2명(2.9%), 자발 객담 호산구

Table 2. Clinical characteristics and inhaled corticosteroid responsiveness of the patients*

	Total	DR†	PR‡	NR§
Evaluated cases, n (%)	69 (100%)	53 (76.8%)	2 (2.9%)	14 (20.3%)
Age, year	40.4 ± 13.3	41.4 ± 14.5	41.0 ± 5.7	36.6 ± 8.4
Gender, Male/Female	1 : 1.4	1 : 1.3	1 : 1	1 : 1.8
FVC, % predicted	101.7 ± 12.4	102.3 ± 13.5	94.5 ± 10.6	100.3 ± 7.4
FEV1, % predicted	106.8 ± 11.5	107.3 ± 12.0	101.0 ± 15.6	105.4 ± 9.7
FEV1/FVC, %	82.4 ± 5.9	82.1 ± 6.3	84.0 ± 1.4	83.1 ± 4.8
Inhaler steroid using day	10.3 ± 1.3	10.4 ± 1.3	9.0 ± 2.8	10.1 ± 1.2
Omitting drug, puffs	0.8 ± 1.5	0.9 ± 1.5	0.0 ± 0.0	0.4 ± 1.2

* Values given as mean \pm SD, unless otherwise indicated.

† Definite responder, ‡ Possible responder, § Non responder

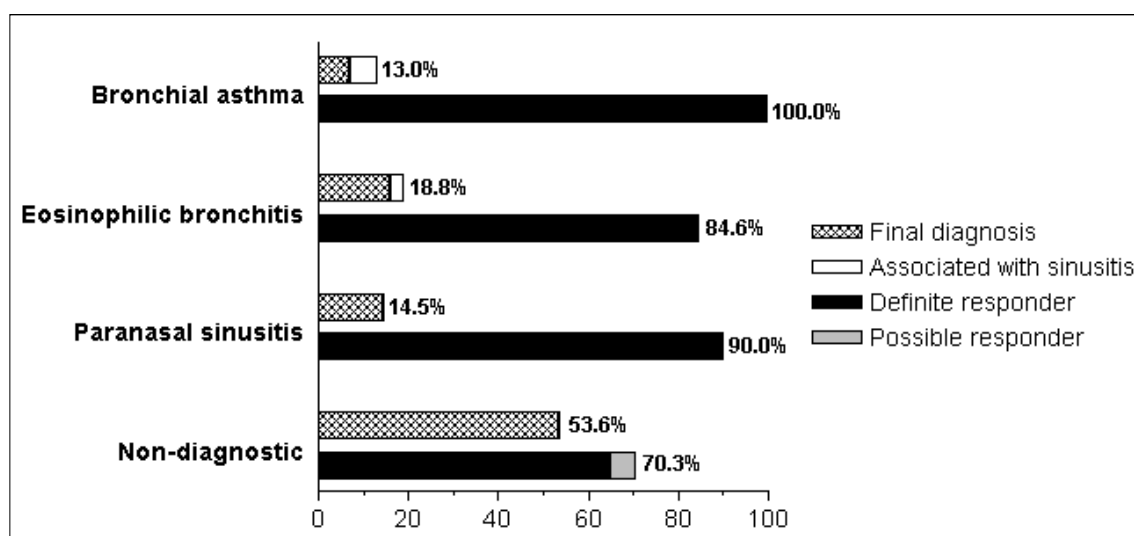


Figure 1. The distribution of diagnoses and the response rate to inhaled corticosteroid. 53.6% of the patients failed to be classified to a specific disease when sputum eosinophil count, paranasal sinus radiographs and methacholine provocation test were performed. The overall response rate to inhaled corticosteroid was around 80% in terms of cough. The response rates according to the diagnoses were not statistically different (Chi-square test, $p=0.159$).

분을 검사는 22명(31.9%), 부비동 방사선 사진은 16명(23.2%)에서 양성이었다. 기관지 천식으로 진단된 9명의 환자 중에서 메타콜린 기관지 유발검사는 2명(22.2%), 자발 객담 호산구 분을 검사는 9명(100.0%), 부비동 방사선 사진은 4명(44.4%)에서 양성이었다. 만일 대상 환자들에게 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하지 않았다면 메타콜린 기관지 유발검사 양성자 2명은 모두 호산구성 기관지염으로 진단이 바뀌었을 것이다. 그러나 임상에서 기관지 천식과 호산구성 기관지염의 치료 과정은 거의 같으므로 메타콜린 기관지 유발검사가 만성 기침 환자를 진료하는데 제공하는 정보는 크지 않다고 할 수 있다.

3. 만성 기침의 흡입 스테로이드에 대한 반응

경험적 흡입 스테로이드 투여에 대한 반응은 확실한 반응군 53명(76.8%), 반응 추정군 2명(2.9%), 불응군 14명(20.3%)이었다(Table 2). 확실한 반응군과 불응군 사이에 스테로이드 흡입제 사용일과 사용하지 않은 횟수는 통계적인 차이가 없었다($p=0.378$ and $p=0.293$ respectively).

최종 진단에 따른 흡입 스테로이드 반응률은 기관

지 천식 100.0%, 호산구성 기관지염 84.6%, 부비동염 87.5%(부비동염 단독 진단인 경우 확실한 반응군 90.0%), 진단 불가 증례 70.3%(확실한 반응군 64.9%, 반응 추정군 5.4%)이었다(Figure 1). 호산구성 기관지염 환자 중에서 흡입 스테로이드 불응군 2명 중 1명은 호산구성 기관지염과 부비동염을 동시에 가지고 있었고 갑상선 기능저하증으로 투약 중이었다. 나머지 1명은 순수한 호산구성 기관지염 환자였다. 각 진단에 따른 흡입 스테로이드 반응률의 통계적 차이는 없었다($p=0.159$).

전체 참여 환자 중에서 2.2%만이 치료 중에 새로운 호흡기 감염을 경험하였고, 그 외의 어떠한 부작용도 나타나지 않아서 단기간 흡입 스테로이드의 우수한 내약성을 보였다.

고 찰

최근 보고들에 의하면 만성기침의 기본적인 기전은 기도 염증과 관련이 있다. 만성기침 환자의 기관지 점막 병리조건에서 염증세포 침윤과 상피세포 손상 및 기저막이 두꺼워지는 소견을 관찰할 수 있다^{11,12}. 기도 염증에 의한 상피세포 손상으로 감각신경 말단의 기침 수용체가 화학적, 기계적 자극에 노출되면 기

침반사가 나타나는 것이다. 천식 환자에서 스테로이드는 기도염증세포 침윤을 억제시켜 손상된 섬모의 재생을 촉진하는 것으로 확인되었다¹³⁻¹⁵. 기도염증의 병리 과정에 호산구가 중요한 역할을 하는 경우가 아니라도 스테로이드의 비특이적 항염증 효과는 다양한 기도염증에 의한 기침에 효과적으로 작용할 수 있음이 보고되고 있다^{9,16}.

만성 기침 환자를 진료하는데 가장 큰 문제점 중의 하나는 철저한 문진과 검사를 시행해도 정확한 원인을 찾지 못하는 경우가 많다는 것이다. 본 연구에서 일반적인 검사로 기침의 원인을 진단할 수 있는 경우는 46.4%의 환자에 불과하였으며, 나머지 환자에서는 경험적 접근을 시도할 수 밖에 없는 상황이었다. 물론 기관지 내시경 검사나, 흉부 전산화 단층촬영, 24시간 식도 산도 검사와 같은 검사를 시행할 수도 있으나 침습적이며 비용이 많이 들고, 더 심각한 문제는 이러한 검사를 시행해도 진단율의 개선은 제한적이라는 것이다^{17,18}. 이러한 상황에서는 가장 가능성 있는 치료제를 선택하여 진단적 검사를 시행하는 것과 동시에 경험적 치료를 시도하는 것이 만성 기침 환자에게 비용-효과적이고, 빠르게 진단과 치료 목적을 달성할 수 있는 방법이다¹⁰.

본 연구에서 진단된 질환에 따른 흡입 스테로이드 반응률은 차이를 보이지 않았다. 흥미로운 것은 부비동염 환자에서 흡입 스테로이드를 사용했을 때 90%의 반응률을 보인다는 것이다. 만성 기침을 호소하는 부비동염 환자에서 경구 스테로이드 반응률은 91%로 보고된 바 있다¹⁰. 이러한 사실은 지금까지 비-부비동염에서의 기침 발생 기전으로 제시된 후비루에 의한 기침 수용체 자극이 기침의 주된 원인일 가능성 보다는, 이들 환자에서 부비동염이 기관지염과 동시에 존재할 가능성을 시사한다. 즉 부비동염은 기도 점막 군(부비동, 비강, 인-후두, 기관-기관지 점막)의 범발성 염증이 방사선 촬영이라는 방식에 의하여 발견된 것에 불과할 것이라는 것이다. 이에 대한 향후 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다. 또한 진단 불가 증례에 대한 고찰이 필요하다고 생각된다. 본 연구에 이용된 검사의 진단적 한계로 인하여 특정 질환이 진단 불

가 증례로 분류되었을 수도 있지만, 지금까지 특별히 정의되지 못한 다양한 원인과 병리적 변화를 포함하는 기관지염들이 포함되어 있을 가능성이 있으므로, 향후 이들 염증에 관한 세심한 검증 작업이 필요하다고 생각된다. 이들 중 많은 환자들이 흡입 스테로이드 치료로 기침이 호전되었는데, 본 연구가 대조군을 포함하지 않은 한계가 있으므로 시간 경과에 따른 기침의 자연 소실분을 구분할 수 없어서 해석에 주의를 요한다. 그러나 통계적 유의성이 없다고 하지만 이들의 스테로이드 반응률이 다른 질환군에 비하여 떨어지는 경향이 있다는 것은 이들이 스테로이드에 반응하지 않거나 반응 역치가 높은 병리과정이 개입되어 있는 특별한 질환군일 가능성이 있다.

본 연구에 흡연자가 포함되어 있다는 점은 이 연구의 또 다른 제한점일 것이다. 그러나 흡연자가 만성 기침을 호소할 때 이들을 모두 흡연에 의한 만성 기관지염으로 매도하는 것은 바람직하지 않은 태도이다. 흡연성 기관지염 환자의 일부가 본 연구에서 진단 불가 증례로 포함되어 있을 수 있겠다. 그러나 흡연자의 기침에 대한 스테로이드 반응률은 현저히 떨어지는 것으로 알려져 있으므로 이들이 제외된 경우라 하더라도 본 연구에서 제시된 만성 기침에 대한 흡입 스테로이드 반응률이 저하될 우려는 없다고 할 수 있다^{16,19,20}. 흡연과 같은 산화 스트레스는 histone deacetylase를 억제하여 스테로이드의 항염증 작용을 감소시킴으로써 결과적으로 스테로이드 저항성을 나타낸다²¹. 이처럼 흡연자와 비흡연자의 기도염증 기전이 서로 다른 양상이기 때문에 약의 효과에 영향을 미친다고 생각되고, 비흡연자가 높은 기저 기침반사 반응률을 가지고 있기 때문에 스테로이드 치료에 대한 반응이 더 좋다고 생각된다^{22,23}.

결론적으로 만성 기침 환자를 진료할 때 병력 청취, 신체 검진, 객관적 기본검사(흉부, 부비동 방사선촬영, 객담 호산구 분율, 메타콜린 기관지 유발검사)를 시행하는 동시에 흡입 스테로이드를 단기간 투여하는 것은 안전하고 효과적이며, 검사의 진단적 한계를 극복하고 초기에 진료 지침을 세우는 방법이 될 수 있다.

요 약

연구배경 :

만성 기침은 정밀 검사를 추가하여도 진단을 향상시키는데 한계가 있고, 확진은 특이적 치료에 반응할 때에만 가능하다. 스테로이드는 비특이적 항염증 작용을 가지므로 만성 기침에 효과적일 수 있다. 본 연구에서는 원인 진단에 대한 진료 한계를 극복하기 위한 방법으로, 만성 기침에 대한 흡입 스테로이드의 반응률을 알아보기 위하여 시행되었다.

방 법 :

3주 이상의 만성 기침 환자를 대상으로 처음 내원하였을 때 객담 호산구, 메타콜린 기관지 유발검사, 부비동 방사선촬영 등의 기본적인 객관적 검사를 시행하고, 동시에 budesonide turbuhaler 800 μ g/day를 10일간 투여하고 추적 방문토록 하였다. 추적 방문일에 환자 증상의 개선도에 따라 흡입 스테로이드 반응군과 불응군으로 분류하였고 검사의 진단 성적을 조사하였으며, 각 진단에 따른 스테로이드 반응률을 알아보았다.

결 과 :

총 69명의 만성 기침 환자가 최종 분석되었고, 흡입 스테로이드의 투여로 증상의 호전이 있었던 경우는 79.7%였다. 진단된 질환에 따른 흡입 스테로이드의 반응률은 차이가 없었다. 투여 기간 동안 부작용은 거의 관찰되지 않아서 우수한 내약성을 보였다.

결 론 :

만성 기침 환자를 진료할 때 기본 검사를 시행하는 동시에 흡입 스테로이드를 단기간 투여하는 것은 매우 안전하며, 검사의 진단적 한계를 극복하고 초기에 진료 지침을 세우는 방법이 될 수 있다.

참 고 문 헌

1. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. Arch Intern Med 1977;137:1186-91.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med 2000;343:1715-21.
6. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. Arch Intern Med 1996;156:997-1003.
7. 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.
8. Jatakanon A, Laloo 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.
9. 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.
10. Jeon G, Jang SH, Song HG, Ha JW, Eom KS, Bahn JW, et al. Diagnostic performance of routine objective tests and cost-effective approach for chronic cough. Tuberc Respir Dis 2004;57:535-42.
11. 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.
12. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet 1989;17:1346-8.
13. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, Stenling R. Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. Eur Respir J 1988;1:883-9.
14. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. Am Rev Respir Dis 1992;145:890-9.
15. Heino M, Karjalainen J, Ylikoski J, Laitinen A, Laitinen LA. Bronchial ciliogenesis and oral steroid treatment in patients with asthma. Br J Dis Chest 1988;82:175-8.

16. Ponsioen BP, Hop WC, Vermue NA, Dekhuijzen PN, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough. *Eur Respir J* 2005;25:147-52.
 17. Barnes TW, Afessa B, Swanson KL, Lim KG. The clinical utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of chronic cough. *Chest* 2004;126:268-72.
 18. McGarvey LP, Heaney LG, MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int J Clin Pract*. 1998;52:158-61.
 19. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282-7.
 20. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-3
 21. Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J*. 2001;15:1110-2.
 22. Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW. Impact of smoking on asthma therapy. *Drugs* 2005;65:1521-36.
 23. Diczpinigaitis PV. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 2003;123:685-8.
-