

진단이 내려지지 않은 만성기침 환자에서 양자펌프억제제의 치료효과

단국대학교 의과대학 내과학교실

양주연, 이호연, 김남희, 김윤섭

The Effect of a Proton-pump Inhibitor in Unexplained Chronic Cough Patients

Joo Youn Yang, M.D., Ho Youn Lee, M.D., Nam Hee Kim, M.D., Youn Seup Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Background: Recent studies have suggested an association between chronic cough and gastroesophageal reflux. Our study aimed to assess the utility of a proton-pump inhibitor in unexplained chronic cough patients.

Methods: Patients with chronic cough of unknown etiology were evaluated using a chest x-ray, methacholine challenge test, and an empirical trial of postnasal drip therapy. After excluding other potential causes of the cough, forty patients were included in the study and treated for 8 weeks with a proton-pump inhibitor.

Results: Eleven and three patients in the first and second 4 weeks were lost to follow-up, leaving twenty-six patients finally included in the study. Of these patients, two were unimproved, eight partially responded to the proton-pump inhibitor and sixteen responded completely after the 8 week treatment.

Conclusion: We suggest that empirical treatment with a proton pump inhibitor in all patients with persistent cough, which is not secondary to asthma or postnasal drip syndrome, represents a practical and simple approach to this ailment. (*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 137-142)

Key words: Chronic cough, Gastroesophageal reflux, Proton pump inhibitor.

서 론

기침은 흔히 접하게 되는 호흡기 증상으로 8주 이상 지속되는 만성 기침의 가장 흔한 원인은 후비루 증후군, 기관지 천식, 위식도 역류질환이며 만성기관지염, 기관지확장증, 호산구성 기관지염, 안지오텐신 전환효소 억제제 부작용 등이 만성기침의 약 95% 정도를 차지한다¹. 만성기침의 원인 중 위식도 역류질환의 빈도는 보고자 마다 다르나 약 7.7%~40%까지 다양하다²⁻⁴.

위식도 역류질환은 만성기침의 3대 원인중의 하나

이지만 진단과 치료에 있어서 여러 가지 어려운 점이 많다. 위식도 역류질환의 진단에는 24시간 식도 pH감시가 가장 민감한 검사방법이지만, 오히려 기침에 의해 위산의 역류가 발생하므로 검사의 특이도가 66% 정도로 매우 낮다. 또한 검사가 침습적이고 검사를 시행할 수 있는 병원이 많지 않으며, 위식도 역류의 약 75%정도가 흉부작열감이나 위산역류 등의 전형적인 소화기 증상이 없이 기침만이 유일한 증상일수 있어 진단에 어려움이 많아 만성 기침의 치료가 늦어지게 된다⁵.

따라서 위나 식도의 증상이 없더라도 흉부사진이 정상조건이면서 후비루나 기관지 천식, 호산구성 기관지염등이 배제된다면 위식도역류질환이 만성기침의 원인으로 고려되어야 하며 경험적으로 H₂ 억제제나 양자펌프억제제를 투여하는 것을 권유하고 있다. 따라서 본 연구에서는 만성기침환자 중 후비루증후군 및 기관지천식이 아닌 환자를 대상으로 위식도역류질환의 확진이 없이 양자펌프억제제를 투여하고 치료효과를 관찰하였다.

이 연구는 2004학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음

Address for correspondence : Youn Seup Kim, M.D.,
Department of Internal Medicine, Dankook University
College of Medicine 16-5, Anseo-dong Cheonan, 330-715,
Korea

Phone : 041-550- 3911 Fax : 041-556-3256

E-mail : drys99@dankook.ac.kr

Received : Jul. 25. 2006

Accepted : Aug. 16. 2006

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2002년 1월부터 2003년 6월까지 단국대학병원 호흡기 내과를 방문한 환자들 중 8주이상의 지속적인 만성기침을 호소하는 환자를 대상으로 하였다. 환자들에게 병력청취, 이학적 검사, 부비동과 흉부 방사선 촬영, 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하였다.

단순 흉부 X-ray 소견상 이상이 있거나, 과거력 상 비염이나 천식 등의 호흡기 질환이 있는 경우, 후비루 증후군이 의심되는 경우(부비동 방사선 촬영상 부비동염이 의심되거나 진찰시 비인두에 점액성 분비물이 관찰될 때 등), 메타콜린 기관지유발검사상 양성인 환자는 연구대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

연구대상자 들은 2주간 대증적인 치료(항히스타민, 진해제 등)를 시행하였으며 대증적인 치료에서 대부분 호전되는 경우 연구대상에서 제외하였다. 대상자들은 8주 동안 표준용량의 양자펌프억제제(Omeprazole 20mg/day 또는 Lansoprazole 30mg/day)를 투여하였으며 4주와 8주째에 치료반응에 대한 평가를 시행하였다.

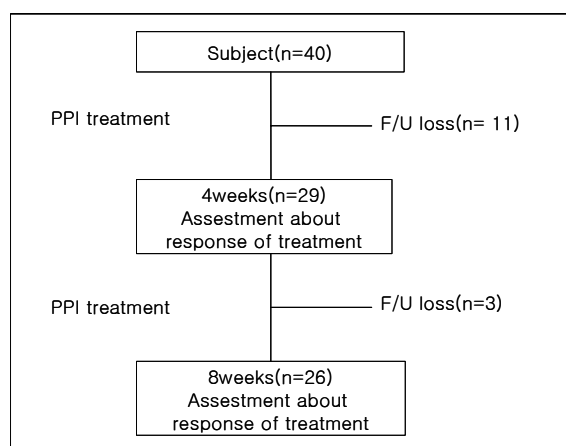


Figure 1. Algorithm of chronic cough study protocol, illustrating total number of patients evaluated and follow-up lossed.

치료반응에 대한 평가는 외래 방문 시 환자에게 치료전과 비교하여 기침의 빈도와 중증도가 얼마나 호전되었는지를 질문 하였다. 환자의 주관적인 판단에 의존하여 치료전보다 호전이 거의 없는 경우를 무반응군, 50%이상 기침이 감소한 경우를 부분 반응군, 기침이 거의 소실된 경우를 완전 반응군으로 분류하였다.

결 과

1. 대상자들의 특성

대상자 40명중 11명이 추적관찰이 되지 않아 29명만이 4주 이상 추적되었으며 8주째 3명이 추적 관찰되지 않아 26명만이 8주까지 추적 관찰되었다(Fig. 1).

29명중 남자가 9명, 여자가 20명이었으며 평균나이는 51세였다. 대상자들의 기침의 기간은 6개월 미만인 48.3%, 6개월~1년 미만인 13.8%, 1년 이상인 경우가 37.9%였다. 대상자들의 증상은 가래가 12%, 콧물이나 비폐색, 비강분비물이 목으로 넘어가는 증상 등의 코 증상이 있는 환자는 10%, 흉부작열감, 위산역류 등의 소화기 증상을 호소하는 환자는 13.4%였다.

2. 치료에 대한 반응

치료에 대한 반응은 29명중 4주간 투여 후 증상의 호전이 없는 환자가 3명(10.3%), 50% 이상의 증상호전을 보이는 환자가 22명(75.9%), 그리고 증상이 거의 소실된 환자가 4명(13.8%)로 약 90%정도의 환자가 기침의 증상호전이 있었다. 8주 때 추적 관찰된 26명중 8주 투여 후 호전이 없는 환자가 2명(7.4%), 50% 이상 증상호전이 있는 환자가 8명(29.6%), 증상이 거의 소실된 환자가 16명(63.0%)이었다(Fig. 2).

4주 때 외래를 방문하지 않아 추적관찰이 되지 못했던 11명을 전화로 치료반응을 확인한 결과 11명중 2명은 치료에 반응이 없었으며 2명은 50%이상의 증상 호전이 있었으며 7명은 거의 소실되었다(Fig. 3).

8주 투여 후 전혀 호전되지 않거나 부분적으로 호전되었던 10명의 경우 1명은 12주 치료 후 완전히 호

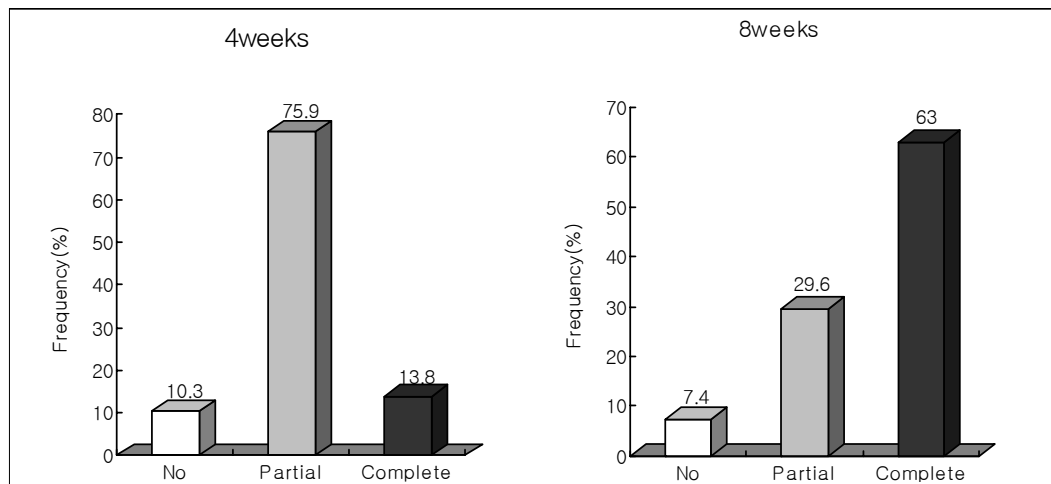


Figure 2. Response of proton pump inhibitors treatment at 4weeks and 8weeks.

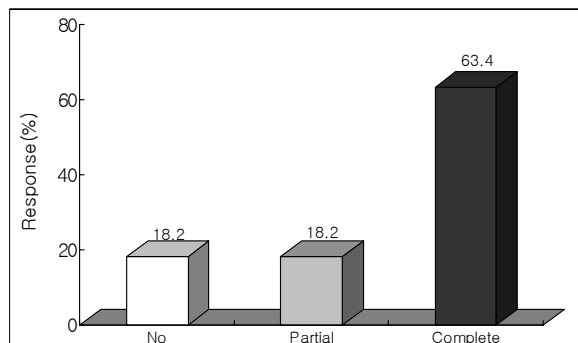


Figure 3. Response of proton pump inhibitors treatment on follow loss patients.

전되었으며, 3명은 더 이상 추적 관찰되지 않았으며, 6명의 경우 3~5개월을 주기로 호전과 악화를 반복하였다.

고 찰

위식도 역류는 속쓰림이나 흉부 작열감 같은 소화기 증상 외 예도 천식, 기침 등 다양한 호흡기 증상과 관련이 있는 것을 알려져 있으며 위식도 역류의 유일한 증상이 기침일수 있다.

외국의 경우 만성 기침환자의 원인질환으로 후비루 증후군과 천식이 가장 많으며 3번째로 위식도역류의 빈도가 높다. 우리나라의 경우 이에 대한 보고가 적은데, 3주 이상의 만성기침환자의 원인질환의 빈도를 조

사한 한 보고를 보면 후비루 증후군의 빈도가 52%로 가장 높으며, 기관지염 16%, 천식 11%였으며, 위식도 역류로 인한 경우가 4%정도로 매우 낮았다⁶. 외국에 비해 우리나라에서 만성기침 환자의 원인 중 위식도 역류의 빈도가 적은 것은 위식도역류로 인한 기침의 경우 많은 환자에서 흉부 작열감이나 위산의 역류와 같은 소화기증상이 동반되지 않으므로 위식도역류로 의심되지 않아 진단을 위한 검사를 시행하지 않아 진단율이 낮은 때문으로 생각된다.

위식도 역류질환은 환자의 약 10~75%가 증상이 없으며, 단순 기침이 위식도 역류의 유일한 증상일 수 있다^{5,7-8}. 본 연구에서는 13.4%의 환자만이 속쓰림 등의 소화기 증상을 가진 것으로 조사되었다.

위식도역류를 증명하기 위한 검사는 24시간 pH 감시가 가장 정확한 방법이나 이 검사 또한 기침의 증상과 시간적인 상관관계가 확실하지 않다. 이는 24시간 pH 측정시 기침의 발생을 환자가 기록하게 하는데 환자가 얼마나 정확하게 기록하였는가 하는 문제가 있으며 이러한 문제를 해결하기 위해 24시간 pH 측정과 식도내압을 동시에 측정하여 기침과 위식도역류의 전후 관계를 비교할 수 있다⁹⁻¹⁰. 그러나 진단을 위한 24시간 식도 pH감시와 식도내압의 측정이 힘들고, 이를 시행할 수 있는 병원 또한 많지 않으므로 진단에 어려움이 많아 만성 기침의 치료가 늦어지게 된다. 따라서 만성 기침환자에서 위식도 역류로 확진 되지 않은 환

자에서 후비루 증후군과 천식, 만성 기관지염을 제외한 뒤 경험적으로 양자펌프억제제 투여 후 치료효과를 관찰하는 것을 권유하고 있다¹¹⁻¹³.

위식도 역류는 진단도 어렵지만 치료 또한 쉽지 않다. 위식도 역류의 치료는 우선적으로 체중과다인 경우는 체중을 줄이고 취침 전 2시간 내에는 식사를 피하는 등의 생활습관의 변화가 필요하다. 약물치료로는 H₂ 억제제나 양자펌프억제제, 위운동촉진제를 사용한다.

H₂ 억제제의 경우 단독 또는 위 운동촉진제와 같이 투여할 경우 70~100%의 치료 반응율을 보여 주었으나 기침의 해소까지 평균시간이 161~179일 까지로 매우 길었다¹⁴⁻¹⁵.

양자펌프억제제의 치료반응에 대한 연구결과 들을 보면 치료약제와 기간에 따라 2-3개월의 치료에 대한 반응률이 35%부터 79%까지 다양하였다^{11,16-17}. 최근의 한 보고를 보면 3주 이상의 기침을 주소로 내원한 183명의 환자들을 대상으로 천식이나 후비루증후군 등을 배제한 뒤 양자펌프억제제들을 2달간 투여 하였다. 치료에 호전이 없을 경우 약을 3일간 중단 후 24시간 pH 검사를 시행하였다. 치료에 대한 반응과 24시간 pH검사를 통해 위식도 역류로 인한 기침으로 확인된 환자는 56명으로 만성기침 환자의 약 31%였다. 3개월간의 치료 후 56명중 44명(78%)이 치료에 호전되었으며 12명은 호전되지 않았다. 약물치료에 호전된 56명중 16명이(41%) 2주 치료에, 38명(86%)은 4주 치료에, 43명(99%)이 8주 치료 후 증상호전을 보였으며 12주 치료 후 56명 모두 증상 호전 되었다¹⁶.

또한 양자펌프억제제와 위약을 각각 8주씩 교차 투여한 연구에서 8주간 양자펌프억제제를 투여한 뒤 기침의 증상점수가 호전되었으며, 위약을 주고 있는 기간 동안에도 기침 증상점수가 호전되는 양상을 보여 주었다¹⁷.

지금까지의 연구결과를 보면 위식도 역류로 인한 만성기침의 치료에 대한 절대적인 지침은 없지만 표준용량의 2배의 양자펌프억제제의 투여가 표준치료로 권유되고 있으며 치료기간도 3~4개월을 추천하고 있다¹⁵. 하지만 3개월의 치료에 치료반응이 없더라도 위식도 역류가 없다고 단정 지을 수는 없다. 이런 경

우에는 위식도 역류가 맞는지 24시간 pH 검사를 해보아야 하며, 또는 동반된 다른 질환이 있어 치료반응이 적절하지 않은 것은 아닌지 살펴보아서 동반된 질환에 대한 치료도 함께 하여야 한다. 특히 기침자체가 위식도 역류를 유발하고 증상을 악화시키기 때문에 다른 동반 질환을 찾는 노력을 기울여야 치료에 성공할 수 있다.

본 연구의 결과 8주 치료 후 증상이 완전히 소실된 경우가 63%로 다소 낮게 나왔으나 이는 치료기간이 짧아 그 충분한 치료효과를 기대하기 힘들었고, 위식도역류가 아닌 다른 질환이 포함되어 있을 가능성, 그리고 양자펌프억제제의 용량부족과 관련이 있을 것으로 생각된다.

하지만 우리나라의 여건상 위식도 역류의 경우 위 내시경검사나 24시간 pH검사를 이상소견이 있는 경우만 양자펌프억제제의 투여를 보험으로 인정하고 있어 실제적으로 만성기침환자에서 표준용량의 2배를 수개월씩 투여하는 것은 어려움이 있다. 빠른 시간 내에 이러한 건강보험의 문제가 빨리 개선되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 연구 대상자의 수가 적고 관찰기간이 충분하지 못하며, 그리고 대조군이 없어 만성 기침환자에서 양자펌프억제제의 효과를 증명하기에는 부족함이 있다. 또한 치료전후의 증상 변화를 객관화하기 위해 증상 지수 등을 사용하여 할 필요가 있다. 향후 이러한 점을 고려하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

하지만 8주 이상의 만성기침환자에서 후비루 증후군과 천식이 제외된다면 위식도 역류를 확인하기 위해 시행하기 힘든 24시간 pH검사를 한 뒤 양자펌프억제제를 투여하는 것보다 경험적으로 양자펌프억제제를 투여하여 효과를 관찰하여 진단하는 것이 진단이 늦어지는 것을 막을 수 있을 뿐 아니라 비용-효과면에서도 우수한 것으로 판단된다.

요 약

연구배경: 8주 이상 지속되는 만성 기침의 원인 중 하나인 위식도역류질환은 환자의 약 75%가 증상이

없으며, 진단을 위한 24시간 식도 pH감시가 침습적이고 검사가 어려워 진단 및 치료에 어려움이 있다. 따라서 만성 기침환자 중 후비루증후군 및 기관지 천식이 아닌 환자를 대상으로 양자펌프억제제를 투여하고 치료효과를 관찰하였다.

방법 및 대상: 기침증상이 8주 이상인 만성기침 환자 중 X-ray 소견상 이상이 없고 메타콜린 기관지유발시험상 음성이며, 후비루증후군 치료에 반응이 없었던 40명을 대상으로 하였다. 8주 이상 양자펌프억제제를 투여하였으며 50%이상 기침이 감소한 경우를 부분 반응군, 기침이 거의 소실된 경우를 완전 반응군으로 분류하였다.

결 과: 대상자 40명중 29명만이 4주 이상 추적되었으며 이중 26명만이 8주까지 추적 관찰되었다. 29명중 남자가 9명, 여자가 20명이었으며 평균나이는 51세였다. 대상자들에서 기침 이외의 증상은 객담이 12%, 콧물이나 비폐색 등의 코 증상이 있는 환자는 10%, 속쓰림, 소화불량 등의 소화기 증상을 호소하는 환자는 13.4%였다. 29명중 4주간 투여 후 증상의 호전이 없는 환자가 3명(10.3%), 50% 이상의 증상호전을 보이는 환자가 22명(75.9%), 그리고 증상이 거의 소실된 환자가 4명(13.8%)로 약 90%정도의 환자가 기침의 증상호전이 있었다. 8주 투여 후 호전이 없는 환자가 2명(7.4%), 50% 이상 증상호전이 있는 환자가 8명(29.6%), 증상이 거의 소실된 환자가 16명(63.0%)이었다.

결 론: 8주이상의 만성기침 환자에서 8주 이상 양자펌프억제제 투여 후 92.6%환자가 증상호전이 있었으며 이중 63%는 거의 소실되었다. 하지만 본 연구는 위약을 통한 대조군이 없는 관계로 그 결과의 해석에 어려움이 있다. 앞으로 좀더 많은 환자를 대상으로 하는 이중맹검시험이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343: 1715-21.
2. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(Suppl): S9-14.
3. 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.
4. 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.
5. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1294-300.
6. Cho JH, Ryu JS, Lee HL. Chronic cough: the spectrum and the frequency of etiologies. *Tuberc Respir Dis* 1999; 46: 555-563.
7. 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.
8. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108: 991-7.
9. Jee YK, Kim YS, Lim CY, Lee KY, Kim KY. The Study for GER in Patients with Chronic Unexplained Cough Using Combined 24 Hour Esophageal pH and Motility Monitoring. *Korean J Med* 1997; 53: 636-644.
10. Paterson WG, Murat BW. Combined ambulatory esophageal manometry and dual-probe pH-metry in evaluation of patients with chronic unexplained cough. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1117-25.
11. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-8.
12. Morice AH, Kastelik JA. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003; 58: 901-7.
13. Fontana GA, Pistolesi M. Cough. 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 2003; 58: 1092-5.
14. Fitzgerald JM, Allen CJ, Craven MA, Newhouse MT. Chronic cough and gastroesophageal reflux. *CMAJ* 1989 Mar 1; 140(5): 520-4.
15. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense

- mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998 Aug; 114 (2 Suppl Managing): 133S-181S.
16. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastro-esophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003; 123: 679-84.
17. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000; 16: 633-8.
-