AARD
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
Allergy Asthma Respir Dis 2(5):362-369, November 2014 http://dx.doi.org/10.4168/aard.2014.2.5.362
ORIGINAL ARTICLE

상기도 기침증후군에서 만성 기침에 대한 비강 내 스테로이드제의 영향

나건웅, 이동규, 김준영, 박원일, 이경빈, 이원재, 김정은
성균관대학교 삼성창원병원 호흡기내과

Effect of intranasal steroids on chronic cough caused by upper airway cough syndrome

Gun-Wung Na, Dong-Gyu Lee, Jun-Young Kim, Won-Il Park, Kyung-Been Lee, Won-Jae Lee, Jeong-Eun Kim
Division of Pulmonary Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Purpose: Although upper airway cough syndrome (UACS) is one of the most common causes of chronic cough, there are few reports on the effects of intranasal steroids (INS) on improvement of cough in patients with chronic cough caused by UACS. Here, we observed improvement in cough depending on prescribed medications, including INS, in patients with chronic cough caused exclusively by UACS in the clinical setting.
Methods: Patients with chronic cough caused exclusively by UACS were selected by the retrospective review of medical records. Durations and kinds of prescribed medications, nasal and postnasal drip symptoms, and results of paranasal sinus series at first visit were evaluated. According to the improvement of cough at the second visit, the patients were divided into the improved and unimproved groups. Odds ratios of each medication in the improved group were analyzed by logistic regression adjusted for age, sex, smoking history, duration of treatment, prescriptions of medications, presence of nasal and postnasal drip symptoms, and results of paranasal sinus series.
Results: A total of 122 patients with chronic cough caused exclusively by UACS were comprised of 38 patients in the improved group and 84 patients in the unimproved group. INS were prescribed to 45 patients, and the number of patients with INS prescription were significantly higher in the unimproved group than that in not-improved group (55.3% vs. 28.6%, $P=0.008$). The odds ratio of INS prescription was significantly higher in the improved group (odds ratio, 4.78; 95% confidence interval, 1.03–22.3; $P=0.046$).
Conclusion: INS could improve cough symptom in patients with UACS. These results warrant further evaluation. *(Allergy Asthma Respir Dis 2014;2:362-369)*

Keywords: Cough, Allergic rhinitis, Sinusitis, Steroids, Intranasal administration

서 론

상기도 기침 증후군(upper airway cough syndrome, UACS)은 2개월 이상 지속되는 만성 기침의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 알레르기비염, 비알레르기성 비염, 부비동염 등과 관련되어 있다. UACS에 의한 만성 기침의 치료는 이러한 질환들에 대한 약물치료로서 가장 먼저 1세대 항히스타민제와 점막수축제를 사용하는 것이 원칙이며, 알레르기비염이나 부비동염이 의심되는 경우 비강 내 스테로이드제를 추가적으로 사용할 수 있다. 그뿐만 아니라, 만성 기침 환자를 진찰한 후에 의심되는 원인을 찾을 수는 없지만 UACS 치료를 통해 기침이 호전되는 경우를 무증상의 UACS (silent UACS)라고 하며, 특별하게 의심되는 원인이 없는 만성 기침 환자에서 경험적 치료를 할 경우 silent UACS를 가장 먼저 고려하여 UACS에 대한 경험적 치료를 해본 후에 기침의 호전이 없으면 여러 가지 검사를 진행할 것을 권유하고 있다. 이때 경험적 치료로는 먼저 1세대 항히스타민제와 점막수축제의 병합요법을 시행한 후에 기

Correspondence to: Jeong-Eun Kim
Division of Pulmonary Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 158 Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 630-723, Korea
Tel: +82-55-290-6854, Fax: +82-55-290-6654, E-mail: jeongdol@daum.net
Received: April 3, 2014 Revised: June 1, 2014 Accepted: June 24, 2014

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/).

침의 호전이 없는 경우 부비동에 대한 영상학적인 검사를 시행할 것을 권유하고 있으며, 비강 내 스테로이드제의 사용은 알레르기비염이나 부비동염이 동반된 증거가 있는 경우에 사용할 것을 권유하고 있다.[1-4] 반면, 비강 내 스테로이드제는 알레르기비염 및 만성 부비동염의 중요한 치료제 중 하나로 Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 지침에서는 항히스타민제보다 비강 내 스테로이드제의 사용을 더욱 비중 있게 다루고 있다.[5] 그러나, 만성 기침에 관련된 지침에 따르면 알레르기비염이나 만성 부비동염이 동반되는 경우 비강 내 스테로이드제를 사용할 수는 있지만, 일반적으로 1세대 항히스타민제의 역할을 더욱 중요하게 생각하고 있다.[3,4] 지금까지 만성 기침 환자에 있어서 비강 내 스테로이드제의 기침에 대한 효과는 연구된 바가 많지 않으며, 계절성 알레르기비염과 관련된 기침에서 비강 내 스테로이드제를 투여하거나, 후비루 증상이 있는 만성 기침 환자들을 대상으로 비강 내 항히스타민제, 비강 내 스테로이드제 및 비강 내 항콜린제를 투여하여 기침이 호전되었다는 연구 결과들이 있다.[6,7]

이에 연구자는 단일 병원에서 UACS에 의한 만성 기침으로 진단된 환자들의 진료 기록을 토대로 비염 및 후비루 증상, 단순 부비동 방사선 검사(paranasal sinus [PNS] series), 처음 처방한 약제의 종류 및 치료 기간과 기침 증상의 호전 정도 등을 분석하여 실제 진료 상황에서 기침 호전과 관련된 인자로서 비강 내 스테로이드제와의 관련성을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2011년 1월부터 2012년 12월까지 8주 이상의 만성 기침을 주소로 성균관대학교 삼성창원병원을 방문한 18세 이상 환자들을 대상으로 하였다. 이 환자들 중 기관지 천식, 역류성 식도염, 호산구성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 기관지확장증, 결핵, 폐암 등 기타 원인에 의한 경우를 제외하고, UACS에 의한 만성 기침 환자들만을 대상으로 하였다. 본 연구에서 UACS는 비염 또는 후비루 증상이 있는 경우, 육안진찰에서 인두점막에 자갈모양의 변화 또는 목 뒤로 분비물이 흘러내리는 소견이 있는 경우, PNS series에서 점막비후(mucoperiosteal thickening), 부비동의 혼탁(haziness), 공기액체층(air-fluid level) 등의 부비동염을 시사하는 소견이 있는 경우, 그리고 앞서 언급한 소견들이 없더라도 UACS에 대한 경험적 치료 후 다음 방문 시 기침이 호전된 경우로 정의하였다.[1] 비염 또는 후비루 증상은 콧물, 코막힘, 재채기, 코가려움증 등의 증상이 있는지, 목 뒤로 분비물이 흘러내리는 느낌 또는 코가 뒤로 넘어가는 느낌 등이 있는지 질문을 통해서 확인하였다. 제외 대상에 대해서 먼저 기관지 천식은 기관지가역성 검사에서 기관지확장제 흡입 후 forced expiratory volume in one second (FEV_1)이 12% 그리고 200 mL 이상 증가하거나 메타콜린 기관지유발검사가 양성인 경우로 정의하였다.[8] 역류성 식도염에 의한 기침은 상부위장관 내시경검사에서 위식도경계부가 흐리거나 발적, 미란이 있는 등의 역류성 식도염에 합당한 내시경 소견이 있는 경우 또는 가슴 쓰림이나 위식도 역류 증상이 있으면서 역류성 식도염 치료 후 다음 방문 시 기침이 호전되는 경우로 정의하였다.[9] 호산구성 기관지염은 메타콜린 기관지유발검사는 음성이지만 객담 내 호산구의 분율이 3% 이상인 경우로 정의하였다.[10] 만성 폐쇄성 폐질환은 단순 폐활량 측정법 또는 기관지확장제 가역성 검사를 시행한 경우에는 기관지확장제 흡입 후 폐활량측정법에서 FEV_1/forced vital capacity가 0.7 미만인 경우로 정의하였다.[11] 기관지확장증은 흉부 computed tomography에서 기관지확장증이 확인된 경우만으로 정의하였다. 결핵, 폐암 등 기타 원인에 대한 진단은 각각의 진단 기준에 준하여 정의하였다.

2. 연구 방법

위 환자들을 대상으로 나이, 성별, 흡연력, 기침 유병 기간, 첫 치료 기간, 첫 치료약제의 종류, 비염 및 후비루 증상의 유무, 인두의 육안진찰 소견, 혈청 총 IgE 항체치, 아토피 여부, PNS series 결과, 두 번째 방문 시 기침의 호전 정도 등에 대한 정보를 의무기록을 통해 조사하였다. 흡연력에 대해 기침 발생 이전에 금연한 환자는 비흡연자로 분류하였고, 기침 발생 당시에 흡연하고 있던 환자들만 흡연자로 정의하였다. 첫 치료 기간은 첫 방문 시 약제 처방일수를 기준으로 하였고, 만약 첫 방문 시 약제의 처방일수가 첫 번째와 두 번째 방문일 사이 기간과 다를 경우 짧은 기간을 기준으로 하였다. 두 번째 방문 시 기침의 호전 정도를 판단할 때 기준 시점은 두 번째 방문일을 기준으로 하되, 만약 약제의 처방일수가 첫 번째와 두 번째 방문일 사이 일수보다 작을 경우 약제 사용이 끝난 시점을 기준으로 기침의 호전 정도를 판단하였다. 치료약제의 종류는 진해제, 항히스타민제, 점막수축제, 류코트리엔 수용체 억제제, 비강 내 스테로이드제, 양성자이온펌프 억제제, 항생제 등으로 분류하였다. 콧물, 코막힘, 재채기, 코가려움증 등의 네 가지 비염 증상 및 후비루 증상을 확인하였다. ImmunoCAP 시스템(Phadia, Uppsala, Sweden)으로 측정된 혈청 총 IgE 항체치와 집먼지진드기 두 종에 대한 특이 IgE 항체치의 결과를 수집하였고, 집먼지진드기에 대한 특이 IgE 항체치 및 30여 종의 흔한 흡입성 항원(Bencard Co., Bredford, UK; Lofarma S.p.A., Milan, Italy; Allergopharma GmbH & Co., Reinbek, Germany)을 이용한 피부단자검사 등의 결과를 바탕으로 적어도 한 가지 이상의 흡입성 항원에 대해 양성을 나타낼 때 아토피로 정의하였다. PNS series 결과는 부비동염을 시사하는 소견이 관찰되는 경우를 양성으로 그렇지 않은 경우를 음성으로 판정하였다. 두 번째 방문 시 기침의 호전 정도는 완전 호전(기침 없음), 많이 호전, 약간 호전, 호전 없음 등의 네 단계로 먼저 나눈 다음 완전 호전과 많이 호전의 경우를 호전군(improved group)으로 약간 호전과 호

전 없음의 경우를 비호전군(nonimproved group)으로 분류하여 비교 분석하였다. 많이 호전과 약간 호전의 기준은 처음 기침 정도를 기준으로 반 이상 호전된 경우를 많이 호전으로 반 이하 호전된 경우를 약간 호전으로 정의하였다. 본 연구는 환자에 대한 후향적 의무기록 분석에 대해 해당 기관의 기관연구윤리심의위원회의 심의를 통과하였다(No. 2014-SCMC-025-00).

3. 통계 분석

호전군 환자들과 비호전군 환자들 사이에 임상적 특성을 분석하였고, 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 군과 처방 받지 않은 군 사이에 차이가 없는지도 비교하였다. 이들 분석에는 명목변수의 비교는 카이제곱검정, 연속변수의 비교에서 정규분포를 따르는 변수들은 독립 *t*-검정, 정규분포를 따르지 않는 기침 유병 기간이나 치료 기간의 비교는 Mann-Whitney *U*-검정 방법을 이용하였다. 비강 내 스테로이드제 처방 유무에 따른 기침의 호전 정도의 비교는 네 단계로 나누어진 기침의 호전 정도를 그대로 이용하여 Mann-Whitney *U*-검정을 시행하였고, 통계학적 유의수준은 본페로니 교정을 위하여 *P*값이 일반적 유의 수준인 0.05의 1/4인 0.0125 미만인 경우로 정의하였다.

첫 치료에 사용된 약제들의 종류에 따라 기침이 얼마나 호전되는지 알아보기 위해서 각 약제 종류들에 대해 호전군에 속하기 위한 승산비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval [CI])을 성별, 나이, 흡연력, 치료 기간, 진해제를 제외한 약제들을 보정한 로지스틱 회귀분석을 이용하여 구하였다. 그리고, 비염 또는 후비루 증상 및 PNS series의 결과가 비강 내 스테로이드제의 처방 여부에 영향을 주었을 가능성이 있으므로 이들을 추가적으로 보정한 승산비와 95% CI도 구하였다. *P*값은 앞서 언급한 비강 내 스테로이드제 처방 유무에 따른 기침의 호전 정도의 비교에서 시행한 Mann-Whitney *U*-검정을 제외한 나머지 분석방법에서 모두 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다. 통계 프로그램은 한글판 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 기침 호전군과 비호전군 환자들의 특성 및 임상 양상 비교

UACS 단독에 의한 만성 기침 환자는 총 122명이었고, 평균 나이는 47.6 ± 14.6세이었고, 남성이 59명(48.4%)이었으며, 초진 당시 흡연하던 환자들은 34명(27.9%)이었다. 기침 유병 기간의 중앙값은 3개월(범위, 2–240개월)이었고, 첫 치료 기간의 중앙값은 13일(범위, 4–40일)이었다. 첫 방문 시 처방된 약제의 종류에 따라 진해제는 모든 환자에서 처방되었으며, 항히스타민제는 106명(86.9%), 점막수축제는 90명(73.8%), 류코트리엔 수용체 억제제는 78명(63.9%), 비강 내 스테로이드제는 45명(36.9%), 양성자이온펌프 억제제는 21명(17.2%), 항생제는 20명(16.4%)에서 처방되었다. 비염 및 후비루 증상에 대한 의무기록이 있는 경우는 85명이었고, 이 중 호전군이 29명, 비호전군이 56명이었다. 비염 및 후비루 증상 중 적어도 하나의 증상이 있었던 환자는 총 63명(74.1%)이었고, 증상의 종류에 따라 각각 콧물 43명(50.6%), 코막힘 30명(35.3%), 재채기 28명(32.9%), 코가려움증 24명(28.2%), 후비루 증상 35명(41.2%)이었다. 인두의 육안진찰 소견은 기록되어 있는 환자들의 수가 많지 않아 분석에서 제외하였다. 혈청 총 IgE 항체치는 92명에서 측정되었고, 호전군이 27명, 비호전군이 65명이었다. 로그를 취한 혈청 총 IgE 항체치의 전체 평균은 1.95 ± 0.64 log(kU/L)이었다. 아토피 여부에 관련된 검사는 총 47명에서 시행되었으며 호전군이 15명, 비호전군이 32명이었으며, 아토피 관련 검사를 시행한 전체 환자 중 24명(51.1%)의 환자에서 아토피가 있었다. PNS series는 110명에서 시행되었고, 호전군이 32명, 비호전군이 78명이었으며, PNS series를 시행한 전체 환자 중 55명(50.0%)에서 양성 결과를 보였다. 기침의 호전 정도에 따라 완전 호전된 환자는 13명(10.7%), 많이 호전된 환자는 25명(20.5%), 약간 호전된 환자는 53명(43.4%), 호전이 없었던 환자는 31명(25.4%)으로 호전군은 38명(31.1%), 비호전군은 84명(68.9%)이었다. 호전군에서 비호전군에 비해 점막수축제의 처방은 유의하게 적었고(60.5% vs. 79.8%, $P = 0.044$), 비강 내 스테로이드제의 처방은 유의하게 많았다(55.3% vs. 28.6%, $P = 0.008$). 흡연력, 기침의 유병 기간, 치료 기간, 비염 또는 후비루 증상, 총 IgE 항체치의 로그값, 아토피, PNS series 등의 변수들은 호전군과 비호전군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 비강 내 스테로이드제 처방 여부에 따른 환자들의 특성 및 임상 양상 비교

첫 방문에서 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자는 45명(36.9%), 처방 받지 않은 환자는 77명(63.1%)이었다. 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자들은 처방 받지 않은 환자들에 비해 양성자이온펌프 억제제(28.9% vs. 10.4%, $P = 0.013$)와 항생제(28.9% vs. 9.1%, $P = 0.010$)를 처방 받은 빈도가 유의하게 높았다. 비염 및 후비루 증상에 대한 의무기록이 있는 85명 중 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자는 37명, 처방 받지 않은 환자는 48명이었고, 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자들은 처방 받지 않은 환자들에 비해 콧물(73.0% vs. 33.3%, $P < 0.001$), 재채기(51.4% vs. 18.8%, $P = 0.002$), 코가려움증(40.5% vs. 18.8%, $P = 0.032$) 등의 비염 증상이 유의하게 많았다. 혈청 총 IgE 항체치를 측정한 92명 중 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자는 34명, 처방 받지 않은 환자는 58명이었다. 아토피 여부에 관련된 검사를 시행한 총 47명 중 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자는 22명, 처방 받지 않은 환자는 25명이었다. PNS series를 시행한 110명 중 비강 내 스테로이드제를

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects by groups according to improvement of cough

Characteristic	Improved group	Nonimproved group	Total	*P*-value
No. of subjects	38 (31.1)	84 (68.9)	122 (100)	
Age (yr)	46.7 ± 16.0	48.0 ± 13.9	47.6 ± 14.6	0.662†
Male sex	18 (47.4)	41 (48.8)	59 (48.4)	1.000*
Current smoker	7 (18.4)	27 (32.1)	34 (27.9)	0.133*
Duration of cough (mo)	2 (2–240)	3 (2–240)	3 (2–240)	0.193‡
Duration of treatment (day)	13.5 (5–40)	13 (4–26)	13 (4–40)	0.320‡
Medications				
Antihistamines	34 (89.5)	72 (85.7)	106 (86.9)	0.774*
Decongestants	23 (60.5)	67 (79.8)	90 (73.8)	0.044*
Leukotriene receptor antagonists	20 (52.6)	58 (69.0)	78 (63.9)	0.104*
Intranasal steroids	21 (55.3)	24 (28.6)	45 (36.9)	0.008*
Proton pump inhibitors	3 (7.9)	18 (21.4)	21 (17.2)	0.075*
Antibiotics	4 (10.5)	16 (19.0)	20 (16.4)	0.298*
Symptoms				
No. of evaluated subjects	29	56	85	
Any symptom	23 (79.3)	40 (71.4)	63 (74.1)	0.605*
Rhinorrhea	14 (48.3)	29 (51.8)	43 (50.6)	0.821*
Nasal obstruction	9 (31.0)	21 (37.5)	30 (35.3)	0.636*
Sneezing	10 (34.5)	18 (32.1)	28 (32.9)	0.100*
Nasal itching	9 (31.0)	15 (26.8)	24 (28.2)	0.800*
Postnasal drip	11 (37.9)	24 (42.9)	35 (41.2)	0.817*
Log (total IgE) (log [kU/L])	1.79 ± 0.62	2.01 ± 0.64	1.95 ± 0.64	0.145†
Atopy	5 (33.3)	19 (59.4)	24 (51.1)	0.125*
Positive findings in PNS series	13 (40.6)	42 (53.8)	55 (50.0)	0.294*

Values are presented as number of subjects (%), mean ± standard deviation, or median (range).
PNS, paranasal sinus.
*Chi-square test. †*t*-test. ‡Mann-Whitney *U*-test.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of subjects by prescription of intranasal steroids

Characteristic	INS prescription	No INS prescription	Total	*P*-value
No. of subjects	45 (36.9)	77 (63.1)	122	
Age (yr)	46.1 ± 14.9	48.5 ± 14.4	47.6 ± 14.6	0.398†
Male sex	20 (44.4)	39 (50.6)	59 (48.4)	0.575*
Current smoker	11 (24.4)	23 (29.9)	34 (27.9)	0.676*
Duration of cough (mo)	3 (2–240)	3 (2–240)	3 (2–240)	0.193‡
Duration of treatment (day)	14 (5–40)	13 (4–25)	13 (4–40)	0.320‡
Medications				
Antihistamines	37 (82.2)	69 (89.6)	106 (86.9)	0.274*
Decongestants	29 (64.4)	61 (79.2)	90 (73.8)	0.089*
Leukotriene receptor antagonists	32 (71.1)	46 (59.7)	78 (63.9)	0.244*
Proton pump inhibitors	13 (28.9)	8 (10.4)	21 (17.2)	0.013*
Antibiotics	13 (28.9)	7 (9.1)	20 (16.4)	0.010*
Symptoms				
No. of evaluated subjects	37	48	85	
Any symptom	33 (89.2)	31 (64.6)	64 (75.3)	0.011*
Rhinorrhea	27 (73.0)	16 (33.3)	43 (50.6)	<0.001*
Nasal obstruction	16 (43.2)	14 (29.2)	30 (35.3)	0.252*
Sneezing	19 (51.4)	9 (18.8)	28 (32.9)	0.002*
Nasal itching	15 (40.5)	9 (18.8)	24 (28.2)	0.032*
Postnasal drip	14 (37.8)	21 (43.8)	35 (41.2)	0.659*
Log (total IgE) (log [kU/L])	1.79 ± 0.70	2.03 ± 0.59	1.95 ± 0.64	0.087†
Atopy	10 (45.5)	14 (56.0)	24 (51.1)	0.564*
Positive findings in PNS series	25 (59.5)	30 (44.1)	55 (50.0)	0.169*

Values are presented as number of subjects (%), mean ± standard deviation, or median (range).
INS, intranasal steroids; PNS, paranasal sinus.
*Chi-square test. †*t*-test. ‡Mann-Whitney *U*-test.

처방 받은 환자는 42명, 처방 받지 않은 환자는 68명이었다. 흡연력, 기침의 유병 기간, 치료 기간, 총 IgE 항체치의 로그값, 아토피, PNS series 등의 변수들은 호전군과 비호전군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3. 비강 내 스테로이드제 처방 여부에 따른 기침 호전 정도 비교

비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자들과 처방 받지 않은 환자들의 기침 호전 정도를 호전군과 비호전군이 아닌 네 단계를 이용하여 비교하였을 때 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자들에서 기침 호전 정도가 유의하게 높았다($P = 0.006$) (Mann-Whitney *U*-test, Fig. 1).

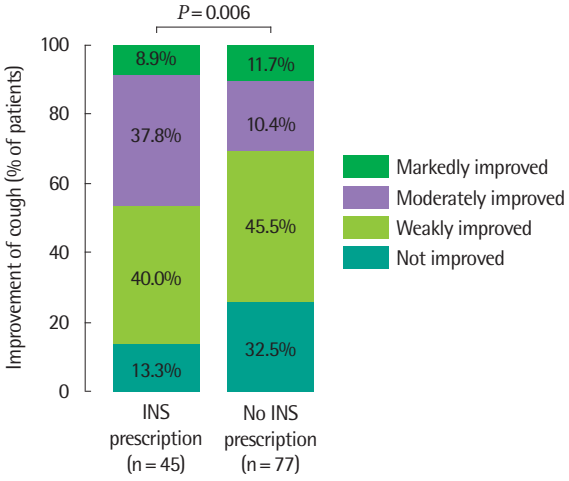

Fig. 1. Improvement of cough in patients with and without prescription of intranasal steroids (INS). Cough improved significantly in the patients with prescription of INS than in the patients without INS prescription. *P*-value was obtained through Mann-Whitney *U*-test.

4. 첫 치료약제들의 종류에 따른 기침의 반응 정도

호전군에 속하기 위한 승산비를 성별, 나이, 흡연력, 치료 기간, 진해제를 제외한 약제들을 보정하여 구하였을 때 비강 내 스테로이드제만이 유의하게 높았고(OR, 5.57; 95% CI, 1.90–16.3; $P = 0.002$),

Table 3. Odds ratios for improved group by the kinds of medications (n=122)

Prescribed medications	Adjusted with nasal/ PND symptoms and results of PNS series			Adjusted without nasal/ PND symptoms and results of PNS series		
	Odds ratio	95% CI	*P*-value*	Odds ratio	95% CI	*P*-value†
Antihistamines	2.40	0.45–12.8	0.309	2.91	0.13–64.9	0.500
Decongestants	0.23	0.07–0.74	0.014	0.18	0.04–0.83	0.029
Intranasal steroids	5.57	1.90–16.3	0.002	4.78	1.03–22.3	0.046
Leukotriene receptor antagonists	0.43	0.16–1.15	0.092	0.04	0.04–0.77	0.022
Proton pump inhibitors	0.11	0.02–0.68	0.018	0.06	0.01–0.95	0.045
Antibiotics	0.36	0.08–1.64	0.189	0.26	0.03–2.24	0.219

PND, postnasal drip; PNS, paranasal sinus; CI, confidence interval.
*P-values were obtained through logistic regression analysis adjusted for age, sex, smoking history, duration of treatment, and prescriptions of medications which are entered as one block. †P-values were obtained through logistic regression analysis adjusted for age, sex, smoking history, duration of treatment, prescriptions of medications, presence of nasal and PND symptoms, and results of PNS series which are entered as one block.

점막수축제(OR, 0.23; 95% CI, 0.07–0.74; $P=0.014$)와 양성자이온펌프 억제제(OR, 0.11; 95% CI, 0.02–0.68; $P=0.018$) 등은 오히려 유의하게 승산비가 낮았으며, 나머지 약제들은 유의한 결과를 얻지 못하였다. 비염 또는 후비루 증상 및 PNS series 결과를 추가적으로 보정하였을 때도 호전군에 속하기 위한 승산비는 마찬가지로 비강 내 스테로이드제만이 유의하게 높았고(OR, 4.78; 95% CI, 1.03–22.3; $P=0.046$), 점막수축제(OR, 0.18; 95% CI, 0.04–0.83; $P=0.029$)와 류코트리엔 수용체 억제제(OR, 0.04; 95% CI, 0.04–0.77; $P=0.022$), 양성자이온펌프 억제제(OR, 0.06; 95% CI, 0.01–0.95; $P=0.045$) 등은 오히려 유의하게 승산비가 낮았으며, 나머지 약제들은 유의한 결과를 얻지 못하였다(Table 3).

고 찰

이 연구는 실제 진료 상황에서 UACS에 의한 만성 기침 환자에 대한 치료 후 호전된 환자에서 첫 치료제로서 비강 내 스테로이드제의 처방 비율이 높았고, 비강 내 스테로이드제의 처방이 항히스타민제 및 점막수축제 등 타 약제의 처방, 비염 및 후비루 증상 유무, PNS series 결과에 상관 없이 기침을 호전시킬 수 있을 가능성을 시사하였다.

만성 기침의 흔한 원인으로는 UACS를 비롯하여 기관지 천식, 역류성 식도염 등이 대부분을 차지하는데, 특히 UACS는 만성 기침의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 알레르기비염, 비알레르기성 비염, 부비동염 등과 관련되어 있다.[3,12] 그러나, 최근 만성 기침은 다양한 진단에 의한 기침 증상의 복합체가 아닌 기침과민증(cough hypersensitivity)에 매개된 하나의 증후군으로 보기도 한다. 이미 기침과민증이 있는 경우 비점막의 염증은 기침을 유발하는 역할을 하기도 하지만, 비염 등과 같은 상기도 질환 자체가 기침과민증을 유발하기도 한다. 이러한 기침과민증과 관련된 만성 기침에 있어서 비강 내 스테로이드제는 유발 인자인 염증을 제거해 주는 동시에 과민해진 기침반사의 역치를 낮춤으로써 기침과민증을 해소해 주는 역할도 한다.[13]

만성 기침 환자들에 있어서 비강 내 스테로이드제의 영향에 대한 문헌들은 많지 않으며 한 연구에서는 계절성 알레르기비염과 관련된 기침이 1년 이상 지속된 환자들 122명을 대상으로 비강 내 스테로이드제의 효과를 알아본 다기관 무작위 2중맹검 연구에서는 비염 증상뿐만 아니라 기침도 유의하게 호전되었다.[6] 그러나, 이 연구의 대상 환자들은 근본적으로 2개월 이상의 만성 기침을 주소로 내원한 환자들이 아닌 계절성 알레르기비염 환자들이었으며, 따라서 비염 증상이 없는 만성 기침 환자들은 제외되었다. 또 다른 연구에서는 후비루 증상이 있는 만성 기침 환자들 18명을 대상으로 비강 내 항히스타민제, 비강 내 스테로이드제 및 비강 내 항콜린제 등을 동시에 28일 동안 투여하였을 때 기침이 호전되었다.[7] 그러나, 이 연구에서도 후비루 증상이 있는 만성 기침 환자들만을 대상으로 하였고, 대상 환자들의 수도 적었으며, 비강 내 스테로이드제뿐만 아니라 비강 내 항히스타민제와 비강 내 항콜린제를 동시에 사용하였고, 대조군 없이 치료 전후의 증상 변화만을 측정하였으므로 비강 내 스테로이드제에 의한 기침 호전 효과를 평가하기에는 한계가 있었다.

본 연구에서는 실제 진료 상황에서 비염 또는 후비루 증상이나 PNS series 결과 등의 임상적 소견과는 관계 없이 UACS에 의한 만성 기침 환자에서 비강 내 스테로이드제의 사용이 기침에 미치는 영향을 보고자 하였고, 기침이 많이 호전 또는 완전 호전된 호전군에서 비호전군에 비해 비강 내 스테로이드제의 처방이 유의하게 많았고(Table 1), 반대로 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 군에서 기침 호전 정도가 유의하게 높음을 볼 수 있었다(Fig. 1). 그뿐만 아니라 이런 상관성은 성별, 나이, 흡연력, 치료 기간, 진해제를 제외한 다른 약제들, 비염 또는 후비루 증상 및 PNS series의 결과 등의 영향을 보정하기 위해 비강 내 스테로이드제를 처방 받은 환자가 호전군에 속하기 위한 승산비를 로지스틱 회귀분석을 통해 분석하였고 이 또한 유의하게 높음을 볼 수 있었다. 추가적으로 UACS의 임상적 소견이 없는 UACS에 있어서도 비강 내 스테로이드제의 사용

이 기침에 미치는 영향을 확인하기 원하였으나, 비염 증상이 모든 환자에서 기록된 것은 아니었고, 비염 또는 후비루 증상이 없으면서 PNS series에서 부비동염의 소견이 없는 환자들도 11명 밖에 되지 않아 이에 대한 분석은 불가능하였다.

그러나, 본 연구에서는 여러 가지 단점들이 있는데 그 중 하나로 첫 치료 기간이 중앙값 13일(범위, 4–40일)로 비강 내 스테로이드제를 비롯한 여러 가지 치료약제들에 대한 기침 호전 효과를 평가하기에는 다소 짧으면서 범위 또한 넓다는 것이다. 모든 환자들에서 치료 후 적어도 2–4주 동안 같은 약제를 지속적으로 투여하면서 기침의 호전 여부를 평가할 수 있었다면 바람직하였을 것으로 생각되지만, 많은 환자들이 2번째 방문 시 치료제에 변화가 생김으로 인해서 이에 대한 평가가 불가능하였다. 치료 기간이 짧으면서 그 범위가 넓음으로 인해서 발생 가능한 문제로는 치료 기간이 특히 짧은 환자들의 경우 두 번째 방문 시 치료약제에 의한 호전 정도가 부족하였을 수도 있으므로 치료 기간이 충분하였다면 호전군으로 분류되었을 수도 있는 환자들이 비호전군으로 잘못 분류되었을 가능성이 있다는 점이다. 또한 silent UACS로 진단하기 위해 어느 정도의 치료 기간이 필요한지 정의된 바는 아직 없는 것으로 생각되지만[1] silent UACS 환자들 중 일부에서는 치료에 대한 반응이 늦게 나타남으로 인해서 연구 대상에서 배제되었을 가능성도 있다. 그리고, 치료 기간이 짧음으로 인해서 비강 내 스테로이드제에 의한 효과보다는 함께 투여된 진해제 종류의 차이, 항히스타민제의 진정 효과의 차이가 기침의 호전 정도에 더 많은 영향을 미쳤을 수도 있으며, 양성자이온펌프 억제제 및 항생제 투여 또한 영향을 주었을 가능성도 있다. 그리고, 치료 기간에 따라 기침 호전 여부의 차이가 있을 수도 있지만, 실제 분석 결과에서 차이는 없었다(자료 제시 없음).

본 연구에서 큰 단점 중의 하나는 환자의 증상에 따라 처방된 약제의 종류가 달라질 수 있었다는 점이다. 특히 비염 또는 후비루 증상이 있는 환자들에게서 비강 내 스테로이드제를 처방한 빈도가 증가하였는데, 이에 대해서는 로지스틱 회귀분석 과정에서 비염 및 후비루 증상 등을 보정하여 선택적 오류를 줄이고자 노력하였다. 또한, 비강 내 스테로이드제 처방군에서 양성자이온펌프 억제제와 항생제가 유의하게 많이 처방된 것으로 관찰되었다(Table 2). 양성자이온펌프 억제제의 처방 빈도가 비강 내 스테로이드제 처방군에서 유의하게 높은 것은 본원에 내원하기 전 개인 의원에서 항히스타민제와 점막수축제 치료를 받았음에도 불구하고 기침이 지속되어 내원한 환자들이 많아 역류성 식도염에 의한 기침이 동반되었을 가능성을 고려하여 양성자이온펌프 억제제를 처방함과 동시에[14] 항히스타민제와 점막수축제에 호전이 없는 비부비동염에 대한 치료로서 비강 내 스테로이드제를 같이 처방한 환자들이 상당수 있었을 것이며[15] 이로 인해 나타난 결과로 생각된다. 마찬가지로 항생제의 처방 빈도 또한 비강 내 스테로이드제 처방군에서 유의하게 높은 것은 화농성 비루 또는 화농성 후비루가 있거나 PNS series에서 부비동염의 소견이 확인된 환자들 중 일부에서 증상의 정도에 따라 항생제를 처음부터 같이 처방하였을 가능성이 있기 때문으로 생각된다. 위와 같은 결과는 로지스틱 회귀분석만으로는 보정이 어려울 것으로 생각되며 본 연구의 주요 한계점 중의 하나로 생각된다.

그리고, 승산비 분석에서의 결과를 보면 점막수축제, 양성자이온펌프 억제제 또는 류코트리엔 수용체 억제제를 처방 받은 경우 기침 호전군에 속하기 보다는 오히려 비호전군에 속할 승산이 유의하게 높은 것으로 나타났다(Table 3). 이는 만성 기침 환자에서 양성자이온펌프 억제제를 같이 처방 받은 후에 기침이 호전된 환자들 중 일부는 역류성 식도염에 의한 만성 기침이 동반된 환자로 진단되어 본 연구에서 배제되었을 수 있으며, 상대적으로 양성자이온펌프 억제제를 사용 후 기침이 호전되지 않은 환자들이 주로 본 연구의 비호전군에 속하게 되어 위와 같은 결과를 보였을 것으로 생각된다. 마찬가지로 천식이 동반된 만성 기침 환자들 중 일부에서 류코트리엔 수용체 억제제를 처방 받은 후 천식으로 인한 기침이 호전되었을 가능성이 있는 반면, 천식이 없는 환자들의 경우 류코트리엔 수용체 억제제에 대한 기침이 호전되었을 가능성이 낮았을 것이다. 다시 말해 전자는 본 연구 대상에서 제외된 반면, 후자는 본 연구의 비호전군에 속하게 되는 선택적 오류로 인해 위와 같은 결과를 보였을 것으로 생각된다.

그러나, 점막수축제는 UACS에 의한 만성 기침 환자를 치료함에 있어서 1세대 항히스타민제와 더불어 주된 치료제 중의 하나임에도 불구하고 승산비가 오히려 유의하게 낮았고, 호전군보다 비호전군에서 점막수축제를 사용한 환자 수가 유의하게 많았다. 점막수축제를 사용한 환자들이 호전 없음 보다는 약간 호전에 많이 포함되어 있을 가능성도 있어 환자들을 완전 호전, 많이 호전, 약간 호전을 합친 군과 호전 없음군, 두 개의 군으로 다시 나누어 점막수축제를 처방한 환자 수를 비교해 보았으며 역시 호전 없음군에서 완전 호전, 많이 호전, 약간 호전을 합친 군보다 유의하게 많았다(90.3% vs. 68.1%, $P = 0.017$, 자료 제시 없음). 점막수축제에 관련된 이러한 결과들은 선택적 오류만으로는 설명하기 곤란할 것으로 생각되며, 후향적 진료기록 검토를 이용한 본 연구의 한계로 생각된다.

UACS에 의한 만성 기침의 주된 치료제인 항히스타민제의 경우 본 연구에서는 기침 호전 효과가 없는 것으로 나타났는데, 이는 본 연구에 포함된 환자들이 대부분 항히스타민제를 처방 받았고, 처방된 항히스타민제 마다 진정성에 차이가 있을 수도 있기 때문에 기침 호전 효과를 확인하기에는 한계가 있었을 것으로 생각된다. 오히려 1세대 항히스타민제와 점막수축제가 UACS에 의한 만성 기침을 호전시킨다는 점을 고려할 때,[2] 본 연구의 결과는 만성 기침 환자에서 UACS에 대한 경험적 치료로서 항히스타민제와 점막수축제에 비강 내 스테로이드제를 추가적으로 사용할 경우 기침의 호전 효과가 더욱 커질 가능성이 있다고 기대해 볼 수도 있겠다.

또한, 사용한 약제들의 종류를 분석할 때 약제 처방만을 고려하였고, 처방된 약제를 실제로 얼마나 복용 또는 사용하였는지 모든 환자에서 확인할 수는 없었다는 것도 단점 중의 하나이며, 분석 과정에서 이에 대한 보정은 불가능하였지만 비강 내 분무제의 실제 순응도가 환자가 보고하는 순응도보다 낮을 수 있어[16] 본 연구에서 약제에 대한 실제 순응도를 정확하게 보정하였다고 하더라도 결과의 유의성에는 큰 차이가 없었을 것으로 생각된다.

본 연구에서 또 한 가지 큰 단점 중의 하나는 기침에 대한 평가가 시각상사지표(visual analog scale), cough-specific quality-of-life questionnaire, Leicester cough questionnaire 등의 척도 지표를 바탕으로 이루어지지 않았다는 점이다.[17-19] 따라서, 기침의 호전 정도에 대한 평가 또한 완전 호전, 많이 호전, 약간 호전, 호전 없음 등으로 나누게 되었으며, 이로 인해 환자의 주관적 요소가 개입되었을 가능성이 크다. 특히, 많이 호전과 약간 호전 사이에 구분이 모호할 수 있으며, 이러한 모호함을 줄이기 위해서 진료 당시 환자들의 반응이 불분명할 경우 기침의 호전 정도를 반 이상과 반 이하로 구분하도록 질문하였다. 약간 호전을 비호전군에 포함시킨 이유는 모든 환자에서 진해제가 처방되었기 때문에 치료제에 의한 기침 호전 효과는 없었다고 하더라도 진해제에 의해 기침이 다소 호전되었을 가능성이 있기 때문이다.

또한, 본 연구에서는 만성 기침에 대한 치료 후 증상 호전 여부를 기침의 호전에만 국한해서 평가하였다. 그러나, 비부비동염을 치료함으로써 기침이 호전되었음을 보기 위해서는 비염 증상에 대한 호전 정도를 같이 평가하여 기침의 호전 정도와 상관성을 알아보는 것이 도움이 되었을 것으로 생각되지만, 아쉽게도 의무기록 상에 주 호소인 기침의 호전 정도는 기록되어 있었지만, 비염 증상의 호전 정도에 대해서는 기록되어 있지 않은 경우가 많아서 분석이 불가능하였다.

현재 널리 사용되고 있는 만성 기침에 대한 임상 지침에는 기침에 대한 중추성 억제 기능이 있는 1세대 항히스타민제를 사용하고, 최근에 개발된 진정작용이 없는(nonsedating) 항히스타민제는 기침에 효과가 없으므로 사용하지 말도록 하고 있다.[1] 그러나, 1세대 항히스타민제는 진정작용 때문에 삶의 질이나 학습 효과가 감소한다는 보고가 있으며,[20] 알레르기비염의 진료 지침인 ARIA의 2010년 지침에서도 1세대 항히스타민제보다는 진정 작용이 적은 신세대 항히스타민제의 사용을 권장하고 있으며, 항히스타민제와 비강 내 스테로이드제를 비교하였을 때 항히스타민제 보다는 비강 내 스테로이드제의 사용을 추천하고 있다.[5] 그러나, 앞서 언급한 바와 같이 신세대 항히스타민제는 기침에 대한 직접적인 효과가 없으므로 만성 기침에 있어서 1세대 항히스타민제뿐만 아니라 비강 내 스테로이드제를 첫 치료제로서 사용하는 것도 고려해 볼 수 있지만 이를 뒷받침하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

실제 진료 상황에서 UACS에 의한 만성 기침 환자를 진료할 때 첫 치료로서 비강 내 스테로이드제를 사용하면 항히스타민제와 점막수축제 등 타 약제의 처방이나 비염 또는 후비루 증상 유무 및 PNS series 결과 등에 관계 없이 기침이 호전될 가능성이 높아질 수 있겠으며, 원인 미상의 만성 기침 환자에서 첫 번째 경험적 치료제로서 사용이 가능할 지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):63S-71S.
2. Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. Ann Intern Med 1993;119:977-83.
3. 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(1 Suppl):1S-23S.
4. Pratter MR, Brightling CE, Boulet LP, Irwin RS. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):222S-231S.
5. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.
6. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:416-21.
7. Macedo P, Saleh H, Torrego A, Arbery J, MacKay I, Durham SR, et al. Postnasal drip and chronic cough: an open interventional study. Respir Med 2009;103:1700-5.
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014 [Internet]. Global Initiative for Asthma; [cited 2014 Jun 14]. Available from: http://www.ginasthma.org/GINA-Report,-Global-Strategy-for-Asthma-Management-and-Prevention.
9. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):80S-94S.
10. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):116S-121S.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2014 [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; [cited 2014 Jun 14]. Available from: http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html.
12. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):59S-62S.
13. Plevkova J, Song WJ. Chronic cough in subjects with upper airway diseases - analysis of mechanisms and clinical applications. Asia Pac Allergy 2013;3:127-35.
14. Birring SS. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:708-15.
15. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63 Suppl 86:8-160.
16. Loh CY, Chao SS, Chan YH, Wang DY. A clinical survey on compliance in

the treatment of rhinitis using nasal steroids. Allergy 2004;59:1168-72.
17. Raj AA, Birring SS. Clinical assessment of chronic cough severity. Pulm Pharmacol Ther 2007;20:334-7.
18. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. Chest 2002;121:1123-31.
19. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax 2003;58:339-43.
20. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. Ann Allergy 1993;71:121-6.