

만성 기침에 대한 이해 : 신경성 기침을 중심으로

부산대학교 의과대학 이비인후과학교실, 부산대학교병원 의생명연구원

김재욱 · 신성찬 · 이병주

Understanding Chronic Cough : Focused on Neurogenic Cough

Jae-Wook Kim, MD, Sung-Chan Shin, MD and Byung-Joo Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

— ABSTRACT —

Cough is a protective response of the body, and it is one of the most common clinical symptoms of otorhinolaryngology. A chronic cough lasting more than 8 weeks is not uncommon and reduces the quality of life of the patient. Causes of chronic cough include lung diseases such as eosinophilic bronchitis, asthma, and cough variant asthma. And otolaryngologic diseases such as laryngopharyngeal reflux disease or upper airway cough syndrome also cause chronic cough. If chronic cough persists, attention should be paid to laryngopharyngeal reflux disease and upper airway cough syndrome in the view of otorhinolaryngologic aspect. Neurogenic cough should be considered when a cough is induced in a small stimulus with a previous history of upper airway infection and lasts longer than 8 weeks. This study aims to summarize the current knowledge on the pathogenesis, clinical symptoms and treatment of neurogenic cough. (J Clinical Otolaryngol 2019;30:169-175)

KEY WORDS : Chronic cough · Neurogenic cough.

서 론

기침은 기도의 염증, 기계적 또는 화학적 자극에 대한 연수(brainstem)의 반응에 의한 몸의 보호 반응의 일종으로, 흡기 후 닫힌 성대를 상대적으로 강한 호기 노력이 발생하여 닫혀있던 성대가 순간적으로 열리면서 특징적인 소리가 나는 것이다.¹⁾ 이러한 기침은 후두, 기관, 큰 기관지에 있는 점액, 이물질, 감염성 유기체(organism) 및 유독한 물질(noxious substance)을 제거한다.

이비인후과 외래에서 가장 많이 보는 증상 중의 하나이지만, 지속되는 경우 불면증, 구역질, 구토, 요실금, 변실금, 갈비뼈 골절, 흉통 등에 의해 삶의 질을 많이 감소시킨다. 상기도 감염 후 일반적으로 1~3주 정도 기침이 지속될 수 있으며, 바이러스 감염에 의한 기침은 2주 이내에 2/3에서 호전된다. 만성 기침은 8주이상 기침이 지속되는 경우를 일컬으며, 만성 기침의 유병률은 9~33%로 알려져 있다.¹⁾

만성 기침은 흡연과 연관성이 많다. 흡연자는 비흡연자나 과거 흡연자(ex-smoker)에 비해 3배 정도의 유병률을 지니는 것으로 보고되며, 집에서 흡연하는 것은 학동기 어린이의 만성 기침의 위험 인자이다.^{2,3)} 기침은 위중한 폐 또는 폐외(extrapulmonary) 병변에 의해 유발될 수 있기 때문에 만성 기침과 위중한 폐 또는 폐외 병변을 구분하는 것은 중요하다. 정상적인 흉부 방사선

논문접수일 : 2019년 8월 28일
논문수정일 : 2019년 10월 24일
심사완료일 : 2019년 12월 6일
교신저자 : 이병주, 49241 부산광역시 서구 구덕로 179
부산대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (051) 240-7536 · 전송 : (051) 246-8668
E-mail : voiceleebj@gmail.com

소견을 가지면서 만성 기침을 보이는 경우, 호산구성 기관지염(eosinophilic bronchitis), 천식, 기침 이형성 천식(cough variant asthma)과 같은 부신피질 호르몬 반응성 호산구성 기도 질환(corticosteroid responsive eosinophilic airway disease), 위식도역류증 또는 인후두역류증, 상기도 기침 증후군의 가능성이 있다. 부신피질 호르몬 반응성 호산구성 기도 질환 비율은 10~66%로 보고되고 있으며, 위식도 역류에 의한 경우는 0~73%로 보고 되고, 상기도 기침 증후군에 의한 경우는 0~93%로 매우 다양하게 보고된다.¹⁾ 이러한 3가지 만성 기침의 원인 이외에도 원인 미상인 경우도 0~40%로 알려져 있다.¹⁾ 이렇게 원인 및 유병율이 보고마다 상이한 이유는 연구자의 관심도, 지역, 나이 등이 다른 것이 원인으로 생각된다.^{4,5)} 본 연구에서는 만성 기침의 원인 질환으로 이비인후과와 연관성이 있는 인후두역류증과 상기도 기침 증후군에 대해 알아 보고, 최근에 만성 기침의 다른 원인으로 생각되는 신경성 기침에 대해 중점을 두고 알아보고자 한다. 만성기침의 기타 원인들은 Table 1에 정리하였다.

인후두역류증

인후두역류증은 위 내용물이 식도를 지나 후두나 인두 부위까지 역류하는 것을 의미한다. 이러한 위식도역류증은 만성 기침을 비롯한 목 이물감, 음성 변화, 음성 피로, 만성적인 헛기침, 호흡 곤란, 연하 장애, 후비루, 흉통, 소화 불량, 신물이 넘어오는 느낌 등 다양한 증상을 유발한다. 인후두역류증이 기침을 유발하는 두가지

주요 기전은 다음과 같다. 첫째는 위 내용물이 역류하여 후두나 인두 부위의 기계적인 수용체(mechanoreceptor)를 직접 자극함으로써, 비정상적인 식도 수축을 유발하여, 기침을 발생시키는 기전이다. 두번째는 반복되는 식도 하부의 역류 매개 염증에 의해 미주 신경이 감각되어, 미주신경 감각에 의한 반사 기전(reflex theory)으로 만성적인 기침이 발생하는 것이다.⁶⁻⁸⁾

만성 기침 환자의 10~75%가 전형적인 인후두역류 증상을 보이지 않고, 기침 자체가 위산 역류를 유발시킬 수 있어 인후두역류증의 증상에 의한 기침인지 아니면 만성 기침에 의한 인후두역류증이 발생한 것인지에 대한 구분이 필요하다.⁹⁾ 그리고 인후두역류증은 호소하는 증상이나 국소 소견으로 진단이 힘든 경우가 많아 경험적인 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)를 사용하는 경우가 많다. 가장 표준적인 검사법이라는 임피던스 산도 검사를 하여도 인후두역류증의 진단에서는 한계가 있다. 최근 무작위 관찰연구에서 만성 기침에서 경험적으로 사용한 양성자 펌프 억제제는 효과가 없었지만, 위산 역류가 있는 환자에서는 효과가 있었다.^{10,11)} 2018년 대한천식알레르기학회에서 발표된 만성 기침에 대한 가이드라인에서도 비특이적인 만성 기침에서 경험적인 양성자 펌프 억제제를 사용하는 것을 반대하고 있다.¹²⁾ 그러나 만성 기침 환자에서 인후두역류에 의한 흉통이 있거나 환자가 역류를 느끼는 경우에는 양성자 펌프 억제제를 사용할 수 있다고 가이드라인에서 권고하고 있다.^{11,12)}

상기도 기침 증후군

과거에는 후비루(posterior nasal drip)로 불리는 증상이었는데, 2006년 American College of Chest Physician에서 후비루 보다는 상기도 기침 증후군으로 명명하는 것을 권고한 후 상기도 기침 증후군으로 불린다.¹³⁾ 그러나 후비루가 만성 기침의 원인인 경우는 매우 제한적이다. 만성 부비동염이 있으면서 후비루가 있는 환자의 일부에서만 만성 기침 증상을 보였다.^{14,15)} 또한 치료가 된 만성 부비동염 환자에서 후비루가 만성 기침의 원인인 경우는 매우 가능성이 낮다. 그러나 만성 부비동염과 후비루가 있는 경우에는 만성 기침을 유발할 수 있어 약물 치료와 수술이 필요하다. 만성 기침 환자에서 후비루가

Table 1. 만성기침의 기타 원인질환

기타 원인 질환
감염증(백일해, 결핵, 비정형폐렴)
만성폐쇄성폐질환(COPD)
약제관련(Angiotensin-converting enzyme inhibitors)
만성흡인(Chronic aspiration)
기관지확장증(Bronchiectasis)
낭포성 섬유증(Cystic fibrosis)
폐암
비천식성 호산구성 기관지염 (Nonasthmatic eosinophilic bronchitis)
유육종증(Sarcoidosis)
특발성 폐섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis)

있으면서 내시경 검사에서 만성 부비동염 또는 알레르기 비염 유무를 확인한 후, 부신피질 호르몬(corticosteroid) 계열의 약물 치료를 시행해 볼 수 있다.¹⁶⁾

신경성 기침

임상에서 보면 천식 등 폐에 특별한 이상이 없고, 정상 폐 기능, 알레르기 검사 음성, 그리고 인후두역류증이나 후비루 등 상기도 감염이 없는데도 8주 이상 지속되는 만성 기침을 호소하는 경우가 있다. 또한 시험적으로 시행하는 인후두역류에 대한 양성자 펌프 억제제 투여나 천식 치료에도 반응을 하지 않는 경우, 신경성 기침을 의심해 볼 수 있다.¹⁷⁾ 신경성 기침의 정확한 진단 기준은 없는 아직 정립되지 않은 상태이나, 만성 기침을 유발하는 다른 질환들을 배제하고, 이러한 질환에 대한 실험적인 치료에도 효과가 없는 경우 신경성 기침으로 진단할 수 있다(diagnosis of exclusion).

발생 기전

신경성 만성 기침(neurogenic chronic cough)의 병인에 대해서는 아직 논란이 있지만, 현재는 미주신경병증(vagal neuropathy)이 주요 병인으로 생각된다. 미주신경병증은 과거에 다른 연구자들에 의해 바이러스 후 미주신경병증(post-viral vagal neuropathy), 후두신경병증(laryngeal sensory neuropathy), 감각신경병증 기침(sensory neuropathic cough) 등과 같이 다양하게 기술되었다.¹⁷⁻²⁰⁾ 바이러스 감염은 신경을 직접적으로 손상을 주지는 못하지만, 신경 주위의 혈관염을 유발하여 이차적으로 신경 손상을 유발시킬 수 있다. 미주신경병증 기침은 보통 원인 미상의 바이러스에 의한 상기도 감염 후 발생한 오랫동안 지속되는 기침, 상기도의 감각저하, 이물감, 성대운동 장애, 연하 장애 등이 후두 과민증(irritable larynx syndrome)과 같이 나타나는 것으로 알려져 있다.²¹⁾

이러한 미주신경병증의 기침의 특징은 작은 여러가지 자극에도 매우 민감하게 기침이 유발되는 과민성(hypersensitization)이다.²²⁾ 이런 과민성이 신경병증 기침의 가장 큰 특징으로 병인은 여러가지가 제안되고 있다.²³⁻²⁵⁾ 첫째, 기침을 자극할 수 있는 여러가지 수용체 transient receptor potential cation channel subfamily V member

1(TRPV1), Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1(TRPA1), Cough receptors, rapidly adapting receptors(RAR), slowly adapting airway mechanoreceptor(SAR) 및 C-fiber receptor가 기도 점막에서 과도하게 흥분되어 있어, 작은 자극에도 기침이 유발된다. 둘째, 기침을 조절하여 억제 역할을 수행하는 기침 중추의 흥분이다. 작은 기침 자극에 대해 억제 역할을 해야 하는 연수(brainstem)가 흥분되어 있어 작은 자극에도 기침이 유발되는 것이다. 그러나 아직 정확한 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

증 상

신경병증 만성 기침은 바이러스 감염이 선행되며, 목 이물감 등 다양한 후두 증상이 동반 될 수 있다. 신경병증 만성 기침 환자들은 여러가지 작은 유발 인자에 의해 발작적으로 기침이 발생하며, 발작적 기침 전에 목이 간지러운 느낌을 느끼기도 한다. 지속 시간은 몇 초에서 몇 분까지 지속되는 경우도 있다.²⁶⁾ 신경병증 만성 기침을 가지고 있는 환자들은 거의 또는 전혀 개선되지 못한 채 수개월에서 수년까지 다양한 경험적 치료를 받는 경우도 있다.²⁷⁾ Lee 등¹⁷⁾은 다음과 같은 증상을 보일 경우, 신경병증 기침을 고려해보아야 한다고 제시하였다. 1) 후두 신경에 영향을 줄 수 있는 질병이나 수술 후에 발생한 기침, 2) 분비물이 없는 기침(nonproductive cough), 3) 항생제, 천식, 인후두 역류성 질환 치료 약물에 반응하지 않는 기침, 4) 목 이물감이나 간지러운 느낌과 같은 후두 감각이상을 동반한 기침, 5) 다양한 경험적 치료에도 불구하고 장기간 지속되는 기침 등이다.

신경병증 만성 기침 환자는 목 이물감, 헛기침, 호흡 곤란, 후비루, 성대기능부전, 인후두역류증 및 목통증 등이 있을 수 있다.²³⁾ 유발인자는 화학적인 자극(위산 역류, 향수, 여러가지 소독 냄새), 온도(차거나 더운 온도), 물리적 자극(말, 웃음, 노래, 자세 변화, 목에 외부의 접촉)등이 알려져 있다.²⁸⁾ 유발인자와 증상으로 유추할 수 있듯이, 후비루나 역류성 인후두염은 신경병성 만성 기침의 원인이 될 수도 있고 같이 동반 될 수도 있다.²⁹⁾ 그래서 신경병증 만성 기침과 이러한 만성 기침을 유발할 수 있는 질환을 명확하게 구분하는 것이 힘들 때도 있다.²²⁾

신경병증 만성 기침은 주로 바이러스 감염 후 발생하므로 손상된 부위와 정도에 따라 다양한 후두경 소견과 후두 근전도 소견을 보일 수 있으며, 후두경 소견이나 후두 근전도 검사를 통해 이환된 신경이 상후두신경, 반회후두신경 또는 미주신경인지 감별할 수 있다. 중추성 미주신경 병증에서는 연구개 마비 소견을 관찰할 수 있다. 상후두신경은 주로 감각 신경 손상으로 후두의 감각 저하와 고음 발생 장애를 보일 수 있고, 성대의 축이 마비의 반대쪽으로 편위 된다. 반회후두신경에 대한 신경병증은 성대 운동의 부분 또는 완전 마비로 후두 근전도에서 관찰될 수 있다. Giliberto 등³⁰⁾은 비디오 스트로보스코피(videostroboscopy) 검사에서 신경병증 만성 기침 환자의 80%에서 성대운동의 비대칭(vocal fold motion asymmetry)이 관찰됨을 보고하였다. Lee 등¹⁷⁾은 신경병증 만성 기침 환자의 71%에서 후두근전도 또는 비디오 스트로보스코피 검사에서 운동신경병증의 소견을 보이는 것으로 보고하였다. Bock 등³¹⁾은 신경성 기침의 병인이 성대의 감각의 이상이므로 후두의 표면유발 후두감각 활동전위(surface-evoked laryngeal sensory action potential, SELSAP)가 정상에 비해 신경성 기침 환자에서 낮다고 보고 하였다.

치 료

음성 및 발성 치료

Vertigan 등³²⁾은 만성 기침을 줄이기 위해 음성 및 발성 치료를 이용하였다. 음성 및 발성 치료법을 단독으로 시행하여도 기침의 빈도가 감소하여 기침에 의한 삶의 질이 상승한다고 하였다. Sonic 등³³⁾은 약물 치료에 반응이 없는 만성 기침 환자에서 행동 치료를 통해 84%에서 효과가 있었다고 하였다. 후두 기능 장애는 발성 장애에서 보이는 것과 유사하므로 기침 유발 자극에 대한 교육과 회피 방법 그리고 구인두 근육의 이완 요법을 통해 만성 기침을 줄일 수 있다.

약물 치료

신경병증 만성 기침이 후두신경병증으로 생각되고 있고, 작은 자극에도 발작적으로 기침이 유발되는 것이 삼차신경통의 증상 발현 양상과 유사하다고 생각하여, 삼

차신경통에 사용되는 약물을 실험적으로 많이 사용하고 있다. Gabapentin, amitriptyline, pregabalin, baclofen과 같은 신경 조절 약물(neuromodulating medicines)들이 신경병증 만성 기침 치료에 사용되고 있다.³²⁻³⁶⁾

Amitriptyline

Amitriptyline은 세로토닌 재흡수의 억제제로 항우울제로 사용되면서 신경병증 기침 치료에 사용된다. 노에피네프린(norepinephrine) 과 세로토닌 재흡수의 억제제로 인해, amitriptyline은 구심성 신경 말단의 감각 역치를 감소시켜 기침 반사를 개선시킨다.³⁷⁾ Jeyakumar 등³⁷⁾은 만성 신경성 기침에 대한 amitriptyline 10 mg을 투여한 군과 codein/guaifenesin군의 무작위 대조 시험을 비교하여 실시한 결과, amitriptyline군의 86.7%가 기침의 50% 개선과 기침 특이적인 삶의 질(QOL) 개선을 보인 반면 codein/guaifenesin군의 7.7%에서 개선 효과가 있었음을 밝혔다. 이 연구에서 amitriptyline의 부작용은 보고되지 않았다.³⁷⁾ Bastian 등³⁸⁾은 21일간 12명의 환자를 대상으로 amitriptyline 10 mg을 21일간 복용한 결과 10명의 환자(83%)에서 50% 이상의 기침 개선 효과가 있었고, 약물 중단 20일 후 8명 중 6명에서 50% 이상의 지속적인 증상 개선 효과가 있었음을 밝혔다. 치료에 반응하지 않은 한명의 환자는 gabapentin에는 치료 반응이 있었다.³⁸⁾ Norris 등³⁹⁾은 amitriptyline 10 mg을 1차 약물로 치료한 5명의 환자를 포함한 10명의 환자를 후향적으로 분석한 결과, 신경조절약물을 복용한 86% 환자에서 치료 효과가 있었으나, 후두근을 지배하는 운동신경에 이상 소견이 없는 환자에서는 치료 반응이 없었다. 관련 부작용으로는 30% 환자에서 입마름, 10% 환자에서 피로감을 호소하였다.³⁹⁾ Ryan 등⁴⁰⁾은 2~3년의 amitriptyline 장기 복용 과정에서, 진정 작용(sedation), 입 마름, 불안, 불면, 체중 감소 등의 부작용으로 38명 중 12명(32%)가 약 복용을 중단하였다고 보고하였다.

Gabapentin

Gabapentin은 칼슘 채널의 일부(subset of central voltage-gated calcium channels)를 차단하는 역할을 하며, 최근 난치성 만성 기침에 대한 하나의 치료 방법

으로 제시되고 있다.⁴¹⁾ Lee 등¹⁷⁾은 28명의 만성 기침 환자를 대상으로 gabapentin 300~900 mg을 매일 투여한 결과 68%의 임상적 호전 반응, 80%에서 후두경 및 후두 근전도검사상 호전 결과를 보였으나, 17.8%에서는 어지러움을 호소하여 치료 중단을 하였다고 밝혔다. Minz 등⁴²⁾은 6명의 환자를 대상으로 gabapentin 200~1,600 mg을 투여하였고, 5명에서 완전한 증상 호전을 보였으나 1명에서 증상이 재발하였다고 보고하였다. 이 연구에서 피로감과 의식 저하의 부작용은 1명씩(각각 17%) 발생하였다. Ryan 등³⁵⁾은 62명의 환자를 대상으로 위약 통제 무작위 임상 시험을 통해 기침 강도 및 기침 관련 삶의 질 향상을 위한 gabapentin의 효능을 평가하였다. 위약과 비교하여, gabapentin 1800 mg을 매일 투여한 환자들은 기침 관련 삶의 질, 기침의 심각성 및 빈도수, 그리고 전반적인 삶의 질에서 상당한 효과를 보였으나, 치료를 중단한 후 개선은 지속되지 않았다. Gabapentin투여군과 위약군 모두에서 구역, 복통, 어지러움을 호소하였으나 그 빈도는 gabapentin투여군에서 더 많았다.³⁵⁾

Pregabalin

Pregabalin은 Gabapentin과 비슷한 구조를 가지고 있다. 그것은 중추신경계 칼슘 채널에 작용하여 glutamate, noradrenaline, substance P와 같은 신경전달물질의 방출 감소시킨다. Halum 등⁴³⁾은 후두 감각 신경 장애를 가진 5명의 환자를 치료하는 데 pregabalin이 효과적이었다고 보고하였다. Vertigan 등³²⁾은 난치성 만성 기침 환자 40명을 대상으로 pregabalin 300 mg/d 투여와 음성 언어 치료를 같이 시행한 군과 위약과 음성 언어 치료를 같이 시행한 군을 비교하였을 때, pregabalin과 음성 언어 치료를 함께 시행한 군에서 의미 있는 치료효과가 있었다고 하였다. 하지만, 이 연구에서 pregabalin의 부작용 발생률은 gabapentin 연구보다 훨씬 높았다.³²⁾ Pregabalin은 gabapentin에 비해 빠른 흡수와 빠른 동작 시작으로 인해 남용 가능성이 더 높다고 생각된다.³⁵⁾

신경 조절 약물은 만성 기침 또는 신경병증 기침에 효과가 있는 것으로 생각된다. 신경 조절 약물은 부작용이 흔했지만, 심각한 합병증은 없었으며, 약의 중단으로 부

작용이 해결된다. 보고된 부작용은 0~31%까지 다양하며, 흐릿한 시력, 혼란, 현기증, 입마름, 두통, 기억 상실, 메스꺼움 또는 구토, 진정 또는 졸음 등이다.^{34,35,42,44,45)} 하지만, 연구자 마다 다른 약물 용량, 치료 기간, 단일 제제 혹은 복합 제제 요법 등 다양한 방법으로 치료를 하고 있어 정형화된 치료 용법에 대해서는 아직 논란이 있다.⁴⁶⁾

다른 치료법

Zalven 등²⁶⁾은 신경조절약물을 사용하는 대신, 위식도역류증에 대한 식이 요법과 비강 세척 및 국소 비강 스테로이드와 항히스타민제를 사용하여 유발 인자를 감소하는 치료법을 제시하였다. 상기 치료를 적용했을 때 6주 후 기침은 54.7%, 역류 증상 지수는 59.8% 감소하였다. 신경 조절 약물을 시작할 때 부작용이 흔히 발생하는 점을 고려해서, 약물 치료를 시도하기 전에 유발 인자 감소시키는 접근 방식도 시도해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

신경병증 기침은 후두 신경병증이므로, Simpson 등⁴⁷⁾은 신경병성 만성 기침으로 진단받은 23명을 대상으로 상후두신경 차단술을 시행하였고 주입약물은 long acting corticosteroid와 국소 마취제의 1 : 1 혼합물을 선택하였다. 평균 시술 횟수는 2.4회였고, 83.3% 환자에서 임상증상이 호전 되었다.⁴⁶⁾ 비슷한 치료 방법으로 상후두신경을 botulinum toxin으로 마비 시킨 경우에는 50%의 증상 호전이 있었다.⁴⁸⁾ 이러한 상후두신경 차단술은 신경 조절 약물의 부작용으로 약물 치료를 시행할 수 없는 환자에서 유용할 것으로 생각된다. 그리고 한번의 시술로 일정 시간 효과가 유지되기 때문에 병원에 계속 내원하기 힘든 경우에도 적용이 가능할 것으로 생각된다.

결론

기침은 몸의 보호 반응이면서 가장 흔한 임상 증상이다. 만성 기침은 드물지 않고, 환자의 삶의 질을 많이 감소시키는 증상이다. 이러한 기침이 만성적으로 지속되는 경우 이비인후과적 측면에서 인후두역류증과 후비루와 같은 상기도 기침 증후군에 대한 감별에 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다. 그리고 상기도 감염의 과거력이 있으면서 작은 자극에도 기침이 유발되는 경우 신경

병증 기침 가능성에 대해 생각해봐야 할 것이다. 이처럼 만성 기침은 다양한 원인으로 발생할 수 있으므로, 원인에 맞는 적절한 치료가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 만성 기침 · 신경성 기침.

본 연구는 2019년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371(9621):1364-74.
- 2) Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn WT, Burrows B. A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample: correlations with smoking, allergen skin-test reactivity, and serum IgE. *Chest* 1991;99(1):20-6.
- 3) Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. *Respir Med* 1992;86(2):143-9.
- 4) Niimi A. Geography and cough aetiology. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(4):383-7.
- 5) Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15(3):253-9.
- 6) 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(4):633-8.
- 7) Smith JA, Houghton LA. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013;9(1):12.
- 8) Kollarik M, Brozmanova M. Cough and gastroesophageal reflux: insights from animal models. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22(2):130-4.
- 9) Irwin RS, Madison JM. Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastro-oesophageal reflux disease and postnasal drip syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15(3):261-6.
- 10) Faruqi S, Molyneux ID, Fathi H, Wright C, Thompson R, Morice AH. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind placebo-controlled parallel study. *Respirology* 2011;16(7):1150-6.
- 11) Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143(3):605-12.
- 12) Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, et al. KAAACI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10(6):591-613.
- 13) Chung KF, McGarvey L, Widdicombe J. American college of chest physicians' cough guidelines. *Lancet* 2006;367(9515):981-2.
- 14) Morice AH. Post-nasal drip syndrome-a symptom to be sniffed at? *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17(6):343-5.
- 15) O'Hara J, Jones NS. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology* 2006;44(4):270-3.
- 16) Athanasiadis T, Allen JE. Chronic cough: an otorhinolaryngology perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21(6):517-22.
- 17) Lee B, Woo P. Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: diagnosis and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(4):253-7.
- 18) Rees CJ, Henderson AH, Belafsky PC. Postviral vagal neuropathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118(4):247-52.
- 19) Amin MR, Koufman JA. Vagal neuropathy after upper respiratory infection: a viral etiology? *Am J Otolaryngol* 2001;22(4):251-6.
- 20) Greene SM, Simpson CB. Evidence for sensory neuropathy and pharmacologic management. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(1):67-72, viii.
- 21) Morrison M, Rammage L, Emami A. The irritable larynx syndrome. *J Voice* 1999;13(3):447-55.
- 22) Altman KW, Noordzij JP, Rosen CA, Cohen S, Sulica L. Neurogenic cough. *Laryngoscope* 2015;125(7):1675-81.
- 23) Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2014;146(6):1633-48.
- 24) Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiological Reviews* 2007;87(1):165-217.
- 25) Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1276-80.
- 26) Zalvan C, Berzofsky C, Tiwari R, Geliebter J. Trigger reduction prior to systemic drugs for neurogenic chronic cough. *Laryngoscope* 2019;129(1):198-202.
- 27) Wang K, Milojevic N, Sheinman B, Usmani OS. Cough management in primary, secondary and tertiary settings. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;47(12):93-8.
- 28) Davenport PW. Urge-to-cough: what can it teach us about cough? *Lung* 2008;186 Supp 1:S107-11.
- 29) Simpson CB, Amin MR. Chronic cough: state-of-the-art review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(4):693-700.
- 30) Giliberto JP, Dibildox D, Merati A. Unilateral laryngoscopic findings associated with response to gabapentin in patients with chronic cough. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(11):1081-5.
- 31) Bock JM, Koszewski IJ, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL, Prieto TE, et al. Surface-evoked laryngeal sensory action potential evaluation in neurogenic chronic cough. *J Voice* 2014;28(5):624-30.
- 32) Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest* 2016;149(3):639-48.
- 33) Soni RS, Ebersole B, Jamal N, Cohen SM, Misono S. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic,

- idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(3):374-82.
- 34) Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9853):1583-9.
- 35) Ryan NM, Vertigan AE, Birring SS. An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2018;19(7):687-711.
- 36) Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006;116(12):2108-12.
- 37) Bastian RW, Vaidya AM, Delsupehe KG. Sensory neuropathic cough: a common and treatable cause of chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(1):17-21.
- 38) Norris BK, Schweinfurth JM. Management of recurrent laryngeal sensory neuropathic symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119(3):188-91.
- 39) Ryan MA, Cohen SM. Long-term follow-up of amitriptyline treatment for idiopathic cough. *Laryngoscope* 2016;126(12):2758-63.
- 40) Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(1):27-44.
- 41) Mintz S, Lee JK. Gabapentin in the treatment of intractable idiopathic chronic cough. *Am J Med* 2006;119(5):e13-5.
- 42) Halum SL, Sycamore DL, McRae BR. A new treatment option for laryngeal sensory neuropathy. *Laryngoscope* 2009;119(9):1844-7.
- 43) Cohen SM, Misono S. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic, idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(3):374-82.
- 44) Gibson PG, Vertigan AE. Gabapentin in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;35:145-8.
- 45) Giliberto JP, Cohen SM, Misono S. Are neuromodulating medications effective for the treatment of chronic neurogenic cough? *Laryngoscope* 2017;127(5):1007-8.
- 46) Simpson CB, Tibbetts KM, Loochtan MJ, Dominguez LM. Treatment of chronic neurogenic cough with in-office superior laryngeal nerve block. *Laryngoscope* 2018;128(8):1898-903.
- 47) Sasieta HC, Iyer VN, Orbelo DM, Patton C, Pittelko R, Keogh K, et al. Bilateral thyroarytenoid botulinum toxin Type A injection for the treatment of refractory chronic cough. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(9):881-8.