

종 설

만성기침의 원인 및 치료

계명대학교 의과대학 내과학교실

전 영 준

서 론

기침은 호흡기외사는 물론이고 일차진료의사가 가장 흔히 접하는 증상¹⁾이나 그 원인에는 경한 감기증상으로부터 폐암 등의 심각한 질환의 증상이기도 하여 가볍게 대할 수 없는 증상의 하나이기도하다. 진단에 있어서도 문진 및 진찰소견만으로 쉽게 진단이 되는 질환도 있고 여러 가지 복잡한 검사를 하여도 진단이 확실하지 않아서 의심되는 질환들을 배제시킴으로써 또는 치료에 대한 반응을 평가함으로써 진단이 가능할 때도 있다²⁾. 또 기침의 원인이 단일 질환일 수도 있지만 기관지천식과 위식도역류가 같이 있거나 후비루와 기관지천식이 같이 있는 등의 한 가지 이상의 질환이 원인이 되기도 하여 한 가지 질환을 치료하여서는 치료효과가 좋지 않은 경우도 있을 수 있다.

기침의 원인이 다양하기 때문에 진단적 접근에 있어서 가장 기본적으로 사용되는 것이 첫 진료시까지의 기침의 지속기간에 따른 분류이다³⁾. 일반적으로 급성기침은 지속기간이 3주 이내인 경우이며 그 원인으로 는 감기, 알레르기성 비염, 급성 세균성기관지염, 만성 폐쇄성기도질환의 급성악화 등이 흔한 원인이며, 아급성기침은 3주에서 8주 정도 지속되는 기침을 말하며 그 원인으로 는 감염 후(post-infectious)기침, 기관지천식, 아급성 세균성부비동염이 흔한 원인이며, 만성기침은 8주 이상 지속되는 기침으로 분류한다^{3, 4)}. 대체로 감염 후 기침은 2개월 이내에 저절로 호전되는 경우가 많으며³⁾ 입

상에서 진단에 어려운 점이 많은 경우가 대부분 만성기침이므로 본 종설에서는 번역결핍이 없는 성인의 만성기침의 원인과 진단 및 치료에 대하여 기술하고자 한다 (그림 1).

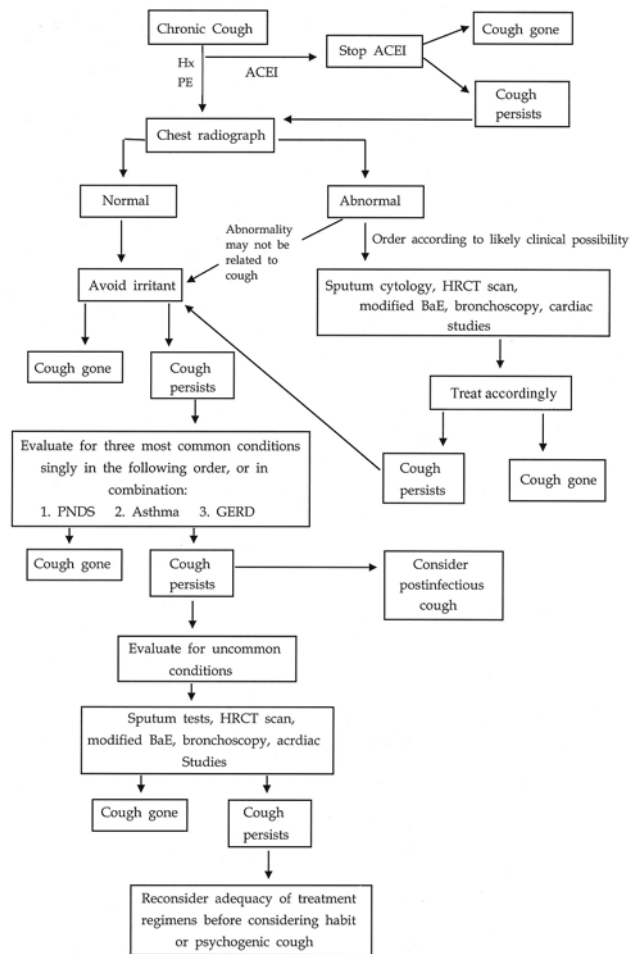


Table 1. Major causes of chronic persistent cough in adults*

Post-nasal drip syndrome (PNDS): the most common	
Asthma	
Gastroesophageal reflux disease (GERD)	
Nonasthmatic eosinophilic bronchitis	
Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) - induced cough	
Miscellaneous bronchitis	Chronic bronchitis
	Bronchiectasis
	Interstitial lung disease

*with normal chest radiograph

만성기침의 원인

만성기침의 진단에 있어서 병력 및 진찰조건 외에 가장 기본적인 검사가 흉부사진촬영이 되는데 만성기침의 원인 중 흉부사진 상 정상소견을 보이거나 정상에 가까운 흉부사진 또는 일정 기간 동안 변화가 없는 소견을 보이는 경우의 가장 흔한 원인으로는 후비루, 기관지천식, 위식도역류질환이며 담배 등의 자극성 물질에 의한 만성기관지염, 기관지확장증, 호산구성 기관지염과 안지오텐신 전환효소억제제 부작용 등이 만성기침의 약 95%를 차지한다²⁻⁴⁾(표 1). 흉부사진이 정상소견이면서 만성기침을 일으키는 나머지 5%의 원인으로는 폐암, 전이성 폐암, 폐결핵, 좌실실부전, 인후장애에 의한 흡인, 간질성폐질환 등이 있으며 기관 또는 기관지결핵도 그 원인일 수 있다⁵⁻⁷⁾.

만성기침 환자의 진료 시 주의할 점

만성기침환자의 진료에 있어서 피하여야 할 사항 중의 하나는 기침의 원인이 심인성 또는 습관성이라고 진단하는 것이다⁴⁾. 이렇게 진단된 환자의 대부분이 후비루나 기관지천식, 위식도역류질환 또는 호산구성 기관지염이 원인일 수가 있기 때문에 환자의 주거 및 직장환경에 대하여 주의를 기울여야 한다. 실제로 치료가 잘 안되어 호흡기과에 의뢰된 환자의 적어도 23%가 심인성 기침이라고 진단을 받는다는 보고도 있다⁸⁾. 특히 야간에는 기침이 없거나 기침의 양상만을 보고 심인성이라고 진단하는 것은 근거가 없다고 한다⁹⁾.

또 만성기침은 환자에게 여러 가지 다양한 사회적, 정신적인 영향을 줄 수 있으며 심인성인 기침보다는 오히려 만성기침에 의해서 정신적인 문제가 생길 수 있다는

점을 유념하여야한다¹⁰⁾.

또 한 가지 이상의 원인이 있는 경우도 비교적 흔하므로(18~93%) 어느 한 질환에 대한 치료에 조금 호전을 보인다고 하여 한 가지 원인만을 생각하여서도 치료를 실패하는 원인이 될 수 있다²⁾.

1. 후비루 증후군(posnasal drip syndrome, PND, PNDS)

만성기침의 원인 중 가장 흔한 원인이며 대부분 비강 분비물이 목으로 넘어가는 느낌이 있거나 자주 목에 가래가 붙어있어서 자주 의도적으로 기침을 하여 떼어낸 다거나, 콧물이 자주 나고 내시경 소견상 구인두에 점액이 붙어있거나 점막에 변화를 보이는 등의 소견을 보이는 경우가 흔하지만 이런 소견이 전혀 없는 경우도 있으므로 성급하게 가능성을 배제하여서는 안되며 치료에 대한 반응을 관찰하여야 한다¹¹⁾. 또 후비루의 증상이 있어서 치료한 경우 반응이 나쁘다면 위식도역류에 의한 증상도 비슷할 수 있으므로 고려하여야 한다^{8, 12)}.

후비루의 원인 질환으로는 통년성 비염, 알레르기성 비염, 혈관운동성 비염(vasomotor rhinitis), 부비동염 등이 있다.

부비동염의 진단에는 부비동 CT 촬영이 가장 민감한 검사이지만 흔히 이용하는 부비동 촬영만으로도 대부분 충분한 소견을 얻을 수가 있다¹³⁾. 그러나 진찰조건과 부비동 촬영소견으로는 진단이 힘든 경우가 많기 때문에 후비루 치료에 대한 반응을 관찰하는 것이 무엇보다도 도움이 될 수 있다²⁾.

후비루의 치료는 그 원인에 따라서 다르지만 비알레르기성 비염에는 1세대 항히스타민제, 충혈완화제 등을 약 3주 정도 상용하면 호전을 보이므로 진단에 도움이 되며 화농성부비동염인 경우는 그 원인균 즉, 혐기성균이나 H. influenzae에 잘 듣는 항생제를 사용하여야 한다⁴⁾. 새로 개발된 항히스타민제가 많이 있지만 중추신경 부작용은 감소되었으나 비알레르기성 후비루 증상 완화에는 오히려 1세대 항히스타민이 더 효과적이므로 그 이유는 기침중추의 억제효과 외에 항콜린성 효과 때문으로 생각된다. 그러나 녹내장이나 전립성비대증 때문에 항히스타민제를 사용할 수 없는 환자에게는 비강용 항콜린제가 도움이 된다²⁾. 혈관운동성비염에는 항콜린제의 비강도포가 도움이되며 알레르기성 비염에는 원인 알레르

Table 2. Guidelines for treating the most common causes of chronic cough in adults

Cause	Therapeutic Options	Comments
Postnasal-drip syndrome	1st generation H ₁ antagonist + pseudoephedrine for 3 w, or ipratropium nasal spray for 3 w	Nasal steroid spray or 2nd generation H ₁ antagonists will probably yield poorer results
Nonallergic rhinitis	Avoidance of offending allergens	Other H ₁ antagonists, nasal cromolyn.
Allergic rhinitis	Loratadine, 10mg once a day	Steroid and azelastine may be helpful.
Vasomotor rhinitis	Ipratropium nasal spray for 3 w	
Chronic bacterial sinusitis	1st generation H ₁ antagonist + Pseudoephedrine for 3 w, Antibiotics against H. influenzae, S. pneumoniae, and anaerobes	3 w of antihistamine, decongestant and antibiotics. After cough resolves, nasal steroid for 3 m.
Asthma	Steroid inhaler±β ₂ agonist inhaler	
GERD	Modification of diet and lifestyle Acid Suppression. Prokinetic therapy	Initial medical therapy should be intensive (dietary changes, proton-pump inhibitor and prokinetic drugs) If no improvement in 3 m, 24 h-pH monitoring is needed.
ACEI	Discontinuation of drug	With discontinuation, cough should improve or resolve within 4 w. No cough with angiotensin II-receptor antagonist
Eosinophilic bronchitis	Steroid inhaler for 14d	Systemic corticosteroids (prednisone, 30 mg/d for 2~3 w) are sometimes required.

Table 3. Suggested diagnostic and therapeutic trials in chronic cough

Possible Etiology	Diagnostic or Therapeutic Trial
Asthma	Pulmonary function tests with methacholine challenge Trial of inhaled bronchodilators
Postnasal drip	Nasal endoscopy Trial of long-acting decongestant/antihistamine
GERD	Ambulatory pH test Therapeutic trial of proton pump inhibitors

진을 피하는 것 외에 loratidine과 같은 항히스타민이 도움이 된다(표 2).

2. 기관지천식

기관지천식의 기침은 발작적이라고 하지만 그 특징이 별로 없어서 진단에는 도움이 되지 못하며 천명음과 호흡곤란이 없이 기침만을 가진 기침변이성 천식(cough-variant asthma)은 진단이 쉽지 않을 수 있다^{9, 14)}. 그러나 메타콜린 유발검사가 음성이라면 천식의 진단을

100% 배제할 수 있기 때문에 다른 원인을 찾아야한다(표 3). 그러나 상기도 감염 후에도 이 검사가 양성으로 나올 수 있으며 천식 외에도 양성반응을 보이기 때문에 양성 추정율은 60~82% 정도로 알려져있다²⁾.

기침변이성 천식의 치료는 일반적인 천식치료와 동일하여 대체로 흡입용 스테로이드나 베타-2 자극제에 잘 듣는 편이며 기침 때문에 흡입제 사용이 어려운 경우는 전신용 스테로이드를 사용한다²⁾. 만일 상기한 치료에 반응이 없으면 메타콜린 양성반응이 위양성일 가능성을

Table 4. Clinical profile of patients with cough due to “silent” gastroesophageal reflux disease

<p>Patients will:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complain of a dry or productive cough for a duration of at least 2 mo • Not be immunocompromised • Have a normal or near-normal chest radiograph that shows nothing more than stable and inconsequential changes • Not be smoking or be exposed to other environmental irritants <p>Symptomatic asthma has been ruled out:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methacholine challenge is negative, or • Cough has not improved with asthma medications <p>Postnasal drip syndrome due to rhinosinus diseases have been ruled out:</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-generation H₁-antagonists have been used and failed to improve cough, and • “Silent” sinusitis has been ruled out <p>Eosinophilic bronchitis has been ruled out:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Properly performed sputum studies are negative, or • Cough has not improved with inhaled/systemic corticosteroids

Table 5. Respiratory signs and potential pulmonary manifestations of GER

Respiratory signs of GER	Potential pulmonary manifestations
Hoarseness, especially in the morning	Chronic asthma
Repeated need to clear the throat	Bronchitis
Sensation of pressure deep in the throat	Bronchiectasis
Chronic persistent cough	Aspiration Pneumonia
Nocturnal or early morning wheezing	Atelectasis
Hyperventilation	Pulmonary fibrosis
Laryngeal spasm	Laryngitis

GER, gastroesophageal reflux

생각하여야 하며 드물게는 조절난해성천식일 경우도 고려해야 하나 이 경우 위식도역류가 동반되어 있을 수 있으므로 이에 대한 검사 및 치료도 병행하여야 할 경우도 있다^{6, 15)}. 천식발작 시에는 기도폐색에 의한 폐 과팽창이 초래되고 횡경막의 각도변화에 의한 His angle의 각도가 소실됨으로써 식도하부괄약근의 역할이 약해지고 위식도역류가 일어날 수 있으며 또 천식치료에 사용되는 기관지확장제가 위식도역류를 악화시킬 수 있어서 천식 조절이 힘들 수도 있다^{16, 17)}.

3. 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)

위식도역류질환은 만성기침의 3대 원인 중의 하나이지만 진단과 치료에 있어서 여러 가지 어려운 점이 많이 있는 질환이다²⁾. 그것은 기침의 특징이나 시간적인 상관

관계가 확실하지 않고⁹⁾ 위식도역류의 75%가 증상이 없는 무증상 위식도역류(silent GERD)이기 때문이다¹⁶⁾. 가슴앓이(heart burn) 증상이나 위 내용물의 역류증상이 있고 특히 흉부사진상 흡인의 소견이 있으면 더 확실하지만, 흉부사진이 정상소견이면서 위, 식도 증상이 없더라도 만성기침의 원인으로 후비루나 기관지천식, 호산구성 기관지염이 배제된다면 위식도역류질환이 만성기침의 원인으로 고려되어야 한다⁴⁾(표 4). 특히 취침 후 목소리가 변한다든가 인후에 이물감이 있어서 자주 목청소(throat clearing)를 하고 목이 답답하다는 느낌이 있으면 후비루 외에도 역류질환을 의심하여야 한다^{12, 17, 18)}(표 5, 그림 2).

위식도역류시 기침을 일으키는 기전으로는 위 내용물이 호흡기로 흡인되어 직접 기도를 자극하여 생기기도 하고 식도로 역류되어 올라온 위산이 미주신경반사

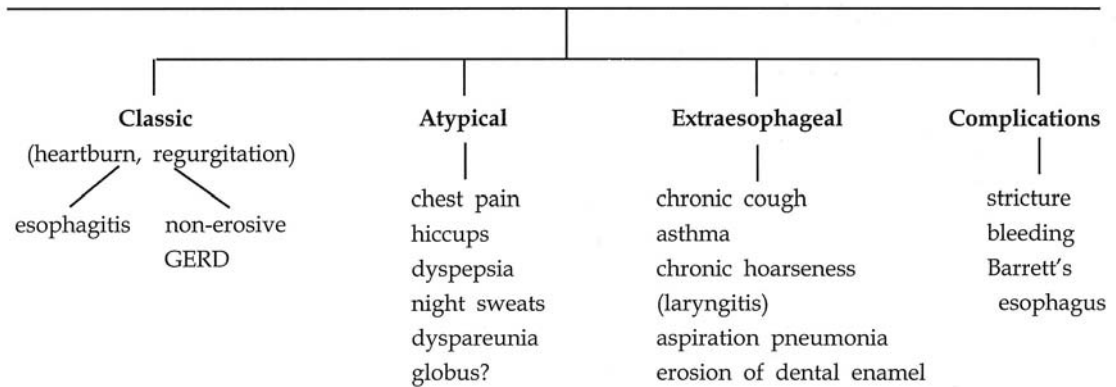


Figure 2. Spectrum of gastroesophageal reflux disease (GERD)

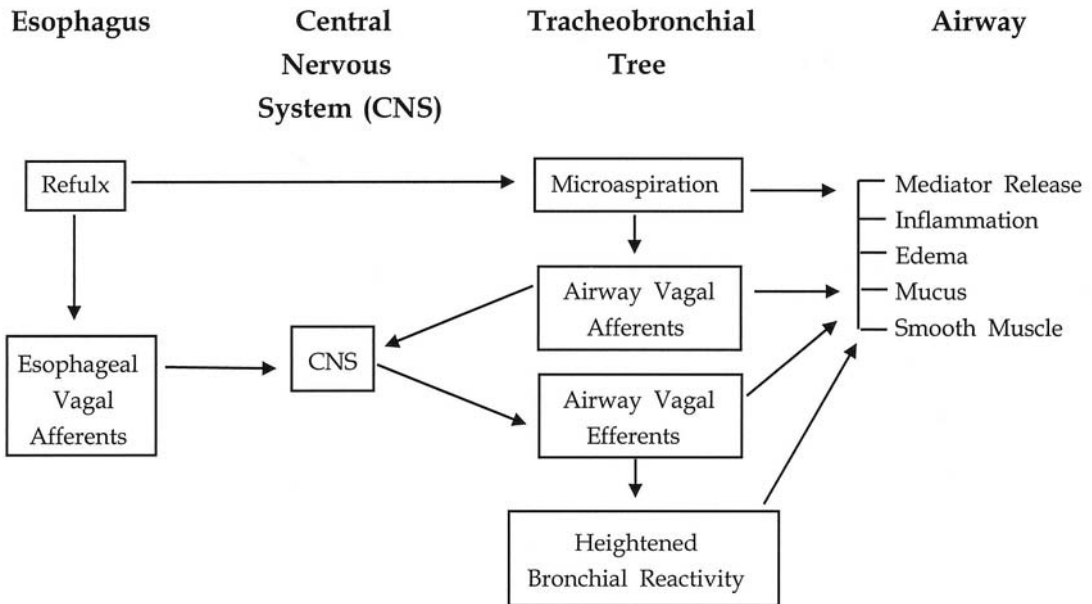


Figure 3. Esophageal acid-induced bronchoconstriction, showing the role of the vagus nerve, heightened bronchial reactivity and microaspiration resulting in airway inflammation.

기전을 통하여 기관지를 자극하는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾ (그림 3).

진단에는 24시간 식도 pH감시가 가장 민감한 검사방법이지만 침습적인 방법이고 보편적으로 시행할 수 있는 검사가 아니며 특이도가 66%정도밖에 되지 않기 때문에^{2, 17)} 먼저 2~3개월 정도 치료를 시도하여 보고 반응이 만족스럽지 않으면 24시간 식도 pH감시를 추천하

기도 한다^{2, 4)}. 또 식도내의 산도가 위식도역류에 의한 기침의 주된 원인이 아니라는 보고^{14, 18)}도 있기 때문에 역류를 증명한다고 하여 이것이 반드시 만성기침의 원인이라고 할 수도 없다.

치료로는 체중과다인 경우는 체중을 줄이고 취침 전 2시간 내에는 식사를 피하는 등의 생활습관 변화와 proton pump inhibitor, H₂-blocker, prokinetic drugs를

사용하는데 증상호전에 걸리는 시간이 보통 2~3개월이 소요되며⁷⁾ 5~6개월정도 치료하여야 기침이 완전히 호전되므로 충분한 기간 동안 사용하여야 한다^{6, 8)}. 또 역류를 일으킬 수 있는 약제, 칼슘길항제, nitrate, 프로세스테론 등을 같이 사용하는 경우는 조절이 힘들 수 있으며¹⁷⁾ 폐쇄성 무호흡이 있는 경우도 치료가 어렵다¹⁹⁾.

상기 치료로서 치료가 되지 않는 경우는 수술적 치료(antireflux surgery)로서 역류증상을 개선시킬 수 있다²⁰⁻²²⁾.

4. 비천식성 호산구성 기관지염(nonasthmatic eosinophilic bronchitis)

이 질환은 1989년 Gibson 등²³⁾에 의해서 기술되었는데 천식과 같이 기도나 객담에 호산구가 증가(비평평상피세포의 3% 이상)하는 질환으로 천식과의 차이점은 기관지과민성이나 기관지폐색의 변이성이 없다는 점이다²⁴⁾. 이 질환은 만성기침의 원인 중 약 13%까지 보고¹⁵⁾되고 있는 드물지 않은 질환으로 메티콜린 유발검사에 음성을 보이거나 스테로이드 치료에 반응을 잘하는 특징을 가지고 있다²⁴⁾.

원인은 잘 알려져 있지 않았는데 아토피성, 비아토피성 모두에서 생길 수 있으며 흡연 유무와도 무관하게 생길 수 있고 직업과 관계된 화학자극물질(레진, 알레르겐) 노출과도 관계가 있다는 보고가 있다²⁴⁾.

치료는 흡입용 스테로이드를 사용하면 효과가 좋으며 반응이 적은 경우는 전신성 스테로이드를 사용하기도 한다²³⁾. 최근에 치료가 잘되지 않으면 비가역적인 기도폐색을 일으킬 수 있다는 보고도 있다²⁵⁾.

5. 안지오텐신 변환효소억제제 유발성 기침(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough, ACEI-induced cough)

ACEI 유발성 기침은 이 약을 복용하는 환자의 10% 정도에서 발생하며 목이 간질거리는 느낌과 심한 마른 기침이 주된 증상으로서 폐기능과는 무관하다. 그러므로 천식환자에서 더 많이 나타나지는 않는다. 기침이 나타나는 시점은 약 복용 후 수시간에서 수주 내지는 수개월 후에 나타나며 약을 중단하면 호전되나 완전히 소실되는데는 약 26일간의 시간이 걸린다²⁶⁾.

약제의 용량과는 무관하게 발생하며 다른 종류의 약제로 바꾸어 사용하여도 증상이 별로 개선되지는 않는

다²⁾. 그러나 losartan과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제로 바꾸면 기침이 호전된다²⁶⁾.

기전은 안지오텐신 변환효소억제제(ACEI)가 기관지조직내에 bradykinin, substance P를 증가시키고, prostaglandin을 증가시킴으로써 기침반사의 민감도를 증가시켜서 생기는 것으로 생각되며^{2, 26)} nifedipine같은 칼슘길항제나 인도메타신과 같은 약제는 prostaglandin의 생성을 억제함으로써 기침을 감소시키는 것으로 보아 이 기전을 뒷받침하고 있으며 ACEI를 사용하여야 하는 환자는 이들 약제 외에 흡입용 크로몰린을 같이 사용하면 도움이 된다^{2, 27)}.

진단은 검사방법이 없으며 이 약제를 사용한 후 기침이 나타났다면 반드시 이 약제를 중단하고 기침이 호전되는지를 관찰하여야 하며 기침이 호전되는데는 약 4주가 소요된다²⁾.

6. 화농성기도질환 및 기타 기도병변

기관염, 기관지염, 세기관지염과 기관지확장증 등의 화농성염증을 일으키는 질환도 만성기침의 원인이 되는데 화농성이라고 하여 반드시 감염이 원인이 되지는 않는다^{2, 4, 28)}. 즉, 염증성대장질환에서도 기도질환을 보일 수 있으나²⁹⁾ 대부분 화농성객담을 동반한 기침을 보이므로 지금까지 기술한 만성기침의 원인들과는 구별이 가능하며 기관지확장증이 의심되면 고해상도 흉부전산화단층촬영으로써 진단이 가능하다⁴⁾. 또 상기한 진단수기로서 만성기침의 원인 진단이 되지 않을 경우에는 폐암이나 성대 기능 이상을 확인하기 위한 기관지내시경도 고려되어야 한다³⁰⁾.

7. 간질성폐질환

원인이 알려지지 않은 특발성폐섬유증 등과 각종 무기물 또는 유기물 분진, 약제, 결체조직질환 등 원인이 너무나 다양하며 대체로 마른 기침과 호흡곤란이 주 증상이며 초기에는 흉부사진상 정상소견을 보일 수 있으나 진찰소견상 수포음이 들리는 경우가 흔하며 폐기능 검사상 제한성 환기장애와 폐확산능감소의 소견을 관찰할 수 있다. 진단에는 병력이 무엇보다 중요하며 특히 직업력, 약제복용, 취미 및 애완동물 등에 이르는 상세한 병력과 피부, 관절 등의 다른 장기의 병변 유무에도 자세한 관찰을 요한다^{31, 32)}. 의심되면 고해상도 흉부전산화단층촬영이 많은 도움이 될 수 있다²⁾.

요 약

만성기침은 그 원인이 다양하나 특징적인 소견이 별로 없고 진단방법에 있어서도 결정적인 검사방법이 없어서 진단에 있어서 어려운 점이 많은 다루기 힘든 증상이다. 상세한 병력이 진단에 필수적이지만 특수한 검사를 시행하여야 진단이 가능한 경우가 있으므로 때로는 전문의에게 의뢰하여야 하는 경우도 있을 수 있다. 또 치료에 있어서도 시간이 많이 걸리거나 재발이 잦은 질환도 있어서 환자가 의사의 판단에 따라오지 않는 어려움도 있을 수 있다.

후비루, 기관지천식, 위식도역류질환이 가장 흔한 원인 질환이나 진단이 쉽지 않아서 때로는 가장 의심이 가는 질환에 대하여 충분한 기간 동안 치료를 하여 그 반응을 보아야만 진단이 가능할 수도 있고, 또 이들 질환이 한 가지 이상 같이 있는 경우도 드물지 않기 때문에 면밀한 주의를 기울여야 한다. 특히 후비루와 기관지천식, 기관지천식과 위식도역류가 같이 있는 경우가 있기 때문에 염두에 두고 어느 한 질환의 치료에 반응이 좋지 않으면 이러한 원인을 고려하여야 한다.

비알레르기성 비염의 치료할 때 주의하여야 할 점은 최근에는 2~3세대의 항히스타민을 많이 사용하고 있으나 1세대 항히스타민보다 효과가 훨씬 떨어지므로 1세대 항히스타민을 사용하여야 치료효과를 기대할 수 있으며 위식도역류질환의 경우에는 처음부터 24시간 식도 pH 측정을 하는 것이 아니고 의심되면 역류에 대한 치료를 하여 그 반응을 관찰하도록 권하고 있지만 상부위장관내시경 소견 등이 침부되지 않으면 proton pump inhibitor와 prokinetic drug 등의 약제가 건강보험의 적용을 받을 수 없는 현실적인 문제도 개선되어야 할 사항으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Irwin RS, Madison JM. *Symptom research on chronic cough: a historical perspective. Ann Intern Med* 134:809-814, 2001
- 2) Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool D, O'Byrne P, Poe RH, et al. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest* 114(Suppl):133S-181S, 1998
- 3) Irwin RS, Madison JM. *The diagnosis and treatment*

- of cough. N Engl J Med* 343:1715-1721, 2000
- 4) Irwin RS, Madison JM. *The persistently troublesome cough. Am J Respir Crit Care Med* 165:1469-1474, 2002
- 5) Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, Palombini CO. *A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest* 116:279-284, 1999
- 6) Irwin RS. Cough. In : Irwin RS, Curley FJ and Grossman RF, editors. *Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract. Armonk, NY: Futura Publishing Company p. 1-54. 1997*
- 7) Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. *Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. Am Rev Respir Dis* 140:294-300, 1989
- 8) 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* 123:413-417, 1981
- 9) 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* 141:640-647, 1990
- 10) Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. *The predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. Arch Intern Med* 156:997-1003, 1996
- 11) French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. *Impact of chronic cough on quality of life. Arch Intern Med* 158:1657-1661, 1998
- 12) Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. *An algorithmic approach to chronic cough. Ann Intern Med* 119:997-983, 1993
- 13) Theodoropoulos DS, Ledford DK, Lockey RF, Pecoraro DL, Rodriguez JA, Johnson MC, Boyce HW Jr. *Prevalence of upper respiratory symptoms in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. Am J Respir Crit Care Med* 164:72-76, 2001
- 14) Pratter MR, Bartter T, Lotano R. *The role of sinus imaging in the treatment of chronic cough in adults. Chest* 116:1287-1291, 1999
- 15) Pratter MR, Hingston DM, Irwin RS. *Diagnosis of bronchial asthma by clinical evaluation: an unreliable method. Chest* 84:42-47, 1983
- 16) McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis M, Shepherd DR, MacMahon J. *Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. Thorax* 53:738-743, 1998

- 17) Irwin RS, French CL, Smyrnios NA, Curley FJ. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 157:1981-1987, 1997
- 18) Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult to control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 103:1662-1669, 1993
- 19) Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 104:1511-1517, 1993
- 20) Stein MR. *Gastroesophageal reflux disease and airway disease*. pp55-160, New York, Marcel Dekker, Inc. 1999
- 21) Irwin RS, Zawacki JK. Accurately diagnosing and successfully treating chronic cough due to gastroesophageal reflux disease can be difficult. *Am J Gastroenterol* 94:3095-3098, 1999
- 22) Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, French CL, Callery MP. Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near total elimination of esophageal acid. *Chest* 121:1132-1140, 2002
- 23) Kerr P, Shoenuit JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 101:1539-1544, 1992
- 24) Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS, French CT, Hussey VM, Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg Endosc* 16:567-571, 2002
- 25) Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 53:963-968, 1998
- 26) Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1:1346-1348, 1989
- 27) 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* 160:406-410, 1999
- 28) Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 14:1228-1230, 1999
- 29) Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R, Karlberg BE, Ramsay LE, Snavely DB, Dobbins TW, Faison EP, Nelson EB, and the Losartan Cough Study Group. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 12:1387-1393, 1994
- 30) Tenenbaum A, Grossman E, Shemesh J, Fisman EZ, Nosrati I, Motro M. Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Am J Hypertens* 13:776-782, 2000
- 31) Schaefer OP, Irwin RS. Chronic cough due to clinically "silent" suppurative disease of the airways: a new clinical entity [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 159(Part 2): A830, 1999
- 32) Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest* 116:1063-1074, 1999
- 33) Markowitz DH, Irwin RS. Is bronchoscopy overused in the evaluation of chronic cough? Bronchoscopy is overused. *J Bronchology* 4:332-336, 1997
- 34) Burge BH. Bioaerosols: prevalence and health effects in the indoor environment. *J Allergy Clin Immunol* 86:687-701, 1990
- 35) American Thoracic Society. Achieving healthy indoor air. Report of the ATS Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 156(Part2): S31-S64, 1997