

3

Cough Hypersensitivity in Chronic Cough: Mechanisms and Clinical Applications**오지윤, 송우정**

울산의대 서울아산병원 천식-COPD 센터 알레르기내과

Currently, chronic cough is defined as a cough lasting for 8 weeks or longer in adults. However, this duration-based definition may not fully capture the nature of chronic cough as a disease, as it fails to adequately differentiate between a protective reflex and a pathologic phenomenon. While the cough reflex serves as a physiological mechanism protecting the lower airways from aspiration and irritation, in most patients, chronic cough represents a pathophysiological state exceeding its defensive role. Patients frequently report abnormal throat sensations, such as tickling or itching, and also uncontrollable bouts of coughing triggered by trivial environmental or behavioral triggers. Additionally, these patients cough more in response to tussigen inhalation than healthy controls do. These are the main clinical features of cough reflex hypersensitivity and are associated with quality-of-life impairment. A better understanding of the clinical phenotypes and neuro-immune biology of chronic cough may lead to advances in clinical outcomes.

Key words: Chronic cough; refractory cough; hypersensitivity

Correspondence to: Woo-Jung Song, MD, PhD

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asthma-COPD Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, 05505, Seoul, Korea. E-mail: swj0126@amc.seoul.kr

서론

기침 병태생리에 대한 지식은 최근 수십 년 동안 지속적으로 발전해 왔다. 기침 반사 조절과 관련된 미주신경 경로의 해부학적 분포에 기반하는 ‘해부학적 진단 프로토콜’은 만성 기침에 대한 현대 임상 의학의 첫 번째 발전이었다. 천식, 비염, 위 식도 역류 질환 등 만성 기침과 관련된 질환을 진단하고 치료하는 것을 목표로 하는 체계적 진단 프로토콜은 만성 기침 환자의 임상 결과 개선에 크게 기여하였다. 하지만, 이러한 접근법이 듣지 않는 환자도 적지 않음을 알게 되면서, 미 충족 임상적 수요를 해결 하기 위해 만성 기침에 대한 병리생리 기전과 임상 접근법에 대한 새로운 접근이 필요하게 되었다.^{1,2}

성인의 만성 기침은 8주 이상 지속되는 기침으로 정의된다.³ 하지만 지속 기간 기반의 정의는 자극성 유해 물질

노출에 대한 보호 반사로서의 기침과 병적인 상황의 기침을 구분하지 못하기 때문에, 만성 기침의 질병 본질을 완전히 포착하지 못할 수 있다.⁴ 기침 반사는 하부 기도를 흡인과 자극으로부터 보호하는 생리적 메커니즘으로 작용하지만, 실제 대부분의 만성 기침 환자에게 있어서는 방어적 역할을 넘어선 병리학적 과민 상태로 나타난다. 환자들은 목 간지럼이나 가려움 등 이상 감각(laryngeal hyper-sensation), 그리고 온도 변화, 향수, 말하기 등 사소한 자극에 의해 유발되는 통제할 수 없는 기침 발작을 겪는다(allotussia).^{5,6} 또한, 환자들은 건강한 대조군보다 캡사이신 등 기침 유발 자극 흡입에 더 많이 기침을 한다(hypertussia).⁷ 이러한 현상들은 기침 반사 과민성(cough reflex hypersensitivity)의 주요 임상적 특징이다. 본 논문에서는 기침 과민성의 특성과 기전, 임상적 시사점 등에 대해 간략히 살펴보고자 한다.

기침 반사 과민성

기침 반사 과민성은 대부분 성인 만성 기침 환자에서 관찰되는 특징이지만, 기전과 임상적 의미는 동반 질환에 따라 다를 수 있다.⁸ 예를 들어, 호산구성 천식 환자에서 기침 과민성은 기도 염증으로 인한 결과일 수 있으며(따라서 항염증 치료로 조절될 수 있음)⁹, 난치성 만성 기침 환자에서는 기침의 주요 원인으로 작용하기도 한다.¹⁰ 또한, 기능적 뇌 자기공명영상 연구에서 관찰된 것처럼, 난치성 기침 환자에서는 중추 신경계 기능(특히, 기침 억제 기전)의 변화가 중요할 수 있다.^{11,12} 따라서, 기침 과민성의 병태생리에는 여러 요인이 다층 구조로 관여할 가능성이 있다.

클리닉에서 기침 과민성을 측정하는 방법은 확립되어 있지 않다. 전통적으로는 기침유발 자극물질 흡입 후 기침 정도를 측정하는 검사를 사용해왔다. 캡사이신, 구연산, 증류수 또는 아데노신 삼인산(ATP) 등을 활용하는 기침 유발 검사(cough challenge test)는 기침 과민성의 특정 경로를 반영할 수 있지만, 만성 기침 환자와 건강한 대조군을 명확히 구분하지는 못한다. 따라서 기침 유발 검사는 주로 만성 난치성 기침 환자에서 특정 수용체에 대한 기침 약제의 약리 작용이나 기전을 검증하기 위한 연구 목적으로 사용되고 있다.¹³

한편, 기침의 주요 구성 요소들, 예를 들어 중증도, 빈도, 또는 삶의 질 영향을 평가하는 여러 설문 도구들이 잘 개발되고 검증되어 있지만, 기침 과민성도 잘 평가할 수 있는지는 불확실하다.¹⁴ 최근에는 기침 유발자극이나 후두 감각과 같은 기침 과민성 증상 프로파일을 특성화하기 위한 설문지들이 개발되고 있다. 최근 연구에서 사용되고 있는 기침 과민성 설문지(Cough Hypersensitivity Questionnaire)는 기침 유발자극과 목 이상감각을 평가하는 22항목 설문으로, 총 점수는 기침 중증도 및 기침 삶의 질 점수와 유의한 상관 관계가 있다. 한국인 대상 연구 결과, 95%의 성인 만성 기침 환자는 1개 이상의 이상 감각과 기침 유발자극을 경험하며, 설문 평균 점수는 10점이었다(높을수록 과민성 정도가 심함).⁵ 하지만 이러한 과민성 설문이 진료 현장에서 얼마나 유용한지는 아직 검증되어 있지 않다.

여러 질환에서의 기침 과민성 특성 차이

기침 반사 조절 미주신경 경로와 관련된 여러 질환에서 기침 반사가 항진될 수 있으며, 이러한 현상을 ‘말초 감각(peripheral sensitization)’이라 부른다.⁸ 따라서, 이들 질환을 적절히 조절하는 것만으로 기침 반사 과민성을 정상화시킬 수도 있다.

예를 들어, 호산구 기관지염은 만성 기침 환자에서 빈도가 높고 임상적으로 중요한 동반질환이다. 동물 실험 모델

연구에서, 알레르기 염증을 유발하면 기도 감각 신경 세포에서 표현형 전환이 발생하며 TRPV1 수용체 발현이 증가하고 기침 반사가 과민해진다.⁹ 호산구 기관지염은 객관적 검사를 통해 확인 가능하며, 스테로이드제 등으로 잘 조절될 수 있기 때문에 만성 기침 진단 초기 단계에서 객관적 검사가 추천된다. 호산구성 기관지염을 진단하고 코르티코스테로이드 치료 반응을 예측하는 전통적인 표준 검사는 유도객담 검사이지만, 시료 처리와 분석에 전문 인력이 필요한데다 환자의 불편함이 있고 검사 결과 확인까지 보통 하루 이상 소요되는 단점이 있다.¹⁵ 이런 점에서 최근에는 호기산화질소 검사가 대안으로 선호된다.¹⁶ 항염증 치료 후 기침 과민성이 호전되는 점에서 이들 환자에서 기침 반사 과민성은 원인보다는 결과 현상에 가깝다고 여겨진다.

한편, 비염과 비부비동염은 만성 기침 환자에서 흔히 동반되는 질환이지만 염증이 기침 과민성의 원인일 가능성은 호산구 기관지염에 비해 상대적으로 낮다. 비강 점막은 미주 신경이 아닌 삼차 신경에 의해 신경 분포를 받고 있으며, 히스타민 또는 알레르기성 비강 염증으로 인한 비강 내 자극은 기침 보다는 재채기 반응을 유발한다. 하지만, 지속적인 비강 염증 자극은 간접적으로 중추신경계에 영향을 미쳐 기침 반사 과민성을 유도할 가능성이 있다.¹⁷ 코염증과 기침 반사의 상호작용은 상부 기도가 외부 자극에 대해 더 쉽게 반응할 수 있도록 도와주는 게이트키퍼 역할을 시사한다. 하지만, 비염 치료가 기침 조절에 어떤 영향을 주는지는 임상 근거가 부족하다. 초기 H1-항히스타민제의 임상 시험에서 기침 결과 개선에 유익한 효과가 보고되었지만, 그 효과가 H1 수용체 길항작용과 관련이 있는지 아니면 중추 항콜린성 효과와 관련이 있는지에 대해서는 논란의 여지가 있었다.³ 중추 신경계에 미치는 영향이 적은 제2세대 H1-항히스타민제 2주 용법에 대한 임상 시험에서는 위약 대비 기침 개선 효과가 관찰되지 않았다.¹⁸ 한편, 보다 장기적인 약물치료 또는 비강내 코르티코스테로이드 투약의 기침 개선 효과에 대해서는 신뢰성 높은 임상시험이 아직 없다. 과거 후비루 증후군이라고 불리었던 현상에서도 후비루 자체가 기침 과민성의 원인으로 여겨지고 있지는 않으며, 후두 과민성이 후비루 등 물리적 자극에 의해 기침으로 나타나는 현상일 가능성이 높다.

반면, 난치성 만성기침 환자에서는 기침 반사 과민성 자체가 기침의 원인으로 고려될 수 있다. 마약성 진해제, 가바펜틴 또는 프레가발린과 같은 진통제들이 위약 대조 임상 시험에서 기침을 효과적으로 개선시킨 결과는 난치성 만성기침에서의 신경병태생리 중요성을 시사한다.¹⁹⁻²¹ 하지만, 이러한 진통제 또는 신경 조절약물에 대한 반응률은 50% 미만이다. ATP 수용체인 P2X3에 대한 길항제인 게파픽산트(gefapixant) 등은 임상 시험에서 우수한 효과를 보였으며, 난치성 기침에서 기침 과민성의 시그널 단일 경로가 있을 가능성을 시사하였다.²² 하지만, ATP 흡입 기침 유발 검사 결과, 만성 기침 환자와 건강한 대조군을 명확하게 구분하지 못하였다.²³ 또한, P2X3 길항제는 폐섬유증 관련 난치성 기침에게는 상대적으로 효과가 낮았다.²⁴ 한편, 난치성 기침 환자는 기침 억제 기능이 정상적으로 작동하지 않는 특성을 갖고 있다.²⁵ 음성 병리 치료(speech pathology therapy)는 난치성 기침 환자에서 기침 빈도와 기침 삶의 질 점수를 개선시키는 데 효과적이었으며^{26,27}, 중추신경계 또는 후두의 과민성을 개선시키는 기전을 통해 것으로 추정된다. 따라서 난치성 만성 기침에서도 기침 과민성 기전은 환자마다 다양하고 복합적일 것으로 추정되며, 각 개인에 특화된 치료가 도움이 될 것으로 기대된다.

난치성 만성기침 치료: 기침 과민성 조절

기침 반사 과민성은 만성 기침의 주요 병태생리적 특성이지만, 해부학적 접근법을 통해 유발 요인을 찾고 충분히 치료한 후에도 기침이 지속되는 경우에만 기침 조절 치료가 효과적일 것으로 생각된다. 기침 유발 요인이 남아 있는 환자에서는 코데인이나 가바펜틴 단독 요법의 효과가 입증되지 않았다.

유럽호흡기학회 만성기침 진료 지침에서는 난치성 기침 환자에게 저용량 모르핀을 일차 치료 약제로 권장한다.⁶

현재 처방 가능한 약물 중 가장 효과적이며, 저용량 용법의 부작용은 변비, 어지럼증 등으로 예측 가능하고 대부분 경미하다. 약제 반응군은 첫 투약 후 수시간 또는 일주일 내에 극적인 개선을 보이므로¹⁹, 진료 지침에서는 1-2주 이상 투여 후에도 기침이 개선되지 않는 환자에서는 모르핀 투약을 중단하도록 권고한 바 있다.⁶ 하지만, 이 치료는 약 30-50% 이하의 환자에서만 효과가 있으며, 대부분 국가에서 모르핀은 기침약으로 허가되어 있지 않기 때문에 이 권고를 그대로 적용하기는 어렵다. 코데인은 모르핀의 전구약물(pro-drug)으로, cytochrome P450 2D6 유전적 변이로 인해 코데인 약물 대사가 크게 영향을 받아 그 효과를 상대적으로 예측하기 어려운 단점이 있다. 다만, 약제 반응군의 특징은 거의 같기 때문에, 난치성 기침 성인 환자에서는 코데인 치료가 적용될 수 있다. 국내 난치성 만성 기침 환자에게 가장 흔히 처방되는 약제이기도 하다.^{28,29} 1-2주 투여 후 기침이 개선되지 않은 환자에서는 코데인을 중단하도록 한다.³ 한편, 2015년 미국 흉부학회(American College of Chest Physicians) 진료 지침에서는 미국 내 마약 오남용 우려로 인해 모르핀에 대한 권고안을 도출하지 않았다.³⁰

가바펜틴과 프레가발린은 난치성 기침 환자 대상 임상 시험 결과가 고무적이었으나^{20,21}, 실제 진료 현장에서 체감되는 효과는 크지 않고 부작용이 빈번한 편이다. 중추 신경계에 작용하는 약물 특성상 실제 기침 횟수를 감소시키기 보다는 주관적으로 기침의 영향 인지 정도에 더 많은 영향을 줄 가능성이 있다. 한편, 아미트립틸린은 가바펜틴과 프레가발린에 비해 내약성이 우수하다. 감기 후 지속되는 기침 환자를 대상으로 코데인 등과 비교한 임상 시험이 있다.³¹ 하지만 난치성 만성 기침 환자에서 효과가 직접 증명된 바 없으며, 초기 치료에 반응하는 그룹에서 장기간 효과가 지속되는지 불확실하다.

음성병리치료 등 비약물 기침 조절법은 아직 국내에 정식으로 도입되지 않았으나, 기침 유발 요인을 회피하고 후두 자극을 줄이며 의식적으로 기침을 억제하기 위한 행동을 습득하는 것을 목표로 한다.^{26,27} 이 치료법은 전문가에 의해서만 시행되어야 하는 복잡한 프로토콜로, 전문가에 의해 시행되지 않는 경우 불확실한 효과와 불필요한 시간 및 비용 문제가 있을 수 있다.⁶ 또한, 기관지 확장증 등 환자의 기저 질환에 따라 비약물 기침 조절법을 신중하게 적용해야 하는 경우도 존재한다. 현재 이 치료법은 원인 미상 또는 난치성 기침 환자에게 권고되고 있으나, 사실상 부작용이 없는 치료법이므로 향후에는 치료 적응증이 난치성 기침을 넘어 기저 폐 질환이 없는 만성 기침 환자에게 확장될 가능성이 있다.

저자들은 현재 진료실에서 활용 가능한 간단한 코칭 방법을 개발하여 시도하고 있다. 이 방법은 우선 환자가 (1) 기침-기침 악순환을 멈추기 위해 의식적으로 기침을 줄일 필요성을 이해하도록 하는 것에서 시작한다. 또한, (2) 평소 기침을 유발하는 요인을 인식하고 가능한 그러한 상황을 피하도록 교육한다. 그리고 (3) 기침 충동이 있을 때 물을 마시거나 사탕을 먹거나 주의를 다른 곳으로 돌리는 방법을 시도하도록 하며, (4) 일상에서 목을 자주 가글하는 것에 대해 교육한다(목 위생 교육). 가글 약물이거나 소금물은 목 점막을 건조하게 할 수 있으므로 오히려 도움이 되지 않는다는 점도 참고할 만하다. 오랜 기간 동안 기침 억제에 실패한 경험이 있는 환자들이 대부분이기 때문에, 초기에는 극적인 개선 효과를 기대하기 어려운 편이다. 하지만 많은 환자들이 목 위생에 대한 교육을 새롭게 받아들이며 점진적인 개선 효과를 경험하고 있다.

개발 방향

난치성 만성 기침에서 기침 과민성을 조절하고 정상화하기 위한 약물들이 개발되고 있다. 현재까지 가장 큰 관심을 받고 있는 신약은 ATP-P2X3 수용체 차단제이다.³² ATP는 염증 상황에서 분비, 생산되는 위험신호이며, 미주신경 감각신경세포에는 ATP를 인지하는 P2X3 수용체가 있다. 소수의 환자를 대상으로 한 개념증명(proof of

concept) 임상시험에서 P2X3 수용체 차단제 AF-219 (현재 상품명 gefapixant)는 위약대비 괄목할만한 기침 횟수 개선 효과를 나타내었다.²² Gefapixant는 작년에 3상 임상시험이 성공적으로 완료되었으며¹⁰, 현재 일본과 스위스에서 식약처 허가를 얻은 상태이나, 한국을 포함한 여러 국가에서는 허가되어 있지 않다. 그 밖에 P2X3 수용체 선택성을 높인 약물들에 대한 임상시험이 현재 진행되고 있다.³³ 하지만, P2X3 차단제는 난치성 만성 기침 환자의 70~80%에서만 효과적인 것으로 보이며, 폐섬유증 등 폐실질 질환 동반 기침 환자에서 기침 개선에는 큰 효과가 없었다. 반면, 아편양 진해제인 날부핀(nalbuphine)은 폐섬유증과 관련된 난치성 기침 환자에서 효과를 보이고 있다.³⁴ 이러한 차이는 환자 또는 기저질환 마다 기침 과민성 병태생리가 다르기 때문일 것으로 생각된다.

결론

만성기침은 유병율이 높고 삶의 질에 큰 영향을 미치는 만성 질환이며^{35,36}, 특히 난치성 만성 기침은 환자들에게 많은 고통을 주는 문제이다. 최근 기침 과민성 신경회로와 병태생리에 대한 연구가 빠르게 발전함에 따라, 난치성 만성기침에 대한 새로운 치료법이 개발되고 머지 않아 진료 현장에도 도입될 것으로 기대된다. 기침 과민성의 기전이 다양한 만큼 새로운 치료 타겟을 발굴하기 위해 지속적으로 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, Dal Negro RW, Dicpinigaitis P, Kantar A, McGarvey LP, Pacheco A, Sakalauskas R, Smith JA. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014;44:1132-48.
2. Song WJ, Chung KF. Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:275-84.
3. Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Kim SH, Kim ST, Kim SH, Kim JK, Kim JH, Kim HJ, Kim HB, Park KH, Yoon JK, Lee BJ, Lee SE, Lee YM, Lee YJ, Lim KH, Jeon YH, Jo EJ, Jee YK, Jin HJ, Choi SH, Hur GY, Cho SH, Kim SH, Lim DH. KAAACI Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Chronic Cough in Adults and Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:591-613.
4. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kang MK, Kim JY, Kang MG, Kim S, Jo EJ, Lee SE, Kim MH, Plevkova J, Park HW, Cho SH, Morice AH. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:146-55.
5. Won HK, Kang SY, Kang Y, An J, Lee JH, Lee SM, Kwon JW, Kim MH, Jo EJ, Lee SE, Kim SH, Kim SH, Chang YS, Kim SH, Lee BJ, Cho SH, Birring SS, Song WJ. Cough-Related Laryngeal Sensations and Triggers in Adults With Chronic Cough: Symptom Profile and Impact. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:622-31.
6. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55.
7. Koskela HO, Nurmi HM, Birring SS. Utility of Cough Provocation Tests in Chronic Cough and

- Respiratory Diseases: A Comprehensive Review and Introduction of New Reference Ranges for the Capsaicin Test. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13:833-49.
8. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ, Birring SS, Smith JA, Mazzone SB. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:45.
 9. McGovern AE, Short KR, Kywe Moe AA, Mazzone SB. Translational review: Neuroimmune mechanisms in cough and emerging therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1392-402.
 10. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicpinigaitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, Nguyen AM, Li Q, Tzontcheva A, Iskold B. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022;399:909-23.
 11. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax* 2016;71:323-9.
 12. Namgung E, Song WJ, Kim YH, An J, Cho YS, Kang DW. Structural and Functional Correlates of Higher Cortical Brain Regions in Chronic Refractory Cough. *Chest* 2022;162:851-60.
 13. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, Kastelik JA, McGarvey LP, Smith JA, Tatar M, Widdicombe J, European Respiratory S. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007;29:1256-76.
 14. Cho PSP, Birring SS, Fletcher HV, Turner RD. Methods of Cough Assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1715-23.
 15. Lee J-H, Lee J-H, Park S-Y, Koskela HO, Song W-J. Is fractional exhaled nitric oxide a treatable trait in chronic cough: a narrative review. *J Thorac Dis* 2023;15.
 16. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, Kim BK, Jo EJ, Kim MH, Kim SH, Park HW, Kim SS, Chang YS, Morice AH, Lee BJ, Cho SH. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:701-9.
 17. 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.
 18. Lee JH, Oh JY, Kwon HS, Kim TB, Cho YS, Song WJ. Effects of bepotastine, a nonsedating H1-antihistamine, for the treatment of persistent cough and allergic rhinitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *ERJ Open Res* 2023;9.
 19. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5.
 20. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583-9.
 21. 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;149:639-48.
 22. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, Smith JA. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385:1198-205.

23. Fowles HE, Rowland T, Wright C, Morice A. Tussive challenge with ATP and AMP: does it reveal cough hypersensitivity? *Eur Respir J* 2017;49.
24. Martinez FJ, Afzal AS, Smith JA, Ford AP, Li JJ, Li Y, Kitt MM, Chronic Cough in IPFSG. Treatment of Persistent Cough in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) with Gefapixant, a P2X3 Antagonist, in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pulm Ther* 2021;7:471-86.
25. Cho PSP, Fletcher HV, Turner RD, Jolley CJ, Birring SS. Impaired cough suppression in chronic refractory cough. *Eur Respir J* 2019;53.
26. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065-9.
27. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, Fowler SJ, Ludlow S, Hull JH, Chung KF, Lee KK, Bellas H, Pandyan A, Birring SS. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72:129-36.
28. Oh JY, Kang YR, An J, Choo E, Lee JH, Kwon HS, Lee JS, Lee SW, Kim TB, Oh YM, Cho YS, Lee SD, Song WJ. Codeine prescription pattern and treatment responses in patients with chronic cough: a routinely collected institutional database analysis. *J Thorac Dis* 2023;15:2344-54.
29. Jo E-J, Lee J-H, Won H-K, Kang N, Kang S-Y, Lee SE, Lee J-H, Kim M-Y, Shim J-S, An J. Baseline Cohort Profile of the Korean Chronic Cough Registry: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Lung* 2023;201:477-88.
30. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, Panel CEC. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
31. 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;116:2108-12.
32. Zheng Z, Huang J, Xiang Z, Wu T, Lan X, Xie S, Lin Z, Tang K, Morice A, Li S, Song WJ, Chen R. Efficacy and safety of pharmacotherapy for refractory or unexplained chronic cough: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;62:102100.
33. Song WJ, Chung KF. Pharmacotherapeutic Options for Chronic Refractory Cough. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:1345-58.
34. Maher TM, Avram C, Bortey E, Hart SP, Hirani N, Molyneux PL, Porter JC, Smith JA, Sciascia T. Nalbuphine Tablets for Cough in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM Evidence* 2023:EVIDoa2300083.
35. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, Jo EJ, Kim MH, Plevkova J, Park HW, Cho SH, Morice AH. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45:1479-81.
36. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657-61.