

아급성기침

한양대학교 의과대학, 내과학교실

문 지 용

1. 서론

기침이란 유해 물질이 기도 내로 들어오는 것을 방지하고 폐와 기관지의 분비물을 제거하는 정상적인 신체방어작용이다. 정상적인 신체방어 기전이므로 정상인도 기관지에 이물이나 분비물이 있으면 흔히 경험할 수 있으나, 환자가 의사를 찾게 되는 가장 흔한 원인이며, 감염원 전파의 중요한 매개 요소이기도 하다. 증상의 기간에 따라 크게 급성 기침, 아급성기침, 만성기침으로 구분하는데, 이는 기도 감염에 의한 기침이 대부분 3주, 길어도 8주 안에 저절로 호전되기 때문이다. 증상 기간이 3주 이상 - 8주 미만인 아급성기침은 단순흉부X선 촬영이 정상일때 대부분 상기도 감염 이후에 발생하는 감염후 기침(postinfectious cough)으로 볼 수 있으나 부비동염, 상기도 기침 증후군, 천식, 역류성 식도염 등의 만성기침의 원인들도 고려해야 한다.^{1,2} 대한천식알레르기학회 산하 만성기침연구팀에는 기침에 대해 관심있는 의사들이 모여 기침에 대한 연구정보를 공유하고 다기관연구를 진행하고 있다 여기에서 저자는 아급성기침에 대한 전반적인 내용을 살펴보고 만성기침연구팀에서 진행 중인 아급성기침 연구에 대해 소개하겠다.

2. 아급성기침과 감염후기침

1) 정의

아급성기침은 증상의 기간에 따라 정의된 것이고 감염후기침은 증상의 기간과 무관하게 상기도 혹은 하기도의 감염 이후에 생긴 기침을 말한다. 증상이 시작할 시기에 감염의 증후(발열감, 오한, 몸살, 인후통, 콧물 등)가 뚜렷한 경우에는 거의 같은 의미로 볼 수 있지만¹, 모든 아급성기침이 감염후기침은 아니고 감염후기침이 모두 3-8주의 증상만 유발하는 것은 아니므로 본 논고에서는 구분해서 기술하였다.

2) 기도 감염이 기침을 일으키는 기전

감염후기침의 병인에 대해서는 연구가 많지 않으나 상기도의 염증과 이로 인한 기도 상피의 손상이 기침을 일으키는 것으로 보인다.¹ 하기도에서는 염증으로 인해 상피세포가 탈락되면서 기침수용체가 자극되고, 점막섬모운동의 장애와 점액 분비 증가로 인한 점액의 저류로 인해 기침이 유발된다. 상기도에서는 상기도에서 발생한 염증에 의한 기침 뿐 아니라 코와 부비동에서 나오는 분비물에 의해 인두가 자극되어 기침이 유발된다. 염증 외에도 과도한 기침에 의해 올라간 복압이 위식도 역류(gastro-esophageal reflux disease, GERD)을 일으키고 또한 기침을 유발하기도 한다.

기도 감염 후에 일어나는 기침이 hyper-sensitivity에 의한 것인지 hyper-responsiveness에 의한 것인지는 아직 단정하기 어렵다. 이를 알아보기 위해 캡사이신(capsaicin)과 메타콜린(methacholine)으로 각각 유발검사를 한 연구들의 결과가 일관되지 않기 때문이다.^{3,4} 정상인(healthy subject) 12명에게 인플루엔자(influenza) A형 바이러스를 감염시킨 후 히스타민(histamine) 유발검사를 했을 때 감염 전후의 차이가 없었다⁵. 다른 연구에서는 14명의 정상인을 인플루엔자 A 바이러스 또는 위약(placebo)으로 감염시켰고 위약군에서는 히스타민 유발검사에서 전후의 차이가 없었으나 감염된 사람에서는 감염 2일 후의 반응이 감염전의 반응에 비해 유의하게 증가하였다⁶ 감염의 원인을 모르는 감염후기침 환자를 대상으로 캡사이신 유발검사를 했을 때 가래가 없는 기침(dry cough) 환자에서는 sensitivity가 증가했다가 회복한 후에는 다시 정상으로 돌아오는 과정을 보였고 메타콜린에 대한 반응은 전후의 차이가 없었다.³ 정상인이 아닌 천식 환자를 대상으로 한 연구에서는 인플루엔자 A⁵와 리노바이러스(rhinovirus)⁷ 감염 후 기도 반응이 증가하였다. 원인 바이러스에 의한 차이인지 대상군에 따른 차이인지 알 수 없으나 대부분의 연구가 20년 이상 이전에 이루어져 검사방법이 현재 임상에서 사용하는 유발검사와 차이가 있고 대상자 수가 적은 한계가 있다.

3) 아급성기침의 원인질환

아급성기침 환자를 대상으로 실제 임상에서 원인을 분석한 연구는 많지 않다. 국내 한 기관에서 184명의 아급성기침 환자를 전향적으로 분석한 연구에서는 질환별 빈도를 감염후기침 48.4%; 후비루(postnasal drip), 33.2%; 기침이형천식(cough variant asthma), 15.8%; 호산구성 기관지염(eosinophilic bronchitis), 5.4%; undetermined, 3.8%; GERD, 0%로 보고하였다.² 일본에서 2010년 자국의 기침지침에 따라 진료한 124명의 환자를 28개 기관에서 모집하여 분석한 연구에서는 41명이 아급성기침이었고, 아급성기침의 원인으로 천식, 48.8%; 감염후기침, 12.2%; 기침이형천식, 9.7%; respiratory tract infection, 7.3%; sinobronchial syndrome 2.4 %; bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis, 2.4%; unknown 12.2%를 보고하였다.⁸ 중국에서 116명의 아급성기침환자를 모집하여 분석한 연구에서는 원인별 빈도를 감염후기침 37.8%, 호산구성 기관지염, 18.5%; 기침이형천식, 14.3%; 상기도기침증후군(upper airway cough syndrome, UACS), 10.1%로 보고하였다(Figure 1). 일본 연구는 아급성기침 환자만 모집한 연구가 아니어서 환자 수가 적을 뿐 아니라 참여한 기관별로 진단 검사 방법에 차이가 있었다. 국내 연구와 중국연구가 질환별 빈도에서 조금 비슷한 양상을 보이지만 중국 연구에서는 호산구성 기관지염과 기침이형천식의 빈도를

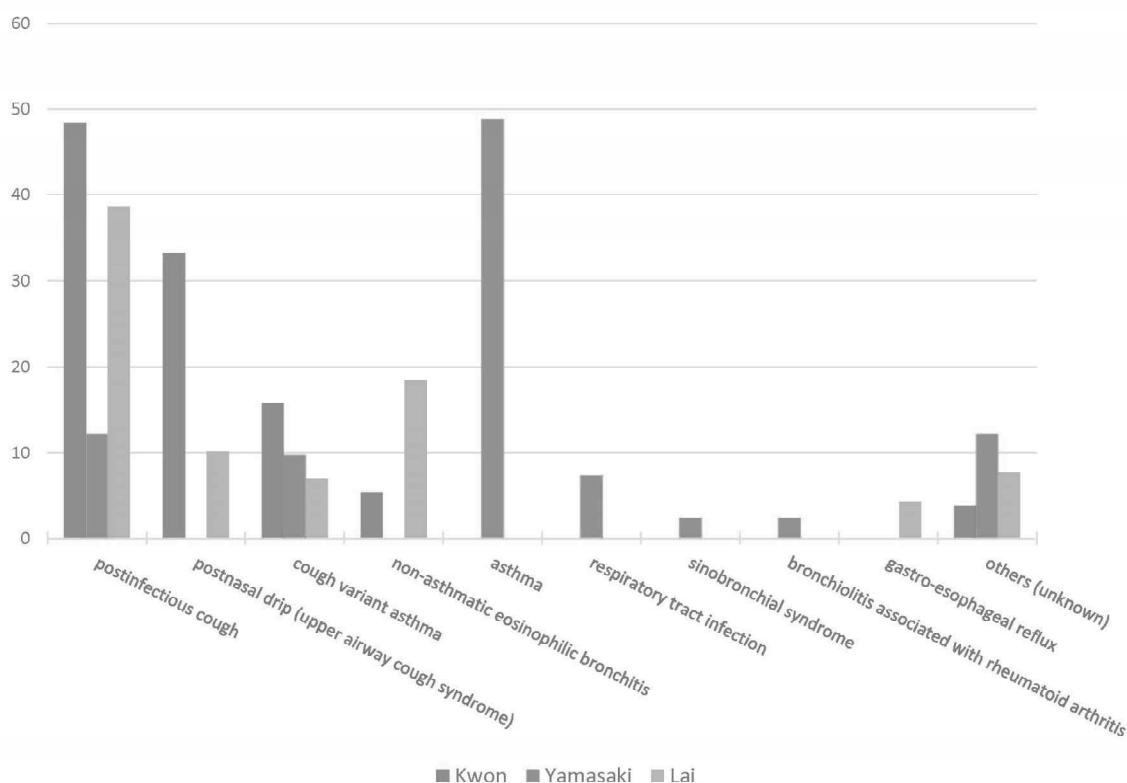


Fig. 1. Causes of subacute cough

비교적 높게 보고하였다. 이런 차이는 연구방법이 달라서 그런 것일 수도 있는데, 국내 연구에서는 저절로 호전되지 않거나 UACS 치료에 반응이 적은 사람들만 기관지유발검사와 유도객담 검사를 받은 것에 비해 중국 연구에서는 객담검사와 기관지유발검사를 모든 대상자들에게 시행하여 호산구성 기관지염과 기침이형천식의 진단율이 높았을 수 있다.

3) 감염후기침을 일으키는 세균/바이러스

① 바이러스

호흡기 감염을 일으키는 바이러스로는 Adenovirus, Coronavirus, *Cytomegalovirus* (CMV), Hantaviruses, *herpes simplex virus* (HSV) types 1&2, Influenza viruses, Measles virus, *human metapneumoviruses* (hMPVs), respiratory syncytial virus (RSV), rhinovirus, *Varicella-zoster virus* (VZV) 등이 있다. 실제 상기도 감염의 대다수가 바이러스에 의한 것이고⁹ 만성기도질환의 발병과 악화에도 관련되어 있지만, 성인의 아급성 기침에서 바이러스 감염의 빈도에 대한 연구는 거의 없다.

② 세균

기침을 일으키는 주요 세균으로는 마이코플라즈마(*Mycoplasma pneumoniae*), 클라미디아(*Chlamydia pneumoniae*), 백일해(*Bordetella pertussis*)가 알려져 있다.¹ 폐렴 환자를 대상으로 원인균을 찾은 연구들은 있지만,¹⁰⁻¹² 아급성기침 환자를 대상으로 원인균을 조사한 연구 역시 많지 않다. 중국에서 3-8주 기침

환자를 대상으로 마이코플라즈마를 배양과 PCR 방법으로 검출한 결과 55 %의 환자에서 양성을 보였다¹³. 대조군(healthy control)과 비교하여 높은 빈도를 보였지만, 한 기관에서 이루어졌고 원인균/바이러스 중에 마이코플라즈마에 대한 검사만 했으며 다른 아급성기침에 대한 검사가 없어 일반적으로 받아들이기에는 제한이 있다. 백일해는 미국에서 1-8주 기침을 보인 청소년과 성인을 대상으로 배양 검사, 연쇄효소중합반응(polymerase chain reaction, PCR), 혈청 검사를 통해 약 20%의 유병율을 보고 하였지만¹⁴ 국내 연구들은 2.9%¹⁵, 0.5%¹⁶, 6.9%¹⁷로 상대적으로 낮은 빈도를 보였다.

4) 아급성기침의 진단/검사

국내 기침진료지침에서는 2주 이상 기침이 지속될 경우 단순흉부X선 촬영을 권고하고 있다.¹⁸ 경제 수준에 비해 결핵발병률이 높은 국내상황에서는 중요한 검사가 아닐 수 없다. 호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)는 호산구성 기도염증¹⁹을 비침습적으로 알아낼 수 있는 검사지만 아급성기침 환자만을 대상으로 한 연구는 아직 없다. 아급성과 만성기침 환자를 모두 대상으로 한 연구에서는 호흡기 감염이나 흡연 유무와 관계없이 FeNO가 혈액 IgE/호산구와 연관성을 보였다.²⁰ 유도객담에서 호산구를 측정하는 방법은 앞서 언급한 연구들^{2,21}에서 원인 질환의 진단을 위해 시행되었지만, 실제로는 검사의 접근성이거나 환자의 순응도를 고려할 때 일상적으로 이루어지기 어렵다.

5) 약물적 치료

아급성기침 환자들을 대상으로 약제의 효과를 본 임상연구는 많지 않다 며칠간 짧게 전신스테로이드를 쓰는 요법은 근거가 약한 전문가 의견이다^{22,23}. 이전에 건강했던 2주 이상의 기침 환자를 대상으로 fluticasone propionate 500 µg 하루 2번, 2주간의 투약 효과를 본 이중맹검무작위비교대조군연구에서는 비흡연자군에서만 유의한 효과가 있었고 알레르기, FEV1, bronchial hyperresponsiveness는 효과와 관련이 없었다. 감염후기침 환자를 대상으로 2-4주 간 montelukast를 투약하여 효과를 검증한 이중맹검무작위비교대조군연구에서는 투약에 따른 임상적인 차이점을 보지 못했다.²⁴ 다른 원인에 의한 아급성기침과는 달리 백일해에 의한 기침은 항생제 치료를 권고하고 있다. 3주 이내의 카타르(catarrhal) 시기에 투여해야 효과적일 것으로 보이며, 타인에게 전파되는 것은 줄일 수 있을지 몰라도 실제 기침에 효과가 있는지는 아직 근거가 부족하다.²⁵

3. 아급성기침(감염후기침)과 만성기침(기침과민증후군, cough hypersensitivity syndrome)의 연관성

현재 기침 진료 지침들이 만성기침의 일반적인 진단과 치료 방법으로 해부학적인 접근을 제시하고 있지만 지침대로 진찰과 검사를 하여도 8-18 %의 만성기침 환자들은 기침의 원인을 알아내기가 어렵다.^{26,27} 원인을 알 수 없는 환자들 중에는 감기가 걸린 뒤에 증상이 시작된 환자들이 포함되어 있다.^{3,22,28,29} 만성기침의 질환별 빈도를 조사한 연구들이 비교적 시간이 지난 연구들이지만 감염후기침도 만성기침의 원인이 될 수 있음을 시사한다.

만성기침을 신경병성(neuropathic) 과정으로 설명하는 기침파민증후군은 감염에 의해 생긴 기도의 염증과 손상이 cough hypersensitivity을 일으키는 주요 원인 중 하나로 보고 있다.²⁸⁻³⁰ 즉 바이러스 또는 박테리아에 의해 생기는 기도의 손상과 이와 동반되어 분비되는 염증매개물질들이 자극을 감각하는 미주신경(vagus nerve) 말단의 통각수용체(C-fiber, nociceptor)를 감작(sensitization)시키는 것이다. 이 감작과정에는 통각수용체에서 발현되는 transient receptor potential family (TRP군) channel이 주로 관여하며 이 중 transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)은 캡사이신에 의해 활성화된다.³¹ Rhinovirus 감염을 이용한 세포실험에서는 rhinovirus에 의해 TRPA1과 TRPV1의 발현이 증가됨이 관찰되었다.³² TRPV1의 발현과 이에 따른 신경세포의 감작과 만성기침(기침파민증후군)의 발생에는 유전적인 배경이 있을 것으로 보이나^{29,33}, 인체에서 일어나는 감염성 원인에 의한 감작과정은 아직 연구가 많이 부족하다.

4. A study of subacute cough following respiratory infection

1) 목적

만성기침연구팀에서는 아급성기침이 어떤 세균과 바이러스에 의해 유발되는 알아보기 위해 아급성기침으로 병원에 내원하는 환자를 대상으로 연구를 진행하고 있다.

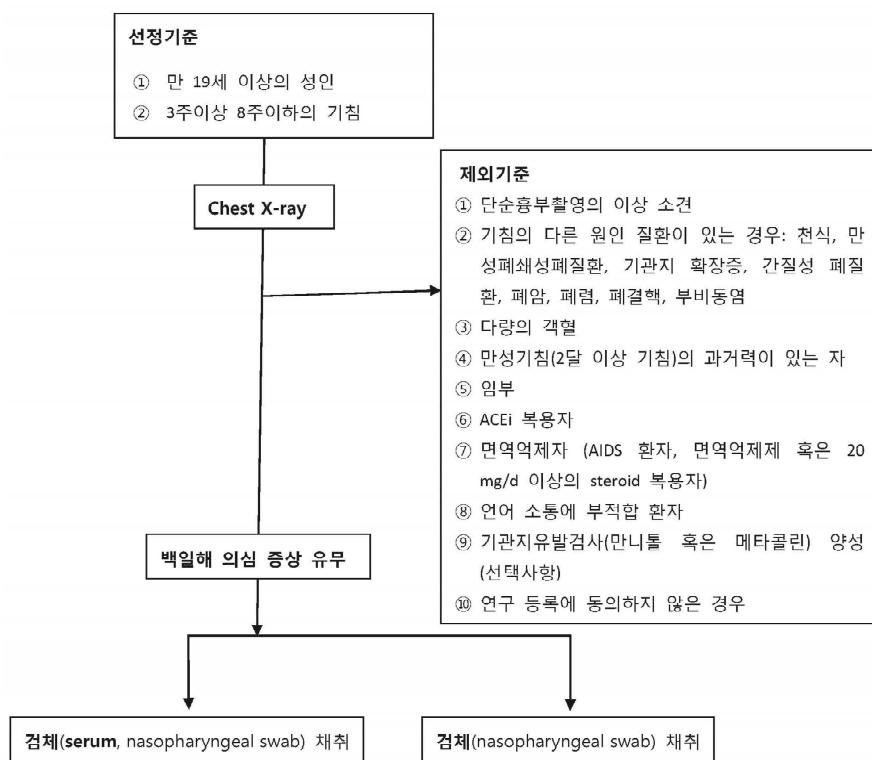


Fig. 2. Flowchart of the study

2) 방법

그림 2에 연구대상과 제외기준을 나열하였다. 아급성기침으로 내원한 환자가 단순흉부X선 영상이 정상 소견이면 비인후 표본과 혈액을 채취하고, 이후에 실험실 검사를 진행하는 방법이다.

대부분의 이전 연구들이 한 가지 세균 혹은 바이러스에 대한 검사만 했던 것에 비해 본 연구에서는 다중 연쇄효소중합반응(multiplex PCR)를 이용하여 한 번에 여러가지 세균/바이러스에 대한 검사를 진행하고 있다. 다중 연쇄효소중합반응을 이용한 기존 연구들로는 소아환자에서 호흡기 감염균 검출에 대한 연구³⁴, 청소년의 상기도 혹은 하기도 감염증에 대한 연구³⁵, 열성 감기 환자의 호흡기 바이러스에 대한 연구³⁶, 소아 하기도 감염에 대한 연구³⁷, 백일해 진단에 대한 연구³⁷⁻³⁹ 등이 있으나, 아급성기침을 대상으로 한 연구는 아직 없었다.

백일해의 진단 방법으로 배양검사, PCR, 혈청학적인 검사 등이 있고, 이 중 WHO나 미국 CDC에서 공통으로 권하는 방법은 배양검사와 PCR이다. 배양검사는 가장 확실히 균을 직접 검출할 수 있으나 백일해 검사를 위한 별도의 probe와 배지를 이용해야 하고 sensitivity가 낮은 단점이 있다. PCR은 배양 검사에 비해 검출 가능한 증상기간이 길고 sensitivity가 높은 장점이 있다. 배양과 PCR 검사 방법의 가장 큰 제한점은 증상 발생 2주나 4주 내에 이루어져야 검출이 가능하다는 것으로, 대부분의 기침 환자들이 증상이 발생하면 바로 내원하는 것이 아니므로 실제 임상에 적용하기 쉽지 않다 그 제한점을 어느 정도 극복할 수 있는 대안이 혈청학적인 방법으로, 증상이 시작된 지 8주나 12주 까지도 진단이 가능하다. 여러 종류의 항체 중에서 pertussis에 특이적이며 면역효과를 갖는 pertussis toxin (PT)에 대한 항체를 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 검사한다. 단점으로 PT에 대한 항체가 유아에서는 생성되지 않으므로 성인을 대상으로 할 때만 이용할 수 있고, 최근에 생긴 감염과 최근에 접종한 백신을 구분할 수 없다. 따라서 실제 적용할 때는 백신을 접종한 지 오래된 청소년이나 성인을 대상으로 하여 항체 titer로 최근의 감염 유무를 확인한다. 교과서적인 진단 기준은 두 번의 측정에서 2배 이상 titer가 증가할 때⁴⁰지만 한번의 혈청학적 검사에서 높은 titer를 보이는 것도 진단적이다.²⁵ IgG와 IgA를 함께 측정하면 더 정확히 알 수 있지만 IgG만을 측정해도 진단은 가능하며, 여러 항원에 대한 항체 검사를 함께 하는 것은 권장되지 않는다. 덴마크에서 기침 환자를 대상으로 한 연구에서는 대상 환자의 2.6-10.9%가 백일해 혈청검사 양성을 보였다⁴¹.

5. 결론

아급성기침은 환자가 병원을 찾는 흔한 원인이지만 이에 대한 관심과 연구가 많이 부족하다 대부분 저절로 좋아진다고 알려져 있지만 왜 어떤 환자들은 감염 후에 급성기침으로 끝나지 않고 아급성기침이 되는지, 그 중 또 일부는 왜 만성기침으로 진행되는지 알려진 것이 많지 않다. 또한 이렇게 소수의 만성기침이 된 환자들은 현재 지침에서 권하는 해부학적인 접근으로 원인을 찾기 어려워 unexplained cough^{42,43}로 진단되고 치료에 어려움을 겪을 가능성성이 많다. 만성기침연구팀에서는 아급성기침의 원인 세균/바이러스에 대한 연구를 진행 중이며 이를 바탕으로 아급성기침과 만성기침의 원인

과 발병에 대한 이해를 높이기 고자 한다.

References

1. Braman SS. Postinfectious Cough. *Chest* 2006;129:138S-46S.
2. Kwon N-H, Oh M-J, Min T-H, Lee B-J, Choi D-C. Causes and Clinical Features of Subacute Cough*. *Chest* 2006;129:1142-7.
3. O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med* 1996;90:279-86.
4. Zimmerman B, Silverman FS, Tarlo SM, Chapman KR, Kubay JM, Urch B. Induced sputum: comparison of postinfectious cough with allergic asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:495-9.
5. Laitinen LA, Kava T. Bronchial reactivity following uncomplicated influenza A infection in healthy subjects and in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis Suppl* 1980;106:51-8.
6. Laitinen LA, Elkin RB, Empey DW, Jacobs L, Mills J, Nadel JA. Bronchial hyperresponsiveness in normal subjects during attenuated influenza virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:358-61.
7. Cheung D, Dick EC, Timmers MC, de Klerk EP, Spaan WJ, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1490-6.
8. Yamasaki A, Hanaki K, Tomita K, Watanabe M, Hasagawa Y, Okazaki R, Yamamura M, Fukutani K, Sugimoto Y, Kato K, Kodani M, Ikeda T, Konishi T, Kawasaki Y, Tokuyasu H, Yajima H, Sejima H, Isobe T, Shimizu E. Cough and asthma diagnosis: physicians' diagnosis and treatment of patients complaining of acute, subacute and chronic cough in rural areas of Japan. *Int J Gen Med* 2010;3:101-7.
9. Boldy DA, Skidmore SJ, Ayres JG. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med* 1990;84:377-85.
10. Chong YP, Jung KS, Lee KH, Kim MN, Moon SM, Park S, Hur J, Kim DM, Jeon MH, Woo JH. The Bacterial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Korea: A Nationwide Prospective Multicenter Study. *Infect Chemother* 2010;42:397-403.
11. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *New England Journal of Medicine* 2015;372:835-45.
12. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhraian S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *New England Journal of Medicine* 2015;373:415-27.
13. Yuan X, Liu Y, Bai C, Luo Y, Wang R, Wang R, Cai Y, Zhao X. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with subacute cough. *Eur Respir J* 2014;43:1178-81.
14. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2001;32:1691-7.
15. Park WB, Park SW, Kim HB, Kim EC, Oh M, Choe KW. Pertussis in adults with persistent cough in South Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:156-8.
16. Park S, Lee M-G, Lee KH, Park YB, Yoo KH, Park J-W, Kim C, Lee YC, Park JS, Kwon YS. A Multicenter Study of Pertussis Infection in Adults with Coughing in Korea: PCR-Based Study. *Tuberculosis and respiratory*

- diseases 2012;73:266-72.
17. Park S, Lee SH, Seo K-H, Shin K-C, Park YB, Lee MG, Yoo KH, Kim HJ, Park JS, Cho JH. Epidemiological Aspects of Pertussis among Adults and Adolescents in a Korean Outpatient Setting: A Multicenter, PCR-Based Study. *Journal of Korean medical science* 2014;29:1232-9.
 18. Rhee CK, Jung JY, Lee SW, Kim J-H, Park SY, Yoo KH, Park DA, Koo H-K, Kim YH, Jeong I, Kim JH, Kim DK, Kim S-K, Kim YH, Park J, Choi EY, Jung K-S, Kim HJ. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. *Tuberc Respir Dis* 2016;79:14-21.
 19. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, Bel EH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:290-300.
 20. Qian L, Pan S, Shi J, Du Y, Huang Q, Jie Z. Association between fractional exhaled nitric oxide (FeNO) cut-off values (25 ppb) and risk factors of cough. *Clin Respir J* 2016.
 21. Lai K, Lin L, Liu B, Chen R, Tang Y, Luo W, Chen Q. Eosinophilic airway inflammation is common in subacute cough following acute upper respiratory tract infection. *Respirology* 2016;21:683-8.
 22. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989;95:723-8.
 23. Irwin RS, Madison JM. The Diagnosis and Treatment of Cough. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1715-21.
 24. Wang K, Birring SS, Taylor K, Fry NK, Hay AD, Moore M, Jin J, Perera R, Farmer A, Little P, Harrison TG, Mant D, Harnden A. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2:35-43.
 25. Faulkner A. Chapter 10: Pertussis. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*: CDC; 2015.
 26. 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* 1998;53:738-43.
 27. 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.
 28. McGarvey L, McKeagney P, Polley L, MacMahon J, Costello RW. Are there clinical features of a sensitized cough reflex? *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:59-64.
 29. 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.
 30. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:414-22.
 31. McLeod RL, Fernandez X, Correll CC, Phelps TP, Jia Y, Wang X, Hey JA. TRPV1 antagonists attenuate antigen-provoked cough in ovalbumin sensitized guinea pigs. *Cough* 2006;2:10.
 32. Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, McGarvey LP. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax* 2014;69:46-54.
 33. Smit LA, Kogevinas M, Anto JM, Bouzigon E, Gonzalez JR, Le Moual N, Kromhout H, Carsin AE, Pin I, Jarvis D, Vermeulen R, Janson C, Heinrich J, Gut I, Lathrop M, Valverde MA, Demenais F, Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir Res* 2012;13:26.
 34. Park J, Kim JK, Rheem I, Kim J. [Evaluation of Seeplex Pneumobacter multiplex PCR kit for the detection of respiratory bacterial pathogens in pediatric patients]. *Korean J Lab Med* 2009;29:307-13.
 35. Nilsson AC, Persson K, Bjorkman P, Brittain-Long R, Lindh M, Andersson LM, Westin J. Frequent detection of respiratory agents by multiplex PCR on oropharyngeal samples in Swedish school-attending adolescents. *Scand J Infect Dis* 2012;44:393-7.

36. Tan XQ, Zhao X, Lee VJ, Loh JP, Tan BH, Koh WH, Ng SH, Chen MI, Cook AR. Respiratory viral pathogens among Singapore military servicemen 2009-2012: epidemiology and clinical characteristics. *BMC Infect Dis* 2014;14:204.
37. Chen YS, Liu PY, Huang YF, Chen CS, Chiu LH, Huang NY, Hsieh KS, Chen YS. Comparison of diagnostic tools with multiplex polymerase chain reaction for pediatric lower respiratory tract infection: a single center study. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:413-8.
38. Sloan LM, Hopkins MK, Mitchell PS, Vetter EA, Rosenblatt JE, Harmsen WS, Cockerill FR, Patel R. Multiplex LightCycler PCR assay for detection and differentiation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in nasopharyngeal specimens. *J Clin Microbiol* 2002;40:96-100.
39. Wadowsky RM, Michaels RH, Libert T, Kingsley LA, Ehrlich GD. Multiplex PCR-based assay for detection of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal swab specimens. *J Clin Microbiol* 1996;34:2645-9.
40. Valerie Waters SH. *Bordetella pertussis*. Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed: Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier; 2009. p. 2955-64.
41. Dalby T, Harboe ZB, Krogfelt KA. Seroprevalence of Pertussis among Danish Patients with Cough of Unknown Etiology. *Clinical and Vaccine Immunology* 2010;17:2016-23.
42. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, Adams TM, Altman KW, Barker AF, Birring SS, Blackhall F, Bolser DC, Boulet L-P, Braman SS, Brightling C, Callahan-Lyon P, Canning BJ, Chang AB, Coeytaux R, Cowley T, Davenport P, Diekemper RL, Ebihara S, El Solh AA, Escalante P, Feinstein A, Field SK, Fisher D, French CT, Gibson P, Gold P, Gould MK, Grant C, Harding SM, Harnden A, Hill AT, Irwin RS, Kahrilas PJ, Keogh KA, Lane AP, Lim K, Malesker MA, Mazzone P, Mazzone S, McCrory DC, McGarvey L, Molasiotis A, Murad MH, Newcombe P, Nguyen HQ, Oppenheimer J, Prezant D, Pringsheim T, Restrepo MI, Rosen M, Rubin B, Ryu JH, Smith J, Tarlo SM, Vertigan AE, Wang G, Weinberger M, Weir K, Wiener RS. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
43. Millqvist E. The Problem of Treating Unexplained Chronic Cough. *Chest* 2016;149:613-4.