

Cough Through a Gender Lens : New perspectives in Respiratory medicine



경희의대 내과 박진경

The prevalence of Chronic Cough

- 유병률 (Prevalence): 전 세계 인구의 약 10%가 8주 이상 지속되는 만성 기침을 경험함

- 지역별 유병률

- 고유병률 지역 (High Prevalence: >15%)

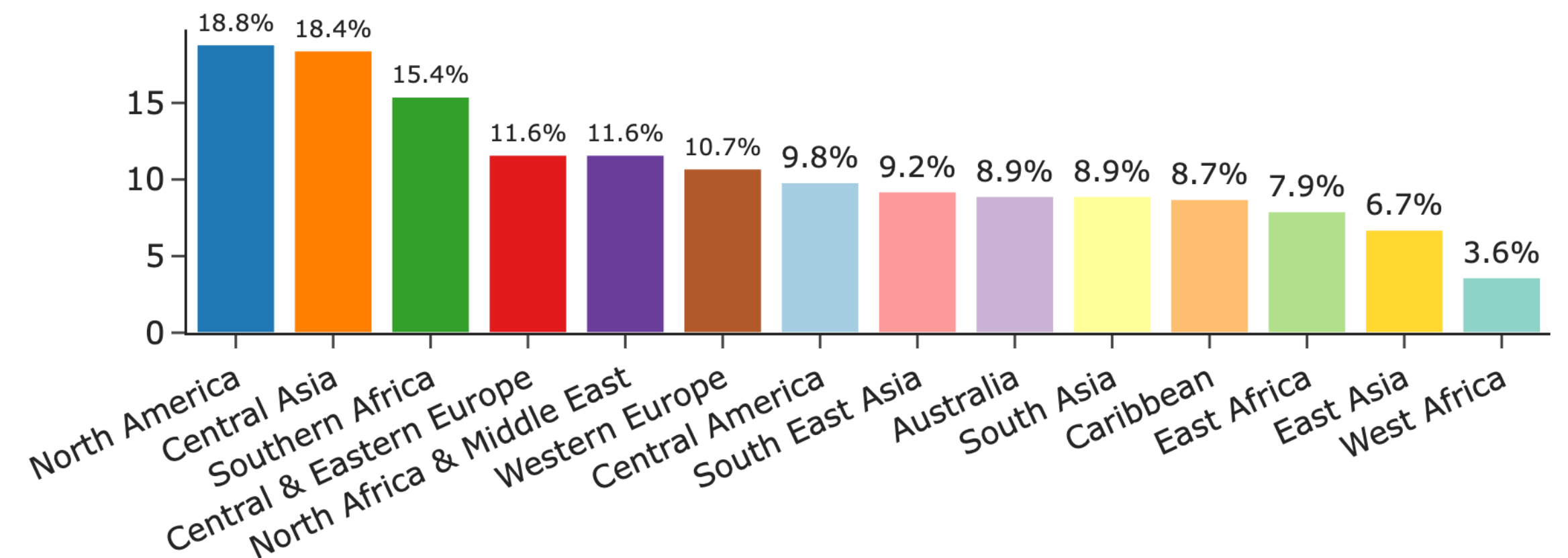
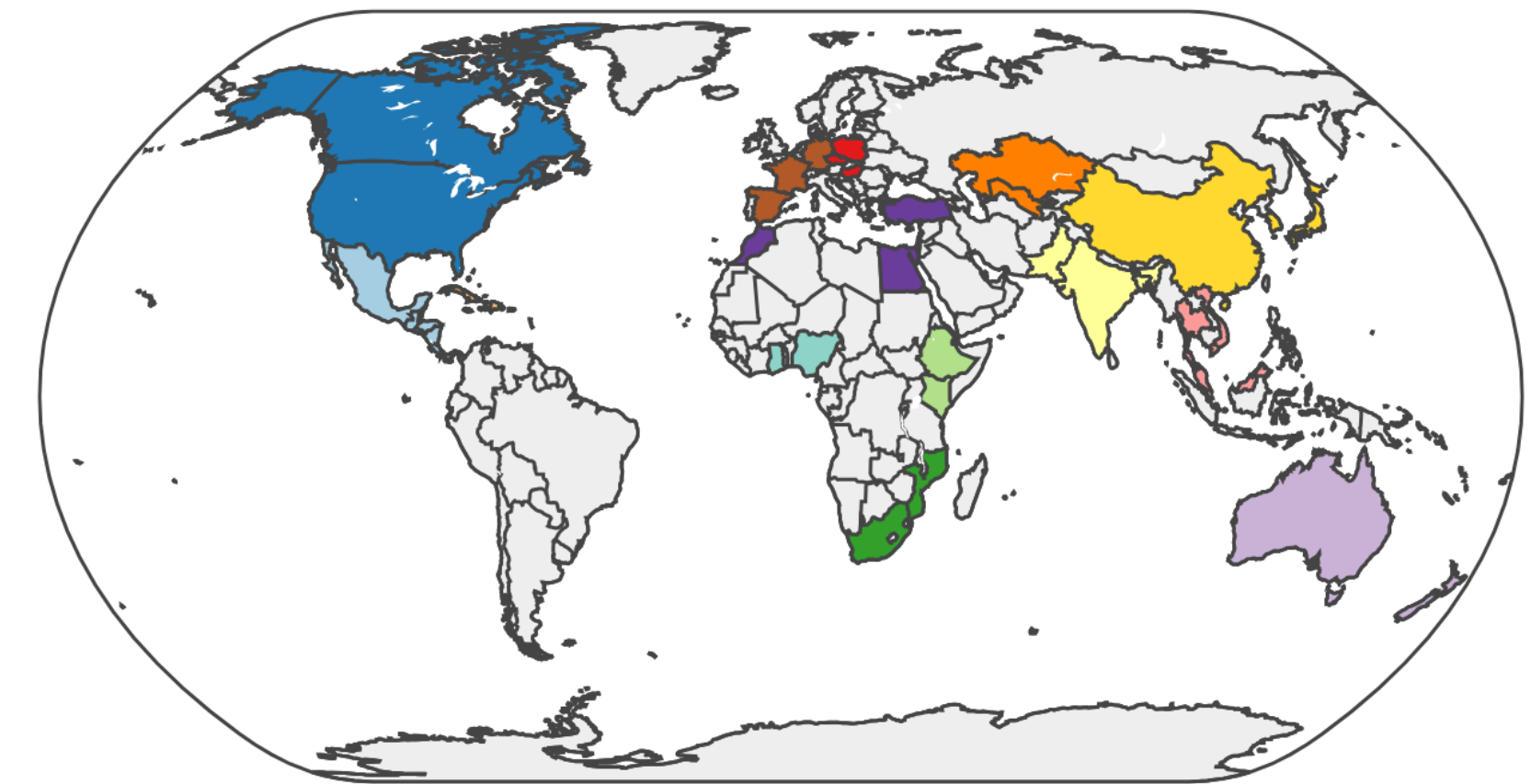
- 북미 (18.8%), 중미 (18.4%), 남부/동부 유럽 (15.4%)
- 미주 대륙과 일부 유럽 지역에서 만성 기침 유병률이 가장 높게 나타남

- 중등도 유병률 지역 (Moderate Prevalence: 10-14.9%)

- 남미 (12.6%), 북아프리카/서유럽 (14.2%), 중동 (11.1%)
- 유럽, 중동, 아프리카 일부 지역에서 중간 정도의 유병률을 보임

- 저유병률 지역 (Low Prevalence: <10%)

- 동아시아 (3.6%), 서아시아 (4.7%), 서아프리카 (6.7%)
- 아시아 대부분 지역과 아프리카 일부 지역에서 유병률이 상대적으로 낮게 관찰됨

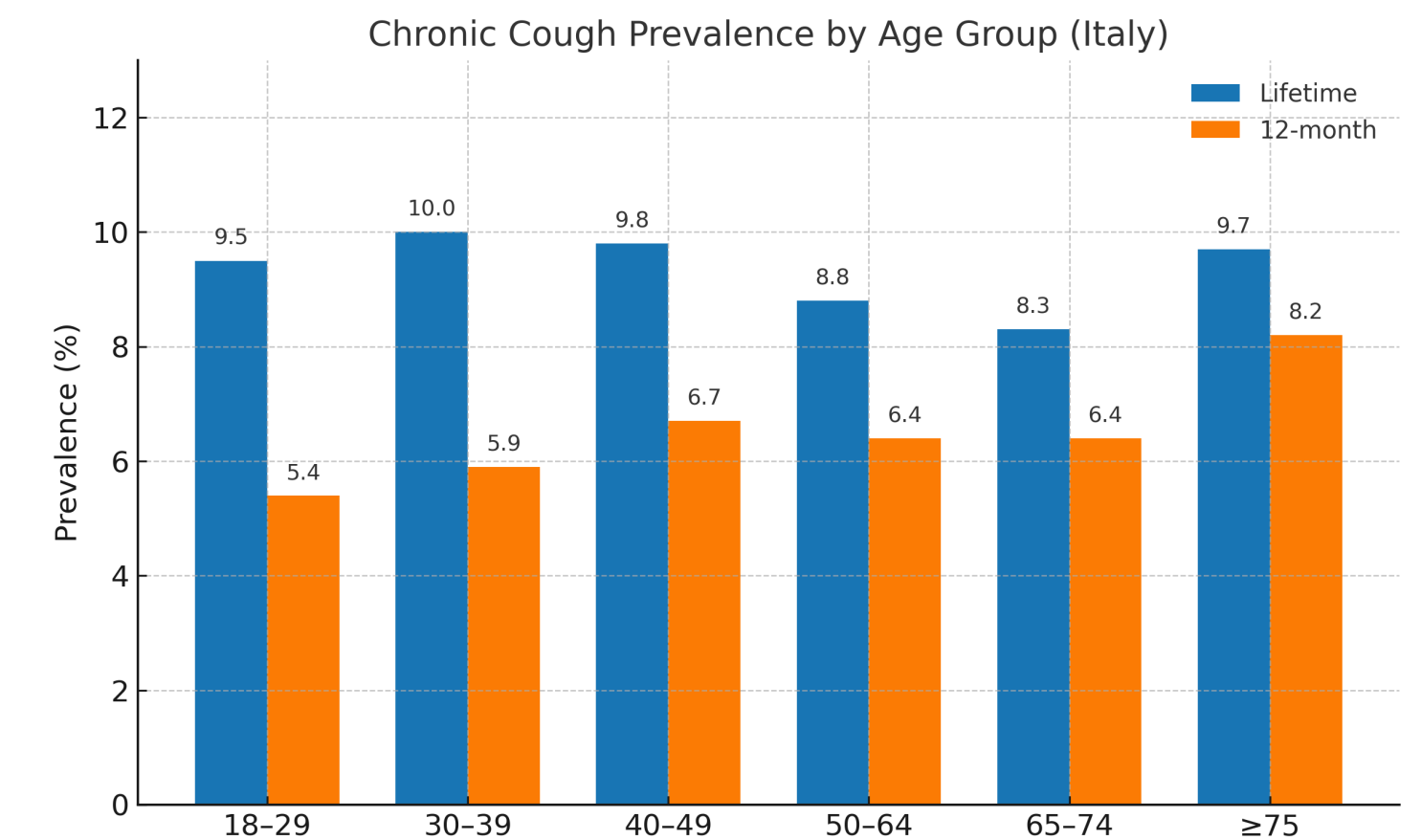
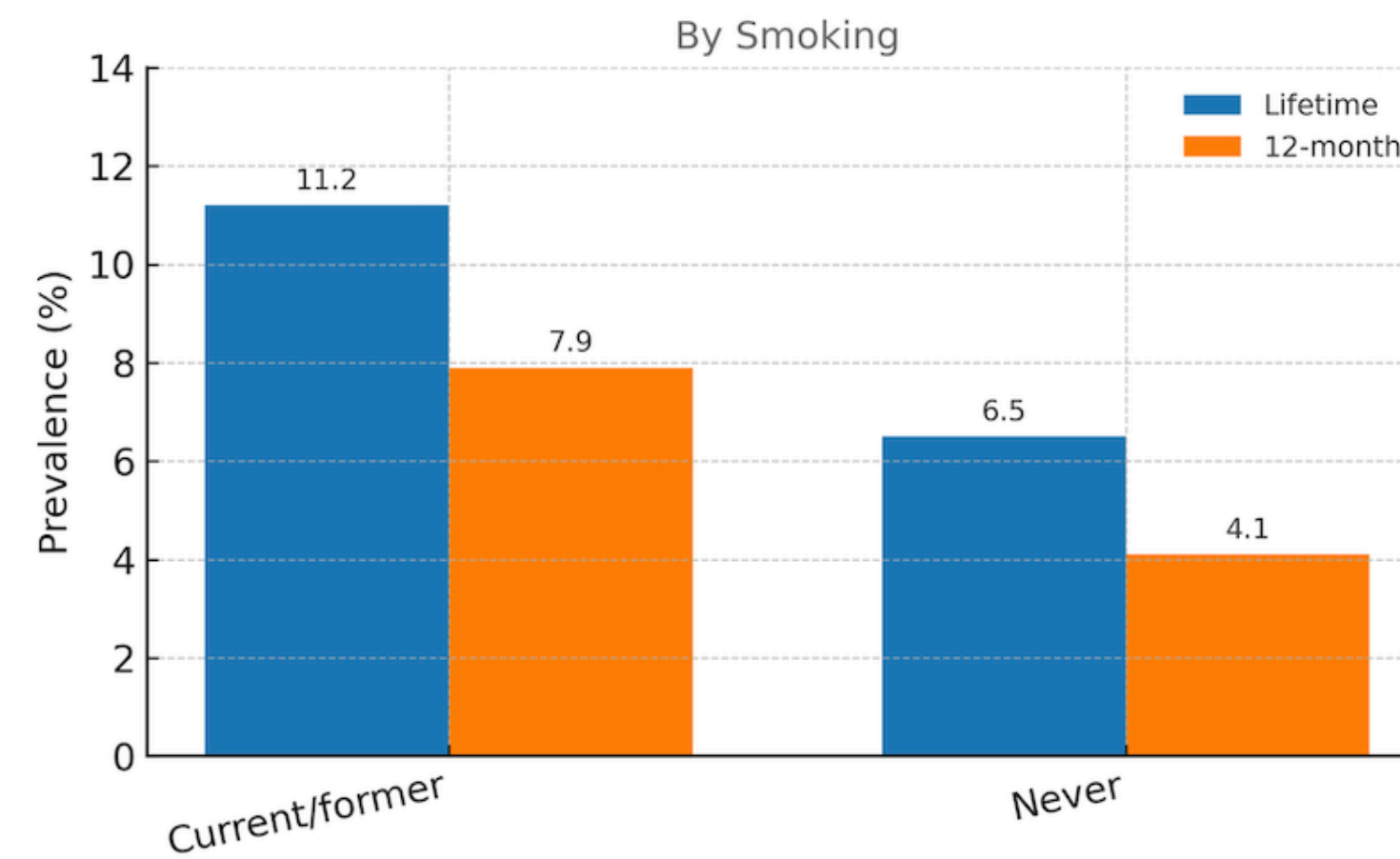
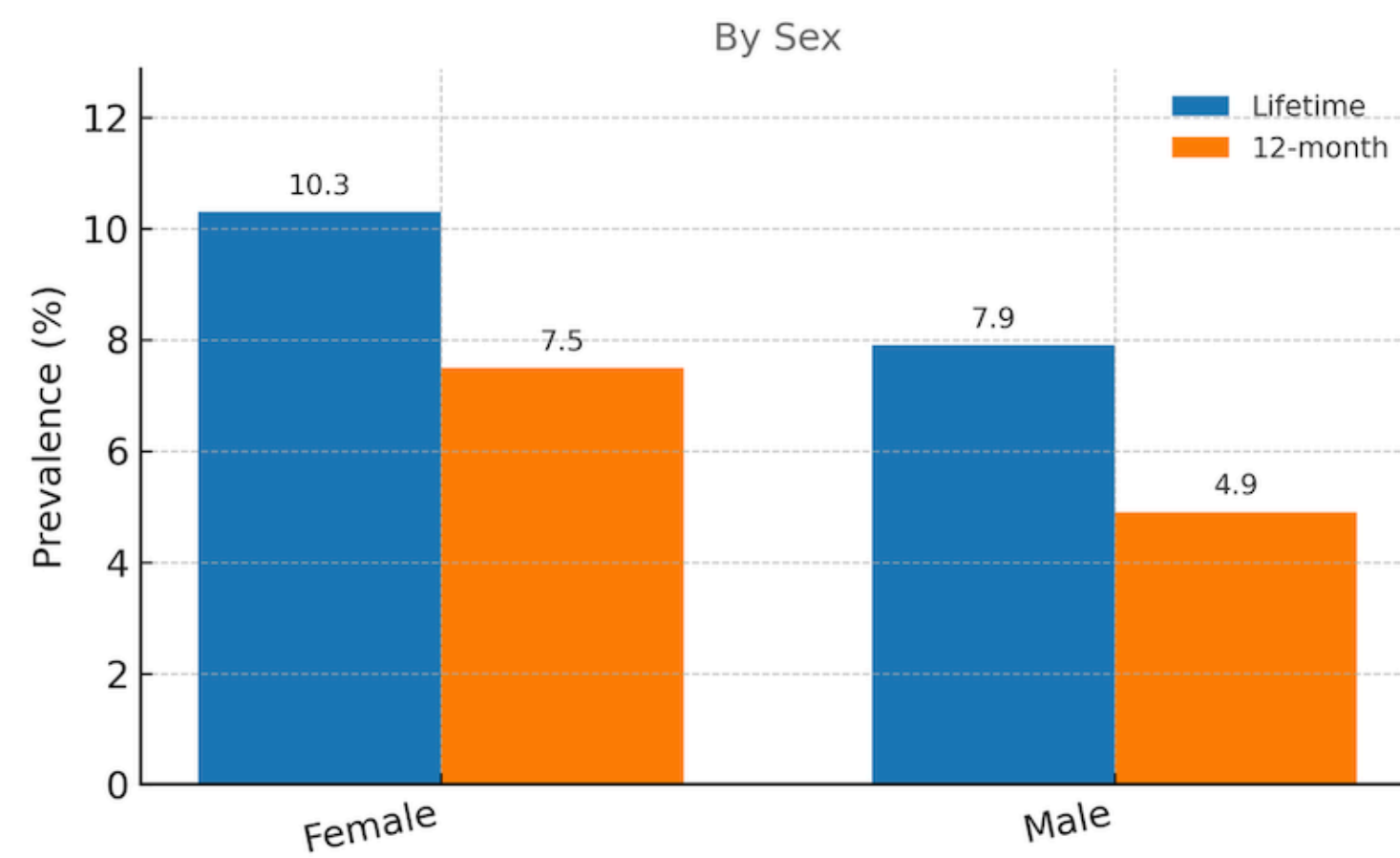
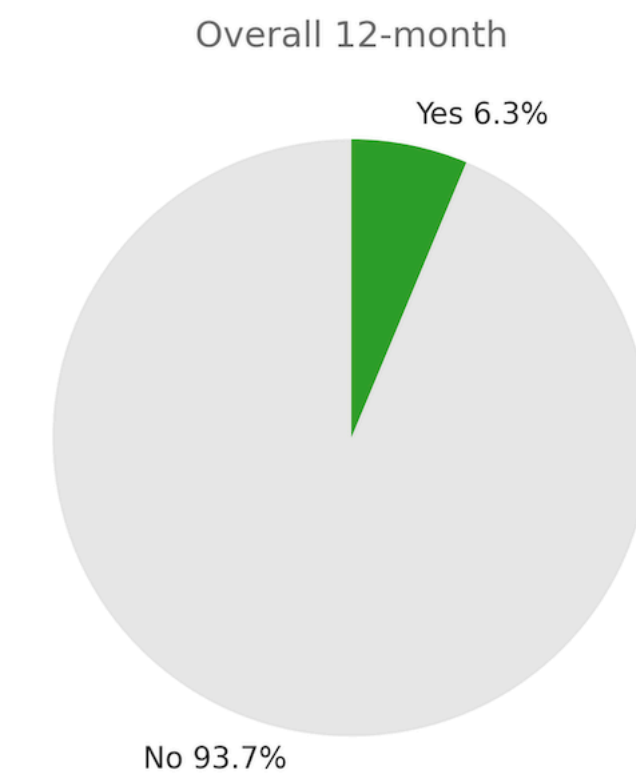
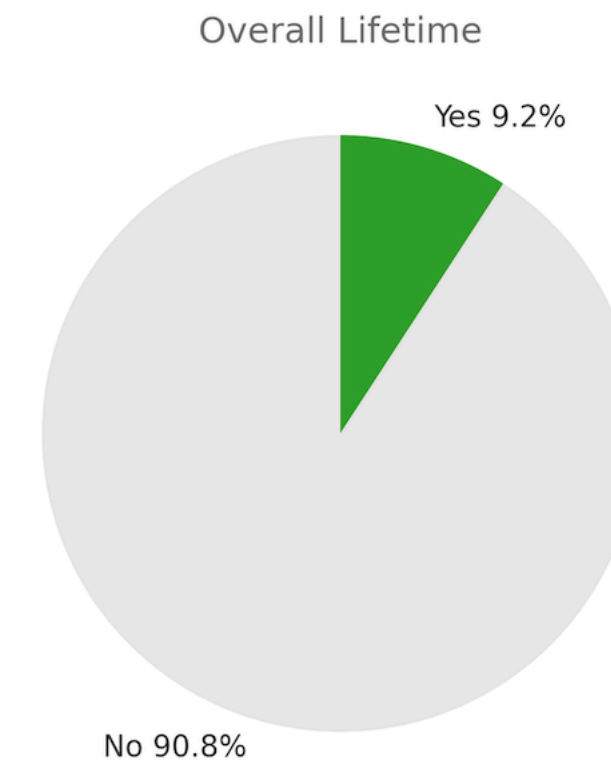


BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease)

인종, 환경, 생활습관, 의료 시스템 등 지리적/사회적 요인이 깊게 관여함.

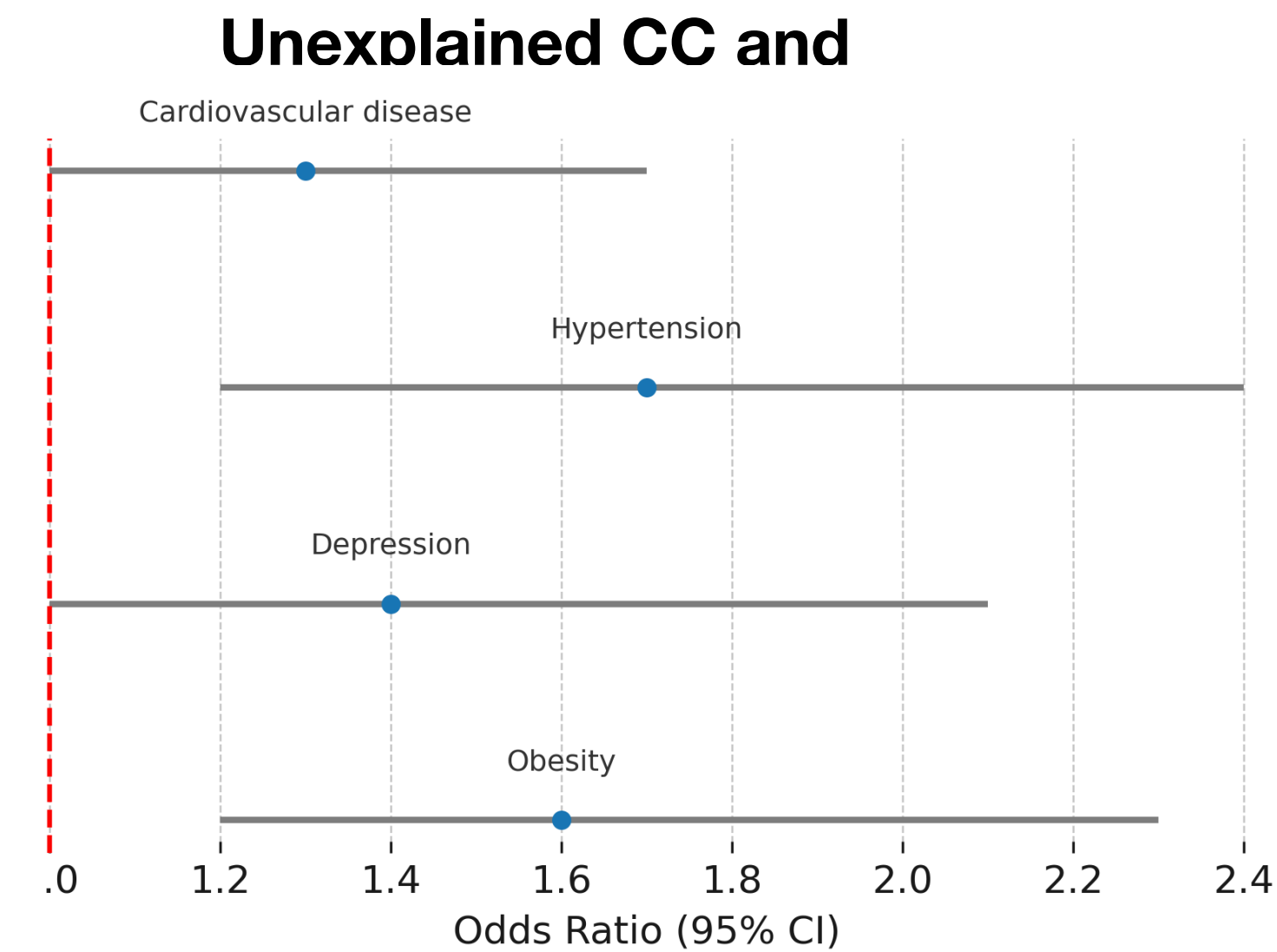
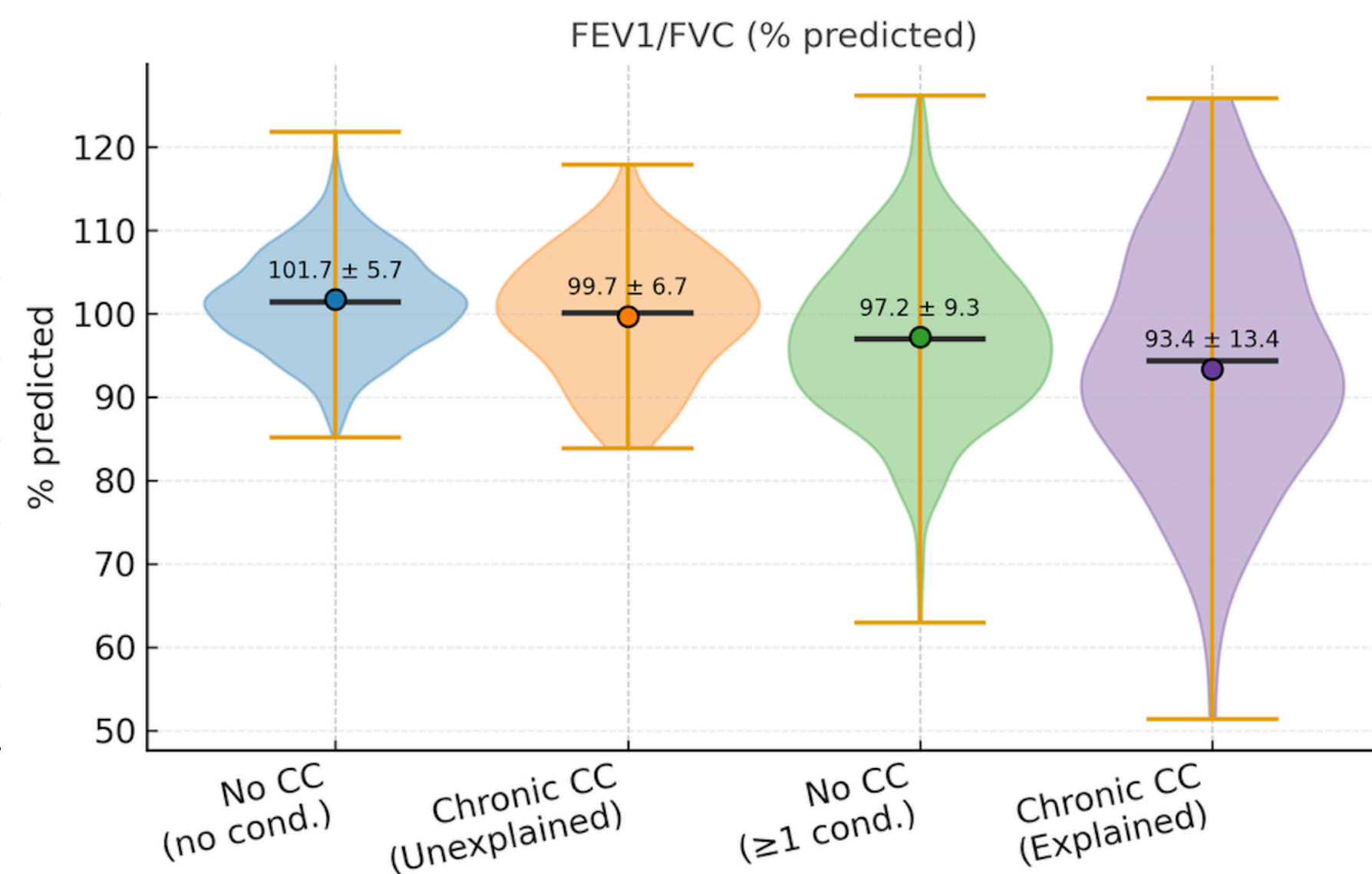
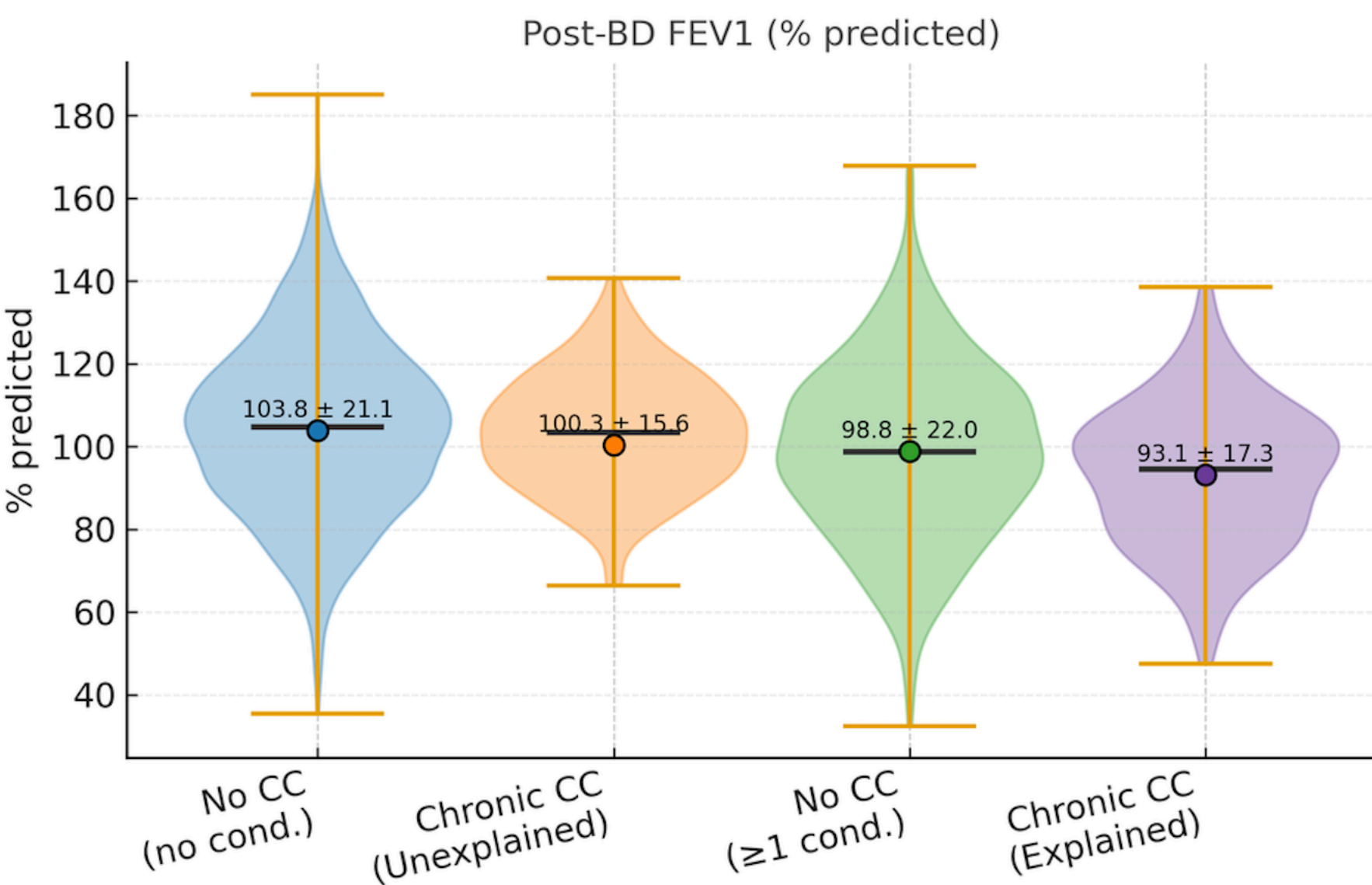
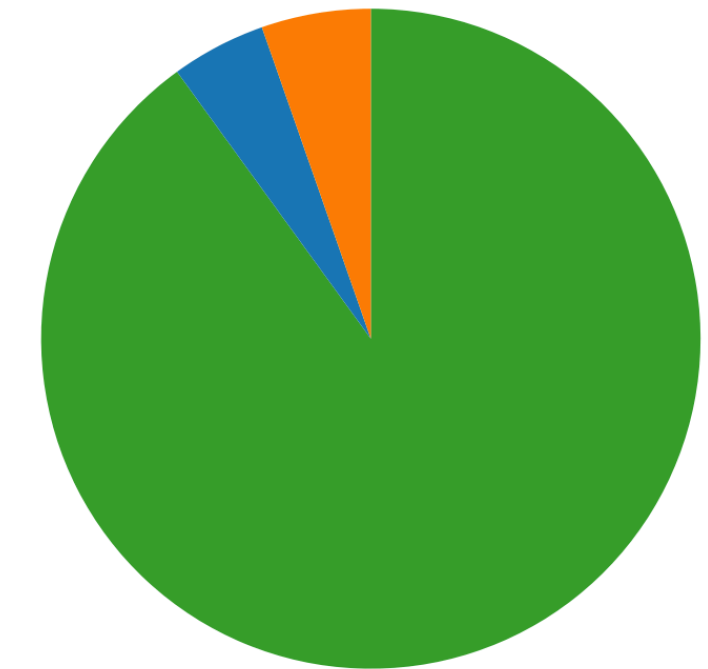
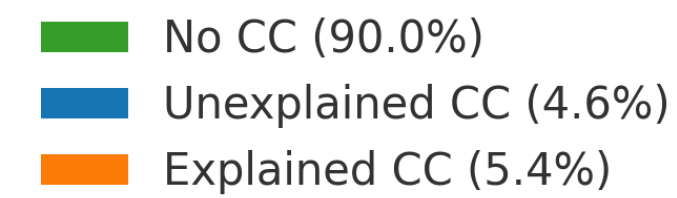
Chronic Cough in Italian adults

- weighted prevalence - Lifetime 9.2%, 12 month 6.3%
- Higher in Females, current/ former smokers, south region
- Lower in nevers moker, north region

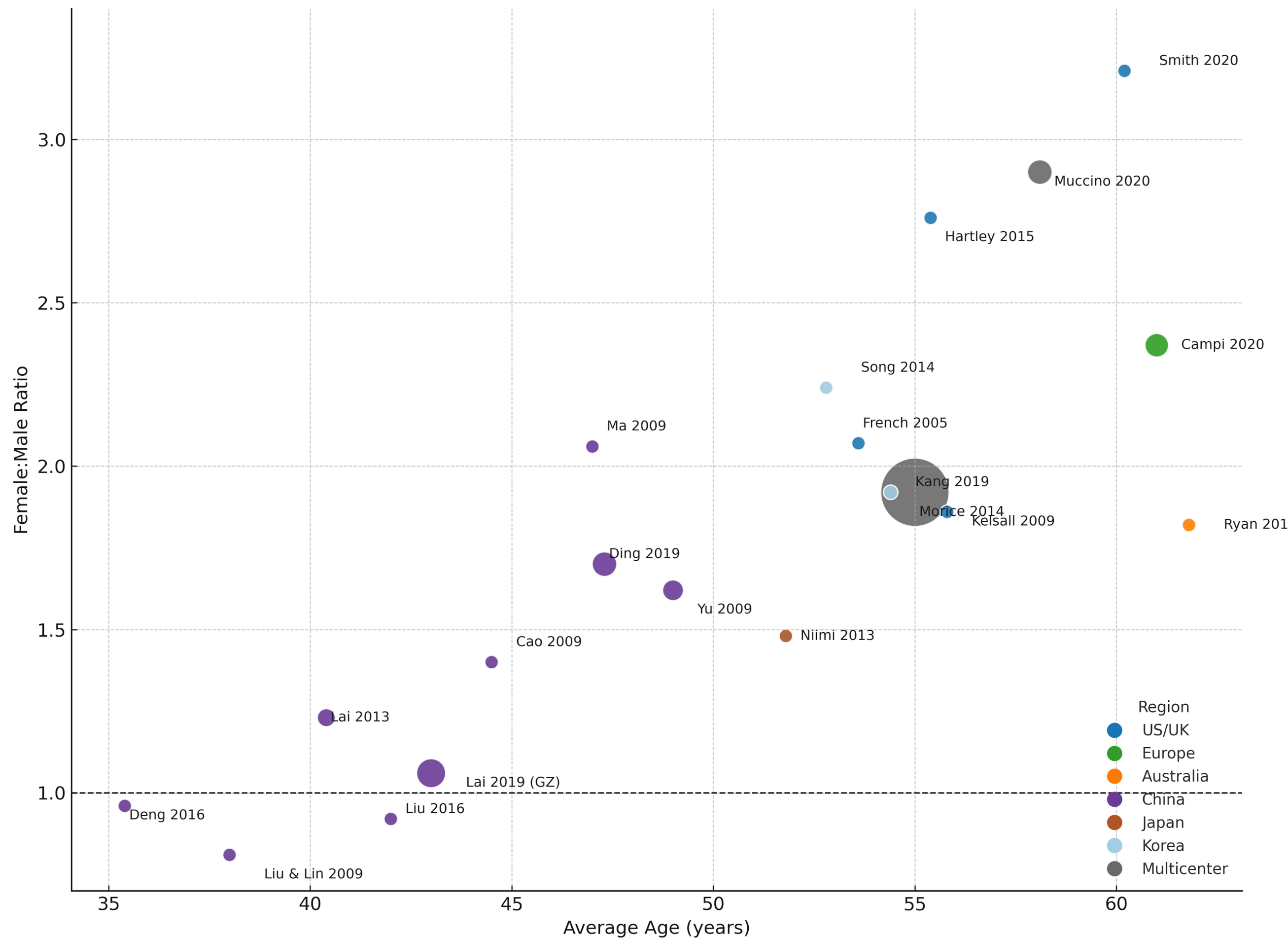


Chronic Cough in Australian adults

- 3,608명 (53세, Tasmanian Longitudinal Health Study)
- 유병률 : 만성 기침 전체: 10.0% (약 46%가 Unexplained cough)
- Unexplained 기침도 단순 불편감이 아니라 폐 기능 저하 + 전신적 동반질환과 관련



Sexual Dimorphism of Chronic Cough



- Consistent Global Pattern
- 일반 만성 기침 유병률: 여성이 1.5~2배 높은 현상
- 유럽·미국·아시아 다수 연구: 여성:남성 비율이 1.9~3.2 : 1 수준.
- 중국: 지역별 차이 → 상하이·충칭은 여성 우세(여성 $\geq 60\%$), 광저우·란저우·베이징은 성비 비슷.
- 여성 우세는 전 세계적으로 일관됨
- 지역·연령·연구 설계에 따라 차이가 있음.



WHY WOMEN???

THE PREDILECTION OF CHRONIC
COUGH FOR THE FEMALE SEX



Pathophysiology at a Glance



호르몬 변화

- 에스트로겐·프로게스테론 변화와 호흡기 점막의 관계
- 생리주기, 임신, 폐경기에 기침악화

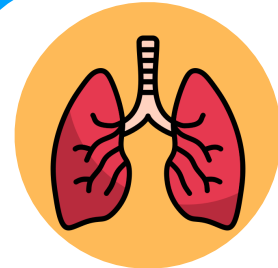
기침을 일으키는 주요 신경

기도 점막의 신경말단(신경섬유)에 두 가지 경로 존재:

- Aδ-fiber (수초성) → 기계적 자극, 산성 자극에 민감 → 이물질 흡인 방지 역할.
- C-fiber (무수초성) → 화학적 자극(캡사이신, 염증매개 물질 등)에 민감.

대표적 수용체:

TRPV1 (캡사이신 수용체),
TRPA1 (냉기, 담배연기, 자극성 화합물 수용체)



동반 질환

- GERD, OSA, 후두 과민증 등
→ 여성·폐경기 이후 유병률 증가.

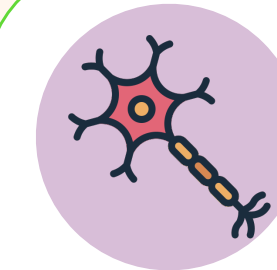


기침 민감도 증가

- 기침 수용체 민감도가 높아 같은 자극에도 더 강한 반응
- 캡사이신 등 자극에 더 민감
- 작은 자극에 쉽게 기침 유발

만성 기침 환자: 기도에서 TRPV1 발현 증가 → 기침 민감도 향진.

난치성 만성 기침 환자: **TRPV1·TRPA1 자극물(캡사이신, AITC)**에 더 민감.
여성은 특히 TRPV1, TRPA1 자극에 더 강하게 반응 (Long et al., 2019).



중추신경 심리적요인

- fMRI 여성 somatosensory cortex 반응 2배
- Central sensitization

P2X3: ATP에 반응하는 이온채널, 미주신경 구심섬유에 존재
→ 기침 반사 매개.

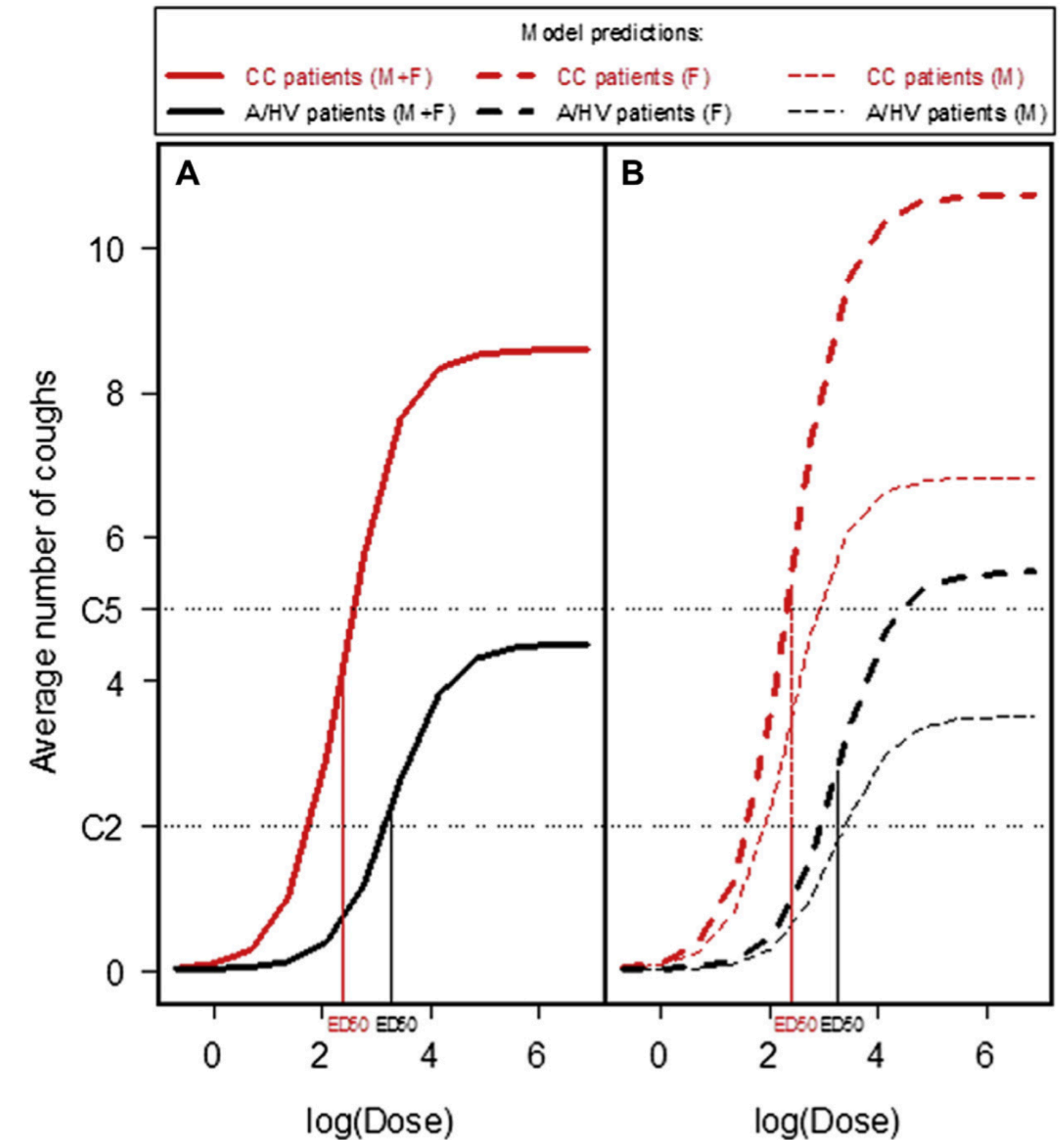
임상시험(Abdulqawi, Lancet 2015): P2X3 길항제 투여
→ 난치성 만성 기침 환자의 기침 횟수 유의하게 감소.

→ P2X3는 기침 과민 신경기전의 핵심 역할을 함.

Increased Cough Sensitivity in Women

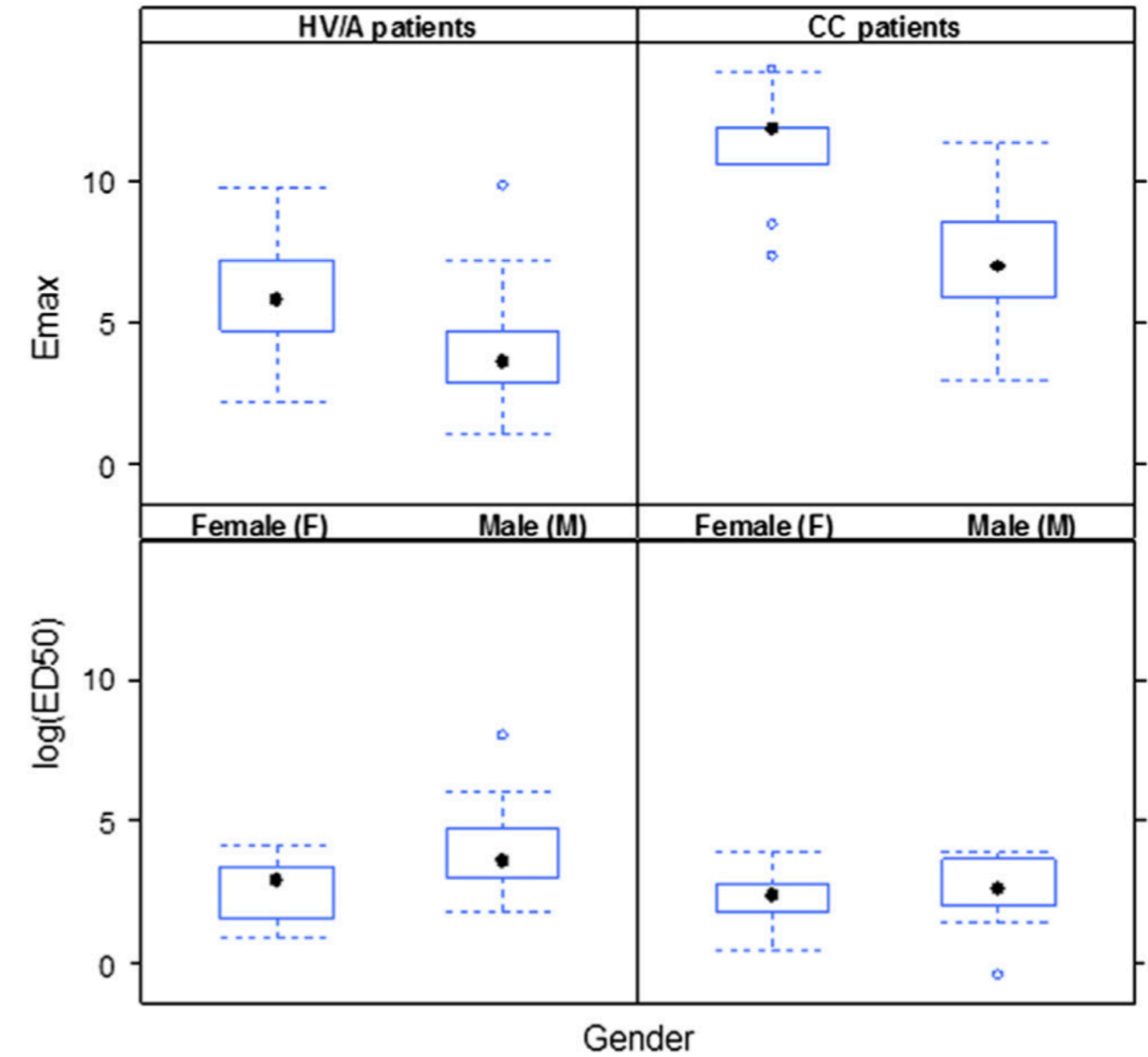
Increased Cough Sensitivity in Women

- 만성기침 환자 20명, 천식 환자 18명, 건강인 20명 대상으로 capsaicin full dose-response curve를 분석
- Ascending doubling dose (0.48–1000 μ M, 각 용량 4회 흡입)
- 기침 횟수는 dosimeter로 측정, 24시간 객관적 기침 빈도와 비교
- ED50 \downarrow (기침 시작 역치 감소, hypersensitivity)
- Emax \uparrow (최대 기침 반응 증가, hyperresponsiveness)
- Emax (최대 기침 반응), ED50 (반최대 반응 농도)
- C2 (Cough Threshold 2): 기침 유발 물질(예: capsaicin, citric acid 등)을 흡입했을 때 기침이 최소 2회 발생하는 농도.
- C5 (Cough Threshold 5): 같은 방식으로 기침이 최소 5회 발생하는 농도.



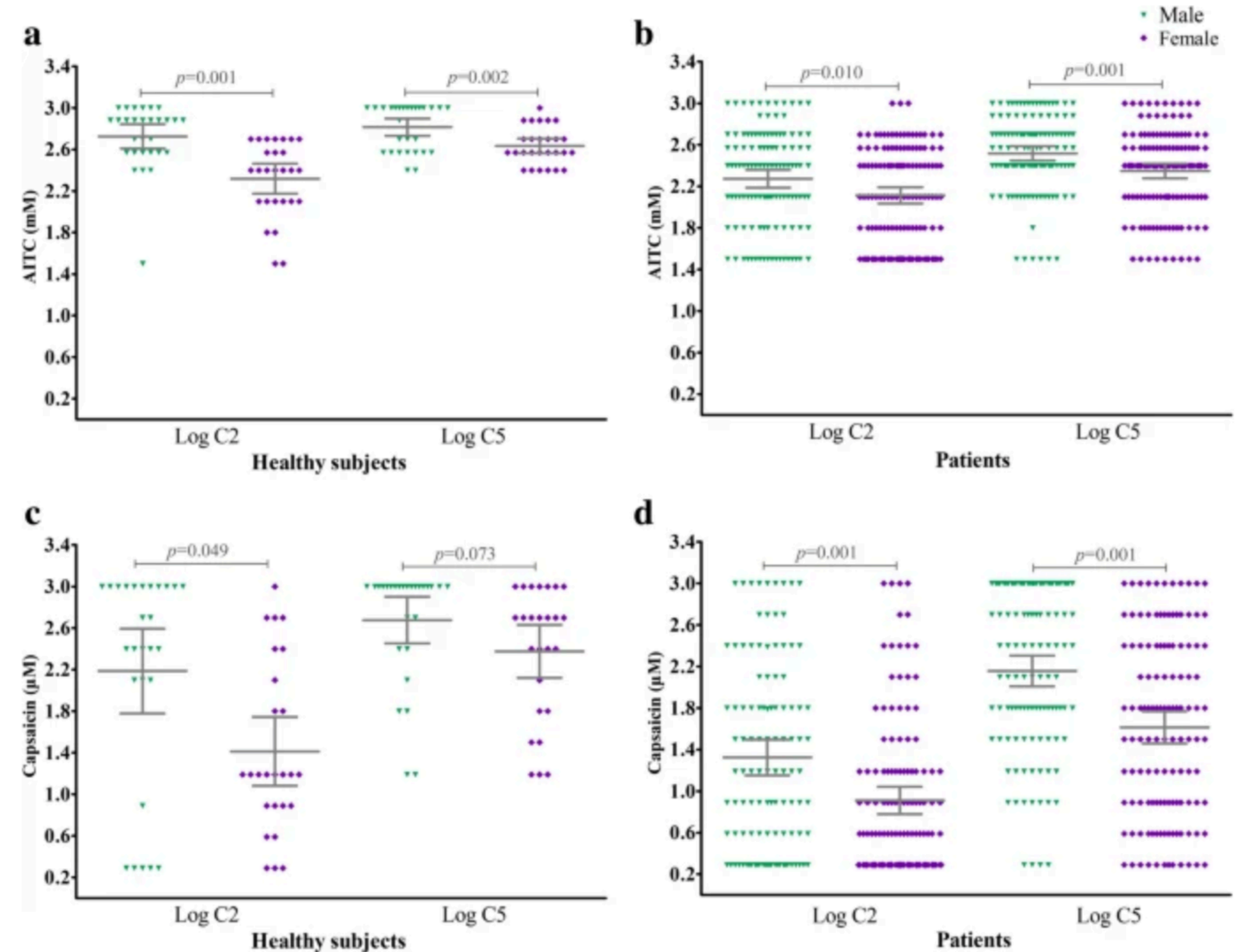
Increased Cough Sensitivity in Women

- 만성기침 환자 20명, 천식 환자 18명, 건강인 20명 대상으로 capsaicin full dose–response curve를 분석
- Ascending doubling dose (0.48–1000 μM , 각 용량 4회 흡입)
- 기침 횟수는 dosimeter로 측정, 24시간 객관적 기침 빈도와 비교
- ED50 \downarrow (기침 시작 역치 감소, hypersensitivity)
- Emax \uparrow (최대 기침 반응 증가, hyperresponsiveness)
- Emax (최대 기침 반응), ED50 (반최대 반응 농도)
- C2 (Cough Threshold 2): 기침 유발 물질(예: capsaicin, citric acid 등)을 흡입했을 때 기침이 최소 2회 발생하는 농도.
- C5 (Cough Threshold 5): 같은 방식으로 기침이 최소 5회 발생하는 농도.



Increased Cough Sensitivity in Women

- 기침과민증(cough hypersensitivity syndrome, CHS) → 저자극(냉기, 냄새, 먼지 등)에 의해 과도한 기침 반응.
- TRPV1 (capsaicin 수용체), TRPA1 (환경 자극, 이소티오시아네이트 등) 채널이 기침반사의 말초 감각에 중요한 역할.
- 대상: 만성 난치성 기침 환자 250명, 건강 대조군 56명.
- 모두 비흡연자, 정상 폐기능, 다른 원인 배제
- 검사: AITC:
31.3~1000 mM 단계적 흡입, Capsaicin: 1.95~1000 μ M 단계적 흡입
→ 각 흡입 후 30초 동안 기침 횟수 기록: C2: 2회 기침, C5: 5회 기침을 유발하는 최소 농도 측정.
- 기침과민성 정의: log C5 값이 건강인 평균보다 낮을 때.
- TRPA1+TRPV1 과민성: 25명 (10.7%), TRPA1 과민성만: 44명 (18.8%), TRPV1 과민성만: 28명 (11.9%)
- 둘 다 과민성 없음: 137명 (58.6%) → 즉, 전체 환자의 약 40%만 TRPV1/TRPA1 과민성을 보임.



여성 우세 현상: 여성에서 TRP 수용체 기반 기침 민감성이 더 높음 → 여성 predominance의 기전 설명.

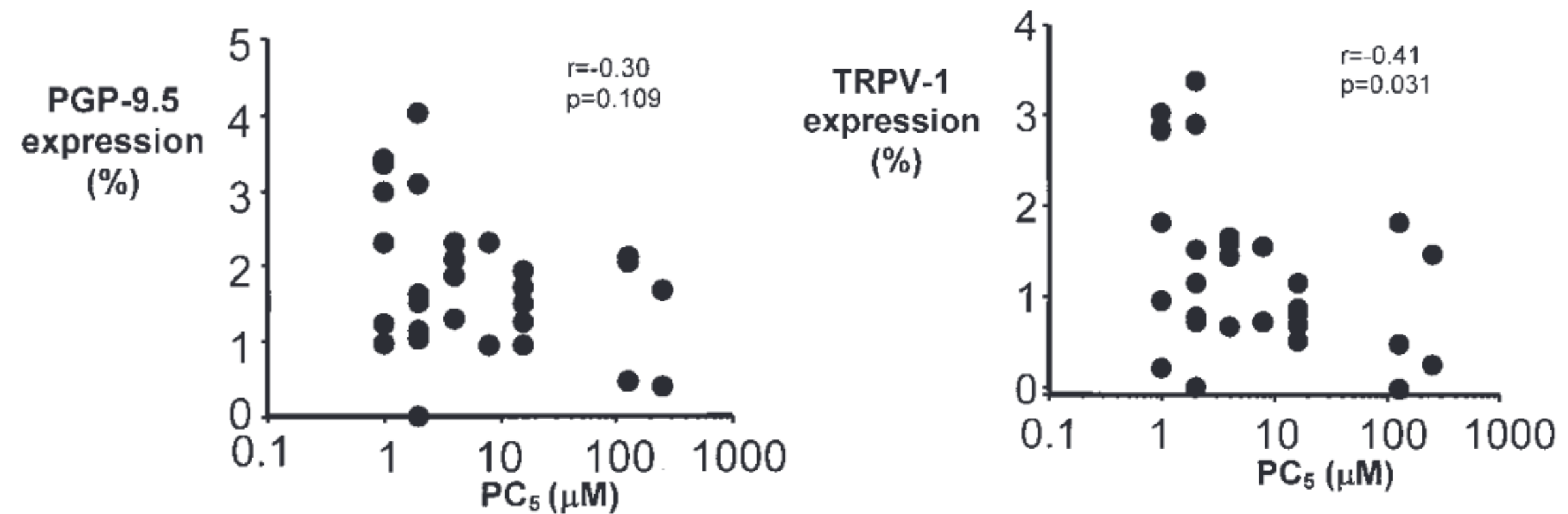
Long et al. Respiratory Research, 2019

Hormonal Influence on Cough Reflex Sensitivity

Increased Expression of Transient Receptor Potential Vanilloid-1 in Airway Nerves of Chronic Cough

Chung KF, Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1276-1280

- 만성 기침 환자 29명, 건강대조군 16명.
- BFS으로 기관지 점막 조직을 채취.
- 조직을 PGP-9.5 (pan-neuronal marker) 및 TRPV1 항체로 면역염색.
- 각 표본에서 신경섬유 밀도와 TRPV1 발현 정도 측정.
- 캡사이신 기침 유발검사(C5, 5회 이상 기침을 일으키는 농도) 결과와의 상관관계 분석.



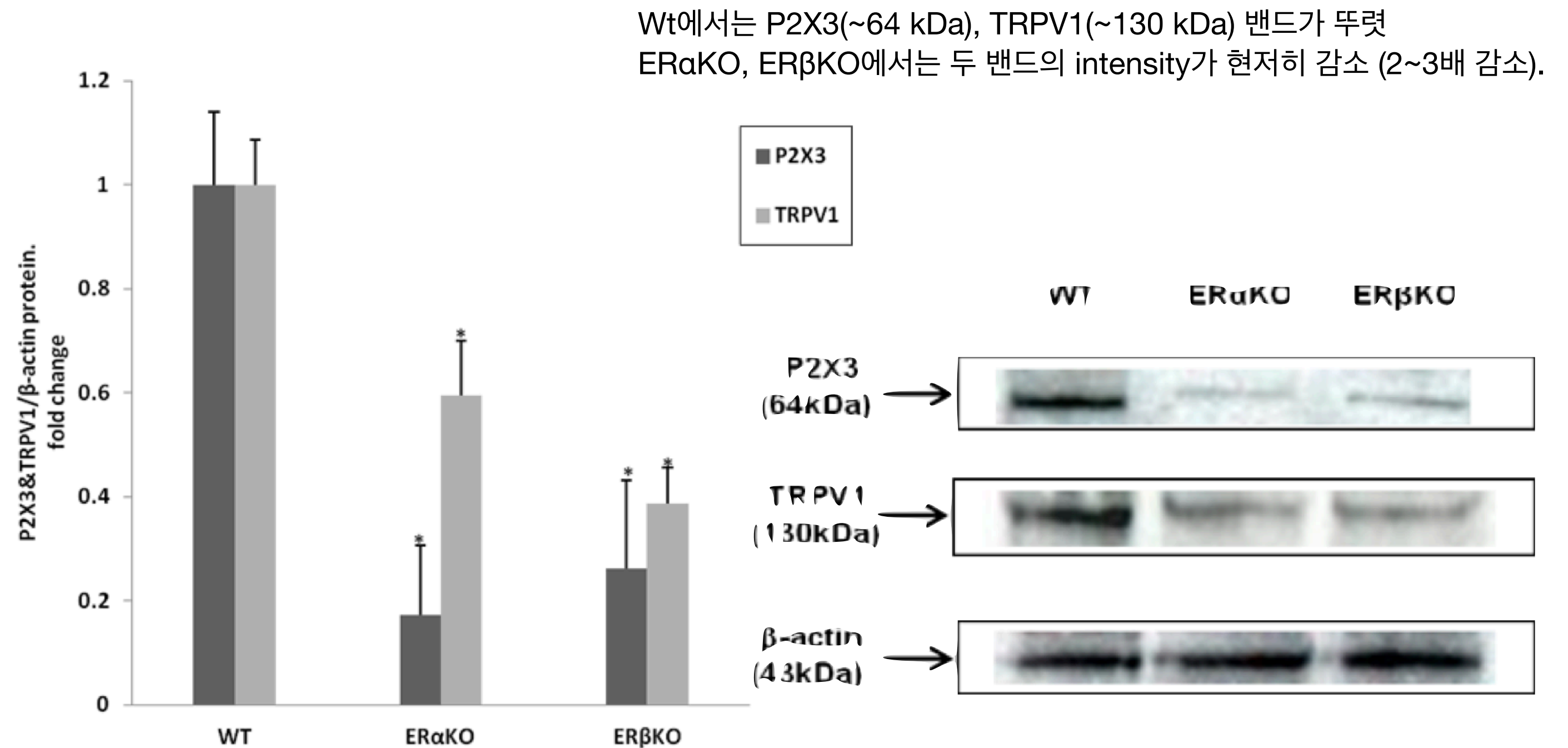
TRPV1 발현 ↑ → C5 ↓ (기침 역치 낮음 = 기침 민감 ↑).
음의 상관 관계($r = -0.41, p < 0.05$).

1. 신경섬유 수는 동일하지만,
2. TRPV1 발현이 만성기침 환자에서 극적으로 증가,
3. 이는 캡사이신 기침 민감도(C5)와 직접적 상관
→ 기침 hypersensitivity의 구조적 근거.

Expression of P2X3 and TRPV1 receptors in primary sensory neurons from estrogen receptors- α and estrogen receptor- β knock-out mice

Cho & Chaban (Neuroreport, 2012)

- 실험 동물: Wild type(WT), ER α knockout(ER α KO), ER β knockout(ER β KO) 마우스.
- DRG (배근신경절) 신경세포에서 단백질 발현과 면역조직화학 검사 수행.
- Western blot과 면역염색으로 TRPV1, P2X3 단백질 발현 비교.

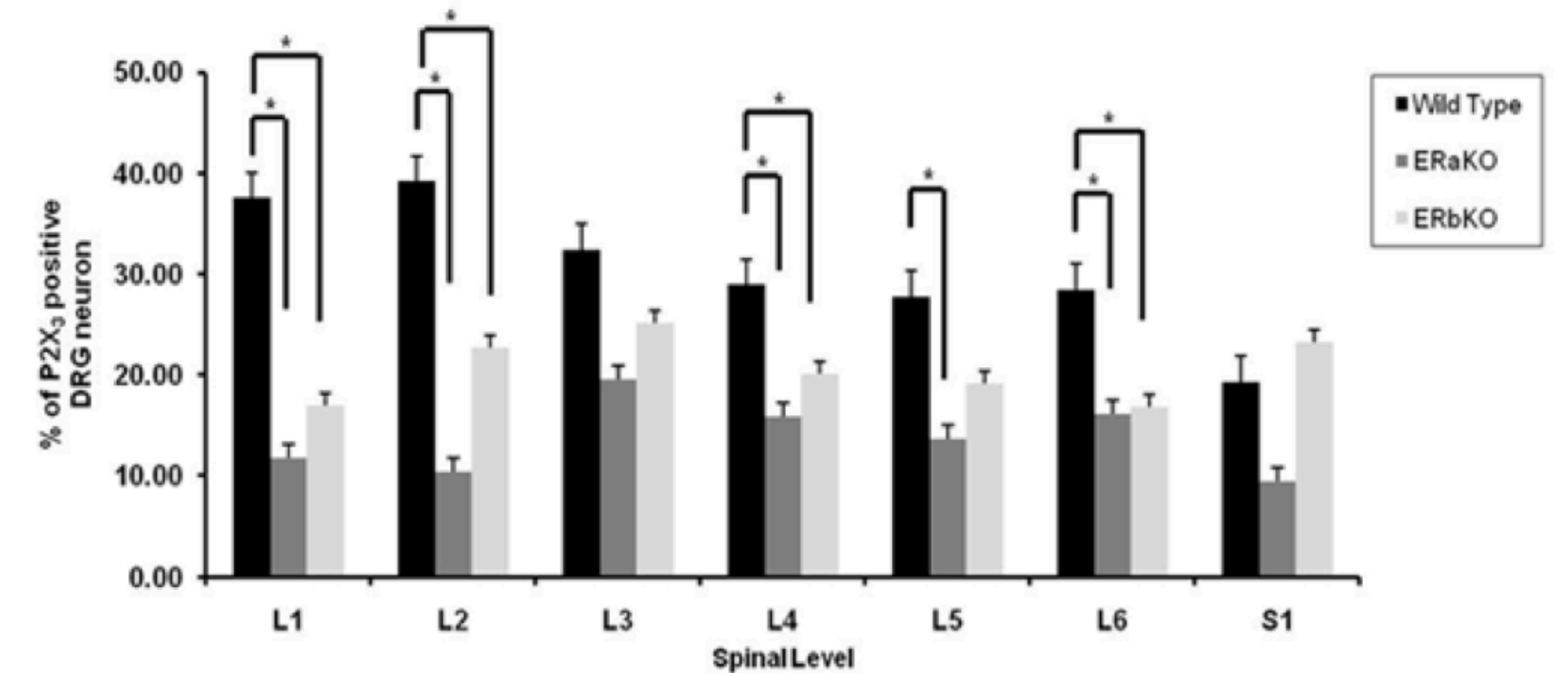
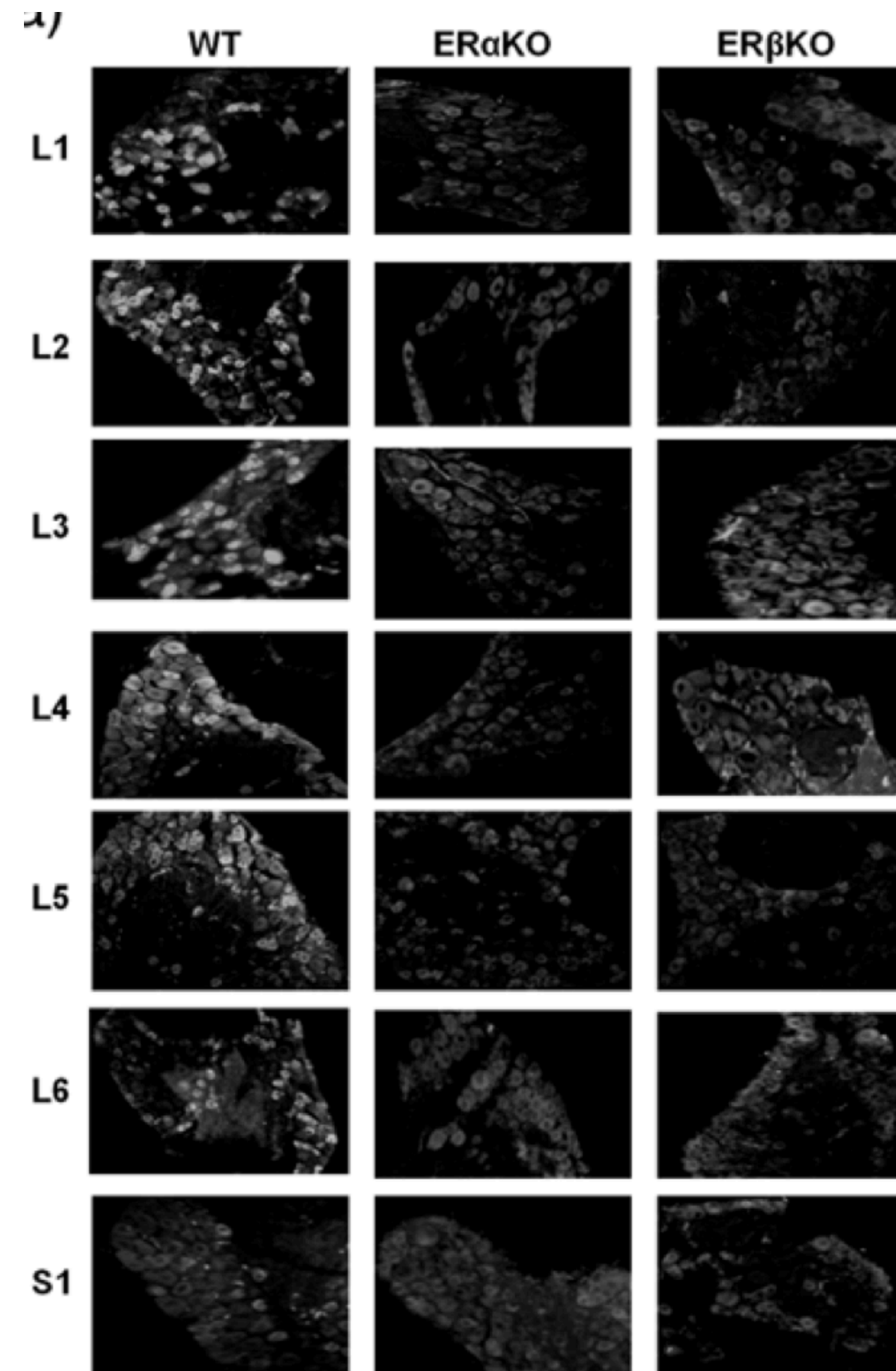


- Western blot + 면역염색 모두에서 ER α /ER β 결손 시 P2X3와 TRPV1 발현이 모두 감소.
- 이는 에스트로겐 신호가 DRG 감각뉴런의 nociceptive receptor 발현과 기능 유지에 중요한 역할을 한다는 증거.
- 임상적으로 여성에서 통증·기침 hypersensitivity가 흔한 이유를 설명하는 분자적 기전.

Expression of P2X3 and TRPV1 receptors in primary sensory neurons from estrogen receptors- α and estrogen receptor- β knock-out mice

Cho & Chaban (Neuroreport, 2012)

- 실험 동물: Wild type(WT), ER α knockout(ER α KO), ER β knockout(ER β KO) 마우스.
- DRG (배근신경절) 신경세포에서 단백질 발현과 면역조직화학 검사 수행.
- Western blot과 면역염색으로 TRPV1, P2X3 단백질 발현 비교.



WT DRG 뉴런: P2X3 양성 세포 많음.

KO군: P2X3 양성 세포 수 크게 감소.

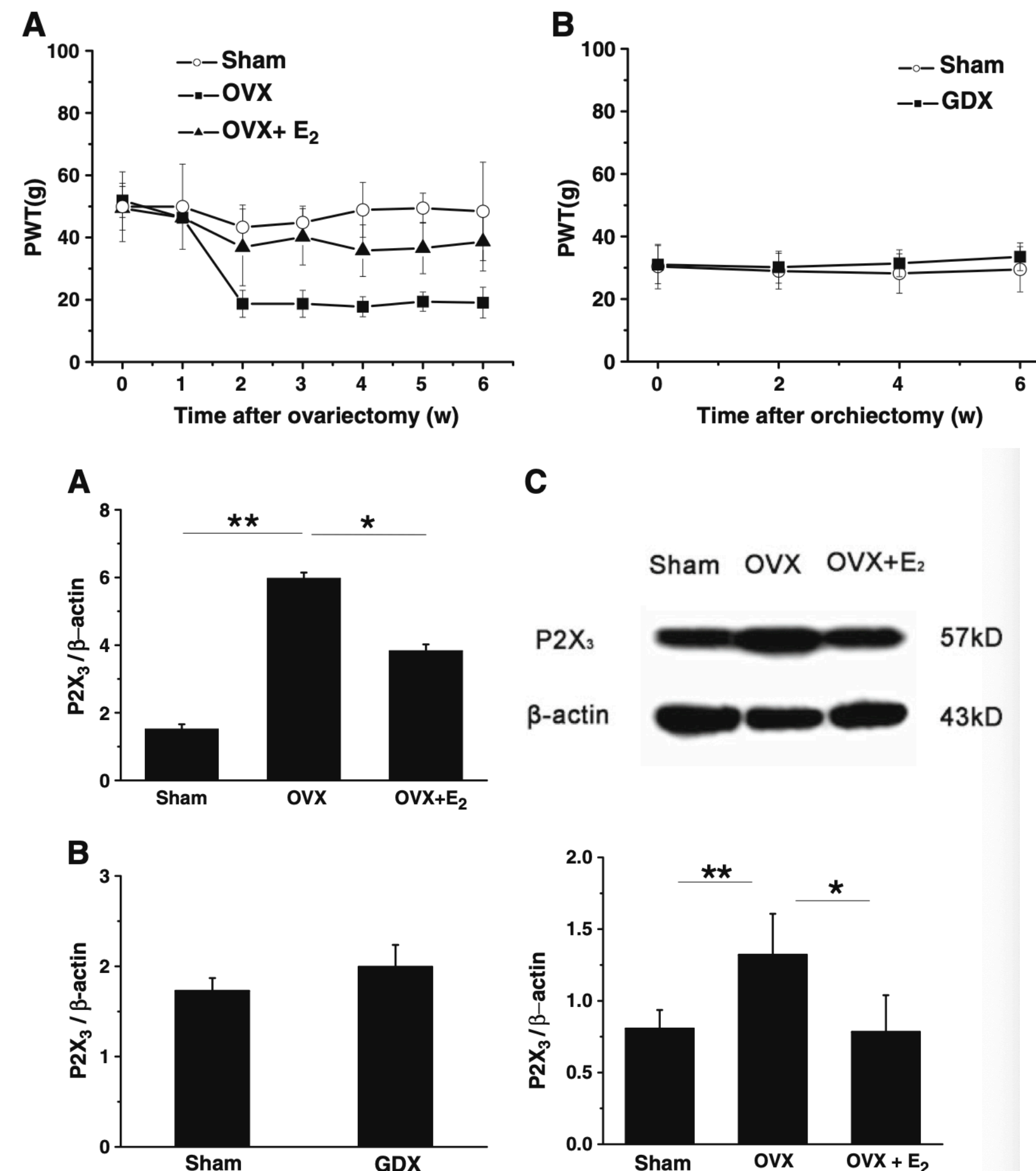
정량 분석: 모든 척수 수준에서 ER α KO/ER β KO < WT (p<0.05).

- ER α , ER β 가 결핍되면 TRPV1·P2X3 발현이 모두 감소.
→ 에스트로겐 수용체 신호가 두 nociceptive receptor 발현을 유지상향조절하는 데 필수적임을 입증.
- 이는 여성에서 더 높은 기침·통증 민감도를 설명하는 분자적 기전일 수 있음.

Estrogen modulation of peripheral pain signal transduction: involvement of P2X3 receptors

Ma B, Purinergic Signalling. 2011;7:73-83

- 실험 동물: 암컷 흰쥐(난소절제, sham, 난소절제+E2 보충), 수컷 흰쥐(고환절제, sham).
- 통증 행동 실험: Von Frey filament (기계적 통증 역치)
열 자극 (thermal pain)
ATP 주사 후 회피 행동(fl inching) 측정
- 약리학적 조작: P2X3/2X2/3 길항제 (TNP-ATP, A-317491) 투여.
- 분자생물학적 분석: DRG에서 P2X3 mRNA와 단백질 발현 (qPCR, Western blot)
DRG 신경세포 배양 후 E2 직접 처리 → P2X3 발현 변화 관찰.



자극에 움찔하는 threshold

저에스트로겐 상태에서 P2X3 발현이 증가하고, 에스트로겐이 이를 억제해 정상화함을 보여줌.

에스트로겐 결핍(난소절제)은 P2X3 발현에 큰 영향을 주지만, 남성 호르몬(안드로겐) 결핍은 큰 변화 없음

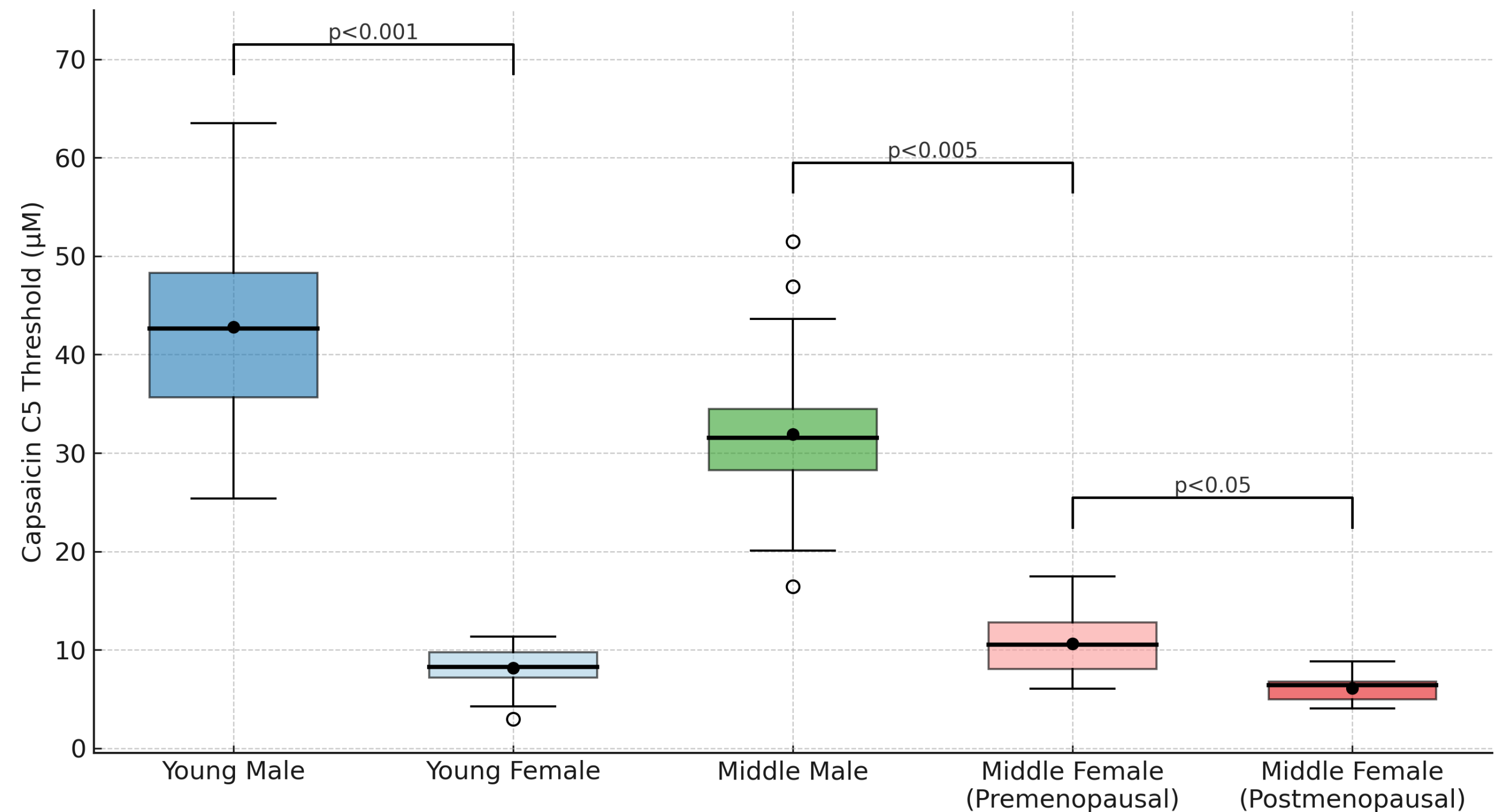
- 여성에서 저에스트로겐 상태(폐경, 난소절제 등) → P2X3 발현 증가 → 통증/기침 과민성.
- 에스트로겐 보충(E2) → P2X3 발현 감소 → 민감도 정상화.
- 남성에서는 이런 변화가 뚜렷하지 않음.

Postmenopausal Women Show Increased Cough Sensitivity

Fujimura M. et al. *Eur Respir J.* 1996;9:1624-1626

- 기침 민감도(cough sensitivity)가 성별에 따라 차이가 있는지 확인하기 위해 설계된 연구.
- 대상: 건강한 비흡연자, 비아토피 성인 160명.
- 젊은 남성 40명 (24±2세), 젊은 여성 40명 (22±2세)
- 중년 남성 40명 (48±5세), 중년 여성 40명 (50±7세)
- 폐기능 검사(FVC, FEV₁) 시행.
- Nebulizer로 capsaicin 농도를 단계적으로 증가시켜 흡입 → 기침 횟수 기록.
- 기침 역치(C5)를 geometric mean으로 산출.

여성이 남성보다 기침 반사 민감도가 유의하게 높다는 것을 세계 최초로 명확히 입증



폐경 후 여성에서 capsaicin threshold (C5) 가 유의하게 낮음
→ 폐경(저에스트로겐 상태) 이후 기침 민감도 증가

Modification of estrogen signaling pathways influences cough

Buday et al. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2023

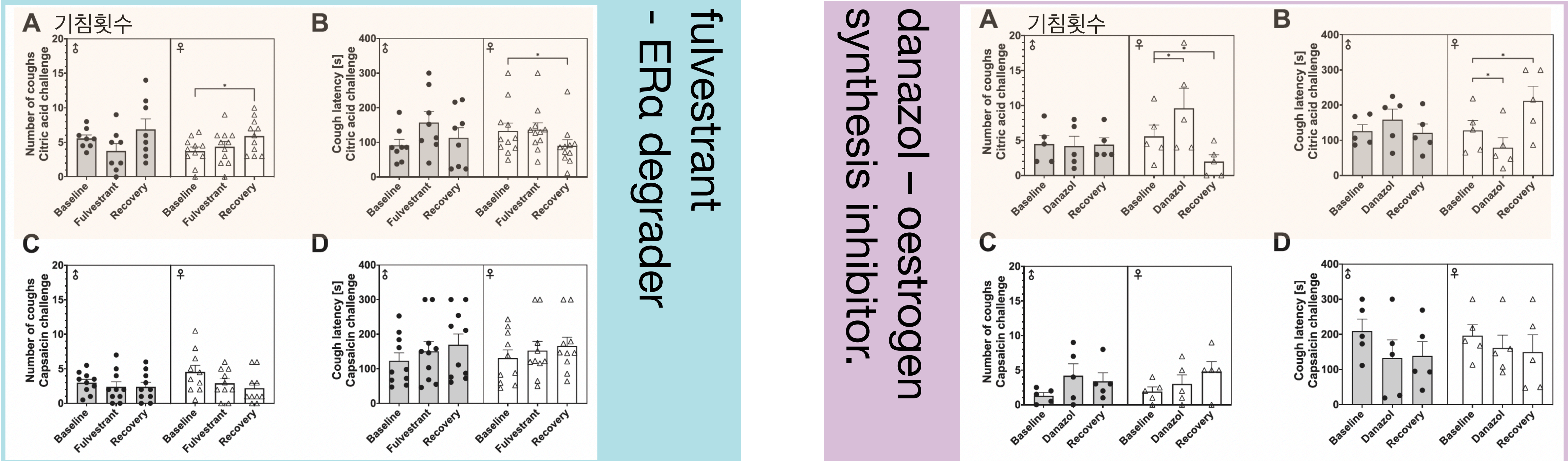
- 에스트로겐 신호 전달(특히 에스트로겐 수용체 α , ER α)이 기침 반사에 미치는 영향 확인
- 실험 동물: 수컷, 암컷 기니피그.
- 약물 처리:
 - Fulvestrant: 선택적 ER α 분해제 (선택적으로 ER α 를 억제).

- Danazol: 에스트로겐 합성 억제제 (혈중 E2 농도 감소, 저에스트로겐 상태 유도)
- 기침 유발 검사:
 - Citric acid (0.4M, 5분 흡입)
 - Capsaicin (50 μ M, 5분 흡입)

Citric acid 자극, capsaicin 자극

fulvestrant - ER α degrader

danazol - oestrogen synthesis inhibitor.



citric acid : 암컷 기침횟수 증가, 수컷 변화없음 --> 에스트로겐신호가 암컷에서 citric acid 기침반사와 연관성이 있음을 시사
 TRPV1 매개 기침은 호르몬 신호 변화에 영향 없음

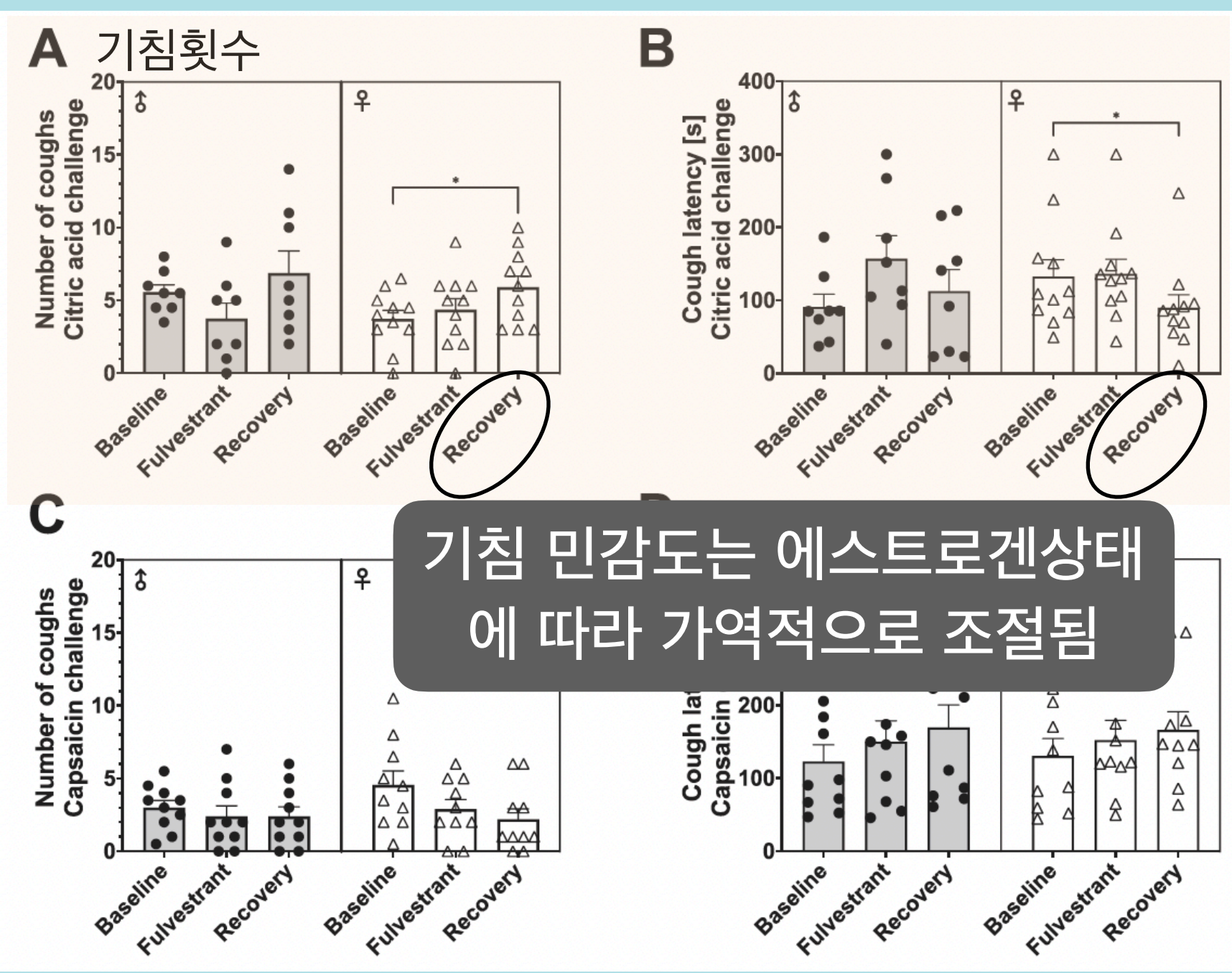
Modification of estrogen signaling pathways influences cough

Buday et al. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2023

- 에스트로겐 신호 전달(특히 에스트로겐 수용체 α , ER α)이 기침 반사에 미치는 영향 확인
- 실험 동물: 수컷, 암컷 기니피그.
- 약물 처리:
 - Fulvestrant: 선택적 ER α 분해제 (선택적으로 ER α 를 억제).

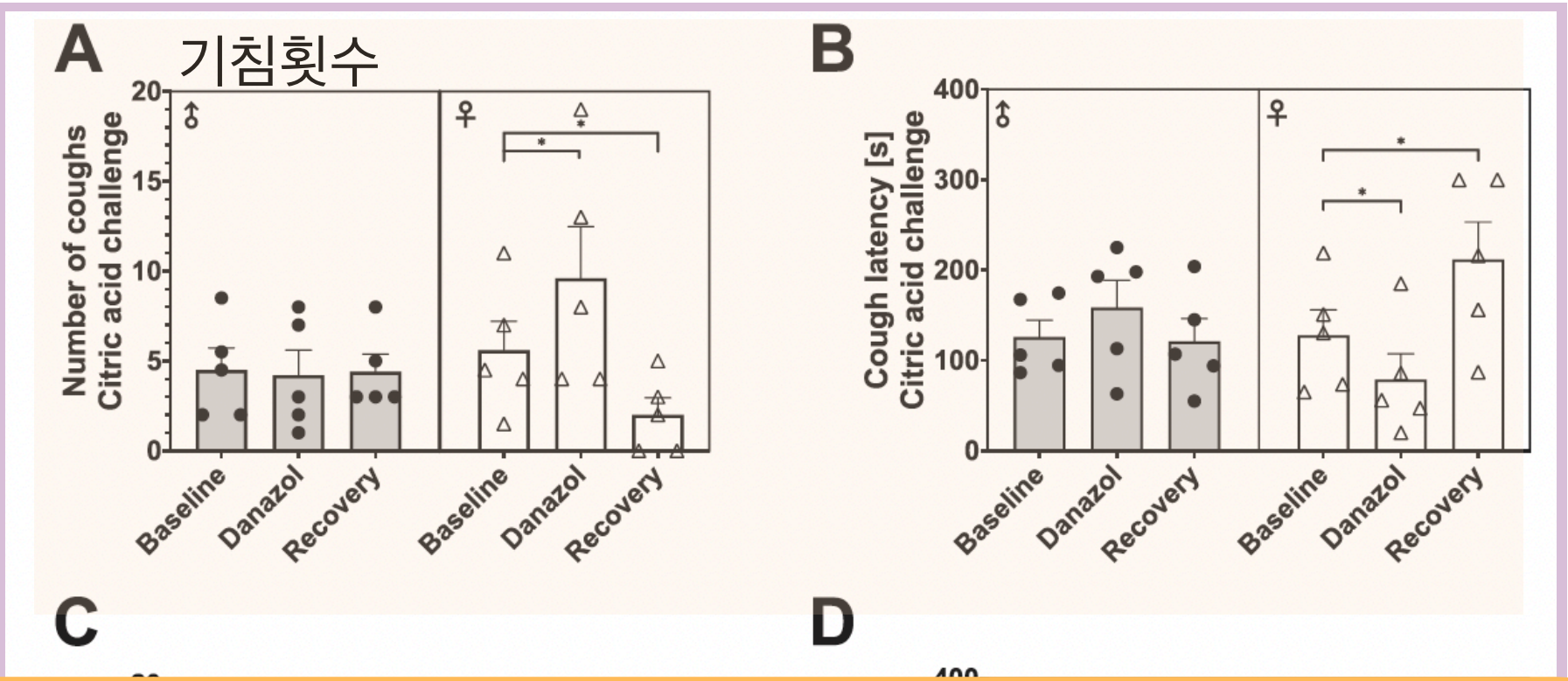
- Danazol: 에스트로겐 합성 억제제 (혈중 E2 농도 감소, 저에스트로겐 상태 유도)
- 기침 유발 검사:
 - Citric acid (0.4M, 5분 흡입)
 - Capsaicin (50 μ M, 5분 흡입)

Citric acid 자극, capsaicin 자극



fulvestrant - ER α degrader

danazol - oestrogen synthesis inhibitor



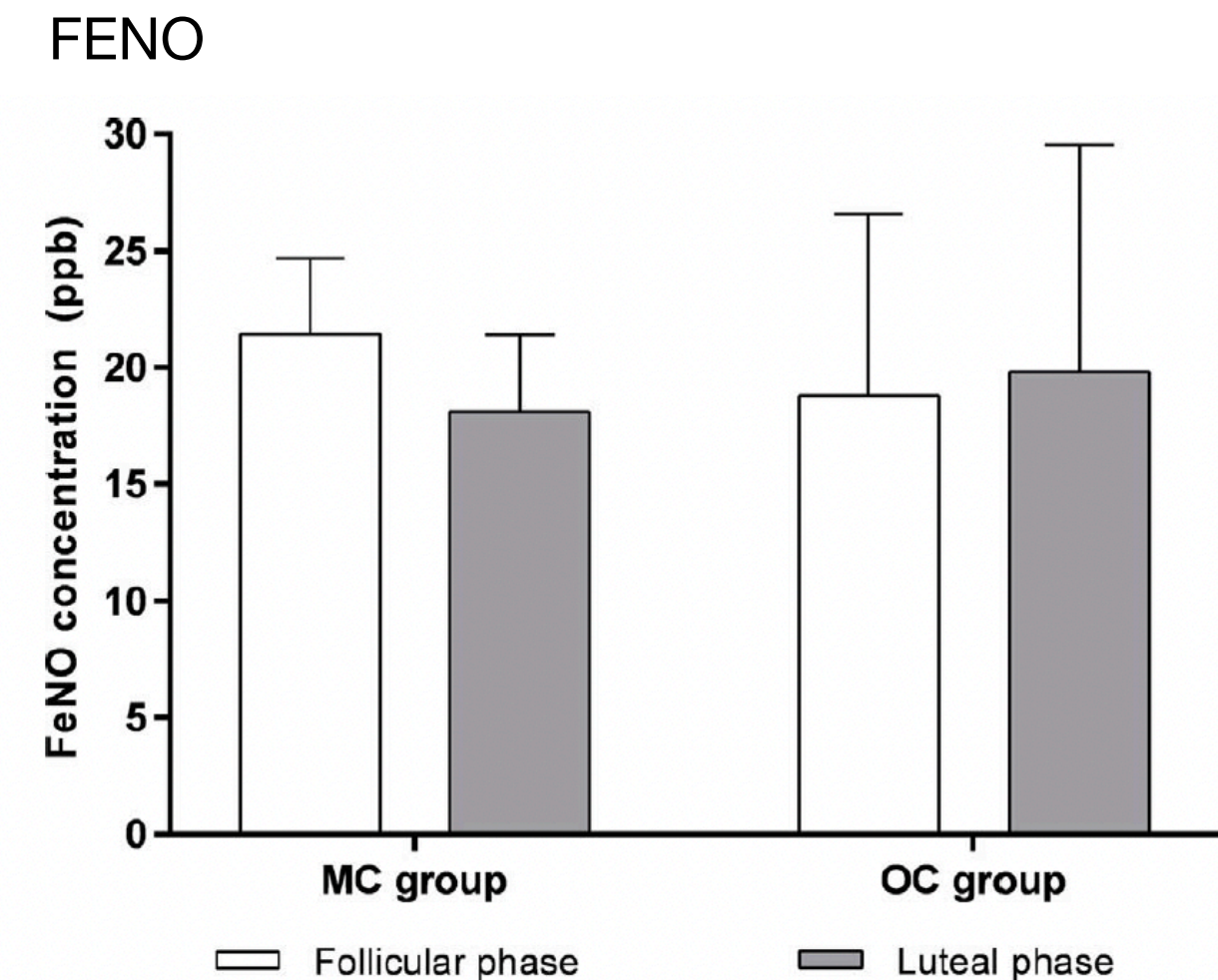
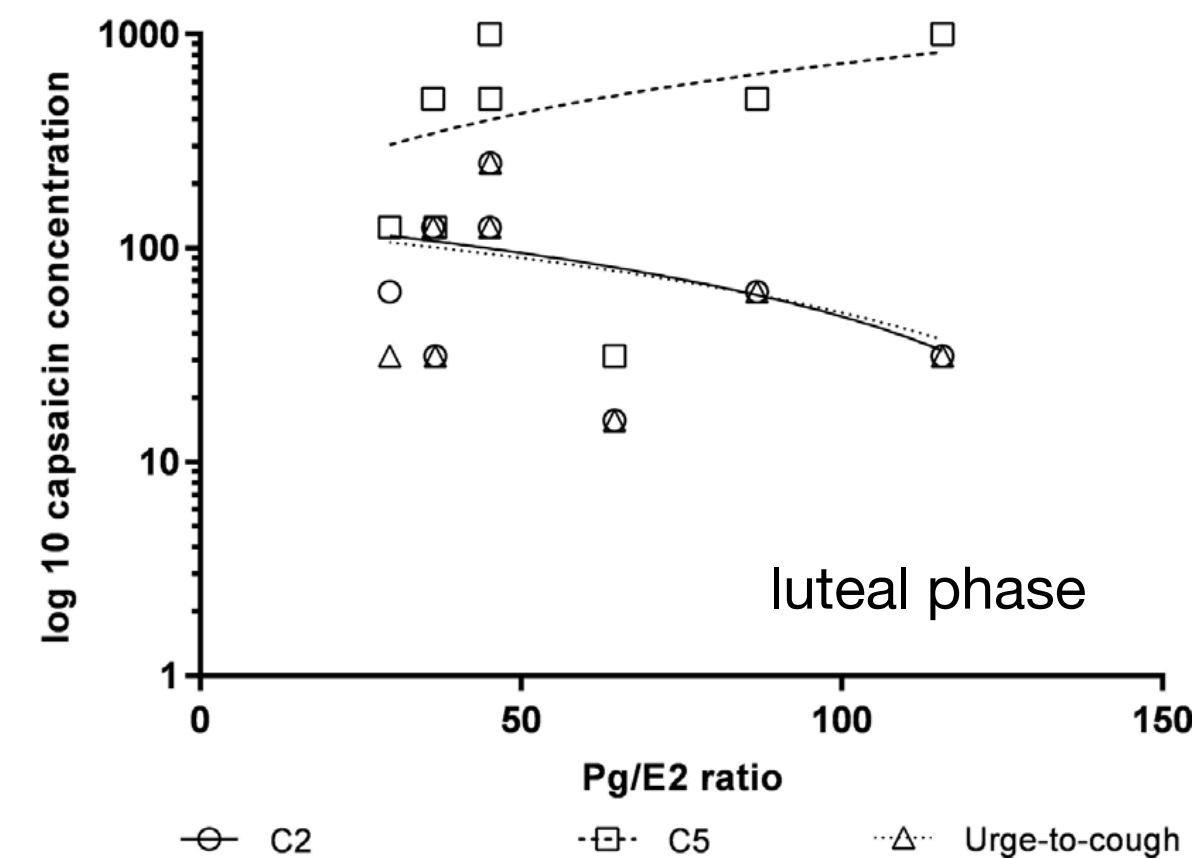
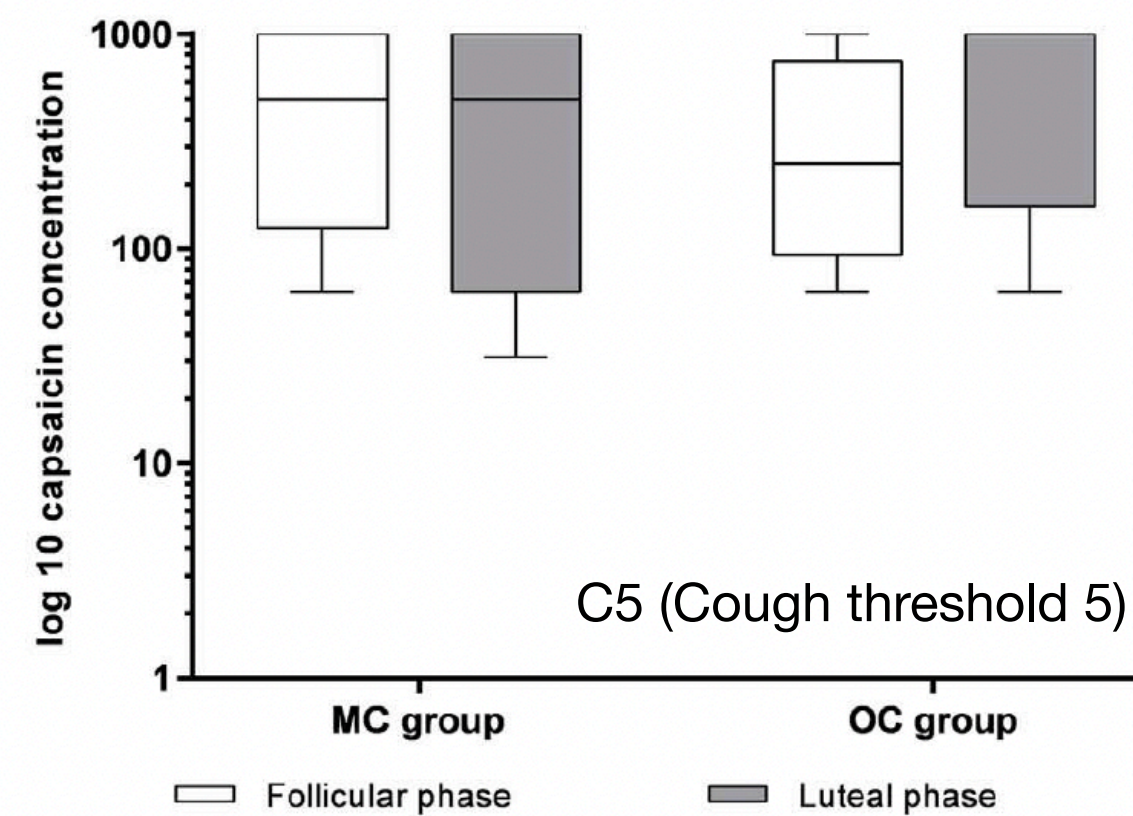
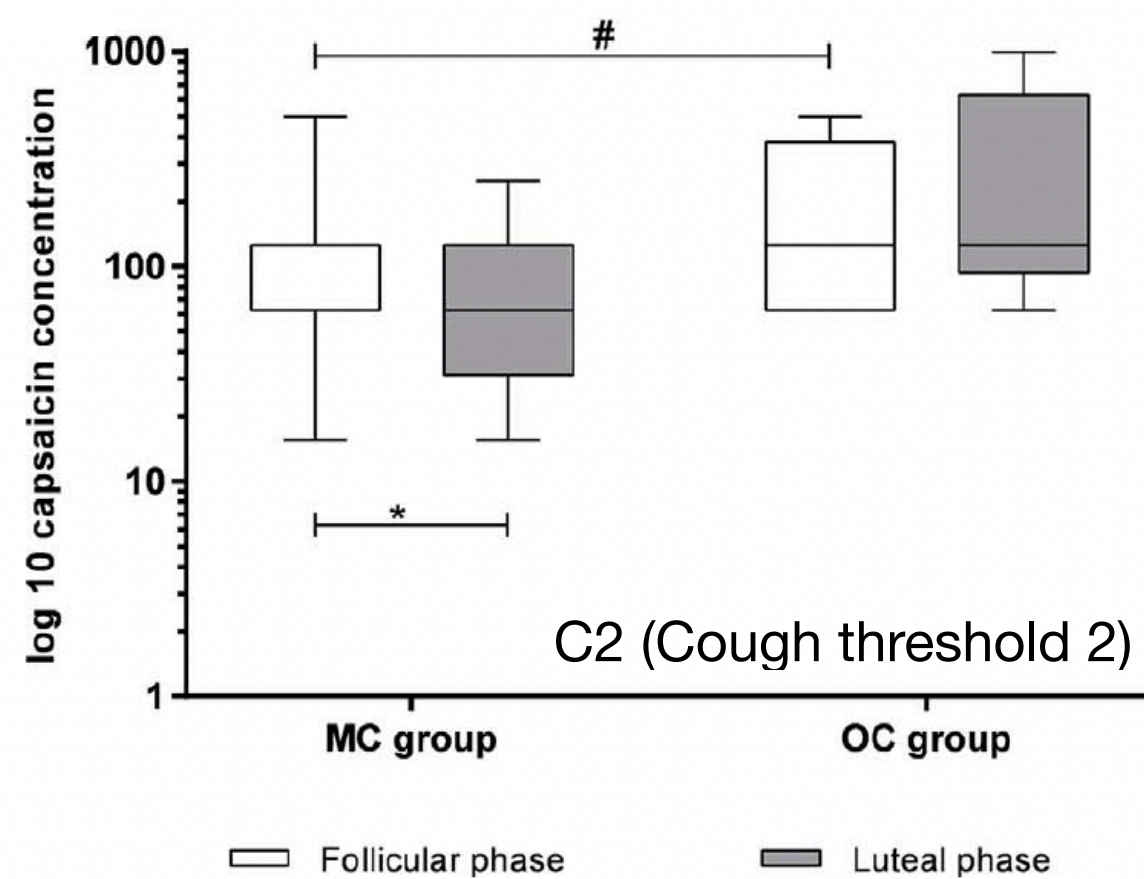
에스트로겐 신호 억제 -> 암컷에서 citric acid 유발 기침 증가
 capsaicin(TRPV1)유발 기침에는 변화없음
 폐경 등 저에스트로겐 상태에서 산성자극에 대한 기침 과민성이 증가할 수 있음
 이는 여성, 특히 폐경 후에 만성기침이 흔한 현상을 설명할 수 있는 병태생리적 근거

Sensitivity of airway cough-related events is influenced by female sex hormones

Kavalcikova-Bogdanova et al. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2018

- 정상 월경주기 여성과 경구피임약 복용 여성을 비교
- 대상: 건강한 여성 (평균 23세, 비흡연, 정상 폐기능).
- 정상 월경주기군(MC, n=22): follicular phase(3-5일차), luteal phase(21-23일차)에 각각 측정.

- 경구피임약군(OC, n=22): 동일 시점에 측정 (호르몬 변동 억제됨).
- 호르몬 수치(E2, Pg 등) 혈액검사로 확인.
- Exhaled NO 측정으로 기도 염증 여부 평가.



- 여성 sex hormone 변동(특히 Pg/E2 ratio)이 기침 민감도 조절에 중요한 역할.
 - Luteal phase (에스트로겐 상대적 저하, 프로게스테론 상대적 우세)에서 기침 민감도 ↑.
 - OC 복용자는 이런 변화 없음 → 호르몬 변동 억제가 기침 민감도의 안정성을 보장.
- 폐경은 luteal phase와 유사하게 저에스트로겐·상대적 고프로게스테론 환경 → 기침 민감도 증가 설명

에스트로겐과 TRPV1

- TRPV1: 캡사이신, 열, 산 같은 자극을 느끼는 통각 수용체
→ 통증과 기침 민감도의 핵심 경로
- 에스트로겐이 TRPV1 발현을 증가시키고 감각(sensitization) 시킨다고 보고함
→ 즉, 같은 자극에도 더 강하게 반응하게 만듦.
- 에스트로겐이 세포 내 핵 수용체(ER α , ER β) 를 통해 TRPV1 유전자의 전사를 촉진
- TRPV1 단백질 발현 증가 → 신경이 더 예민해짐.

에스트로겐과 P2X3

- P2X3: ATP에 반응하는 통증 관련 이온채널 → 신경 말단에서 통증 신호 전달.
- 에스트로겐은 P2X3를 억제하는 효과(anti-nociceptive) 를 보임:
 - ATP 유발 Ca^{2+} 유입 억제 → 통증 전달 감소.
 - P2X3 mRNA/단백 발현 감소.
 - 난소절제 동물에서 P2X3가 증가하지만, 에스트로겐 보충 시 정상화됨.
- TRPV1은 에스트로겐에 의해 과민화(↑) 되고, P2X3는 에스트로겐에 의해 억제(↓) 됨
→ 서로 다른 방향으로 조절

TRPV1 과 P2X3의 공발현

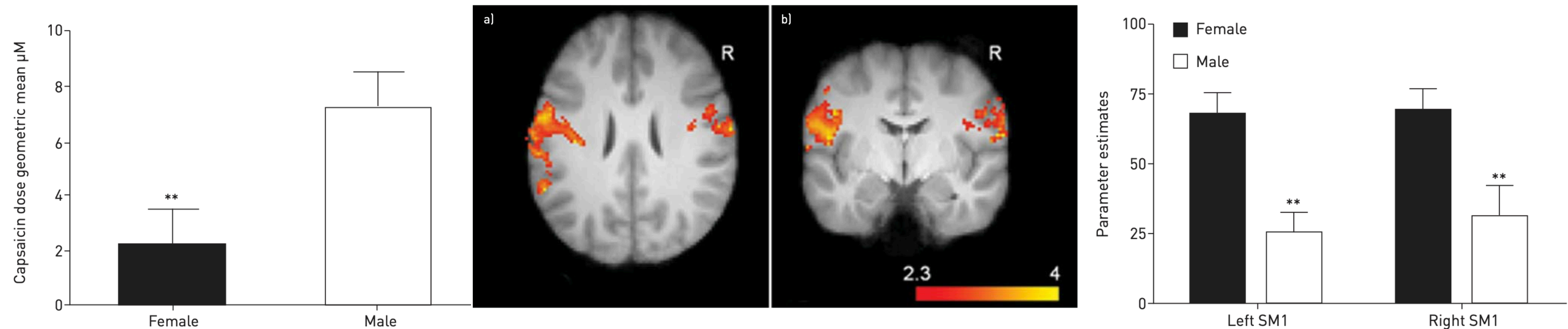
- 말초 감각신경(삼차신경 등)에서는 TRPV1과 P2X3가 같은 뉴런에 동시 발현(co-expression) 되는 경우가 많음
- Burning Mouth Syndrome 환자에서도 두 수용체의 발현이 모두 증가.
- 염증 인자에 대한 반응은 다르므로, 두 채널의 상호작용이 복잡함
- TRPV1: 에스트로겐 → 발현 증가, 감각 → 통증/기침 민감도 ↑ (pro-nociceptive)
- P2X3: 에스트로겐 → 발현 억제, 기능 억제 → 통증 전달 ↓ (anti-nociceptive)
- 폐경 후 여성에서는 에스트로겐 감소 → TRPV1 과민 + P2X3 억제 신호 소실 → 통증·기침 hypersensitivity 증가.
- 에스트로겐은 TRPV1은 올려서(↑ hypersensitivity), P2X3는 눌러서(↓ sensitivity) 통증과 기침 민감도를 조절합니다.
- 폐경 후에는 이 균형이 깨져 TRPV1 과민성이 두드러지면서 여성에서 만성기침·통증 질환이 더 흔해질수 있음

**Sex Differences in Cough
Sensitivity: A Central Neural
Perspective**

A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response

Morice et al. *Eur Respir J* 2014; 44: 1149–1155

- 참여 센터: 전 세계 11개국, 11개 전문 기침 클리닉 (유럽, 북미, 아시아 포함).
- 건강한 지원자 20명 (남녀 각 10명)을 대상으로 캡사이신 흡입 기침 유발검사 및 fMRI 뇌기능 영상 검사 시행



Maximum tolerable capsaicin dose

여성의 최대 내약 농도는 남성의 약 1/3 수준 (2.2 μM vs 7.2 μM, p<0.01)

캡사이신 흡입 시 활성화되는 뇌 영역

primary somatosensory cortex, SM1에서 활성화
central sulcus 아래 부분

남녀 모두에서 SM1이 활성화됨.

여성에서 좌·우 반구 모두 반응 크기 parameter estimate 가 유의하게 큼

Proposed mechanisms for female predominance in chronic cough

Female predominance in chronic cough
= Multi-level interaction
(Hormonal + Peripheral + Central)



- Somatosensory cortex hyperactivation (fMRI evidence)
- Enhanced central sensitization in women

Central neural circuits

Hormonal factors



- Estrogen → TRPV1/TRPA1 sensitization ↑
- Progesterone → Laryngeal edema / venous dilatation → RARs activation
- Menopause → Loss of inhibitory modulation



peripheral pathways

- TRPV1 / TRPA1 upregulation
- P2X3 hypersensitivity (ATP-gated)
- Airway inflammation → mast cells, eosinophils, bradykinin → receptor sensitization

Summary

- 만성기침은 전 세계적으로 흔하며, 특히 중년 이후 여성에서 우세함
- 호르몬 변화, 기도 감각수용체(TRPV1, TRPA1, P2X3), 중추신경 감각과 연관
- 성별 차이를 고려한 맞춤형 진단과 치료 전략이 필요함

