

原 著

かぜ症候群後咳嗽に対する麦門冬湯，オキサトミド，デキストロメトルファンの併用療法 予備的検討

藤森 勝也¹⁾ 嶋津 芳典¹⁾ 鈴木 栄一²⁾ 荒川 正昭²⁾

要旨：かぜ症候群後持続性咳嗽に，H1 受容体拮抗薬のオキサトミド (O) と臭化水素酸デキストロメトルファン (D) の併用療法が有効であること，さらに C 線維に抑制的に作用するとされる麦門冬湯 (B) が有効な症例もあることを報告してきた。今回 B+O+D の 3 剤併用療法の効果と副作用を検討した。かぜ様症状後 3 週間以上持続する咳嗽のある患者で，胸部単純 X 線写真・呼吸機能検査が正常である症例をまず選択した。治療前に，咳嗽関連の血液学的所見 (末梢白血球・好酸球数，CRP，血清 IgE 値，肺炎マイコプラズマ抗体価，寒冷凝集素価) が正常か否かを検索した。B+O+D で 1 週間治療をし，咳嗽抑制効果は咳日記で連日評価した。36 例仮登録したが，血液学的所見に異常のない本登録は，18 例であった。咳点数は， 5.1 ± 2.4 点より 1.2 ± 1.9 点に有意に低下し，咳嗽消失率は 50% であった。副作用は，2 例で軽度の眠気を認めた。3 剤併用療法は，副作用も少なく，有効な治療法になる可能性がある。

キーワード：麦門冬湯，持続性咳嗽，臭化水素酸デキストロメトルファン，オキサトミド，かぜ症候群後咳嗽

Bakumondo-to, persistent cough, dextromethorphan, oxatomide, postinfectious cough

緒 言

咳嗽は，気道収縮と無関係に起こることはわかってきた¹⁾が，咳嗽反射のメカニズムの詳細は未だ十分に解明されていない。临床上，慢性咳嗽は，重要である。慢性咳嗽へのアプローチ法としては，そこに潜む原因を明らかにして，その原因に適合した治療方法を行うことが成功の鍵である²⁾⁻⁴⁾。ただ漫然と中枢性鎮咳薬を使用することは，さけるべきである。

私達は，関連病院において，胸部単純 X 線写真で異常所見がなく，3 週間以上続く慢性乾性咳嗽を示す 43 例の原因を検討した⁵⁾。その結果 22 例，51% にかぜ症候群後持続性咳嗽 (postinfectious persistent cough, PIPC) を認めた。慢性咳嗽の原因として多い PIPC の治療方法を検討する必要があると考えた。そして，この咳嗽に対する治療方法として，中枢性非麻薬性鎮咳薬単独のみでなく，H1 受容体拮抗薬を併用する方法が，有意に咳嗽抑制効果があることを報告してきた⁶⁾。さらに，咳嗽の receptors の一つとして知られている C 線維と関連して鎮咳効果を発揮するとされる麦門冬湯が有効な症例があることを報告してきた⁷⁾。今回，PIPC に対して，

中枢性非麻薬性鎮咳薬の臭化水素酸デキストロメトルファン，H1 受容体拮抗薬のオキサトミド，麦門冬湯の 3 剤併用療法の鎮咳効果と副作用を検討し，この治療が PIPC の標準的治療方法となり得るか否かの予備的検討を行ったので報告する。

対象および方法

かぜ症候群後持続性咳嗽の定義^{7,8)}：

Irwin ら^{2,8)}や Poe ら⁴⁾の報告を参考にして，私達は，PIPC を次のように定義した。すなわち，1) 風邪様症状 鼻汁，くしゃみ，鼻閉，発熱，流涙，咽頭痛，嘔声，咳嗽一の後に続く咳嗽 (主として乾性咳嗽)，2) この咳嗽が 3 週間以上持続する，3) 咳嗽の原因となる慢性呼吸器疾患の既往がない，4) アレルギー性鼻炎，気管支喘息，慢性副鼻腔炎，慢性閉塞性肺疾患，肺炎は除外する，5) 胸部単純 X 線写真に異常所見がない，の 5 点とした。

対象：

1996 年 4 月より 12 月まで，新潟県立新発田病院内科外来を，3 週間以上持続する慢性咳嗽を主訴に受診した患者群の中で，PIPC の定義 1)~5) を満たし，さらに，定義 6) 末梢白血球数，末梢血好酸球数，CRP，肺炎マイコプラズマ抗体価，寒冷凝集素価，血清 IgE 値が正常範囲にある症例を対象とした。

プロトコール：

〒957 0052 新潟県新発田市大手町 4 5 48

¹⁾新潟県立新発田病院内科

²⁾新潟大学第 2 内科

(受付日平成 9 年 7 月 31 日)

非喫煙者で、ACE 阻害薬を内服しておらず、鼻・副鼻腔疾患や慢性呼吸器疾患の既往がないことを、問診で確認した。さらに身体所見では、後鼻漏がなく、胸部聴診に異常がないことを確認した。次に、胸部単純 X 線および呼吸機能検査を実施し、異常所見のないことを確認した。加えて、来院当日に、定義 6) (末梢血白血球数、末梢血好酸球数、CRP、肺炎マイコプラズマ抗体価、寒冷凝集素価、血清 IgE 値が正常範囲にあること) を満足するか否か検討するため、血液検査を行った。さらに、咳日記記載が可能な症例を仮登録した。仮登録例に対して、臭化水素酸デキストロメトルファン 60 mg/日、オキサトミド 60 mg/日、麦門冬湯 9 g/日の 3 剤併用療法で治療を行った。定義 6) を満足した症例を本登録として、咳日記を用いて 1 週間、咳嗽抑制効果と副作用を検討した。

咳嗽の程度の評価方法 (咳日記) :

咳嗽の程度 (頻度と強度) は、0 点 ; なし、1 点 ; 軽い、2 点 ; 強い、3 点 ; 非常に強い、の 4 段階に分けた。また、1 日を朝 昼 (6:00 A.M. - 2:00 P.M.), 昼夜 (2:00 P.M. - 10:00 P.M.), 就寝中 (10:00 P.M. - 6:00 A.M.) の 3 つの時間帯に分け、それぞれの時間帯における咳嗽の程度を患者自身が評価し、記録した。すなわち、咳嗽の程度は、0~9 点までに分布した。そして、治療前日、当日 (1 日目)、2・3・4・5・6・7 日目の咳点数を、比較検討した。

副作用の評価 :

服用 1 週間後の診察時に、副作用について問診し、その程度を、なし、軽度、中等度、重度の 4 段階で記録した。

Table 1 Characteristics of subjects

N = 18	Median	Range
Age (years)	43.5	22 - 81
Sex (M : F)	2 : 16	
Cough duration (weeks)	3	3 - 11
Peripheral blood		
WBC (/μl)	6,400	3,400 - 8,400
Eosinophil (/μl)	126	32 - 314
IgE (U/mL)	31	2 - 206
CRP (mg/dl)	0.01	0.00 - 0.29
CHA (mg/dl)	16	4 - 32
%VC (%)	110	88 - 135
FEV ₁ % (%)	82.8	76.9 - 89.1

統計学的処理 :

統計学的有意差の検定には、Wilcoxon 検定、スピアマンの順位相関係数を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。咳点数の表示は、平均 ± 標準偏差で示した。

結 果

合計 36 例を仮登録した。男 9 例、女 27 例、年齢中央値は 45 歳であった。36 例中、咳日記を記載しなかった症例が 1 例あった。他の 35 例は咳日記の記載漏れはなかった。

定義 6) の末梢血白血球数、末梢血好酸球数、CRP、肺炎マイコプラズマ抗体価、寒冷凝集素価、血清 IgE 値が正常範囲にあった症例は、18 例であった。18 例の臨床背景因子を Table 1 に示した。男 2 例、女 16 例、年齢中央値は 43.5 歳であった。咳嗽持続期間の中央値は、3 週であった。

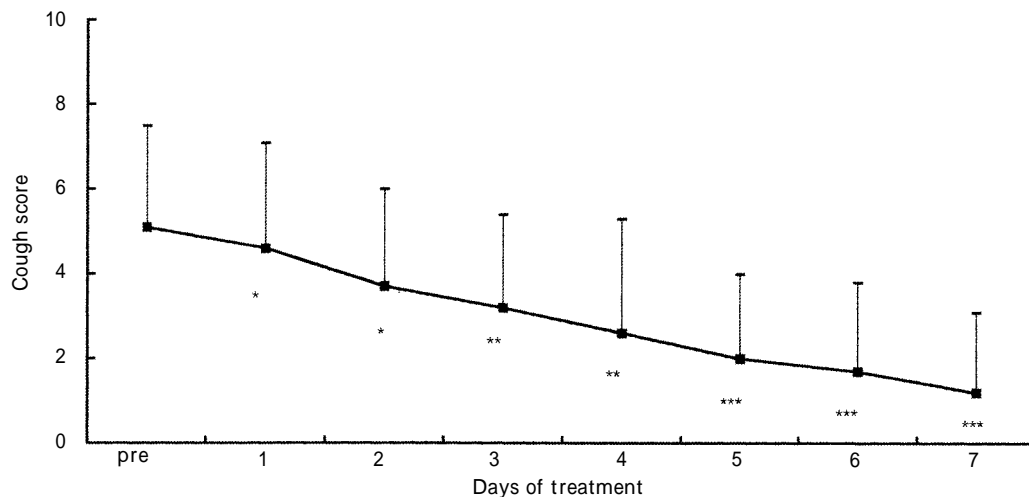


Fig. 1 Cough scores (means ± SD) before and after treatment in patients who met the diagnostic criteria. Cough scores decreased significantly after the start of treatment with the three drugs(dextromethorphan plus oxatamide plus Bakumondo-to). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$

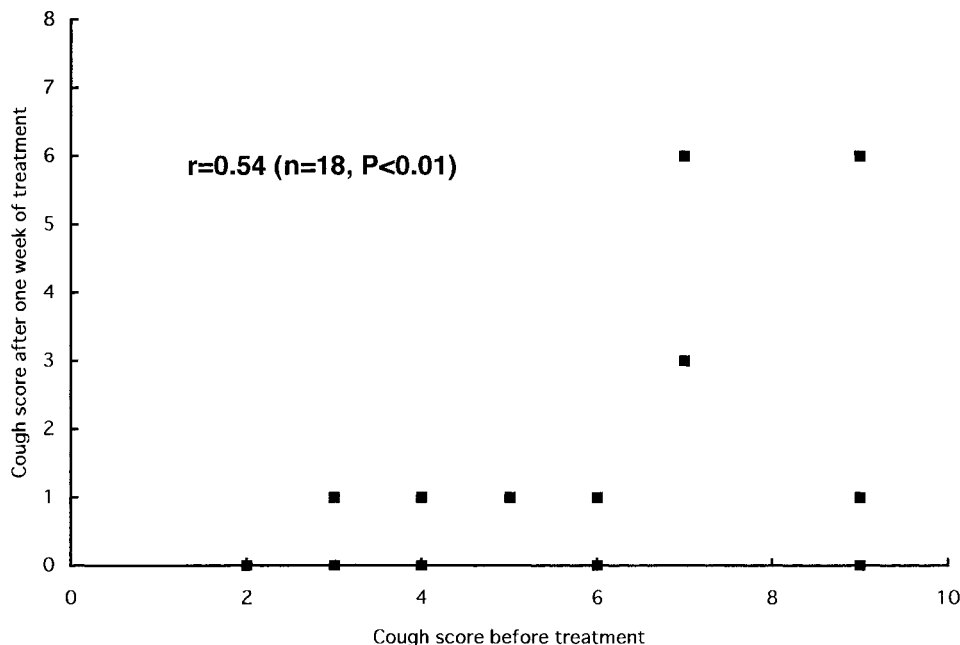


Fig. 2 Cough scores before and after treatment with the three drugs. Cough scores before treatment correlated significantly with those after treatment ($n=18$, $r=0.54$, $p<0.01$).

1週間後の咳嗽消失(咳点数0点)率は9/18例, 50%であった。咳点数の経過を Fig. 1 に示した。治療前日の 5.1 ± 2.4 (範囲; 2-9)点より, 7日目には 1.2 ± 1.9 (範囲; 0-6)点に有意に低下した。また, 全例咳点数は減少したが, 咳点数の高い症例ほど, 3剤による治療1週間後の咳点数は高かった($r=0.54$, $p<0.01$, Fig. 2)。副作用は, 2例で軽度の眠気を認めた。

考 案

PIPC に対して, 臭化水素酸デキストロメトルファン, オキサトミド, 麦門冬湯の3剤併用による1週間の治療方法は, 有意に咳点数を減少させ, 咳嗽消失率は50%で, 重大な副作用はなかった。

私達は先の検討の中で, 22例のPIPC(定義1)6)を満たす)を対象に, 臭化水素酸デキストロメトルファン単独群($n=9$)とこれにオキサトミドを加えた併用群($n=11$)の1週間後の咳嗽抑制効果は無作為化オープン比較試験で検討した⁶⁾。デキストロメトルファン単独群の咳嗽消失率0%, 軽快率11%, 併用群の咳嗽消失率18%, 軽快率64%で, 併用群で有意に咳嗽軽快率が高かった。今回, さらに麦門冬湯を加えた3剤併用療法の結果は, 対象患者群の背景因子の相違などがあり, 単純に比較できないが, 咳嗽消失率を50%まで上昇させ, より有用である可能性が示された。また, 軽度の眠気を認めただのみで, 重大な副作用はなかった。

生体内在性咳嗽誘発物質としては, これまでヒスタミ

ン, プロスタグランジン $E_2 \cdot F_2\alpha$ などが知られている⁹⁾。また蒸留水吸入誘発咳嗽に対して, H1受容体拮抗薬は咳嗽抑制効果が報告されている¹⁰⁾。Pratterら¹¹⁾は, 慢性咳嗽に対するアルゴリズムを作成したが, その中で, 慢性咳嗽には, まずH1受容体拮抗薬を使用することを勧めている。欧米では, H1受容体拮抗薬は, 鎮咳作用があると認識されている²⁾⁻⁴⁾¹¹⁾。また, 麦門冬湯は, 原典が「金匱要略」にある漢方薬である。飲みやすく, 胃腸障害が少なく, 副作用が少ない¹²⁾。宮田ら¹³⁾は, 麦門冬湯は, 咳嗽中枢の抑制でなく, 末梢性の機序(主にC線維に關与)により, 鎮咳効果を発揮することを報告している。中枢性鎮咳薬のみならず, 末梢性鎮咳薬と考えられる麦門冬湯やH1受容体拮抗薬を併用する方法は, 理論的にも有用である可能性が高いと考える。

最終的に登録された18例は, 全例でアレルギー疾患の既往がなく, 末梢血好酸球数および血清IgE値ともに正常であった。また一部の症例では, 喀痰検査($n=3$ 例)で異常な好酸球増加を認めず, 咳嗽軽快後に行った気道過敏性検査($n=4$ 例)にも異常所見を認めなかった。また本検討終了後11カ月を経過した時点で, 全例において慢性咳嗽の再発を認めていない。従って登録された18例の中に, 咳型喘息¹⁴⁾や eosinophilic bronchitis without asthma¹⁵⁾などのアレルギー性気道疾患が含まれる可能性はまったく否定できないかもしれないが, 可能性は低いと考える。

今回の検討では, 治療前の咳点数と, 3剤併用による

治療1週間後の咳点数との間には、正の相関関係が認められた。すなわち、治療前の咳点数の高い症例ほど、治療1週間後の咳点数が高く、咳が治りにくいという結果であった。この成績を正確に解釈することは難しいが、気道における咳嗽誘発物質が多いほど、咳嗽の程度が強いと考えれば、咳嗽が強い症例ほど、気道内の咳嗽誘発物質が多く、咳嗽が治りにくいと推論できるかもしれない。また、咳日記を用いた咳嗽評価方法であるため、同じ程度の咳嗽でも、それをより強く表現する人がいるとの解釈も成り立つかもしれない。

治療薬の効果をみるためには、二重盲検比較試験が必要である。今回の検討は、比較試験の前段階の情報(有効性と副作用)を得るため行った。今回の結果から、PIPCの治療方法確立のため、多施設共同研究による、麦門冬湯の有無による比較試験(D+O vs. D+O+B)を実施する価値があると考えられる。また比較試験実施の際には、今回の検討より得られた、治療前の咳点数が高い症例ほど、治療1週間後の咳点数が高かったことや、以前の検討⁸⁾で得られた、治療開始までの咳嗽持続期間と咳嗽軽快までの期間が正の相関関係があることを考慮して、行う必要がある。

なお、本論文の要旨は、第37回日本呼吸器学会総会(1997年4月12日、横浜)において報告した。

文 献

- 1) Karlsson J-A, Sant'Ambrogio G, Widdicombe J: Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1988;65:1007-1023.
- 2) Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR: Chronic postinfectious cough in the adult; the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:413-417.
- 3) 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* 1990;141:640-647.
- 4) Poe RH, Harder RV, Israel RH, et al: Chronic persistent cough; experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989;95:723-728.
- 5) Fujimori K, Suzuki E, Arakawa M: Clinical features of Japanese patients with chronic cough induced by gastroesophageal reflux. *Allergology International* 1997;46:51-56.
- 6) 藤森勝也, 鈴木栄一, 荒川正昭: かぜ症候群後慢性咳嗽に対するヒスタミン(H1)受容体拮抗薬, オキサトミドの効果. *アレルギー* 1998;47:48-53.
- 7) 藤森勝也, 桜井金三, 吉住 昭: 通常の鎮咳薬で改善せず, 麦門冬湯が有効であった postinfectious chronic cough の一例. *アレルギー* 1995;44:1418-1421.
- 8) 藤森勝也, 鈴木栄一, 荒川正昭: かぜ症候群後慢性咳嗽の臨床像. *アレルギー* 1997;46:420-425.
- 9) Widdicombe JG: Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995;8:1193-1202.
- 10) Tanaka S, Hirata K, Kurihara N, et al: Effect of loratadine, an H1 antihistamine, on induced cough in non-asthmatic patients with chronic cough. *Thorax* 1996;51:810-814.
- 11) Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al: An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993;119:977-983.
- 12) 春山克郎: 麦門冬湯. 日本漢方医学研究所編. 漢方医学. 旭洋社, 東京, 1990:334-335.
- 13) 宮田 健, 淵上淳一, 甲斐広文, 他: 気道炎症時の咳刺激受容機構と麦門冬湯および麦門冬抽出ステロイドサポニンの作用. *炎症* 1993;13:435-443.
- 14) Corrao WM, Braman SS, Irwin RS: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;330:633-637.
- 15) Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH: Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-1348.

Abstract

A Pilot Phase II Study of Combination Therapy with Oxatomide, an Antihistamine,
Plus Dextromethorphan and Bakumondo-to, an Herbal Drug,
in Patients with Postinfectious Persistent Cough

Katsuya Fujimori¹⁾, Yoshinori Shimatsu¹⁾, Eiichi Suzuki²⁾ and Masaaki Arakawa²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Shibata Hospital

²⁾Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine

Previously, we reported the effectiveness of treatment with oxatomide (O), an antihistamine, plus dextromethorphan (D), and that of Bakumondo-to (B), an herbal drug that inhibits the activation of C-fibers, in patients with persistent coughing after upper-airway infection. In this study, we evaluated the efficacy and side effects of combination therapy (O+D+B) in patients with postinfectious persistent cough.

Patients who had been coughing for more than three weeks and had a history of upper-airway infection took part in the study. None had any history of nasal disease, gastroesophageal reflux, bronchial asthma, or other chronic pulmonary disease. All patients were non-smokers, and none used angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. All had normal chest roentgenograms and normal pulmonary function. The following hematological data were obtained before treatment : peripheral eosinophil counts, CRP levels, serum IgE concentrations, and titers of cold agglutinins and antibodies to *Mycoplasma pneumoniae*. The effects of one week of treatment with O+D+B on the severity of coughing, as estimated with a cough diary, were examined. Thirty-six patients entered the study, but only 18 with normal hematological findings who satisfied the study criteria were eligible for efficacy and side-effect analyses. Cough scores decreased significantly from 5.1 ± 2.4 (range, 2-9) to 1.2 ± 1.9 (range, 0-6), and the rate of cough disappearance was 50%. Two patients reported slight drowsiness.

Therapy with O+D+B reduced perception of coughing as estimated with a cough diary. These results suggest that this therapy (O+D+B) may be useful in patients with postinfectious persistent cough.