

急性咳嗽を主訴とする小児の上気道炎患者への チペピジンヒベンズ酸塩の効果

西村 龍夫^{1,5)} 絹巻 宏^{2,5)} 保坂 泰介^{3,5)} 宮田 章子⁴⁾

1) にしむら小児科 2) 絹巻小児科クリニック 3) 保坂小児クリニック
4) さいわいこどもクリニック 5) 近畿外来小児科学研究グループ

・要旨・

【目的】 急性咳嗽を主訴とする小児の上気道炎患者に対するチペピジンヒベンズ酸塩の効果を検証する。

【方法】 2018年5月から2018年8月までの4か月間、14か所の小児科診療所を受診した1歳から就学前までの、急性咳嗽を主訴とする上気道炎症状の患者を調査対象とした。対象となる症例が受診すると、母親からの聞き取りで、咳嗽の強さと食欲不振、夜間睡眠、遊びの状態を記録した。その後、乱数表を使用し、カルボシステイン 30 mg/kg/day のみを投与した群と、それに加えてチペピジンヒベンズ酸塩 2 mg/kg/day を投与した群に分けた。2日後に母親に電話連絡し、その時点での咳嗽の強さと食欲不振、夜間睡眠、遊びの状態と、2日間の経過で咳嗽症状が〔良くなった・変わらない・悪くなった〕のいずれであったか、聞き取り調査を行った。

【結果】 266例の調査を行い、連絡が付かなかった例、服薬できなかった例を除く252例を解析の対象とした。126例がカルボシステインのみ投与群、126例がチペピジンヒベンズ酸塩併用群であった。経過調査時には、いずれの群も全ての臨床症状は改善していたが、チペピジンヒベンズ酸塩併用群は咳嗽が良くなったという回答が少なく ($p < 0.01$)、咳嗽の強さの改善も悪かった ($p < 0.01$)。

【結論】 小児の急性咳嗽患者に対し、カルボシステインに加えチペピジンヒベンズ酸塩を投与すると、症状を遷延させる可能性がある。

Key Words : 小児, 急性咳嗽, 上気道炎, チペピジンヒベンズ酸塩, 鎮咳薬

はじめに

咳嗽は、発熱に次いでプライマリ・ケアの小児科外来を受診することの多い臨床症状である。季節に関係なく外来患者の30%前後が咳嗽を伴って受診しており、6歳未満児が70%を占めている¹⁾。咳嗽はその持続期間によって原因が異なるため、小児の咳嗽診療ガイドラインでは3週未満を急性咳嗽、3

週以上8週未満を遷延性咳嗽、8週以上を慢性咳嗽と区別している²⁾。日常診療で咳嗽を主訴に受診する患者の多くは急性咳嗽であり³⁾、その原因の多くは鼻炎・鼻咽頭炎などのウイルス性上気道感染症であり、いわゆる普通感冒である。

チペピジンヒベンズ酸塩は、日本国内で開発された非麻薬性の中枢性鎮咳薬であり、1959年に成人用の錠剤と散剤の製造販売が承認された。その後、

Original Article : Effect of Tipepidine Hibenzate on Acute Cough with Upper Respiratory Tract Infection in Children
Tatsuo Nishimura, et al

著者連絡先: 西村龍夫 (にしむら小児科)

〒582-0021 大阪府柏原市国分本町3-9-3

受付日: 2019年2月12日 受理日: 2019年4月27日

1960年にシロップ、1965年にドライシロップの製造が承認となり、現在まで小児に対して広く使用されてきた。しかし、その薬効は、鎮咳作用はイヌ、気管支腺分泌の亢進作用はウサギ、気道粘膜線毛上皮運動の亢進作用はハトを用いた動物実験を根拠とするもので⁴⁾、ヒトでのコントロールスタディは未だない。チペピジンヒベンズ酸塩は国内でのみ使用されている薬剤であり、海外からのデータを期待することはできない。

そこで、今回、プライマリ・ケアを受診した急性咳嗽を主症状とする小児の上気道炎患者に対し、チペピジンヒベンズ酸塩の投与がどのように経過に影響しているのか、前向きなコントロールスタディを行った。

対象と方法

近畿外来小児科学研究グループ (KAPSG) と日

表 1 参加施設

施設名称	担当医
あおき小児科	青木才一志
絹巻小児科クリニック	絹巻 宏
さいわいこどもクリニック	宮田 章子・木実谷 貴久
杉村こどもクリニック	杉村 徹
すくすくこどもクリニック	西原 信
高屋こども診療所	高屋和志
つちだ小児科	土田晋也
とみもと小児科クリニック	富本和彦
にしむら小児科	西村龍夫
はちわかこどもクリニック	八若博司
ふじおか小児科	藤岡雅司
ふるかわ医院	古川 裕
保坂小児クリニック	保坂泰介
ゆたかこどもクリニック	中村 豊

本外来小児科学会の調査研究方法検討会の調査依頼で参加表明した14の小児科診療所において、15名の小児科専門医による多施設共同の前方視的調査を

「咳を主症状とする上気道炎患者への咳止めの薬 (アスベリン) の効果に関する研究」について調査へのご協力をお願い

現在、小児科や耳鼻科で咳止めとして使われることの多いアスベリン (一般名: チペピジンヒベンズ酸塩) ですが、お子さんに投与した場合、薬がなかったとき (自然経過) に比べて早く咳が止まるのかどうかは分かっていません。そこで、咳をするお子さんに対してより良い診療を行うことを目的に、アスベリンの効果調べるための臨床研究を行うことになりました。ご協力をよろしくお願いいたします。

調査の概要

◆対象: 1歳から就学前までの咳症状で受診されたお子さんが調査の対象となります。なお、既にお薬を服用していたり、診察して抗生物質 (抗菌薬) が必要だと判断されたお子さん、診察の結果、仮性クレープや気管支喘息と診断されたお子さんは対象外となります。

◆方法: あらかじめ簡単な問診をさせて頂き、お子さんにはカルボシステイン (痰を切る薬) もしくは、カルボシステインとアスベリン (咳止め) のいずれかを処方させて頂きます。明後日に電話で経過をお聞きます。経過が思わしくなければ、それまで待たずに受診して下さい。

◆説明事項

- ・この調査は任意で、ご協力の有無により診療内容が変わることはありません。ご協力を頂けない場合も、お子さんの症状に合わせて最善と思われる治療を行います。
- ・はっきりしないことや答えたくない項目に関しては無回答でかまいません。
- ・集められたデータは事務局で解析し、その他の専門家と検討します。結果をお母さん方にご報告することはいたしません。私たちがより良い小児医療を提供するための資料として、学会などで報告します。
- ・今回の調査で個人情報漏れしたり、回答の内容が他の目的に利用されることはありません。

ご協力いただける方は、以下の「承諾する」に○をつけて、ご署名のうえ、問診にご回答ください、よろしくお願い申し上げます。

(承諾する・承諾しない) ご署名: _____ :

実施責任者 (医師の名前): _____ :

図 1 説明文と同意書

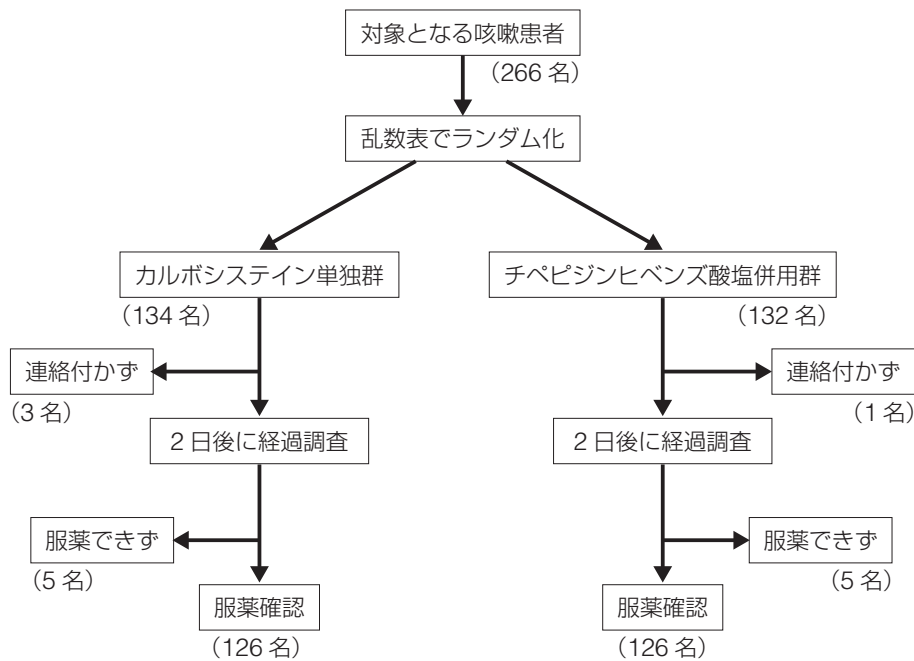


図2 解析対象となった患者のフローチャート

行った。参加施設と担当医を表1に示す。

2018年5月から2018年8月までの4か月間、担当医の外来を受診した1歳から就学前までの咳嗽を主症状とする上気道炎患者で、発症後1週間以内に母親に連れられて来院した症例を対象にした。発熱や鼻汁の有無は問わないが、明らかな基礎疾患がある児、既に投薬を受けている児、抗菌薬の投与が必要と判断される児、受診時に明らかな呼吸困難や喘鳴がある児、以前に気管支喘息と診断されている児は対象外とした。

対象症例が受診した場合、図1に示す文書で調査の概要を示した上で同意を確認し、第3者が個人を特定できない形で、あらかじめ配布した調査票に年齢、性別、集団生活と同胞の有無、両親の喫煙の有無、発症日を0病日とした受診までの経過日数と、来院時体温、鼻汁の有無を記録した。咳嗽の強さは、母親に5段階で評価してもらい、前後での変化をみるためにスコア化した(非常に強い:5, かなり強い:4, 中等度:3, やや弱い:2, 弱い:1)。さらに、全身状態の評価として、食欲不振・遊び・夜間睡眠に関しては3段階で評価し、2, 1, 0とスコア化を行った。

登録した症例は、乱数表を使用して、カルボシステイン 30 mg/kg/day 投与群 (以下、カルボシステ

イン単独群) と、それに加えてチペピジンヒベンズ酸塩 2 mg/kg/day を投与した群 (以下、チペピジンヒベンズ酸塩併用群) の2群にランダムに分けた。通常の診療行為の中での調査のため盲検化は行わず、全施設でそれぞれ薬剤情報を渡し、母親がいずれの投与群かを知り、その薬理作用を理解できるようにした。

初診から2日後に、母親へ電話連絡を行い、薬が飲めたかどうかの確認を行った上で、咳嗽症状の変化について、[良くなった, 変わらない, 悪くなった]の3段階での聞き取り調査を行った。また、その時点での咳嗽の強さと食欲不振・遊び・夜間睡眠の評価を、登録時と同じ質問形式で再度聞き取り調査した。咳嗽の強さに関しては、個々の症例における薬剤投与前後のスコアの変化 (以下、スコア改善度) を算定した。

調査は1施設当たり20例 (カルボシステイン単独群10例, チペピジンヒベンズ酸塩併用群10例) とし、調査期間中に20例に達しなかった場合はその時点での集計とした。

調査終了後、各参加施設から郵送にて調査票を回収し、データベースソフトに入力してデータシートを作り、Statcelバージョン4を用いて解析を行った。2群の基礎データの差の検定にはt検定とカイ

表 2 初診時の基礎データと症状

変数	カルボシステイン 単独群 (n=126)	チペピジンヒベンズ 酸塩併用群 (n=126)	P value
年齢 (歳)	2.40±1.33	2.48±1.40	.646
性別 / 男児	51.6%	49.6%	.751
集団生活 / 有り	81.0%	78.6%	.638
同胞 / 有り	66.1%	65.3%	.894
父親の喫煙 / 有り	32.0%	29.3%	.641
母親の喫煙 / 有り	3.2%	7.3%	.146
体温 (℃)	37.2±0.81	37.2±0.72	.635
経過日数 (日)	1.98±1.50	2.30±1.79	.120
咳嗽の強さ			.385
5: 非常に強い	4.8%	4.8%	
4: かなり強い	25.4%	19.8%	
3: 中等度	49.9%	48.4%	
2: やや弱い	16.7%	22.2%	
1: 弱い	3.2%	4.8%	
食欲不振			.915
2: 普段の半分以下	17.5%	12.7%	
1: 普段より少し落ちている	24.6%	31.0%	
0: 普段と変わらない	57.9%	56.3%	
遊び			.970
2: ほとんど遊べない	2.4%	1.6%	
1: 普段より少ない	24.6%	25.4%	
0: 普段と変わらない	73.0%	73.0%	
夜間睡眠			.046
2: 咳で何度も起きる	10.3%	13.5%	
1: 普段より起きる	45.2%	54.8%	
0: 普段と変わらない	44.4%	31.7%	

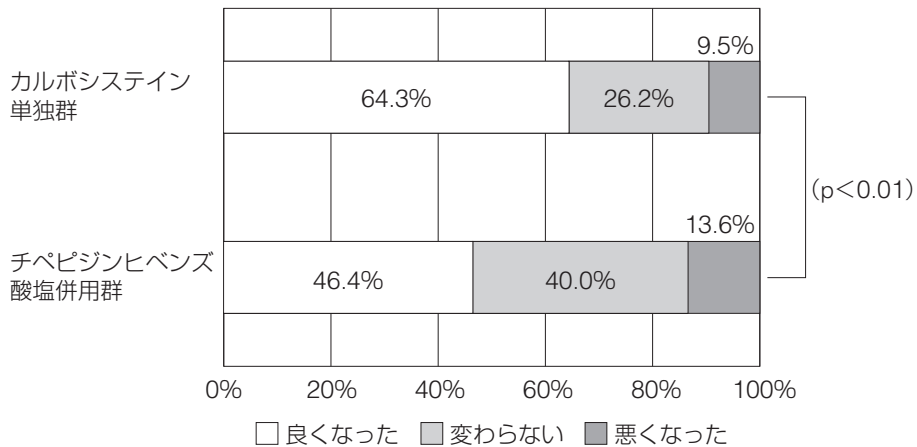


図 3 2日後の経過調査時の咳嗽症状の変化

チペピジンヒベンズ酸塩併用群は、良くなったという回答が少なく、変わらない、悪くなったという回答が多かった。

二乗検定を、咳嗽症状の変化、スコア改善度の解析にはマン・ホイットニ検定を用いた。

承認を得た上で行った (承認番号 2017-4)。
なお、調査は日本外来小児科学会の倫理委員会の

表 3 両群の症状の変化

症状	カルボシステイン単独群 (n=126)			チペピジンヒベンズ酸塩併用群 (n=126)		
	初診時	経過調査時	スコア改善度 median [Q1-Q3]	初診時	経過調査時	スコア改善度 median [Q1-Q3]
咳嗽の強さ 5: 非常に強い 4: かなり強い 3: 中等度 2: やや弱い 1: 弱い	4.8%	3.3%	1 [0-2]	4.8%	2.4%	0 [0-1]
4: かなり強い	25.4%	13.9%		19.8%	13.5%	
3: 中等度	49.9%	21.3%		48.4%	37.3%	
2: やや弱い	16.7%	28.7%		22.2%	25.4%	
1: 弱い	3.2%	32.8%		4.8%	21.4%	
食欲不振 2: 普段の半分以下 1: 普段より少し落ちている 0: 普段と変わらない	17.5%	4.8%	0 [0-1]	12.7%	5.6%	0 [0-1]
1: 普段より少し落ちている	24.6%	22.2%		31.0%	20.6%	
0: 普段と変わらない	57.9%	73.0%		56.3%	73.8%	
遊び 2: ほとんど遊べない 1: 普段より少ない 0: 普段と変わらない	2.4%	2.4%	0 [0-0]	1.6%	3.8%	0 [0-0]
1: 普段より少ない	24.6%	12.2%		25.4%	15.1%	
0: 普段と変わらない	73.0%	85.4%		73.0%	81.1%	
夜間睡眠 2: 咳で何度も起きる 1: 普段より起きる 0: 普段と変わらない	10.3%	4.8%	0 [0-1]	13.5%	8.7%	0 [0-1]
1: 普段より起きる	45.2%	23.0%		54.8%	23.0%	
0: 普段と変わらない	44.4%	72.2%		31.7%	68.3%	

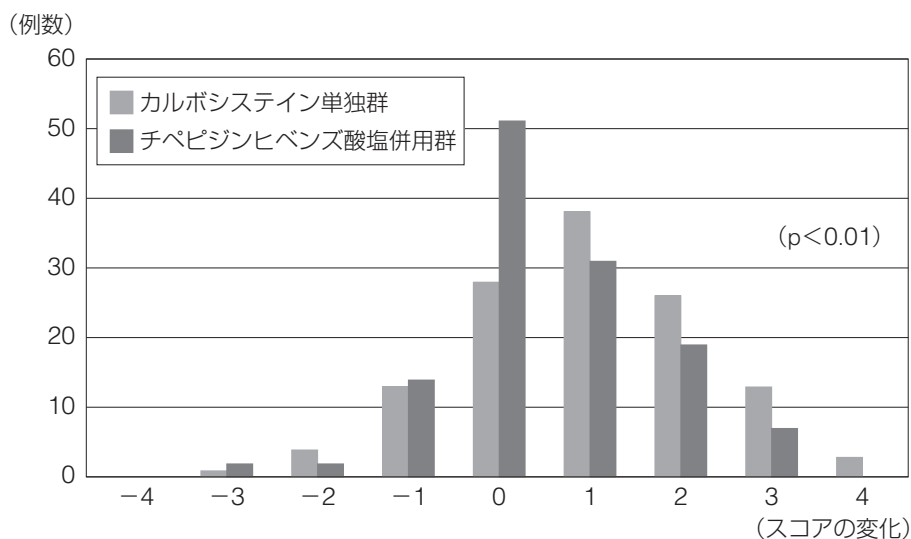


図 4 2日後の咳嗽の強さ改善度

チペピジンヒベンズ酸塩併用群は咳嗽のスコア改善度がカルボシステイン単独群に比較して有意に低かった ($p < 0.01$)。

結果

14施設から266例の調査票を回収した。そのうち4例は連絡がつかず経過調査ができなかったため、また10例は服薬ができなかったと回答したため除外し、最終的に252例を解析の対象とした。カ

ルボシステイン単独群が126例、チペピジンヒベンズ酸塩併用群が126例であった(図2)。

表2に、両群の初診時の基礎データと症状を示す。両群の間に、年齢、性別、集団生活、同胞、両親の喫煙の有無、体温、発症からの経過日数と初診時の咳嗽の強さ、食欲不振、遊びには差がなかった。

夜間睡眠のみ、チペピジンヒベンズ酸併用群でより阻害されていた ($p=0.046$)。

2日後の経過調査時の咳嗽症状の変化に対する母親の回答を図3に示す。カルボシステイン単独群では「良くなった」という回答は64.3%、「変わらない」が26.2%、「悪くなった」は9.5%であった。一方、チペピジンヒベンズ酸塩併用群ではそれぞれ46.4%、40.0%、13.6%であり、咳嗽症状は有意に改善しなかった ($p<0.01$)。

表3に、両群の登録時と経過調査時の咳嗽の強さ、食欲、遊び、夜間睡眠を示す。いずれの症状も2日後の経過観察時には両群ともに改善がみられた。カルボシステイン単独群における咳嗽のスコア改善度は中央値が1、第1四分位数 (Q1) は0、第3四分位数 (Q3) が2であったのに対し、チペピジンヒベンズ酸塩併用群では、中央値、Q1、Q3はそれぞれ0、0、1であった。

図4に、咳嗽の強さの改善度のヒストグラムを示す。チペピジンヒベンズ酸塩併用群はカルボシステイン群に比較して有意にスコア改善度が小さかった ($p<0.01$)。食欲、遊び、夜間睡眠に関しては、両群の間にスコア改善度の差はなかった。

なお、266例全てを対象にしたintention to treat解析も併せて行った。咳嗽症状の変化に対する母親の回答では、チペピジンヒベンズ酸塩併用群で有意に咳症状の改善が悪く ($p<0.01$)、咳嗽の強さのスコア改善度も同様の結果であった ($p=0.012$)。

考 案

2013年に井上らは、咳嗽を訴えて外来を受診した小児についての実態調査を行い、咳嗽を主訴とする患者は外来患者の約30%を占め、84%は咳嗽出現1週間以内に受診していたと述べている¹⁾。このように、小児科外来で急性咳嗽に対応することは多い。しかし、急性咳嗽に対し、プライマリ・ケアの場でどのように対応するのか、まだ十分な指針があるとはいえない。これは、国内における急性咳嗽のデータが不足しているのが原因であると思われる。

チペピジンヒベンズ酸塩は非麻薬性鎮咳薬の一種で、合成麻薬性鎮咳薬誘導体である。非麻薬性鎮咳薬は、麻薬性鎮咳薬に比較して一般に鎮咳作用は強くないが、副作用や依存性も少ないと考えられてお

り、日常診療で多用されてきた²⁾。今回、われわれは日常診療で可能な範囲で小児への効果を調べるために、コントロールとして、去痰作用を有するが鎮咳作用を示さないカルボシステインのみを投与した群、介入群としてチペピジンヒベンズ酸塩を同時に投与した群を比較検討した。これは、盲検化こそしていないが、本邦で初の、小児を対象にした中枢性鎮咳薬のコントロールスタディである。

小児の咳嗽を定量的に評価するのは一般に困難であり、保護者の評価に頼らざるを得ない。そのため、調査対象を児の経過をもっとも知るとされる母親に限定し、投与して2日後に母親に咳嗽の経過を評価してもらった。また、初診時に咳嗽の強さを5段階で聞き、投与後に同じ質問をすることで、咳嗽の強さの変化を調べるという方法でもチペピジンヒベンズ酸塩投与の影響を調査した。

結果は、薬効に反して、母親の感じる咳嗽症状の経過、初診時と投与後の咳嗽症状の強さの変化はカルボシステイン単独群が優れており、チペピジンヒベンズ酸塩を併用すると咳嗽症状が改善しないという結果を得た。なお、チペピジンヒベンズ酸塩併用群は夜間睡眠のみ有意に阻害されていたが、本調査は2群がそれぞれどのくらい改善したかの相対評価で行っており、この偏りが大きく結果に影響したことはないと考えている。

チペピジンヒベンズ酸塩は、イヌによる動物実験では、コデインと同等の強力な鎮咳作用を有するとされている^{5,6)}。今回の調査対象になった児の多くはウイルス性上気道炎で、咳嗽のほとんどは増加した分泌物を排除する際の気道粘液輸送の停滞に起因していると考えられる²⁾。乳幼児にチペピジンヒベンズ酸塩を投与した場合、イヌと同様の強力な鎮咳作用があるとすると、分泌物の排出を遅らせることで感染症の自然経過に悪影響を与えた可能性がある。

一方、鎮咳作用をヒトで実験的に証明するのは倫理的な問題が生ずるため、チペピジンヒベンズ酸塩のヒトへの鎮咳作用を証明するのは困難である。チペピジンヒベンズ酸塩の添付文書に記載されているのは、人体への投与後の血中濃度を測定したデータのみであり、鎮咳作用を示すものではない。イヌのような動物には効果があっても、ヒトには実際の鎮

咳作用を有しないかもしれない。鎮咳作用があると考えられていたデキストロメトルファン（メジコン[®]）も、近年の研究では成人への投与で鎮咳作用はほとんど示されず⁷⁾、乳幼児に投与した場合もプラセボと差がないことが示されている⁸⁾。

2014年には筆者を含むグループが、軽症の気道感染症に対し行われているさまざまな投薬がその後の経過にどのように影響しているかを調査するために観察研究を行った⁹⁾。その中で、咳嗽症状がある患児に対しては、68.4%の例で鎮咳薬が投与されていたが、母親の聞き取りからは明確な効果は示されず、かえって咳嗽が遷延することが示された。今回は前向きの調査で、カルボシステインにチペピジンヒベンズ酸塩を併用することがカルボシステイン単独投与よりも咳嗽の改善効果が弱いことが示された。

チペピジンヒベンズ酸塩併用群では、カルボシステイン単独群に比較し、経過調査で「良くなった」と答えた例が64.3%から46.4%へ減少していたが、逆に「変わらない」と答えた例は26.2%から40.0%へと大きく増えている。子どもの咳嗽は保護者がそれを聞く機会と、感じ方に大きく左右される¹⁰⁾。今回の調査は盲検化されたものではないために、母親は鎮咳薬を子どもに飲ませていることを意識することになる。その効果に期待した母親が子どもの咳嗽に過敏になり、「思ったよりも止まらない」と感じることが、結果につながっているのかもしれない。

人体への薬理作用を調査するためのゴールドスタンダードは二重盲検法である。本研究デザインではチペピジンヒベンズ酸塩の真の薬理作用は分からない。しかし、2日後の判定という短期的な評価ではあるが、チペピジンヒベンズ酸塩を投与すると咳嗽の改善が遅れるのは明らかであった。医学中央雑誌やPubmedのデータベースを調べても、これまでチペピジンヒベンズ酸塩の小児における効果が証明されたものはなく、その一方でいくつかの副作用は報告されている^{11, 12)}。上気道炎の咳嗽にカルボシステインを投与する場合、チペピジンヒベンズ酸塩を併用投与すべきではないという結論が得られるだろう。なお、今回の検討においては、カルボシステイン単独投与で2日後に64.3%の児の咳症状が改善していたが、これが急性咳嗽に対して最良の治療かど

うかについては更なる検討が必要である。

小児科医は急性咳嗽に対して、診断名にかかわらず鎮咳薬をはじめさまざまな薬物投与を行ってきた¹⁾。風邪薬と称されることも多い。しかし、多くの薬物は、チペピジンヒベンズ酸塩と同様に小児でのコントロールスタディは行われておらず、薬効は証明されていないことに留意しなければならない。ひとつひとつの投薬が、急性咳嗽の経過にどのように影響を与えているのか、それを改善しているのか、悪化因子になっているのかは今後も調査研究が必要であろう。

小児は成長期に何度も感冒に罹患し、咳嗽が出る。咳嗽は保護者を不安にさせる。保護者はその不安感から今後も医療機関を受診するだろう。われわれの調査では、QOLを落とす全ての症状は2日後に改善していた。もっとも確実に症状を改善しているのは、待つということであった。そこに鎮咳剤を投与することは、「咳は止めるべきだ」という意識を保護者に持たせることになってしまっているのかもしれない。Hayらは、咳嗽でプライマリ・ケアを受診した就学前の小児患者の経過を調べ、受診から10日以内に止まるのは約50%に過ぎず、25日後でも10%の患者は咳嗽が続いていたと述べている¹³⁾。このように、咳嗽症状は改善しても長く続くことが多い。咳嗽を過度に意識することは保護者の心理的なストレスになっている可能性がある。

小児科医に求められるのは、咳嗽という症状を止めるように努力することより、正確な診断を行い、説明により保護者に安心を与えることである。特に上気道炎による急性咳嗽の場合、「咳嗽は体にとり有害ではなく、ウイルスなど気道の病原体や喀痰を体外に排出する有用な生体防御反応であり、この作用により病気を早く治すことができる」と説明することが、保護者のストレス軽減につながると考えられる。軽症の気道感染症へのチペピジンヒベンズ酸塩の投与は、より慎重にすべきであると思われた。

本研究のリミテーションとして、ウイルス検索がなされておらず、上気道感染症の原因の検索が不十分であること、盲検法を用いていないこと、母親へのアンケートにより効果の調査を行ったため、客観的な評価ができていないことがあげられる。また、母親のかかりつけ医への配慮も結果に影響した可能

性がある。チペピジンヒベンズ酸塩の真の薬効を調査するためには、二重盲検法での研究デザインが必要であり、今後の研究を待ちたい。

謝辞 本研究は、日本外来小児科学会の調査研究方法検討会でアドバイスを得て作ったプロトコールによるものであり、日本外来小児科学会員によるグループ研究となっています。診療で忙しい中、調査していただいた先生方の熱意と情熱に深く感謝します。また、調査に協力いただいた保護者の皆様に感謝申し上げます。

この論文の要旨は、第34回近畿外来小児科学研究会（2018年11月23日、高槻市）にて発表した。

日本外来小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者役割 西村が調査計画を立案し、データの収集・解析・論文作成を行った。絹巻が論文の批判的吟味を行い、保坂が修正を行った。宮田は調査計画立案の際に具体的なアドバイスをを行った。

文献

- 1) 井上寿茂, 他. 咳嗽の病態・診断・治療・疫学 咳嗽を主訴に外来受診した小児の実態調査. 日小児呼吸器会誌 2014; 25: 31-36
- 2) 日本小児呼吸器学会. 小児の咳嗽診療ガイドライン初版. 東京: 診断と治療社, 2014
- 3) 井上寿茂, 他. 小児科外来における咳嗽診療の実態調査. 日小誌 2015; 119: 1651-1658
- 4) 日本病院薬剤師会. “アスベリン錠 20/アスベリン散 10%-添付文書”. 医薬品インタビューフォーム. <http://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=2249003B1037> (参照 2018年12月1日)
- 5) 檜垣鴻, 他. 鎮咳剤としてのβ-(1-Methyl piperidine)-di-(2'-thienyl)-methane (AT-327) の薬理作用. 薬学研究 1959; 31: 183-198
- 6) 鈴木省吾, 他. 1-Methyl-3-(di-2-thienylmethylene) piperidine-methane-2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoate (Asverin-H) の鎮咳・去痰作用および一般薬理作用. 基礎と臨床 1973; 7: 3279-3285
- 7) Lee PCL, et al. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. J Pharm Pharmacol 2000; 52: 1137-1142
- 8) Paul IM, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Pediatrics 2004; 114: e85-90
- 9) 西村龍夫, 他. 小児科外来を受診した軽症気道感染症の経過に影響する因子について. 外来小児科 2014; 17: 137-144
- 10) Chang AB, et al. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 260S-283S
- 11) Takai H, et al. A pediatric case of anaphylactic shock induced by tipepidine hibenzate (Asverin). Asia Pac Allergy 2018; 8: e37
- 12) 足立麻友子, 他. 幼児に生じたチペピジンヒベンズ酸塩による固定薬疹の1例. 日小児皮膚科誌 2018; 37: 43-46
- 13) Hay AD, et al. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract 2002; 52: 401-409

● Abstract JAGP 22 : 124 – 132 (2019)

Effect of Tipepidine Hibenzate on Acute Cough with Upper Respiratory Tract Infection in Children

Tatsuo Nishimura^{1, 5)}, Hiroshi Kinumaki^{2, 5)}, Taisuke Hosaka^{3, 5)}, Akiko Miyata⁴⁾

1) Nishimura Pediatric Clinic/Kashiwara City, Osaka Prefecture

2) Kinumaki Children's Clinic/Suita City, Osaka Prefecture

3) Hosaka Kid's Clinic/Hirakata City, Osaka Prefecture

4) Saiwai Kodomo Clinic/Tachikawa City, Tokyo Metropolitan

5) Kinki Ambulatory Pediatrics Study Group (KAPSG)

Objective : To investigate the effects of tipepidine hibenzate on acute cough with upper respiratory tract infection in children.

Methods : Patients from 1 year old to pre-school age with symptoms of upper respiratory infection whose main complaint was coughing were examined. We recorded interviews with the mothers of the patients regarding the strength of cough, appetite, nighttime sleep, and play condition. Using a random number table, they were divided into two groups and administered carbocysteine with or without tipepidine hibenzate. Two days later, the mothers were contacted by telephone and asked about the strength of cough, appetite, nighttime sleep, and play condition, as well as changes in strength of cough (improved/changed/worse) during this period.

Results : We conducted a survey of 266 cases, and analyzed 252 cases with exclusion of those who could not be contacted by telephone or could not take medication. On examination of the course after 2 days, all clinical symptoms were found to have improved in both groups, but the number of "cough improved" responses was lower ($p < 0.01$) and improvement in the strength of cough was worse ($p < 0.01$) in the tipepidine hibenzate combination group than the carbocysteine alone group.

Conclusions : Cough may persist when tipepidine hibenzate is administered in addition to carbocysteine to pediatric patients with acute cough associated with upper respiratory inflammation.