

原 著

新しい方法を用いた、モルモットの咳に対する中枢性鎮咳薬の効果の検討

河本 定則¹⁾, 田中 求²⁾, 坂本 芳雄¹⁾**Evaluation of Effects of Central Antitussives on Cough Motion by New Method in Guinea Pig**¹⁾Sadanori Kawamoto, ²⁾Motomu Tanaka, ¹⁾Yoshio Sakamoto (Pulmonary Division, Second Department of Internal Medicine¹⁾, Department of Pharmacology²⁾, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

The present study was conducted to evaluate the effects of dextromethorphan and codeine on the elements of the coughing motion under the condition of upper respiratory inflammation. Coughs were induced by microinjection of citric acid into the upper trachea of conscious and unrestrained guinea pig. Cough numbers were counted and cough expiratory peak flows, expiration time and inspiratory peak flows were measured by a one-chambered whole body plethysmograph. The percent inhibitions of the values by intraperitoneal administration of the antitussives were assessed. Cough numbers were reduced by both drugs. But cough expiratory peak flows were reduced more effectively by administration of dextromethorphan. Cough expiration time and inspiratory peak flow were not affected significantly by either dextromethorphan or codeine. These results suggest that there are differences between dextromethorphan and codeine in terms of effects to cough pattern generator. It would be important to assess the percent inhibition of cough expiratory peak flow as well as those of cough numbers when evaluating the efficiency of an antitussive.

Keywords: Dextromethorphan, Codeine, Citric acid, Microinjection, Cough*J Saitama Med School* 2003; 30: 131-137

(Received February 6, 2003)

緒 言

咳を惹起する原因のなかで、上気道炎は重要な疾患である。喀痰の排出が比較的少なく、鎮咳薬投与の適応となる。鎮咳薬には作用部位等によっていくつかの種類に大別される^{1,2)}。従って、臨床医は疾患や症状に応じて使い分ける必要があり、鎮咳薬の咳運動に対する作用のプロファイルを理解しておくことが重要である。従来、動物実験において鎮咳薬の効果の評価は、主として実験動物に起こした咳の回数が鎮咳薬の投与によってどれだけ減ったかによってのみ行われてきた³⁻¹⁶⁾。しかし、我々は咳の回数だけではなく、咳の強さすなわち咳の最大呼出流量に対する鎮咳薬の効果の評価も重要であると考えた。今回、モルモットの喉頭および気管上部をクエン酸により局所刺激して咳を誘導するモデルを確立し、この咳運動を、全身型フレチスモグラフを用いて無麻酔無拘束の状態

で測定した。この方法を用いて、中枢性鎮咳薬であるコデインとデキストロトルファンとの鎮咳作用を比較検討し、興味深い知見を得たので報告する。

材料及び方法

動物：雄ハートレー系モルモット（KWL，東京実験，東京）で体重 200~300 g のものを実験にもちいた。
準備：モルモットを 30 mg/kg のペントバルビタール（大日本製薬，大阪）の腹腔内投与により麻酔した。頸部皮膚をイソジン消毒後，頸部正中切開して，気管を露出させた。上から 4 番目と 5 番目の気管軟骨間よりポリエチレンチューブ（PS28，外径 0.8 mm，夏目製作所，東京）を喉頭へ向けて 5 mm 気管内に挿入した。チューブを気管に固定した後，皮下トンネルを通して，後頸部よりチューブを体外へ出し，留置した。切開部は縫合閉鎖した。ポリエチレンチューブおよび手術器具は滅菌したものを用い，手術操作は無菌的に行った。術後，1 週間して実験に用いた¹⁷⁾。

咳運動の測定：モルモットを 1 匹ずつ，無麻酔の状態

1) 埼玉医科大学第二内科学教室呼吸器科

2) 埼玉医科大学薬理学教室

〔平成 15 年 2 月 6 日 受付〕

で無拘束全身型フレチスモグラフ（PLY3215, Buxco

Electronics, Sharon, USA) のチャンバー内に閉じ込めた。そして、チャンバーの外までつないだポリエチレンチューブより、クエン酸溶液を30秒間隔で $2\mu\text{l}$ ずつ10回、合計 $20\mu\text{l}$ を気管内へ微量注入し、咳を誘導した。注入開始後10分間、モルモットの動作を観察した。また圧トランスジューサー (TRD5100, Buxco Electronics) と増幅器 (Max 2270, Buxco Electronics) によりチャンバー内の気流量を検出した。マイクロフォン (AT 9745, オーディオテクニカ, 東京) をチャンバー内に留置し、音声を検出した。多局描図記録装置 (Mac Lab 16s AD instruments, Apple Computer, Cupertino, USA) により、検出された気流量と音声は波形にて描出され、記録された。観察終了後、記録された波形より咳の回数を算出し、また咳の最大呼出流量と咳の呼出時間と咳の直前の最大吸気流量とを各々測定した。同様の操作を1日1回、連日おこなった。

鎮咳薬の作用の測定：実験1日目、モルモットを無処置の状態、上記と同様の操作で咳運動の測定を行った。実験2日目、鎮咳薬あるいは生理的食塩水をモルモットに腹腔内投与した。10分後、実験1日目と同様の操作を行い、咳運動を測定した。各測定値の、鎮咳薬あるいは生理的食塩水による抑制率を各個体別に算出した。実験終了後、1%メチレンブルー溶液を同じやり方で気管内へ $20\mu\text{l}$ 微量注入し、麻酔後、解剖してポリエチレンチューブの先端の位置の確認と、気管粘膜の染色された範囲の確認を行った。

使用薬剤：クエン酸 (Sigma Chemical, St. Louis, USA) は生理的食塩水 (大塚製薬, 東京) に溶解して注入に用いた。クエン酸溶液の濃度は、 10 mg/ml , 20 mg/ml , 40 mg/ml , 75 mg/ml の4濃度を用いた。するとクエン酸投与量はそれぞれ 0.2 mg , 0.4 mg , 0.8 mg , 1.5 mg になった。今回の実験で用いた中枢性鎮咳薬は、リン酸コデイン (an opioid receptor agonist, 三共, 東京) とデキストロトルファン (a σ -receptor agonist and *N-methyl*-D-aspartate channel modulator, Sigma Chemical) であった。これら薬剤は生理的食塩水に溶解してから腹腔内投与した。投与量は 30 mg/kg , 60 mg/kg の2種類であった。メチレンブルー (東京化成, 東京) は、生理的食塩水に溶解して用いた。

統計解析：測定結果は平均値 \pm 標準誤差で表現した。三つ以上の測定値群の比較は一元配置分散分析 (ANOVA) により検定を行った。また、二つの測定値群の比較はt-testにて検定を行った。P値が0.05未満であれば有意と判定した。

結果

クエン酸投与量を 0.2 mg から 1.5 mg へ連日増加させていった時の、咳の回数と咳の最大呼出流量の変化をFig. 1Aに示す。咳の回数は、 1.5 mg 投与の時の値が 0.2 mg 投与の時の値よりも増加した。咳の最大呼

出流量の変化は認められなかった。クエン酸の溶解に用いた生理的食塩水のみを同様の操作で気管内に注入しても全く咳は発生しなかった ($n=3$)。 1.5 mg のクエン酸を4日間、連日投与させた時の、咳の回数と咳の最大呼出流量の変化をFig. 1Bに示す。どちらの値も経日的変化は認められなかった。クエン酸を 1.5 mg 投与した時の咳の回数と咳の最大呼出流量と咳の呼出時間と咳の直前の最大吸気流量の平均値は、それぞれ $24.2\pm 4.0/10\text{ min}$, $658.1\pm 32.8\text{ ml/sec}$, $0.24\pm 0.01\text{ sec}$, $53.2\pm 3.3\text{ ml/sec}$ ($n=11$) であった。ポリエチレンチューブの先端は、声門の1~2 mm手前の気管内に位置しており、メチレンブルーに染色された範囲はチューブの

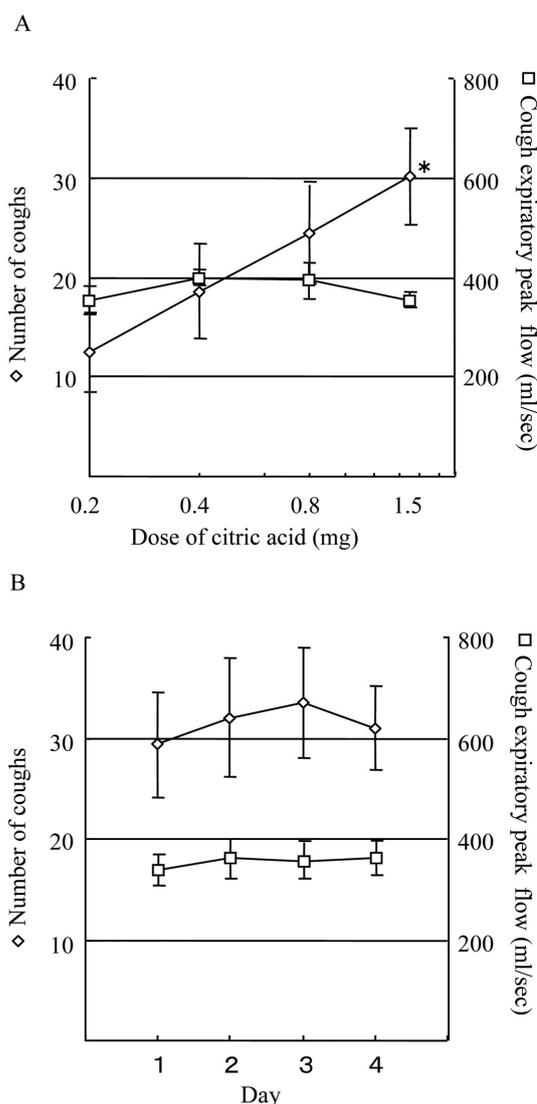


Fig. 1. Characteristics of coughs elicited by intratracheal microinjection of citric acid. Number of coughs (◇) and cough expiratory peak flows (□) were changed by various dose of injections ($0.2\sim 1.5\text{ mg}$) of citric acid ($n=6$; A) or by everyday injections of 1.5 mg citric acid for four days ($n=6$; B). *:Significantly different from the value of 0.2 mg citric acid; $P < 0.05$.

先端より周囲5mmまでの気管粘膜で、喉頭も含んでいた。

75 mg/mlの濃度のクエン酸で刺激した時の、咳の気流量と音声の波形の1例をFig. 2 にしめす。デキストロメトルファンを60 mg/kg 腹腔内投与したモルモットでは、無処置の時の波形 (Fig. 2A) と比較して咳の最大呼出流量のみが低下した波形 (Fig. 2B) が全例に認められた。

コデインまたはデキストロメトルファンを30 mg/kg、あるいは生理的食塩水を腹腔内投与した時の、咳の回数と咳の最大呼出流量の抑制率をFig. 3に示す。クエン酸投与量は、0.2 mg から1.5 mg の範囲で検討した。クエン酸を1.5 mg 投与した時、コデインは咳の回数の抑制率が生理的食塩水と比較して有意に高く (Fig. 3A, $P=0.025$)、デキストロメトルファンは咳の最大呼出流量の抑制率がコデインと比較して有意に高かった。 (Fig. 3B, $P=0.041$)。

コデインまたはデキストロメトルファンを30 mg/kg または60 mg/kg、あるいは生理的食塩水を腹腔内投与した場合の、咳の回数と咳の最大呼出

流量と咳の呼出時間と咳の最大吸気流量の抑制率をTableに示す。60 mg/kg投与した場合、両鎮咳薬とも咳の回数を有意に抑制した (Codeine: $P=0.0058$, dextromethorphan: $P=0.0070$)。デキストロメトルファンはいずれの投与量でも、咳の最大呼出流量の抑制率がコデインと比較して有意に高かった (30 mg/kg: $P=0.041$, 60 mg/kg: $P=0.0025$)。咳の呼出時間と咳の直前の最大吸気流量の抑制率は、どの薬剤とも生理的食塩水との差を認めなかった。

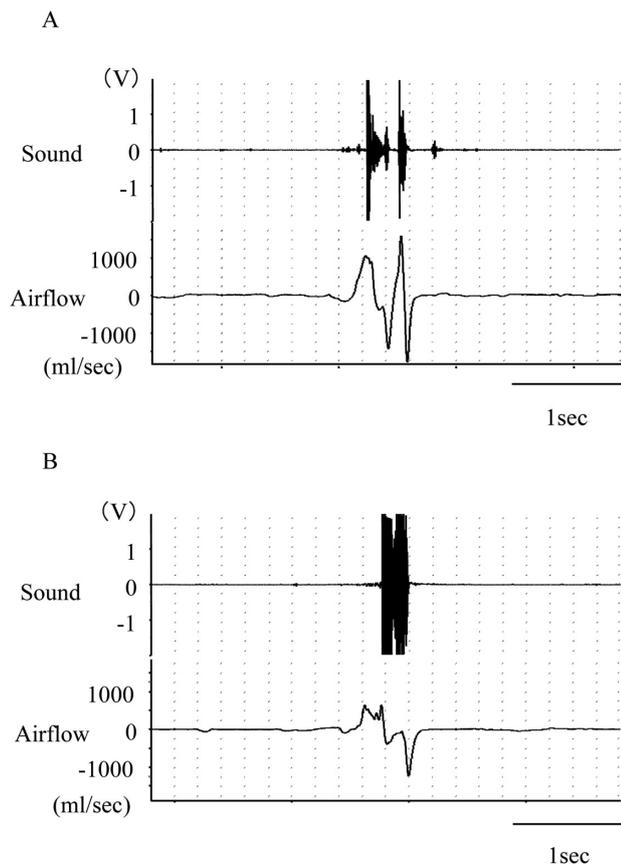


Fig. 2. Patterns of cough sound and airflow of cough elicited by intratracheal microinjection of 1.5 mg citric acid. The regular patterns of them (A) appeared to be changed into the patterns of B which were certainly obtained following intraperitoneal administration of dextromethorphan (60 mg/kg).

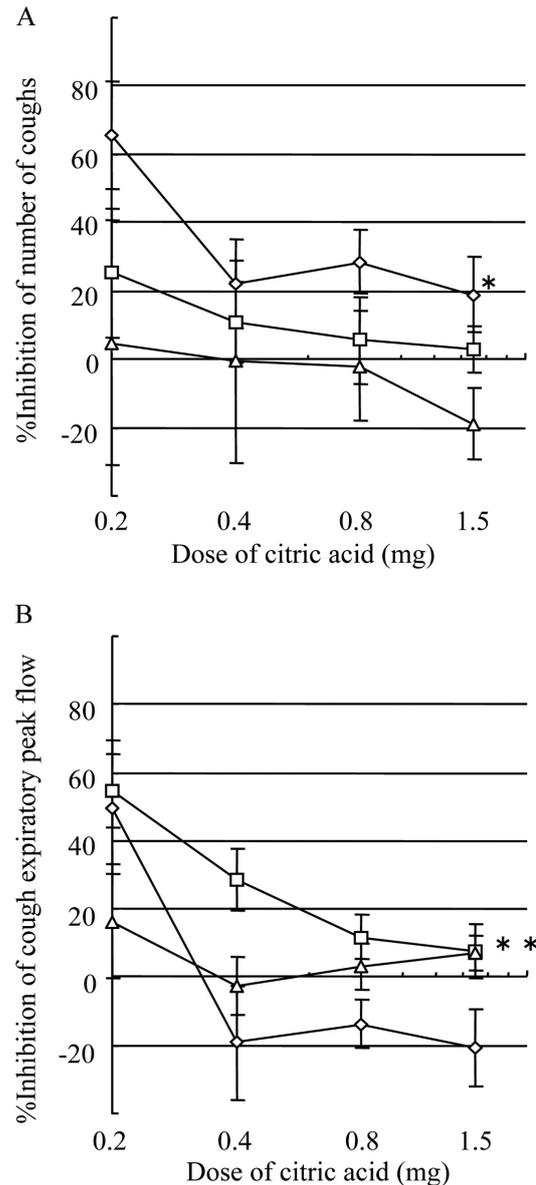


Fig. 3. Effect of intraperitoneal administration of codeine (n=9~11; ◇), dextromethorphan (n=9~11; □) and saline (n=8; △) on cough numbers (A) and cough expiratory peak flow (B). Cough were elicited by intratracheal microinjection of various doses (0.2~1.5 mg) of citric acid. The dose of the antitussives was 30 mg/kg. *: Significantly different from the value of saline. **: Significantly different from the value of codeine; $P<0.05$.

コデインまたはデキストロメトルファンを60 mg/kg 腹腔内投与した時の, 咳の回数の変化を, 200 ml/sec ずつ区切った咳の最大呼出流量別に示したものがFig. 4である. コデインは, 咳の最大呼出流量が200 ml/secから 800 ml/secの範囲で咳の回数を抑制していた (Fig. 4A) のに対して, デキストロメトルファンは, 1400 ml/secから 1600 ml/sec の範囲で咳の回数を抑制していた (Fig. 4B).

考 察

上気道炎における咳嗽に対する中枢性鎮咳薬の作用を理解するため, 無麻酔無拘束のモルモットの気管上部および喉頭をクエン酸により局所刺激して咳を誘導

するモデルを確立した. そして, コデインとデキストロメトルファンの咳運動への効果を全身型フレチスモグラフを用いて測定し, 解析した. その結果, 両薬剤とも咳の回数を用量依存性に減少させた. デキストロメトルファンは, コデインと比較して有意に咳の最大呼出流量を抑制した. また, 咳の呼出時間と咳の直前の最大吸気流量に対する作用は両薬剤とも認められなかった.

咳の最大呼出流量別に効果を比較すると, コデインは, 800 ml/secより大きな咳の抑制が, それ以下の咳と比較して弱いものと思われた. このことが, コデインの咳の最大呼出流量の抑制率が負の値を示したことに寄与したと考えられる.

Table. %Inhibitions of cough numbers, cough expiratory peak flow, cough expiration time and cough inspiratory peak flow by the antitussives or saline. Coughs were elicited by intratracheal microinjection of 1.5 mg citric acid. The antitussives were administrated intraperitoneally at two doses (30 and 60 mg/kg).

	Codeine		Dextromethorphan		Saline n=9
	30mg/kg ip. n=11	60mg/kg ip. n=10	30mg/kg ip. n=11	60mg/kg ip. n=11	
Number of coughs	18.93±11.09 *	72.88±25.95 *	2.97±6.69	42.53±16.16 *	-18.94±10.38
Cough expiratory peak flow	-20.63±11.23	-14.58±1.92 *	7.82±7.88 * *	18.47±8.87 * *	7.09±5.23
Cough expiration time	-0.26±5.24	2.32±8.85	-9.09±3.66	-7.22±8.51	-1.22±7.04
Cough inspiratory peak flow	5.86±7.82	11.54±6.86	-3.86±12.28	8.49±8.90	-5.19±5.42

Value are means ±SEM. *: Significantly different from the value of saline. * *: Significantly different from the value of codeine; P < 0.05.

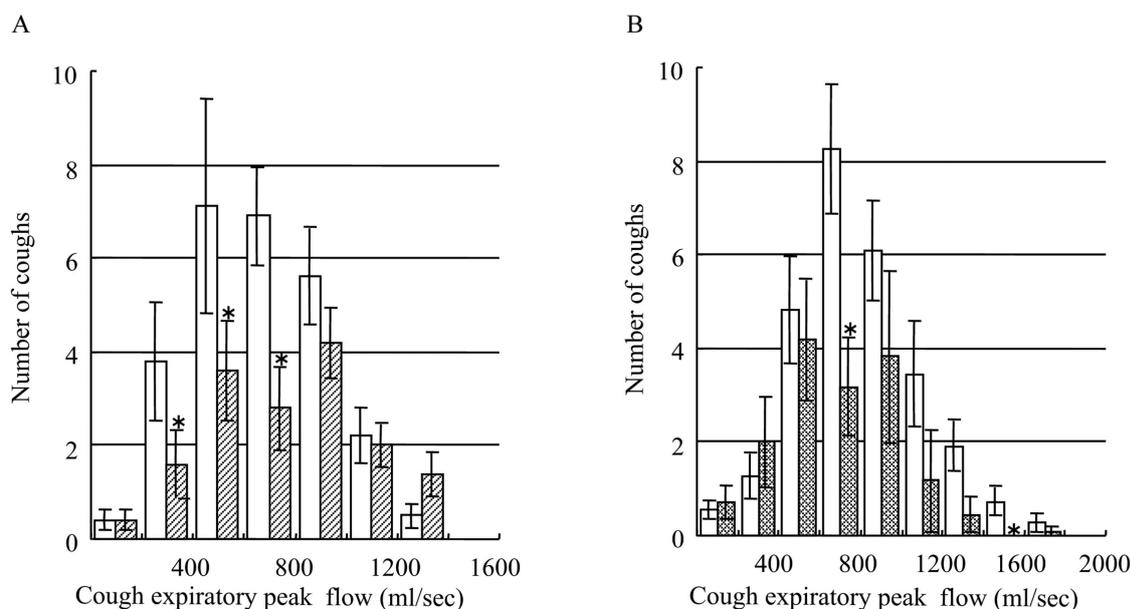


Fig. 4. Effect of the antitussives in every range of cough expiratory peak flow. Codeine (n=10; A) and dextromethorphan (n=11; B) were administrated intraperitoneally at dose of 60 mg/kg. Coughs were elicited by intratracheal microinjection of 1.5 mg citric acid. Cough expiratory peak flow was divided and the width of every range was 200 ml/sec. The cough numbers after administration of antitussive (hatched bar) were compared with those before administration (open bar) in every range. *: Significantly different from control; P < 0.05.

クエン酸は、モルモットの吸入実験に多く用いられる化学咳嗽刺激物質である^{3-11, 18-20}。これは、気道粘膜に存在する即順応型肺伸展受容器とC線維終末の両方を刺激して咳を誘発する。以前、我々は、モルモットに7.5%のクエン酸を5分間吸入させて咳を起こさせる操作を毎日1回くり返すと、咳の回数が減少していったことを報告した^{3, 17}。しかし、本モデルを用い、クエン酸の投与濃度を高くすれば、連日投与でも咳の回数は減少しないことが判明した。よって、クエン酸の連日投与による鎮咳薬の抑制率の測定が可能となった。また、クエン酸溶液を気管内に5分間注入した後、さらに5分後には咳はほとんど出なくなった。よって、今回の実験では、観察時間を10分とした。

従来、モルモットの実験において咳を誘導させる方法として三つの方法があった。第一の方法は、刺激性の気体あるいは霧状の液体を吸入させるものである^{3-16, 18-20}。第二の方法は、全身麻酔下^{19, 22}あるいは固定した²³モルモットの神経を電気刺激するものである。第三の方法は、全身麻酔下のモルモットの気管粘膜を器械刺激するものである^{24, 25}。

第一の方法では、刺激性の気体あるいは霧状の液体が、鼻腔も刺激するので、咳に混じってくしゃみが誘発される。従って、観察者は、観察時間中に咳とくしゃみを鑑別しなくてはならない。そこで我々は、二つの方法を用いてモルモットの鼻腔を局所刺激して、くしゃみを誘導してみた。一つは、ポリエチレンチューブの先端を鼻腔に留置し、上記と同様のやりかたでクエン酸 1.5 mgを鼻腔内に微量注入した。もう一つは、モルモットを卵白アルブミンで感作した後³、抗原の卵白アルブミン溶液を鼻孔に数滴点鼻した。そして、くしゃみ発生時のモルモットの動きを観察し、くしゃみの気流量と音声の波形を描出し、咳のものと比較検討した。しかし、くしゃみと咳の鑑別点をこれらから発見することは困難であった(未発表)。

第二、第三の方法は、咳とくしゃみの鑑別を必要としない。しかし、全身的に、ペントバルビタールのような麻酔薬がモルモットに投与される。かかる鎮静作用をもつ薬物は、中枢神経活動を抑制するため、その結果として咳反射も低下させると報告されている^{15, 26-28}。つまり、鎮咳剤を投与する前に、咳を抑えてしまう事態が想定される。

この実験方法確立の初期に、気管内へのカニューレシオンの時に、感染や出血により、時々、気管およびその周囲に炎症が起きることがあった。気道の好酸球性炎症により、咳過敏性が亢進することが報告されている^{3, 14, 16, 29}。そこで我々は、今回の実験を応用して、モルモットのアレルギー性喉頭気管炎モデルを作製したが、これらも咳過敏性の亢進を認めた(未発表)。よって、気管内へのカニューレシオンは無菌的に行う必要があると考えられた。

R. Shannonら^{30, 31}は、脳幹部にある咳発生機構のネットワークモデルを作製した。D. C. Bolserら²¹は、このネットワークモデルを簡略化し、コデインとデキストロメトルファンのような中枢性鎮咳薬の3点の作用部位を指摘した。第1は、孤束核にある二次性の介在ニューロンである。これは、即順応型肺伸展受容器からの求心性の信号を中継している。第2は、ゲイト機関で、咳発生機構で作られた咳発射信号が出てくるところである。第3は、呼吸性の前運動ニューロンで、延髄の前運動野と延髄脊髄の呼吸性運動ニューロンをさす。中枢性鎮咳薬は、これら3点の部位をすべて抑制するが、さらに今回の実験結果は、コデインは主にゲイト機構を抑え、デキストロメトルファンは主に呼吸性の前運動ニューロンを抑えている可能性があることを示唆している(Table)。

咳の最大呼出流量を抑制すれば、強い咳が軽減し、咳による苦痛も緩和されると考えられる。鎮咳薬の効果を評価する場合において、咳の最大呼出流量の抑制率は、咳の回数の抑制率と同様に重要と考えられた。

結 語

上気道炎における咳嗽に対する鎮咳薬の作用を理解するため、モルモットの上部気管および喉頭を局所刺激して咳を誘発するモデルを確立し、コデインとデキストロメトルファンの鎮咳効果を無麻酔無拘束の状態に測定し、解析した。その結果、両薬剤とも咳の回数は抑制するが、デキストロメトルファンは、コデインと比較して有意に咳の最大呼出流量を抑制した。これは、二つの鎮咳薬の、脳幹部にある咳発生機構への作用に、違いがあることを示唆した。咳の最大呼出流量の抑制率は、鎮咳薬の評価に重要である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜りました埼玉医科大学第二内科学教室呼吸器科、永田真助教授に深謝いたします。また、本研究に協力を頂きました薬理学教室の丸山敬教授と第二内科学教室の西村重敬教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Bucher K. Pathophysiology and pharmacology of cough. *Pharmacol Rev* 1958;10: 43-58.
- 2) Kase Y. Antitussive agents and their sites of action. *Trends Pharmacol. Sci.* 1980; May: 237-9.
- 3) 河本定則, 田中求, 坂本芳雄. 咳喘息及び非喘息性咳嗽のNatural History. *アレルギーの臨床* 2001;21(11): 864-9.
- 4) Tatar M, Karcolova D, Pecova R, Brozmanova M. The role of partial laryngeal denervation on the cough reflex in awake guinea pigs, rats and rabbits.

- Pul Pharmacol 1996;9: 371-2.
- 5) Kotzer CJ, Hay DWP, Dondio G, Giardina G, Petrillo P, Underwood DC. The antitussive activity of δ -opioid receptor stimulation in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292(2): 803-9.
 - 6) Stone RA, Barnes PJ, Chung KF. Effect of 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT, on cough responses in the conscious guinea pig. *Eur J Pharmacol* 1977;332: 201-7.
 - 7) Yasumitu R, Hirayama Y, Imai T, Miyayasu K, Hiroi J. Effects of specific tachykinin receptor antagonists on citric acid-induced cough and bronchoconstriction in unanesthetized guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 1996;300: 215-9.
 - 8) Daoui S, Cognon C, Naline E, Emonds-alt X, Advenier C. Involvement of tachykinin NK₃ receptor in citric acid-induced cough and bronchial responses in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 42-8.
 - 9) Featherstone RL, Parry JE, Evans DM, Jones DM, Olsson H, Szelke M, et al. Mechanism of irritant-induced cough: studies with a kinin antagonist and a kallikrein inhibitor. *Lung* 1996;174: 269-75.
 - 10) Gallico L, Borghi A, Cavalletti E, Ceserani R, Tognella S. Antitussive activity of moguisteine enantiomers in guinea-pigs and rats. *J Pharm Pharmacol* 1996;48: 112-4.
 - 11) Forsberg K, Karlsson JA, Theodorsson E, Lundberg JM, Persson CGA. Cough and Bronchoconstriction mediated by capsaicin-sensitive sensory neurons in the guinea-pig. *Pulmo Pharmacol* 1998;1: 33-9.
 - 12) Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pul. Pharmacol* 1992;5: 143-7.
 - 13) Jia YX, Sekizawa K, Sasaki H. Cholinergic influence on the sensitivity of cough reflex in awake guinea-pigs. *J Auto Pharmacol* 1998;18: 257-61.
 - 14) Ogawa H, Fujimura M, Saito M, Matsuda T, Akao N, Kondo K. The effect of the neurokinin antagonist FK-224 on the cough response to inhaled capsaicin in a new model of guinea-pig eosinophilic bronchitis induced by intranasal polymyxin B. *Clin Auto Research* 1994;4: 19-27.
 - 15) McLeod RL, Mingo G, O'Reilly S, Ruck L, Bolser DC, Hey JA. Antitussive action of antihistamines is independent of sedative and ventilation activity in the guinea pig. *Pharmacol.* 1998;57: 57-64.
 - 16) Xiang A, Uchida Y, Nomura A, Iijima H, Dong F, Zhang MJ, et al. Effects of airway inflammation on cough response in the guinea pig. *J Appl Physiol* 1998;85: 1847-54.
 - 17) 田中求, 河本定則, 丸山敬. モルモットの喉頭へのクエン酸微量注入による咳誘発モデル. *日本薬理学会雑誌* 2002;120: 237-43.
 - 18) Morice AH. Inhalation cough challenge in the investigation of the cough reflex and antitussives. *Pul Pharmacol* 1996;9: 281-4.
 - 19) Fossati A, Vimercati MG, Caputo R, Valenti M. Pharmacological profile of dextrophan. *Arzneimittelforschung* 1995;45: 1188-93.
 - 20) Braga PC, Fossati A, Vimercati MG, Caputo R, Guffanti EE. Dextrophan and dextromethorphan: comparative antitussive effects on guinea pigs. *Drugs Exptl Clin Res* 1994;20(5): 199-203.
 - 21) Bolser DC, Hey JA, Chapman RW. Influence of central antitussive drugs on the cough motor pattern. *J Appl Physiol* 1999;86: 1017-24.
 - 22) Ishii R, Furuta M, Hashimoto M, Naruse T, Gallico L, Ceserani R. Effects of moguisteine on the cough reflex induced by afferent electrical stimulation of the superior laryngeal nerve in guinea pigs. *Eur J Pharmacol.* 1998;362: 207-12.
 - 23) Yanaura S, Kitagawa H, Hosokawa T, Misawa M. A new screening method for evaluating antitussives in conscious guinea pigs. *J Pharm Dyn* 1982;5: 965-71.
 - 24) Takahama K, Wakuda I, Fukushima H, Isohara Y, Kai H, Miyata T. Differential effect of codeine on coughs caused by mechanical stimulation of two different sites in the airway of guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 1997;329: 93-7.
 - 25) Forsberg K, Karlsson JA. Cough induced by stimulation of capsaicin-sensitive sensory neurons in conscious guinea-pigs. *Acta Physiol Scand* 1986;128: 319-20.
 - 26) Chou DT, Wang SC. Studies on the localization of central cough mechanism; site of action of antitussive drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;194(3): 499-505.
 - 27) Wang SC, Chou DT, Wallenstein MC. Studies on the potency of various antitussive agents. *Agents Actions* 1977;7: 337-40.
 - 28) Korpas J. Differentiation of the expiration and the cough reflex. *Physiol Bohemoslov* 1972;21: 677-80.
 - 29) Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in non-productive cough. *Clin Experi Allergy* 2000;30:41-7.
 - 30) Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Lindsey BG.

Central nervous mechanism in cough: brainstem respiratory networks and cough. *Pulm Pharmacol* 1996;9: 343-7.

Ventrolateral medullary respiratory network and model of cough motor pattern generation. *J Appl Physiol* 1998;84(6): 2020-35.

31) Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Lindsey BG.