

かぜ症候群の予防に関するメタ解析論文のレビュー

日山 亨¹⁾, 吉原 正治¹⁾

かぜ症候群は誰でもしばしば罹患する疾患であり、自然治癒する疾患であるが、症状は数日続き、欠席や欠勤が余儀なくされる場合もある。かぜ症候群の予防について、現時点で、どの程度のエビエンスが蓄積されているかを検討するために、かぜ症候群の予防に関するメタ解析論文をレビューした。PubMed でかぜ症候群（インフルエンザを含む）の予防に関するメタ解析論文で、2007年以降に発表され、2017年12月末に検索可能な英語で発表されたものを検索した。プロバイオティクス、ビタミンD、エキナセアは2報以上メタ解析がなされており、かぜ症候群に対する有意な予防効果が示されていた。メタ解析が1報だけであるが、予防効果が認められた薬剤には漢方薬であるペラルゴニウム（ゼラニウム）、亜鉛含有薬、多価機械的細菌溶解剤があった。また、手指衛生とマスク着用、運動、そして、湿気とカビによる建物損傷の改修も、かぜ症候群の予防に有効と報告されていた。ビタミンC等、予防効果があると考えられるものの、有意差が認められていないものもあり、今後さらなる検討が必要である。

キーワード：かぜ症候群, 予防, メタ解析

Review of meta-analyses on prevention of the common cold

Toru HIYAMA¹⁾, Masaharu YOSHIHARA¹⁾

The common cold is frequently treated by family physicians. Although it is generally benign, the symptoms can last for several days, causing missed work and study days. To examine prevention of this condition, we searched the English literature for meta-analyses on prevention of the common cold including influenza on PubMed from 2007 to the end of 2017. There were at least two or more meta-analyses on probiotics, vitamin D, and echinacea, and all of them showed significant preventive effects of these agents. Although one meta-analysis showed that pelargonium, zinc, polyvalent mechanical bacterial lysate, hand hygiene and wearing masks, exercise, and repairing buildings damaged by dampness and mould offered significant preventive effects, vitamin C had only a marginal effect on prevention. Further examinations are needed to clarify the effects of various measures to prevent the common cold.

Key words: common cold, prevention, meta-analysis

I. はじめに

かぜ症候群は誰でもしばしば罹患する疾患であり、保健管理センターメディカル部門において、

学生・教職員に対して投薬を行う疾患でもっとも多いものである。ほとんどはウイルス感染が原因で、成人では、年平均2～4回罹患することが報告されている¹⁾。

1) 広島大学保健管理センター

1) Health Service Center, Hiroshima University

かぜ症候群の症状には鼻閉や鼻汁、咳嗽、咽頭痛、微熱などがある。自然治癒する疾患であるが、症状は数日続き、欠席や欠勤が余儀なくされる場合もある²⁾。合併症には副鼻腔炎や中耳炎、肺炎、気管支喘息や慢性閉塞性肺炎の悪化などがある。インフルエンザは、インフルエンザウイルスによる感染症で、38度以上の高熱および呼吸器症状を伴うことが典型的な症状である。

ところで、メタ解析は複数の研究の結果を統合し、より高い見地から分析するものである。ランダム化比較試験のメタ解析は、根拠に基づく医療において、もっとも質の高い根拠とされている。ここでは、かぜ症候群（インフルエンザを含む）の予防について、現時点で、どの程度のエビデンスが蓄積されているかを検討するために、かぜ症候群の予防に関するメタ解析論文をレビューしたので報告する。

II. 方法

PubMed でかぜ症候群（インフルエンザを含む）の予防に関するメタ解析論文を検索した。検索用語としては「common cold」, 「prevention」, 「meta-analysis」を用い、2007年以降に発表され、2017年12月末に検索可能なメタ解析を行った英語論文とした。各論文の文献からも検索を行った。

①健常者を対象、②ランダム化比較試験のみ、③コントロールはプラセボもしくは非介入、④かぜ症候群の発症のリスク比を検討したものを検討対象とし、⑤ワクチンや抗ウイルス薬の予防効果を検討したものや、⑥下気道感染症や結核、重症急性呼吸器症候群（SARS）等の一般にかぜ症候群に含まれない疾患を対象としたものは除外した。検討対象となった研究のエンドポイントは、かぜ症候群（インフルエンザを含む）の罹患率の減少であるが、観察期間は研究によりさまざまであった。

メタ解析論文から、予防に用いた薬剤や介入、対象疾患、対象者の年齢、メタ解析に用いられた研究数、研究参加者数、かぜ症候群発症リスク比、95%信頼区間（CI）、有意差の有無・P値、ヘテロジェニティー（heterogeneity）、ファンネル

プロット（funnel plot）、著者、出版年を抽出した。有意差は $P < 0.05$ の場合をありとした。ヘテロジェニティーは異質性とも訳されたりするが、メタ解析の結果のばらつき具合を示す指標である。ばらつきが小さければ、結果の一致性が高いため、証拠の質（quality of evidence）が高く、ばらつきが大きければ、証拠の質は低いと判断される。フォレストプロット（forest plot）において個々のプロットの位置が比較的一致しており、信頼区間の重なりが大きければ、ばらつきが小さく、逆に、個々のプロットの位置がばらばらで、信頼区間の重なりが小さければ、ばらつきが大きいと判断される。それを数値化したものが I^2 であり、0～100%の値をとる。いくつかの基準があるが、本稿では、ヘテロジェニティーは、 I^2 が100～81%を高度、80～61%を中等度、60～41%を軽度、40%以下をなしとした。ファンネルプロットはリスク比を横軸に、サンプルサイズを縦軸にして、各研究をプロットしたものである。各プロットが全体的に左右対称かどうかをチェックすることにより、リスク比が認められなかった論文が公表されない出版バイアスの有無を検討するものである。

III. 結果および考察

PubMed で該当するものは38論文、検索された。うち、1論文は撤回、1論文は重複投稿、1論文はランダム化比較試験以外の試験も含まれたもの、1論文はプロトンポンプ阻害薬の気道感染症に対する影響を検討したもの、14論文はメタ解析を行っていないレビュー論文等であったため、これら15論文を除外し、最終的に23論文で検討を行った。

プロバイオティクスの予防効果を検討したメタ解析論文が6報（表1）、ビタミンDに関するものが6報（表2）、エキナセア、ビタミンCに関するものがそれぞれ2報（表3、4）であった。それ以外に、亜鉛含有薬や漢方薬であるペラルゴニウム（ゼラニウム）、お茶やお茶成分によるうがい、手指衛生とマスク着用の予防効果について検討したメタ解析論文がそれぞれ1報、合計7報

あった(表5)。

1. プロバイオティクス(表1)

プロバイオティクスは人体に良い影響を与える微生物で、乳酸菌に代表される。腸管内の環境を整えることで免疫系を賦活化し、病原体に対する抵抗性を増強させる。一部は、治療に用いられている。たとえば、ラクトバチルス・ラムノサス菌やラクトバチルス・ロイテリ菌等は急性腸炎等の治療に用いられている。また、近年、その役割に関心が持たれ、さまざまな感染症やアレルギー疾患との関連が検討されている²⁶⁾。

プロバイオティクスのかぜ症候群の予防効果に関するメタ解析論文は6報認められた。うち5報で、予防効果を認め、残り1報は有意差を認めなかったもののP=0.05であり、プロバイオティクスはかぜ症候群に対し、一定の予防効果を持つと考えてよいと思われる。リスク比は0.38~0.92であった。もっともリスク比の低いものは、ラクトバチルス・カゼイ菌について検討したものであった。この菌は、いわゆるヤクルト菌と呼ばれるものである。

プロバイオティクスのかぜ症候群の予防効果の機序に関しては不明な点が多いが、プロバイオティクスはウイルス等の感染に起因する炎症反応を抑制するIL-10等のサイトカインの分泌を促進し、炎症性サイトカインであるIL-1 β やIL-8等の分泌を抑制することが示されている²⁷⁾。また、プロバイオティクスは、抗微生物作用を持つ唾液中のイムノグロブリンAのレベルを高いレベルにすることも示されている²⁸⁾。これらのことがかぜ症候群の罹患減少に関係していることが示唆された。

2. ビタミンD(表2)

ビタミンDの代謝産物である25-ヒドロキシビタミンDの血清値が低いと気道感染症を生じやすいことから、ビタミンDは気道に感染するウイルスや細菌の増殖を抑制する因子と関係していることが考えられている²⁹⁾。そのため、ビタミンDの補充が、かぜ症候群を予防するかどうかにつ

いて検討するランダム化比較試験が数多く実施されている。

ビタミンDのかぜ症候群の予防効果についてメタ解析したものは6報認められた。予防効果があるというものとないという両方の結論があるが、最新の、検討対象の論文数・研究参加者数がかつとも多いメタ解析では、予防効果に関して有意差を認めている(リスク比:0.88)。ヘテロジェニティーは軽度であることから、エビデンスの質は中等度である。今後、さらなる検討が必要であるが、ビタミンDにはかぜ症候群の予防効果があることが示唆された。ちなみにビタミンDが豊富な食品にはしらす干し、いわし、いくらや鮭等がある。

3. エキナセア(表3)

エキナセアはハーブの一種で、根と花が、主にヨーロッパにおいて、医療に用いられている。実験的には、エキナセアはマクロファージを活性化し、ファゴサイトーシスやサイトカインの産生、ナチュラルキラー細胞の活性などを増加させることが報告されている³⁰⁾。近年、その成分のアルキルアミドが注目されている。アルキルアミドはカンナビノイド受容体に結合し、腫瘍壊死因子(TNF:tumor necrosis factor)のトランスクリプションを上昇させる³¹⁾。

エキナセアのかぜ症候群の予防効果に関するメタ解析論文は2報認められた。どちらもエキナセアに予防効果を認めているが、その有効率はリスク比が0.83と0.42と大きく異なった。どちらも9つの研究を用いてメタ解析されているが、検討の年代が異なるため、重なっている研究が少ないことが、その理由と思われる。リスク比が0.42とした論文で検討された9論文のヘテロジェニティーは高度であるため、この論文のエビデンスの質は低い。

4. ビタミンC(表4)

ビタミンCは抗酸化作用を持ち、好中球や単球の活性を刺激することが報告されている³²⁾。2つのメタ解析がなされており、リスク比は0.97と

表1 プロバイオティクスのかぜ症候群等の予防効果に関するメタ解析論文

菌種	疾患	対象者の年齢	対象者数	研究参加者数	リスク比	95% CI	有意差	ヘテロジェンティティー	ファンネルプロット (出版バイアス)	著者	出版年	文献
ラクトバチルス・カゼイ	気道感染症	0-18歳	3	1731	0.38	0.19-0.45	あり	軽度 (I ² =49%)	なし	Amaral MA	2017	3
特定せず	気道感染症	0-18歳	17	4513	0.89	0.82-0.96	あり (P=0.004)	高度 (I ² =82%)	NA	Wang Y	2016	4
特定せず	上気道感染症	小児および成人	13	3720	0.53	0.37-0.76	あり (P<0.001)	高度	NA	Hao Q	2015	5
特定せず	かぜ症候群	小児および成人	10	2894	0.92	0.85-1.00	なし (P=0.05)	なし (I ² =27%)	なし	Kang EJ	2013	6
ラクトバチルス・ラムノサス	気道感染症	0-18歳	1	280	0.62	0.50-0.78	あり	NA	NA	Liu S	2013	7
特定せず	気道感染症	小児および成人	10	3451	0.58	0.36-0.92	あり	NA	NA	Hao Q	2011	8

NA：記載なし

表2 ビタミンDのかぜ症候群等の予防効果に関するメタ解析論文

疾患	対象者の年齢	対象者数	研究参加者数	リスク比	95% CI	有意差	ヘテロジェンティティー	ファンネルプロット (出版バイアス)	著者	出版年	文献
気道感染症	小児および成人	25	11321	0.88	0.81-0.96	あり (P=0.001)	軽度 (I ² =53%)	ある可能性	Martineau AR	2017	9
気道感染症	小児および成人	14	6985	0.94	0.88-1.00	なし (P=0.05)	軽度 (I ² =57%)	ある可能性	Gysin DV	2016	10
気道感染症	0-18歳	4	3771	0.79	0.55-1.13	なし	中等度 (I ² =74%)	ある可能性	Xiao L	2015	11
気道感染症	小児および成人	11	5660	0.64	0.49-0.84	あり (P=0.001)	中等度 (I ² =72%)	ある可能性	Bergman P	2013	12
気道感染症	小児および成人	7	4827	0.98	0.93-1.03	なし (P=0.45)	なし (I ² =35%)	なし	Mao S	2013	13
気道感染症	小児および成人	5	1868	0.58	0.42-0.81	あり (P=0.001)	NA	NA	Charan J	2012	14

NA：記載なし

表3 エキサセアのかぜ症候群等の予防効果に関するメタ解析論文

疾患	対象者の年齢	対象研究数	研究参加者数	リスク比	95% CI	有意差	ヘテロジェネイティージェネナイティークラス	ファンネルプロット	著者	出版年	文献
かぜ症候群	小児および成人	9	1167	0.83	0.75-0.92	あり (P<0.001)	なし (I ² =0%)	NA	Karsch-Volk M	2015	15
かぜ症候群	小児および成人	9	1355	0.42	0.24-0.71	あり (P<0.001)	高度	ある可能性	Shah SA	2007	16

NA：記載なし

表4 ビタミンCのかぜ症候群等の予防効果に関するメタ解析論文

疾患	対象者の年齢	対象研究数	研究参加者数	リスク比	95% CI	有意差	ヘテロジェネイティークラス	ファンネルプロット	著者	出版年	文献
かぜ症候群	小児および成人	29	10708	0.97	0.94-1.00	なし (P=0.05)	NA	NA	Hemila H	2013	17
かぜ症候群	小児および成人	30	11350	0.96	0.92-1.00	なし (P=0.05)	NA	NA	Douglas RM	2007	18

NA：記載なし

表5 他のかぜ症候群等の予防効果に関するメタ解析論文

薬剤・介入	疾患	対象者の年齢	対象研究数	研究参加者数	リスク比	95% CI	有意差	ヘテロジェネイティークラス	ファンネルプロット	著者	出版年	文献
ペラルゴニウム(ゼラニウム)	気道感染症	0-18歳	7	990	0.39	0.23-0.65	あり (P<0.01)	なし (I ² =38%)	NA	Anheyer D	2017	19
運動	かぜ症候群	小児および成人	4	281	0.73	0.56-0.95	あり (P=0.02)	なし (I ² =7%)	NA	Lee HK	2014	20
手指衛生とマスク着用	インフルエンザ	小児および成人	5	4166	0.73	0.60-0.89	あり (P<0.05)	なし (I ² =0%)	なし	Wong VVY	2014	21
亜鉛含有薬	かぜ症候群	小児および成人	2	394	0.64	0.47-0.88	あり (P=0.006)	高度 (I ² =88%)	NA	Singh M	2013, 2011	22,23
多価機械的細菌溶解物	気道感染症	小児および成人	15	2557	0.49	0.38-0.70	あり	中等度 (I ² =67%)	NA	Cazzola M	2012	24
湿気とカビによる建物損傷の改修	気道感染症	小児および成人	2	3080	0.57	0.49-0.66	あり (P<0.0001)	軽度 (I ² =53%)	NA	Sauni R	2011	25

NA：記載なし

0.96とほぼ1に近く、また、どちらも $P=0.05$ とぎりぎり有意差が認められないものであり、明確にビタミンCにかぜ症候群の予防効果があるという結果は得られていない。しかし、極寒の地に住む人や軍隊等の身体的ストレスが強い人を対象とした検討では、ビタミンCの予防効果が報告されている（リスク比：0.50, 95% CI：0.38-0.66）ことは興味深い。

5. その他（表5）

表5に、これまでのメタ解析が1つだけのものを示している。予防効果が認められた薬剤には漢方薬であるペラルゴニウム（ゼラニウム）、亜鉛含有薬、多価機械的細菌溶解物であった。また、手指衛生とマスク着用、運動、そして、湿気とカビによる建物損傷の改修も、かぜ症候群の予防に有効と報告されている。

手指衛生とマスク着用の感染予防の有効性に関しては、SARS流行時のデータからも示されている³³⁾。1日10回以上の手指洗浄のSARS感染予防効果はOR 0.45（95% CI：0.36-0.57）、マスク着用はOR 0.32（95% CI：0.25-0.40）であった。また、手袋着用はOR 0.43（95% CI：0.29-0.65）、ガウン着用はOR 0.23（95% CI：0.14-0.37）であり、手指洗浄・マスク着用・手袋着用・ガウン着用すべて実施によりOR 0.09（95% CI：0.02-0.35）と報告されている。つまり、これら基本的なことを確実に実施することにより、かなり感染が予防できるということを意味する結果である。

なお、プロトンポンプ阻害薬と気道感染症の関係を調べたメタ解析もなされていた³⁴⁾。ORは1.42（95% CI：0.86-2.35）とやや気道感染症が増えるという結果であったが、有意差は認められなかった。結論を得るには、さらなる検討が必要である。

リミテーション

メタ解析はエビデンスレベルが高いとされているが、対象研究が質の高いランダム化比較試験であることが前提となっている。すべてのランダム化比較試験の質が高いとも言えない場合があり、その結果については、慎重に吟味する必要がある。

今回のレビューをみても、ヘテロジェニティーが高度のものから、検討されていないもの、また、対象研究数が少なく、ヘテロジェニティーの検討ができないものがある。ファンネルプロットについても同様である。出版バイアスが否定できないものから、検討されていないもの、対象研究数が少なく、出版バイアスの検討ができないものがある。かぜ症候群の予防に関しては、信頼性の高いエビデンスを得るためには、今後のさらなる検討が望まれる。

6. 結語

プロバイオティクス、ビタミンD、エキナセアは2報以上メタ解析がなされており、かぜ症候群に対する予防効果があることが示唆された。手指洗浄・マスク着用についても予防効果があることが示唆されていた。

文献

- 1) Monto AS: Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*, 112 (Suppl 6A): 4S-12S, 2002.
- 2) Nahas R, Balla A: Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. *Can Fam Physician*, 57: 31-6, 2011.
- 3) Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M, et al: Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*, 52: 833-43, 2017.
- 4) Wang Y, Li X, Ge T, et al: Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 95: e4509, 2016.
- 5) Hao Q, Dong BR, Wu T: Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006895, 2015.

- 6) Kang EJ, Kim SY, Hwang IH, et al: The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean J Fam Med*, 34: 2-10, 2013.
- 7) Liu S, Hu P, Du X, et al: Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Ind Pediatrics*, 50: 377-81, 2013.
- 8) Hao Q, Lu Z, Dong BR, et al: Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006895, 2011.
- 9) Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al: Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356: i6583, 2017.
- 10) Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, et al: Effect of Vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 11: e0162996, 2016.
- 11) Xiao L, Xing C, Yang Z, et al: Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Nutr*, 114: 1026-34, 2015.
- 12) Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, et al: Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 8: e65835, 2013.
- 13) Mao S, Huang S: Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis*, 45: 696-702, 2013.
- 14) Charan J, Goyal JP, Saxena D, et al: Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *J Phamacol Phamacother*, 3: 300-3, 2012.
- 15) Karsch-Volk M, Barrett B, Kiefer D, et al: Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000530, 2014.
- 16) Shah S, Sander S, White CM, et al: Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 7: 473-80, 2007.
- 17) Hemila H, Chalker E: Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000980, 2013.
- 18) Douglas RM, Hemila H, Chalker E, et al: Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000980, 2007.
- 19) Anheyer D, Cramer H, Lauche R, et al: Herbal medicine in children with respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Acad Pediatrics*, 18: 8-19, 2018.
- 20) Lee HK, Hwang IH, Kim SY, et al: The effect of exercise on prevention of the common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean J Fam Med*, 35: 119-26, 2014.
- 21) Wong VW, Cowling BJ, Aiello AE: Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*, 142: 922-32, 2014.
- 22) Singh M, Das RR: Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001364, 2013.
- 23) Singh M, Das RR: Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001364, 2011.
- 24) Cazzola M, Anapurapu S, Page CP: Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*, 25: 62-

- 8, 2012.
- 25) Sauni R, Uitti J, Jauhiainen M, et al: Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007897, 2011.
- 26) Winkler P, de Vrese M, Laue Ch, et al: Effect of dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 43: 318-26, 2005.
- 27) Hidalgo-Cantabrana C, Sanchez B, et al: Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in *Bifidobacterium* spp. *Appl Environ Microbiol*, 80: 9-18, 2014.
- 28) Fooks LJ, Gibson GR: Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*, 88 (Suppl 1): S39-49, 2002.
- 29) Linder JA: Vitamin D and the cure for the common cold. *JAMA*, 308: 1375-6, 2012.
- 30) Sharma M, Amason JT, Burt A, et al: Echinacea extracts modulate the pattern of chemokine and cytokine secretion in rhinovirus-infected and uninfected epithelial cells. *Phytother Res*, 20: 147-52, 2006.
- 31) Raduner S, Majewska A, Chen JZ, et al: Alkylamides from echinacea are a new class of cannabinomimetics. *J Biol Chem*, 281: 14192-206, 2006.
- 32) Hemila H: Vitamin C and infections. *Nutrients*, 9: E339, 2017.
- 33) Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006207, 2011.
- 34) Sultan N, Nazareno J, Gregor J: Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterology*, 22: 761-6, 2008.