

Original article

Effects of Kuromoji (*Lindera umbellata* Thunb.) Extract-containing Candy on Cold Symptoms – Reanalysis of 2017/2018 season randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study –

Michiya Igase^{1,4)}, Shigeru Matsumi²⁾, Kiriko Akiyama²⁾, Akihiko Shimode²⁾, Tetsuya Maruyama²⁾, Keiji Igase³⁾, Yoko Okada⁴⁾, Masayuki Ochi⁴⁾, Sayaka Matsumoto⁴⁾, Yasumasa Ohyagi⁴⁾

1) Department of Anti-Aging Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

2) Yomeishu Seizo Co., Ltd., Kamiina-gun, Nagano, Japan

3) Department of Advanced Neurosurgery, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

4) Department of Geriatric Medicine and Neurology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (3): 151-158

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

クロモジエキス配合飴の風邪症状に対する軽減効果 — 2017/2018 シーズン無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 の再解析 —

伊賀瀬道也^{1), 4)}、松見 繁²⁾、秋山季理子²⁾、下出昭彦²⁾、丸山徹也²⁾、伊賀瀬圭二³⁾、
岡田陽子⁴⁾、越智雅之⁴⁾、松本静香⁴⁾、大八木保政⁴⁾

1) 愛媛大学大学院医学系研究科抗加齢医学（新田ゼラチン）講座

2) 養命酒製造株式会社 商品開発センター、長野県上伊那郡箕輪町

3) 愛媛大学大学院脳神経先端医学、愛媛県東温市

4) 愛媛大学大学院老年神経総合診療内科、愛媛県東温市

連絡先：伊賀瀬道也

愛媛大学大学院医学系研究科抗加齢医学（新田ゼラチン）講座
〒791-0295 愛媛県東温市志津川

TEL: 089-960-5851 FAX: 089-960-5852 eMail: migase@m.ehime-u.ac.jp

共著者：松見 繁 s-matsumi@yomeishu.co.jp；秋山季理子 k-akiyama@yomeishu.co.jp；

下出昭彦 a-shimode@yomeishu.co.jp；丸山徹也 te-maruyama@yomeishu.co.jp；

伊賀瀬圭二 igase@sadamoto-hsp.jp；岡田陽子 yokokada@mac.com；

越智雅之 g401025@mail.goo.ne.jp；松本静香 sayaka.m.neurology@gmail.com；

大八木保政 ohyagi@m.ehime-u.ac.jp

Glycative Stress Research 2019; 6 (3): 151-158

本論文を引用する際はこちを引用してください。

(c) Society for Glycative Stress Research

抄録

【目的】 クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) エキス配合飴にインフルエンザ予防効果を認めた 2017/2018 シーズンに行った無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験の副次アウトカムである風邪症状の結果について再解析を行った。

【方法】 クロモジエキスを配合した飴を摂取した群、プラセボ飴を摂取した群に分けられた被検者 135 名の風邪症状の調査結果について、試験終了後 (90 日後) およびスギ花粉の飛散量が増加する 75 日後の結果を解析した。

【結果】 クロモジエキス配合飴摂取群は 90 日後までの風邪発症者数に影響を与えなかったが有症期間の短縮が認められた。75 日後においては有症期間の短縮がより顕著に認められた。

【結語】 クロモジエキス配合飴の摂取は風邪の有症期間を短縮させた。更に花粉症症状の影響を受ける前の期間の集計では有症期間の短縮はより顕著であった。以上、クロモジエキス配合飴の摂取はインフルエンザ予防効果に加え、風邪症状に対する軽減効果も有することが示唆された。

KEY WORDS: クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb)、風邪症状、インフルエンザワクチン接種、ランダム化比較対照試験

はじめに

クスノキ科 (Lauraceae) クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) はリナロール、ゲラニオール等の揮発性成分を豊富に含む芳香性植物である^{1,2)}。また、不揮発性成分についてはプロシアニジン B1、プロシアニジン B2、シンナムタンニン D1 などのフラバン-3-オール多量体であるプロアントシアニジン類が多く含まれることが知られている^{3,4)}。クロモジの枝は烏樟と呼ばれる生薬として薬用酒にも利用され⁵⁾、クロモジ抽出物には抗酸化、抗糖化、抗潰瘍作用、免疫改善作用、抗ウイルス作用などの多彩な薬理作用が報告されている^{4,6-9)}。

我々は 2017/2018 シーズンに愛媛大学附属病院で行われたワクチンを接種した看護スタッフを対象とした臨床試験においてクロモジエキスを配合した飴の摂取がインフルエンザ罹患率を有意に減少させ、インフルエンザの予防に有効である可能性を示した。しかし、この試験の副次アウトカムである風邪症状の調査では、風邪発症者数に違いは認めなかった^{10,11)}。風邪は「風邪症候群」「普通感冒」とも呼ばれ、鼻腔、咽頭から気管支、肺までに起こる急性炎症の総称で、主として上気道に起こる急性気道感染症である¹²⁾。風邪の原因のほとんどはライノウイルス、コロナウイルス、アデノウイルスなどのウイルスによるものであるが、残りは細菌、マイコプラズマ、クラミジアなどウイルス以外の感染も原因となる¹³⁾。症状はくしゃみや鼻汁、咽頭痛、咳、発熱、頭痛、全身倦怠感などの全身症状の他、時として悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状を伴う。風邪とインフルエンザは初期症状が似ているものの、インフルエンザはウイルスに感染した後は短い潜伏期の後、38°C 以上の高熱や頭痛、筋肉痛、関節痛、全身の倦怠感

などの症状が突然あらわれ、咳、鼻汁などの上気道炎症症状が続く。インフルエンザは高齢者や、呼吸器、心臓などに病気のある人は、肺炎などを起こし、最悪の場合は死に至ることもあり、重症化を伴う点で風邪とは区別される^{13,14)}。これに対し、風邪は症状が軽微であることから、発症を疑っても実際は風邪によるものでないこともあり、他疾患との鑑別が困難になる場合も多い。特に、花粉症の初発症例は風邪と類似した症状を呈し、くしゃみや鼻汁をはじめとして咽頭痛、咳、時として発熱や全身倦怠感も伴い、臨床症状のみでは鑑別は困難な場合があり、花粉症が蔓延している季節では風邪との区別に注意が必要である^{15,16)}。

本研究の目的は 2017/2018 シーズンに行われたインフルエンザ罹患率を主要アウトカムとする無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験において^{10,11)}、副次アウトカムの風邪症状の結果を再解析することである。具体的には調査票により風邪症状が申告された者の人数および前報^{10,11)}では行われなかった有症期間について集計解析し、クロモジエキス配合飴摂取群とプラセボ飴摂取群で比較を行った。更に、同シーズンにおけるスギ花粉の飛散情報を調査し、集計結果へ及ぼす影響について考察した。

方法

対象者

対象者は愛媛大学附属病院に勤務する看護スタッフのうちインフルエンザの予防接種を受けた男女 135 名である。インフルエンザ予防摂取は 2016/17 シーズン病原微生物検出情報¹⁷⁾ を基にして選択された A 型 Singapore/GP1908/2015(IVR-180)(H1N1)pdm09、A 型 Hong

Kong/4801/2014(X-263)(H3N2)、B型Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)、B型Texas/2/2013(Victoria lineage)の4株を用いて作成されたワクチンを使用した。

被検物

粉碎したクロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) の幹枝に10倍量の水を加え、95°C、60分間加熱抽出した抽出液を遠心ろ過し、減圧濃縮機で濃縮し、液体連続殺菌により殺菌後、乾燥したものをクロモジエキスとして使用した。クロモジエキス配合飴は、砂糖、水飴、香料に一粒あたりクロモジエキス67mgを配合し作製した。プラセボ飴はクロモジエキス配合飴からエキスを除き、カラメルを配合しクロモジエキス配合飴と同色に着色し作製した (Table 1)。

Table 1. Ingredient composition per one tablet (3.8 g).

	Kuromoji candy	Placebo
Energy (kcal)	14.9	15.0
Protein (g)	0	0
Fat (g)	0	0
Carbohydrate (g)	3.7	3.7
Water (g)	0	0
Na (mg)	0.1	0
Kuromoji extract (mg)	67.0	0

試験デザイン

本研究は無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験とした。クロモジエキス配合飴とプラセボ飴の割り付けに関しては、試験に関与しない担当者によって被験者を無作為にクロモジエキス配合飴摂取群、プラセボ飴摂取群の2群に割り付けた。割付表はキーオープンまで封緘保管した。被験者には2017年12月15日から2018年3月15日までの3か月間、1日3粒を毎食後3回に分けて摂取させた。主要アウトカムの評価項目であるインフルエンザ罹患の有無の判定については医療機関におけるインフルエンザ迅速診断キットにより陽性と診断されたものとした。副次アウトカムの評価項目については発熱、喉症状、鼻症状の有無および有症期間について調査票による調査を行った。

花粉飛散状況

2017/2018シーズンにおけるスギ花粉飛散量は花粉観測システム「はなこさん」花粉観測データ集 (環境省) の愛媛大学農学部 (松山市) で花粉自動計測器 (KH-3000、大和製作所、神奈川県横須賀市) により測定されたデータを使用した。2018年2月1日から3月15日までの24時間花粉

観測データ¹⁷⁾を積算し、1日あたりの花粉飛散量 (個/m³/日) をグラフで示した。

データ解析

年齢は平均±標準偏差 (SD) で表記し、Mann-Whitney U検定を用いた。性別、インフルエンザおよびインフルエンザ型別の罹患の有無についての群間比較には χ^2 検定またはFisherの直接確率検定を用いた。2017年12月16日から2018年2月28日までの75日間と3月15日までの90日間を観察期間として、調査票からインフルエンザ以外の発熱、喉症状、鼻症状のいずれか1回以上の申告があった者を集計し発症率を求めた。また、人年法 (person-years method) に基づき各群の症例について有症率を求めた。すなわち、各群における個々人の観察した日数の総和 (観察人日: person-days) に対する有症日数の総和の割合を有症率として表した。発症率および有症率はオッズ比および95%信頼区間を求め、累積有症率はKaplan-Meier曲線を示し、log-rank検定により有意差検定を行った。統計解析ソフトはエクセル統計2013を使用し、いずれの検定においても有意水準は5%以下とした。

倫理的配慮

本研究は愛媛大学附属病院にて実施し、試験責任医師が試験に係る業務を統括し、被験者への指示、説明、同意の取得、問診および有害事象の確認・判定、ケースレポートフォームの作成、検査実施体制の管理を行った。対象者へは試験実施に先立ち、説明文書を交付の上、試験責任医師から試験の趣旨および内容を十分説明し、自由意思に基づく同意を文書で取得した者のみを被験者として試験を実施した。また、有害事象については必要に応じて処置を行うこととした。本研究は、ヘルシンキ宣言 (2013年WMAフォタルレザ総会で修正) および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省告示) の指針に従って実施し、愛媛大学附属病院・臨床研究倫理審査委員会での審査、承認の下に実施された (承認番号: 1711022)。本研究は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム (UMIN-CT) に事前登録の上、実施された (登録番号: UMIN000030339)。

結果

被験者背景

被験者135名を無作為に割り付けた結果は、クロモジエキス配合飴摂取群67名 (男性3名)、プラセボ飴摂取群68名 (男性6名)であったが、プラセボ飴摂取者1名に自己都合による脱落があったため、解析対象から除外した。また、調査票に風邪症状の有無の記載はあったものの、発症日および有症期間を記載していない者がクロモジエキス配

合飴摂取群2名、プラセボ摂取群2名あったためデータから除外した。最終的なクロモジエキス配合飴摂取群65名、プラセボ摂取群65名の被検者背景を **Table 2** に示した。両群間において年齢および性別に差は認められなかった。インフルエンザ罹患患者数はクロモジエキス配合飴摂取群で2名(3.1%)、プラセボ摂取群で9名(13.8%)であり、2群間に有意差が認められた ($p=0.027$)。なおクロモジエキス配合飴摂取群では罹患した2名はいずれもインフルエンザB型であり、プラセボ摂取群では罹患した9名中6名がA型、残りの3名はB型であった。罹患者のうち複数回インフルエンザに罹患した者、3月中に罹患した者はいなかった。

2018シーズンのスギ花粉飛散状況

愛媛大学農学部(愛媛県松山市)において計測された2018年2月1日から試験期間終了日の3月15日までのスギ花粉飛散量を **Fig. 1** に示す。一時間あたりの花粉飛散量は2月下旬から増加傾向がみられ、3月上旬には急激な増加がみられた。3月6日には最多飛散量となる5,647個/m³/日を示した。また、2月1日から2月28日までの飛散量の平均は293個/m³/日であったのに対し、3月1日から3月15日までの平均は2月の約6倍となる1,806個/m³/日であった。

Table 2. Subject background.

	Kuromoji candy (n = 65)	Placebo (n = 65)	p values
Age (years)	37.8 ± 12.0	37.4 ± 10.4	0.920
Sex; male (n (%))	3 (4.6)	6 (9.2)	0.490
Influenza prevalence (n (%))	2 (3.1)	9 (13.8)	0.027
Type A (n (%))	0 (0)	6 (9.2)	0.028
Type B (n (%))	2 (3.1)	3 (4.6)	1.000

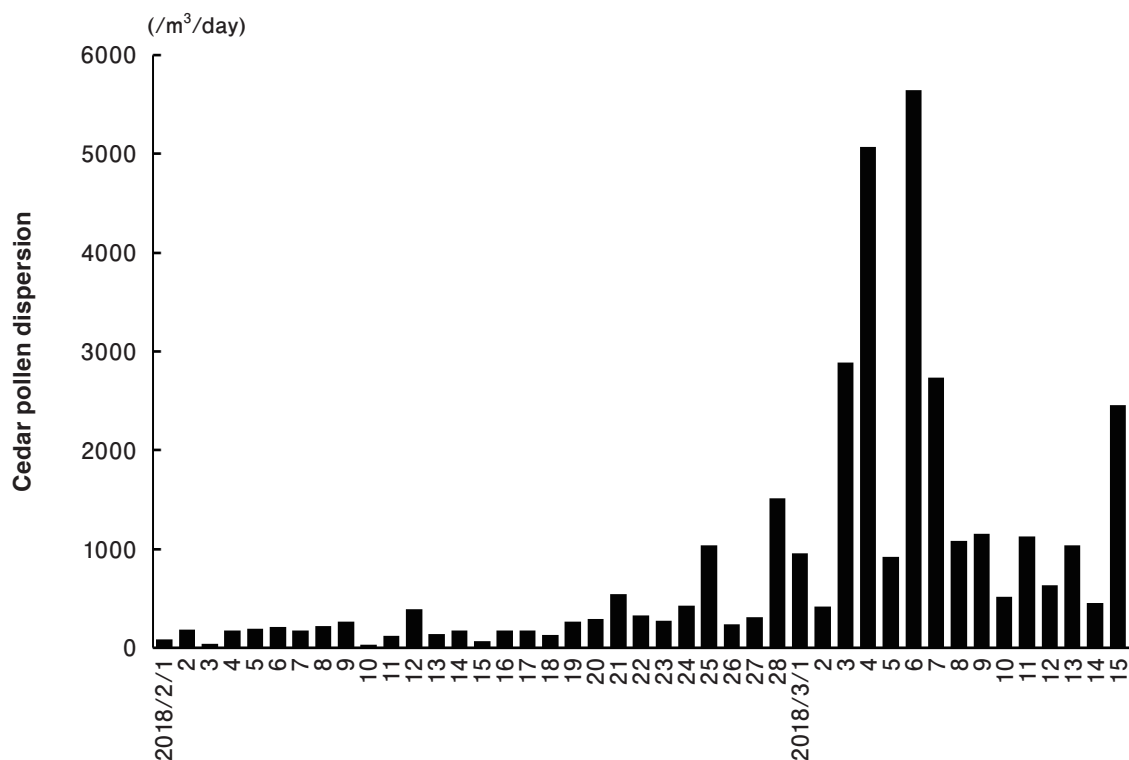


Fig. 1. Cedar pollen counts in Matsuyama, Ehime from February 1 to March 15 in 2018.

風邪症状の発症者数

発熱、喉症状、鼻症状のいずれか一つ以上の発症があった風邪発症者数について2018年2月28日までの75日後および2018年3月15日までの90日後の集計をTable 3に示した。75日後および90日後の集計において両群間の風邪発症率に有意差は認めなかった。

風邪症状の有症期間

風邪症状の有症日数について75日後および90日後の集計をTable 4に示した。また、風邪症状の有症率の75日間の累積曲線をFig. 2に、90日間の累積曲線をFig. 3に示した。クロモジエキス配合錠摂取群の風邪症状の有症率は、試験を開始して75日後でオッズ比0.49でありプラセボ錠摂取群と比較して有意に少なかった ($p < 0.001$)。90日後においてもクロモジ配合錠摂取群の風邪症状の有症率はオッズ比0.76 ($p = 0.026$) であり有意に少なかった。各症状別有症率は75日後において発熱のみ差は認めなかったが、喉症状はオッズ比0.52 ($p < 0.001$)、鼻症状はオッズ比0.37 ($p = 0.001$) であり有意に少なかった。90日後では鼻症状のみオッズ比0.61 ($p = 0.001$) と有意に少なかった。

考察

2017/2018シーズンにおこなわれた無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験における副次アウトカム項目の風邪症状について再解析を行った。その結果、前報^{10,11}と同様に発症者数に違いは認められなかったものの、発熱、喉および鼻症状のいずれか一つ以上の症状を呈した風邪症状の有症期間はクロモジ配合錠摂取群で有意に少なかった。更に、75日間の集計では風邪症状の有症率は90日後の結果と比較し減少はより顕著であった。

花粉症の初発症例は、くしゃみや鼻汁をはじめとして咽頭痛、咳喘など、時には発熱や全身倦怠感を伴う風邪と類似した症状を呈するため、花粉症が蔓延している季節では風邪との区別に注意を要する^{15,16}。臨床試験の実施場所

である愛媛県東温市（愛媛大学附属病院）に隣接する松山市の2014年から2018年の5年間の月別のスギ花粉飛散量の観測記録¹⁸によると、飛散量はいずれの年も3月または4月にピークを迎えており、3月の飛散量が最も少ない年は2016年の475個/m³/日、最も多い年は本試験を実施した2018年の2,424個/m³/日であった。また、2018年3月1日～15日までの実際に行われた試験期間内の平均値は1,806個/m³/日であった。

一般にマスコミ等で報道される花粉飛散量の判断基準は自動計測器とは異なるダラム式計測器により測定されたデータに基づき¹⁹、1cm²あたり1日10個未満で「少ない」、同10～30個未満で「やや多い」、同30～50個未満で「多い」、同50個以上で「非常に多い」と表現される。自動計測器とダラム式計測器は測定原理や測定値の単位も異なるため、両者の比較には、しばしば自動計測器(個/m³/日) /ダラム式計測器(個/cm²/日)を意味するK/D(KH-3000/Durham)比が用いられる。2008年から2016年までの9年間のスギ花粉飛散量についてK/D比を比較した報告²⁰では、8.4～39.6とかなり幅は大きい、その平均値21.1で除すると、2018年2月の平均は14個/cm²/日であったのに対し、3月の試験期間内の平均は2月の約6倍となる86個/cm²/日と推測される。これを判断基準にあてはめると2月は10～30個未満の「やや多い」に対し、3月は50個/cm²/日以上を大きく超える「非常に多い」と表現される。

近年、国内の花粉症患者は急増しており、東京都の花粉症患者実態調査報告書²¹によると都内における血清中スギ特異的IgE抗体において陽性と判定されたスギ花粉症の2006年度の有病率は28.2%と報告されている。また、2016年度の調査では有病率は48.8%と報告されており、10年間で約1.7倍も増加しており、実に2人に1人が花粉症と推定されている。

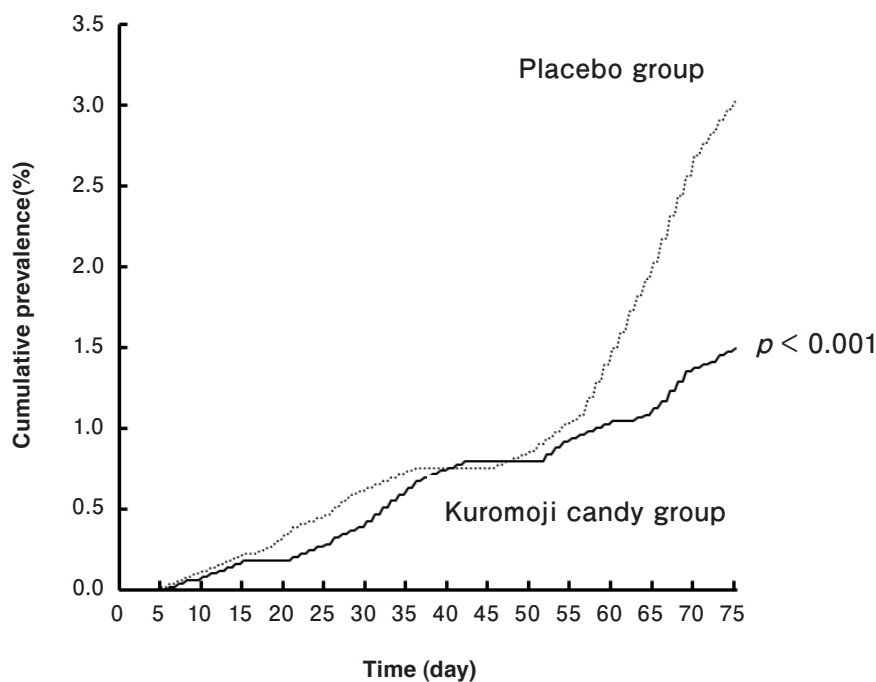
2018シーズンでは3月に花粉飛散量が急増し、例年になく非常に多いスギ花粉が飛散したと考えられる。同時に3月中に花粉症患者も急増したと推定され、被検者から申告された風邪症状の判定に花粉症症状が影響を与えていた可能性も考えられる。また、国立感染症研究所の2018年における全国の病原体別上気道炎由来ウイルスの検出情報に

Table 3. Number of onset of cold symptoms.

Items	Observation period	Group	Number (n)	Prevalence (%)	Odds ratio	95% CI		p values
						Lower limit	Upper limit	
Cold symptoms (one of fever, throat discomfort or nasal symptoms)	75 days (until February 28, 2018)	Test	10	15.4	0.66	0.27	1.62	0.38
		Placebo	14	21.5	1.00			
	90 days (until March 15, 2018)	Test	10	21.5	1.00	0.43	2.31	0.94
		Placebo	14	21.5	1.00			

Table 4. Number of days with cold symptoms.

Items	Observation days	Group	Observation period (person-days)	Number of days with symptoms (days)	Symptom prevalence (%)	Odds ratio	95% CI		<i>p</i> values
							Lower limit	Upper limit	
Cold symptoms (one of fever, throat or nasal symptoms)	75 days (until February 28, 2018)	Test	4,875	73	1.5	0.49	0.37	0.64	<0.001**
		Placebo		148	3.0				
	90 days (until March 15, 2018)	Test	5,850	118	2.0	0.76	0.60	0.97	0.026*
		Placebo		154	2.6				
Fever	75 days	Test	4,875	25	0.5	0.83	0.49	1.42	0.500
		Placebo		30	0.6				
	90 days	Test	5,850	35	0.6	1.17	0.72	1.90	0.540
		Placebo		30	0.5				
Throat symptoms	75 days	Test	4,875	63	1.3	0.52	0.38	0.71	<0.001**
		Placebo		119	2.4				
	90 days	Test	5,850	98	1.7	0.78	0.60	1.02	0.067
		Placebo		125	2.1				
Nasal symptoms	75 days	Test	4,875	40	0.8	0.37	0.26	0.54	<0.001**
		Placebo		106	2.2				
	90 days	Test	5,850	67	1.1	0.61	0.45	0.83	0.001**
		Placebo		109	1.9				

**Fig. 2.** The cumulative incidence of common cold symptoms during 75 days from December 16, 2017 to February 28, 2018.

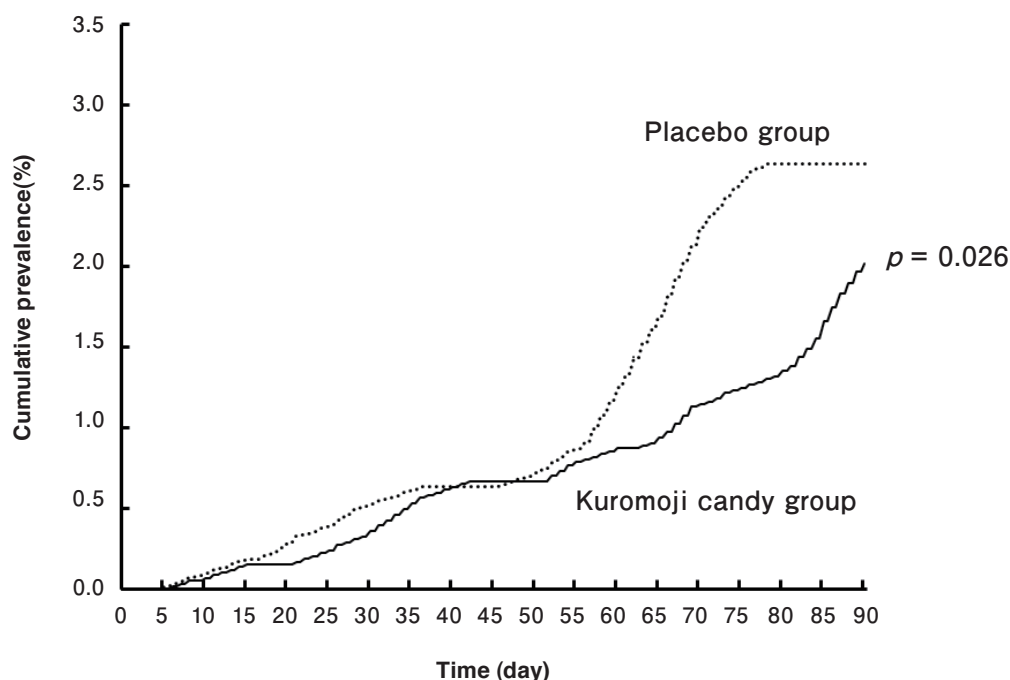


Fig. 3. The cumulative incidence of common cold symptoms during 90 days from December 16, 2017 to March 15, 2018.

よると、試験期間内における上気道炎由来ウイルスの報告数は、2018年1月中旬から2月中旬までが最も多い傾向が見られた²²⁾。試験実施場所周辺におけるウイルス検出数は不明であるが、試験期間の中で風邪の発症が2月中に急増し、最も多かったことと情報が概ね一致していることから関連があると思われる。

このことから花粉飛散量が増加する前の75日後までの集計が風邪の実態をより正確に反映しており、クロモジ配合飴摂取群の風邪症状への効果が顕著に表れたと考えられる。

クロモジにはフラバン-3-オールが多量体を含むプロアントシアニジン類が多く含まれている^{3,4)}。クロモジのプロアントシアニジン画分には強いウイルス増殖抑制活性があり、これらは非特異的な活性であると報告されている⁹⁾。今回の解析においてクロモジエキス配合飴摂取群の風邪症状の発症者数には明確な違いは見られなかったが有症期間の減少を認めた。これはウイルスに感染しても、クロモジエキス配合飴の摂取によりウイルスの増殖が抑えられるために予後が良好となり、有症期間が短縮したと考えられる。

風邪は最も多い疾患であり、長引くことで多くの弊害が生じる。例えば、医療費の増大、職場の生産性低下、労働日数の損失などの社会的な弊害にも繋がる。米国では子供は年に6~8回、大人では2~4回罹患し、学校の欠席は年間2,200万日、仕事の休暇の合計は年間2,000万日とい

う報告がある²³⁾。また、日本の20~30歳代労働者を対象にした民間企業の意識調査によると、1回発症するごとに生産性の損失は平均44,270円という結果もあり、風邪の経済損失は計り知れない²⁴⁾。そのため、風邪の予防や罹患後の予後が良好であることの重要性は言うまでもない。

今回の再解析により、クロモジエキス配合飴の摂取は各風邪症状の有症期間を減少させた。以上、これまで報告したインフルエンザ予防効果に加え、風邪症状に対する軽減効果も有することが示唆された。

利益相反申告

本研究を実施するにあたりSIP研究協力企業として養命酒製造株式会社より研究支援を受けた。

参考文献

- 1) 古畑光治. 烏樟の薬理学的研究(第1報)クロモジ油の季節的変化について. 生薬学雑誌. 1966; 86: 683-687.
- 2) 林七雄, 古前恒. くろもじの化学生態学. 香料. 1976; 115: 31-40.
- 3) Morimoto S, Nonaka G, Nishioka I, et al. Tannins and related compounds. XXIX. Seven new methyl derivatives of flavan-3-ols and 1,3-diarylpropan-2-ol from *Cinnamomum cassia*, *C. obtusifolium* and *Lindera umbellata* var. *membranasea*. Chem Pharm Bull. 1985; 33: 2281-2286.
- 4) Ezaki N, Kato M, Takizawa N, et al. Pharmacological studies on *Linderae umbellatae* Ramus: IV. Effects of condensed tannin related compounds on peptic activity and stress-induced gastric lesions in mice. Planta Med. 1985; 51: 34-38.
- 5) 江崎宣久, 酒井里美, 小島暁, 他. 「冷え」の自覚および末梢体表温度に対する補益薬酒(養命酒®)連続服用の効果: オープン試験による予備的検討. 薬理と治療. 2007; 35: 335-341.
- 6) Yagi M, Takabe W, Matsumi S, et al. Screening and selection of anti-glycative materials: Kuromoji (*Lindera umbellata*). Glycative Stress Res. 2017; 4: 317-328.
- 7) Yagi M, Takabe W, Matsumi S, et al. Biochemistry of Kuromoji (*Lindera umbellata*) extract: Anti-oxidative and anti-glycative actions. Glycative Stress Res. 2017; 4: 329-340.
- 8) 松見 繁, 丸山徹也. ストレス負荷マウスの免疫機能に対するクロモジの作用. 日本未病システム学会第24回総会要旨集 2017; F1-3. (抄録)
- 9) 芦部文一郎, 松見 繁, 丸山徹也, 他. クロモジの各種ウイルス増殖阻害活性. 日本薬学会第138年会要旨集 2018; 27PA-am221. (抄録)
- 10) Igase M, Yonei Y, Matsumi S, et al. Effectiveness of kuromoji (*Lindera umbellata* Thunb.) extract in the prevention of influenza infection after vaccination: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Glycative Stress Res. 2019; 6: 75-81.
- 11) 伊賀瀬道也, 松見 繁, 下出昭彦, 他. クロモジエキスのインフルエンザ予防効果について: 無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験. 薬理と治療. 2018; 46: 1369-1373.
- 12) 厚生労働省. 平成29年度 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版(ダイジェスト版). 2017年6月1日公表. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf>
- 13) 加地正英. かぜ症候群の考え方. 耳鼻咽喉科展望. 2000; 43: 421-428.
- 14) 藤友結実子, 藤田直久. 「かぜ」とはどういう病気なのか. 京府医大誌. 2013; 122: 541-547.
- 15) 黒野裕一. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版(改訂第7版): 耳鼻咽喉科の医師のための活用法. アレルギー. 2015; 64: 1205-1209.
- 16) 川本 仁, 神辺真之, 山肩満徳, 他. スギ花粉症の鼻腔由来と気道, 肺由来の呼気中 Nitric Oxide 濃度: 風邪症候群との比較検討. アレルギー 1999; 48: 1161-1165.
- 17) 国立感染症研究所. インフルエンザ 2016/17 シーズン. 病原微生物検出情報. 2017; 38: 209-230.
- 18) 環境省. 環境省花粉観測システム(愛称: はなこさん) 2018年中国・四国地域花粉情報 <http://kafun.taiki.go.jp/Library.html>
- 19) 佐藤紀男, 岸川禮子, 他. 日本における空中花粉測定および花粉情報の標準化に関する研究報告. 日本花粉学会会誌. 1993; 39: 129-134.
- 20) 渡辺哲生, 鈴木正志. 大分大学医学部におけるダーラム式計測器と自動計測器によるスギ・ヒノキ花粉飛散数の比較と分析. 耳鼻免疫アレルギー (JJIAO). 2017; 35: 271-277.
- 21) 東京都福祉保健局. 平成28年度 花粉症患者実態調査報告書. 2017年12月発表. <http://www.metro.tokyo.jp/tosei/hodohappyo/press/2017/12/18/14.html>
- 22) National Institute of Infectious Diseases. Weekly reports of adenovirus isolation/detection from pharyngoconjunctival fever cases, 2014–2018. Infectious Agents Surveillance Report: Data based on the reports received before December 28, 2018 from public health institutes. http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/arc/gv/2018/data2018_27e.pdf
- 23) Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. The Lancet. 2003; 361: 51-59.
- 24) グラクソ・スミスクライン株式会社. ビジネスパーソンの風邪に関する意識調査結果. 2007年9月. http://contac.jp/shared/pdf/Contac_ResearchReport_Sep2007.pdf