

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 対策 における機能性食品成分の臨床的意義 ：ナラティブ・レビュー

Clinical significance of functional foods and dietary supplements for the management of novel coronavirus infection (COVID-19): Narrative Review

蒲原聖可^{1,2)}

Seika Kamohara^{1,2)}

要旨

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) がパンデミック (世界的大流行) となり、ヘルスケアシステムに大きな影響を与えている。COVID-19 の予防法は、原因ウイルスである SARS-CoV-2 への暴露機会を減らす、宿主であるヒトでの感染に対する抵抗力を高める、の2つである。機能性食品成分には、抗ウイルス作用や免疫賦活作用、抗炎症作用などを有する成分が知られている。また、これらの成分を含むサプリメントを用いた介入試験により、ウイルス性呼吸器感染症に対する予防や重症度軽減作用が報告されてきた。COVID-19 重症化の機序として、サイトカイン・ストームの関与が注目されている。機能性食品成分の中には、サイトカイン産生調節に働く成分も存在する。本稿では、COVID-19 対策に外挿できる機能性食品成分のエビデンスを概説した。

Functional Food Research 16 : 40-50, 2020

keywords

新型コロナウイルス感染症, COVID-19, SARS-CoV-2, 機能性食品成分, サプリメント

はじめに

新型コロナウイルス (novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染を原因とする COVID-19 が、パンデミック (世界的大流行) を生じ、医療現場から社会経済活動まで大きな影響を及ぼしている¹⁾。同じコロナウイルスである SARS (severe acute respiratory syndrome) や MERS (Middle East respiratory syndrome) では一定の封じ込めに成功したが、今回の COVID-19 の場合は、すでに世界的に感染が広がったこと、感染者が不顕性感染となることなど、ウ

イルスの性質を考えると、SARS-CoV-2 の根絶や封じ込めは容易ではなく、今後も、局地的な流行が散発的に継続すると考えられる。COVID-19 の経過は、感染前、ウイルス感染の成立、感染初期、ウイルス増殖期、サイトカイン・ストームなどの機序による増悪期に分けられる。治療法に関して、レミデジビルなどの候補薬剤の有効性が検証されているが、現時点では治療薬や治療法は確立していない。

したがって、感染予防/リスク低減が特に重要であり、個人での予防策として手洗い・うがい・マスク着用などが、集団での予防策としてソーシャルディスタンスの維持や3密 (密集, 密閉, 密接) を避けると

受付日 2020年5月20日 受理日 2020年6月10日 総説

1) 健康科学大学 Health Science University, Yamanashi, Japan 2) 株式会社ディーエイチシー DHC Corporation, Tokyo, Japan 〒106-8571 東京都港区南麻布 2-7-1 * kamohara-seika@umin.ac.jp

いった啓発が行われている。

SARS-CoV-2 感染リスク低減には、ウイルスへの暴露機会を減らすとともに、宿主であるヒト側での免疫を含めたウイルスへの抵抗性を高める対策が有用である。例えば、ビタミンやミネラルといった必須微量栄養素の摂取は、免疫能の維持に、文字通り必須である²⁾。また、ファンクショナルフード・機能性食品成分の中には、抗ウイルス作用、免疫調節作用、抗炎症作用を有する成分も知られている。

本総説では、SARS-CoV-2 感染リスク低減、COVID-19 予防と重症化予防のために有用と考えられる、ビタミン、ミネラル、その他の機能性食品成分のエビデンスを概説した。具体的には、3種類のデータベース (PubMed ; U.S. National Library of Medicine, USA, Google Scholar ; scholar.google.com, J-Stage ; www.jstage.jst.go.jp) を用いて、2020年5月1日までに掲載された論文を対象に、ウイルス性呼吸器感染症に関する報告を検証し、COVID-19 予防の点から概説した。なお、臨床研究に関する検索ストラテジーは、[1# (Virus OR Viral), 2# (Influenza OR cold OR pneumonia OR respiratory infection) 3# (Intervention OR Trial), 4# (HIV OR “human immunodeficiency viruses”), 5# 1# AND 2# AND 3# NOT 4#] である。

1. 新型コロナウイルスの特徴

1 | 7種類のコロナウイルス

現在、新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) による感染症が、世界的なパンデミックを引き起こしている。新型コロナウイルス感染症は、2019年末に中国の武漢で局地的な流行が見いだされ、当初、2019-nCoV と呼ばれた³⁾。その後、WHOにより、2020年2月22日に COVID-19 と命名された。

一般に、風邪と呼ばれる疾患は、風邪症候群である。風邪症候群は、普通感冒 (風邪)、インフルエンザ (流行性感冒) に分けられ、咽頭炎や気管支炎など主に上気道の急性炎症を呈する呼吸器感染症である。

ヒトにおいて疾患を生じるコロナウイルスは、現在7種類が知られている。7種類のうち4種類は、普通感冒を生じることが多い。これらのコロナウイルスも、高齢者や易感染状態の患者では、稀に重症肺炎

を含む下気道炎を生じることがある。残りの3種類は、致死的な肺炎を含む重症の呼吸器感染症を引き起こすタイプであり、2000年代以降、アウトブレイクを引き起こしている。具体的には、① SARS-CoV : 2002年に中国でのアウトブレイクを生じた重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS) の原因として同定、② MERS-CoV : 中東呼吸器症候群 (Middle East respiratory syndrome, MERS) の原因として2012年に同定、③ SARS-CoV-2 : COVID-19 の原因として同定された新型コロナウイルスの3種類である^{4,5)}。これらの3種類のコロナウイルスは、いずれも人獣共通感染の病原体であり、感染動物からヒトに伝播を引き起こした。

2 | COVID-19 の臨床および疫学所見

これまでの報告によると、COVID-19 では炎症惹起サイトカイン類の産生亢進、CRP 亢進が認められ、肺炎、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、心不全、敗血症のリスク上昇が認められた^{6,7)}。

中国において、特定の疾病 (心血管疾患、慢性呼吸器疾患、糖尿病、高血圧) を有する群での致死率 (CFR) は6~10%であった⁸⁾。また、環境の要因に関しては、今回の COVID-19 のパンデミックが最も深刻となった中国およびイタリアの地域は、いずれも大気汚染が深刻なエリアである^{9,10)}。

SARS-CoV-2 は、SARS-CoV と同様に、主に気道の細胞表面に存在する angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 受容体に結合した後、ウイルス外膜と細胞膜の融合を起こすことで感染が成立する。SARS-CoV-2 では、Spike タンパク質 (S タンパク質) がヒト細胞の細胞膜の ACE2 受容体に結合し、タンパク質分解酵素の TMPRSS2 で切断され、S タンパク質が活性化されることがウイルス外膜と細胞膜との融合に重要な過程である。

SARS-CoV-2 は、自然免疫 (innate immunity) を活性化し、一部の患者では、免疫の過剰反応からサイトカイン・ストームを生じ、ARDS や全身性炎症反応症候群 (inflammatory response syndrome, SIRS) を引き起こす¹¹⁾。現在、COVID-19 の重症化に至る原因として、サイトカイン・ストームから血栓症を生じ多臓器不全に陥る機序が考えられている。

II. ビタミンA サプリメント

1 | ビタミンAの免疫調節作用

ビタミンAは、免疫能の維持に関係し、ヒトでの免疫反応を制御する。非臨床研究では、免疫系におけるビタミンAの作用として、ムチンやケラチンの発現、リンパ球形成、アポトーシス、サイトカイン発現、抗体産生、好中球やマクロファージ、単球の機能、Tリンパ球やBリンパ球の機能が示されている¹²⁾。ビタミンAは、非感染のバイスタンダー細胞における自然免疫系の亢進を介して、麻疹ウイルス複製を阻害する¹³⁾。したがって、ビタミンAの充足は、非特異的な作用としての免疫調節作用を介して、感染リスクを低減すると考えられる。

2 | ビタミンAとコロナウイルス

米国での子牛を用いた研究では、ビタミンAを制限した餌の投与が、不活化牛コロナウイルスワクチンの有効性を低下させ、子牛での感染症の罹患リスクを高めることが示された¹⁴⁾。

ビタミンAは、気道粘膜上皮の維持にも重要である。オランダにおいてニワトリを用いた研究では、ビタミンAが充足された食餌投与群に比べて、ビタミンAが軽度に不足した食餌投与群では、鳥コロナウイルスの1種である伝染性気管支炎ウイルス(infectious bronchitis virus, IBV)感染時の血中レチノール濃度低下がより顕著であった¹⁵⁾。

3 | ビタミンA欠乏と感染リスク

発展途上国での報告では、ビタミンA欠乏は麻疹や下痢のリスクとなり、ビタミンA欠乏の小児では、麻疹が重症化する¹⁶⁾。

ビタミンAサプリメントの投与は、麻疹、下痢疾患、麻疹関連肺炎、HIV感染、マラリアなどの疾患の罹患率や死亡率の低下と相関する¹²⁾。

4 | ビタミンAサプリメントの有用性

感染性疾患に対するビタミンAサプリメントの有用性に関して、次の報告が知られている。

まず、2001年のパキスタンからの報告によると、健康者40名(10歳~35歳)を対象に、狂犬病予防

接種時の免疫反応を調べた臨床研究において、非投与群に比べて、ビタミンAサプリメント投与群(予防接種時および翌日にそれぞれ100,000 IU)では、血中の抗体価が2.1倍に達したという¹⁷⁾。

また、2019年の米国からの報告によると、インフルエンザ予防接種を受けた小児79名(2歳~8歳)を対象に、予防接種前に2回、20,000 IUのビタミンA(パルミチン酸レチノール, retinyl palmitate)と、2,000 IUのビタミンD(コレカルシフェロール, cholecalciferol)を含むグミタイプのサプリメントを投与した結果、偽薬対照群に比べて、ビタミンA+Dサプリメント投与群では、予防接種に対する免疫反応の有意な亢進が認められたという¹⁸⁾。

米国ハーバード大学のグループがタンザニアでの小児を対象に行ったランダム化比較試験では、ビタミンAサプリメント投与により、マラリア、肺疾患、HIVといった致命的疾患における合併症のリスク低減作用が見いだされた¹⁹⁾。

以上のデータから、COVID-19に対する補完療法として、ビタミンAサプリメントの利用が考えられる。

III. ビタミンC

1 | ビタミンCの免疫調節作用

ビタミンCは、抗酸化作用に加えて免疫調節作用を有しており、非特異的な働きによるCOVID-19リスク低減作用が考えられる。まず、これまでの多くの研究により、インターフェロン産生、Tリンパ球の形質転換、食細胞の機能といった免疫機能にビタミンCが関与することが示されてきた²⁰⁾。

2 | ビタミンCの抗コロナウイルス作用

非臨床研究では、次の報告がある。まず、ニワトリ胚気管臓器培養細胞系では、ビタミンC投与により、コロナウイルス感染に対する抵抗性の亢進が見いだされた²¹⁾。

動物実験では、ビタミンCが、様々な細菌やウイルス感染のリスクを減らすことが示されてきた²²⁾。例えば、ブロイラーにおいてビタミンC投与により、鳥コロナウイルスによる感染性気管支炎のリスク低減作用が示された²³⁾。

3 | ビタミンCによる呼吸器感染症リスク低減作用

これまでの偽薬対照試験では、一貫して、ビタミンC投与による普通感冒の罹病期間および重症度の軽減作用が見いだされており、ウイルス性呼吸器感染症リスクに対するビタミンC値の影響が示唆されている。また、肺炎リスクに対するビタミンC投与の有用性も知られている²⁴⁾。

これまでに、ビタミンCによる普通感冒の予防効果を検証した多数の研究が報告されている。そのうち、欧米諸国において実施された大規模な研究では、ビタミンCによる効果は検出できていない。この理由として、比較的栄養状態が良好であることや交絡因子の調整に限界があることが考えられる²²⁾。

一方、小規模な研究では、有用性が検出されている。例えば、高度の急性運動負荷のある被験者を対象とした3報では、普通感冒の罹病率が平均50%減少した。また、英国男性を対象にした4報では、ビタミンC投与により平均30%減少を認めた。英国では、ビタミンCの食事からの摂取量が少ないとされ、ビタミンCサプリメントの効果を検出されやすいと考えられる。

一般に、1日1g以上のビタミンCサプリメントの習慣的な摂取により、普通感冒の罹病期間は顕著に短縮されるが、効果のサイズは報告により様々である。数百人(615人~818人)規模の被験者を対象に行われたビタミンCサプリメントによる風邪の罹病期間および重症度への作用を検証した4報では、罹病期間の短縮傾向は5%ほどであった²⁵⁻²⁸⁾。しかし、そのうちの2報では、普通感冒のエピソードあたりの学校あるいは職場の欠席が14~21%減少したことから、臨床的には有意な効果と判断できる。

ビタミンCサプリメントによる介入試験3報では、肺炎リスクが80%以上減少した²⁹⁻³¹⁾。

また、英国の平均年齢80歳の高齢入院患者57名(肺炎あるいは気管支炎の患者)を対象にした二重盲検ランダム化比較試験では、ビタミンC(200mg/日)投与による呼吸機能改善作用が報告された³²⁾。

前述の研究で、ビタミンCサプリメントの効果を検出されたのは、食事からのビタミンC摂取量が少なく、ビタミンCが充足されていない被験者を対象にした研究であるが、ビタミンCの有用性は一般健常者にも当てはまると考えられる。

下気道炎を生じるCOVID-19では、ビタミンCサプリメントによる補完的な作用が期待される。

COVID-19は、サイトカイン・ストームにより重症化し、ARDSを引き起こす。ビタミンCの経静脈投与により、サイトカイン・ストームの抑制が報告されている³³⁾。

4 | ビタミンCの非特異的作用

ビタミンCの非特異的な作用として、弱い抗ヒスタミン作用により、くしゃみや鼻水、鼻閉、副鼻腔炎などのインフルエンザ関連症状を軽減する³⁴⁾。

このようにビタミンCには、非特異的抗ウイルス作用によるCOVID-19の感染予防、サイトカイン・ストームを抑制することによる重症化抑制ができる可能性がある。

IV. ビタミンD

1 | ビタミンDと免疫調節作用

ビタミンDは、免疫調節作用や抗炎症作用を有しており、ビタミンDは、インフルエンザA型、B型、パラインフルエンザ1型、2型、RSウイルスといったウイルス性呼吸器感染症に対する自然免疫系の調節において重要な働きを有している³⁵⁾。

基礎的研究では、間質性肺炎モデルにおいて、ビタミンD投与により、肺炎の抑制およびサイトカイン産生の抑制作用が示されている³⁶⁾。

2 | ビタミンD濃度と呼吸器感染症リスク

先行研究では、ビタミンD低値による呼吸器感染症リスク上昇が示されている。

まず、観察研究のメタ解析では、市中肺炎リスクとビタミンD低値の有意な相関が見いだされている³⁷⁾。

次に、14,108名を対象にした米国での横断研究では、ビタミンD欠乏が急性ウイルス性呼吸器感染症への罹病リスクを高めることが見いだされた³⁸⁾。

また、39報(横断研究4報、症例対照研究8報、コホート研究13報、臨床試験14報)を対象にしたシステマティックレビューでは、急性呼吸器感染症予防に対するビタミンDの有用性が見いだされた。特に、観察研究ではビタミンD低値と、上気道および下気道の呼吸器感染症リスク上昇との有意な相関が認められた³⁹⁾。

また、2010年に報告された米国での観察研究では、

ビタミンD高値は急性ウイルス性呼吸器感染症リスク低下と相関が示された。具体的には、2009年から2010年の秋から冬にかけて、健康な成人198人を対象に、血中ビタミンD値(25(OH)D)と、急性ウイルス性呼吸器感染症の罹患率との関連が検証された結果、血中ビタミンD値が38 ng/mLを超えていた群では罹患率は17%であったのに対して、38 ng/mL未満の群では45%に達しており、両群間に有意差が認められた。38 ng/mLを超えて充足されていた群では、急性ウイルス性呼吸器感染症の罹患率が半減しており、罹病期間も顕著に減少していたという⁴⁰⁾。

さらに、欧州20か国でのビタミンD値と、COVID-19との関連を検証した研究では、ビタミンD値と、2020年4月8日の時点でのCOVID-19の罹患率、死亡率との間に有意な負の相関が検出された。これらの国でのビタミンD値は平均 56 ± 10.61 mmol/L、COVID-19の罹患率は100万人当たり 295.95 ± 298.7 例、死亡率は100万人当たり 5.96 ± 15.13 例であった。特にスペイン、イタリア、スイスでは、高齢者でのビタミンDが顕著に低値であったという⁴¹⁾。

3 | ビタミンDサプリメントとウイルス性呼吸器感染症

ビタミンDサプリメント投与によるウイルス性呼吸器感染症に対する作用を検証した臨床研究では、様々な結果が示されている^{42,43)}。この理由として、ビタミンDサプリメントの用量・用法、被験者のビタミンDの充足度、栄養状態などの交絡因子が影響しているためと考えられる。

まず、2017年に報告されたカナダでの臨床試験では、小児703名(平均年齢2.7歳)を対象に、1日当たり2,000 IUあるいは400 IUのビタミンD₃サプリメントが冬期の4か月間投与された結果、両群間でのウイルス性上気道感染症の罹患率に有意差は認められなかった。ただし、この試験において、ビタミンDが低値(< 30 ng/mL)であったのは、被験者の約3分の1であった⁴⁴⁾。

次に、2019年に報告されたフランスでの臨床試験では、インフルエンザ予防接種を受けたビタミンD欠乏の高齢者38名を対象に、ビタミンD(100,000 IU/15日 × 6回)あるいは偽薬が投与された結果、ビタミンD投与群において、インフルエンザ予防接種後の血中TGFβ値の有意な上昇が認められた⁴⁵⁾。

また、2017年に米国から報告された臨床試験では、

長期療養施設に入所中の高齢者107名を対象に、高用量のビタミンD投与群(1か月当たり100,000 IUのビタミンD₃投与の55名)と、標準量の投与群(1日当たり400~1,000 IU、あるいは、1か月当たり12,000 IUの投与の52名)を比較した結果、高用量の投与群では急性呼吸器感染症の罹患率が有意に低下したという⁴⁶⁾。

さらに、乳児において、ビタミンDサプリメントによる肺炎(下気道炎)リスク低下作用が示されている⁴⁷⁾。

以上の介入試験の結果から、ビタミンDサプリメント投与による急性ウイルス性呼吸器感染症に対する予防・リスク低減効果は、被験者のビタミンDの充足状態に大きく影響を受けると考えられる。

4 | インフルエンザに対するビタミンDサプリメントの効果

季節性インフルエンザリスクに対するビタミンDサプリメントのランダム化比較試験として、次の5報が報告されている。

まず、東京慈恵会医科大学のグループによる臨床試験では、学童期の小児(6歳~15歳)を対象に、1日当たり1,200 IUのビタミンDサプリメント投与によって、季節性インフルエンザ(A型)の発症リスクが42%減少したと報告された⁴⁸⁾。具体的には、2008年12月から2009年3月まで、ランダム化二重盲検偽薬対照試験として、ビタミンD₃(1,200 IU/日)投与群と偽薬群との比較が行われた結果、A型インフルエンザの発症は、ビタミンD₃投与群では167名中18名(10.8%)、偽薬投与群では167名中31名(18.6%)であった(RR 0.58; 95% CI: 0.34, 0.99; $P = 0.04$)。A型インフルエンザのリスク低減効果は、ビタミンDサプリメントを摂取したことがない小児の群において、より顕著であった(RR: 0.36; 95% CI: 0.17, 0.79; $P = 0.006$)。また、3歳児以降に保育園に通園した小児でも顕著な効果が認められた(RR: 0.36; 95% CI: 0.17, 0.78; $P = 0.005$)。喘息の既往歴のある小児を対象にしたサブ解析では、喘息発作を生じた被験者は、ビタミンD投与群では2名、偽薬投与群では12名であり、ビタミンD投与群において有意な減少を示した(RR: 0.17; 95% CI: 0.04, 0.73; $P = 0.006$)。ただし、この研究では、インフルエンザB型には有意な変化は検出されなかった。

また、2018年に報告された中国での多施設共同ランダム化比較試験では、乳児400名(3か月~12か

月)を対象に、高用量(1,200 IU)あるいは低用量(400 IU)のビタミンDが投与され、高用量群43名、低用量群78名の合計121名がインフルエンザA型に罹患した($P = 0.0001$)。高用量(1,200 IU)のビタミンDサプリメントは、症状からの早期の回復、ウイルス量の速やかな減少といった作用が示され、乳児における季節性インフルエンザの予防および重症度軽減に有用であるとされた⁴⁹⁾。

一方、2014年に東京慈恵会医科大学のグループから報告された二重盲検偽薬対照試験では、2009年のH1N1のパンデミックの時期に、日本人高校生247名を対象に、1日当たり2,000 IUのビタミンD₃投与群(148名)、偽薬投与群99名の2群について、2か月間の介入が行われた結果、インフルエンザA型の罹患率は両群とも同程度であった(13.5% vs. 12.1%)。なお、最初の1か月間でのインフルエンザA型の発症率は、ビタミンD投与群では1.4%、偽薬群では8.1%であり、両群間に有意差を認めた($P = 0.009$)が、2か月目では、有意差は消失した⁵⁰⁾。この臨床試験はネガティブなデータであるが、投与前の血中ビタミンD値が測定されていないため、ビタミンD値の相違や変化による影響が排除できない。また、被験者の多くがインフルエンザ予防接種を受けており、その影響も大きいと考えられる。

なお、次の2つの臨床試験では、血中ビタミンD値が測定されており、ビタミンDが平均以上に充足されている被験者も試験に含まれている。そのため、被験者全体の解析ではネガティブデータとして引用されることもあるが、本来であれば、ビタミンD低値の群を対象に介入が行われることで、適切な評価が行われたとも考えられる。

まず、2019年に東京慈恵会医科大学のグループから報告された臨床試験では、炎症性腸疾患(IBD)患者において、冬期から早春の時期に、ビタミンDサプリメントの投与によるインフルエンザおよび上気道感染症(URI)の罹患率について検証が行われた⁵¹⁾。具体的には、ランダム化二重盲検偽薬対照試験として、潰瘍性大腸炎(UC)あるいはクローン病(CD)のいずれかのIBD患者223名を対象に、1日当たり500 IUのビタミンDサプリメント投与群108名、偽薬投与群115名の2群について介入が行われた結果、まず、インフルエンザの罹患率では、両群間で有意差は見いだされなかった。次に、URIの罹患率では、ビタミンDサプリメント投与群のほうが41%有意に低値であった(RR, 0.59; 95% CI, 0.35-0.98; $P =$

0.042)。また、この効果は、ビタミンDの血中濃度が低値(20 ng/mL未満)の群ではより顕著であり、64%の罹患率の減少効果が見いだされた(RR, 0.36; 95% CI, 0.14-0.90; $P = 0.02$)。一方、UC群での活動性スコアが、ビタミンD群にて有意な悪化を認めた($P = 0.002$)。

次に、2019年に報告された臨床試験では、ベトナムにおいて3歳~17歳の1,300名を対象に、1週間当たり14,000 IUのビタミンD(650名)あるいは偽薬(650名)が8か月間投与された⁵²⁾。まず、インフルエンザの罹患率は、両群間に有意差は認められなかった。一方、インフルエンザ以外のウイルス性呼吸器感染症の罹患率は、ビタミンD投与群のほうが、偽薬群に比べて24%減少していた。投与前の血中ビタミンD値は、介入群;65.7 nmol/L、偽薬群;65.2 nmol/Lであり、介入群では投与後に91.8 nmol/Lへ上昇し、偽薬群では64.5 nmol/Lであった。なお、インフルエンザを含むウイルス性呼吸器感染症すべてを対象にした解析では、ビタミンDサプリメント投与により感染リスクが19%有意に減少した(HR: 0.81, 95% CI: 0.66-0.99)。

2018年に、インフルエンザの予防および治療におけるビタミンDの役割に関して、自然免疫や獲得免疫における作用機序を詳述した包括的な総説が報告されており、ビタミンDによるインフルエンザ感染リスク低減作用が示唆されている⁵³⁾。

今後、被験者でのビタミンD血中濃度の変化との関連も踏まえて、ビタミンDサプリメントによるインフルエンザの予防および重症度軽減に関する大規模な介入試験による検証が求められる。

このようにビタミンDの補充は、COVID-19の感染予防や免疫過剰による重症COVID-19の治療に有効であることが、臨床研究、基礎的研究で示唆された。

V. 亜鉛

1 | 亜鉛と免疫能

亜鉛は、自然免疫と獲得免疫の両方の維持に重要なミネラルである⁵⁴⁾。亜鉛不足は、液性免疫と細胞性免疫の両方の機能障害を生じ、感染性疾患への罹患リスクを高める⁵⁵⁾。

2 | 亜鉛サプリメントの有用性

亜鉛サプリメントによる疾病リスク低減効果が報告されている⁵⁶⁾。2017年のコクランレビューでは、小児の麻疹に対する亜鉛サプリメントの有用性が検証された結果が、亜鉛欠乏の小児での麻疹を減少させ、下気道炎の罹患率と死亡率を低下させると報告された⁵⁷⁾。

3 | 亜鉛とコロナウイルス

細胞内亜鉛濃度が上昇すると、ポリオウイルスやインフルエンザウイルスといったRNAウイルスの複製を阻害することが知られている。2010年に報告された基礎研究では、亜鉛とポリチオンを低濃度で組み合わせることで、SARS-コロナウイルス (SARS-CoV) の複製阻害が示された⁵⁸⁾。

これらのデータから、亜鉛サプリメントの利用により亜鉛が充足されていることは、COVID-19の予防、および下痢や下気道炎といったCOVID-19の症状を軽減させる可能性がある。

VI. オメガ3系必須脂肪酸

1 | オメガ3系必須脂肪酸と免疫系

オメガ3系必須脂肪酸は、獲得免疫反応において重要な働きを有している。また、 α -リノレン酸、EPA、DHAは、それら自身および代謝物の抗炎症作用を介した多彩な機能が知られている。適度な量のオメガ3系必須脂肪酸摂取は、サイトカイン (IL-6) を減少させ、過度の免疫反応を抑制することから、オメガ3系脂肪酸が肺感染症におけるサイトカインの抑制や炎症性細胞の浸潤を抑制できる可能性がある⁵⁹⁾。

2 | DHA由来プロテクチンD1による抗ウイルス作用

オメガ3系必須脂肪酸に由来する抗炎症脂質メディエーターとして、レゾルビンやプロテクチンD1などが知られている。このうち、DHA由来のプロテクチンD1 (PDI) は、RNA輸出機構を介してインフルエンザウイルスの複製を阻害する。また、重症インフルエンザモデルマウスにおいて、PDI投与が死亡率を

低下させた⁶⁰⁾。このデータは、H5N1ウイルスによる重症呼吸器感染症に対する研究として報告されたが、COVID-19にも当てはめられる可能性がある。

VII. エキナセア

1 | エキナセアとは

エキナセア (エキナシア, *Echinacea species*, 和名ムラサキバレンギク) は、欧米で広く利用されている北米原産の薬用植物である。上気道炎の感染初期に治療目的で投与される。また、上気道炎の予防目的にも利用される^{41,42)}。

エキナセアの有効性と安全性は、多くの臨床試験や欧米の専門家によって支持されてきた。エキナセアのサプリメントは、*E. angustifolia*, *E. pallida*, *E. purpurea* の3種に代表される複数の *Echinacea species* から、その地上部や根、根茎、葉を含む全草が使用されてきた^{41,42)}。作用機序は免疫賦活機構である。

症状の初期に多めに摂取する方法と、冬期を通じて摂取する方法がある。

2 | エキナセアはタミフルと同等の効果

これまでの多くの研究により、エキナセアの普通感冒 (風邪) の予防・罹患率の低下、重症度の軽減作用が報告されている^{42,43)}。

2016年に報告されたレビューでは、風邪予防を目的として、エキナセア (*E. purpurea*) 標準品を4か月間投与した結果、風邪について、罹患回数の有意な減少、罹患日数の有意な減少、風邪に対する医薬品服用の有意な減少が認められた。また、エキナセア抽出物投与により、ウイルス学的に確定診断がされた風邪の抑制、再発感染に対する抑制といった予防効果も見いだされた⁶¹⁾。

インフルエンザに対して、エキナセアがオセルタミビル (oseltamivir, タミフル) と同等の効果を示すという報告もある⁶²⁾。チェコでの多施設共同ランダム化二重盲検対照試験によると、インフルエンザ初期の患者473名を対象に、オセルタミビルを5日間投与し、続いて、偽薬を5日間投与した群と、エキナセア含有飲料を10日間投与した群の比較では同等の効果であった。

3 | COVID-19の重症化予防とエキナセア

COVID-19では、肺炎を生じ、突然の重症化が問題となっている。COVID-19の重症化のメカニズムに、サイトカイン・ストームの関与が考えられている。

一般に、先行するウイルス性呼吸器感染症は、二次的な細菌感染と炎症（肺炎）を発症するリスクがある。そのような二次感染を引き起こしやすいウイルスに、インフルエンザウイルス A (H3N2) が知られている。インフルエンザウイルス A (H3N2) に対するエキナセア (*E. purpurea*) 標準化製品の働きを検証した研究では、エキナセアによる ICAM-1、フィブロネクチン、platelet activating factor receptor (PAFr) の発現減少を介した細菌接着の抑制が認められ、さらに、NF- κ B や Toll 様受容体 4 (TLR4) の抑制作用を介したサイトカイン・ストームの抑制作用が見いだされた⁶³⁾。

したがって、COVID-19による下気道炎発症や重症化に対する補完療法となりうる可能性がある。

VIII. 考察

本稿では、COVID-19感染予防と重症化予防の視点から、機能性食品成分による抗ウイルス作用、免疫調節作用、抗炎症作用と、ウイルス感染症との関連を概説した。

近年、国民健康・栄養調査では、若年層を中心にビタミン類やミネラル類の一部が摂取不足であることが示されている。また、高齢者では、消化吸収能の低下や免疫能の低下といった生理的変化が生じる。そこで、これらの解決方法として、ビタミンやミネラル、機能性食品成分を含むサプリメント・健康食品の補完的な利用が選択肢の一つとして考えられる。

今回の COVID-19 のパンデミックでは、COVID-19 の予防・リスク低減のためのセルフケアへの関心の高まりを受けて、ビタミンなどのサプリメントの利用にも注目が集まっている。しかし、いわゆる健康食品などの一部の商品訴求に逸脱がみられ、消費者庁が注意喚起を行った。具体的には、インターネット広告において、新型コロナウイルスに対する予防効果を標榜する健康食品、アロマオイル、光触媒スプレーなどに対する注意喚起である⁶⁴⁾。さらに、日本ビタミン学会では、「科学的エビデンスが明確でないにも関わらず、新型コロナウイルスへのビタミンの有効性がア

ピールされていることは問題であり、生体の防御機能を含む健康状態を正常に保つためのビタミンやミネラルなどの微量栄養素の役割と混同しないよう」として、注意喚起を行った⁶⁵⁾。

一方、本邦での全国調査では、消費者の半数が健康食品や機能性食品を利用している、という報告がある^{66,67)}。前述のように、国民健康・栄養調査（厚生労働省）では、若年者でもビタミン類の摂取不足が示されており、また、高齢者は少食であることが多く、かつ、消化吸収能や免疫能の低下が認められることから、「COVID-19対策のためにビタミンやミネラルは重要ではあるが、食事からの摂取が大切であり、サプリメント形状での摂取は推奨しない」という考えでは、リアルワールドでの課題解決にはつながらない。

COVID-19の高リスク群は、季節性インフルエンザと同様に、基礎疾患を有する場合や高齢者である。高リスク群に共通して顕著に不足しているビタミンは、ビタミン D である。近年の研究により、生活習慣病や慢性疾患でのビタミン D 低値、高齢者の多くがビタミン D 欠乏や不足であることが示されている。さらに、日本人の食事摂取基準 2020 年版では、ビタミン D の推奨量が引き上げられたが、それでも米国などでの基準の半分以下の水準である。COVID-19 に対するセルフケアとして、食事のみから十分量のビタミン D を摂ることは容易ではなく、ビタミン D を含むサプリメントの適正使用の啓発が求められる。なお、英国の NHS (National Health Service) では、COVID-19 に関する啓発の中で、外出抑制に伴う皮膚でのビタミン D 合成低下に対する対策として、ビタミン D サプリメントの利用も考慮すべき、としている⁶⁸⁾。

本稿で示した機能性食品成分のエビデンスは、SARS-CoV-2 に対する補完療法として、外挿できると考えられる。今後も、COVID-19 の対策は継続すると想定され、公衆衛生の視点から、SARS-CoV-2 感染リスクに対する予防法および COVID-19 の重症化予防として、セルフケアにおける機能性食品成分含有サプリメントの活用も選択肢として考慮すべきである。

謝辞

本稿の執筆に際し、査読委員の先生方からの確なご指導を賜りましたことに感謝申し上げます。

◆文献

- 1) World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (2020年6月8日アクセス).
- 2) Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007; 51: 301-23.
- 3) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus From Patients With Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
- 4) Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362: 1353-1358.
- 5) Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *N Engl J Med.* 2013; 369: 407-16.
- 6) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062.
- 7) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323,1061-1069
- 8) Novel CPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41: 145-151.
- 9) He Q, Gu Y, Zhang M. Spatiotemporal Trends of PM 2.5 Concentrations in Central China From 2003 to 2018 Based on MAIAC-derived High-Resolution Data. *Environ Int.* 2020; 137: 105536.
- 10) Longhin E, Holme JA, Gualtieri M, Camatini M, Øvrevik J. Milan Winter Fine Particulate Matter (wPM2.5) Induces IL-6 and IL-8 Synthesis in Human Bronchial BEAS-2B Cells, but Specifically Impairs IL-8 Release. *Toxicol In Vitro.* 2018; 52: 365-373.
- 11) Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7: 11.
- 12) Semba RD. Vitamin A and Immunity to Viral, Bacterial and Protozoan Infections. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58: 719-27.
- 13) Trottier C, Colombo M, Mann KK, Miller WH Jr, Ward BJ. Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB J.* 2009; 23: 3203-12.
- 14) Jee J, Hoet AE, Azevedo MP, Vlasova AN, Loerch SC, Pickworth CL, et al. Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *Am J Vet Res.* 2013; 74: 1353-62.
- 15) West CE, Sijtsma SR, Kouwenhoven B, Rombout JH, van der Zijpp AJ. Epithelia-damaging virus infections affect vitamin A status in chickens. *J Nutr.* 1992; 122: 333-9.
- 16) Kańtoch M, Litwińska B, Szkoda M, Siennicka J. Importance of vitamin A deficiency in pathology and immunology of viral infections. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2002; 53: 385-92.
- 17) Siddiqui F.Q. The role of vitamin A in enhancing humoral immunity produced by antirabies vaccine. *East Mediterr Health J.* 2001; 7: 799-804.
- 18) Patel N. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses.* 2019; 11(10).
- 19) Villamor E, Mbise R, Spiegelman D, Hertzmark E, Fataki M, Peterson KE, et al. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics.* 2002; 109: E6.
- 20) Leibovitz B, Siegel BV. Ascorbic acid and the immune response. *Adv Exp Med Biol.* 1981; 135: 1-25.
- 21) Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The Effect of Ascorbic Acid on Infection Chick-Embryo Ciliated Tracheal Organ Cultures by Coronavirus. *Arch Virol.* 1978; 56: 195-9.
- 22) Hemilä H, Douglas RM. Vitamin C and Acute Respiratory Infections. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3: 756-61.
- 23) Davelaar FG, Bos J. Ascorbic acid and infectious bronchitis infections in broilers. *Avian Pathol.* 1992; 21: 581-9.
- 24) Hemilä H. Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16: 836-7.
- 25) Anderson TW, Reid DBW, Beaton GH. Vitamin C and the common cold: a double-blind trial. *Can Med Assoc J* 1972; 107: 503-508.
- 26) Elwood PC, Lee HP, Leger AS, Baird IM, Howard AN. A randomized controlled trial of vitamin C in the prevention and amelioration of the common cold. *Br J Prev Soc Med.* 1976; 30: 193-196.
- 27) Ludvigsson J, Hansson LO, Tibbling G. Vitamin

- C as a preventive medicine against common colds in children. *Scand J Infect Dis.* 1977; 9: 91–98.
- 28) Pitt HA, Costrini AM. Vitamin C prophylaxis in marine recruits. *JAMA.* 1979; 241: 908–911.
 - 29) Pitt H A, Costrini A M. Vitamin C prophylaxis in marine recruits. *JAMA* 1979; 241: 908–911.
 - 30) Glazebrook A J, Thomson S. The administration of vitamin C in a large institution and its effect on general health and resistance to infection. *J Hygiene.* 1942; 42: 1–19.
 - 31) Kimbarowski J A, Mokrow N J. Farbige Ausfällungsreaktion des Harns nach Kimbarowski, als index der Wirkung von Ascorbinsäure bei Behandlung der Virusgrippe. *Deutsch Gesundheitsw.* 1967; 22: 2413–2418.
 - 32) Hunt C, Chakravorty N K, Annan G, Habibzadeh N, Schorah C J. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res.* 1994; 64: 212–219.
 - 33) Boretti A, Banik BK. Intravenous Vitamin C for reduction of cytokines storm in Acute Respiratory Distress Syndrome. *PharmaNutrition.* 2020 Apr 21: 100190.
 - 34) Field CJ1, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol.* 2002; 71: 16–32.
 - 35) Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D Modulation of Innate Immune Responses to Respiratory Viral Infections. *Rev Med Virol.* 2017; 27(1).
 - 36) Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, Matsumoto N, Saito I. Pulmonary activation of vitamin D₃ and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr.* 2019; 65: 245–251.
 - 37) Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e17252.
 - 38) Monlezun DJ. Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2006. *Nutrients.* 2015; 7: 1933–44.
 - 39) Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 136: 321–9.
 - 40) Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Sardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One.* 2010; 5: e11088.
 - 41) Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 1-4.
 - 42) 蒲原聖可. EBM サプリメント事典 – 科学的根拠に基づく適正使用指針. 医学出版社, 2008, 東京.
 - 43) 蒲原聖可. ヘルシーエイジングに役立つサプリメント・健康食品. 医学と看護社, 2013, 東京.
 - 44) Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y, et al. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA.* 2017; 318: 245–254.
 - 45) Goncalves-Mendes N, Talvas J, Dualé C, Guttmann A, Corbin V, Marceau G, et al. Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. *Front Immunol.* 2019; 10: 65.
 - 46) Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JI, et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65: 496–503.
 - 47) Hong M, Xiong T, Huang J, Wu Y, Lin L, Zhang Z, et al. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Matern Child Nutr.* 2020: e12987.
 - 48) Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1255–60..
 - 49) Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H. Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants: A Multicenter, Randomized, Open, Controlled Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37: 749–754.
 - 50) Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food Funct.* 2014; 5: 2365–70.
 - 51) Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25: 1088–1095.
 - 52) Loeb M, Dang AD, Thiem VD, Thanabalan V, Wang B, Nguyen NB, et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019; 13: 176–183.

- 53) Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 2419.
- 54) Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys.* 2016 Dec 1; 611: 58-65.
- 55) Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009; 25: 136-43.
- 56) Haase H, Overbeck S, Rink L. Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: current status and future perspectives. *Exp Gerontol.* 2008; 43: 394-408.
- 57) Awotiwon AA, Oduwale O, Sinha A, Okwundu CI. Zinc supplementation for the treatment of measles in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6: CD011177.
- 58) te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6: e1001176.
- 59) Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: E3104.
- 60) Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell.* 2013; 153: 112-25.
- 61) Ross SM. Echinacea Purpurea: A Proprietary Extract of Echinacea Purpurea Is Shown to Be Safe and Effective in the Prevention of the Common Cold. *Holist Nurs Pract.* 2016; 30: 54-7.
- 62) Rauš K, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P. Effect of an Echinacea-Based Hot Drink Versus Oseltamivir in Influenza Treatment: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Noninferiority Clinical Trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2015; 77: 66-72.
- 63) Vimalanathan S, Schoop R, Suter A, Hudson J. Prevention of influenza virus induced bacterial superinfection by standardized Echinacea purpurea, via regulation of surface receptor expression in human bronchial epithelial cells. *Virus Res.* 2017; 233: 51-59.
- 64) 消費者庁. "新型コロナウイルスに対する予防効果を標ぼうする商品の表示に関する改善要請等及び一般消費者への注意喚起について." https://www.caa.go.jp/notice/assets/200310_1100_representation_cms214_01.pdf
- 65) 日本ビタミン学会. 免疫応答に対する微量栄養素の果たす役割の正しい認識について. <https://www.vitamin-society.jp/wp-content/uploads/2020/04/imm.vita2020.04.13.pdf>
- 66) 経済産業省・中部経済産業局: 機能性食品に関する消費者の意識調査報告書. 2012年2月.
- 67) 内閣府・消費者委員会: 消費者の「健康食品」の利用に関する実態調査. 2012年5月.
- 68) COVID-19 / Coronavirus - Advice for the General Public. <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-general-public.html> (2020年6月8日アクセス)

Abstract

The pandemic of COVID-19 caused by the novel coronary virus (SARS-CoV-2) infection has caused a great impact on socio-economic activities worldwide. As for the risk-reduction of COVID-19, it is essential to take measures to reduce the exposure to the SARS-CoV-2 virus as well as to increase the resistance to infection in the human host. This review reported that functional food ingredients have antiviral, immunomodulatory, and anti-inflammatory effects. Numerous studies showed the efficacy of dietary supplements contains these food components to prevent and reduce the severity of viral respiratory infections. There are still many unclear points regarding the susceptibility of the virus infection and the aggravation of COVID-19. It is suggested that the 'cytokine storm' is involved in the process of COVID-19 aggravation. There are functional food materials which act to regulate cytokine production. This is a narrative review of the evidence of functional food ingredients for COVID-19 prophylaxis.