

2022年11月1日放送

小児への風邪薬の効果に関するエビデンス

システマティック・レビューとメタ解析

国立成育医療研究センター 社会医学研究部 臨床疫学・ヘルスサービス研究室
室長 大久保 祐輔

今回は、システマティックレビューとメタ解析からみた小児への風邪薬の効果に関するエビデンスのお話をします。具体的には、咳止め、去痰薬、抗ヒスタミン薬、解熱薬といった薬のお話をして、その後にエビデンスに基づいたホームケアや保護者へのアドバイスについて解説します。

鎮咳薬

まず最初に、咳止めから説明します。咳止めには、コデイン・デキストロメトルファン・チペピジンがあります。

コデインはこの中で最も強い咳止めと考えられていますが、コクランレビューによると急性・慢性の咳に対して有効性を評価した研究数は少なく、そのエビデンスは不十分と考えられています。

一方で、高頻度で副作用が生じ、アメリカでは死亡例を認めたことから多くの先進国では12歳未満の小児への投与は禁忌となっています。日本でも2019年に厚労省から同様の勧告がでています。

デキストロメトルファンの咳止めの作用はコデインより弱く、チペピジンより強いと考えられていますが、実際のところはどうでしょうか。2014年のコクランレビューによると、急性の咳に対する効果は認められず、頭痛や吐き気、傾眠といった副作用がでることが知られています。

チペピジンは弱い咳止めとして、昔から小児科外来でよく使用されてきた薬剤です。2019年に

1. 鎮咳薬

一般名	有効性	副作用
コデイン	急性咳嗽： エビデンスは不十分(RCT1つ)[1] 慢性咳嗽： 有効性を評価した研究なし[2]	高頻度で副作用が生じる(8割の報告[3]) 米国では13の死亡例[4] 日本でも12歳未満は禁忌 (2019年：厚労省)
デキストロ -メトルファン	急性咳嗽： プラセボとほぼ同等(RCT5つ)[5]	頭痛・吐気・傾眠・易刺激性(3~12%)[6]
チペピジン	チペピジンを併用するメリットなし[7]	古くから小児科外来で処方されているが ・アレルギー反応の報告[8,9] ・過量摂取による中毒症状の報告[10]

・咳止めの強さに関わらず、有効性を示唆するエビデンスはほとんどない
 ・副作用のリスクは確実にある

[1] Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD001831
[2] Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD011954
[3] Laryngoscope. 2014;124:444-450
[4] Pediatrics. 2014;134:e1639-1646
[5] Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD001831
[6] Indian J Pediatr. 2013;80:891-895
[7] 小児科雑誌 2019;22:124-132
[8] Asia Pac Allergy. 2018;8:e37
[9] J Dermatol. 2016;37:502-3
[10] Pediatr Int. 2011;53:778-781

国内で RCT が行われましたが、咳止めとしての有効性は認められませんでした。副作用に関して、昔から使用されてきた薬剤で基本的には安全とは思いますが、症例報告をみていくと、アレルギー反応の報告や過量摂取による中毒症状の報告があります。

去痰薬

2つ目に、カルボシステインやアンブロキシソールといった去痰薬についてはどうでしょうか。それぞれ過去に RCT が行われ、かぜや肺炎で有効性が示唆された研究もあるようですが、1980年代の古い研究がわずかにある程度です。

一方で、副作用はカルボシステインでは数パーセントで消化器症状がでることがあるようです。また、重篤な副作用の報告はあるものの、因果関係に関しては不明です。

一般名	有効性	副作用
カルボシステイン	咳や痰がらみは少し改善する？ (研究の質は低い[1])	2%ほどで生じる：消化器症状(嘔吐・下痢)[1] 重篤な副作用の症例集積あり [2] (ただし、因果関係は不明)
アンブロキシソール	小児入院の肺炎でRCT [3] 長引く咳を軽減する効果 (RR, 0.52; 95%CI, 0.31~0.86)	小児におけるデータは不足 成人1772名では重篤な副作用なし[4] 内服後に日光過敏症の症例報告[5,6]

・咳止めの強さに有効性を示唆するエビデンスはわずかにある
・研究の質は高くなく、2000年より前の古い結果
・副作用のリスクの報告もある

[1] Cochrane Database Syst Rev. 2013;CD003124 [2] PLoS One. 2011;6:e27292
[3] Int J Clin Pharmacol Res. 1986;6:369-372. [4] BMC Fam Pract. 2014;15:45
[5] Allergoi immunopathol (Madr). 2009;37:167-168 [6] Contact Dermatitis. 2009;60:110-113.

抗ヒスタミン薬

3つ目に、抗ヒスタミン薬に関して、個別の RCT を紐解いていくと、鼻水が改善する効果が示唆された研究は複数あるようです。一方で、コクランレビューによると、研究数が少なくメタ解析の実施はされず、エビデンスは不十分とされています。

副作用に関して、特に第一世代の抗ヒスタミン薬は懸念事項がいくつかあります。

2011年のコクランレビューによると、抗ヒスタミン薬の使用は、傾眠、ふらつきといった症状はリスク比にして 2.5 倍上昇すると報告されています。

その他、熱性けいれんの誘発リスクの上昇やけいれんの持続時間延長を報告した観察研究もあります。特に熱性けいれんを起こしやすい乳幼児に関しては、かぜに対して安易に処方すべきではないでしょう。

3. 抗ヒスタミン薬：かぜへの有効性は？

- 個別のRCT
 - かぜの症状が改善するのに要する時間が約1日短縮[1]
 - 3日以内に鼻水が改善する可能性は5~10%ほど高まる [2]
 - プラセボと比較して咳を軽減させる効果なし[3]
- Cochraneのシステマティック・レビュー[4]
 - 研究数が少なくメタ解析の実施せず
 - 有効性を示したエビデンスは不十分

[1] Rev Med Suisse Romande. 1988;108:961-966 [2] J Med Assoc Thai. 1990;73:96-101.
[3] Pediatrics. 2004;114:e85-e90. [4] Cochrane Database Syst Rev. 2015;CD009345

3. 抗ヒスタミン薬：副作用のリスクは？

⑤ 抗ヒスタミン薬の副作用の評価
RR 2.54(95%CI, 1.76, 3.67)

Study	RR (95% CI)	Weight (%)
Cartelin 1983	2.52 (1.55, 4.12)	56.54
Cartelin 1991	2.12 (1.07, 4.20)	30.75
Lesser 1985	2.29 (0.12, 62.48)	1.46
O'Shea 1980	4.15 (1.31, 13.09)	8.29
Saunte 1978	2.73 (0.34, 22.16)	2.95
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.913)	2.54 (1.76, 3.67)	100.00

「そのエビデンス、妥当ですか？」
システマティック・レビューメタ解析で読み取った小児のかぜの薬のエビデンス(金芳堂)より評価

- ・副作用(易刺激性・傾眠・ふらつき・消化管症状)はリスク比にして、2.54倍(95%CI, 1.76~3.67) [1]
- ・熱性けいれんの誘発[2]や持続時間延長のリスク増加[3]を示唆する観察研究も

[1] Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD003423. [2] Brain Dev. 2001;23:542-547.
[3] Brain Dev. 2019;42:103-112

解熱薬

4 つ目に解熱薬の有効性と副作用はどうでしょうか。小児への解熱薬の投与は、アセトアミノフェンやイブプロフェンを使用することがほとんどだと思います。

過去にこれらの解熱薬が本当に解熱効果があるのかを検討した RCT があります。

その結果、解熱効果はイブプロフェン、アセトアミノフェン、プラセボの順に高く、解熱効果のピークは投与数時間後に認め、6~8 時間ほどかけてもとの体温に戻ってきているのが分かります。

一方で、解熱薬に関して、風邪症状がかえって長引くから投与すべきではないという意見もあるようです。

しかし、1991 年に報告された RCT によると、解熱薬の使用によって発熱期間や他の風邪症状の期間が長引くということとはなかったようです。

また、解熱薬を使用することでお子さんの活気や機嫌は改善するので、ホームケアに役立てていただくほうがよいと思います。

また、熱性けいれんの既往のあるお子さんに使用すると、けいれんの再発リスクが上昇するから使用すべきでないという意見もあるようです。しかし、この点は国内外で研究されていますが、解熱薬を使用したとしても、熱性けいれんの再発リスクは少なくとも上昇しないことは分かっています。

ホームケア

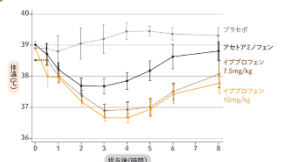
これまで薬の話をしてきましたが、風邪の症状を劇的に改善させる薬はなく、解熱薬などであくまで症状を和らげ、ホームケアを行っていくのが基本になりますが、心配になって再受診されることもあるでしょう。

一方で、過去の研究によると、「改善した」と感じるタイミングは医療者と保護者で大きく乖離しており、医学的には正しい判断でも、保護者に誤解を招いてしまうケースもあります。

また、「かぜに効く薬はありませんよ」と説明しても、失望した保護者はドクターショッピングを繰り返したり、副作用の危険性がある抗ヒスタミン薬が入った市販の風邪薬をドラッグストア

4. 解熱薬：効果はどれくらい？（解熱作用と持続時間）

図 9 イブプロフェン、アセトアミノフェン投与後の体温変化（アメリカの研究）



Kauffman, et al. (1992) より作成

「そのエビデンス、妥当ですか？ システムティック・レビューとメタ分析で読み解く小児のかぜの薬のエビデンス（金芳堂）」より拝借

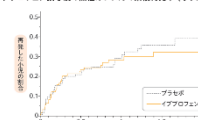
- ・イブプロフェン>アセトアミノフェン>プラセボ、の順の解熱効果 [1]
- ・2~3 時間かけて熱は下がり、6~8 時間で元に戻る [1]
- ・類似の研究結果複数あり [2]

[1] Am J Dis Child. 1992;146:622-625
[2] PMID: 1941390, 4878632, 5504074, 9141257, 2320489, 1463951

4. 解熱薬：有効性と副作用

- 使用すると、かえって風邪症状が長引く？
 - 解熱薬の使用は、発熱期間やその他の症状の期間に影響しない [1]
 - 活気や機嫌は改善する [1]
- 熱性けいれんを再発させる？
 - 2年追跡して再発リスクは変わらない [2]
 - 類似の報告は国内からも [3]

図 10 イブプロフェン投与後の熱性けいれんの累積再発率（オランダの研究）



「そのエビデンス、妥当ですか？ システムティック・レビューとメタ分析で読み解く小児のかぜの薬のエビデンス（金芳堂）」より拝借

Slapak, et al. (2008) より引用

[1] Lancet 1991;337:591-594
[2] Pediatrics 2018;142:e20181009
[3] Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134:67-74

で購入してしまうケースがあります。

ですので、外来で子どものかぜの症状の自然経過、つまり意外と症状が長いことを最初に説明しておくのがよいと思います。

例えば過去に行われた研究によると、咳や鼻汁は 1~2 週間かけても半数ほどしか改善しないことが分かっています。

咳はほかに異常がなくても思いの外改善がゆっくりで、3 週間しても残存していることが 10% くらいであります。

5.ホームケア：保護者への説明

■ 保護者 vs. 医師で「軽快」の基準 [1]

- 大きく異なる（医師は早い）
- 医学的に正しくても、誤解を招くことも

■ 「処方しない」という選択のリスク

- ドクターショッピング・市販薬の購入

■ 風邪の自然経過 [2]

- 小児は意外と長い
- 咳や鼻汁は10~14日して改善実感：半数のみ
- 咳は3週間しても残存：10%ほど

[1] Br J Gen Pract. 2002;52:401-409
[2] BMJ. 2013;347:f7027

「そのエビデンス、悪くですか？
シメズマツイッテ、レヒョウセメタ解析で読み解く
小児のかぜの薬のエビデンス（金芳堂）」より拝借

経過(日)	5~9	14	20~21	28
保護者	8%	34%	47%	70%
医師	51%	76%	82%	93%

また、解熱薬の使用以外にも、役に立ちそうなホームケアについて最後に説明します。

1 つ目ははちみつです。はちみつが子どもの夜間の咳に有効かを検証した RCT は複数あり、メタ解析も報告され、有効性が示唆されています。はちみつの量はティースプーン数杯をそのまま投与したり、牛乳と混ぜて与えていたようです。一方で、1 歳未満の小児にはちみつを投与すると乳児ボツリヌス症のリスクがあるため、投与する年齢には注意が必要です。

5.ホームケア：科学的根拠のある方法

■ はちみつ

- 夜間の咳に有効かもしれない(8つのRCT) [1]
- 1歳未満は乳児ボツリヌス症のリスクがあるため禁忌

■ 鼻洗い

- 風邪の症状が短縮するかもしれない [2]
- 研究数が少なく、追試は必要

■ 鼻吸い

- 1 件のRCT (イタリア)
- 風邪症状や発熱期間が短くなるかもしれない [3]

■ ヴェポラップ

- 1 件のRCT (アメリカ)：かぜ症状や睡眠の質が改善 [4]
- 20%が皮膚などに灼熱感

[1] BMJ evidence-based Med. 2020
[2] Ital J Pediatr. 2018;44:68
[3] Cochrane Database Syst Rev. 2015;CD006821
[4] Pediatrics. 2010;126:1092-1099

2 つ目は鼻洗いです。生理食塩水を点鼻することで、風邪の症状が短縮するかもしれないという報告はあります。煮沸した水道水 1L に食塩 9g を溶かすと生理食塩水ができます。また、近年は鼻洗い専用の市販製品もあるので、購入を勧めてもよいでしょう。

3 つ目は鼻吸いで、風邪症状や発熱期間が短くなるかもしれないとする報告があります。コロナ禍の影響もあり、医療機関での鼻吸いは飛沫の問題もあり実施が難しいかもしれませんが、電動の鼻吸い機は一般の方でも購入できるくらいのリーズナブルな価格で市販されているので、ご自宅での実施を促してもよいでしょう。

4 つ目はヴェポラップです。2010 年に行われた RCT によると、かぜ症状や睡眠の質が改善したとする報告があります。一方で、塗った後に 20%が皮膚に灼熱感を感じるなど、お子さんによっては嫌がる点がある点も説明しておくといよいでしょう。

まとめ

最後にまとめです。かぜ薬、特に咳止め・去痰薬・抗ヒスタミン薬の有効性に関するエビデンスは不十分であり、小児科医として漫然と処方しないこと、処方する場合も副作用とのバランス

をしっかりと考慮する必要があります。

また風邪で受診された保護者の解釈モデルや、受診の動機を理解し、子どもの風邪の自然経過を丁寧にお伝えすることも重要です。

ホームケアは、いくつかの方法は安全であり、過去の研究で有効性が示唆されたものもあります。患者さんに知識やホームケアの方法を指導することも重要でしょう。

最新のシステマティック・レビューとメタ解析からみた小児の風邪薬のエビデンス [おわりに]	
かぜ薬	<ul style="list-style-type: none">• どの薬もエビデンスは不十分• 漫然と処方しない、副作用とのバランス
保護者との意思疎通	<ul style="list-style-type: none">• 保護者の解釈モデルや受診の契機をよく知る• かぜの自然経過
ホームケア	<ul style="list-style-type: none">• (エビデンスは不十分だが) いくつかの方法は安全で有効かも• 知識やホームケアの方法の「処方」をする

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>