

表 3. 兄弟数とアレルギー疾患有症率 (ISAAC) との関連、福岡・吹田・川越小児健康調査 (n = 16,431)

	粗オッズ比 (95%信頼区間)			
	喘鳴	喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻結膜炎
総兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.86 (0.75-0.99)	0.87 (0.74-1.03)	0.98 (0.86-1.11)	1.07 (0.95-1.20)
2+	0.84 (0.72-0.98)	0.84 (0.70-1.01)	0.90 (0.79-1.04)	0.92 (0.82-1.05)
トレンドP値	0.04	0.08	0.10	0.04
年上兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.97 (0.87-1.08)	0.99 (0.88-1.11)	1.17 (1.07-1.28)	0.87 (0.80-0.94)
2+	0.92 (0.78-1.08)	0.89 (0.73-1.07)	1.05 (0.91-1.21)	0.76 (0.66-0.86)
トレンドP値	0.29	0.31	0.04	< 0.0001
年下兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.96 (0.87-1.07)	0.98 (0.87-1.10)	0.92 (0.84-1.002)	1.15 (1.07-1.25)
2+	0.97 (0.82-1.15)	0.97 (0.80-1.17)	0.75 (0.64-0.87)	1.11 (0.98-1.26)
トレンドP値	0.57	0.68	0.0002	0.004

表 4. 兄弟数とアレルギー疾患有症率 (ISAAC) との関連、福岡市3歳児健康調査 (n = 2,105)

	性別補正オッズ比 (95%信頼区間)			
	喘鳴	喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻結膜炎
総兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	1.21 (0.95-1.53)	1.29 (0.91-1.85)	1.14 (0.88-1.47)	1.31 (0.73-2.44)
2+	1.43 (1.03-1.97)	1.75 (1.11-2.74)	1.05 (0.73-1.51)	0.95 (0.36-2.26)
トレンドP値	0.02	0.02	0.60	0.84
年上兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	1.27 (1.02-1.59)	1.34 (0.97-1.85)	1.18 (0.92-1.50)	0.97 (0.55-1.69)
2+	1.21 (0.83-1.72)	1.74 (1.07-2.74)	1.18 (0.78-1.72)	0.90 (0.31-2.14)
トレンドP値	0.06	0.01	0.21	0.83

表5. 兄弟数とアレルギー疾患有症率 (医師診断) との関連、福岡市3歳児健康調査 (n = 2,105)

	性別補正オッズ比 (95%信頼区間)	
	喘息	アトピー性皮膚炎
総兄弟数		
0	1.00	1.00
1	1.39 (0.95-2.06)	0.75 (0.54-1.05)
2+	1.92 (1.18-3.10)	0.86 (0.53-1.36)
トレンドP値	0.008	0.28
年上兄弟数		
0	1.00	1.00
1	1.32 (0.93-1.88)	0.78 (0.55-1.10)
2+	2.43 (1.51-3.81)	1.19 (0.71-1.91)
トレンドP値	0.0004	0.82

表6. 1歳未満感染既往とアレルギー疾患有症率 (ISAAC) との関連、福岡市3歳児健康調査 (n = 2,107)

	性別補正オッズ比 (95%信頼区間)			
	喘鳴	喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻結膜炎
水痘	1.09 (0.69-1.67)	1.02 (0.51-1.85)	1.22 (0.75-1.91)	1.21 (0.36-3.01)
中耳炎	1.36 (0.89-2.04)	0.97 (0.49-1.76)	1.75 (1.13-2.63)	3.51 (1.64-6.83)
下痢症	1.62 (0.95-2.68)	1.89 (0.92-3.52)	1.31 (0.71-2.29)	1.59 (0.38-4.46)
溶連菌感染症	1.49 (0.94-2.30)	1.54 (0.81-2.72)	1.39 (0.84-2.23)	1.09 (0.26-3.03)
突発性発疹	1.06 (0.84-1.33)	0.84 (0.59-1.18)	1.06 (0.82-1.35)	1.34 (0.76-2.28)
風邪	1.29 (1.04-1.61)	1.31 (0.96-1.80)	1.07 (0.85-1.35)	0.82 (0.49-1.40)
インフルエンザ	1.89 (1.11-3.13)	1.57 (0.72-3.07)	1.40 (0.75-2.45)	1.07 (0.17-3.55)
いずれか感染症	1.22 (0.99-1.51)	1.00 (0.74-1.35)	1.22 (0.97-1.53)	1.40 (0.83-2.36)

表7. 1歳未満感染既往とアレルギー疾患有症率 (医師診断) との関連、福岡市3歳児健康調査 (n = 2,107)

	性別補正オッズ比 (95%信頼区間)	
	喘息	アトピー性皮膚炎
水痘	1.21 (0.60-2.21)	0.54 (0.21-1.13)
中耳炎	1.28 (0.65-2.28)	1.12 (0.57-1.99)
下痢症	1.08 (0.41-2.34)	2.19 (1.10-4.02)
溶連菌感染症	1.33 (0.64-2.49)	1.75 (0.94-3.06)
突発性発疹	0.89 (0.61-1.27)	0.83 (0.58-1.17)
風邪	1.53 (1.09-2.17)	1.04 (0.76-1.42)
インフルエンザ	1.61 (0.70-3.25)	1.86 (0.88-3.55)
いずれか感染症	1.06 (0.77-1.46)	1.09 (0.80-1.48)

表 8. 年上兄弟数とアレルギー疾患累積発症率との関連、大阪母子保健研究 (n = 763)

	性別補正オッズ比 (95%信頼区間)			
	喘鳴 (ISAAC)	喘息 (医師診断)	アトピー性皮膚炎 (ISAAC)	アトピー性皮膚炎 (医師診断)
年上兄弟数				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	1.79 (1.25-2.58)	2.00 (0.93-4.46)	1.40 (0.95-2.07)	0.98 (0.59-1.64)
2+	1.46 (0.79-2.60)	2.36 (0.72-6.71)	1.51 (0.80-2.73)	0.38 (0.09-1.08)
トレンドP値	0.01	0.06	0.07	0.22

# PART 4

## 症例对照研究

## 福岡市3歳児健康調査におけるアトピー性皮膚炎の分子疫学的研究

分担研究者 清原 千香子 九州大学大学院医学研究院社会環境医学講座予防医学分野講師

### 研究要旨

アトピー性皮膚炎は、家族集積性があること、他のアレルギー性疾患の病歴を持つ場合が多いことなどから環境要因のみではなく遺伝要因の関与が示唆されている (Tanaka K et al., *Allergol Int*, 56: 363-396, 2007)。最近の遺伝子解析研究や我々が最近行った文献レビュー (Kiyohara C et al., *Allergol Int*, 57, 39-56, 2008) により、マスト細胞、好酸球に IgE 抗体を結合させるレセプターや、サイトカインのうちアレルギーの炎症に関与する遺伝子がアトピー性皮膚炎と関連している可能性が示唆されている。そこで、我々の文献レビューの結果と最新の知見を基に、9 遺伝子 16 の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) を選択し、遺伝子解析調査への協力のインフォームドコンセントが得られた 398 名の 3 歳児 (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood の診断基準に基づき 140 名がアトピー性皮膚炎、258 名が健常と判定された) から得た DNA について、主に制限断片長多型法による遺伝子多型解析を行った。統計学的に有意な結果得られた SNP は a disintegrin and metalloproteinase domain (ADAM) 33 の rs2853209 のみで、major allele ホモ接合体保有 3 歳児に対する minor allele ホモ接合体保有 3 歳児のアトピー性皮膚炎リスクは 1.82 倍 (95% 信頼区間=1.00 - 3.36) に高まっていた。ADAM33 はゲノムスキャンにより染色体の 20p13 に位置していることが分かっており、気管支喘息や気道過敏性の関連遺伝子であることが報告されている。ADAM33 の詳細な機能はまだ十分分かっていないが、ADAM 蛋白質ファミリーは膜結合型の酵素で、インターロイキンなどのサイトカインやその受容体を失活させるなどの様々な機能をもっている。現在 179 の SNP が報告されているが、翻訳領域にあるのは 25 SNPs でそのうち coding SNP は 20 SNPs で残りの 5 つは silent SNPs である。今回、アトピー性皮膚炎と有意な関連性が認められた rs2853209 SNP はイントロン 19 に存在する intron SNP (iSNP) に分類される。iSNP はスプライシングに影響する可能性がある。本来精密であるべき選択的スプライシングに異常が生じた場合、機能を欠いたタンパク質あるいは細胞傷害性の異常タンパク質が産生され、アトピー性皮膚炎が発症した可能性が考えられる。今後は ADAM33 遺伝子のハプロタイプ解析や未検討の SNP との関連性についての検討を行うとともに、他の遺伝子や環境要因との交互作用についても検討したい。

### 研究協力者

松末 綾  
福岡大学医学部法医学助教

### A. 研究目的

アトピー性皮膚炎は、家族集積性があること、他のアレルギー性疾患の病歴を持つ場合が多いことなどから遺伝要因の関与が示唆されている。最近の遺伝子解析研究や我々が最近行った文献レビュー (Kiyohara C et al., *Allergol Int*, 57, 39-56, 2008) により、マスト細胞、好酸球に IgE 抗体を結合させるレセプ

ターや、サイトカインのうちアレルギーの炎症に関与するものの遺伝子がアトピー性皮膚炎と関連している可能性が示唆された。

そこで、我々が行った文献レビュー結果から示唆された感受性遺伝子と最新の知見を基に、福岡市3歳児健康調査に参加した幼児を対象に分子疫学的研究を行い、アトピー性皮膚炎の発症に関連する遺伝子（遺伝子の多型性）の検討を行った。

### B. 研究方法

平成 18 年 6 月より平成 19 年 1 月末日まで

福岡市で実施する3歳児健康診査を受診した幼児を対象候補者とし、その中から遺伝子解析調査への協力のインフォームドコンセント（代諾者、主に母親）が得られた398人が研究対象である。The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)の診断基準に基づき、①これまでに6ヶ月以上出たり消えたりする痒みを伴った皮疹があり、②この皮疹は最近12ヶ月の間の時期にあり、③皮疹の箇所が肘の内側、膝の内側、足九部の前面、おしりの下、首・耳・目の周りにみられた場合にアトピー性皮膚炎と判定した（140名）。一方、ISAACの診断基準に基づき上記の①から③を満たさない幼児258名を対照群とした。DNA抽出は、研究対象者が3歳児であることを考慮し非侵襲的で、迅速で、信頼性が高い、頬粘膜を綿棒で擦り取る方法（DNA BuccalAmp™ DNA Extraction Kit、エア・ブラウン社）で行った。口腔細胞の採取は保健師（または看護師）が行った。一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism, SNP）の解析は、主に制限断片長多型（polymerase chain reaction-restriction fragment Length Polymorphism, PCR-RFLP）法にて行った。a disintegrin and metalloproteinase domain 33 (ADAM33)は8 SNPs (rs2853209, rs2787094, rs2280091, rs2280090, rs628977, rs543749, rs5897980, rs528557)、interleukin 4 (IL4)は1 SNP (rs2243250)、interleukin 4 receptor (IL4R)は1 SNP (rs1801275)、interleukin 13 (IL13)は1 SNP (rs20541)、cytotoxic T lymphocyte-associated 4 (CTLA4)は1 SNP (rs231775)、chymase 1 (CMA1)は1 SNP (rs1800875) signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6)は1 SNP (rs324015)、serine protease inhibitor, Kazal-type 5 (SPINK5)は1 SNP (rs2303067)および glutathione s-transferase pi (GSTP1)は1 SNP (rs1695)の合計9遺伝子の16 SNPsについて解析した。本報告書においては、頻度の高いalleleをmajor allele、頻度の低いalleleをminor alleleと定義

した。SNPと疾病の関連性については、遺伝子多型別の解析とrecessive modelを採用した解析の両者について検討した。遺伝子多型のquality of controlとしては、いずれのSNPについても20%のランダムサンプルについて再検を行い、ほぼ100%の一致を観察した。

各SNPとアトピー性皮膚炎との関連性は、conditional logistic regression modelを用いて性のみを調整して、オッズ比(odds ratio, OR)とその95%信頼区間(95% confidence interval, 95% CI)を算出した(SAS統計解析パッケージ)。また、対照群において観察された遺伝子多型の頻度がHardy-Weinbergの法則に従っているか( $P_{HWE} \geq 0.05$ )否かについての検定も行った(STATA統計解析パッケージ)。

### C. 研究結果

表1 遺伝子多型とアトピー性皮膚炎の関連性

SNP	$P_{HWE}$	調整 OR (95% CI)
ADAM33 rs2853209	0.29	1.82 (1.00 - 3.36)
ADAM33 rs2787094	0.84	1.39 (0.71 - 2.69)
ADAM33 rs2280091	0.84	1.63 (0.39 - 6.31)
ADAM33 rs2280090	0.23	1.80 (0.56 - 5.58)
ADAM33 rs628977	0.83	1.50 (0.76 - 2.93)
ADAM33 rs543749	0.01	0.37 (0.06 - 1.46)
ADAM33 rs597980*	0.45	0.68 (0.35 - 1.29)
ADAM33 rs528557	0.42	0.94 (0.37 - 2.25)
IL4 rs2243250	0.40	0.65 (0.31 - 1.33)
IL4R rs1801275	0.87	1.64 (0.30 - 9.07)
IL13 rs20541	0.84	2.00 (0.93 - 4.28)
CTLA4 rs231775	0.95	1.19 (0.63 - 2.20)
CMA1 rs1800875	0.79	0.81 (0.25 - 2.32)
STAT6 rs324015	0.56	0.96 (0.48 - 1.90)
SPINK5 rs2303067	0.05	1.23 (0.66 - 2.29)
GSTP1 rs1695	0.13	0.38 (0.06 - 1.47)

\*対照群は257人

表1にminor alleleホモ接合体 vs. major alleleホモ接合体の性を調整したOR (95% CI)と $P_{HWE}$ を示す。ADAM33 rs543749 SNPのみHardy-Weinbergの法則に従っていなかった。9遺伝子16 SNPsのうちアトピー性皮膚炎と統計学的に有意な関連性が認められたのはADAM33 rs2853209 SNP (オッズ比=1.82,

95% 信頼区間=1.00 - 3.36)のみであった。また、ADAM33 rs628977 SNP と IL13 rs20541 SNP は統計学的には有意ではないが、major allele ホモ接合に比べて minor allele ホモ接合体ではアトピー性皮膚炎のリスクの高まりが観察された。ADAM33 rs528557 は全く関連が認められなかった。他の遺伝子の SNP とアトピー性皮膚炎のリスクには関連性が認められなかった。

#### D. 考察

我々の文献レビューの結果と最新の知見を基に、9 遺伝子 16 の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) を選択し、福岡市の3歳児におけるアトピー性皮膚炎との関連性について検討した。統計学的に有意な結果の得られた SNP は ADAM33 の rs2853209 のみで major allele ホモ接合体保有3歳児に対する minor allele ホモ接合体保有3歳児のリスクは1.82倍であった。この SNP の minor allele ホモ接合体の日本人健常者における頻度はこれまで報告されていない。本研究では、その頻度は21%であったが、HapMap の報告では44人の日本人での minor allele ホモ接合体の頻度は33%であった。同様に、HapMap の報告では116人の白人(血縁関係がある)でのその頻度は31%と報告されているが、Van Eerdewegh P et al (Nature 418: 426-430, 2002) の報告では白人のそれは25%前後と報告されている。HapMap が報告している遺伝子多型頻度は集団が小さかったり、集団に偏りがあったりするためあまり正確でないのかもしれない。本研究でも  $P_{HWE}$  が0.05より小さい SNP (rs543749) が1つ認められた。一般的に  $P_{HWE}$  が0.05より小さくなる理由としては、遺伝子多型解析ミスや人種の混合により生じることが知られている。しかし、rs543749 SNP についても20%のランダムサンプルの再検を行ったが、100%の一致率であった。現在のところなぜこの SNP が Hardy-Weinberg の法則に従っていないかは不明である。今後は rs543749 については、測定方法を変えて再検討する必要がある。

ADAM33 の詳細な機能はまだ十分分かっていないが、ADAM 蛋白質ファミリーは膜結合型の酵素で、インターロイキンなどのサイトカインやその受容体を失活させるなどの様々な機能を持っていることが報告されている。ADAM33 遺伝子は染色体の20p13に位置

しており、大きさは14.72 kb で逆鎖上にあり22個のエクソンから成っている。現在のところ179のSNPsが報告されているが、翻訳領域にあるのは25SNPsでそのうち coding SNP は20SNPsで残りの5つは silent SNPs (翻訳領域に存在し、アミノ酸置換を伴わない SNP) である。ADAM33 遺伝子はこれまで、気管支喘息、気道過敏性や慢性閉塞性肺疾患との関連性が報告されているが、アトピー性皮膚炎との関連性は報告されていない。今回、アトピー性皮膚炎と有意な関連性が認められた rs2853209 SNP はイントロン19に存在する intron SNP (iSNP) に分類される。この rs2853209 SNP が同じハプロタイプブロック(同一染色体上で近傍に位置する SNP のセットはブロック単位で遺伝し、ブロック上の SNP のパターンがハプロタイプとなる。連鎖不平衡の指標として  $r^2$  ( $r^2 > 0.8$  など) を用いてブロックが定義される。)にある他の重要な(遺伝子の機能などに関わる) SNP と強く連鎖しているだけかもしれない。また、iSNP はスプライシングに影響する可能性がある。本来精密であるべき選択的スプライシングに異常が生じた場合、機能を欠いたタンパク質あるいは細胞傷害性の異常タンパク質が産生され、アトピー性皮膚炎が発症した可能性も考えられる。

#### E. 結論

ADAM33 rs2853209 SNP がアトピー性皮膚炎の発症に関連していることを我々が初めて見出した。ADAM33 は460白人家族のゲノムスキャンにより染色体の20p13に位置しており、気管支喘息や気道過敏性の関連遺伝子であることが報告されている。ADAM33 の詳細な機能はまだ十分分かっていないが、ADAM 蛋白質ファミリーは膜結合型の酵素で、インターロイキンなどのサイトカインやその受容体を失活させるなどの様々な機能をもっている。また、ADAM33 の rs597980 SNP と rs511898 SNP は IgE の上昇と関連していることが報告されている。これらの知見より、ADAM33 がアトピー性皮膚炎の発症に関与していることは生物学蓋然性が高いと考えられる。

今後、ADAM33 の未検討の SNP の解析、さらにはハプロタイプでの検討を行い、ハプロタイプタグ SNP の同定も行う予定である。さらに、今回検討していない遺伝子の SNPs とアトピー性皮膚炎との関連性についての検討や

遺伝要因—遺伝要因や遺伝要因—環境要因などの交互作用についても検討したい。

**F. 研究発表**

1. 論文発表：Kiyohara C, Tanaka K, Miyake Y. Genetic Susceptibility to Atopic Dermatitis. Allergol. Int. 57: 39-56, 2008.

2. 学会発表：なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし



# PART 5

## 文献レビュー

## 乳製品摂取とアレルギー性疾患：レビュー

分担研究者 田中 景子 福岡大学医学部公衆衛生学助教  
分担研究者 三宅 吉博 福岡大学医学部公衆衛生学准教授

### 研究要旨

近年、日本を含め先進国では、アレルギー性疾患が急激に増加している。この急激な増加を遺伝的要因のみで説明することは困難で、環境要因や食事要因をはじめとした生活習慣の変化がアレルギー疾患発症に関与している可能性が高い。今回我々は、食事要因のうち、乳製品摂取に着目し、乳製品摂取とアレルギー性疾患（喘息、喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気道過敏性、アトピー体質）との関連に関する疫学研究を対象に系統的レビューを実施した。2007年10月18日までに英語学術誌に掲載された原著論文についてPubMedを用いて系統的に収集した。検討した論文は23編であった。検討したいずれのアレルギー性疾患に関しても、研究数が不十分な上、研究結果は一致しておらず、乳製品摂取がアレルギー性疾患に対して、予防的なのか、あるいは関連が無いのかについて結論を導くことはできなかった。研究の多くは欧米で実施されており、日本をはじめアジア諸国において実施された研究はほとんどない。乳製品の摂取習慣は、性別、年齢、人種、国や地域により大きく異なっているため、欧米諸国からの疫学研究結果を日本人に直接あてはめることは適切でない。今後、日本人を対象とした質の高い疫学研究を実施していく必要がある。

### A. 研究目的

近年、日本を含め先進国では、アレルギー疾患が急激に増加している<sup>1)</sup>。アレルギー疾患の急激な増加や、先進諸国と発展途上国との間の有病率の差、また、同一国内における有症率の地域差を、単に遺伝的要因のみで説明することは困難で、環境要因や食事要因をはじめとした生活習慣の変化や違いがアレルギー疾患発症に関与している可能性が高い。1989年にStrachan<sup>2)</sup>により、衛生環境の改善による小児期の感染機会の減少がアレルギー疾患の発症と関連しているかもしれないという衛生仮説が提唱され、多くの疫学研究が実施されてきた。しかしながら未だ一致した結論は得られていない。

乳製品摂取とアレルギー疾患との関連に関する疫学研究は2つの観点から検討されている。一つは、農村での生活環境・生活習慣とアレルギー疾患との関連について検討するなかで、未滅菌の牛乳の摂取や乳製品の摂取頻度が注目されるようになった。二つめは、近年、n-6系多価不飽和脂肪酸摂取と各種疾患との関連が注目されているが、アレルギー疾患についても同様に検討されている。脂肪酸

摂取を評価する際、n-6系多価不飽和脂肪酸を豊富に含んでいる代表的な食品としてマーガリンの摂取頻度が使用されることが多い。マーガリン摂取と比較する目的で、バターの摂取頻度がよく用いられている。

今回我々は、牛乳及び乳製品の摂取とアレルギー疾患との関連を検討した疫学研究を網羅的に収集し、系統的レビューを行った。

### B. 研究方法

2007年10月18日までに英語学術誌に掲載された原著論文をPubMedを用いて系統的に収集した。検索式として「(milk OR “dairy products” OR cheese OR butter OR “milk products”) AND allergy AND (intake OR consumption)」を用いた。その結果、211編の論文が抽出された。これらの論文タイトル及び抄録内容から関連のありそうな論文をスクリーニングした。最終的には論文の本文を吟味して選択した。選択基準として1) 原著論文であること、2) 研究デザインがコホート研究、症例対照研究、横断研究のいずれかであること、3) 結果因子として、喘息、喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎（花粉

症も含む)、気道過敏性及びアトピー体質のいずれかを取りあげていること、の3つの基準を用いた。さらにこれらの3つの基準に合致した論文の参考文献のリストを検討し、上記の3つの基準に合致する論文を収集した。最終的に、23編の論文を収集した<sup>3-25)</sup>。これらの論文について、本文に記載されている内容から、出版年、研究実施地域(国)、研究デザイン、追跡期間(コホート研究の場合)、アレルギー疾患の定義、対象者数、性別、年齢、検討された乳製品、及び結果を抽出し、表にまとめた。具体的には、補正後の相対危険と95%信頼区間を検討した。これらの相対危険が算出されていない論文では、割合の検定結果を抽出した。また、必要がある場合は傾向性p値を検討した。傾向性p値は0.05未満を有意とした。各要因とアレルギー疾患との関連の判定は、相対危険もしくは傾向性p値、あるいは割合の検定結果が統計学的に有意な関連を認めた場合、表中に「Y」と表記した。相対危険、傾向性p値及び割合の検定結果が統計学的に有意と認めなかった場合、表中に「N」と記載した。

## C. 研究結果

### C-1. 喘息

乳製品摂取と喘息との関連に関する疫学研究は、コホート研究が2編<sup>3, 11)</sup>、症例対照研究が1編<sup>17)</sup>、横断研究が12編<sup>4-10, 12-16)</sup>であった。調査対象集団が属した国については、日本の2編<sup>4, 13)</sup>とサウジアラビアの1編<sup>17)</sup>を除いて、全て欧米諸国であった。成人を対象とした研究は3編<sup>4, 9, 12)</sup>、小児を対象とした研究は12編<sup>3, 5-8, 10, 11, 13-17)</sup>であった。喘息の定義は、医師の診断による喘息、喘息の既往歴、最近1年間の喘息発作、喘息のための服薬等、様々であったが、全て、保護者もしくは本人による自記式質問調査票から得られた情報に基づいていた。

乳製品の摂取と喘息との関連に関する12編の論文の中で最も多く検討されていた食品は、牛乳(cow's milk, farm milk, unpasteurized milk, pasteurized milk, fresh milk, fermented milk, whole milk等を全てあわせて)であり、次いでバターの摂取であった。696名の新生児を対象としたドイツ、オーストリア、イギリスの3カ国で実施された前向きコホート研究(Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe)<sup>3)</sup>では、cow's milkの摂

取は喘息の発症と関連を認めなかった(調整済みオッズ比:0.81、95%信頼区間:0.55-1.20)。一方、もう一つのオランダにおけるコホート研究<sup>11)</sup>では、2歳時における各種乳製品の摂取と3歳時の喘息との関連について検討している。Full cream milkの摂取は喘息の既往(1日/週に比較したほぼ毎日摂取の調整済みオッズ比:0.54、95%信頼区間:0.34-0.88)と現在の喘息(1日/週に比較したほぼ毎日摂取の調整済みオッズ比:0.53、95%信頼区間:0.30-0.92)との間に有意な負の関連を認め、喘息に予防的な結果が得られた。またバターの摂取と喘息の既往との間には統計学的に有意な関連は認めなかった(調整済みオッズ比:0.42、95%信頼区間:0.17-1.01)が、一方、現在の喘息との間には有意な負の関連を認めた(調整済みオッズ比:0.25、95%信頼区間:0.07-0.82)。チーズやヨーグルトの摂取と喘息との関連についての報告は少なかったが、オーストラリアで実施された成人を対象とした横断研究<sup>12)</sup>では、リコッタチーズの摂取と最近1年間の喘息発作(調整済みオッズ比:1.94、95%信頼区間:1.18-3.19)、低脂肪チーズの摂取と医師の診断のついた喘息(調整済みオッズ比:1.50、95%信頼区間:1.03-2.19)、チーズ、アイスクリーム及びヨーグルトの摂取と喘息(最近1年間の喘息発作、最近1年間の息切れの発作、喘息のための服薬のいずれかが該当する場合)(調整済みオッズ比:1.11、95%信頼区間:1.00-1.23)との間に、有意な正の関連を認め、乳製品摂取の多い人で喘息の有症者の割合が高いという結果であった。日本人を対象とした2編の論文のうちの1編<sup>13)</sup>では、妊娠後期の母親の牛乳及び乳製品の摂取と生まれた子供の喘息との間には統計学的に有意な関連は認めなかった(80 kcal 増加毎の調整済みオッズ比:0.99、95%信頼区間:0.81-1.21)。もう1編の日本人成人女性を対象とした横断研究<sup>4)</sup>では、乳製品摂取と18歳以降に診断された喘息及び現在の喘息との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。

乳製品摂取と喘息との関連に関する疫学研究は、その大部分が横断研究であり、原因と結果の時間的前後関係が不明であるため、因果関係に言及することができない。また、2編ある前向きコホート研究の結果は一致していない。現時点でのエビデンスは充分とは言えず、乳製品摂取が喘息に予防的であるのか促

進的であるのか、あるいは関連がないのかについて結論を導くことはできない。

## C-2. 喘鳴

乳製品摂取と喘鳴との関連について検討された疫学研究は、コホート研究が3編<sup>11, 19, 20</sup>、横断研究が7編<sup>5-7, 10, 14, 15, 18</sup>であった。調査対象集団が属した国は大部分が欧米諸国であり、韓国で実施されたものが1編<sup>18</sup>あった。日本で実施された研究は存在しなかった。全ての研究において小児を対象としていた。喘鳴の定義は、**the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)**の質問調査票によるものが7編<sup>5-7, 14, 15, 18, 19</sup>、**the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)**の質問調査票によるものが1編<sup>10</sup>であった。

オランダで実施された前向きコホート研究<sup>11</sup>では、**full cream milk**の摂取と喘鳴の間には統計学的に有意な関連は認めなかった（1日/週に比較したほぼ毎日摂取の調整済みオッズ比：0.81、95%信頼区間：0.58-1.13）。また、イタリアで実施された6-7歳児を対象とした前向きコホート研究<sup>19</sup>においても同様に、**milk**の摂取頻度は喘鳴と関連を認めなかった（0回/週に比較した>4回/週の調整済みオッズ比：0.90、95%信頼区間：0.47-1.71）。ヨーロッパで実施された5-13歳児を対象とした横断研究<sup>5</sup>では、**farm milk**の摂取と喘鳴の間には負の関連を報告していた（1回/週未満に対する1回/週以上の調整済みオッズ比：0.74、95%信頼区間：0.58-0.96）。一方、韓国で実施された6-12歳児を対象とした横断研究<sup>18</sup>では、**cow's milk**及びバターとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。乳製品摂取と喘鳴との間に正の関連を報告した論文は存在しなかった。乳製品摂取と喘鳴との関連に関するエビデンスは非常に少なく、これらの関連について結論を得るためには、今後のさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

## C-3. アトピー性皮膚炎

乳製品摂取とアトピー性皮膚炎との関連に関する疫学研究は、全部で7編存在したが、そのうちコホート研究は1編<sup>20</sup>で、残りの6編<sup>6, 8, 9, 13, 14, 21</sup>は全て横断研究であった。調査対象集団が属した国は日本の1編<sup>13</sup>を除いて、全て欧米諸国であった。成人を対象と

した研究は1編<sup>9</sup>のみであった。アトピー性皮膚炎の定義は、多くは質問調査票の情報に基づいていたが、1編の論文のみ<sup>20</sup>、医師による診断を使用していた。

イギリスの学童を対象に実施された横断研究<sup>8</sup>では **unpasteurized milk** の摂取とアトピー性皮膚炎との間には負の関連を報告した（0回/週に比較して3回以上/週の調整済みオッズ比：0.59、95%信頼区間：0.40-0.87）。一方、2歳児を対象としたドイツにおける横断研究<sup>21</sup>では、バターとマーガリンの両方を摂取している幼児に比較して、主にバターを摂取している幼児のアトピー性皮膚炎の生涯有症率の調整済みオッズ比は1.05（95%信頼区間：0.80-1.37）と関連を認めなかった。研究結果の多くは統計学的に有意な関連は認めなかった。

乳製品摂取とアトピー性皮膚炎との関連を調査した疫学研究は、とても少なく、現時点で結論を導くのは困難である。

## C-4. アレルギー性鼻炎（花粉症も含む）

乳製品摂取とアレルギー性鼻炎との関連に関する疫学研究は、全部で9編存在したが、そのうちコホート研究は2編<sup>19, 20</sup>で、残りの7編<sup>6, 8, 9, 14-16, 22</sup>は横断研究であった。調査対象集団が属した国は日本の1編<sup>22</sup>を除いて、全て欧米諸国であった。成人を対象とした研究は2編存在し<sup>9, 22</sup>、残りは全て小児を対象とした研究であった。アレルギー性鼻炎の定義は、1編の論文<sup>20</sup>では医師の診断結果を用いていたが、その他の論文では全て質問調査票からの情報を使用していた。

イタリアで実施された6-7歳児を対象とした1年間の追跡調査<sup>19</sup>では、1週間あたりの牛乳の摂取回数が増えるほどアレルギー性鼻炎のリスクは減少していたが（全く飲まないに比較して>4回/週摂取の調整済みオッズ比：0.61、95%信頼区間：0.38-0.96、傾向性p値=0.01）、**bread and butter**（全く食べないに比較して>4回/週摂取の調整済みオッズ比：1.79、95%信頼区間：0.83-3.89、傾向性p値=0.70）や**cheese**（全く食べないに比較して>4回/週摂取の調整済みオッズ比：0.85、95%信頼区間：0.52-1.39、傾向性p値=0.68）の摂取とは関連を認めなかった。また、ニュージーランドの小児における横断研究<sup>14</sup>では2歳までにヨーグルトを週に1回以上摂取していたことと、7-10歳時の花粉

症の既往との間には負の関連が報告されていたが(調整済みオッズ比:0.3、95%信頼区間:0.1-0.7)、2歳までの **unpasteurized milk** の摂取経験(調整済みオッズ比:1.1、95%信頼区間:0.2-5.0)や2歳までの週1回以上の **pasteurized milk** の摂取(調整済みオッズ比:1.7、95%信頼区間:0.7-4.6)及び2歳までのチーズの摂取(調整済みオッズ比:2.1、95%信頼区間:0.8-5.6)との間には統計学的に有意な関連を認めなかった。日本人成人女性における横断研究<sup>22)</sup>においても同様に、乳製品摂取とアレルギー性鼻炎との間に統計学的に有意な関連は認めなかった(第1四分位に比較した第4四分位の調整済みオッズ比:0.64、95%信頼区間:0.35-1.13、傾向性 p 値 = 0.10)。

今回の系統的レビューの基準に合致した乳製品摂取とアレルギー性鼻炎に関する論文は9編しか存在せず、また、食品の種類によっても結果は一致していない。現段階で、乳製品摂取とアレルギー性鼻炎との関連について結論を出すことは難しい。

### C-5. 気道過敏性

乳製品摂取と気道過敏性との関連に関する疫学研究は、オーストラリアにおける成人を対象とした横断研究が1編存在したのみであった<sup>12)</sup>。6個の乳製品(**milk, other dairy: cheese, ice cream, and yogurt, whole milk, ricotta cheese, low-fat cheese, butter**)について検討されていたが、気道過敏性と負の関連を示したのは毎日の **whole milk** の摂取(調整済みオッズ比:0.68、95%信頼区間:0.48-0.92)とバターの摂取(調整済みオッズ比:0.61、95%信頼区間:0.38-0.98)であった。一方、毎日のリコッタチーズの摂取(調整済みオッズ比:1.62、95%信頼区間:1.04-2.55)と低脂肪チーズの摂取(調整済みオッズ比:1.72、95%信頼区間:1.16-2.53)と気道過敏性との間には正の関連を認めた。**milk**、チーズ、アイスクリーム及びヨーグルトの摂取との間には統計学的に有意な関連を認めなかった。

### C-6. アトピー体質

乳製品の摂取とアトピー体質との関連に関する疫学研究は、12編存在した。そのうち後ろ向きコホート研究が1編<sup>23)</sup>、残りの11編<sup>6, 8-10, 12, 14-16, 21, 24, 25)</sup>は全て横断研究であった。調査は全て欧米諸国で実施されており、日本人を対象とした論文は存在しなかった。アト

ピー体質は、スキンプリックテストで何らかのアレルゲンに対して陽性であった場合、ある特定のアレルゲン(ハウスダストや花粉など)に対して陽性であった場合、血清IgE値、あるいは、血清IgE高値とスキンプリックテスト陽性の結果との組み合わせなど、研究によって様々な定義が使用されていた。

イギリスの学童を対象に実施された横断研究<sup>8)</sup>では、**unpasteurized milk** の摂取と **dog hair, cat hair, horse hair, cow hair, 6-grass mix, house dust mite, Acarus siro, Lepidoglyphus destructor, Tyrophagus putrescentiae** のいずれかのアレルゲンへの反応との間には負の関連を認めた(0回/週に比較して3回以上/週の調整済みオッズ比:0.34、95%信頼区間:0.17-0.69)。一方、オーストラリアの成人における横断研究<sup>12)</sup>では **milk** の摂取と7つのアレルゲン

(**Dermatophagoides pteronyssinus, cat dander, raweed, rye grass, Cladosporium, Alternaria, Aspergillus**)と5つの食物アレルゲン(**cow milk, peanut mix, shrimp, egg white, wheat**)のいずれかのアレルゲンへの反応との間には統計学的に有意な関連は認めなかった。バターとマーガリンの摂取を比較した論文<sup>9, 16, 21)</sup>や、牛乳の摂取と動物への摂取頻度や馬小屋への接触経験の有無との組み合わせで検討されている論文<sup>9, 15, 25)</sup>もあり、乳製品摂取とアトピー体質との関連について、明確な結論を導くのが困難な結果も存在した。多くの論文では、乳製品摂取とアトピー体質との間には、統計学的に有意な関連は報告されていなかった。

### D. 考察

今回のレビューでは、乳製品摂取とアレルギー性疾患との関連に関する23編の疫学論文より産出された結果について、現時点での科学的根拠をまとめた。喘息、喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎(花粉症も含む)、気道過敏性及びアトピー体質のいずれのアレルギー疾患に関しても、研究数が不十分な上、研究結果は一定しておらず、乳製品摂取がこれらのアレルギー疾患に対して、予防的なのか、あるいは関連がないのかについて結論を導くことはできなかった。喘息<sup>12, 17)</sup>と気道過敏性<sup>12)</sup>を結果因子とした2編の論文では、乳製品摂取とこれらのアレルギー疾患との間に正の関連を報告している。

今回の結果を解釈する際には以下の点について注意が必要である。まず第一に、今回の

系統的レビューは、英語の論文のみに限定した。このため、日本語をはじめ、他の言語で報告された結果は考慮できなかった。二番目として、アレルギー疾患の定義が研究によって異なっている。研究の多くは質問調査票を活用して情報を収集しているが、ISAAC や ECRHS のような妥当性の検討された疫学的診断基準を用いている場合もあれば、単に、医師の診断の有無のみで判断している研究もあり、これらの結果を同等に比較することはできない。第三に、今回のレビューで吟味した個々の結果は、同じ疫学研究からの知見をもとにしているものが多い。このため、今回のレビューの結果は、少数の疫学研究に相当程度依存したといえる。また、対象者の年齢が研究によってまちまちである。アレルギーのリスク要因は年齢によって異なっているかもしれない。例えば、乳児期では免疫システムが未だ発達段階であるため、この時期のアレルギー疾患のリスク要因と成人におけるリスク要因は異なっている可能性がある。第四として、今回検討した論文の多くは横断研究である。横断研究は、原因と結果の時間的前後関係が不明であるため、因果の逆転が生じている可能性がある。すなわち、既にアレルギー疾患に罹患しているために、乳製品を多く摂るような食習慣をしていることも考えられる。

将来的に、乳製品摂取とアレルギー疾患との関連についてメタ・アナリシスを実施することは興味深い。しかしながら今回のレビューで明らかのように、現時点における乳製品摂取とアレルギー疾患との関連に関する疫学研究は非常に少ない。しかも、対象集団の特徴や研究方法が大きく異なっている。メタ・アナリシスは、よく似た研究方法を用いた研究が多数存在するとき有用であるため、現段階で、乳製品摂取とアレルギー疾患との関連についてメタ・アナリシスを実施することは、不適切であると考えられる。

## E. 結論

今回のレビューによって、乳製品摂取とアレルギー疾患との間に負の関連を報告した疫学研究も認められたが、全体的にみて、乳製品摂取とアレルギー性疾患との間に有意な関連を認めない研究報告が多く、現段階において結論を下すには時期尚早である。しかし、あえて結論を述べるとすれば、乳製品摂取と

アレルギー性疾患との間には、特に関連は認めないとするのが、現段階では妥当であろう。日本をはじめアジア諸国において実施された研究はほとんど無い。乳製品の摂取習慣は、性別、年齢、人種、国や地域により大きく異なっているため、欧米諸国からの研究結果を日本人に直接あてはまることは適切でない。今後、日本人を対象とした質の高い研究を実施していく必要がある。

## 参考文献

- 1) Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733-743.
- 2) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259-1260.
- 3) Fussman C, Todem D, Forster J, Arshad H, Urbanek R, Karmaus W. Cow's milk exposure and asthma in a newborn cohort: repeated ascertainment indicates reverse causation. *J Asthma*. 2007; 44: 99-105.
- 4) Miyamoto S, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Oda H, Ishiko O, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fat and fish intake and asthma in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11: 103-109.
- 5) Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR, Weiss G, Nyberg F, van Hage M, Pershagen G, Brunekreef B, Riedler J, Lauener R, Braun-Fahrländer C, von Mutius E; PARSIFAL Study team. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1140-1147.
- 6) Waser M, Michels KB, Bieli C, Flöistrup H, Pershagen G, von Mutius E, Ege M, Riedler J, Schram-Bijkerk D, Brunekreef B, van Hage M, Lauener R, Braun-Fahrländer C;

- PARSIFAL Study team. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37:661-670
- 7) Tabak C, Wijga AH, de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B, Smit HA. Diet and asthma in Dutch school children (ISAAC-2). *Thorax*. 2006; 61: 1048-1053.
  - 8) Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117: 1374-1381.
  - 9) Bolte G, Winkler G, Hölscher B, Thefeld W, Weiland SK, Heinrich J. Margarine consumption, asthma, and allergy in young adults: results of the German National Health Survey 1998. *Ann Epidemiol*. 2005; 15: 207-213.
  - 10) Kim JL, Elfman L, Mi Y, Johansson M, Smedje G, Norback D. Current asthma and respiratory symptoms among pupils in relation to dietary factors and allergens in the school environment. *Indoor Air*. 2005; 15: 170-182.
  - 11) Wijga AH, Smit HA, Kerkhof M, de Jongste JC, Gerritsen J, Neijens HJ, Boshuizen HC, Brunekreef B; PIAMA. Association of consumption of products containing milk fat with reduced asthma risk in pre-school children: the PIAMA birth cohort study. *Thorax*. 2003; 58: 567-572.
  - 12) Woods RK, Walters EH, Raven JM, Wolfe R, Ireland PD, Thien FC, Abramson MJ. Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 414-421.
  - 13) Ushiyama Y, Matsumoto K, Shinohara M, Wakiguchi H, Sakai K, Komatsu T, Yamamoto S. Nutrition during pregnancy may be associated with allergic diseases in infants. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2002; 48: 345-351.
  - 14) Wickens K, Lane JM, Fitzharris P, Siebers R, Riley G, Douwes J, Smith T, Crane J. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy*. 2002; 57: 1171-1179.
  - 15) Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001; 358: 1129-1133.
  - 16) Bolte G, Frye C, Hoelscher B, Meyer I, Wjst M, Heinrich J. Margarine consumption and allergy in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 277-279.
  - 17) Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax*. 2000; 55: 775-779.
  - 18) Hong SJ, Lee MS, Lee SY, Ahn KM, Oh JW, Kim KE, Lee JS, Lee HB; for the Korean ISAAC Study Group, Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease, Seoul, Korea. High body mass index and dietary pattern are associated with childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41: 1118-1124.
  - 19) Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Pistelli R, Fortes C, Dell'Orco V, Perucci CA. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J*. 2003; 22: 772-780.
  - 20) Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. Relationship of diet in the development of atopy in infancy. *Clin Allergy*. 1984; 14: 525-532.
  - 21) Sausenthaler S, Kompauer I, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg A, Zutavern A, Heinrich J; LISA Study Group. Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17: 85-93.
  - 22) Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fish and fat intake and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26: 279-287.
  - 23) Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Pingitore G, Tripodi S, Zappalà D, Zicari

AM; Lazio Association of Pediatric Allergology (APAL) Study Group. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17: 94-102.

- 24) Radon K, Windstetter D, Eckart J, Dressel H, Leitritz L, Reichert J, Schmid M, Praml G, Schosser M, von Mutius E, Nowak D. Farming exposure in childhood, exposure to markers of infections and the development of atopy in rural subjects. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 1178-1183.
- 25) Barnes M, Cullinan P, Athanasaki P,

MacNeill S, Hole AM, Harris J, Kalogeraki S, Chatzinikolaou M, Drakonakis N, Bibaki-Liakou V, Newman Taylor AJ, Bibakis I. Crete: does farming explain urban and rural differences in atopy? *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 1822-1828.

**F. 研究発表**

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし



Table Studies on the association between intake of milk products and allergic diseases

Reference No.	Year	Country	Design	Follow-up period	Outcome	Subjects		Age (Y)	Dietary factor examined	Multivariate relative risk/percentage 95% confidence interval	Frequency/category	P for trend	Association
						n	Sex						
<b>Asthma</b>													
3	2007	Germany, Austria, and England	Prospective	3 Y	Doctor-diagnosed asthma	696	M/F	0	Cow's milk	No 1.00 Yes 0.81 0.55-1.20	<129.74 1.00	0.33	N
4	2007	Japan	Cross-sectional		Asthma after age 18	1002	F	29.8 (mean)	Dairy products (g/day)	129.74-221.79 1.14 0.56-2.30	>221.79 0.61 0.25-1.41	0.33	N
4	2007	Japan	Cross-sectional		Current asthma	1002	F	29.8 (mean)	Dairy products (g/day)	129.74-221.79 1.51 0.48-4.93	>221.79 1.66 0.46-6.15	0.42	N
5	2007	Austria, Germany, The Netherlands, Sweden, and Switzerland	Cross-sectional		Asthma ever	8263	M/F	5-13	Farm milk (times/week)	<1 1.00 1+ 0.77 0.60-0.99			Y
6	2006	Austria, Germany, The Netherlands, Sweden, and Switzerland	Cross-sectional		Doctor-diagnosed asthma	14,424	M/F	5-13	Farm milk (ever in life)	No 1.00 Yes 0.74 0.61-0.88			Y
6	2006	Austria, Germany, The Netherlands, Sweden, and Switzerland	Cross-sectional		Doctor-diagnosed asthma	14,424	M/F	5-13	Butter from farm milk (ever in life)	No 1.00 Yes 0.72 0.58-0.90			Y
6	2006	Austria, Germany, The Netherlands, Sweden, and Switzerland	Cross-sectional		Doctor-diagnosed asthma	14,424	M/F	5-13	Yoghurt from self produces or directly purchased on a farm (ever in life)	No 1.00 Yes 0.81 0.67-0.98			Y
7	2006	The Netherlands	Cross-sectional		Current asthma	598	M/F	8-13	Dairy products (g/day)	Low 6.5% Medium 6.0% High 7.0%			N
8	2006	England	Cross-sectional		Current asthma	4767	M/F	Primary school children	Unpasteurized milk (times/week)	0 1.00 1-2 1.02 0.69-1.50 3+ 0.9 0.64-1.27			N

9	2005	Germany	Cross-sectional	Asthma ever	1084	M/F	18-29	Buter, margarine	Regular butter 1.00 Low-fat butter 0.88 0.37-2.08	Mixed 1.17 0.67-2.07	Margarin 1.13 0.61-2.08	N
9	2005	Germany	Cross-sectional	Current asthma	1084	M/F	18-29	Buter, margarine	Regular butter 1.00 Low-fat butter 1.11 0.30-4.07	Mixed 2.15 0.99-4.71	Margarin 2.33 1.03-5.26	N
9	2005	Germany	Cross-sectional	Asthma attack or medication	1084	M/F	18-29	Buter, margarine	Regular butter 1.00 Low-fat butter 0.46 0.10-2.07	Mixed 1.51 0.72-3.16	Margarin 1.45 0.66-3.19	N
10	2005	Sweden	Cross-sectional	Doctors' asthma	1014	M/F	5-14	Fresh milk 0: never eaten 1: <1 time/week 2: 1 time/week 3: 1+ times/week 4: daily	0.75 0.61-0.94 (change by one unit)			Y
10	2005	Sweden	Cross-sectional	Current asthma	1014	M/F	5-14	Fresh milk 0: never eaten 1: <1 time/week 2: 1 time/week 3: 1+ times/week 4: daily	0.77 0.59-0.99 (change by one unit)			Y
10	2005	Sweden	Cross-sectional	Doctors' asthma	1014	M/F	5-14	Fermented milk 0: never eaten 1: <1 time/week 2: 1 time/week 3: 1+ times/week 4: daily	1.02 0.84-1.25 (change by one unit)			N
10	2005	Sweden	Cross-sectional	Current asthma	1014	M/F	5-14	Fermented milk 0: never eaten 1: <1 time/week 2: 1 time/week 3: 1+ times/week 4: daily	1.22 0.96-1.56 (change by one unit)			N
10	2005	Sweden	Cross-sectional	Doctors' asthma	1014	M/F	5-14	Butter 0: never eaten 1: <1 time/week 2: 1 time/week 3: 1+ times/week 4: daily	0.68 0.32-1.44 (change by one unit)			N

10	2005	Sweden	Cross-sectional	Current asthma	1014	M/F	5-14	Butter 0: never eaten 1: <1 time/week 2: 1 time/week 3: 1+ times/week 4: daily	0.44 0.17-1.17 (change by one unit)	N		
11	2003	The Netherland	Prospective	1 Y Ever asthma	2978	M/F	2	Full cream milk (day/week)	<1 1.00	1-5 0.83 0.44-1.59	6-7 0.54 0.34-0.88	Y
11	2003	The Netherland	Prospective	1 Y Ever asthma	2978	M/F	2	Butter (day/week)	<1 1.00	1-5 0.97 0.50-1.88	6-7 0.42 0.17-1.01	N
11	2003	The Netherland	Prospective	1 Y Ever asthma	2978	M/F	2	Milk products (yoghurt and chocolate milk) (day/week)	<6 1.00	6-7 0.74 0.53-1.03		N
11	2003	The Netherland	Prospective	1 Y Ever asthma	2978	M/F	2	Semi-skimmed milk (day/week)	<1 1.00	1-5 1.07 0.64-1.80	6-7 0.83 0.53-1.31	N
11	2003	The Netherland	Prospective	1 Y Current asthma	2978	M/F	2	Full cream milk (day/week)	<1 1.00	1-5 0.73 0.33-1.60	6-7 0.53 0.30-0.92	Y
11	2003	The Netherland	Prospective	1 Y Current asthma	2978	M/F	2	Butter (day/week)	<1 1.00	1-5 0.73 0.31-1.72	6-7 0.25 0.07-0.82	Y
11	2003	The Netherland	Prospective	1 Y Current asthma	2978	M/F	2	Milk products (yoghurt and chocolate (day/week)	<6 1.00	6-7 0.82 0.55-1.21		N
11	2003	The Netherland	Prospective	1 Y Current asthma	2978	M/F	2	Semi-skimmed milk (day/week)	<1 1.00	1-5 0.72 0.37-1.38	6-7 0.75 0.45-1.26	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Current asthma	1601	M/F	20-44	Milk	No 1.00	Yes 1.01 0.59-1.71		N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Current asthma	1601	M/F	20-44	Cheese, ice cream, and yogurt	No 1.00	Yes 1.06 0.94-1.19		N

12	2003	Australia	Cross-sectional	Current asthma	1601	M/F	20-44	Whole milk	No 1.00	Yes 0.66 0.46-0.97	Y
12	2003	Australia	Cross-sectional	Current asthma	1601	M/F	20-44	Ricotta cheese	No 1.00	Yes 1.94 1.18-3.19	Y
12	2003	Australia	Cross-sectional	Current asthma	1601	M/F	20-44	Low-fat cheese	No 1.00	Yes 1.29 0.82-2.03	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Current asthma	1601	M/F	20-44	Butter	No 1.00	Yes 0.63 0.36-1.10	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Asthma	1601	M/F	20-44	Milk	No 1.00	Yes 0.81 0.51-1.28	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Asthma	1601	M/F	20-44	Cheese, ice cream, and yogurt	No 1.00	Yes 1.11 1.00-1.23	Y
12	2003	Australia	Cross-sectional	Asthma	1601	M/F	20-44	Whole milk	No 1.00	Yes 1.04 0.77-1.40	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Asthma	1601	M/F	20-44	Ricotta cheese	No 1.00	Yes 1.07 0.67-1.71	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Asthma	1601	M/F	20-44	Low-fat cheese	No 1.00	Yes 1.3 0.88-1.92	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Asthma	1601	M/F	20-44	Butter	No 1.00	Yes 0.45 0.18-1.14	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Doctor-diagnosed asthma	1601	M/F	20-44	Milk	No 1.00	Yes 1.22 0.79-1.86	N
12	2003	Australia	Cross-sectional	Doctor-diagnosed asthma	1601	M/F	20-44	Cheese, ice cream, and yogurt	No 1.00	Yes 1.08	N