

- 9 Busse, W. W. and Lemanske, R. F. Jr 2001. Asthma. *N. Engl. J. Med.* 344:350.
- 10 Hamelmann, E. and Gelfand, E. W. 2001. IL-5-induced airway eosinophilia—the key to asthma? *Immunol. Rev.* 179:182.
- 11 Lloyd, C. M., Gonzalo, J. A., Coyle, A. J. and Gutierrez-Ramos, J. C. 2001. Mouse models of allergic airway disease. *Adv. Immunol.* 77:263.
- 12 Umetsu, D. T. and DeKruyff, R. H. 2006. The regulation of allergy and asthma. *Immunol. Rev.* 212:238.
- 13 Wills-Karp, M. 2004. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 202:175.
- 14 Murphy, K. M., Heimberger, A. B. and Loh, D. Y. 1990. Induction by antigen of intrathymic apoptosis of CD4+CD8+TCR α thymocytes *in vivo*. *Science* 250:1720.
- 15 Kamata, T., Yamashita, M., Kimura, M. *et al.* 2003. src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase SHP-1 controls the development of allergic airway inflammation. *J. Clin. Invest.* 111:109.
- 16 Hamelmann, E., Schwarze, J., Takeda, K. *et al.* 1997. Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156:766.
- 17 Hansen, G., Berry, G., DeKruyff, R. H. and Umetsu, D. T. 1999. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J. Clin. Invest.* 103:175.
- 18 Kimura, M., Koseki, Y., Yamashita, M. *et al.* 2001. Regulation of Th2 cell differentiation by mel-18, a mammalian polycomb group gene. *Immunity* 15:275.
- 19 Nakayama, T., June, C. H., Munitz, T. I. *et al.* 1990. Inhibition of T cell receptor expression and function in immature CD4+CD8+ cells by CD4. *Science* 249:1558.
- 20 Yamashita, M., Kimura, M., Kubo, M. *et al.* 1999. T cell antigen receptor-mediated activation of the Ras/mitogen-activated protein kinase pathway controls interleukin 4 receptor function and type-2 helper T cell differentiation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96:1024.
- 21 Lukacs, N. W. 2001. Role of chemokines in the pathogenesis of asthma. *Nat. Rev. Immunol.* 1:108.
- 22 Rothenberg, M. E. and Hogan, S. P. 2006. The eosinophil. *Annu. Rev. Immunol.* 24:147.
- 23 Wills-Karp, M. 1999. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu. Rev. Immunol.* 17:255.
- 24 Sheehan, J. K., Richardson, P. S., Fung, D. C., Howard, M. and Thornton, D. J. 1995. Analysis of respiratory mucus glycoproteins in asthma: a detailed study from a patient who died in status asthmaticus. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13:748.
- 25 Takeyama, K., Dabbagh, K., Lee, H. M. *et al.* 1999. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96:3081.
- 26 Fahy, J. V. 2002. Goblet cell and mucin gene abnormalities in asthma. *Chest* 122:320S.
- 27 Hartl, D., Latzin, P., Zissel, G., Krane, M., Krauss-Etschmann, S. and Griese, M. 2006. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173:1370.
- 28 Sekiya, T., Miyamasu, M., Imanishi, M. *et al.* 2000. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. *J. Immunol.* 165:2205.
- 29 Akbari, O., Stock, P., Meyer, E. *et al.* 2003. Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat. Med.* 9:582.
- 30 Meyer, E. H., Goya, S., Akbari, O. *et al.* 2006. Glycolipid activation of invariant T cell receptor+ NK T cells is sufficient to induce airway hyperreactivity independent of conventional CD4+ T cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103:2782.
- 31 Miyahara, N., Swanson, B. J., Takeda, K. *et al.* 2004. Effector CD8+ T cells mediate inflammation and airway hyper-responsiveness. *Nat. Med.* 10:865.
- 32 Hawrylowicz, C. M. 2005. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. *J. Exp. Med.* 202:1459.
- 33 Cookson, W. 2004. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat. Rev. Immunol.* 4:978.
- 34 Das, J., Chen, C. H., Yang, L., Cohn, L., Ray, P. and Ray, A. 2001. A critical role for NF-kappa B in GATA3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation. *Nat. Immunol.* 2:45.
- 35 Poynter, M. E., Irvin, C. G. and Janssen-Heininger, Y. M. 2002. Rapid activation of nuclear factor-kappaB in airway epithelium in a murine model of allergic airway inflammation. *Am. J. Pathol.* 160:1325.
- 36 Tenda, Y., Yamashita, M., Kimura, M. Y. *et al.* 2006. Hyperresponsive T(H)2 cells with enhanced nuclear factor-kappaB activation induce atopic dermatitis-like skin lesions in Nishiki-nezumi Cinnamon/Nagoya mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118:725.

小学生のヨーグルト・乳酸菌飲料摂取とアレルギー感作・ アレルギー疾患との関係

1)千葉大学大学院医学研究院環境医学講座公衆衛生学

2)同 小児病態学

3)同 耳鼻咽喉科学

鈴木 洋一¹⁾ 真下 陽一¹⁾ 井上 寛規¹⁾ 船水真紀子¹⁾
羽田 明¹⁾ 下条 直樹²⁾ 河野 陽一²⁾ 岡本 美孝³⁾

【背景】プロバイオティクスのアレルギー疾患予防効果の可能性が期待されている。ヨーグルト・乳酸菌飲料を摂取している小児ではアレルギー感作やアレルギー疾患発症が少ないという報告があるものの、評価ははまだ確立していない。

【方法】都市部の小学生 472 名を対象に、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取の有無と摂取量、納豆の摂取状況、アレルギー疾患の有無についてアンケートによる調査を行った。血清の総 IgE と 6 種の特異 IgE を測定した。

【結果】対象者をヨーグルトや乳酸菌飲料の 1 週間あたりの摂取量で 4 群に分け、摂取量と IgE 値、アレルギー疾患有病率との相関を見ると、ダニ特異 IgE 値とカモガヤ特異 IgE の陽性率は多量摂取群で高い傾向があった。背景因子で補正したオッズ比 (OR) とその 95% 信頼区間 (CI) はダニで 2.20, 1.11-4.40, カモガヤで 2.14, 1.07-4.30 であった。卵白特異 IgE 値陽性率は少量 (OR : 5.08 ; CI : 1.68-15.37), 中等量 (OR : 6.45 ; CI : 2.21-18.89), 多量摂取群 (OR : 3.50 ; CI : 1.15-10.63) のいずれも非摂取群に比べ有意に高かった。喘息の罹患率は中等量摂取群が無摂取群より低かった (OR : 0.21 ; CI : 0.05-0.83)。他のアレルギー疾患の罹患率へのヨーグルト・乳酸菌飲料摂取量の影響は認められなかった。以上の結果は、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取が単純にアレルギー感作とアレルギー疾患発症を予防するという仮説を積極的に支持するものではなかった。納豆の摂取は、アスペルギルス特異 IgE との相関を示したが、アレルギー疾患との相関は無かった。

【結論】ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取量は、特異 IgE 産生と喘息の発症との相関を示した。しかし、摂取量を増やせばアレルギー感作とアレルギー疾患発症を予防する効果が大きくなるという単純な関係ではないことが示唆された。

Key words: allergy — epidemiology — fermented milk — IgE — yogurt

Received: July 3, 2007, Accepted: November 12, 2007

利益相反 (conflict of interest) に関する開示 : 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviation: ISAAC “international study of asthma and allergy in childhood”

鈴木洋一 : 千葉大学大学院医学研究院環境医学講座公衆衛生学 [〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1]

E-mail: ysuzuki@faculty.chiba-u.jp

はじめに

プロバイオティクスは、宿主に健康増進効果を示す生きた微生物ないしそれを含む食品を指す¹⁾²⁾。アレルギー疾患におけるプロバイオティクスの効果で最初に注目を集めたのは、Majamaaらの *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) 菌の投与で牛乳アレルギーが改善したという1997年の論文³⁾である。その後、アトピー素因を持つ妊婦および生後6カ月までの乳児にLGG菌を投与した二重盲検の研究で、LGG菌投与群でアトピー性皮膚炎の発症が有意に低いとの結果が発表され⁴⁾⁵⁾、アレルギー疾患の予防効果への期待が高まっている。アレルギー疾患以外でもプロバイオティクスの効果は広く認められ、これまで多くの研究が報告されてきた⁶⁾⁷⁾。

特定の菌の投与ではなく、日常摂取する食品に注目して行われた疫学調査では、乳酸菌で発酵させた野菜を多く摂取して抗生物質の投与を避けた生活をしている小児がアレルギー疾患の発症が少なく、腸内の腸球菌、乳酸菌が多いという報告がなされた⁸⁾⁹⁾。さらに、最近のヨーロッパの大規模な研究では、農家の自家製牛乳の摂取は喘息とアレルギー性鼻炎・結膜炎の発症率と、花粉、食物などへの感作率を低下させているという報告もされている¹⁰⁾。日本においても、榎本らは中学生を対象に、ヨーグルトや乳酸菌飲料、納豆の摂取状況と血清総IgE値、特異的IgE値、アレルギー疾患の状況を調べ、ヨーグルト、乳酸菌飲料の摂取歴のある者では、総IgE値が低値であり、疾患の発症も少なかったと報告している¹¹⁾。特定の菌の投与ではなく日常的なプロバイオティクス食品で十分なアレルギー疾患の予防効果があるとするれば、抗アレルギーを目指す栄養指導にとって、大きな意味を持つと考えられる。

我々は、ヨーグルトなどの発酵食品摂取にアレルギー感作やアレルギー疾患発症の予防効果があるかどうかを明らかにする目的で、ヨーグルト・乳酸菌飲料や納豆の摂取量とアレルギー感作やアレルギー疾患有病率との相関を都市部の小学生を対象に検討した。

対象および方法

1) 対象

千葉県千葉市の中心部に位置する小学校の1年生から6年生を対象とした。まず全校児童(843名)の保護者に研究への協力を呼びかけ、詳細な研究の説明の後、528名から文書による同意を得た。2006年7月にアンケートを配布した。同年11月までに472名からの有効な回答を得た。2006年7月に411名の児童について血清IgE測定のための採血を行った。本研究は、千葉大学医学部生命倫理委員会の承認を得て行われた。

2) 方法

現在のアレルギー疾患の有無に関する質問はISAACに準じて行った。すなわち、アトピー性皮膚炎有りについては、「あなたのお子さんは、今までに6カ月以上、出たり消えたりするかゆみを伴った皮疹がありましたか」、「このかゆみを伴った皮疹は最近12カ月のあいだの何れかの時期にありましたか」、「あなたのお子さんは、医者にもアトピー性皮膚炎と診断されたことがありますか」の質問の全てに「はい」と答えた場合とした。喘息有りは、「あなたのお子さんは、今までに、胸がゼーゼーまたはヒューヒューしたことがありますか」、「最近12カ月のあいだに、あなたのお子さんは胸がゼーゼーまたはヒューヒューしたことがありますか」、「あなたのお子さんは、今までに医者にも喘息(ぜんそく)と診断されたことがありますか」の質問の全てに「はい」と答えた場合とした。アレルギー性鼻炎有りは、「あなたのお子さんは、今までカゼやインフルエンザにかかっていない時に、くしゃみや鼻みず、鼻づまりの症状が起こったことがありますか」、「最近12カ月のあいだで、カゼやインフルエンザにかかっていない時に、くしゃみや鼻みず、鼻づまりの症状が起こったことがありますか」の全てには「はい」と答え、かつ、「今までに医者にも花粉症と診断されたことがありますか」または「今までに医者にもアレルギー性鼻炎と診断されたことがありますか」に「はい」と答えた場合とした。食物アレルギー有りは、「これまでお子さんが特定のものを食べて、2時間以内に皮膚に変化が起こったり、体調が悪くなったり、病気になったことがありますか(食中毒によるものは除いてく

Table 1 Questionnaire

Q1. Do your child eat (or drink) fermented milk foods such as yogurt and/or fermented milk drinking?	
1. Yes	2. No (If No, go to Q4)
Q2. The amounts and frequency of eating.	
About _____ times/week, about _____ g (ml)/time	
Q3. When have your child begun eating?	
1. Before 3-year old	2. After 3-year old but before entering elementary school
3. After entering elementary school	4. uncertain
Q4. Do your child eat Natto (fermented soy beans)?	
1. Frequently (more than 2 times/week)	2. Occasionally (more than one time/month)
3. Almost not	

Table 2 Characteristics of the subjects

		Total Number	Sex difference <i>p</i> value
Total Number		472	
Age (months)			
	Mean \pm standard deviation (SD)	111.1 \pm 19.9	
	Range	76–147	
Sex ratio (male : female)		1.00 : 1.01	
Total IgE (IU/ml) (mean \pm SD)	male	254 \pm 340	0.053 ^a
	female	241 \pm 469	
Rate of positive specific IgE (> 0.34IU/ml)			
<i>D. Pteronyssinus</i>	male	59.0%	0.026^b
	female	47.5%	
<i>Felis domesticus</i>	male	17.9%	0.026^b
	female	9.9%	
<i>Alternaria alternate</i>	male	9.7%	0.908 ^b
	female	9.4%	
Egg white	male	23.1%	0.876 ^b
	female	23.8%	
<i>Cryptomeria japonica</i>	male	53.8%	0.062 ^b
	female	44.2%	
<i>Dactylis glomerata</i>	male	29.2%	0.008^b
	female	17.7%	
Prevalence of allergic disorders			
Asthma	male	14.1%	0.008^b
	female	6.6%	
Atopic dermatitis	male	11.5%	0.508 ^b
	female	9.7%	
Allergic rhinitis	male	42.1%	0.014^b
	female	31.2%	
Food allergy	male	3.0%	0.812 ^b
	female	3.4%	

^a Kruskal-Wallis test.^b Chi-square test.

ださい)」、「医師から食物アレルギーと診断されたことがありますか」、「現在も食物アレルギーがありますか」の全てに「はい」と答えた場合とした。

ヨーグルト、乳酸菌飲料、納豆の摂取状況についてのアンケートは Table 1 に示す内容で行った。比較のため、榎本らの行った調査と類似の内容とした¹³⁾。背景因子としては、性別、月齢、兄弟数、生まれ順、両親または兄弟のアレルギー疾患(喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー)の有無、現在と2歳以前の住居地(商店街、住宅街、農地に囲まれている、工場に囲まれている、林や森に囲まれている)、現在と2歳以前の家の構造(木造か鉄筋か、窓枠が木かアルミか、一戸建てか集合住宅か)、ペットの飼育、同居者の喫煙、2歳までの保育所通園、離乳食開始時期について調査した。

末梢血については血清を分離し、血清総IgE値、6種類の特異IgE値(ヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus*、スギ *Cryptomeria japonica*、カモガヤ *Dactylis glomerata*、アルテルナリア *Alternaria alternata*、ネコのフケ *Felis domesticus*、卵白 Egg white)についてキャップIgEアッセイ試薬(ファルマシア)を用いて測定した。特異IgEは0.35IU/ml以上(クラス1以上)を陽性とした。血清IgE値の測定はSRL社に依頼した。

ヨーグルト・乳酸菌飲料の1週間あたり摂取量は、1回摂取量(ml)×週あたり摂取回数として計算した。

3) 統計解析

ヨーグルト・乳酸菌飲料摂取量群と総IgE値の相関はKruskal-Wallis(KW)検定で評価した。摂取量群と特異IgE値の陽性/陰性、疾患の有無との相関は、交絡因子となる可能性のある背景因子を加えて、ロジスティック回帰式を用いて解析した。年齢とIgE値との相関はSpearmanの ρ にて検討した。統計値の計算にはWindows版のSPSS 15.0Jを用いた。

結 果

1) 調査対象者の背景

アンケート調査ないし採血から得られた今回の対象者の背景を Table 2 に示した。

参加者はほぼ男女同数で、総IgE値についての男女での有意差は無かった(KW検定 $p=0.053$)。

特異IgE値のクラス1以上(>0.34 IU/ml)を陽性とした場合の陽性率は、ヤケヒョウヒダニが最も高く、男児59.0%、女児47.5%で、次にスギが高く、男児53.8%、女児44.2%であった。ヤケヒョウヒダニ、ネコのフケ、カモガヤで男女差を認め、アルテルナリア、卵白、スギでは男女差を認めなかった。月齢は、総IgE値、アルテルナリア特異IgE、卵白特異IgE値と弱い相関を示した。それぞれのIgE値に対する相関係数は、0.103($p=0.047$)、0.125($p=0.016$)、 -0.206 ($p<0.001$)であった。

アレルギー疾患の有病率では喘息が男児14.1%、女児6.6%と男児が高い傾向を示した($p=0.008$)。アレルギー性鼻炎は男児42.1%、女児31.2%と、やはり男児に多い傾向がみられた($p=0.014$)。アトピー性皮膚炎の有病率は約10%、食物アレルギーについては約3%で、男女差は認められなかった。

2) ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取とIgE値の相関

ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取についてのアンケートの回答を得られた472名のうち、ヨーグルト・乳酸菌飲料を摂取しないと答えた者は、男児40名、女児39名であった。ヨーグルト・乳酸菌飲料を摂取すると答えた児童は、男児195名、女児198名であった。摂取歴の有無と総IgE値ないし6種の特異IgE値との相関を見ると、卵白特異IgE値陽性率が摂取群で高い傾向を示した。月齢補正後のオッズ比(OR)は3.88、その95%信頼区間(CI)は、1.58-9.51であった。総IgE値、その他の特異IgE値では有意差がなかった。

1回摂取量と週あたり摂取回数の質問に答えた児童は、368名であった。摂取量の多少によってほぼ同じ例数の3群(少量摂取群、中等量摂取群、大量摂取群)に分け、非摂取群に比して、IgE値の差があるかどうかを検討することとした。摂取量群間でみられたIgEの差の交絡因子による影響を検討するため、方法に述べた背景因子がヨーグルト摂取量4群間で差があるかどうか検討した。有意差が認められたものは、月齢(分散分析 $p=0.008$)、性別(χ^2 検定 $p=0.009$)、現在と2歳までの家の造り(χ^2 検定 $p=0.046$ 、 $p=0.004$)、5カ月ま

Table 3 Association of consumption of fermented milk foods with serum IgE levels

Fermented milk foods (ml/week)		NO	~ 300	301 ~ 540	541 ~	P value ^a
Number of subjects		79	124	131	113	
Total IgE (IU/ml)	mean ± SD	209 ± 303 ^b	232 ± 460	246 ± 440	291 ± 401	0.119
Specific IgE						
<i>D. pteronyssimus</i>	Positive ^b rate	46.9%	51.6%	47.6%	64.9%	
	OR	reference	1.23	1.09	2.20 #	
	(CI)		(0.61 - 2.48)	(0.56 - 2.12)	(1.11 - 4.40)	
<i>Felis domesticus</i>	Positive rate	14.1%	11.0%	11.4%	20.6%	
	OR	reference	0.77	0.80	1.58	
	(CI)		(0.27 - 2.25)	(0.29 - 2.17)	(0.62 - 4.05)	
<i>Alternaria alternata</i>	Positive rate	9.4%	6.6%	10.5%	10.3%	
	OR	reference	1.06	1.36	1.17	
	(CI)		(0.28 - 3.94)	(0.42 - 4.35)	(0.36 - 3.80)	
Egg white	Positive rate	9.4%	29.7%	30.5%	18.6%	
	OR	reference	5.08 #	6.45 #	3.50 #	
	(CI)		(1.68 - 15.37)	(2.21 - 18.89)	(1.15 - 10.63)	
<i>Cryptomeria japonica</i>	Positive rate	45.3%	46.2%	44.8%	61.9%	
	OR	reference	1.27	1.08	2.14 #	
	(CI)		(0.62 - 2.59)	(0.55 - 2.13)	(1.07 - 4.30)	
<i>Dactylis glomerata</i>	Positive rate	17.2%	23.1%	25.7%	27.8%	
	OR	reference	2.24	2.16	2.07	
	(CI)		(0.91 - 5.53)	(0.91 - 5.11)	(0.87 - 4.92)	

OR: odds ratio, adjusted for age, sex, weaning age, current and past house types.

CI: 95% confidence interval of odds ratio.

^a Kruskal-Wallis test.

^b > 0.34IU/ml.

$P < 0.05$.

での離乳開始 (χ^2 検定 $p=0.015$) の5つの因子であった。これらの因子は、交絡因子となる可能性があるためロジスティック回帰式に投入し、ヨーグルト非摂取群に対するヨーグルト・乳酸菌飲料摂取ありの3群のORとCIを求めた (Table 3)。卵白特異 IgE 陽性率の少量、中等量、大量摂取群におけるORとCI (括弧内) は5.08 (1.68-15.37), 6.45 (2.21-18.89), 3.50 (1.15-10.63) であり、全ての群で、非摂取群に比し有意に上昇していた。ダニ特異 IgE 値陽性率は大量摂取群で高い傾向がみられた (OR: 2.20; CI: 1.11-4.40)。同様にスギ特異 IgE の陽性率も大量摂取群で高い傾向があった (OR: 2.14; CI: 1.07-4.30)。総 IgE 値は摂取量の多い群ほど高い平均値を示していた

がKW検定の p 値は0.119であり有意差はなかった。

3) ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取とアレルギー疾患有病率との相関

ヨーグルトの摂取量の有無で2群に分けた場合の4種のアレルギー疾患 (アトピー性皮膚炎, 喘息, アレルギー性鼻炎, 食物アレルギー) の有病率には有意差がなかった。

IgE 値との相関と同様に摂取量の多少による4群に分け、非摂取群を参照群とした疾患発症に対する交絡因子修正後ORを求めると、喘息と有病率は中等量摂取群で有意に低い傾向を示した (OR: 0.21; CI: 0.05-0.83) (Table 4)。その他の疾患では、非摂取群と摂取3群間で有病率に有意の

Table 4 Odds ratio and its 95% confidence interval of the consumption group for allergic diseases

Fermented milk foods (ml/week)	NO	~ 300 OR (CI)	301 ~ 540 OR (CI)	541 ~ OR (CI)
Atopic dermatitis	reference	0.83 (0.31-2.26)	0.98 (0.38-2.49)	0.98 (0.37-2.57)
Asthma	reference	0.79 (0.29-2.19)	0.21# (0.05-0.83)	1.83 (0.73-4.58)
Allergic rhinitis	reference	1.03 (0.54-1.96)	0.87 (0.46-1.63)	1.55 (0.83-2.91)
Food allergy	reference	0.36 (0.05-2.45)	0.72 (0.15-3.46)	1.48 (0.32-6.73)

OR: odds ratio, adjusted for age, sex, age of weaning, current and past house types.

CI: 95% confidence interval of odds ratio.

$p < 0.05$.

差はなかった。

4) ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取開始時期の影響

ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取開始時期については、381名からの有効な回答が得られた。3歳以前、3歳から小学校入学前、小学校入学後からの開始時期と答えた者は、それぞれ317名、46名、18名であった。小学校入学後の群が少ないため、3歳以前群と3歳以降群の2群とIgE値ないし疾患の有無との相関を検討した。

IgE値については、ネコのフケに対する特異IgE値は3歳以前開始群で陽性率12.2%、3歳以降群26.5%で有意差が認められた(χ^2 乗検定 $p=0.0092$)。交絡因子となる可能性のある背景因子(性別、月齢、現在の家の造り、離乳開始時期、保育所通園)で補正したOR(CI)は2.78(1.23-6.29)であった。喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの有病率と開始時期との有意の相関は認められなかった。

5) 納豆の摂取とIgE値

納豆の摂取については、しばしば食べる(週2回以上)、たまに食べる(月1回以上)、ほとんど食べないといった3群間で各IgE値ないしアレルギー疾患発症との相関を検討した。

アルテルナリア特異IgE値は「ほとんど食べない」群で有意に陽性率が高かった(χ^2 検定 $p=0.0025$)。交絡因子の可能性のある背景因子(性別、月齢、離乳開始時期)で補正したOR(CI)は3.24(1.28-8.20)であった。総IgE値、その他の特異IgE値との有意の相関はなかった。

アレルギー疾患の有病率と納豆の摂取状況との間に有意な相関は認められなかった。

考案

本研究では、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取量を4群に分けて検討した場合、総IgE値が摂取量の多い群ほど高めの傾向を示していた。この変化はKW検定では統計学的有意とはならなかったが、log(総IgE)を従属変数、摂取量4群を説明変数とする直線回帰分析では有意($p=0.016$)であり、正のトレンドありとも解釈できる結果であった。また、卵白特異IgE値については、非摂取群に比べいずれの摂取群でも高い陽性率を示し、ダニ特異IgE値、スギ特異IgE値は大量摂取群で有意に高い陽性率を示していた。アレルギー疾患の有病率へのヨーグルト摂取量の影響の検討では、喘息への中等量群のORが有意に低かったが、大量摂取群のORはむしろ高い値を示し、他のアレルギー疾患有病率への有意な影響は認められなかった。本研究の結果からは、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取量を増やせば、単純に、IgE値を指標としたアレルギー感作やアレルギー疾患の発症が予防できるという証左は得られなかった。

本研究におけるヨーグルト・乳酸菌飲料と納豆の摂取に関する質問項目は、2006年に報告された榎本らの論文とほぼ同じ内容となっている。榎本らの報告では、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取の「有り」と「ほとんど無し」の2群での総IgE値比較で、「有り」群が有意に低値であった($p=0.001$)。本研究では、これと同様なグループ分けで

の総 IgE 値との有意差も認められなかった。本研究のサンプル数は摂取無し 79 例、摂取有り 392 例で、統計学的検出力は、榎本らの研究（摂取無し 37 例、摂取有り 97 例）よりも高いと考えられ、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取の有無と総 IgE 値が単純な相関を示しているとすれば再現された可能性が非常に高いはずであるが、現実にはそうならなかった。この差異の理由として、以下のようないことが考えられる。第 1 に対象年齢が異なっていたこと。すなわち本研究の対象は小学生 1 年生から 6 年生、榎本らの研究は中学 1 年生である。第 2 に、住居環境の違いである。本研究では千葉市の中心部でマンションに住んでいる家庭が多い都会の住居環境であるのに対し、榎本らのそれは、和歌山県の日高郡ということで、千葉市の環境よりは人口密度の低い地域を対象としている。第 3 には、ヨーグルト・乳酸菌飲料以外の西日本と東日本の食習慣の違いが影響していたかもしれない。第 4 に、ヨーグルト・乳酸菌飲料の具体的な内容が大きく異なっていた可能性もある。同じ乳製品や発酵乳でも、商品になっているものと自家製のものでは効果が異なっていたという報告¹⁰⁾もあり、今回のアンケート調査の「ヨーグルト・乳酸菌飲料」という用語は曖昧であり、今後の検討を要する。最後に、下記に述べるように、プロバイオティクスによるアレルギー抑制効果に関する知識の有無が両研究の行われた地域で異なっていた可能性もある。

本研究におけるアレルギー疾患の有病率へのヨーグルト摂取量の影響の検討では、喘息への中等量群の OR が有意に低く、大量摂取群の OR はむしろ高い値を示す結果となった。このように、摂取量と有病率が単純なトレンドを示さなかった結果の解釈としていくつかの可能性が考えられる。1 つは、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取は喘息の発症に抑制的に働く適切な量があり、大量摂取した場合は逆効果になるかもしれないという可能性である。プロバイオティクスの投与にてアレルギー感作やアレルギー罹患率が減少したとの報告が多いが¹⁰⁾¹²⁾⁻¹⁶⁾、アレルギー感作を促進したとの報告もみられる¹⁷⁾。プロバイオティクスの菌の投

与ではなく、発酵食品等の摂取状況を検討する研究では、菌の影響以外にも食品に含まれる蛋白を初めとするさまざまな成分の影響も考えられ、今回みられたように、摂取量とアレルギー感作・疾患との非直線的関係となる可能性も考えられる。もう 1 つの解釈は、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取は、小量・中等量摂取群の喘息発症の変化にみられるように、喘息発症抑制効果があるが、今回の研究協力者に含まれた喘息の患者にすでにプロバイオティクスにアレルギー抑制効果があるという知識があるため、大量にヨーグルト・乳酸菌飲料を摂取しており、大量消費群に多く患者が含まれてしまったという可能性である。

納豆の摂取状況はアルテルナリア特異 IgE 値と有意の相関を示したが、アレルギー疾患の発症との有意の相関は認められなかった。納豆に関しては、榎本らの研究と今回の研究でいずれも特異 IgE との相関が認められているが、アレルギー疾患発症への影響は検出されなかった。現時点では、ヨーグルト・乳酸菌の摂取に比して、アレルギー疾患の予防効果は小さいと考えられる。

本研究では、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取はアレルギー感作に対して促進的であるが、中等量摂取群での喘息発症を抑制しているように見える結果を示し、アレルギー感作とアレルギー疾患発症へ影響の乖離が認められている。しかし、感作と疾患発症の乖離は本研究に特有なものではなく、Kalliomaki らの研究でも、LGG 菌の投与で 2 歳、4 歳の時点でアトピー性皮膚炎の発症率の低下がみられるが、IgE 値の差が認められていない⁴⁾⁵⁾。また、Van de Water の研究でも IgE の変化が軽微であるにもかかわらず、アレルギー症状の軽減が観察されている¹³⁾。これらの結果から、プロバイオティクスの効果のメカニズムには IgE 抗体の産生抑制のみではなく、効果相の抑制が関与している可能性がある。また、動物実験レベルでは、摂取乳酸菌等の菌種の違いによって樹状細胞での各種サイトカイン産生パターンの違いや¹⁸⁾¹⁹⁾、特異 IgG1・IgG2 の血清レベルへの影響が認められており²⁰⁾、プロバイオティクスの効果のメカニズムの理解には更なる研究が必要である

う。いずれにしる、本研究のような横断的な研究では、原因と結果の検討は困難であり、それらを明らかにするために、今後、ヨーグルト・乳酸菌飲料の種類を特定し、摂取量のより正確な定量法等を考慮した上での介入研究が必要であろう。

本研究の一部は、厚生労働省の平成18年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー予防・治療研究事業)(小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究 主任研究者岡本美孝)の助成を受けて行われた。

文 献

- 1) Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-78.
- 2) Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80 (Suppl 1): S147-71.
- 3) Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
- 4) Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
- 5) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9.
- 6) Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol* 2006; 100: 1171-85.
- 7) Cross ML, Stevenson LM, Gill HS. Anti-allergy properties of fermented foods: An important immunoregulatory mechanism of lactic acid bacteria? *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 891-901.
- 8) Alm JS, Swartz J, Bjorksten B, Engstrand L, Engstrom J, Kuhn I, et al. An anthroposophic lifestyle and intestinal microflora in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 402-11.
- 9) Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485-8.
- 10) Waser M, Michels KB, Bieli C, Floistrup H, Pershagen G, von Mutius E, et al. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 661-70.
- 11) 榎本雅夫, 清水金忠, 島津伸一郎. ヨーグルト・乳酸菌飲料摂取によるアレルギーの発症抑制 疫学調査から. *アレルギー* 2006; 55: 1394-9.
- 12) Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604-10.
- 13) Van de Water J, Keen CL, Gershwin ME. The influence of chronic yogurt consumption on immunity. *J Nutr* 1999; 129: 1492S-5S.
- 14) Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB 536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 86-93.
- 15) Morita H, He F, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Kurisaki J, et al. Preliminary human study for possible alteration of serum immunoglobulin E production in perennial allergic rhinitis with fermented milk prepared with *Lactobacillus gasseri* TMC0356. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 701-6.
- 16) Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Yamamoto N, Kagata H, et al. Effect of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on symptoms of Japanese cedar pollen allergy: A randomized placebo-controlled trial. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69: 1652-60.
- 17) Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized

- controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184-91.
- 18) Christensen HR, Frokiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002; 168: 171-8.
- 19) Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004; 53: 1602-9.
- 20) Ibnou-Zekri N, Blum S, Schiffrin EJ, von der Weid T. Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal Lactobacillus strains that display similar properties in vitro. *Infect Immun* 2003; 71: 428-36.

ASSOCIATION OF CONSUMPTION OF FERMENTED MILK PRODUCTS WITH ALLERGEN SENSITIZATION AND PREVALENCE OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN IN AN URBAN AREA OF JAPAN

Yoichi Suzuki¹⁾, Yoichi Mashimo¹⁾, Hiroki Inoue¹⁾, Makiko Funamizu¹⁾, Naoki Shimojo²⁾, Yoichi Kohno²⁾, Yoshitaka Okamoto³⁾ and Akira Hata¹⁾

¹⁾Department of Public Health, Chiba University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Otolaryngology, Chiba University Graduate School of Medicine

Background: Dietary interventions as a mean for prevention of atopic diseases attract great interest. Some studies showed that fermented milk consumption was protective against atopy and atopic diseases.

Methods: A cross sectional study including 472 elementary school children was carried out in an urban area of Japan. Questionnaires including consumption of yogurt, fermented milk or fermented soybean foods (Natto) and those for prevalence of allergic diseases were completed. Total IgE, specific IgE to house dust mite, Japanese cedar pollen, cat dander, Orchard grass, egg white, and *Alternaria alternata* were measured in serum.

Results: When children were stratified into four groups according to the amount of yogurt and/or fermented milk consumption per week (no, low, intermediate, high), positive rates of mite and grass specific IgE were higher in the high consumption group. Compared to no-consumption group, odds ratios (OR) (95% confidence interval (CI)) for mite and Japanese cedar pollen specific IgE were 2.20, (CI:1.11-4.40), and 2.14 (CI:1.07-4.30), respectively. Positive rate of egg white specific IgE was higher in low (OR:5.08, CI 1.68-15.37), intermediate (OR:6.45;CI:2.21-18.89), and high-consumption groups (OR: 3.50;CI:1.15-10.63). Prevalence of asthma in the intermediate-consumption group was significantly lower than that in the no-consumption group (OR:0.21;CI:0.05-0.83). Consumption of fermented soybean foods was associated with *Alternaria* specific IgE (OR:3.24;1.28-8.20) but not associated with prevalence of any allergic diseases.

Conclusion: These findings suggest that consumption of fermented milk affects allergic sensitization for some allergens and development of asthma. The relationship between amounts of consumption and sensitization/disease development may not be simple.

96. スギ花粉症に対する民間療法について —2006年患者アンケート調査から—

高橋吾郎¹⁾, 松崎全成¹⁾, 増山敬祐¹⁾, 小澤 仁²⁾, 大戸武久²⁾, 島田和哉²⁾, 藤森 功²⁾, 堀内博人²⁾, 渡部一雄²⁾

¹⁾山梨大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 ²⁾山梨環境アレルギー研究会

A questionnaire survey of folk medicine for Japanese cedar pollinosis

Takahashi, G.¹⁾, Matsuzaki, Z.¹⁾, Masuyama, K.¹⁾, Ozawa, M.²⁾, Ohto, T.²⁾,
Shimada, K.²⁾, Fujimori, I.²⁾, Horiuchi, H.²⁾, Watanabe, K.²⁾

¹⁾Dept. of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Yamanashi Univ.

²⁾Yamanashi Environment Allergy Study Group

1. はじめに

民間医療とは補完・代替医療のひとつであり，“多くの医師が医療施設において施行あるいは指導する医療以外の医療であり，その多くにおいては作用機序が科学的に検証されていないもの”と定義される¹⁾。

我々は，2000年のスギ・ヒノキ花粉症シーズンに花粉症に対する民間療法に関する患者アンケート調査を行っている²⁾。今回，花粉症に対する民間療法の実態を再度調査するために，6年前と同様の患者アンケートを実施した。

2. 対象と方法

2006年のスギ・ヒノキ花粉症シーズンに山梨県内の耳鼻咽喉科診療所（7施設）を受診した花粉症患者を対象として，アンケート調査を実施した。

アンケート項目は，“今までに花粉症に対する民間療法・健康食品をためたことのある方は，その内容と効果を教えてください。”というものであり，民間療法の内容は自由記入式で，その効果は“効果あり・効果なし・効果不明”から選択式で回答してもらった。

3. 結果

アンケート回答者総数は1329名であった。そのうち民間療法経験者は379名（28.5%）であった。民間療法経験者の平均年齢は33.3歳，男女比は1：1.2であった。2000年の調査結果と比べると，平均年齢はほぼ同じであったが，男性の比率が高かった。

年代ごとにアンケート回答者に対する民間療法経験者の割合を検討すると，女性では，2000年の調査では60歳代以上の年代の方で経験者の割合が高くなる結果が得られたが，今回の調査では40歳代で経験者の割合が高かった。男性では，2000年の調査結果と同様に30歳代で経験者の割合が高かったが，今回の調査では60歳代以上の年代も経験者の割合が高かった（図1）。

民間療法の内容としては，甜茶・鼻内洗浄の経験者は2000年の調査結果と同様に多かったが，一方でプロバイオティクス・にがりなど新しい民間療法の経験者も多く認められた（表1）。

民間療法に対する患者評価では，“効果がある”と回答した患者は，鼻内洗浄とスチーム療法で40%以上であったが，それ以外の治療法に対しては10～30%に留まった。また，ほとんどの民間療法に対して約半分の患者が効果不明と回答した（図2）。

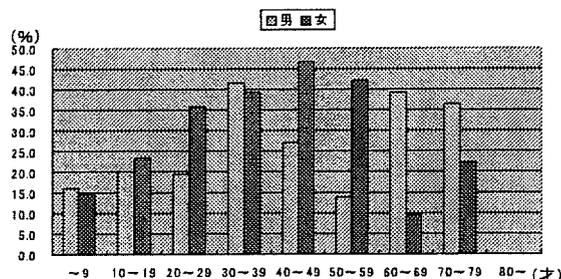


図1 年代別のアンケート回答者に対する民間療法経験者の割合

表1 民間療法の内容

順位:	民間療法	経験者数	前回との比較
1位:	甜茶	172	↑(104名, 2位)
2位:	プロバイオティクス	104	↑(圏外)
3位:	にがり	42	↑(圏外)
4位:	シソ系(シソジュース, シソ油など)	41	↑(13名, 18位)
5位:	鼻内洗浄	34	↓(33名, 4位)
6位:	シジュウム茶	30	↑(9名, 10位)
7位:	サプリメント(CoQ10, DHAなど)	27	↑(圏外)
8位:	スギ・花粉系(スギ茶, 花粉エキスなど)	21	↑(2名, 16位)
9位:	市販の漢方薬	14	↓(136名, 1位)
10位:	鼻スチーム療法	12	↓(67名, 3位)

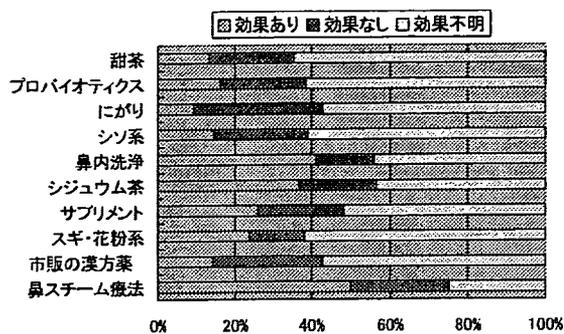


図2 民間療法に対する患者評価

4. 考察

今回の調査でプロバイオティクス、にがりなどの経験者が飛躍的に増加しており、これらは最近のマスメディアを使ったコマーシャルの影響をそのまま反映したものと考えられる。しかし、患者自身の評価ではその効果は必ずしも

高くない。患者さんは医療機関に高い効果を期待するあまり医療機関での治療効果には満足していないにもかかわらず、民間療法では自分で経験して効果があるからというよりは、マスメディアのコマーシャル効果や薬局での商品宣伝に流されて使用しているといえるのかもしれない。

しかし、民間療法のなかには基礎データや臨床データに基づく科学的背景を有するものもある。そして、患者の治療効果のみならず、疾患予防、医療費削減、多様化する患者の価値感への対応などの観点からの期待もある。今後は、その有効性と安全性の実証を重ねていく必要があるであろう。

参考文献

- 1) 山本昇壯：民間療法と現代医療. アレルギーの領域 5: 408, 1998.
- 2) 松崎全成：花粉症に対する民間療法. アレルギー科 19: 57-60, 2005.