アレルギー 57(1),
37 − 45, 2008(平20)

原　著

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，評価はい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ヅ比（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」の全てにはいと答え，かつ，「今までに医者に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，病気になったりし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		472	Sex difference *p* value
Age (months)			
Mean ± standard deviation (SD)		111.1 ± 19.9	
Range		76 − 147	
Sex ratio (male : female)		1.00 : 1.01	
Total IgE (IU/ml) (mean ± SD)	male	254 ± 340	0.053[a]
	female	241 ± 469	
Rate of positive specific IgE (> 0.34IU/ml)			
D. Pteronyssinus	male	59.0%	**0.026**[b]
	female	47.5%	
Felis domesticus	male	17.9%	**0.026**[b]
	female	9.9%	
Alternaria alternate	male	9.7%	0.908[b]
	female	9.4%	
Egg white	male	23.1%	0.876[b]
	female	23.8%	
Cryptomeria japonica	male	53.8%	0.062[b]
	female	44.2%	
Dactylis glomerata	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[11]．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・乳酸菌飲料摂食量群と総 IgE 値の相関は Kruskal-Wallis (KW) 検定で評価した．摂食量群と特異 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，ロジェ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（>0.34IU/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						
D. pteronyssimus	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)	
Felis domesticus	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)	
Alternaria alternata	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)	
Cryptomeria japonica	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)	
Dactylis glomerata	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ェ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しての質問項目は，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)]，アレルゲン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のにかかわらず，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ろ

う．いずれにしろ，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 Investig 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 Suzuki[1)], Yoichi Mashimo[1)], Hiroki Inoue[1)], Makiko Funamizu[1)], Naoki Shimojo[2)], Yoichi Kohno[2)], Yoshitaka Okamoto[3)] and Akira Hata[1)]

[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.

©2008 Japanese Society of Allergology　　Journal Web Site：http://jja.jsaweb.jp/