

〔原 著〕

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—

¹⁾日本赤十字和歌山医療センター耳鼻咽喉科

²⁾森永乳業株式会社食品総合研究所

³⁾独立行政法人国立病院機構和歌山病院小児科

榎本雅夫¹⁾ 清水(肖)金忠²⁾ 島津伸一郎³⁾

【背景】最近、乳酸菌の抗アレルギー作用への興味が高まりつつある。しかし、日々のヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取によるアレルギーの発症の抑制についての報告はほとんどない。

【方法】和歌山県下の中学1年生を対象に、ヨーグルトや乳酸菌飲料、納豆の摂食習慣と血清総IgE値、特異的IgE抗体量、各種アレルギー疾患の有無について調査を実施し、得られた134人の回答について解析を行った。

【結果】ヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取歴のあるものでは、血清総IgE値が有意に低値で、アレルギー疾患の有病率も有意に少なかった。しかし、納豆の摂取の有無では、これらの関係は認められなかった。

【結論】アレルギー疾患の発症に乳酸菌などの腸内細菌が深く関与していることを裏付ける疫学調査の興味ある結果であった。今後、症例を増やして検討する価値のある治験であろうと考えている。

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

はじめに

近年、特に工業先進国において、アレルギー性疾患は急速に増加している。その要因の1つとして「衛生仮説」がある。つまり、少子化、清潔志向や衛生環境の向上により、乳幼児期における微生物との接触機会が少なくなり、微生物の刺激を十分に受けられず、免疫系が各種のアレルギー疾患になりやすい状態になり、アレルギー疾患が増加したと考えられている^{1)~3)}。

アレルギー疾患に対する根治療法として減感作療法(免疫療法)や抗原ペプチドを使用した免疫療法が有望視されているが、治療法の確立まで至っていない。と

ころで、食生活の改善から、アレルギー疾患の発症を予防したり、発症者の症状を緩和できれば、強力な治療手段の一つとなる。最近、アレルギーの発症には腸内細菌が深く関わっていること、プロバイオティクスによるアレルギー疾患の症状の緩和を期待できることなどが相次いで報告されている。

今回、和歌山県下の中学生を対象に、日常摂取されるヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取の生活習慣がアレルギーの発症にどのように関わっているかの疫学調査を行い、興味ある成績が得られたので報告する。

対象および方法

1. 対象と方法

和歌山県日高郡の中学1年生702名を対象にした。これらの対象者は、2004年10月から11月にかけて、ISAACに準じた問診表を用いたアレルギーの調査、血清総IgE値、スギ花粉特異的IgE抗体、ダニ1(ヤケヒョウヒダニ)特異的IgE抗体(ADVIA Centaur⁴⁾⁵⁾；バイエルメディカル株式会社)測定を既に実施した生

Received : March 24, 2006

Accepted : July 4, 2006

Abbreviations : IgE immunoglobulin E ; ISSAC International Study of Asthma and Allergy in Childhood ; D1 *Dermatophagoides pteronyssinus*

榎本雅夫：日本赤十字和歌山医療センター耳鼻咽喉科〔〒640-8558 和歌山市小松原通4丁目20〕

E-mail : t-enomoto@mud.biglobe.ne.jp

Table 1 Questionnaire

Q1. Do you habitually eat fermented milk foods such as yogurt and/or fermented milk drinking?
1. Yes (⇒ to Q2 and Q3), 2. Almost not (⇒ to Q3)
Q2. For those who answered "yes" in Q1
1. The amounts and frequency of eating.
about _____ times/week, about _____ g (ml)/time
2. When have you begun eating
1) Before 3-year old
2) After 3-year old but before entering low school
3) After entering low school
4) After entering junior high school
5) Unclear
Q3. Do you habitually eat Natto?
1. Frequently (about _____ times/week, from about _____-year old)
2. Occasionally (about _____ times/month, from about _____-year old)
3. Almost not

徒達である。

2. 方法

Table 1 に示すような問診表を郵送し、2005 年 3 月に追加の調査を行った。回答を 134 例から得た。回収率が 19% と低かった理由として、同時に行った集塵による室内環境汚染度の調査が煩雑であるためと考えられた。

3. 統計解析

得られた成績は、摂食群毎に、血中抗体価については Mann Whitney U-test, アレルギー疾患や特異的 IgE を持つ頻度については Chi square test または Fisher exact probability を用いて比較検討を行った。

成 績

1. 調査対象者の背景

Table 2 に 2004 年 10 月から 11 月にかけて調査した全対象者 702 人、および本調査に回答の得られた 134 人および得られなかった 568 人の背景を示した (Table 2)。回答の得られた者および得られなかった者では性別構成、総 IgE 抗体価、ダニまたはスギ花粉特異的抗体陽性率および抗体価、およびアレルギー疾患有病率について違いを認めなかった。年齢について、回答の得られた者 (12.7 ± 0.6 歳) と比べて、得られなかった者 (12.6 ± 0.5 歳) において、平均値として 0.1 歳と有意に低かったが、調査結果に影響を及ぼすほどのバイアスではないと考えられる。

2. ヨーグルト・乳酸菌飲料または納豆の摂取と血清総 IgE 値

回答の得られた 134 例の内、ヨーグルト・乳酸菌飲料を「ほとんど食べない (飲まない)」者 (37 例) の血清総 IgE 値は 453.9 ± 584.7 IU/ml, 「食べる」者 (97 例) では 211.7 ± 294.5 IU/ml ($p = 0.001$) と、「食べない」者に比べ有意に低い値を示した (Table 3)。一方、納豆を「ほとんど食べない」者 (67 例) は 279.8 ± 394.9 IU/ml, 「食べる」者 (64 例) では 284.2 ± 422.6 IU/ml (N. S.) と群間で有意差を認めなかった (Table 3)。

3. ヨーグルト・乳酸菌飲料または納豆の摂取と特異的 IgE 抗体

スギ花粉特異的 IgE 抗体、ダニ 1 特異的 IgE 抗体の陰・陽性の抗体価を検出限界である 0.34 IU/ml にとり、それぞれの摂食と特異的 IgE 抗体陽性者の関係および特異的 IgE 抗体量の関係を見た (Table 3)。ダニ 1 特異的抗体において、ヨーグルト・乳酸菌飲料を「ほとんど食べない」者 (陽性者 19 例/37 例), 「食べる」者 (38 例/97 例) の間で、抗体陽性者数および陽性者における特異的抗体価に有意差を認めなかった。一方、納豆の摂取に関し、「ほとんど食べない」者 (陽性者 37 例/67 例), 「食べる」者 (20 例/64 例, $p = 0.005$) の間では、摂取しない者に比べ、摂取する者にスギ特異的 IgE 抗体陽性者が有意に少なかったが、陽性者における抗体価には有意差を認めなかった。スギ特異的 IgE 抗体については、ヨーグルト・乳酸菌飲料または納豆

Table 2 Subject characteristics

	Total	Participated in the present study	The others	<i>p</i> value
Subject number	702	134	568	
Age (years, mean $\pm$ SD)	12.7 $\pm$ 0.6	12.6 $\pm$ 0.5 *	12.7 $\pm$ 0.6	0.017
Gender				
Male	359	64	295	0.384
Female	343	70	273	
Total IgE (IU/mL)	295.4 $\pm$ 390.9	293.7 $\pm$ 413.6	296.0 $\pm$ 385.2	0.979
D1 specific IgE				
No. of positive subjects (%) ¹⁾	341 (48.6)	57 (42.5)	284 (50.0)	0.120
Titer (IU/ml) ²⁾	41.6 $\pm$ 40.6	34.7 $\pm$ 39.2	43.0 $\pm$ 40.8	0.120
JCP specific IgE				
No. of positive subjects (%) ¹⁾	271 (38.6)	53 (39.6)	218 (38.4)	0.291
Titer (IU/ml) ²⁾	19.9 $\pm$ 29.1	19.7 $\pm$ 31.2	19.9 $\pm$ 28.6	0.880
Number of subjects having allergy diseases				
> 1 allergy diseases (%)	395 (56.3)	75 (56.0)	320 (56.3)	0.826
> 2 allergy diseases (%)	221 (31.5)	38 (28.4)	183 (32.2)	0.487
> 3 allergy diseases (%)	62 (9.0)	10 (7.5)	52 (9.2)	0.574

p values : comparing participated in the present study vs others.

D1 : *Dermatophagoides pteronyssinus*, JCP : Japanese cedar pollen.

1) Positive subject : with specific IgE titer > 0.34 IU/ml.

2) IgE titer : Mean $\pm$ SEM of positive subjects.

の摂取の有無による違いを認めなかった。

4. ヨーグルト・乳酸菌飲料または納豆の摂取と各種アレルギー疾患の発症

ヨーグルト・乳酸菌飲料または納豆の摂取と各種アレルギー疾患（気管支喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎，アレルギー性結膜炎）の発症（既往歴＋現病歴）について検討した（Table 3）。その結果，「あまり食べない」者に比べて，「食べる」者では，上記のアレルギー疾患を1疾患以上持つもの（ $p=0.039$ ），2疾患以上持つもの（ $p=0.018$ ），3疾患以上持つ者（ $p=0.060$ ）が有意に少なかった。または少ない傾向を示した。一方，納豆の摂取有無においては，上記のアレルギー疾患を持つ頻度にはまったく有意差を認めなかった。

5. 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「食べる」者の中で，「3歳まで摂取あり」者（57人）と「3歳まで摂取なし」者（40人）の間に，血清総IgE値，ダニまたはスギ花粉特異的IgE抗体および各種アレルギー疾患の有病率において，有意差を認めなかった。

考 察

アレルギー疾患の増加の要因が，微生物との接触機会の減少であろうとの考え方（衛生仮説）が認知されつつある。一方，乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスによる *in vitro* 実験や，動物実験，ヒト試験における血清IgE産生抑制作用やTh1/Th2バランスの調整作用に関しては多く報告がある^{5)~8)}。その中で，乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスや細菌製剤の投与でアトピー性皮膚炎や食物アレルギー，通年性アレルギーなど各種のアレルギー疾患の症状改善やリスク低減の試みもなされつつある^{9)~15)}。そのいくつかの検討には著者らも参画してきた。一方，プロバイオティクス投与によるアレルギー症状が改善されなかった報告もあり，その効果は十分に証明されたとは言い難い¹⁶⁾。著者らも整腸効果や免疫調節作用など多くの機能性が知られているビフィズス菌 *Bifidobacterium longum* BB536株によるスギ花粉症の改善効果について検討し，スギ花粉症状を緩和する効果のあることを報告してきた¹⁷⁾。

今回，著者らが長期にわたり疫学調査をしている和歌山県下の中学生を対象に，ヨーグルトや乳酸菌飲料

Table 3 Relationship of eating fermented milk foods or Natto with serum IgE levels and experiencing allergy diseases

	Eating fermented milk foods			Eating Natto		
	Almost not	Yes	<i>p</i> value	Almost not	Yes	<i>p</i> value
Subject number	37	97		67	64	
Total IgE (IU/mL)	453.9 ± 584.7	211.7 ± 294.5	0.001	284.0 ± 402.9	305.8 ± 431.3	0.768
D1 specific IgE						
No. of positive subjects (%) ¹⁾	19 (51.4)	38 (39.2)	0.202	37 (55.2)	20 (31.3)	0.005
Titer (IU/ml) ²⁾	38.6 ± 41.0	32.6 ± 38.6	0.577	29.8 ± 35.9	44.4 ± 44.4	0.179
JCP specific IgE						
No. of positive subjects (%) ¹⁾	17 (46.0)	36 (37.1)	0.350	26 (38.9)	26 (40.6)	0.832
Titer (IU/ml) ²⁾	19.3 ± 29.7	20.0 ± 32.3	0.940	12.4 ± 23.3	27.1 ± 36.4	0.082
Number of subjects having allergy diseases						
> 1 allergy diseases (%)	26 (70.3)	49 (50.5)	0.039	38 (56.7)	35 (54.7)	0.815
> 2 allergy diseases (%)	16 (43.2)	22 (22.7)	0.018	19 (28.4)	17 (26.6)	0.676
> 3 allergy diseases (%)	6 (16.2)	4 (4.1)	0.060	4 (6.0)	6 (9.4)	0.686

p values : comparing almost not vs yes.

D1 : *Dermatophagoides pteronyssinus*, JCP : Japanese cedar pollen.

1) Positive subject : with specific IgE titer > 0.34 IU/ml.

2) IgE titer : Mean ± SEM of positive subjects.

の摂取、納豆の摂取に関する調査を行った。その結果、ヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取を行っている生徒達の血清総 IgE 抗体は、摂取していない生徒達に比べて、有意に低値で、各種のアレルギー疾患の保有率も少なかった。また、スギ花粉特異的 IgE およびダニ 1 特異的 IgE 陽性者数については、有意差には至っていなかったが、非摂取グループと比べて、ヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取グループではその割合が低い傾向にあったので、その効果の確認は今後の更なる調査に待たれる。これらの結果はヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取習慣（ライフスタイル）がアレルギー疾患の発症を抑えていることを示唆する興味のある成績である。このことが事実なら、乳酸菌などのプロバイオティクスの摂取で各種のアレルギー疾患の発症をある程度予防することができる可能性がある。この調査では摂取した菌種の同定はできないが、どのような菌種がより有効であったかを知る必要もあろう。一方、納豆の摂取の有無に関しては血清総 IgE 抗体価やスギ花粉特異的 IgE、各種のアレルギー疾患の保有率についてまったく違いがみられなかった。ただし、非摂取グループと比較して、摂取グループではダニ 1 特異的 IgE 陽性者数が有意に少なかった。納豆摂取とアレルギー発症の関係については今後の検証に待たれる。

無菌マウスでは成長後も Th2 優位で、IgE 免疫寛容

の誘導には腸内細菌が必須で、離乳直後に抗生物質で腸内細菌を除去すると、成長しても Th2 優位の免疫状態が続くことが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。また、2 歳のアレルギー児の糞便中には、非アレルギー児に比べ、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) が有意に高く、*Lactobacilli*, *Bifidobacteria* は少ないことやアレルギー発症児は、生後 1 カ月で *Enterococci*, *Bifidobacteria* が低く、6 カ月で *S. aureus* が高く、12 カ月での *Bacteroides* が低い傾向があるなどの報告もある²⁰⁾²¹⁾。さらに、アトピー性皮膚炎発症予防作用を検討したフィンランドの Turku 大学の試験では¹²⁾¹³⁾、家族にアトピー発病歴（アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎または喘息）のある妊婦の出産予定日の 2~4 週間前から *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) のカプセルまたはプラセボを飲用させ、出産後の子供に 6 カ月間 LGG 菌を飲用させ、2 歳及び 4 歳になるまでアトピー性皮膚炎発症状況を観察した。その結果、2 歳時における LGG 投与群におけるアトピー性皮膚炎の発症頻度は 23% (15/64) でプラセボ投与群の 46% (31/68) に比べて半減した。さらに、4 歳時におけるアトピー性皮膚炎の発症頻度については、LGG 投与群では 26.4% (14/53) でプラセボ投与群の 46.3% (25/54) に比べて有意に低下し、発症抑制効果が維持されていた。すなわち LGG 菌はアトピー性皮膚炎の高いリスクの乳幼児における

早期予防に効果的であったとしている。ヒト免疫系は一般に2歳頃までに完成するといわれている。今回の調査では回収したアンケートの数が少なく明らかにできなかったが、その頃までのヨーグルトや乳酸菌飲料がその後のアレルギー疾患の発症に重要な意味を持つと考えている。また、プロバイオティクスによるアレルギー発症予防だけではなく、治療効果も数多く報告されているので、最も効果的な投与（摂取）時期および継続摂取による意義も検討することが必要であろう。

乳酸菌、ビフィズス菌などの腸内細菌はアレルギーの発症に重要な意味を持っていることを今回の調査でも垣間見ることができたが、今後、より多くの対象者でより詳細に検討する必要があると考えている。同時に、①菌体成分による腸管粘膜に対する直接的な刺激とTh1/Th2バランスの是正および、②乳酸菌、ビフィズス菌の持つ高い整腸効果により腸内細菌叢を改善することによる間接的な効果が、乳酸菌やビフィズス菌のこのような作用の発現機序に関係していると考えられるが、この作用機序のより詳細な解明も必要であろうと考えている。

おわりに

中学1年生を対象に、ヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取と血清総IgE値、特異的IgE抗体、各種アレルギー疾患の有無について検討した。その結果、ヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取歴のあるものでは、血清総IgE値が有意に低値で、アレルギー疾患の有病率も有意に少なかった。しかし、納豆の摂取の有無では認められなかった。このことは、アレルギー疾患の発症に乳酸菌などの腸内細菌が深く関与していることを裏付ける疫学調査の興味ある結果であった。

終稿に臨み、疫学調査にご理解とご協力を下さった和歌山県日高医師会学校医部会の先生方に深く感謝致します。

文 献

- 1) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
- 2) Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infec-

tious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 53-8.

- 3) 榎本雅夫. 衛生仮説の再評価. アレルギー 2004; 53: 465-8.
- 4) 榎本雅夫, 池田浩己, 嶽 良博, 芝 彰, 船越 宏子. 全自動化学発光免疫測定装置 ADVIA Centaur による血清特異的 IgE 抗体検査について. 医薬と薬学 2004; 51: 931-7.
- 5) Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 444S-50S.
- 6) Shimada T, Cheng L, Ide M, Fukuda S, Enomoto T, Shirakawa T. Effect of lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 (LFK) on allergen-induced peritoneal accumulation of eosinophils in mice. *Clin Exp Allergy* 2003; 3: 684-7.
- 7) Shimada T, Cheng L, Yamazaki A, Ide M, Motonaga C, Yasueda H, et al. Effect of lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 (LFK) on allergen-induced serum antibody responses and active cutaneous anaphylaxis in mice. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1784-8.
- 8) Shimada T, Cheng L, Enomoto T, Yang X, Miyoshi A, Shirakawa T. Lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 oral administration reveals inverse association between tuberculin responses and clinical manifestations in perennial allergic rhinitis: a preliminary study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 187-92.
- 9) 榎本雅夫, 白川太郎, 嶽 良博, Hopkin JM. 細菌菌体成分によるアトピー性疾患の治療. 臨床免疫 1999; 17: 459-62.
- 10) Arkwright PD, David TJ. Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1410-4.
- 11) Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
- 12) 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.
- 13) Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
- 14) Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacte-

- ria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 ; 5 : 152-8.
- 15) Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Hirata H, Nishimura A, et al. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis : a double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* 2005 ; 88 : 527-33.
 - 16) Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy : a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002 ; 57 : 243-6.
 - 17) Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, et al. Effect of Probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 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.
 - 18) Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kudo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997 ; 159 : 1739-45.
 - 19) Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promote a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 153-9.
 - 20) Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 108 : 342-6.
 - 21) Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 516-20.

SUPPRESSION OF ALLERGY DEVELOPMENT BY HABITUAL INTAKE OF FERMENTED MILK FOODS, EVIDENCE FROM AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY

Tadao Enomoto¹⁾, Kanetada (JZ. Xiao) Shimizu²⁾ and Shin-ichiro Shimazu³⁾

¹⁾Department of Otolaryngology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

²⁾Food Research and Development Laboratory, Morinaga Milk Industry Co. Ltd.

³⁾Department of Pediatrics, Wakayama National Hospital

Background : The interest in anti-allergic immunoregulation by lactic acid bacteria (LAB) has been growing over the last few decades. However, little is known about the effect of habitually intake of fermented milk on allergy development.

Methods : An epidemiological study was carried out on the first-year junior high school students in Wakayama Prefecture. Analyses were performed to investigate the relationships among eating habits of fermented milk or fermented soybean foods and the presence of atopic diseases. Serum levels of total IgE values, specific IgE to house dust mite and Japanese cedar pollen in these subjects were evaluated to clarify atopic status. Analyses were performed on the data of 134 subjects.

Results : Serum total IgE levels were found to be significantly lower in those subjects habitually eating yogurt and/or fermented milk drinking, in comparison with those who do not habitually eat such fermented milk foods. Subjects with habitual intake of these fermented milk foods were significantly lower in having various allergy diseases compared with those without such an eating habit. However, no difference was found on the total IgE titers and having allergy diseases between subjects with or without habitual intake of Natto, a fermented soybean food.

Conclusion : These findings supported the idea that intestinal bacteria such as lactic acid bacteria and bifidobacteria involve in regulation of allergy development. Our results indicated the need of further scale-up epidemiological study to verify the present finding.