



プロバイオティクスを使った発酵乳製品の呼吸器感染症に対する予防効果

新型コロナウイルスが世界的なパンデミックを引き起こし、いまだに収束の兆しが見えない状況にあります。これまでも冬になると風邪にかかる人が増え、特にウイルス感染によるインフルエンザなどの呼吸器感染症によって、世界で多くの人たちがなくなっています。これらの呼吸器感染症に対して、プロバイオティクスを使った発酵乳製品の予防効果について様々な研究が行われてきました。今回、Nutrition Journalに掲載された「気道感染症の発生率に対するプロバイオティクス発酵乳製品の効果：無作為化臨床試験のシステマティックレビューとメタ解析」(Rashidi et al. *Nutrition Journal* (2021) 20:61) では、プロバイオティクスを使った発酵乳製品が呼吸器感染、特に上気道感染症の予防に有効であることが示されました。

呼吸器感染症の予防効果を評価

呼吸器感染症には、上気道炎(鼻腔、咽頭、喉頭)と下気道炎(気管、気管支、肺)があり、上気道炎は風邪などで、下気道炎として肺炎や気管支炎が知られています。呼吸器感染症は、世界中で発症が見られ、65歳以上の高齢者を中心に毎年400万人が死亡していると言われていています。呼吸器感染症は高齢者だけでなく、大人や子供よりも幼児も多くが罹患します。この呼吸器感染症に対して、「プロバイオティクスを含む発酵乳製品が予防効果を持つのではないかと考えられ、様々な研究が行われてきました。しかし、一貫した結果は得られていません。このメタ解析の研究は、プロバイオティクスを使った発酵乳製品が呼吸器感染症の子供、大人、そして高齢者における発生率に及ぼす影響を評価することを目的としています。

プロバイオティクスとは？

プロバイオティクスは、「最適な量の摂取によって健康上の利益をもたらす有益な生きて微生物」と定義されています。プロバイオティクスは生きてそのまま腸管に到達し、健康に好ましい働きをする菌とされていますが、必ずしも生きて腸管に到達しなくても、腸管で健康効果を発揮する菌も含める場合があります。元々、プロバイオティクスは、下痢などを引き起こす抗生物質の広範な使用によるリスクを軽減し、呼吸器感染症を含む

感染症を予防するための補助剤として使用されてきました。一般的に、発酵乳や乳製品が健康に良いのは乳にもともと含まれている生理活性成分だけではなく、プロバイオティクスの作用にもよります。プロバイオティクスが感染症リスクの低減に有効な理由は、腸管および腸上皮において腸内環境の改善に機能的役割を果たすことや腸粘膜に作用し免疫系の機能を高めるためです。

22件の論文、10,190名の被験者をメタ解析

今回の研究対象となった文献は、PubMedとScopusに掲載された2020年10月までの文献で、ランダム化比較試験(RCT)を行ったプロバイオティクスを用いた発酵乳製品の呼吸器感染症への効果を調べたものを抽出しました。文献の採択条件は、以下の通りで、採用した論文は22件、33のデータセットが含まれ、被験者数は全体で10,190名でした。

- ①急性呼吸器感染者を対象としている
- ②プロバイオティクスを使った発酵乳製品を食べている
- ③RCT研究
- ④オリジナルデータが記載されている
- ⑤英語の論文
- ⑥動物実験ではなくヒト試験であること
- ⑦全文入手可能
- ⑧比較グループが設けられていること

どの年代でも予防効果あり

結果は表に示す通りです(表参照)。全体ではプロバイオティクス発酵乳製品を摂取した群は対照群と比べて呼吸器感染症に対して統計的に有意な予防効果が認められました(0.81: プロバイオティクスを摂らなかった時の発生リスクを 1.0 とした時のリスク比、95%信頼区間: 0.74-0.89、 $p < 0.001$)。子供では $p < 0.001$ 、成人では $p = 0.04$ 、高齢者においても $p = 0.03$ であり、どの年代でも呼吸器感染症に対して有意な効果を示しました(注、例えば、 $p < 0.001$ とは予防効果があると言って、それが間違いとなる確率が 0.001 未満であることを示します)。

上気道感染症に対して発酵乳が予防効果を示す

部位別では、上気道、下気道に関係なく呼吸器感染症として評価した研究では $p = 0.05$ と微妙な結果でしたが、上気道感染症に対してのみ評価した研究では $p = 0.002$ で有意な効果がありました。下気道感染症に対しては $p = 0.06$ で、効果の傾向はありましたが有意にはなりません($p < 0.05$ を有意という)。プロバイオティクスを使った発酵乳製品のうち、プロバイオティクスを添加した牛乳では $p < 0.001$ と有意な効果でしたが、プロバイオ

ティクスを使った発酵乳飲料では $p = 0.07$ で有意とはならず、ヨーグルトでは効果が認められませんでした(注、この解析で、“発酵乳飲料”とは日本の乳酸菌飲料や飲むヨーグルトが該当し、“ヨーグルト”はゲル状の食べるヨーグルト、“プロバイオティクスを添加した牛乳”は日本ではあまり見られない牛乳を意味していると思われませんが、論文では明確な定義はされていません)。

プロバイオティクスの種類が効果に影響？

また、菌の種類では、*Lactobacillus* が $p < 0.001$ だったのに対し、*Bifidobacterium* の場合には明確な効果までには至りませんでした。プロバイオティクスを使った発酵乳製品が効果を発揮する呼吸器感染は、肺炎と風邪で、それ以外の呼吸器感染には有意な効果は認められませんでした。これは肺炎と風邪に関する論文はそれぞれ 5 件ずつありましたが、それ以外の症例については文献が少なかつたことが一因と思われます。今回のメタ解析では、*Lactobacillus* を使ったプロバイオティクス発酵乳製品の摂取は呼吸器感染のリスクを下げましたが、*Bifidobacterium* では効果がはっきりしませんでした。これは、解析に用いた *Bifidobacterium* の論文が少なかつたことが一因と考えられますが、プロバイオティクスとして用いられている菌

表 呼吸器感染に及ぼすプロバイオ乳製品の影響

階層	データセット	リスク比 (95%CI)	p 値
全体	33	0.81 (0.74-0.89)	0.001
年齢層			
子供	17	0.82 (0.73-0.93)	0.001
成人	8	0.81 (0.66-1.00)	0.04
高齢者	8	0.78 (0.61-0.98)	0.03
プロバイオ菌種			
<i>Lactobacillus</i>	31	0.81 (0.74-0.90)	0.001
<i>Bifidobacterium</i>	2	0.90 (0.41-2.01)	0.80
プロバイオティクス乳製品			
牛乳(プロバイオを含む)	21	0.83 (0.74-0.92)	0.001
発酵乳飲料	7	0.80 (0.64-1.02)	0.07
ヨーグルト	5	0.71 (0.44-1.13)	0.15
感染部位			
呼吸器感染(上・下気道)	6	0.82 (0.67-1.00)	0.05
上気道感染	17	0.83 (0.73-0.93)	0.002
下気道感染	10	0.78 (0.60-1.01)	0.06

にも様々な菌株があり、菌の種類によって健康効果は異なるためとも考えられます。

プロバイオティクスの作用メカニズム

Lactobacillus で胃酸や胆汁酸に耐えるものは生きてそのまま消化管下部に到達し、腸管免疫細胞を刺激し菌叢バランスを整えます。*Lactobacillus* はインターロイキン-12(注、IL-12、マクロファージに作用して炎症を誘発するサイトカインの一種)を減少させ、インターロイキン-10(注、IL-10、マクロファージに作用して炎症を抑制するサイトカインの一種)の産生を刺激することで抗炎症効果を発揮します(注、炎症とは免疫が過剰に働いて起こる防御反応です)。プロバイオティクスは免疫系を刺激する機能もあり、自然免疫細胞および獲得免疫細胞を活性化し、免疫抗体や抗菌物質を産生します。すなわち、パネート細胞(注、好中球に類似した細胞で微生物に対する防御作用を発揮します)、好中球、上皮細胞がリゾチームや

ラクトフェリン、ディフェンシンのような抗菌ペプチドを産生し生体を病原菌から防御します。また、分泌型IgA(SIgA)も病原菌を抑えます。さらに、プロバイオティクスを摂取するとNK細胞(注、がん細胞やウイルスに感染した細胞などの異常な細胞を見つけ攻撃し破壊します)の活性を高め生体防御機能が強まり、感染期間を短縮することができます。*Bifidobacterium*、乳飲料、およびヨーグルトでは顕著な効果が認められなかった理由は、これらに関する論文数が少なかったためと論文執筆者は考察しています。

今回のメタ解析から、プロバイオティクスを使った発酵乳製品が呼吸器感染、特に上気道感染症の予防に有効であることが示されました。しかし、プロバイオティクスの種類や性質によって結果が異なり、明確な結果が得られていないことから、発酵乳製品の種類も含めて、さらにより詳細な研究が進むことが期待されます。

(堂迫 俊一)

ACADEMIC RESEARCH Update とは

牛乳・乳製品摂取が私たちの健康に及ぼす影響は、古くから膨大な数の研究が国内外で行われてきました。これらの研究から、社会的にも信頼度の高い学術誌に掲載された最新論文について、何が新しく、どのような乳の価値向上に貢献する研究なのかをわかりやすく解説します。なお、本誌内容は Web サイトや発行物、各種媒体物等での転載を禁止いたします。