

よくわかる! 乳糖不耐



牛乳を飲むと
おなかが
ゴロゴロ・・・?

乳糖不耐は、日本人に比較的起こることが多いといわれています。
しかし、思い込みによって似た症状が現れることもあります。
乳糖不耐のメカニズムを解説するとともに、最新研究の成果をご紹介します。



一般社団法人 Jミルク

ファクトブックをQ&A方式で要約した簡易版「牛乳を飲むと「おなかがゴロゴロ」が気になる人のためのQ&A」もご活用ください。
https://www.j-milk.jp/report/study/factbook_index.html






FACTBOOK
2020年3月

よくわかる! 乳糖不耐

Contents

- 01 プロローグ 乳糖不耐とは?
 - 02 乳糖不耐のメカニズム
 - 04 ラクターゼ非持続性(LNP)とラクターゼ持続性(LP)
 - 06 乳糖不耐と食物アレルギーとの区別
 - 07 乳糖消化不良の検査法
 - 08 「自分は乳糖不耐である」という思い込みが与える影響
 - 10 乳糖の最大許容量を調べる調査研究
 - 12 乳糖不耐だと自覚する人は、カルシウム摂取量が少ない
 - 13 おなかがゴロゴロする人にお勧めの対処法
 - 14 エピローグ 乳糖不耐の解消にむけての将来展望
 - 16 最新研究レポート
乳糖不耐患者の牛乳漸増負荷による腹部症状軽減に関する研究
- 

プロローグ 乳糖不耐とは？

気になる人が多い「乳糖不耐」

牛乳はいうまでもなく、非常に多くの種類の栄養素をバランスよく含むうえ、カルシウムやたんぱく質などの重要な栄養素を手ごろに摂取できる、ぜひ利用したい優れた食材です※¹。

しかし、牛乳・乳製品を摂取すると「おなかがゴロゴロする」といった話をよく耳にします。こうした症状のことは一般に「乳糖不耐」と呼ばれています。じつは、Jミルクに寄せられる牛乳・乳製品に関する質問の中で最も多いものは「乳糖不耐」に関わるトピックです。本冊子ではこの「乳糖不耐」に関して、これまでにわかっていることをできるだけわかりやすく解説します。

3大症状は腹部膨満・腹痛・下痢

牛乳・乳製品をとると、しばしば消化管に有害な症状が現れるという話は、最も古くはローマ人による記述があるそうです※²。

こうした症状の原因は牛乳中に含まれる乳糖(ラクトース)の消化不良が原因と考えられています。それで、牛乳・乳製品がというよりも、乳糖を摂取することで不快な症状を経験することを指して「乳糖不耐」と呼ばれているのです。

「乳糖不耐」は、具体的には、腹部膨満や腹痛、それに下痢が3大症状(特徴)とされています。これから説明するように、乳糖は小腸でラクター

ゼ(乳糖分解酵素)が産生されないとうまく分解されず、そのまま大腸に進んで「おなかがゴロゴロする」といった症状に結びつくと考えられています。つまり、乳糖の消化不良が「乳糖不耐」の主要な原因ではないかと考えられています。

単純ではない乳糖不耐の原因

しかし、調べていくとそれほど単純明快に説明できるものではなく、今のところ完全に解明されているとはいえません。つまり、単純に「乳糖の消化不良(吸収不全) = 乳糖不耐」だとはいえないということです。

上の定義からすると、「乳糖不耐」はあくまでも乳糖を摂取したときに現れる不快な症状ということになります。しかし、牛乳・乳製品を摂取したときに不快な症状を体験したとして、それらはすべて乳糖が原因ではなく、なにか別の理由の可能性もあるかもしれません。牛乳・乳製品が問題ではないのかもしれない。

たとえば、乳糖不耐と似た症状(下痢)が現れる過敏性腸症候群(▶[下記](#))との見極め(区別)は、慎重にならなくてはなりません。また、「乳糖不耐」とよく混同されるのが、「牛乳アレルギー」です。「乳糖不耐」と「牛乳アレルギー」は似て非なるもので、そのメカニズムはまったく異なります。混同しないようにしましょう(→ p.06)。



※¹
Jミルク「ファクトブック カルシウムのすべて」(2019年1月)、「乳たんぱく質のすべて」(2019年3月)

※²
Jones, H. L. The geography of Strabo with an English translation in eight Volumes: V: Books X-XII. London-Cambridge: William Heinemann LTD - Harvard University Press (1969).

▶ 過敏性腸症候群とは？

検査をしても腸管内に潰瘍や炎症などの異常が見つからないにもかかわらず、下痢や便秘など、おなかの不快な症状が長く続く病気のこと。ストレスが原因となっていることも多い。

乳糖不耐のメカニズム

乳糖を分解する酵素「ラクターゼ」が産生されないとき、乳糖は大腸の腸内細菌叢で分解されます。その分解の過程で乳糖不耐の3大症状とされる腹部膨満・腹痛・下痢が起こると考えられています。

乳糖を分解するラクターゼという酵素

哺乳類の赤ちゃんの食べ物は母乳しかありません。主要なエネルギー源はこの中に含まれる「乳糖」です。乳糖は二糖類の一種で、ガラクトースとグルコース（ブドウ糖）がβ結合と呼ばれる形で結合した構造をしています。

乳糖は、構成成分のガラクトースとグルコースに分解されないと栄養分として利用できません。私たちになじみの深い砂糖（ショ糖）も二糖類ですが、こちらはグルコースとフルクトースがα結合と呼ばれる形で結合した構造をしています。同じ二糖類でもα結合は容易に切断できるのに対して、β結合は切断しにくく、これを切るための専用の酵素がないと消化できません。

ですから、赤ちゃんは小腸粘膜の上皮細胞から、乳糖を分解できる専用の酵素を分泌できるしくみになっています。この乳糖を分解するための専用の酵素のことを「ラクターゼ（乳糖分解酵素）」※といいます。小腸にラクターゼがあれば、乳糖のβ結合が切断され、分解されてできたガラクトースとグルコースは速やかに体内に吸収されてエネルギーとなります（図1）。

ところが、赤ちゃんが離乳期を過ぎて外界から食物を摂取するようになると、次第にこのラクターゼが産生されなくなるのです。エネルギー源を母乳中の乳糖に頼る必要がなくなるからです。これは哺乳類全般に見られることで、もともと哺乳類の遺伝子には、古代の形質としてそのようにプログラムされていたと考えられます。

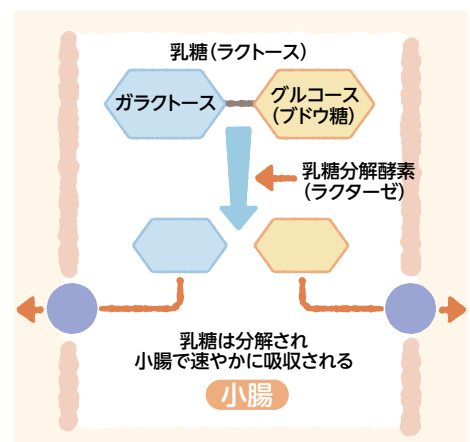
したがって、乳糖不耐はけっして病気ではありません。

※乳糖のβ-ガラクトース結合を切るので、β-ガラクトシダーゼとも呼ばれます。

図1

乳糖は小腸上部(空腸部)のラクターゼで分解されて吸収される

(乳児や、ラクターゼの産生がある成人)



乳糖不耐は、大腸で乳糖が分解されるときに起こる



それでは、小腸でラクターゼが分泌されなくなるとどうなるのでしょうか。乳糖を摂取しても小腸で分解できないので、乳糖はそのままの形で小腸下部から大腸の方へ進んでいくことになります。

大腸にはさまざまな種類の細菌が住みついています(腸内細菌叢)。細菌の中には、乳糖を分解(発酵)し、エネルギー源として生育する菌がたくさんいます(図2)。こうした腸内細菌叢による分解は構成糖(ガラクトースとグルコース)に止まらず、さらに代謝分解が進み、水素やメタンなどさまざまなガスが産生されます。こうしたガスが大量に発生すると、乳糖不耐の第1、第2の特徴である腹部膨満や腹痛の原因になると考えられています。また、腸内細菌により多種類の有機酸(ギ酸、酪酸、イソ酪酸などの短鎖脂肪酸)が作られますが、これらは栄養として利用できたり、大腸内を酸性化するなど有用な面がある(⇒ p.14)半面、刺激性を持ち、腹痛の原因となる可能性も考えられます(図3)。

さらに、乳糖は大腸中で高い浸透圧効果を示すと考えられています。浸透圧効果というとなんとなく聞こえますが、簡単にいうと「水を呼び込む性質」のことです。大腸では胃から送られてきた内容物の水分が吸収され、液状だった内容物は腸内を進むにつれて次第に固形化していくわけですが、乳糖のように浸透圧効果の高い成分があると、内容物の固形化がうまくいきません。これが乳糖不耐の第3の特徴である下痢症状をもたらす原因になると考えられています*。

図2

大腸の腸内細菌叢でも乳糖が消化分解される(ラクターゼの産生がない成人)

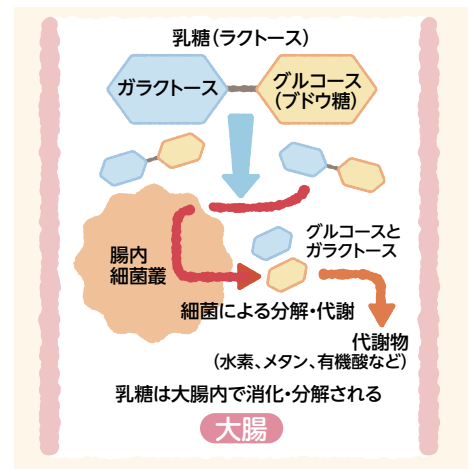
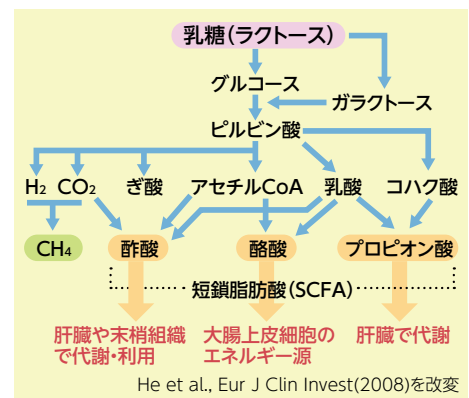


図3

腸内細菌による乳糖の代謝



* Ingram CJ et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. Hum Genet. 2009 Jan;124(6):579-91.

参考資料:「ミルク」メディアミルクセミナーニュースレター No.36

コラム

牛が草を栄養源にできるのはなぜ?

私たちにとってなじみの深い炭水化物の多糖類である「でんぷん」は、多数のグルコースがα結合でつながった構造をしています。α結合でつながっているのが消化されやすく、栄養源として利用できます。

一方、植物細胞の細胞壁や植物繊維の主成分である「セルロース」の構成単位は同じグルコースですが、こちらは多数がβ結合でつながった構造になっています。紙の原料であるパルプや草はセルロースが主成分です。セルロースは地球上で最

も多く存在する炭水化物とされていますが、β結合でつながっているため、ヒトはこれを消化することはできず、栄養源として利用できません。

しかし、牛や羊、ヤギなどは、草を栄養源としています。それはセルロースを分解できる酵素を持っているわけではなく、胃の中にセルロースを分解(発酵)できる細菌が共生していて、これらの持つセルラーゼにより分解され、産生する短鎖脂肪酸を栄養源としているのです。

ラクターゼ非持続性(LNP)と ラクターゼ持続性(LP)

離乳してもラクターゼの産生がある人とない人の割合は、地域(民族)によって差があります。日本を含むアジアの人はラクターゼの産生がない人が多く、北欧など生乳の利用がさかんな地域ではラクターゼを産生し続ける人が多い傾向が見られます。

突然変異で現れた、成人になっても ラクターゼを産生し続けるヒトの形質

ヒトは、赤ちゃんのときには乳糖を分解できるラクターゼ(乳糖分解酵素)を持っていますが、成人になるにつれて産生されなくなります。ヒトに限らず、太古の昔から哺乳類はもともこういう形質だったのです。地球上の人類の大多数(3分の2)は今でもこの形質で、離乳期を過ぎて成人になるにつれてラクターゼが産生されなくなり、小腸での乳糖分解ができなくなります。こうした遺伝的な形質のことを「ラクターゼ非持続性」(LNP)といいます。

ところが、人間が動物(牛やヤギなど)を家畜として飼い、その乳を食料として利用するようになってからのある時期に、成人になってもラクターゼを産生し続ける形質が突然変異で現れたのです。全世界人口の約3分の1は、成人後も多量の乳糖摂取に対して、それを消化できるだけの分量のラクターゼを産生できる形質を持ちます。この遺伝的な形質のことを「ラクターゼ持続性」(LP)といいます[※]。

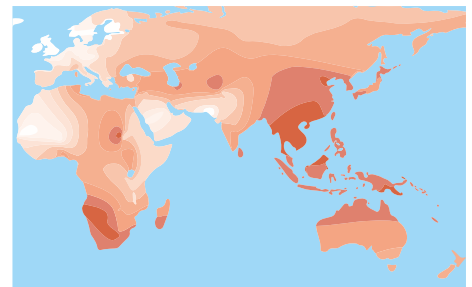
ラクターゼを産生できる人、できなくなる人 は地域(民族)によって大きく異なる

成人になるとラクターゼが産生できなくなる人(LNP)の比率は、地域(民族)によって大きく異なります(図4)。北欧では成人でもほとんどの人がこの酵素を持っていますが、中東に向けて南方および東方に行くにつれてLNPの比率が増加していきます。表1に民族・人種別のラクターゼ欠損の構成比率を示しました。アジアでは95~100%の人がラクターゼを持たないLNPとされ、日本人もこれに当たります。

ラクターゼ非持続性(LNP)であれば、乳糖不耐の症状が現れる可能性が高くなることが考えられます(⇒p.03)。実際、ラクターゼが欠損している比率の高い民族(アジアなど)では、乳糖不耐は高い割合で起こります。しかし、実際のところはLNPであれば常に乳糖不耐の症状を示すというわけでもありません。

※・Ingram CJ et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. Hum Genet. 2009 Jan;124(6):579-91.
・Itan Y et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. BMC Evol Biol. 2010 Feb 9;10:36.

図4
地域によるラクターゼ非持続性(LNP)
の世界分布



色が濃い地域ほどラクターゼ非持続性(LNP)の人が多く、色が薄い地域ほど少ないことを示します。
出典: Leonardi et al., Int. Dairy J. 22: 88-97, 2012

表1
民族・人種による
ラクターゼ非持続性(LNP)の構成比率

地域(民族)	ラクターゼ非持続性(LNP)の比率
北欧	2~15%
アメリカ系白人	6~22%
中欧	9~23%
インド(北部)	20~30%
インド(南部)	60~70%
ヒスパニック	50~80%
黒人	60~80%
アメリカ原住民	80~100%
アジア	95~100%

Sahi et al. Scand J Gastroenterol(1994)

ラクターゼを産生できるという遺伝的形質は、その地域では生きていくうえで必須だった

ラクターゼの遺伝子(➡右記)はヒトの場合、第2染色体上にあり、どの領域にあるのかもわかっています。この領域の前の方に、ラクターゼ遺伝子の発現(実際に遺伝子情報が翻訳されてラクターゼが産生されること)を制御する領域(イントロン)があり、そうしたDNAの配列が何種類かあることがわかっています。

ただ、ラクターゼ持続性(LP)が広がってきた進化の過程を探ると、地球上の地域、人種、民族などでの違いは、遺伝子に関する情報からだけではかならずしもうまく説明がつかえません。図5にラクターゼ持続性(LP)あるいはラクターゼ非持続性(LNP)と乳の利用性との関係を示しました。複雑なため、まだ明確にはわかっていないのですが、古代人にとって生乳が生きるために必須だった地域ではラクターゼ持続性(LP)が有利で生き残り、ラクターゼ非持続性(LNP)の人は生き残れず淘汰されたのではないかと。一方で、農耕が可能で、生きていくうえで生乳が必須でなかった地域では、ラクターゼ非持続性(LNP)の人が安定して定住できたのではないかと。といった推測ができると考えられます。

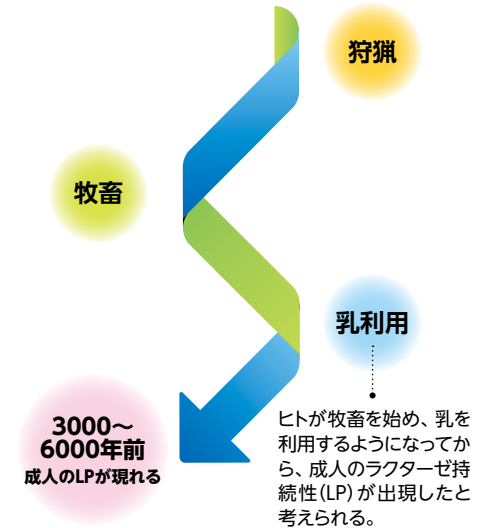
現在、遺伝子的情報に加えて、最新鋭の分析機器を駆使しての考古学的情報などから、遺伝子の自然選択や文化・歴史的な仮説も含めて解析が進められています。

➡ラクターゼの遺伝子とは?

ラクターゼはたんぱく質でできています。たんぱく質はアミノ酸が多数つながった構造で、アミノ酸の並び方が決まっています。その配列情報がDNAの形で記されているのがラクターゼの遺伝子です。

図5

ラクターゼ持続性(LP)と乳やその他の食品などの利用の関係



地域	LP/LNP	水	農作物	肉	生乳	自然発酵
北ヨーロッパ	LP	○	×	○	○	△
砂漠地帯	LP	×	×	○	○	○
アジア	LNP	○	○	○	×	○

・水や農作物が得られない砂漠地帯では、ラクターゼ持続性(LP)が出現したと考えられる。

出典：ミルク1万年の会講演資料「乳利用の歴史と乳糖耐性」(堂迫俊一)

コラム

先天性の乳糖不耐と二次的な乳糖不耐

赤ちゃんでも、まれに生まれつきラクターゼが作られない先天性の乳糖不耐というケースがあります。この場合は、生後間もないころから下痢などの症状が現れ、体重や身長が伸び悩むなど、発育の問題が出てきます。病院で診断を受けたら、母乳や通常のミルクをやめて、乳糖を含まない特殊なミルクに切り替えたり、ラクターゼ製剤を服

用するなどの治療が必要です。

また、ウイルスや細菌による急性の胃腸炎を起こした場合、小腸粘膜の上皮細胞に傷が生じるなどしてラクターゼの分泌が悪くなり、一時的に乳糖不耐が発生することがあります。この場合は、病気が回復すれば、再び乳糖が消化できるようになり、症状も収まります。

参考：小児慢性特定疾病情報センターウェブサイトhttps://www.shouman.jp/disease/details/12_01_001/、公益財団法人母子衛生研究会ウェブサイト<https://www.mcfh.or.jp/netsoudan/article.php?id=1271>

乳糖不耐と食物アレルギーとの区別

牛乳アレルギーの人が牛乳・乳製品をとると、かゆみやじんましんのほか、腹痛や下痢、嘔吐などの消化器系の症状が出ることもあります。乳糖不耐と混同する人もいますが、別のメカニズムによるものです。

私たちの体を守る「免疫」というしくみ

私たちの体には、自身の体を守るために外から来る異物を排除する「免疫反応」という生理機能が備わっています。これは特定の「異物（抗原）」に対して、それを認識する特定の「抗体」が生じ、その異物が体内に侵入すると抗体がとりついて排除するしくみです。異物としては病原菌やウイルスなどが想定されますが、「自分のものとは異なるたんぱく質」のような巨大な分子が異物（抗原）として認識され、同じように排除しようとして免疫反応が起こることがあります。私たちは、外界から食料としてたんぱく質を摂取しますが、それは原料となるアミノ酸を得るため、食事を通して摂取したたんぱく質は消化管でアミノ酸に分解されて吸収され、原則として元のたんぱく質がそのまま吸収されることはありません。

「免疫反応」が過剰に起こった状態＝アレルギー

ところが、何らかの形で自分のものとは異なるたんぱく質などの異物が体内に入ったり（たとえばハチにさされるなど）、消化機能と免疫機能が未熟な乳幼児の消化過程では、特定のたんぱく質の一部がそのままの形で体内にとり込まれて「アレルギー（抗原：アレルギーを引き起こすもの）」となり、それに対する抗体ができてしまうことがあります。一旦、抗体ができてしまうと、ほんのわずかの抗原でもこれが感知され、普通なら起こらない免疫反応（アレルギー）が生じるようになってしまうのです（➡右記）。

免疫反応がおだやかに進めば問題ないのですが、こうした反応が特定の抗原に対し、かゆみ、炎症や発熱、激しい場合はアナフィラキシーなど過剰に起こる状態が「アレルギー」です。食物アレルギーはこうして発症します。「牛乳アレルギー」、すなわち牛乳を飲むとアレルギー症状を示し、牛乳を栄養源として摂取できない人が一定数存在することは知られた事実です。牛乳にアレルギーのある人は、抗原となる牛乳・乳製品の摂取に注意を払う必要がありますが、その原因は上記で説明したように、乳糖不耐とはまったく異なるものです。

➡食物アレルギーの発症メカニズム

1 原因食物中の異種たんぱく質（アレルギー）が体内に入る



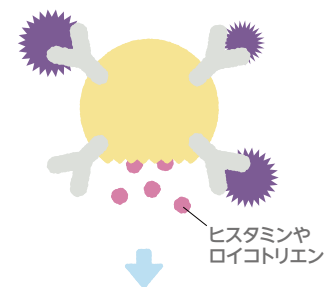
2 IgE抗体が作られる



3 マスト細胞・好塩基球の表層にIgE抗体が結合する



4 原因食物がIgE抗体と結合して、細胞が壊れ、内部からヒスタミンなどが放出される



5 アレルギー症状が出る



乳糖消化不良の検査法

乳糖不耐は、乳糖の消化不良の状態を確認して判断の材料とします。呼気に含まれる水素ガスの量を測る「乳糖呼気水素検査(LBHT)」と、採血して血中グルコース濃度を調べる「血糖検査(BGT)」の2つがあります。

乳糖呼気水素検査(LBHT)

現在行われている検査法の中で最も一般的なのは、「乳糖呼気水素検査(LBHT)」と呼ばれる検査です。小腸で分解されなかった乳糖は、大腸の腸内細菌叢で乳糖を分解する細菌によって、分解(発酵)されます。乳糖は発酵によっていろいろな物質に代謝されますが、そのうちの一つに「水素ガス」があります。水素ガスは溶解性・拡散性が高く、結腸上皮を通りぬけて血液中に入り、肺で呼気中に放出されます(図6)。ですから、呼気中の水素ガスの量を測ることによって、大腸細菌叢によって分解された乳糖量の指標とすることができます。

検査の方法としては、一定間隔で呼気サンプルを採取し、簡易ガスクロマトグラフィー装置に注入して測定します。一般的には、摂取する前(ベースライン)に対して、20ppm以上の上昇が見られた場合をもって、「乳糖消化不良」とみなされます。一般的には、このテストで水素ガスレベルが20ppm未満というのが、成人におけるラクターゼ持続性(LP)の判断指標とされています。

血糖検査(BGT)

小腸で十分量のラクターゼ(乳糖分解酵素)が産生されていれば、摂取した乳糖は小腸でその成分であるガラクトースとグルコースに分解されます。すると、分解されたグルコースが吸収されて「血中グルコース濃度」が上がります。ある一定量の乳糖を摂取したのち、血中のグルコース濃度を測定することによって、摂取する前(ベースライン)に比べて摂取後に上昇が認められれば、その人の小腸におけるラクターゼ活性の指標とすることができます。

具体的には、ある一定量の乳糖を摂取したのち、一定の間隔を置きながら採血し、それぞれの採血試料を分析して、横軸に時間、縦軸に血中グルコース濃度の「上昇分」をプロットして経時変化を追っていきます。グラフの面積(AUC⇒図7)が、腸管から吸収された乳糖由来のグルコースの総量を表しています。

図6

乳糖呼気水素検査

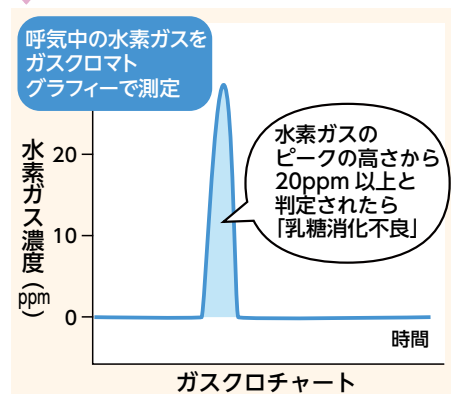
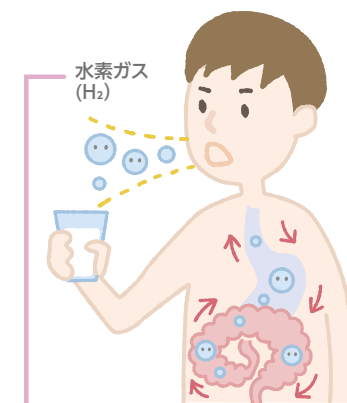
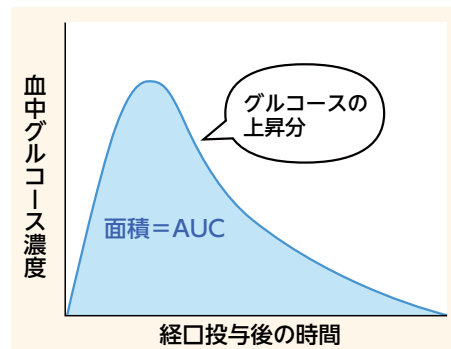


図7

乳糖の経口投与後の腸管から吸収されたグルコース総量(AUC)



AUCとは、乳糖摂取後に上昇した血中グルコース濃度と時間の関係を示した上のグラフにおいて、水色の領域で示した部分の面積を示します。AUCは、吸収率や生物学的利用性の指標として用いられます。

「自分は乳糖不耐である」という 思い込みが与える影響

「自分は乳糖不耐である(自分は牛乳・乳製品を摂取するとおなかに不具合が生じる)」という認識は、じつは先入観や暗示のような心理的効果として、実際の体調にも影響しているという側面があります。

先入観や暗示によって 乳糖不耐を感じてしまう!?



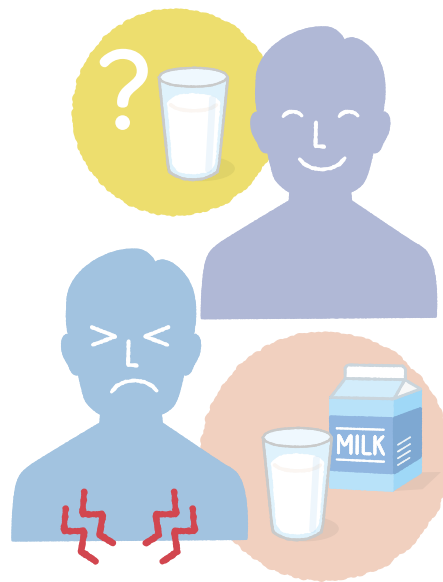
「自分は乳糖不耐である」という思い込みは先入観や暗示となり、実際には乳糖不耐ではない人の体調にも影響を及ぼしている側面があるというエビデンスが多数知られてきています。

牛乳や乳製品を摂取すると必ず乳糖不耐が出るという人がいるのは確かなのですが、いくつかの研究論文からわかるように、先入観が入り込まないようなきちんとしたやり方で調べてみると、実際の症状は軽く、ある程度の量ならほぼ症状を気にすることなく摂取できるというケースも多いのです。

海外の研究事例ですが、「自分は牛乳・乳製品を摂取するとおなかに不具合が生じる」と思っている人を対象に実施した「二重盲検試験」(⇒ p.09 コラム)からは、思っているような乳糖不耐を明確に知覚することなく、中程度の量の乳製品(牛乳なら1日1~2杯程度)なら問題なく摂取できることが示されています。自分は乳糖不耐であると申告している人を対象に行った対照試験において、胃腸症状の発現に関して乳糖とプラセボ(⇒ p.09 コラム)を区別ができなかったのです^{※1}。逆に「乳糖を摂取した」と知らされたことに反応して、ノセボ効果(⇒ p.09 コラム)により有害な症状を引き起こす可能性があるとされています^{※2}。

自分は「牛乳・乳製品を摂取するとおなかに不具合が生じる」という思い込みがあると、牛乳・乳製品が含まれていることを知らないで食べているうちは何ら症状を感じないのに、知らされると症状を感じてしまうというわけです(⇒ 右記)。西欧では、こうしたノセボ効果のために、不快な症状を避けたいからと乳製品の摂取を制限し、誤って栄養不足を引き起こす可能性を懸念する声があります。(⇒ p.12)

▶牛乳だと思うか、思わないかで
体調(症状)が変わる



※1
・ Suarez FL et al. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. N Engl J Med. 1995 Jul 6;333(1):1-4.
・ Suarez FL et al. Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance. Am J Clin Nutr. 1997 May;65(5):1502-6.

※2
・ Vernia P et al. Diagnosis of lactose intolerance and the "nocebo" effect: the role of negative expectations. Dig Liver Dis. 2010 Sep;42(9):616-9.

二重盲検試験

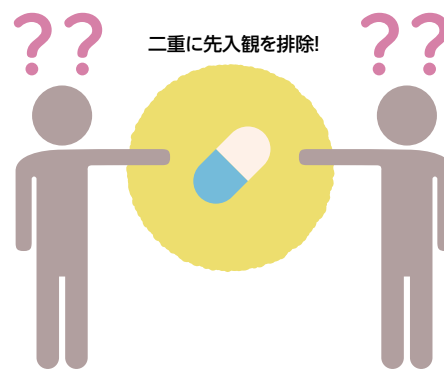
薬や健康食品には、摂取した時にプラセボ効果とノセボ効果(下記)が表れることがあります。その薬に本当に薬理効果があって効いているのかを判定するためには、こうした効果を排除する必要があります。そのための方法が「二重盲検試験」です。

試験を受ける大勢の人を2つのグループに分け、一方のグループに「本当の効果を試したい薬」を、もう一方のグループに「偽薬(プラセボ)」を飲んでもらうのです。このとき、飲む人は自分がどち

らの薬を飲まされるのかわからないようにします。さらに、薬を手渡す側の人にも、それがどちらであるのかわからないようにします。これは、渡す側に故意のような不正が生じるのを避けるためです。このように二重にわからないようになっていくことから「二重盲検」といわれます。こうした試験を実施したうえで、本当の薬のほうが偽薬に比べて確かに効果が高くなれば、その薬に確かに効果があると判断されるわけです。



大勢の人を2つのグループに分ける



渡す人も飲む人も、本当の薬か偽薬かは知らない

プラセボ効果とノセボ効果

本当は薬理活性成分が含まれていない偽薬であっても、飲む人が「これはよく効く薬だ」と思って飲むと症状が回復する(飲んだ人が「症状が改善された」と感じる)場合があることが知られています。特に不眠、痛み、下痢、などの症状に対しては、偽薬にもかなりの効果が見られるといえます。これには先入観や暗示のような心理的効果が影響していると考えられています。このように、本当は薬理的な効果がないはずなのに、よい方向に働く効果のことを「プラセボ効果」といいます。

逆に、飲んだものが「これはなにか体に悪いものではないか」と思うと、そんなはずはないのに本当に具合が悪くなる(悪くなったと感じる)場合があります。このように、悪い方向に働く効果のことは「ノセボ効果」と呼ばれます。

プラセボに比べると、ノセボという言葉はあまり一般的でないかもしれませんが。プラセボという

用語は、本来は上のようによい方向に働く効果のことですが、一般的には、よい方向と悪い方向の両方を含めての「偽薬効果」の意味で使われることが多いようです。



乳糖の最大許容量を調べる調査研究

2005年、奥恒行・長崎シーボルト大学教授(当時)らは乳糖の経口摂取で引き起こされる一過性下痢に対して、その最大許容量を調べました*。

乳糖が小腸と大腸それぞれで分解されているという仮説を立て、下痢を起こさない許容量を調べる

小腸で十分にラクターゼ(乳糖分解酵素)が産生されていれば、摂取した乳糖のほとんどは小腸内で分解できて問題はありません。ラクターゼが産生されていなければ、乳糖が分解されずに大腸へ行き、乳糖の浸透圧効果で下痢が誘発されると考えられます。しかし、大腸には乳糖を分解する細菌がたくさんいます。つまり、乳糖が小腸で消化されなくても、大腸で乳糖が発酵されて、その分、浸透圧性下痢を防いでいる可能性も考えられます。

こうしたことから、奥教授らは、乳糖の摂取によって起こる下痢の発症度合いは、「小腸におけるラクターゼ活性と大腸内細菌叢の発酵能の両方に依存する」との仮説を立てました。単に乳糖の許容量を調べるだけでなく、上の仮説に基づいて摂取した乳糖のうち、小腸のラクターゼで分解できる分と大腸での腸内細菌叢によって分解される分とを評価しようとしたのです。

試験は、健常で今までに牛乳を飲んで下痢をした経験がない成人女性40数名を選んで行われました。ただし、被験者それぞれが遺伝的にラクターゼ持続性(LP)か非持続性(LNP)(⇒p.04)のどちらなのかは、この研究では特定せずに実施されました。

結果は、一過性下痢を起こすのに必要な乳糖の許容量は「0.72g/kg体重」でした。これは、50kgの人なら乳糖約35gまでなら下痢をすることなく飲むことを意味しています。『日本食品標準成分表』によれば、牛乳100mL中に含まれる乳糖量は約4.8gです。ですから、35gは牛乳700mL中に含まれる乳糖にほぼ匹敵する量です(図8)。

血糖検査と呼気水素検査から、乳糖が小腸と大腸のどちらで、どれくらい分解されているかを調べる

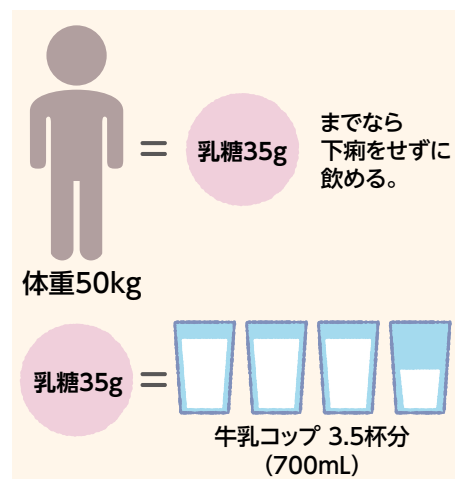
上の仮説に従うなら、この0.72g/kg体重という許容量には、

- ① ラクターゼによる消化能
- ② 腸内細菌叢による分解能(容量)

の両方が含まれていると考えられます。そこで次に、上の①と②による消化能、分解能がどれくらいずつなのかを調べる

図8

日本人の乳糖の最大許容量
=0.72g/kg体重



* Oku T, Nakamura S, Ichinose M. Maximum permissible dosage of lactose and lactitol for transitory diarrhea, and utilizable capacity for lactose in Japanese female adults. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2005 Apr;51(2):51-7.

実験を行いました。

小腸でラクターゼが働いて乳糖が完全に分解されるのなら、生じたグルコースが吸収されて血中グルコース濃度が上がります。一方、乳糖が大腸の細菌叢によって発酵される場合には、ガスが発生しますが、そのうちの水素ガスは比較的血液中にとけ込みやすく、肺から呼気中に排出されます。

そこで、乳糖30gと10gを摂取した場合の血中グルコース濃度と呼気中への水素ガス排出を調べました。もし、乳糖30gすべてがラクターゼによって完全に消化できるのなら、分解されて生じるグルコースは15gとなります(➡右記)。血中グルコース濃度は、グルコースを単独に15g摂取したときと同じように上がり、一方で、呼気中に水素ガスが検出されることはないはずです。

ところが、実際には乳糖30gを摂取した後の血中グルコース濃度の上昇の度合いは、単独グルコース15g摂取に比べてわずかでした。そして乳糖を10g摂取したときと変わりませんでした。一方で、呼気中への水素ガス排出については乳糖30gを摂取したときは大きな増加が見られましたが、10g摂取ではほとんど増加が見られませんでした。

これらの結果から、摂取した乳糖の大部分は大腸の腸内細菌叢により分解されたのだと考えられました。しかし、もし摂取した乳糖がすべて腸内細菌叢の発酵によるのであれば、乳糖を10g摂取したときの水素ガス排出量は、30gを摂取したときの3分の1になるはずですが、それより小さかったです。これは、被験者たちにはラクターゼ活性がまったくないわけではなく、一部が実際に小腸内のラクターゼによって消化されていることを示していると考えられます。

以上の実験結果から、奥教授らはラクターゼによる消化能の指標となる血中グルコース濃度は、乳糖30g摂取時と10g摂取時でそれほど違いがなかったが、呼気水素ガス排出量は、乳糖30g摂取時と10g摂取時を比べて前者が高かったことから、日本人成人においては、おそらく約10gかそれ未満の乳糖は小腸内のラクターゼにより消化を受けており、乳糖20~30g以上になると大腸の腸内細菌叢によっても発酵され、生物学的に利用できることが示唆されるとしています(図9)。

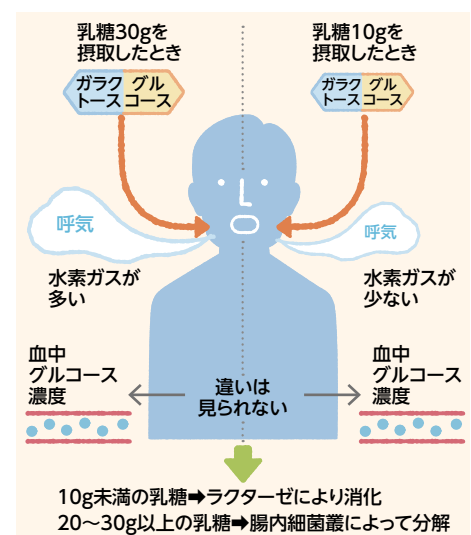
ただ最初に示したように、被験者が遺伝的にラクターゼ持続性(LP)か非持続性(LNP)であるかによって当然、小腸でのラクターゼ活性が違ってきますし、大腸の腸内細菌叢も人によってさまざまであり、高齢化、ストレス、食事習慣によっても影響されると考えられます。

➡なぜ乳糖30gが分解されたなら、生じるグルコースは15g?

乳糖は、ガラクトースとグルコースが1つずつ結合してできている二糖類です。ガラクトースとグルコースは同一の分子式、分子量です。両者が結合するとき水分子が1個とれるので厳密には違いますが、乳糖30gはガラクトース15gとグルコース15gからできているといて差し支えないでしょう。

図9

乳糖30gと10gを摂取したときの水素ガス排出(呼気)と血中グルコース濃度



乳糖不耐だと自覚する人は、カルシウム摂取量が少ない

自分は乳糖不耐だと思っている人の多くが、牛乳・乳製品の摂取を避ける傾向にあるようです。しかし、そのことによって、本来とれるはずの重要な栄養素の不足が懸念されています。

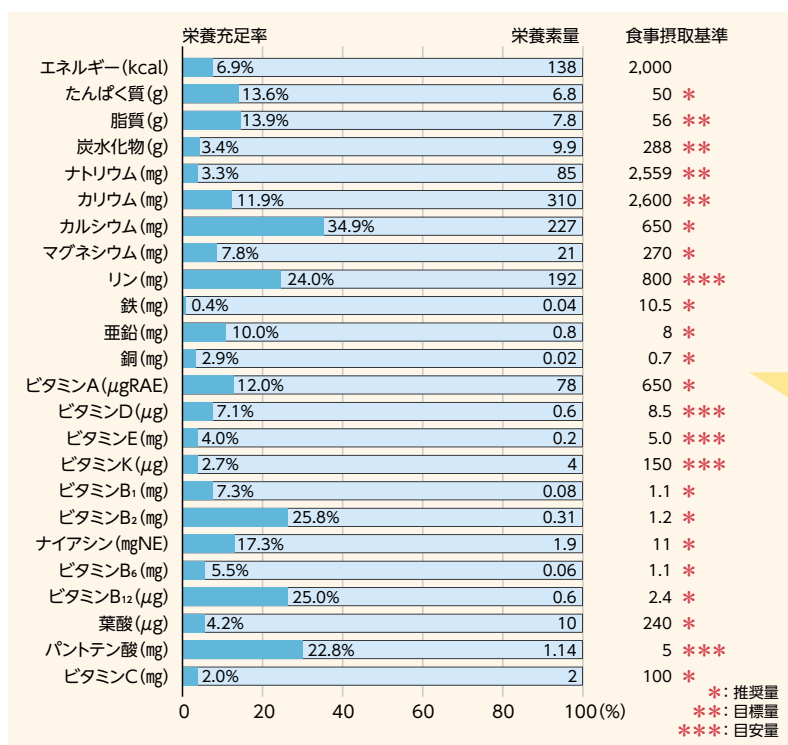
乳糖不耐で牛乳を飲まない場合、よほど気をつけないとカルシウム不足になりやすい

「自分は乳糖不耐である（自分は牛乳や乳製品を摂取すると、おなかに不具合が生じる）」と思っている人の多くが、牛乳・乳製品の摂取を避ける傾向にあります（⇒ p.08）。

栄養学の専門家の間では、そう認識している人の多くが牛乳・乳製品の摂取を避けることによって、本来であれば適正にとれるはずのカルシウムやたんぱく質など、重要な栄養素（図10）の摂取の機会を損ねている可能性を懸念する声があります。

カナダの報告ですが、「自分が乳糖不耐だ」と訴える人とそうでない人とを比べてみると、前者は後者に比べて、牛乳や乳製品の摂取量が少ないこと、そしてカルシウムの摂取量が少ないという結果が報告されています*。牛乳・乳製品をとらないのであれば、しかるべき代替源からカルシウムを意識してとるようにしないと、カルシウム不足に陥る可能性があると考えられているのです。

図10 牛乳コップ1杯(200mL)あたりの栄養素量と栄養充足率



コラム

乳糖不耐でも、牛乳の栄養は吸収できる

ときどき、「日本人はどうせ乳糖を分解する酵素(ラクターゼ)がないんだから、牛乳を飲んでも(栄養が)吸収されないのでは?」という人がいますが、もちろんそんなことはありません。

ラクターゼは、もともと哺乳類の赤ちゃんが母乳に含まれる「乳糖」を分解するための専用の酵素です(⇒ p.02)。しかし、ラクターゼが分解するのは乳糖だけです。母乳にはたんぱく質や脂質も含まれますが、体内ではそれぞれの栄養素を分解する酵素(たんぱく質ならプロテアーゼ、脂質ならリパーゼなど)が分泌されています。

したがって、冒頭のようにとらえるのはまちがっています。牛乳に含まれる栄養成分のうち、ラクターゼを持たないために分解・吸収できないのは乳糖だけで、その他のたんぱく質や脂質などの栄養成分はきちんと消化・吸収することができます。もちろん、牛乳のカルシウムもきちんと吸収されます。じつは、カルシウムは非常に吸収されにくい栄養素で、小魚や野菜などの食品の吸収率は20～30%ほどです。しかし、牛乳の吸収率は約40%と高く、効率的にカルシウムをとることができる食品なのです。

* Barr SI. Perceived lactose intolerance in adult Canadians: a national survey. Appl Physiol Nutr Metab. 2013 Aug;38(8):830-5.



コップ1杯で、こんなに多様な栄養素がとれる!

牛乳といえばカルシウムの補給源というイメージが強いが、ほかにも重要なビタミンなどの栄養素を多種類バランスよく含む食品であることがわかる。

注1 栄養素量について：他に水分180.4g、灰分1.4gを含む
注2 栄養充足率について：18～29歳女性(身体活動レベルⅡぶつ)の食事摂取基準に対する割合を示している。脂質は目標量の中央値25%エネルギー(56g)で、炭水化物は目標量の中央値57.5%エネルギー(288g)で、ナトリウムは目標量の食塩相当量6.5g(2,559mg)で計算している。

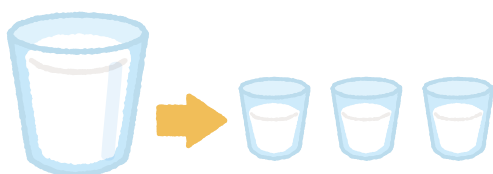
出典：文部科学省「日本食品標準成分表2015年版(七訂)」、厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2020年版)」

おなかがゴロゴロする人にお勧めの対処法

栄養的な観点から、牛乳はぜひとも利用したい食品です。もし、乳糖不耐の症状を多少は感じたとしても、牛乳や乳製品が持つ恩恵には与りたいもの。ここでは、牛乳・乳製品をとるとおなかがゴロゴロする人へのお勧めの対処法をご紹介します。

数回にわけて飲む

牛乳は一度にたくさん飲まず、少しずつ数回に分けて飲むことで乳糖が分解しやすくなります。



料理にプラスする

牛乳が苦手な人もとりやすく、料理にもコクが出ておいしさが増します。乳糖はショ糖の16%程度のほのかな甘さがあり、甘すぎないのも特徴です。



毎日飲む習慣をつける

乳糖は、消化に時間のかかるオリゴ糖の一種であり、腸内細菌叢に影響します。毎日飲み続けることで、乳糖分解性の腸内細菌が増加して腸内環境が改善され、乳糖の分解や代謝を増進することが期待できます(プレバイオティクス効果⇒ p.15)。

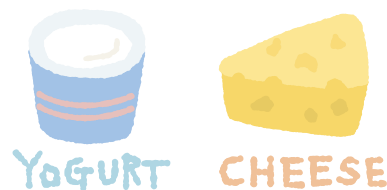
温めて、ゆっくり飲む

牛乳を温めることで腸への刺激が弱まり、ラクターゼの働きも盛んになります。ホットミルクだけでなく、コーヒーや紅茶に混ぜる、ココアにするのもお勧めです。



牛乳の代わりに ヨーグルトやチーズを食べる

ヨーグルトは乳酸菌の発酵によって乳糖の20～40%が分解され、減少しています。チーズは製造過程で乳糖の大部分がホエイ(乳清)に移行してとり除かれています。したがって、ヨーグルトやチーズは乳糖不耐が起こりにくい食品といえます。



乳糖を含まない、あるいは含量を 押さえたミルクを試してみる

国内では無乳糖牛乳(ラクトースフリーミルク)は市販されていませんが、乳糖含有率が通常の約5分の1の低乳糖牛乳が販売されていますので、試してみるのもよいでしょう。

エピローグ

乳糖不耐の解消にむけての将来展望

小腸でラクターゼが産生されないため、乳糖が分解されずに大腸へ移行した場合、なにが起こるかについては冒頭で簡単に触れ、奥教授らの研究も紹介しました。ここでは乳糖不耐に対する将来的な展望も含めて、もう少し詳しく説明します。

乳糖は大腸で短鎖脂肪酸に代謝される

「乳糖不耐のメカニズム」(p.02)では、乳糖不耐が起こる原因として、大腸でのガスの発生(腹部膨満や腹痛)と乳糖分子が持つ浸透圧効果(下痢)について触れました。しかし、じつは奥教授らの研究(⇒p.10)にもあるとおり、小腸でラクターゼが産生されないために、乳糖が分解されずにそのまま大腸へ移行したとしても、腸内細菌叢によりきちんと消化・分解・代謝されていくことがわかっています。

細菌による分解(発酵)では、乳糖はまずその構成成分であるガラクトースとグルコースに分解されます。しかし大腸には小腸のようにこれら糖質を吸収できるしくみ(図11)が備わっていません。ですから、乳糖から分解されたガラクトースとグルコースは細菌類によってさらに代謝利用を受け、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸になります。短鎖脂肪酸なら大腸でも吸収可能で、人体の末梢組織で利用することができます。特に酪酸は、大腸の上皮細胞のエネルギー源として大腸の健康の保持に関わっています。(⇒p.03, 図3)

したがって、上記のように乳糖が腸内細菌叢によって速やかに分解されるのであれば、下痢の原因と考えられる乳糖の浸透圧効果も解消される可能性があります。問題は一緒に発生するガス類です。ガス類の大量発生は、腹部膨満や腹痛の原因と考えられるからです。

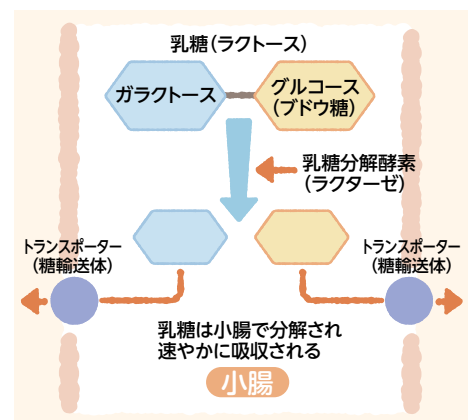
乳糖は、腸内の善玉菌の栄養となる

こうした細菌叢による大腸内容物の代謝・分解は、細菌の種類によって様ではありません。大腸内での細菌については、ヒトの健康にとってよい方向に作用する、いわゆる善玉菌と、悪い方向に作用する悪玉菌、それと普段はどっちつかずですが、なにかの加減で台頭して悪さを始める日和見菌とに分けられます。

善玉菌と悪玉菌の特徴を表2にまとめましたが、悪玉菌は、腸内腐敗、細菌毒素の産生、発ガン物質の産生など、健康に

図11

小腸で乳糖を吸収するしくみ



ラクターゼによって乳糖から分解された単糖類のグルコースやガラクトースは、小腸内に存在する「トランスポーター」(運び屋)と呼ばれる膜結合型たんぱく質によって腸管から吸収され、血液に運ばれていきます。

悪い方向に働きます。乳糖不耐の面から見れば、問題を引き起こすガスの大量発生にも関わっています。

一方、善玉菌の代表的なものといえばビフィズス菌や乳酸菌などですが、こうした菌が腸内細菌叢として優勢となることで、ヒトの健康にとってよい効果につながることを期待できます。そして、じつは乳糖が、こうしたビフィズス菌や乳酸菌など善玉菌の栄養となるのです(プレバイオティクス効果といいます)。

善玉菌は、乳糖を、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸に変えます。上で説明したように、これらは大腸でも吸収されて栄養にもなります。

また、カルシウムやマグネシウムなどは非常に重要なミネラルですが、まわりの環境の pH が高めに傾くと水にとけにくくなり、体への吸収効率が落ちます。カルシウムはもともと吸収率の低い元素です。それは基本的な吸収の場である小腸内の pH 環境が高めに傾いていることも一因になっています。ところが、上のような善玉菌は、乳糖を短鎖脂肪酸に分解することで、大腸内が酸性に傾き pH が下がります。これによって、小腸で吸収できなかった分のカルシウムやマグネシウムなどの大腸での吸収が期待できるのです。

牛乳・乳製品の摂取を続けることのメリット

健康のためには、腸内で善玉菌が占める割合を増やすことが重要といわれています。同時に、奥教授らの研究結果も併せて考えると、腸内細菌叢の改善によって乳糖不耐も解消できる可能性があることが理解できるでしょう。軽度の乳糖不耐を感じていたとしても、牛乳・乳製品の摂取を継続することで、腸内細菌叢を上記のような好ましい形に変えることができ、結果として乳糖不耐も解消できる、ということはあながち夢物語ではないのです。現在こうした観点からいろいろと研究が進められ、論文も多数公表されてきています。(⇒ p.16)

表2

腸内細菌の善玉菌と悪玉菌の特徴

	善玉菌	悪玉菌
代表的な菌	ビフィズス菌、乳酸菌	ブドウ球菌、ウェルシュ菌、毒性の高い大腸菌
作用	ビタミンの合成、消化吸収の補助、感染防御、免疫刺激	腸内腐敗、細菌毒素の産生、発ガン物質の産生、ガス発生
体への影響	健康維持	病気の引き金

参考資料：厚生労働省 e-ヘルスネット「腸内細菌と健康」
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/food/e-05-003.html>
 Jミルク「メディアミルクセミナーニュースレター No.36」

乳糖不耐患者の牛乳漸増負荷による腹部症状軽減に関する研究

〔研究会報告(2020.2.15)から〕

乳糖不耐の症状がある人は、症状を改善することができないのか——。こうした問いに応える研究が最近国内で実施されました。本研究では、牛乳・乳製品を摂取すると腹部に自覚症状が出現する人を対象に、医師による指導で牛乳を少量から摂取し始め、約40日間かけて徐々に摂取量を増やしていった結果、牛乳摂取時の腹部症状が改善されることがわかりました。

自覚症状があっても、乳糖不耐ではない可能性がある

乳糖吸収不全とは、小腸で乳糖が分解されず、大腸に達した乳糖によって下痢や腹痛、おなかが張るなどの腹部症状をきたすことをいいます。その原因は、p.01にもあるように乳糖の消化不良だと考えられ、一般的にいう「乳糖不耐」は厳密にはこれにあてはまりません。

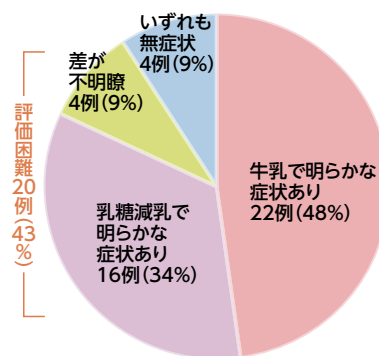
日常生活で牛乳・乳製品を摂取することにより、おなかになんらかの自覚症状が出る46人に対し、200mL牛乳摂取による単盲検比較試験(▶右記)を行ったところ、牛乳で明らかな症状が出る人は22人(48%)でした。また、乳糖を減らした牛乳を飲んで明らかに症状が出る人は16人(34%)、2種類の牛乳を飲んでいずれも症状が出る人は4人(9%)、いずれも症状が出ない人が4人(9%)でした(図12)。

これらの人たちに、乳糖吸収不全の確定診断である20g乳糖負荷試験(20gLBHT)(▶右記)を行ったところ、牛乳で明らかな症状が出た22人のうち陽性は19人で、陽性率は86%でした。2種類の牛乳を飲んで症状の出現を見るこの単盲検試験は、乳糖吸収不全の簡易な検査法となりえます。評価が困難な場合は、乳糖負荷試験(LBHT)による乳糖吸収不全の確定診断が必要であるといえます。一方、「自覚症状が出る」と答えた46人全員の乳糖負荷試験の結果を見ると76%が陽性であったことから、牛乳・乳製品を摂取することでおなかに不具合が生じ

▶ 200mL牛乳摂取による単盲検比較試験(単盲検)とは?

空腹時に、普通牛乳と乳糖減量乳飲料(乳糖減乳)を被験者にはわからないようにそれぞれ1週間以上空けて200mLずつ摂取させ、摂取3時間後までの症状を記録した。乳糖吸収不全であるなら、牛乳のみで症状が出るか、乳糖減乳より牛乳で症状が強く出るはずである。

図12 200mL牛乳摂取による単盲検比較試験の結果(46例中)



▶ 20g乳糖負荷試験(20gLBHT)とは?

乳糖吸収不全を確定する診断で、20gの乳糖摂取後、30分ごとに180分までの呼気を採取、呼気水素ガスを測定し、症状も併せて記録する。呼気水素ガス濃度の最高値と基礎値の差が20ppm以上であれば、乳糖吸収不全と診断される(⇒p.07)。

と思っている4人に1人は、「乳糖のせいではない」可能性があることがわかりました。

牛乳を、少量から毎日少しずつ増やして飲むことで、症状が改善する

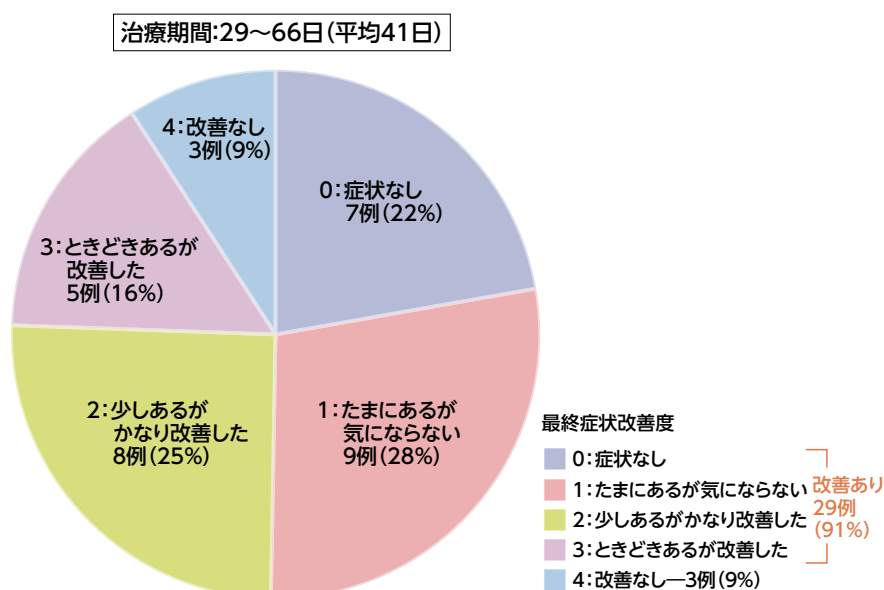
乳糖負荷試験で乳糖吸収不全と診断され、治療研究に協力の得られた32人に対し、牛乳摂取を少量から開始し、徐々に増やしていく牛乳漸増負荷治療(➡右記)を行いました。その結果、平均41日間の治療期間で、32例中29例(91%)で、治療後のおなかの症状の改善が確認されました(図13)。このように牛乳を少量から始めて徐々に量を増やして毎日飲むことで、40日前後の短期間で200ml程度の牛乳摂取が可能になることが明らかとなりました。

症状が改善するメカニズムとして、腸内細菌叢の変化が考えられました。そこで治療前後の糞便中の腸内細菌叢の解析の比較を行いました。しかし、一部菌種の増加あるいは減少傾向が見られたものの有意な変化は観察されませんでした。この点についてはさらなる研究が必要になると考えられます。

➡牛乳漸増負荷治療とは?

普通牛乳の摂取を空腹時に30mLから開始し、4～7日ごとに30mLずつ増量する。日誌に摂取量と症状の有無・程度を毎日記録させ、200mLまで摂取できた段階で、腹部症状の最終的な改善度を5段階で評価した。

図13 牛乳漸増負荷治療の結果



出典: 第50回日本小児消化管機能研究会(乳糖不耐症臨床研究報告)より
「牛乳・乳製品摂取でおこす腹部自覚症状の原因検索の試み」

「乳糖吸収不全における牛乳漸増負荷治療の有用性と腸内細菌叢の変化」

1 東京女子医科大学東医療センター小児科 2 岡田小児科クリニック 3 東京女子医科大学小児科 4 十文字学園女子大学食品開発学科学設置準備室・大学院人間生活研究科/人間生活学部食物栄養学科・国際栄養食文化健康研究所 5 日本大学生物資源科学部動物資源学科
○長谷川茉莉1、岡田和子1,2、永田智3、中村禎子4、川井泰5、杉原茂孝1



監修
東北大学大学院農学研究科
名誉教授(農学博士)

齋藤忠夫 先生

東北大学大学院農学研究科博士課程修了後、東北大学大学院農学研究科の助教授・准教授を経て、2001年より教授。2018年4月より東北大学名誉教授、現在に至る。日本酪農科学会(JDSA)顧問、アジア乳酸菌学会連合(AFSLB)フェロー、日本農芸化学会フェローを務める。日本酪農科学会賞、日本畜産学会賞、日本学術振興会科研費優秀審査員賞を受賞。『医科プロバイオティクス学』、『ヨーグルトの事典』、『食料の百科事典』、『農学大事典』、『チーズの科学』など著書多数。



●本件に関するお問い合わせ先

一般社団法人 Jミルク

広報グループ

TEL 03-5577-7492 FAX 03-5577-3236

URL <https://www.j-milk.jp/>

E-mail info@j-milk.jp

2019年度 生乳需要基盤確保事業 独立行政法人農畜産業振興機構 後援

※本文中におけるデータ、コンテンツにつきまして、メディアに転載される際には、転載許可をご確認いただく必要がございます。

※本資料は日本のメディアの方々に向けた情報ご提供資料です。本資料に記載されております画像や有識者紹介につきましては、承諾が必要な場合がございますので、WEB、広告などに無断転載されることのないよう、お願い申し上げます。