

ヒトにおける乳糖の一過性下痢に対する最大無作用量とそれに及ぼす食べ方に関する研究

県立長崎シーボルト大学看護栄養学部 教授 奥 恒 行

I. 研究目的

牛乳を飲むと、便が緩んだり、下痢を生じる人のいることが古くから知られているが、これは牛乳に含まれる乳糖の一部が消化されずに大腸へ到達するためと考えられている。特に、日本人は小腸粘膜に存在するラクターゼ活性が欧米白人に比べて全体的に低いために、牛乳を一度に大量に摂取すると未消化の乳糖の大腸への流入量が多くなって高浸透圧性の下痢が生じやすいと考えられている(1)。消化酵素であるラクターゼ活性が低いか、あるいは欠損しているために牛乳摂取によって下痢を生じやすい人を乳糖不耐症と呼んでいる。しかしながら、牛乳をかなり大量に飲んでも下痢を誘発しない日本人が存在することも事実である。さらに、先に行った予備実験において、乳糖による下痢誘発性は、乳糖単独摂取よりも牛乳中の乳糖換算量の方が強い傾向が見られた。すなわち、一過性下痢に対する乳糖の最大無作用量は、乳糖単独摂取よりも牛乳などに含まれるいろいろな成分（ミネラル、たんぱく質、脂質など）と共存する方が低いように感じられた。

小腸粘膜ラクターゼ活性は哺乳期に高く、離乳後徐々に低下する(2)。また、小腸粘膜ラクターゼ活性は基質誘導性を持っていることも知られている(3)。さらに、消化されずに大腸に流入した乳糖は腸内細菌によって資化（発酵分解）され、利用される。腸内細菌叢は食事、年齢、体調、環境、ストレスなどのいろいろな要因によって変化するので、腸内細菌による乳糖の資化性は個人差が大きく、乳糖の繰返し摂取によっても影響されることが考えられる。

しかしながら、現代の日本人がどの程度まで牛乳あるいは、それに含まれる乳糖を摂取しても下痢等の副作用を誘発しないかは明らかでない。外国人についても系統立てて下痢に対する最大無作用量（許容量）を測定した報告は見られない。乳児についてはその許容量の概算値を示したものがある程度である。日本人における乳糖摂取によって引き起こされる一過性下痢に対する最大無作用量を明らかにしておくことは、栄養価が高い食品として栄養補給を勧めるときや骨粗症鬆などの予防を意識して、牛乳をはじめ乳製品の積極的摂取を勧めるときの目安として、栄養教育・栄養指導を行う上で必要である。また、牛乳の飲み方や乳製品の食べ方によって下痢誘発性がどのように変化するかを明らかにしておくことは、適正な栄養教育・栄養指導を行う上からも重要であると考えられる。

本研究の目的は、日本人成人における乳糖の下痢に対する最大無作用量（許容量）を明らかにし、他の難消化性糖アルコールやオリゴ糖の最大無作用量と比較・検討することである。次に、乳糖の単独摂取と牛乳など複合成分が含有する食品の形態による摂取によって、乳糖の最大無作用量がどのように影響されるかを検討することである。さらに、乳糖を消化するラクターゼ活性ならびに乳糖に対

する腸内細菌の資化性が日本人においてどの程度であるかを明らかにすることである。

II. 実験材料ならびに方法

1) 乳糖の一過性下痢に対する最大無作用量の測定

乳糖単独摂取によって誘発される一過性下痢に対する最大無作用量を測定した。対照として乳糖を水素添加して還元した非消化性のラクチトールを用いた。また、乳糖単独摂取と牛乳と一緒に摂取した場合の下痢に対する感受性の違いを比較・検討するために、牛乳へ乳糖を添加した乳糖高含有牛乳を調製し、被験者に摂取させて下痢誘発性を観察した。乳糖添加量は乳糖単独摂取実験から得られたデータを参考にして被験者ごとに決定した。牛乳は市販の普通牛乳を用いた。

本実験のプロトコールは図1に示したとおりである。

(1) 被験者

本研究の目的、実験内容、試験物質摂取による下痢誘発と異常な胃腸症状の発生等について十分説明し、被験者として協力を承諾した健康な女子大生（18～25歳）53名と男子学生3名（胃腸障害がなく、下痢や強固な便秘症状などを持たない者）を対象とし、2回に分けて実施した。これらの中から、乳糖摂取実験には52名の参加協力を、ラクチトール摂取実験には36名の参加協力を得た。被験者の属性は表1のとおりである。

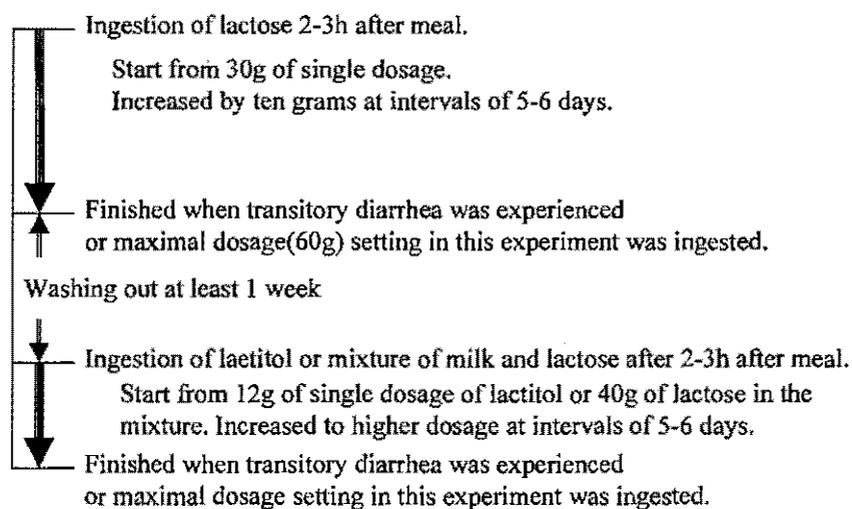


Fig1. Experimental protocol for estimating the maximal non-effective dosage of transitory laxativeness

Table1. Characteristics of the subject for exp.-1

Age	21.0 ± 0.7 y
Weight	51.4 ± 5.2 kg
Height	159.0 ± 4.8 cm

Values are mean ± S. D. (n=53).

(2) 試験物質

乳糖（純度98%以上、明治乳業（株））および対照としてラクチトール（純度99%以上、日研化学（株））を用いた。いずれも結晶粉末である。乳糖ならびにラクチトールの構造を図2に示した。

乳糖高含有牛乳は乳糖の最大無作用量から牛乳に添加する乳糖量を推定して調製した。この乳糖高含有牛乳を被験者に摂取させ、乳糖単独摂取ならびに牛乳と一緒に摂取した場合の下痢に対する感受性の違いを比較・検討した。

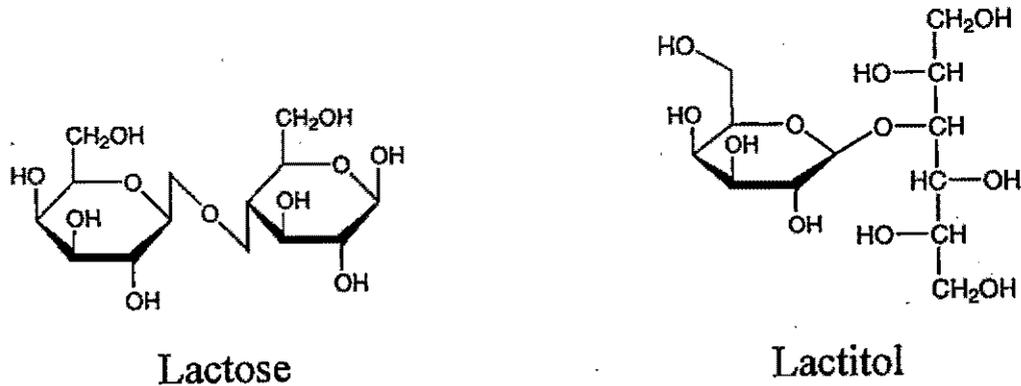


Fig2. The structure of lactose and lactitol

(3) 試験物質の摂取量および摂取方法

a) 摂取量；乳糖摂取量は30 g, 40 g, 50 g, 60 g の4段階とし、牛乳に感受性の高い人は30 g から摂取させ、感受性の低い人は40 g から摂取させた。

ラクチトールはほとんど消化されないので、乳糖に比べて下痢を誘発しやすいことが考えられる。他の糖質を用いた実験から下痢を生じない上限は10~20 g 前後と推定されるので、ラクチトールの摂取量は12 g, 20 g, 30 g, 40 g の4段階とした。

b) 摂取方法；試験物質の指示量をキャップ付きのガラス製サンプル管に入れて被験者に手渡し、水またはお湯の水溶液（100~150ml）にして一気に飲ませた。試験物質は少ない量から順次多い量を摂取させ、試験物質摂取量が多いために苦痛で摂取できない場合はその時点で中止した。

c) 摂取時刻および摂取間隔；昼食後2時間以降3時間までの間に摂取することを原則とし、午後に摂取できない場合は朝食あるいは夕食後2時間以降3時間までの間に摂取させた。なお、馴れによる影響を少なくするため4~5日以上の間隔を空けて実施した。

(4) 実験の中止と次の実験への移行

試験物質の指示量を摂取しても下痢を生じないときは、4~5日後に次のレベルの試験物質を摂取させた。指示摂取量の最大量より低い段階で下痢を生じた場合は、それ以降の同一試験物質の摂取実験は中止した。下痢を生じた場合は、下痢が止まり、便が正常化した後に、次の試験物質を摂取させた。

(5) 実験期間の食事および生活について

実験当日およびその前々日からオリゴ糖や糖アルコールなど消化されにくいものが含まれる食品、ヨー

グルトや牛乳などの摂取は制限した。また、試験物質摂取後2時間までは一切の飲食を禁止するとともに、日常生活はごく通常の生活をするようにして過激な運動などは避けるように指導した。

(6) 測定および観察項目

被験者には各試験物質摂取のたびに次のような項目を記載した記録用紙を配布し、記入させた。

- a) 試験物質摂取時刻、試験物質摂取後の最初の排便時刻、腹部症状ならびに自覚症状の発症時刻
- b) 便の状態 (判断基準とする6段階に分けたカラー写真をあらかじめ配布)

- ①コロコロ状 ②カチカチ状 ③バナナ状 ④半練り状 ⑤泥状 ⑥水状

- c) 腹部症状ならびに自覚症状

- ①吐き気がした ②気分が悪くなった ③違和感があった ④おならがよく出た
- ⑤お腹が張った ⑥お腹がゴロゴロ鳴った ⑦少量の排便をするのみで、すぐに便意を催した
- ⑧上部腹痛があった ⑨下部腹痛があった ⑩喉が渴いた

- d) 日常生活における身体状況

年齢、身長、体重、胃腸症状、排便回数、便の状態など

- e) 試験物質摂取前日の排便状況、便の状態など

- f) 食物摂取状況調査

試験物質摂取当日に、どのようなものを食べたかを知るため、食物摂取調査用紙を事前に配布し、記録させた。

2) 乳糖、ブドウ糖、ラクチトール負荷試験

本実験のプロトコールは図3のとおりである。

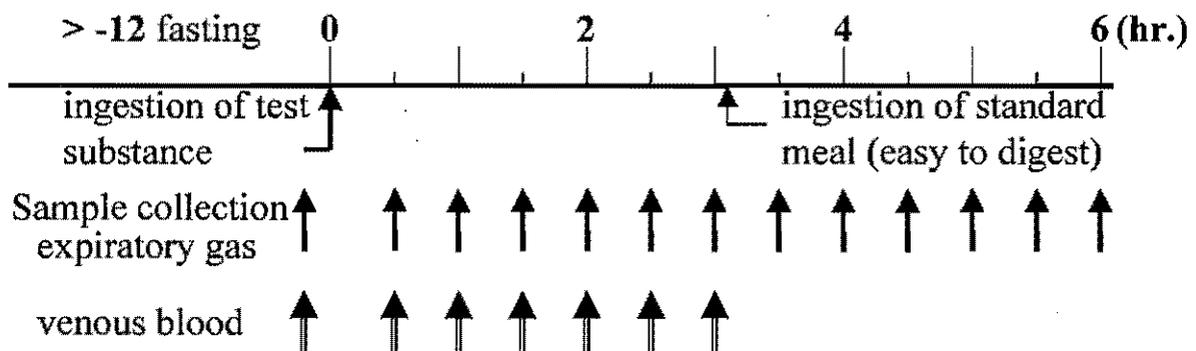


Fig3. Experimental protocol to evaluate the absorbability in the small intestine and the fermentability in the large intestine of the orally ingested test substances.

(1) 被験者

最大無作用量実験の被験者の中から、乳糖30gおよびラクチトール30g摂取で下痢を誘発しない者10名を選び、乳糖負荷試験を実施した。被験者の属性は表2のとおりである。

Table2 Characteristics of the subject for exp.-2

Age	21.0 ± 0.7 y
Weight	53.8 ± 5.1 kg
Height	160.7 ± 5.1 cm
Values are mean±S.D. (n=10).	

(2) 試験物質

ポジティブコントロールとして難消化性糖質ラクチトールを、ネガティブコントロールとしてブドウ糖を用いた。試験物質の純度ならびに入手先は以下の通りである。

- ①乳糖（純度98%以上、明治乳業（株））
- ②ラクチトール（99%以上、日研化学（株））
- ③ブドウ糖（純度99%以上、和光純薬工業（株）） *いずれも粉末または顆粒状

(3) 試験物質の摂取量および摂取方法

摂取量は下痢を誘発しない最大量とし、乳糖およびラクチトール摂取量はそれぞれ30gとした。ブドウ糖摂取量は乳糖30gに含まれるブドウ糖量に換算して15gとした。

被験者は前日午後8時までに夕食を食べ、その後はお茶や水などの飲食に制限し、実験当日、朝食抜きで研究室に来させ、先ず空腹状態で1回目の採血および呼気採取をした。採血および呼気採取後、直ちに試験物質を水またはお湯の水溶液（100～200ml）にして摂取させた。摂取後から採血終了（摂取後3時間）まで一切の飲食を禁止した。採血終了後、空腹をいやすために、水素ガスを産生しない易消化性のクッキーと清涼飲料（250ml）（計350kcal）を摂取させ、6～7時間後まで呼気採取を行った。試験物質負荷実験1～2週間後、次の試験物質の負荷実験を同様に実施した。

(4) 採血ならびに呼気採取

採血；糖質摂取前、摂取後30分、60分、90分、120分、150分、180分（計7回）

呼気採取；糖質摂取前、摂取後30分、60分、90分、120分、150分、180分、210分、240分、270分、300分、330分、360分（計13回）

(5) 測定および調査項目

a) 血糖値の測定

血清分離後、グルコースオキシダーゼを用いるDahlqvistの変法によってブドウ糖を測定した。

b) 血清インスリンの測定

ヒト血清インスリンは、モルモットインスリン抗血清（（株）森永生物科学研究所、横浜市）を用いた酵素免疫法により測定した。

c) 腹部および自覚症状

以下の項目を記載した記録用紙を配布し、各被験者に記入させた。

自覚症状

- ①なんともなかった
- ②気分が悪くなった
- ③ゲップがよく出た
- ④吐き気がした

⑤胃が痛くなった ⑥頭痛がした ⑦その他 ()

腹部症状

①いつもと同じ ②お腹が張った ③おならがよく出た ④腹痛があった
⑤お腹がゴロゴロ鳴った ⑥やや下痢気味だった ⑦その他 ()

(6) 実験期間の食事および生活について

実験当日およびその前日からオリゴ糖や糖アルコールなど消化されにくいものが含まれる食品、ヨーグルトや牛乳などの摂取は控えさせた。採血および呼気採取が終了するまで座位安静状態を保ち、過激な運動などは避けるよう指導した。

3) 統計処理

血糖値ならびに呼気水素ガス排出量の平均値は、ANOVAならびにブドウ糖に対する対応のある t 検定を行った。SPSS ver.10 (SPSS Inc. 東京) を使用し、5%未満を有意水準とした。

4) 倫理委員会等審査について

本研究は県立長崎シーボルト大学研究倫理委員会の承認を得て行われた。

Ⅲ. 結 果

1. 乳糖およびラクチトールの最大無作用量

1) 乳糖およびラクチトール摂取量と下痢発生の有無

表3は乳糖あるいはラクチトールの摂取量を変えた時、各被験者がどの摂取レベルで下痢が生じたかを示したものである。なお、下痢の判定は便性状6段階のうち5段階目の泥状便および6段階目の水状便をもって下痢とした。

乳糖の最大無作用量実験には49名が参加した。乳糖30g摂取ではいずれの被験者にも下痢は観察されなかった。40g摂取で46名のうち5名(10%)に下痢が生じ、40g摂取で下痢を生じなかった41名のうち2名は乳糖50gが摂取できず、実験を辞退した。乳糖50gを摂取した41名のうち16名(39%)に下痢が生じ、乳糖50gまでの摂取で下痢を生じた比率は実験に参画した全被験者の49%であった。乳糖50g摂取で下痢をしなかった被験者25名のうち乳糖60g摂取に参加協力した者は21名で、4名が実験を辞退した。60g摂取で22名のうち12名(55%)に下痢が観察され、60gまでの摂取で全被験者49名中33名(67%)に下痢が生じた。しかし、10名は乳糖60g摂取でも下痢を生じなかった。

これらの被験者は乳糖摂取によって生じる高浸透圧性下痢に対してきわめて感受性が低く、下痢に対して強い抵抗性を示したが、乳糖だけでなくラクチトールなどの他の難消化性糖質摂取による下痢に対しても強い傾向を示した。したがって、これらの被験者はラクターゼ活性が高いために最大無作用量が大きいうよりは、下痢に対する耐性の強いことが考えられる。乳糖は水に対する溶解性が低いために本実験で用いた指示量(50gあるいは60g)を摂取することができずに途中で棄権した者が多くなった。乳糖60gを1回に摂取することは、実生活において想定することではないので、このレ

Table3 Amounts of lactose and lactitol ingested and diarrhea appearance

IDNo.	Lactose (g) (n=49/53)				Lactitol (g) (n=36/53)			
	30	40	50	60	12	20	30	40
50	x	●			x	x	x	x
22	x	●					x	-
23	x	●						
9	x	●						
32	x	●			x	x	●	
36	-	x	●		x	x	●	
8	x	x	●					
12	-	x	●					
18	x	x	●					
39	-	x	●		x	x	x	x
21	x	x	●				x	-
31	-	x	●		x	x	●	
17	-	x	●					
49	-	x	●		x	x	●	
51	-	x	●		x	●		
28	-	x	●		x	x	●	
47	-	x	●		x	x	●	
16	x	x	●					
44	-	x	●		x	x	●	
5	x	x	●					
41	-	x	●		x	x	x	●
4	-	x	x	●			x	-
37	-	x	x	●	x	x	●	
13	-	x	x	●				
19	-	-	x	●				
52	-	x	x	●	x	x	x	●
2	-	-	x	●				
10	-	x	x	●				
3	-	x	x	●			x	-
24	x	x	x	●	-	x	●	
27	-	x	x	●	x	●		
30	-	x	x	●	x	x	●	
14	-	x	x	●				
29	-	x	x	-	x	x	x	●
33	-	-	-	-	x	x	●	
35	-	-	-	-	x	x	x	●
38	-	x	x	-	x	x	x	x
40	-	x	-	-	x	●		
42	-	-	-	-	x	x	●	
43	-	x	-	-	x	●		
45	-	x	x	-	x	x	x	x
54	-	-	-	-	x	x	●	
1	-	x	x	-			x	-
7	x	x	x	x				
11	-	-	-	x				
15	x	x	x	x			x	-
20	x	x	x	x				
25	x	x	x	x				
26	-	x	x	x			x	-
34	-	x	x	x	x	x	x	x
46	-	x	x	x	x	x	x	●
48	-	x	x	x	x	x	x	x
53	-	x	x	x	x	x	x	x

-: no experience, x: no diarrhea, ●: diarrhea

ベルの実験はあまり意味のないことかも知れない。

ラクチトールの実験には36名が参加した。ラクチトール12g摂取では、下痢はいずれの被験者にも観察されなかった。20g摂取では29名中4名に下痢が生じ、30g摂取では32名のうち13名に下痢が生じ、さらに40g摂取では5名に下痢が見られた。しかし、40gを摂取できず辞退した者が7名いた。ラクチトール40gまでの摂取で被験36名中22名(61.1%)に下痢が観察された。ラクチトール40g摂取で下痢をしなかった残り7名は下痢に対する耐性の強いことが推察される。

2) 乳糖およびラクチトールの下痢に対する最大無作用量

表3に示したように、本実験では49名中6名が途中で実験被験者を辞退し、43名のうち33名が乳糖60g摂取までに下痢を誘発した。しかし、10名は乳糖60g摂取でも下痢をしなかった。表3の下痢を誘発した被験者について、下痢を誘発したときの体重1kg当たりの試験物質摂取量を計算し、その値と下痢発生率との関係をグラフにプロットしたものが図4である。この図の中で、x値およびy値が最も小さいプロット、すなわち体重kgあたりもっとも少ない量で下痢を誘発した者は一番左側の下方に示し、二番目に小さい値のプロットは体重1kg当たりの試験物質摂取量が二番目に少なく下痢を誘発した被験者を指している。以下、同様にそれぞれのプロットは摂取量が順次増大するのに伴って累積下痢発生率が高くなることを示している。したがって、これらのプロットを結んだ直線がx軸と交差した点、すなわちy=0のところを下痢発生率ゼロであるので、この点が試験物質の最大無作用量(許容量)に相当する。

乳糖についての体重1kg当たりの摂取量と下痢発生率との回帰直線は

$$y = -92.53 + 129.37x \quad \text{となる。}$$

この直線式のx軸との交点から、乳糖の一過性下痢に対する最大無作用量は体重1kg当たり0.71gとな

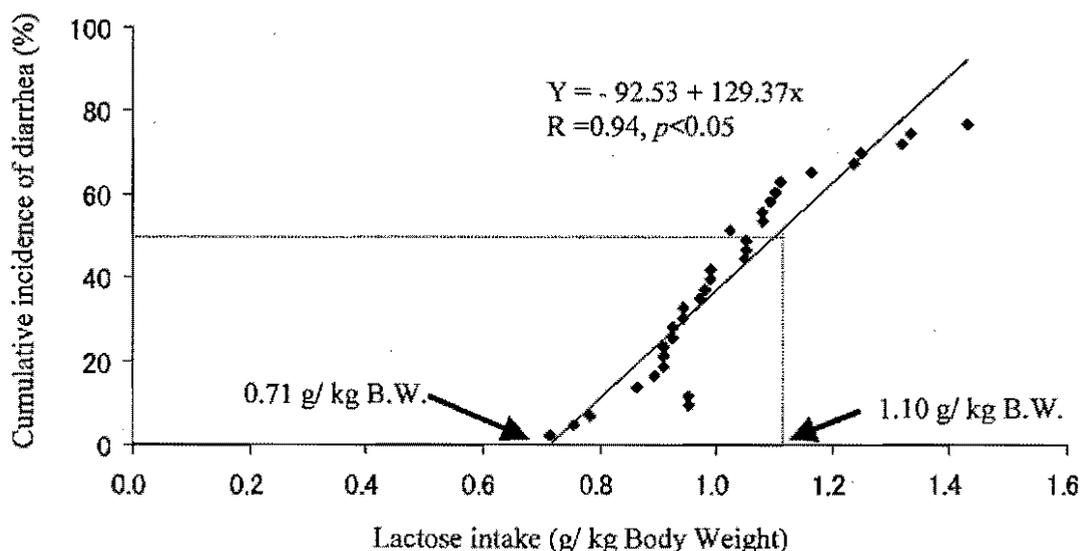


Fig4. Relationship between the amounts of lactose intake and cumulative incidence of diarrhea in normal subjects

The minimal administration that caused transitory diarrhea and cumulative percent of incidence of diarrhea were calculated. ED₅₀ of lactose was 1.10 g/ kg B.W.,

った。また、被験者の50%が下痢を生じる量 (ED₅₀) は体重1kg当たり1.10gとなった。

同様に、ラクチトールの体重1kg当たりの摂取量と下痢発生率との回帰直線は

$$y = -56.81 + 159.17x \quad \text{となる。}$$

この直線式の x 軸との交点から、ラクチトールの一過性下痢に対する最大無作用量は体重1kg当たり0.36gで、被験者の50%が下痢を生じる量 (ED₅₀) は体重1kg当たり0.67gとなった (図5)。

乳糖およびラクチトールの最大無作用量ならびに50%が下痢を生じる量 (ED₅₀) をまとめると、表4のようになる。

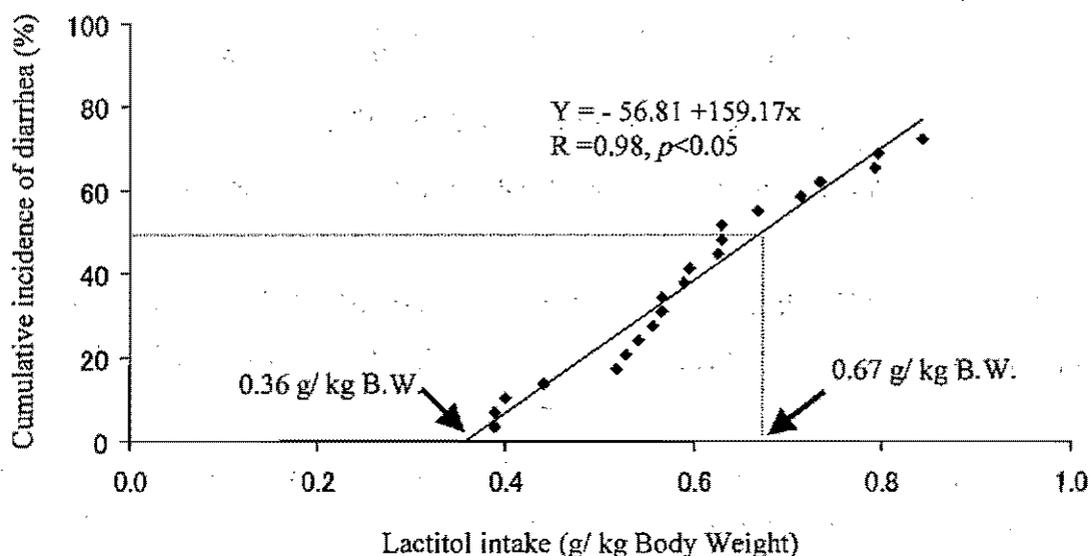


Fig5. Relationship between the amounts of lactitol intake and cumulative incidence of diarrhea in normal subjects

The minimal administration that caused transitory diarrhea and cumulative percent of incidence of diarrhea were calculated. ED₅₀ of lactitol was 0.67 g/kg B.W..

Table4 Permissible dose and ED₅₀ of lactose and lactitol

	Permissible dose	ED ₅₀
Lactose	0.71	1.10
Lactitol	0.36	0.67

Unit: g / kg Body Weight

3) 乳糖ならびにラクチトール摂取時の自覚および腹部症状

難消化性甘味糖質摂取時の主な自覚ならびに腹部症状は、①お腹がゴロゴロ鳴ること、②オナラがよく出ること、③お腹が張ることである (4, 5)。図6は、それぞれの乳糖摂取レベルにおける自覚ならびに腹部症状の発症割合を示したものである。乳糖の摂取量が多くなると、ほとんどの被験者が

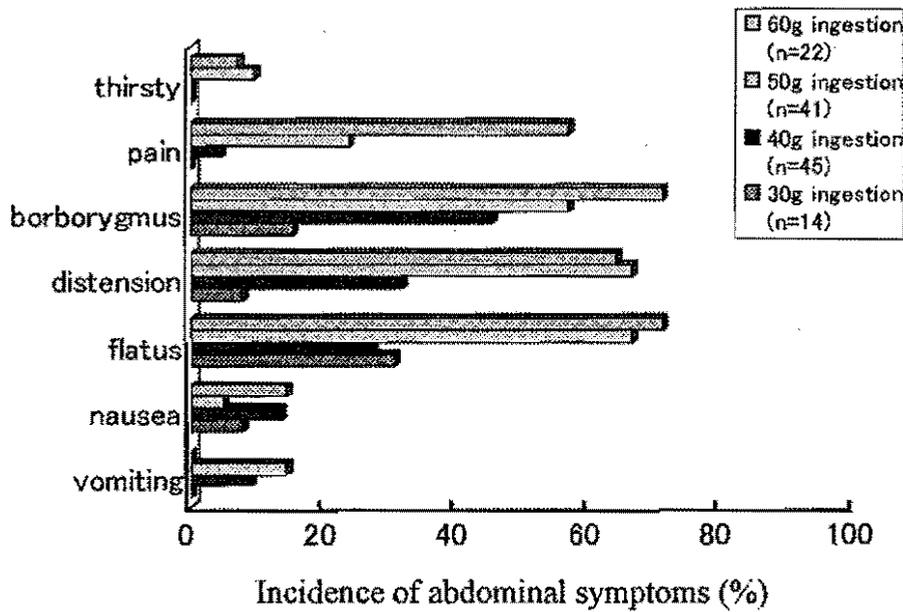


Fig6. Abdominal symptoms caused with the oral ingestion of lactose

上記3主症状を示した。乳糖の大腸内発酵によってガスが溜まるためと思われる。これらの症状は摂取2～3時間から現れはじめ、4～6時間後にはだいたい治まるが、症状の程度は個人差が大きかった。

図7は、ラクチトール摂取時の自覚ならびに腹部症状の割合を示したものである。ラクチトール摂取量が40gと大量になると、ほとんどの被験者が上記3主症状のほか、下腹部の痛みを訴えた。ラクチトール摂取で腹部症状が強くなるのは、乳糖に比べて消化性が低いことを示すと同時に、ラクチトールを通常摂取していないためにラクチトールに対するガス産生菌が多いためではないかと考える。

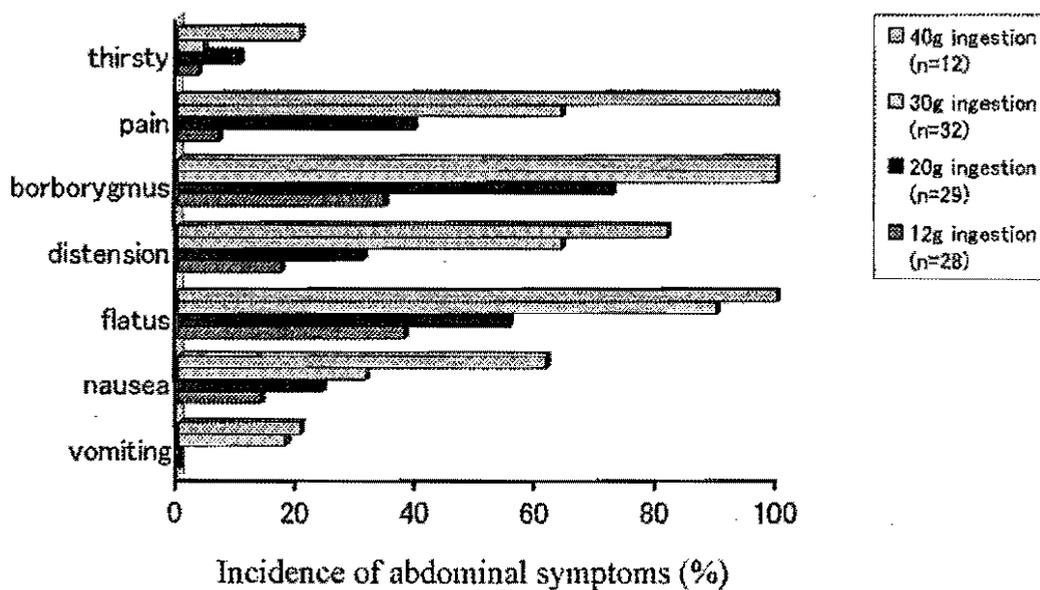


Fig7. Abdominal symptoms caused with the oral ingestion of lactitol

Table5 Comparison with the dose caused diarrhea between lactose alone and mixture of lactose and milk

IDNo	Lactose alone (g)				Mixture (g of lactose), Lactose+Milk			
	30	40	50	60	21+9 30	31+9 40	32+18 50	42+18 60
2	-	-	x	●	x	x	x	x
3	-	x	x	●	-	-	x	x
5	x	x	●		-	x	●	
7	x	x	x	x	-	-	x	x
9	x	●			x	x	x	-
10	-	x	x	●	x	x	●	
11	-	-	-	x	x	x	x	●
14	-	x	x	●	x	x	●	
16	x	x	●		●			
17	-	x	●		x	x	●	
19	-	-	x	●	x	x	●	
20	x	x	x	x	x	x	x	●
22	x	●			x	x	-	-
23	x	●			x	●		

n=14, -: no experience, x: no diarrhea, ●: diarrhea

4) 同一量の乳糖単独摂取と乳糖高含有牛乳からの摂取による便性状への影響

牛乳摂取によって生じる下痢は、消化されない乳糖によって引き起こされると考えられている。しかしながら、乳糖の最大無作用量は乳糖単独摂取と複合物が存在する牛乳の乳糖では異なることが考えられる。そこで、乳糖単独摂取で下痢を誘発した被験者へ乳糖が同量になるように調製して牛乳と一緒に摂取させ、便性状ならびに腹部症状に及ぼす影響を観察した。さらに、摂取順序を逆にして、牛乳と一緒に乳糖粉末指定量を摂取させて下痢をした被験者へ同量の乳糖を単独摂取させ、同様に観察した。本実験には被験者14名が参画した。

粉末乳糖と牛乳の混合摂取においては、日本食品標準成分表(8)にもとづいて、普通牛乳100gには乳糖が4.5g含有するとして計算した。乳糖30gを摂取させる場合は、粉末乳糖21gと牛乳1パック(200ml, 乳糖9g)を摂取させ、粉末乳糖30g単独摂取と比較した。乳糖40g摂取では粉末乳糖31gと牛乳1パック(200ml, 乳糖9g)、乳糖50g摂取では粉末乳糖32gと牛乳2パック(400ml, 乳糖18g)、乳糖60g摂取では粉末乳糖42gと牛乳2パック(400ml, 乳糖18g)をそれぞれ組み合わせて摂取させた。

下痢を誘発する乳糖摂取量が、粉末乳糖単独摂取の方が牛乳と乳糖の組み合わせ摂取よりも下痢の誘発が強かったのは14名のうち6名で、逆に牛乳と乳糖の組み合わせ摂取の方が粉末乳糖単独摂取よりも強かった者は4名で、両者に差異が見られなかった者は3名であった。なお、14名のうち1名は本実験における乳糖換算最大摂取量60gで、いずれの摂取形態においても下痢を生じなかった。これらの結果は、牛乳で摂取した乳糖の方が乳糖単独摂取よりも下痢を誘発しやすい傾向にあることを示しているが、同時に個人によって感受性が異なることを示している。すなわち、牛乳摂取による下痢誘発は乳糖に依存していることは確かであるが、乳糖だけではなく乳糖と他の牛乳成分との複合的な作用にも影響されることを示していると思われる。

2. 乳糖、ラクチオールならびにブドウ糖負荷試験

乳糖を摂取した時、これが消化されなければ血糖値は上昇せず、インスリン分泌は刺激されない。消化されない乳糖は大腸に移行して腸内細菌によって発酵を受け代謝されることが考えられる。この

時、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸のほか、炭酸ガス、水素ガス、メタンガスなどに代謝され、一部は菌体にも取り込まれる (9)。この発酵によって生成される水素ガスは呼気に排出される。従って、試験物質摂取後、経時的に血液ならびに呼気を採取して血糖ならびに水素ガス排出量を測定すればその試験物質の消化性ならびに発酵性を推定することができる。

本研究の目的は、乳糖摂取後経時的に採血および呼気採取を行って血糖および呼気水素ガス排出量の経時的变化を観察することによって乳糖の消化性ならびに発酵性を明らかにし、ブドウ糖ならびに難消化性のラクチトールのそれと比較・検討することである。

(1) 乳糖、ラクチトールならびにブドウ糖負荷時の血糖値の変化

乳糖はガラクトース1分子とブドウ糖1分子から成るので、乳糖がラクターゼ作用によって消化されると乳糖の半分量のブドウ糖が生じることになる。遊離したガラクトースからの糖新生も考えられるが、この血糖への影響は乳糖の消化性による方が強いことが考えられるので、本実験では消化によって遊離するブドウ糖のみを考慮して行った。一方、乳糖摂取時の血糖値の変化をより顕著に反映させるためには、乳糖摂取量をできるだけ多くすることが必要である。このため、乳糖ならびにラクチトール最大無作用量実験において30g摂取で下痢を生じない被験者10名を選んで、本糖負荷試験の被験者とした。

ブドウ糖15g摂取によって血糖は予測通り摂取後30分後にピークに達し、空腹時との差異は約25 mg/100mlであった。この血糖値は60分後には摂取前のレベルに戻った (図8)。ブドウ糖負荷時の血糖値が摂取60分後で、すでに空腹時レベルに戻り、通常のブドウ糖負荷試験の血糖曲線とは異なったプロファイルを示した。これはブドウ糖摂取量が15gと少ないために速やかに吸収され、腸管内から

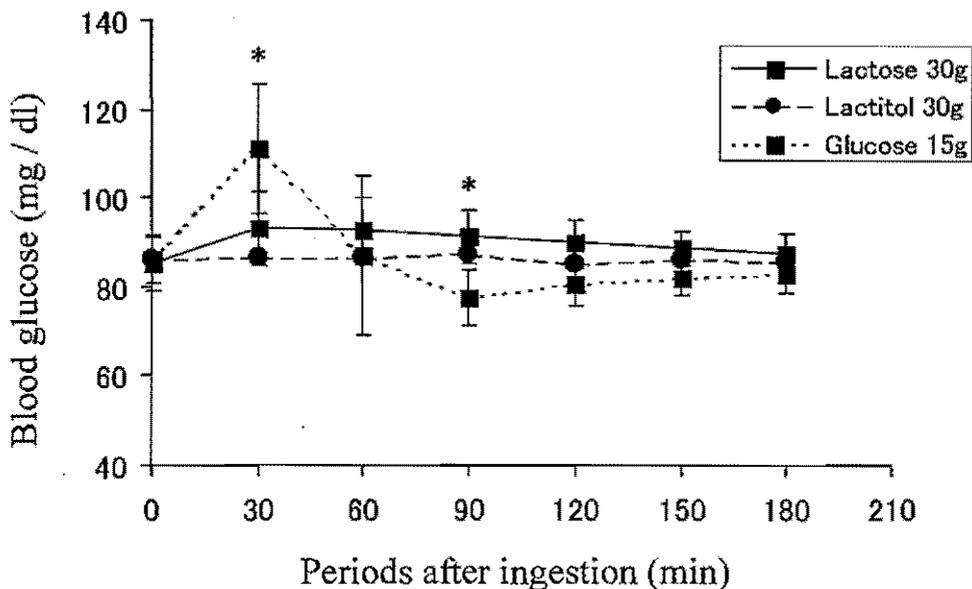


Fig8. Difference from increasing in blood glucose among lactose, lactitol and glucose
 *;There was a significant difference from blood glucose of lactose and lactitol versus glucose, at 30 min, orally ingested in normal female, at $p < 0.05$, respectively.

ブドウ糖が消失してしまったためと考えられる。

一方、乳糖30g摂取では、血糖値は摂取後30分後に最大値を示したが、その上昇値は空腹時のわずか8 mg/100mlに過ぎず、血糖曲線もブドウ糖15g単独摂取のそれとは異なっていた(図8)。僅かに上昇した血糖値は、摂取60分後においてもほぼ同じ血糖値を維持し、その後、徐々に低下し、150分後まで持続した。これに対し、消化酵素で消化されないラクチオール30g摂取では血糖値は全く上昇しなかった(図8)。

乳糖はラクターゼによって消化されるので、乳糖負荷時の血糖はもっと高くなるものと予測していた。しかしながら、図8に示すように血糖上昇はごく僅かで、持続することが観察された。これは、ラクターゼ活性が非常に低く、乳糖の消化がゆっくり進行することを裏付けているように思われる。日本人のラクターゼ活性は欧米人に比べて低いといわれてきたが、これほど活性が低いとは予想しなかった。

(2) 乳糖、ラクチオールならびにブドウ糖負荷時の血清インスリン濃度の変化

ブドウ糖15g 摂取によって血清インスリン濃度は、血糖値の変化に対応して30分後にピークに達し、60分後にはほぼ摂取前のレベルに戻り、その後は一定の値を維持した(図9)。ブドウ糖負荷による血清インスリン濃度の変化は予則通りであった。これに対し、乳糖30g摂取では、血清インスリン濃度は血糖値の変化と多少異なった挙動を示したが、インスリン濃度は低く有意差が見られるような変化ではなかった(図9)。血糖値の変化に比べて、血清インスリン濃度の変化は大きいように見えるが、この違いは乳糖がゆっくり消化されるためにインスリンの過剰分泌が生じなかったためかも知れない。

ラクチオール摂取では血糖値が全く変化しないので、当然のことながら血清インスリン濃度は変化しなかった(図9)。

(3) 乳糖、ラクチオールならびにブドウ糖負荷時の呼気水素ガス排出の変化

呼気水素ガスは糖質が大腸で発酵を受けなければ産生されない。ブドウ糖は小腸で吸収されてしまって大腸に到達しないので、呼気に水素ガスは検出されない。乳糖が消化されなければ、大腸に到達して腸内細菌のエサになって発酵分解を受け、水素ガスを排出するが、消化されれば呼気水素ガスは排出されない。結果として、乳糖の消化性が呼気水素ガス排出に反映するので、呼気水素ガス排出動態は血糖値の変化と逆の関係になると考えられる。

図10は、乳糖、ブドウ糖ならびにラクチオールを摂取させたときの呼気への水素ガス排出量を経時的に測定したものである。予測したように、ブドウ糖15g摂取では水素ガス排出量は摂取6時間後まで空腹時のレベル(ほとんどゼロ)を維持し、変化は観察されなかった。これに対し、乳糖30g摂取では60分後ごろから水素ガス排出量が増加しはじめ、4時間ごろにピークに達し、その後6時間ごろまで徐々に減少した。ラクチオール摂取では、呼気水素ガスは摂取60分後から急増し始め、4時間後にはピークに達し、その後4時間半後まで持続し、6時間後まで徐々に減少した。AUC (Areas under the curve) によって算出した試験物質摂取後6時間における呼気水素ガス累積排出量は、ラクチオールの方が乳糖に比べて明らかに多く、有意差が認められた ($p < 0.05$)。

乳糖摂取時の呼気水素ガス排出量がラクチオール摂取時に類似し、ブドウ糖摂取時とは明らかに異

なることから、乳糖は消化酵素でほとんど消化されず、むしろ腸内細菌によって活発に利用されるように思われる。このことは、乳糖摂取時に血糖値がほとんど上昇しないことから裏付けられる。したがって、乳糖は難消化性のフラクトオリゴ糖やガラクトオリゴ糖などと同様に、腸内環境を改善するプレバイオティクスとしての機能を持っているものと思われる。

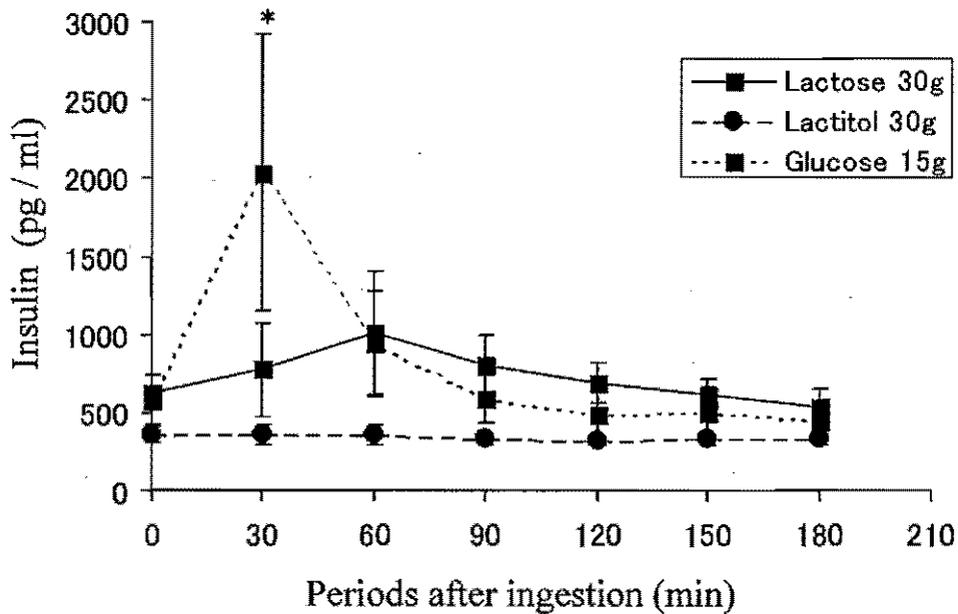


Fig9. Difference from increasing in serum insulin among lactose, lactitol and glucose
 *;There was a significant difference from serum insulin of lactose and glucose, at 30 min, orally ingested in normal female, at $p < 0.05$, respectively.

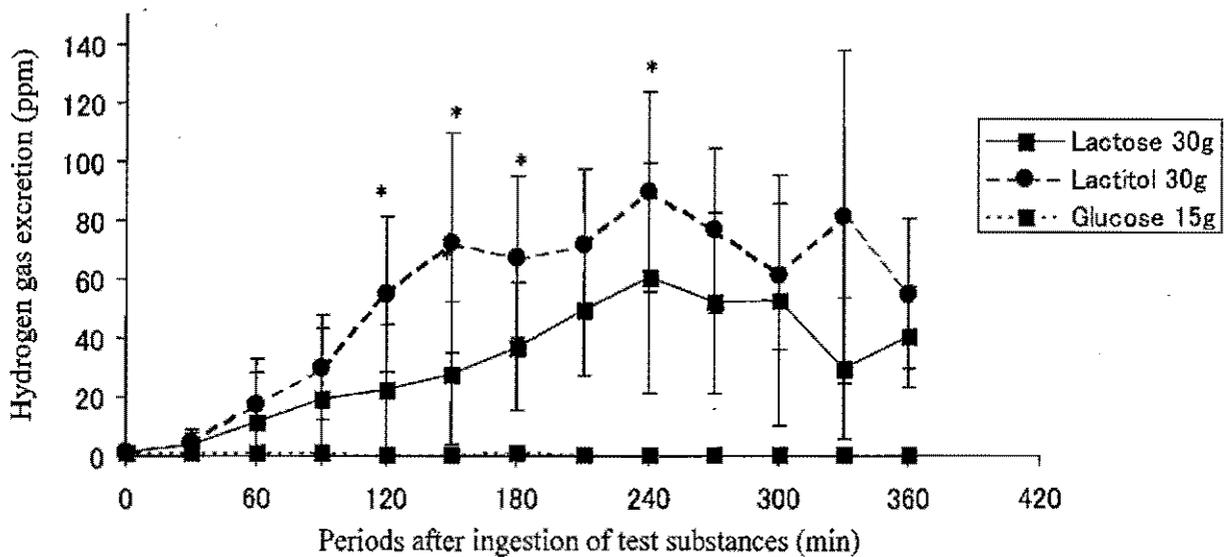


Fig10. Comparison with breath hydrogen excretion by oral ingestion of lactose, lactitol and glucose
 *;There was a significant difference from hydrogen excretion between lactose and lactitol, at 120,150,180and 240 min, orally ingested in normal female, at $p < 0.05$, respectively.

IV. 考 察

今回の実験において、乳糖ならびにラクチトールの一過性下痢に対する最大無作用量（許容量）が明らかになった。乳糖の最大無作用量は体重kgあたり1回0.71g、ラクチトールは体重kgあたり0.36g（以後g/kgで示す）で、乳糖の最大無作用量はラクチトールのその約2倍であった。難消化性糖質摂取量が同一の場合、浸透圧は単糖など分子量の小さい方が高くなり、オリゴ糖では重合度が高いので浸透圧は低くなるが、糖質の構造や物性によって必ずしもこれに当てはまらないこともある。乳糖とラクチトールはいずれも二糖なので同一量が大腸に到達すれば同レベルの浸透圧を示すものと考えられる。

ラクチトールの最大無作用量は他の二糖アルコールであるマルチトール0.3g/kg（10, 11）、パラチニット0.28g/kg（12）、難消化性二糖のラクチュロース0.26g/kg（5）4'ガラクトオリゴ糖0.28/kg（13）に比べるとやや多いが、難消化性のセロビオース0.36g/kg（14）、フラクトオゴ糖0.4g/kg（15）または0.34g/kg（11）と同程度である。難消化性の二糖およびオリゴ糖の最大無作用量が0.26～0.4g/kgの範囲にあることを考えると、今回の実験で得られたラクチトールの最大無作用量0.36g/kgは妥当な結果ではないかと考える。

乳糖の最大無作用量は、予想されたように、同じ二糖であるラクチトールの最大無作用量に比べて約2倍も大きかった。その要因の一つとして、ラクチトールが消化されないのに対して乳糖は摂取した一部がラクターゼによって消化され、大腸に到達する量が少なくなることが考えられる。もう一つの要因は、腸内細菌による乳糖の資化性である。すなわち、腸内細菌による乳糖に対する資化性が高いと、大腸に移行してきた乳糖が速やかに発酵分解を受けるために、大腸内浸透圧の上昇が抑制され、下痢誘発性は抑制される。一過性下痢に対する乳糖の最大無作用量は、これらの要因によって影響を受けた結果と考える。

ラクターゼ活性の低い人が牛乳を飲むと下痢を生じやすいことは古くから知られている。この下痢は牛乳に含まれる乳糖が消化されずに大腸に移行することによって誘発されると考えられてきたが、乳糖摂取による下痢誘発が腸内細菌による乳糖の分解性に影響されるという視点からの考えはあまり配慮されなかった。最大無作用量に腸内細菌による影響がないと仮定すると、人におけるラクターゼによる乳糖消化能は本実験で得られた乳糖とラクチトールの最大無作用量から以下のように推定することができる。

乳糖はラクターゼによってある程度消化されるが、ラクチトールは消化酵素によつてほとんど消化されない（16）、同じ二糖類であるラクチトールと乳糖の最大無作用量の差異はその消化性によると考えることができる。すなわち、体重50kgの女子大学生では、ラクチトールの最大無作用量は18gで、乳糖のそれは35gである。いずれも二糖であるので浸透圧は同一と仮定すると、両者の差17g（35-18=17）が消化吸収された乳糖量と考えることができる。もちろん、腸内細菌による資化性はラクチトールと乳糖で異なることが考えられるが、ラクターゼ活性が低い人でも乳糖18g程度は消化す

る能力を持っていることになる。

ところが、乳糖30gまたはラクチトール30gを被験者に摂取させて、血糖ならびに呼気水素ガス排出を観察すると、ラクチトール摂取による血糖値の上昇が見られないのは当然のこととしても、乳糖摂取によって血糖上昇がきわめて低かったのは予想外であった。仮に、摂取した乳糖30gのうち18gがラクターゼによって消化されるとすれば、ブドウ糖9g相当が生じることになり、これによる血糖上昇はブドウ糖15g負荷の程度まで到達しないとしても、今回得られた結果よりもっと高くなるものと思われる。乳糖摂取による血糖上昇が非常に低かったのは、今回実験に参加した被験者のラクターゼによる消化がきわめて少ないことを示唆している。このことは、乳糖摂取による呼気水素ガス排出量がラクチトール摂取のそれとかなり近いことから支持される。

今回の実験では、部分消化性の乳糖、非消化性のラクチトール、易吸収性のブドウ糖を摂取させて、血糖値の変化と呼気水素ガス排出量の変化を並行して測定・観察した。血糖値が上昇するような糖質は呼気水素ガス排出量が少なく、呼気水素ガス排出量が多いような糖質は血糖上昇を起こさない。したがって、乳糖摂取によって血糖が上昇せず、呼気水素ガスの顕著な排出が観察されたことは、乳糖の生体利用が消化吸収よりも発酵吸収によつて行われていることを強く示唆している。乳糖の最大無作用量が0.71g/kgと他の難消化性糖質のそれよりも高かったのは、ラクターゼの消化性も関与しているが、乳糖に対する腸内細菌の資化性が他の難消化性糖質よりも高いことにも関係しているものと考えられる。難消化性糖質含有飼料をラットへ与えると下痢を生じるが、そのまま飼料を与えていると1〜3週間で下痢は止まり、便は正常化する(17, 18)。ヒトにおいても、その糖質を繰り返し摂取していると、馴れによって下痢やお腹のゴロゴロはしなくなる(19)。これは、難消化性糖質を特異的に摂取する腸内細菌が増殖するためと考えられる。日常生活において、私たちは牛乳および乳製品を食べる機会が多く、結果的に乳糖を多食べている。このため、乳糖を容易に資化する腸内細菌が増殖し、効率よく分解する腸内環境ができ上がっているのかも知れない。

今回の実験において、乳糖の最大無作用量は0.71g/kg体重であることが明らかになった。これは体重50kgの女性であれば一回に乳糖35gまで摂取しても下痢は誘発されないことを意味している。牛乳100mlには乳糖4.5gが含まれるので(8)、乳糖35gを牛乳に換算すると約780mlに相当する。すなわち、牛乳に含まれる他の成分が下痢誘発に関与しないとすれば、1回に牛乳3.5本(200ml入り換算)摂取しても下痢を誘発しない計算になる。この摂取レベルは、一般にいわれる牛乳摂取による下痢を説明できない。乳糖不耐症の牛乳摂取による下痢は、牛乳1本(200ml)程度の摂取で生じることが多いので、下痢誘発要因は乳糖だけではなく、牛乳に含まれる乳糖以外の成分や飲み方なども関係していることが考えられる。事実、摂取する乳糖量を同一にして、乳糖粉末単独摂取と牛乳の乳糖を調製して摂取させたところ、乳糖粉末単独摂取の方が牛乳と乳糖の組み合わせ摂取よりも下痢を誘発しにくい傾向を示した。これは牛乳に含まれる乳糖以外の成分が下痢に対して何らかの影響をもたらしていることを示唆している。しかし、被験者の中には両者に差がない者や乳糖粉末単独摂取の方が下痢を誘発しやすい者がおり、個人差の大きいことも確かである。

一過性下痢に対する最大無作用量は個人差が非常に大きい。例えば、今回の実験において、乳糖40gの1回摂取で下痢を生じる被験者がいる一方で、60g摂取しても下痢を生じない被験者がいた。これは被験者によって腸内細菌叢や消化管粘膜の難消化性糖質に対する感受性などが異なるためではないかと考える。従って、同一個人であってもその時の身体状況によって腸内細菌叢が変化するので(20)、最大無作用量も個人内変動があると考えられる。このため、このような実験においては、被験者数をある程度多くする必要がある。今回の実験で得られた最大無作用量は健康な青年期(20歳前後)の女性に対するもので、摂取量がこの範囲内であれば、下痢の心配はないという目安量である。例えば、体重50kgの女性であれば、乳糖は1回35g、ラクチトールでは18gまでは許容される計算になる。

最大無作用量は性差、年齢などによっても異なることが考えられる。報告されている難消化性糖質の最大無作用量を見ると、男性より女性の方が下痢に対する耐性がやや強い(4, 10)。しかし、体重は男性の方が重いので1回の摂取量では同程度とみなしてよいのではないかと考える。一方、高齢者や幼児などでは、腸内細菌叢や消化管粘膜の難消化性糖質に対する感受性などが成人と異なると考えられるので、最大無作用量に違いがあるかも知れない。成人女性より多いか少ないかを判断する要因は現在のところ持ち合わせていない。しかしながら、乳児では乳糖を分解するラクターゼ活性が高いため(2)、体重kgあたりの最大無作用量は成人女性や高齢者よりも高いことが考えられる。

V. 要約

被験者49名を用いて、乳糖の一過性下痢に対する最大無作用量を測定した。対照として非消化性二糖アルコールのラクチトールを用いた。さらに、ヒトにおける乳糖の消化性および腸内細菌による発酵分解性を明らかにするために、乳糖、ラクチトール、ブドウ糖負荷試験を行い、血糖ならびに呼吸水素ガス排出への影響を観察した。

その結果、乳糖の最大無作用量は体重1kgあたり0.71g、ラクチトールのそれは体重1kgあたり0.36gで、乳糖の最大無作用量は他の難消化性糖質に比べて著しく高かった。また、乳糖30g負荷試験では、血糖はほとんど上昇せず、呼吸水素ガス排出はラクチトールよりもやや低い程度で、きわめて発酵分解が活発であった。

以上の結果から、摂取した乳糖はラクターゼで消化されるよりも、腸内細菌によって発酵分解を受けて利用される比率が高いものと考えられる。

VI. 引用文献

- 1) Walker-Smith J.A.: Lactose intolerance. In Diarrhea Disease (eds. Gracey M., Walker-Smith J.A.), Nestle Nutrition Workshop Series, 38:171-187(1997).
- 2) Nudell D.M., Santiago N.A., Jia-Shi Z., Cohen M.L., Majuk Z., Gray G.M.; Intestinal

- lactase:maturational expression of mRNA over enzyme protein. *Am. J. Physiol.*, 265:G1108-G1115(1993).
- 3) Samulitis-dos, Santos B.K, Goda T., Koldovsky O.: Dietary-induced increases of disaccharidase activities in rat jejunum. *Br.J.Nutr.*,67:267-278(1992).
 - 4) Oku T., Okazaki M.: Laxative threshold of sugar alcohol erythritol in human subjects. *Nutr.Res.*,16:577-589(1996).
 - 5) Oku T., Okazaki M.; Transitory laxative threshold of trehalose and lactulose in healthy female subjects. *J.Nutr.Sci.Vitaminol.*,44:787-798(1998).
 - 6) Kunst A., Draegar B., Ziegehorn J.: Colorimetric methods with glucose oxidase and peroxidase. In *Methods of Enzymatic Analysis*,3rd eds. Vol.VI(ed.Berbmeryer P.) p.178-185, Weinheim, Verlag Chemie(1984).
 - 7) Liversey J.H., Hodgkinson S.C., Roud H.R., Donald R.A.: Effect of time, temperature and freezing on the stability of immunoreactive LH, FSH, TSH, growth hormone, prolactin and insulin in plasma. *Clin.Biochem.*, 13:151-155(1980).
 - 8) 科学技術庁資源調査会編；五訂日本食品標準成分表、大蔵省印刷局(2001).
 - 9) McNeil N.T.: The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am.J.Clin.Nutr.*, 114:1574-1581(1984).
 - 10) Koizumi N., Fujii M., Ninomiya R., Inoue Y., Kagawa T., Tsukamoto T.; Studies on transitory laxative effects of sorbitol and maltitol. Estimation of 50% effective dose and maximum non-effective dose. *Chemosphere*,12:45-53(1983).
 - 11) 奥恒行：一過性下痢に対するマルチトールおよびフラクトオリゴ糖の組み合わせ摂取の影響。厚生科学研究「新開発食品素材健康影響評価研究」班研究報告書（平成4-6年度）、班長五島一郎、120-130.
 - 12) 三井製糖（株）：パラチニットの最大無作用量；特定保健用食品申請書類；1994年.
 - 13) 三国克彦、藤田孝輝、榊原恵美子、桑原宣洋、尾形正裕；4'-G-Galactosylsucrose（ラクトスクロース）摂取と胃腸症状との関係—最大無作用量に関する—考察—澱粉化学，40:15-19(1993).
 - 14) Nakamura S., Ichinose M., Oku T.: Cellobiose tolerance test and breath hydrogen excretion in female subjects. Abstract of 2nd IUPAC-International Symp. on sweeteners, p.141. Nov.13-17,2001, Hiroshima.
 - 15) 秦俊哉、中島久美子：ネオシュガー摂取と胃腸症状との関係—最大無作用量に関する観察—。第2回ネオシュガー研究会報告、p.9-19(1984).
 - 16) Oku T.; Comparison of digestibility and its mechanism of several oligosaccharides and sugar alcohols. Proceeding of IUFoST'96 Regional Symp. On Non-nutritive Health Factors for Future Foods. p.518-521(1997).

- 17) Tokunaga T., Oku T., Hosoya N.; Influence of chronic intake of new sweetener fructooligosaccharide(Neosugar) on growth and gastrointestinal tract of rat. J.Nutr.Sci.Vitaminol.,32:111-121(1986).
- 18) 井上陽一、森内幸子、細谷憲政；白ネズミの成長に対するマルチトール投与の影響、栄養と食糧、23:625-629(1970).
- 19) 奥 恒行；糖質の機能性と代謝、食品新素材フォーラムNo.5,13-26(1996).
- 20) 光岡知足；ビフィズス菌の分類、ビフィズス菌の研究（光岡知足編）、p.23-39, 学会誌刊行センター(1994).