



## 牛乳乳製品の摂取とCOVID-19による重症化リスクとの関連

2019年に発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、世界的流行（パンデミック）をもたらし、多くの感染者と死亡者を出しましたが、2023年5月には感染症5類に移行するなど、ようやくコロナ禍以前のような落ち着きを見せています。しかし、依然として、この感染症の予防と重症化の低減は喫緊の課題です。こうした中、牛乳乳製品の摂取とCOVID-19による重症化（入院）リスクの関係について調査した論文がCLINICAL NUTRITION RESEARCH誌に掲載されました<sup>1)</sup>。この研究によると、「牛乳乳製品の摂取が、COVID-19による入院リスクを低下させ、さらに重症度の低減にも関連していることが示された」としています。

### COVID-19の感染と重症化予防

2019年12月、中国武漢市で新型ウィルスによる呼吸器疾患が確認されました。新しいウィルスは略称を重症急性呼吸器症候群コロナウィルス2（SARS-CoV-2）と名付けられ、病名は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と命名されました。COVID-19は主に呼吸器症状をもたらし、発熱、咳、倦怠感、呼吸困難、胃腸不快感、吐き気、嘔吐、無嗅覚、筋肉痛が発症時の最も一般的な症状です。予防策は、人と距離をとり、マスクを着用し、ワクチンを接種することでした。しかし、ワクチンが不足し、世界の隅々にまで行き渡らない場合にはワクチン以外の治療法や予防戦略が必要となります。そこで重要となってくるのが、医薬品などの薬理学に頼らない方法の一つとして、生活習慣と食生活の改善があげられます。

他方、慢性疾患を抱える患者は、COVID-19の症状がより重症化しやすい傾向にあります。高血圧、過体重および肥満、血糖障害、脂質異常症などの危険因子がある場合は、重症化や予後不良をもたらす可能性があります。こうした基礎疾患を改善しておくことも、COVID-19の重症化を防ぐうえで重要な対策となります。

### 感染症予防における栄養の重要性

栄養は、免疫と炎症の両方に関与するため、COVID-19の予防や治療する上で大変重要な役割を果たします。特に微量栄養素のビタミンA、C、D、亜鉛、セレンは、免疫系の調節に不可欠であり、牛乳乳製品はこれらの微量栄養素の豊富な供給源の一つです（注：牛乳に含まれるビタミンDは微量ですが、欧米の牛乳にはビタミンDが強化されたものが販売されています）。牛乳乳製品に含まれる亜鉛とセレンには、炎症、酸化ストレス、フリーラジカルによる生体へのダメージを防ぐ働きが知られています。また、牛乳乳製品のビタミンB<sub>6</sub>とB<sub>12</sub>は、亜鉛やセレンとともにT細胞とB細胞の分化と増殖を促進することによって、自然免疫応答（好中球やマクロファージなどの細胞が働き異物を排除）と適応免疫応答（T細胞やB細胞の働きで異物を特異的に排除）を活性化させます。

腸の内壁や呼吸器などの物理的バリアの構造や機能を完全な状態に保つためには、これらの微量栄養素が重要であることも証明されています。発酵乳の摂取はCOVID-19による死亡リスクの低下とも関連しており、これは発酵乳の抗酸化作用のみならず、乳由来のペプチド（ラクトリペプチドなど）が血圧上昇作用のあるアンジオテンシン変換酵素を阻害することによって、血圧上昇を

抑えることに起因しているとも考えられています。

このように牛乳乳製品には多くの利点があるにもかかわらず、牛乳乳製品の摂取と COVID-19 の関係に取り組んだ研究は、これまでほとんど行われていませんでした。そこで、本研究において、牛乳乳製品の摂取と COVID-19 の入院(重症化)リスクとの関連が検討されました。

## イランの病院を受診した 141 人の COVID-19 患者を対象に調査

本研究では、イランのテヘランにある Emam Khomeini 病院から単純連続サンプル法(注: 選択基準を満たす被験者を必要な人数に達するまでランダムに集める手法)によって集めた合計 141 人の COVID-19 患者を調査対象としました。そのうち 53 人が入院患者で、88 人が外来患者でした。診断は、鼻咽頭ぬぐい液の SARS-CoV-2 RT-PCR 法(逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法)検査と胸部 CT 検査の結果に基づいて行いました。

本研究で対象とした入院患者は、一般病棟に入院しており、挿管を伴う侵襲的な呼吸補助(口や鼻から、あるいは気道を切開して直接チューブを挿入すること)を必要とせず、抗生剤投与と酸素吸入の治療を受けている患者です。入院の必要がなく、自宅療養が可能な患者は外来患者としました。非侵襲的換気マスクを装着した入院患者は調査対象に含め、重症群に分類しました。集中治療室(ICU)に入院している患者や挿管を伴う侵襲的な呼吸補助が必要な患者は調査対象から除外しました。

## 被験者の過去 1 年間の食事摂取状況を調査

被験者の食事データは、147 項目の食品について、その摂取頻度と量を尋ねる半定量的食物摂取頻度調査票によって収集しました。訓練を受けた栄養士が過去 1 年間にわたる食品摂取状況を日/週/月単位で聴き取りました。食品は、果物、野菜、穀類、肉類、乳製品(低脂肪および全脂肪)の 5 群に分類しました。低脂肪乳製品は、低脂肪牛乳、通常のチーズ(注: クリームを増量していないチーズ)、ドゥーグ(イランの伝統的低脂肪発酵乳飲料)の合計で計算し、全脂肪乳製品は、全脂肪牛乳、ココ

アミルク、濃厚ヨーグルト、全脂肪ヨーグルト、カシク(中東の伝統的な発酵乳製品)、アイスクリームの合計で算出しました。食品群の摂取量絶対値は 1 日あたりの摂取回数で計算しました。

## 乳製品の摂取量によって 3 分位に分けて解析

臨床パラメータとして体格指数(BMI)を測定し、生化学的パラメータとしては、白血球(WBC)、好中球 - リンパ球比(NLR)、インターロイキン -6 (IL-6)、C 反応性タンパク(CRP)を測定しました。データの解析には統計解析ソフト Statistical Package for Social Sciences(バージョン 20.0 ; SPSS Inc. Chicago, IL, USA)を用い、 $p < 0.05$  を統計的に有意とみなしました。乳製品摂取量が低い被験者から高い被験者まで人数で 3 等分した各三分位ごとに、対応する各被験者の基本的特徴を線形回帰分析を用いて比較し、ロジスティック回帰により COVID-19 入院リスクのオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を評価しました。本研究では、乳製品摂取量の最も少ない第 1 三分位を基準としました。乳製品の摂取量と COVID-19 による入院リスクとの関係は、交絡因子で調整しないモデルおよび性別、年齢、BMI、1 日のエネルギー摂取量を含む潜在的交絡因子を調整した多変量調整モデルで評価しました。

## 牛乳、ヨーグルト、低脂肪ヨーグルトの摂取が入院リスクの低下と関連

本研究には、男性 75 人、女性 66 人が参加し、入院患者の平均年齢は  $50.17 \pm 15.45$  歳、外来患者の平均年齢は  $43.91 \pm 15.77$  歳でした。外来患者は入院患者より有意に若く( $p=0.024$ )、BMI と性別には 2 群間で統計的に有意差はありませんでした。

食事摂取量や生化学的パラメータを含む被験者の基本的特徴については、入院患者のエネルギー摂取量は外来患者より低く、その差は約  $400\text{kcal}/\text{日}$  でした。生化学的パラメータに関しては、2 群間に有意差はありませんでした。外来患者は入院患者に比べて野菜と牛乳乳製品の摂取量が有意に多くなりましたが、他の食品群では有意な差は認められませんでした。

牛乳とヨーグルトの摂取量については、摂取量が多いほど入院リスクが低く(p trend はそれぞれ 0.014、0.050)、摂取量が最も多い第 3 三分位群の患者は最も少ない第 1 三分位群の患者に比べ牛乳で約 65%、ヨーグルトで約 12%入院リスクが低くなりました。その他の乳製品について、低脂肪乳とアイスクリームに有意差は見られませんでした。低脂肪ヨーグルトの摂取量は、COVID-19 による入院リスクの低下と有意な関連がありました(表 1)。

交絡因子を調整した解析では、牛乳乳製品の摂取量が多いほど入院リスクが低く(p trend = 0.023 ; 年齢、性別に加えて BMI とエネルギー摂取量で調整した場合)、最も多い群の入院リスクは、最も少ない群の入院リスクよりも 31%低くなりました(オッズ比 0.69 ; 95%信頼区間 0.37-1.25)。

### 牛乳乳製品に含まれる栄養素や腸内細菌叢を介した効果の可能性

本研究では、牛乳乳製品の摂取量と COVID-19 の入院リスクとの関連について調べました。その結果、入院群では外来群に比べて乳製品の摂取量が少なく、牛乳、ヨーグルト、低脂肪ヨーグルトを含む乳製品の摂取量が多いほど、入院リスクが低いという有意な関連が明らかとなりました。

これまで、乳製品の摂取量と COVID-19 重症化リスクとの関係は検討されておらず、わずかに乳製品の摂取量と COVID-19 感染リスクとの関係について研究が行われていただけでした<sup>2)</sup>。食品群(乳製品を含む)と COVID-19 感染リスクとの関連については、数件の調査が行われています。Cobre らは COVID-19 感染後の回復に及ぼす食品と栄養素の影響に焦点を当て、牛乳を含む動物性たんぱく質は COVID-19 に対して保護効果を

持つ可能性があることを報告しており、本研究の結果と一致しています<sup>3)</sup>。逆に、158 ケ国における食事因子と死亡率および COVID-19 感染率との関係を調べた研究では、牛乳の摂取量が多いほど感染率が上がるということが報告されています<sup>4)</sup>。

牛乳乳製品が本研究のような関連を示した要因について、論文の著者は以下のような考察を述べています。

「身体が最適に機能するためには、十分なマクロ栄養素とミクロ栄養素が必要です。健康的でバランスのとれた食生活はウイルス感染に対する免疫系を活性化して、感染症の疾病負担を軽減します。牛乳乳製品には多種多様な栄養素が含まれ、ウイルス感染に対して防御効果を発揮する可能性があります。また、免疫における腸内細菌叢の役割も解明されてきています。プロバイオティクスが疾患の重症度を軽減し、呼吸器感染症の予防にも効果的であることが実証されています。そのため、ヨーグルトに含まれるプロバイオティクスはウイルスに対する免疫システムを調節する役割を果たしている可能性があります。本研究の結果から、ヨーグルト、特に低脂肪ヨーグルトの摂取は、COVID-19 による入院リスクの低減と関連することが明らかになりました。これと同様に、Mohseni らによる症例対照研究<sup>5)</sup>においても、身体活動で調整するとヨーグルトの摂取量は COVID-19 の発症率減少と有意に関連し、ヨーグルトに含まれるプロバイオティクスに起因していることが示唆されています。本研究では牛乳が COVID-19 による入院リスクを減少させる可能性が示されました。牛乳乳製品と COVID-19 感染リスクとの関連を調査した Darand らの報告とも矛盾しない結果です<sup>2)</sup>。牛乳乳製品に備わる抗炎症作用、抗酸化作用、免疫力増強作用が COVID-19 感染リスクを低減させることが示唆されます。」

表 1 乳製品摂取量と COVID-19 感染に伴う入院リスクの関係(オッズ比 :95%信頼区間)

特性	区分 1	区分 2	区分 3	p trend 値
牛乳	1.00	0.29(0.11-0.72)	0.35(0.13-0.95)	0.014
低脂肪乳	1.00	1.11(0.51-2.39)	0.51(0.19-1.33)	0.141
ヨーグルト	1.00	0.53(0.19-1.27)	0.88(0.22-1.58)	0.050
低脂肪ヨーグルト	1.00	0.57(0.16-1.14)	0.32(0.11-0.94)	0.039
アイスクリーム	1.00	1.00(0.99-1.01)	0.73(0.27-1.47)	0.152

乳製品摂取量 : 区分1<区分2<区分3

Clin Nutr Res 2023;12(4):283-292を参考に作成

本研究によって、牛乳乳製品の摂取が COVID-19 による入院リスクの低下と関連していることが示されました。ただ、横断研究として設計されているため、乳製品の摂取量と重症化との因果関係までは検証できていません。また、すべての潜在的交絡因子を調整できたわけではありません。

牛乳乳製品の摂取と COVID-19 との関連については、今後、大規模なコホート研究や介入研究によって明らかになっていくことが期待されます。

(堂迫 俊一)

参考文献)

- 1) Abbas-Hashemi SA, Yari Z, Soltanieh S, Salavatizadeh M, Karimi S, Ardestani SK, Slehi M, Jahromi SR, Ghazanfari T, Hekmatdoost A. Relationship between dairy intake and hospitalization risk and disease severity in patients with COVID-19. *Clin Nutr Res* 2023;12(4):283-292.
- 2) Darand M, Hassanizadeh S, Marzban A, Mirzaei M, Hosseinzadeh M. The association between dairy products and the risk of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* 2022;76:1583-9.
- 3) Cobre AF, Surek M, Vilhena RO, Böger B, Fachi MM, Momade DR, Tonin FS, Sarti FM, Pontarolo R. Influence of foods and nutrients on COVID-19 recovery: a multivariate analysis of data from 170 countries using a generalized linear model. *Clin Nutr* 2022;41:3077-84.
- 4) Abdulah DM, Hassan AB. Relation of dietary factors with infection and mortality rates of COVID-19 across the world. *J Nutr Health Aging* 2020;24:1011-8.
- 5) Mohseni H, Amini S, Abiri B, Kalantar M, Kaydani M, Barati B, Pirabbasi E, Bahrami F. Are history of dietary intake and food habits of patients with clinical symptoms of COVID 19 different from healthy controls? A case-control study. *Clin Nutr ESPEN* 2021;42:280-5.

---

## 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といたします。