

大豆摂取のアレルギー性疾患予防の可能性に関する臨床疫学研究 (第一報)

永田知里^{*1}・高塚直能¹・武田則之²・清水弘之³

¹岐阜大学大学院医学系研究科 ²朝日大学歯学部 ³さきはひ研究所

Clinico-Epidemiological Studies on Soy Intake and Allergic Disorders

Chisato NAGATA¹, Naoyoshi TAKATSUKA¹, Noriyuki TAKEDA² and Hiroyuki SHIMIZU³

¹Gifu University Graduate School of Medicine Gifu 501-1194

²Asahi University School of Dentistry Gifu 501-0296, ³Sakihai Institute Gifu 500-8842

ABSTRACT

The present study examined the relationship between soy intake and past history of allergic diseases in 13,355 men and 15,724 women. Dietary intake, including soy intake, was determined using a validated 169-item food-frequency questionnaire. The mean soy intake was significantly lower in men who reported to have had diagnosis of allergic disease than that in those who had had no allergic disease. Similar tendency was observed in women, but the association was not statistically significant. Longitudinal study on maternal soy intake and allergic disorders in the offspring is being undertaken. Maternal soy intake was estimated by 5-day diet records. Maternal soy intake, but not urinary and serum isoflavone metabolites, a significant positive association with umbilical cord IgE level in women who gave birth to a singleton female baby. The mean maternal soy intake was significantly lower in the offspring who were reported to have allergic rhinitis than that in those who had no allergic rhinitis around 2-3 years of age. *Soy Protein Research, Japan* **9**, 9-12, 2006.

Key words : soy, isoflavones, allergic disease, prospective study

近年、スギ花粉症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の増加が報告されており、遺伝的素因がこれらの発症に関わるものの、環境要因の中から予防効果を有する因子を見出す意義があると考えられる。細胞を用いた実験系では、イソフラボンなど大豆成分が

アレルギー抑制に働くという結果もあれば悪化させるという結果もあり、疾患をアウトカムとした大豆のアレルギー疾患への関与を評価する臨床疫学研究が必要と考えられる。また、アレルギー性疾患に伴う炎症反応に対しゲニスタインが抑制作用を持つという実験結果もあり、大豆のアレルギー性疾患予防の可能性が期待される¹⁾。一方、大豆は食物アレルギーを引き起こ

*〒501-1191 岐阜市柳戸1-1

す食品として知られており、欧米では乳幼児への安全性に疑問を持つ意見もある²⁾。しかし、他の食品に比べてそれほどアレルギー性が高いわけでないとする説もあり³⁾、乳幼児期から習慣的に大豆食を摂る日本でのデータが有益な情報となろう。

本研究では、一般住民を対象に大豆摂取とスギ花粉症との関連を調べるためスギ花粉症に関する追跡調査を進めている。今回はまずベースライン時における約3万人の横断データを基に過去または現在のアレルギー歴と大豆摂取の関連性について解析をおこなった。また、妊娠時の母親の大豆摂取が出産児のその後のアレルギー発症に関与するか調べるために追跡調査を実施している。今回はまず妊娠中の大豆摂取と臍帯血中のIgE抗体測定値の関連性と、平成16年度の追跡結果を報告する。

方 法

大豆摂取とアレルギーに関する横断調査

対象者は高山スタディ参加者である⁴⁾。高山コホートは年齢35歳以上の一般住民31,552名（男性14,427名、女性17,125名）からなる（参加率90.3%）。ベースライン調査として、自記式の健康と生活習慣に関するアンケート調査が行われた。年齢、婚姻状態、身長・体重、既往歴、喫煙歴、運動習慣、食習慣、女性は月経・出産歴などの情報を得た。大豆摂取量は169項目の食品、料理からなる食物摂取頻度調査票を用い推定した⁵⁾。この調査票の妥当性、再現性は既に評価されている。例えば大豆摂取に調査票からの推定値と毎月1日12回の食事記録からの推定値は相関係数0.7と良好であった。既往歴として医師から喘息、皮膚アレルギーなどの各種アレルギーがあるかどうか尋ねた。がん、虚血性心疾患、脳卒中の既往者は解析から除いた。

ベースライン時における大豆食品摂取量はWilletらの方法を用いて総エネルギーで補正を行った。その値に従い、全対象を4等分し、低摂取群をもとに各摂取群のこれらのアレルギー既往歴のオッズ比を求めた。年齢、体格（body mass index）、喫煙状態、教育歴、出産歴は補正因子としてモデルに含めた。

妊娠時の母親の大豆摂取と出産児のアレルギーに関する追跡調査

岐阜市内の産婦人科病院にて妊娠3～4ヶ月の妊婦を出産まで追跡した。エントリー時には生活習慣調査を行い、年齢、婚姻状態、身長・体重、既往歴、喫煙歴、運動習慣、食習慣（妊娠前）、月経・出産歴等について回答を得た。妊娠10週に採血、採尿、妊娠29週

で採血、採尿に加え5日間食事記録を行った。出産時には母親の採血、採尿および臍帯血採取を行った。約600名のエントリーを得た⁶⁾。

出産時の臍帯血におけるIgE抗体値はその後のアレルギー疾患発症と関連があるとされている。そのため、まず、臍帯血IgE抗体値と臍帯血中イソフラボン値、妊娠第10週、22週、出産時での母親尿中イソフラボン値、妊娠後期での5日間食事記録から推定される大豆摂取量との関連性を評価した。これらのバイオマーカー測定は初産または過去に1回のみのお産歴があり今回女児を出産した者182名に限った。母親の血清IgE値についても測定した。解析は連続変数による相関係数およびIgE抗体値0.9 IU/mL未満、以上でカテゴリー化した場合の各測定量の比較（ANOVA）を用い評価した。年齢、妊娠週数、妊娠前の身長と体重、妊娠中の体重増加、喫煙状態、教育年数、出産回数は補正因子としてモデルに含めた。

出産まで追跡を行った529名を対象に出産児のその後のアレルギー発症についてさらに追跡調査が続いている。郵送調査をもとに発育状態、授乳歴、離乳食、母親のアレルギー既往、子供のアレルギー既往について尋ねた。アレルギー既往は、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻アレルギー、食物によるアレルギーについて医師から診断を受けたかどうかで有無を判定した。今回、出産児が2～3歳となった平成16年度のデータをもとに妊娠時の母親の大豆摂取とその時点までのアレルギー既往について関連性を評価した。これらのアレルギー有無により母親の食事記録から推定した大豆摂取量、大豆摂取のマーカーである尿中および血中イソフラボン代謝物を比較した。年齢、児の性別、喫煙状態、教育年数、出産回数、母親のアレルギー既往は補正因子としてモデルに含めた。

結果と考察

大豆摂取とアレルギーに関する横断調査

男性13,355名、女性15,724名のうち、喘息、皮膚アレルギーなどの各種アレルギーが診断されたことがあると回答した者は男性6.7%、女性9.1%であった。これらの既往があると回答した者はない者に比べ、統計的に有意に低い大豆摂取量が認められた（Fig. 1）。女性においても同様な傾向見られたが統計的に有意ではなかった。

健康成人を対象とした大豆摂取とアレルギー性疾患に関する疫学研究は殆どなく、筆者らが知る限り2つである。最近、日本で行われた妊婦1,002名を対象とした横断研究では、食物摂取頻度調査票から推定され

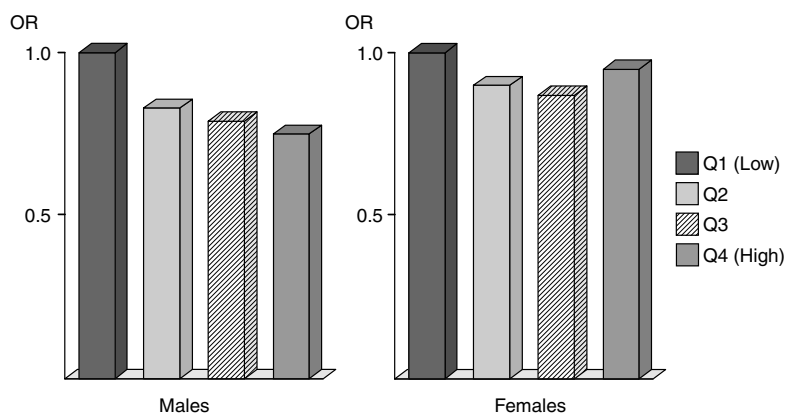


Fig. 1. Odds ratios of past history of allergic disease according to soy consumption.

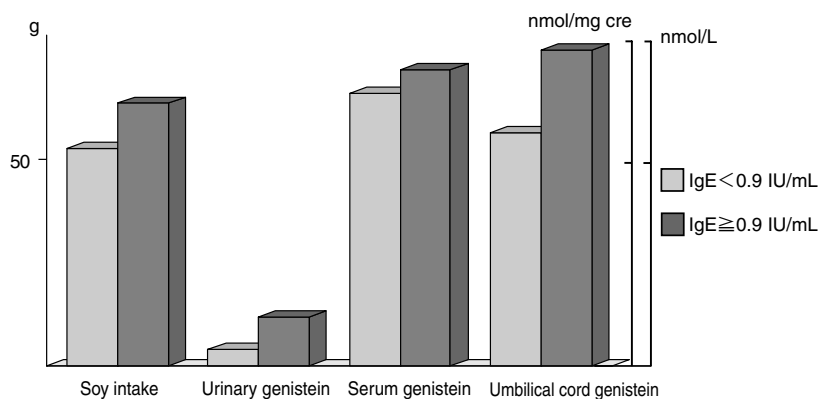


Fig. 2. Maternal soy intake and isoflavone levels in urine and blood samples according to umbilical cord IgE level.

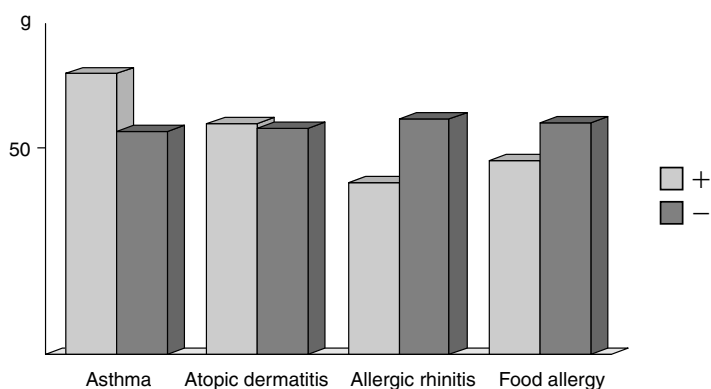


Fig. 3. Maternal soy consumption during pregnancy and allergic disorders among infants.

た大豆摂取量が高い摂取者では低摂取者に比べアレルギー性鼻炎の割合が低かった⁷⁾。一方、米国における若年成人1,601名を対象とした横断研究では、食物摂取頻度調査票から推定された大豆飲料摂取量は喘息と有意な正の関連性が認められている⁸⁾。横断研究では、

アレルギー疾患が原因でむしろ食習慣が変化した可能性もあり、前向き研究が必要である。また、アレルギー性疾患の定義に関しても本横断研究では曖昧な点があり、前向き研究ではスギ花粉症に焦点をあて行う。

妊娠時の母親の大豆摂取と出産児のアレルギーに関する追跡調査

出産時の臍帯血IgE抗体値と母親の大豆摂取に関する研究では、臍帯血IgEが5 mg/100mL以上の者は除いた。182名のうち臍帯血IgE抗体値が0.9 IU/mL以上であったのは18名であった。IgE高値の者は低値の者に比べ尿中ダイゼイン、ゲニスタインが有意に高かった (Fig. 2)。食事記録から推定される大豆摂取量、血中イソフラボン代謝物値に関する差は有意でなかった。臍帯血中IgE抗体値との相関係数は食事記録から推定される大豆摂取量とは有意な正の関連性が認められたが、尿中、血中イソフラボン代謝物とは関連性が認められなかった。

出産児が2～3歳の時点での追跡調査では回答者は

349名であった (転居先不明を除き回答率66%)。喘息、アトピー性皮膚炎、鼻アレルギー、食物アレルギーのうち、鼻アレルギーと診断されたことのある児はそうでない児に比べ、母親の妊娠中の大豆摂取量が有意に低かった (Fig. 3)。

大豆は食物アレルギーを引き起こす食品として知られている。妊娠中における母親の大豆摂取量は臍帯血中のIgE抗体値との正の関連は大豆のアレルギー性を示しているのかもしれないが、関連性の大きさは大豆摂取推定の指標によって異なっており明確でなかった。一方、妊娠中の大豆摂取が高いほどアレルギー性鼻炎の発症が低く、反アレルギー性の可能性も示された。

要 約

一般住民約3万人を対象に大豆摂取とアレルギーの既往に関する横断研究をおこなった。男性で喘息、皮膚アレルギーなどの各種アレルギーの診断を受けたことがあると回答した者がいない者に比べ、統計的に有意に低い大豆摂取量が認められた。女性においても同様な傾向見られたが統計的に有意ではなかった。妊娠時の母親の大豆摂取が出産児のその後のアレルギー発症に関与するか調べるために追跡調査を行っている。まず出産時の臍帯血におけるIgE抗体値と妊娠後期での5日間食事記録から推定される大豆摂取量、出産時での母親の血中および尿中イソフラボン代謝物との関連性を評価した。IgE抗体値が高い者に、有意に高い尿中イソフラボン値が示されたが、食事記録から推定される大豆摂取量は有意に高くはなかった。出産児が2～3歳における追跡調査では、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻アレルギー、食物アレルギーの既往を尋ねた。鼻アレルギーと診断された児はそうでない児に比べ、母親の妊娠中の大豆摂取量が有意に低かった。

文 献

- 1) Wong WSF and Leong KP (2004): Tyrosine kinase inhibitors: a new approach for asthma. *Biochem Biophys Acta*, **1697**, 53-69.
- 2) Osborn DA and Sinn J (2004): Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD003741.
- 3) Magnolifi CF, Zani G, Lacava L, Patria MF and Bardare M (1996): Soy allergy in atopic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **77**, 197-201.
- 4) Shimizu H (1996): A Basic Report on Takayama Study. *Department of Public Health, Gifu University School of Medicine*.
- 5) Shimizu H, Ohwaki A, Kurisu Y, Takatsuka N, Ido M, Kawakami N, Nagata C and Inaba S. (1999): Validity and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire for a cohort study in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, **29**, 38-44.
- 6) Nagata C, Iwasa S, Shiraki M and Shimizu H: Estrogen and alpha-fetoprotein levels in maternal and umbilical cord blood samples in relation to birth weight. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (in press).
- 7) Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, and the Osaka Maternal and Child Health Study Group (2005): Soy, isoflavones, and prevalence of allergic rhinitis in Japanese women: The Osaka Maternal and Child Health Study. *J Allergy Clin Immunol*, **115**, 1176-1183.
- 8) Woods RK, Walters EH, Raven JM, Wolfe R, Ireland PD, Thien CK and Abramson J (2003): Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. *Am J Clin Nutr*, **78**, 414-421.