

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 (第二報)

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 prospectively examined the association between soy intake and cedar pollen allergy, asthma, and allergic dermatitis in a community in Japan. Diet including soy intake was determined using a validated 169-item food-frequency questionnaire at the baseline. Information about experience with cedar pollinosis and history of doctor-diagnosed asthma and allergic dermatitis was collected about 10 years later using a questionnaire. The risks of cedar pollen allergy, asthma, and allergic dermatitis according to tertile of soy product or soy isoflavone intake were estimated using Cox hazard model or logistic model including age and smoking status at baseline as covariates. The association between soy intake and the risk of cedar pollinosis was nearly null in both men and women. There was no significant association between soy intake and risk of asthma. A significantly decreased risk of allergic dermatitis was observed in the second tertile of soy intake in men, although the trend was not statistically significant. Similar tendency was observed in women. *Soy Protein Research, Japan* **10**, 1-5, 2007.

Key words : soy, cedar pollinosis, asthma, allergic dermatitis, prospective study

近年、アレルギー性鼻炎、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。

スギ花粉症はスギ花粉抗原によって引き起こされる

*〒501-1194 岐阜市柳戸1-1

季節性のアレルギー反応であり、鼻炎や結膜炎の症状を呈する。日本での花粉症の有病率は5~20%の報告があるが、最近のレビューでは、都市域での一般住民における有病率は24.5%、この20年間で約2.6倍の増加を示している¹⁾。本研究では、このスギ花粉症を中心にアレルギー疾患と大豆摂取との関連性を評価することを目的としている。第一報では、一般住民約3万人を対象とした大豆摂取とアレルギーの既往に関する横断研究より、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、大豆摂取量が低かったことを報告した。女性においても弱いながら同様な傾向が認められた。横断研究のデザインでは、アレルギー疾患やその症状が大豆摂取に及ぼす影響が除外できない。今回は、既に食習慣が把握されている一般住民を対象にスギ花粉症、喘息、アレルギー性皮膚炎に関する追跡調査を行ない、大豆摂取とアレルギーとの関連を評価したので、その結果を報告する。

方 法

対象者は高山市住民で、高山コホートスタディ参加者である²⁾。年齢35歳以上の一般住民31,552名（男性14,427名、女性17,125名）が、ベースライン調査として行われた自記式の健康と生活習慣に関するアンケート調査に回答した。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。各種栄養素、食品群摂取量は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³⁾。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。食物摂取頻度調査票の回答が不備な者を除くと31,552名（回答率86.3%）である。約10年後に、ベースライン調査参加者のうち当時70歳未満でその後の死亡や転居の判明した者を除いた23,966名を対象に、スギ花粉症、喘息、皮膚アレルギーの既往について尋ねる追跡調査を行った。スギ花粉症の診断は、遠藤らの質問票を用いた⁴⁾。即ち、くしゃみ、鼻づまり、目のかゆみの4つの症状について有無を尋ね、このうち3つはあり、どれかが春に起こるという場合をスギ花粉症ありと判断した。本田らによりこの質問票の妥当性は鼻内所見、誘発試験、皮内試験、特異的IgEによる診断を基準に既に評価されている。感度、特異度はそ

れぞれ0.80、0.65であった。最初の症状の出現年齢を発症時とした。喘息、皮膚アレルギーの既往の有無と発症年齢についても尋ねた。合計14,975名が追跡調査票へ回答した。あらたに死亡25名、転居1,460名が明らかになった者を除くと回答率は66.8%であった。

大豆摂取とスギ花粉症との関連は、ベースライン時にがんの既往のあったもの、ベースライン時にスギ花粉症を既に発症していた者、スギ花粉症に関する質問に未回答であった者を除く12,231名を解析対象とした。大豆、イソフラボン摂取量はWillettの方法を用いてエネルギー補正を行った。対象者をこのエネルギー補正後の大豆およびイソフラボン摂取量に応じ3等分し、ハザードモデルを用い、各群のハザード比を計算した。量・反応関係の検定は連続量を基に行った。年齢、喫煙、総エネルギーは補正因子としてモデルに含めた。大豆摂取と喘息およびアレルギー性皮膚炎についても同様の解析を行ったが、発症年齢の推定誤差がスギ花粉症より大きいと考えられるため、ロジスティックモデルを用い、オッズ比を計算した。

結果と考察

追跡期間中1,001名がスギ花粉症を発症した。Fig.1に男女別の大豆製品およびイソフラボン摂取との関連を示す。男女とも各摂取群のハザード比は1に近く、統計的に有意な関連性は認められなかった。大豆製品およびイソフラボン摂取と期間中の喘息あるいは皮膚アレルギーの発症との関連についても評価した。大豆製品摂取、イソフラボン摂取とも同様な結果であったのでイソフラボン摂取のみについてFig.2に示す。男性においてイソフラボン低摂取群に比べ高摂取群に喘息の高いオッズ比が認められたが、統計的に有意ではなかった。皮膚アレルギーではイソフラボン低摂取群に比べ中摂取群に統計的に有意に低いオッズ比が認められたが量反応関係は有意ではなかった。女性でも中・高摂取群とも1より低いオッズ比であったが、有意ではなかった。以上の結果は、ベースライン時にアレルギー既往があるとした者を除く解析や、スギ花粉症の質問票による診断の定義を変えた解析（例えば4つの症状がすべてある者をスギ花粉症とすることにして調査票の特異度を上げる）を行っても同様であった。また、body mass index や他の栄養素、脂肪酸摂取などで補正しても結果は大きく変わらなかった。

健康成人を対象とした大豆摂取とアレルギー性疾患との関連に関する疫学研究は筆者らが知る限り横断研

究2つ、追跡研究1つのみである⁵⁻⁷。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た大豆摂取量が高い摂取者では低摂取者に比べスギ花粉症を含むアレルギー性鼻炎の割合が低かったが⁵、スギ花粉症との関連は述べられていない。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⁶。シンガポールで約5万人を対象とした5年間の追跡研究では、野菜-果物-大豆パターンに分類された食習慣と喘息発症との関連は認められなかった⁷。但し、大豆摂取との直接の関連は述べられていない。幼児や小児を対象とした幾つかの研究では、食物に含まれるアレルゲンがアトピー性皮膚炎の発症や増悪に影響を及ぼすことを示している⁸。この時期で食物アレルギー反応を起こす食品として大豆が挙げられる。成人ではアトピー性皮膚炎と食物アレルギーとの関連

に関する報告が殆どないが、アトピー性皮膚炎も食物アレルギーの頻度も低下する成人では両者の関連性は弱いと考えられている⁹。本研究では量・反応関係は明確でないが、大豆摂取はアレルギー性皮膚炎との間に負の関連性を示した。このアレルギー性皮膚炎にはアトピー性皮膚炎も含まれたであろう。アトピーのため大豆の摂取を避けたため負の関連性が認められたという可能性がある。このためベースライン以前のアレルギー性皮膚炎やその他アレルギーの既往者を除いた解析を加える方法を用いたが、疾患の影響は否定できない。しかし、成人では大豆によるアレルギーは少なく、またアトピー性皮膚炎も少ないといわれている。日本での一般成人を対象としたデータはないが、米国では成人の食物アレルギーは5.3%、大豆アレルギーは0.05%¹⁰、またドイツでの50~75歳成人ではアトピー性皮膚炎のlifetime prevalenceは4.3%¹¹との報告がある。

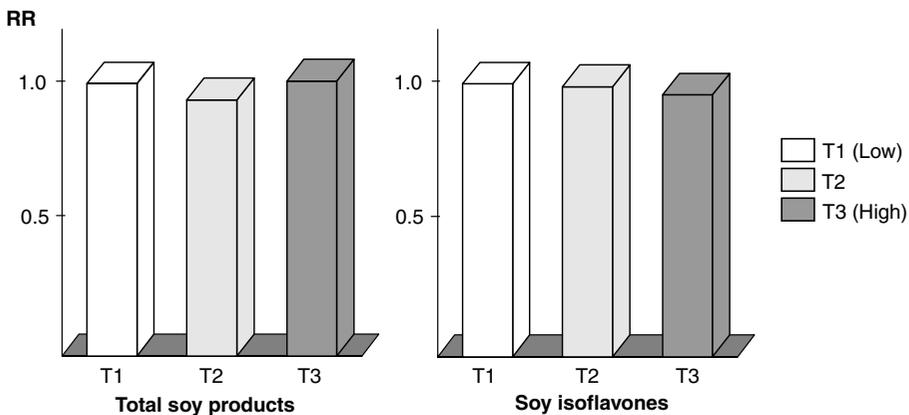


Fig. 1-1. Relative risk of cedar pollinosis according to tertile of soy intake in men.

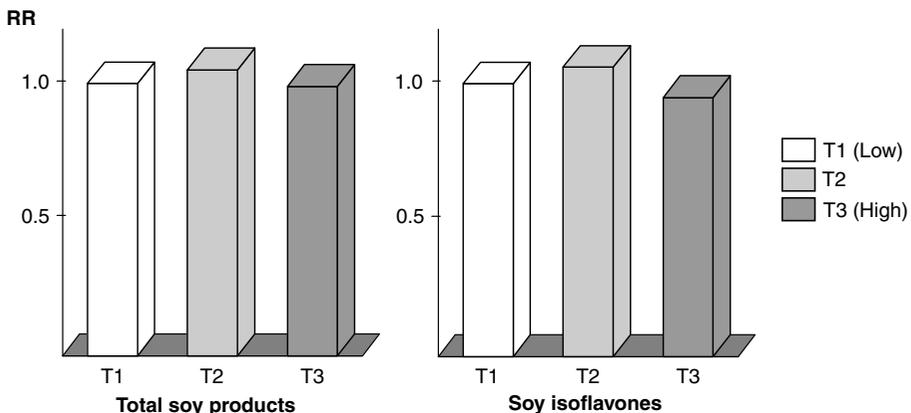


Fig. 1-2. Relative risk of cedar pollinosis according to tertile of soy intake in women.

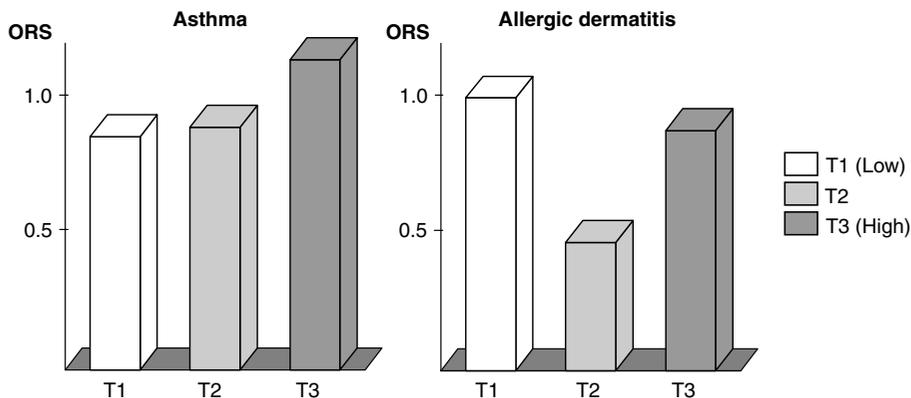


Fig. 2-1. Odds ratio of asthma and allergic dermatitis according to tertile of soy isoflavone intake in men.

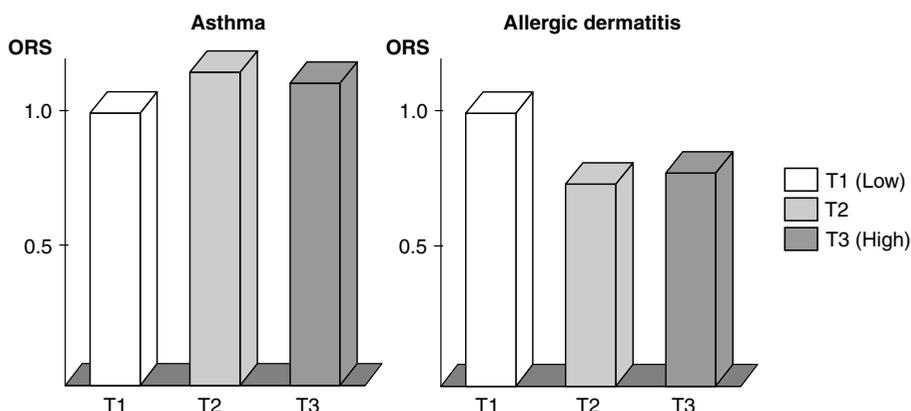


Fig. 2-2. Odds ratio of asthma and allergic dermatitis according to tertile of soy isoflavone intake in women.

要 約

ベースライン時に大豆摂取を含む食習慣の情報を得ている一般住民を対象に追跡調査を行い、大豆摂取とスギ花粉症、喘息、アレルギー性皮膚炎発症との関連性について評価した。大豆およびイソフラボン摂取は169項目からなる妥当性の評価された食物摂取頻度調査票を用いて推定した。ベースライン時より約10年後にスギ花粉症の症状や医師による喘息、皮膚アレルギー診断の有無、診断時の年齢について質問票で情報を得た。回答よりベースライン時以前の発症と見なされる者、ベースライン時にがん既往のある者は解析より除外した。対象者を大豆およびイソフラボン摂取量に応じ3等分し、ハザードモデルおよびロジスティックモデルを用い、各群のスギ花粉症、喘息、アレルギー性皮膚炎のリスクを計算した。男女とも大豆摂取とスギ花粉症の関連は認められず、高摂取群におけるリスクは1に近かった。大豆摂取と喘息との間に有意な関連性は認められなかった。男性の中摂取群においてアレルギー性皮膚炎のリスクが有意に低かったが、量・反応関係ははっきりとしていなかった。女性でも同様の傾向が見られた。

文 献

- 1) Kaneko Y, Motohashi Y and Nakamura H, et al (2005): Increasing prevalence of Japanese cedar pollinosis: a meta-regression analysis. *Int Arch Allergy Immunol*, **136**, 366-371.
- 2) Shimizu H (1996): A Basic Report on Takayama Study. Department of Public Health, Gifu University School of Medicine.
- 3) 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.
- 4) Endo T (2000): Project report of the cedar pollinosis study for Science and Technology Agency. p. 20-47.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Butler LM, Koh WP, Lee HP, Tseng M, Yu MC and London SJ; Singapore Chinese Health Study (2006): Prospective study of dietary patterns and persistent cough with phlegm among Chinese Singaporeans. *Am J Respir Crit Med*, **173**, 264-270.
- 8) Guillet G and Guillet MH (1992): Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*, **128**, 187-192.
- 9) Sicherer SH and Sampson HA (1999): Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*, **104**, S114-122.
- 10) Vierk KA, Koehler KM, Fein SB and Street DA (2007): Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *J Allergy Clin Immunol*, **117**, (in press)
- 11) Wolkewitz M, Rothenbacher D, Löw M, Stegmaier C, Ziegler H, Radulescu M, Brenner H and Diepgen TL (2007): Lifetime prevalence of self-reported atopic diseases in a population-based sample of elderly subjects: results of the EDITHER study. *Br J Dermatol*, **156**, 693-697.