

牛乳製品健康科学会議 学術研究報告書

乳糖不耐症患者の牛乳漸増負荷による 腹部症状軽減に関する検討

1) 東京女子医科大学東医療センター小児科

2) 東京女子医科大学小児科

3) 岡田小児科クリニック

研究責任者 杉原 茂孝¹⁾

研究分担者 永田 智²⁾

報告者 研究代表者 岡田 和子¹⁾³⁾

研究実施者 長谷川 茉莉¹⁾

要旨

乳糖不耐症 (Lactose intolerance : LI) は、日本人に多いといわれているが、腹部の自覚症状だけで調査しても乳糖摂取以外の原因が混在している可能性がある。今回、アンケート調査において牛乳・乳製品で腹部自覚症状のある 46 例 (10~68 歳、中央値 34 歳) を対象に、一般牛乳と乳糖減量乳飲料での 200ml 単盲検比較試験をおこない、評価したところ、牛乳で明らかな症状を認めたのは 22 例 (47.8%) であった。また、乳糖吸収不全 (Lactose malabsorption : LM) の診断のために、呼気水素ガス濃度測定による 20g 乳糖負荷試験 (20gLHBT) の実施では、35 例 (76%) が LM と診断された。単盲検比較試験における LM の診断の信頼度を検討した結果、症状が明確な場合は LM の診断の一致率は 86.4% で、単盲検比較試験は、簡便で有用な検査法といえるが、症状が不明瞭な場合は LHBT も必要であった。

次に、LM と診断され、同意が得られた 32 例について、牛乳漸増負荷治療をおこなった。牛乳を継続摂取することで耐性が獲得され、腹部症状が改善されるという報告は海外では散見されるが、日本人で調査した報告はない。そこで、日本人に適した治療方法として症状出現について配慮し、空腹時に毎日、一般牛乳を 30ml から開始し、4-7 日ごとに、腹部症状が落ち着いた状態で 30ml ずつ増量し、200ml まで達し 4 日以上たったところで、治療前後の自覚症状の改善度を調査した。その結果、治療期間は平均 41 日で、最終的な症状改善は 29 例 (91%) に認められ、腹部症状を気にすることなく牛乳を一度に飲める量は、全員 100ml 以上、150~200ml は 78% で、有効な治療法であった。しかし、治療後の LHBT の数値の上での改善は、35%にとどまり、55%は変化がなかった。

また、治療前後の便採取で腸内細菌叢の解析 (16S-rRNA) をおこない、治療前後の変化を検討した。細菌の占有率で比較したところ、32 例全体では、*Glostridiales Lachnospiraceae [Ruminococcus]* で有意な減少が認められた ($p=0.0423$)。また、治療効果のあった 29 例の検討では、有意差はなかったものの、*Blautia* 属 (中央値比 0.65, $p=0.0789$) で増加傾向が認められ、牛乳摂取の継続が、腸内細菌に何らかの変化をもたらしていると推測された。

今回の牛乳漸増負荷治療は、症状の改善からみて有効であることは明らかであったものの、治療後の LHBT にまで反映されなかったこと、腸内細菌叢の変化が限定的であったことは、治療期間が約 40 日では、まだ、腸内環境に反映するほど変化を与えていない可能性があった。さらに牛乳摂取の継続期間を延長すると興味深い結果が得られる可能性がある。

緒言

牛乳・乳製品摂取でおこす腹部症状は、一般的に、その自覚症状だけで乳糖不耐症(Lactose intolerance:LI)とされることが多いが、日本におけるその頻度は、2015年のアンケート調査では約45%¹⁾と報告されており、彼らは、普段、牛乳摂取を控える傾向にあるという。また、日本人の牛乳の1日摂取量が約175ml²⁾と、欧米と比較して少なく、牛乳摂取の習慣があまりないことも判明している。しかし、牛乳は、良質なタンパク質、カルシウムに富み、栄養学的にみて、成長期の小児から高齢者まで広く摂取を推奨したい食品である。現在の治療法としては、商品化された乳糖分解酵素を、牛乳・乳製品摂取時に服用する方法もあるが、その効果には限界がある。また、乳糖や牛乳を摂取し続けることで耐性が獲得され、腹部症状が改善されるという報告は海外では散見されるが、その治療方法は、短期間で、しかも負荷量が多く、日本人には過酷で適さないと考えられる。

一方、腹部の自覚症状は、体調やストレスなどの環境因子でもおこりうるため、本人は牛乳や乳製品摂取で起こると思っけていても、心因性や他の要因の可能性も否定できない。^{3),4)}しかし、乳糖吸収不全(Lactose malabsorption:LM)は、呼気水素ガス測定による乳糖負荷試験(LHBT)で、非侵襲的に、客観的な評価ができ、乳糖がその原因であるかどうかの診断が可能である。

そこで、今回、牛乳・乳製品摂取で腹部自覚症状をきたす人を対象に、LHBTによりLMを診断すると共に、心因性などその他の要因を探るために、単盲検比較試験を組み合わせて検討した。そして、LMと診断された人には、乳糖の耐性獲得治療のために、日本人の食習慣にあった牛乳の摂取量・方法を考案し、その有用性を実施検討した。

さらに、連日の牛乳摂取で臨床症状が軽減すると、腸内細菌叢も変化しているという報告⁶⁾があるので、その点も合わせて検討した。

方法

1. 対象

牛乳・乳製品摂取で腹部の自覚症状がある10歳以上70歳未満を対象に、症状に気づく時の牛乳・乳製品の摂取量と腹部症状の強さ、牛乳アレルギーや基礎疾患の有無を、アンケート形式で調査(表1)し、慢性の内分泌・代謝疾患、精神神経疾患、妊婦又はその可能性のある例、その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した例は除外した。

研究対象者には、研究の趣旨、研究方法、治療内容について説明し、同意を得て被験者登録をした。

2. 検査

腹部自覚症状が、本当に牛乳・乳製品の摂取が原因、誘因なのかを確認するために、検査Aで腹部症状の心理的影響の評価、検査BでLMの確定診断をおこなった。

検査A、Bは、それぞれ1週間以上あけて順不同で実施した。

検査A: 200ml 単盲検比較試験

試飲料は、乳糖減量乳飲料(乳糖1.9g/200ml含有。以下、乳糖減乳)と成分無調整一般牛乳(乳糖9.8g/200ml含有。以下、牛乳)で、1週間以上あけて、それぞれ200ml摂取による単盲検比較試験を行い、摂取3時間

後まで腹部症状を記録した。

腹部症状は以下のように分類した。

腹痛、腹鳴、腹部膨満感、下痢、排ガス、嘔気

症状の強さを下記の5段階の grade 分類の番号で記載した。

0 症状なし、1 軽度の症状、2 中等度の症状、3 やや強い症状、4 耐え難い症状

検査結果の評価法

検査中の症状から以下の4群に分けて評価した。

- ① 牛乳で明らかな群：牛乳のみで症状あり、または、乳糖減乳に比べ牛乳で強い症状あり
- ② 乳糖減乳で明らかな群：乳糖減乳のみで症状あり、または、牛乳に比べ乳糖減乳で強い症状あり
- ③ 差が不明瞭な群：牛乳・乳糖減乳いずれでも症状を認め、差が不明瞭
- ④ 無症状群：牛乳・乳糖減乳いずれでも症状なし

検査B：呼気水素ガス濃度測定による20g乳糖負荷試験(20gLHBT)

乳糖20g溶液を内服し、30分ごとに3時間、呼気の採取と症状観察をおこない、呼気水素ガス濃度測定(ppm)によるLMの診断を行った。

呼気水素ガス濃度の測定には、米国 Quintron社製の Microlyzer 12i を使用した。

LMの診断基準は、呼気水素ガス濃度の診断値(最高値-基礎値) ≥ 20 ppmとした。

LMと診断された被験者には、次の治療研究について改めて説明し同意を得た。

牛乳漸増負荷治療開始前に、腸内細菌叢の解析のための便採取を行い、冷凍保存し、その後、治療を開始した。

3. 牛乳漸増負荷治療

牛乳漸増負荷治療では、空腹時に、毎日ほぼ同じ時間に、一般牛乳を30mlから開始し、症状がなければ4日ごとに30mlずつ増やし、症状があれば最大7日まで同じ量を摂取し続けるよう指示した。治療中は、摂取量、臨床症状の経過を日誌につけてもらい、最大8週間かけて200ml以上まで飲用させ、担当医は約2週間ごとに被験者の症状の経過を確認した。研究期間中、体調不良が続く時や、市販薬その他の服用の予定は、担当医に連絡し相談するよう伝えた。日誌のつけ方は、その日の体調を○△×で記載し、牛乳摂取時間、摂取量、摂取後3時間の腹部症状とその強さを、日誌の「例」(図1)を参考に記載してもらった。

腹部症状の分類は以下を英小文字で表し、

a 腹部膨満感、b 腹痛、c 腹鳴、d 排ガス、e 下痢、f 嘔気、g 嘔吐、h その他

症状の強さは下記の5段階の grade 分類の番号で記載してもらった。

0 症状なし、1 軽度の症状、2 中等度の症状、3 やや強い症状、4 耐え難い症状

牛乳漸増負荷治療の期間中は、試験飲料としての一般牛乳以外の牛乳摂取は禁止、乳製品の摂取は、空腹時は禁止だが、食事中や食後の少量摂取は可とした。

止痢剤、整腸剤の服用は禁止する。被験者には治療開始前の検査をおこなった後は、すみやかに牛乳少量摂取から治療を開始し、治療期間は牛乳摂取が200ml以上に達して4日以上たった時、つまり、治療期間は、最短4週間、最長8週間とする。ただし、諸事情で治療中断があった場合は、相談の上、期間延長は可能とした。

4. 治療後の検査と治療後の症状改善度の評価

牛乳漸増負荷治療終了後に、再び、20gLHBT(検査B)と便の採取を、治療前と同じように行った。

また、すべて終了後に、最終的な症状改善度と牛乳摂取が可能になった量について、次の内容で回答を得た。

最終症状改善度は以下の5段階から選択とした。

0 症状なし、1 たまにあるが気にならない、2 少しあるが改善した、3 時々あるが改善した、4 改善なし
牛乳摂取が可能になった量は以下の4段階から選択とした。

1 ~50ml、2 ~100ml、3 ~150ml、4 ~200ml

5. 治療前後の腸内細菌叢の変化の評価

牛乳漸増負荷治療の前後で採取し冷凍保存しておいた便検体で、16S-rRNA V4Iによる腸内細菌叢の解析を行った。治療前後の細菌叢の菌種の変化は、細菌全体の占有率を比較し、増加減少を評価した。

6. 解析方法

統計解析はJMPを用いて、Fisherの正確検定、Student-t検定、Wilcoxon など、適切な方法を使い分けた。

結果

1. 対象者(図2)

牛乳・乳製品摂取で腹部自覚症状のアンケート調査を行った55例中、被験者に適当でなかった例と同意が得られなかった例を除外し、協力の得られた研究対象者は46例(男16例、女30例)、年齢10-68歳、中央値は34歳であった(表2)。

アンケートの結果は、牛乳で自覚症状がある者が95.7%、ソフトクリーム、ヨーグルト、アイスクリームではいずれも24~28%、生クリームで17%であった(表3)。

2. 検査A：200ml単盲検比較試験の結果(図3)

牛乳で明らかな症状がある群は22例(47.8%)、無症状群は4例(8.7%)、乳糖減乳で明らかな群(16例)と差が不明瞭な群(4例)を合わせた評価困難例は、20例(43.5%)であった。

検査B：20gLHBTによるLMの確定診断の結果(図4)

アンケート調査で、牛乳・乳製品で自覚症状を有すると答えた46例中35例(76%)で、LMの確定診断が得られた。

また、検査Aで症状が明らかな群(牛乳で明らかに症状がある群、無症状群)に着目して、検査BのLMの診断一致率を検討した結果(表4)、牛乳で明らかな症状がある群では22例中、19例でLMと診断され、一致率は86.4%(95%信頼区間：65.1-97.1%)、いずれも無症状の群の4例中2例がLMで、一致率は50%(95%信頼区間：6.8-93.2%)であった。単盲検比較試験での症状が明確であれば、LMの診断に有用であるといえるが(診断率80.8%)、評価困難例は、20例(43.5%)と多く、単盲検比較試験で出現する症状だけでは乳糖による症状かどうかの判定は、困難であった($p=0.2524$)。

3. 牛乳漸増負荷治療の結果

治療研究に進むことができる被験者は、検査Bで、LMの確定診断を受けた35例であったが、不適合者2例、非同意者1例の3例を除外し、対象者は32例(男8例、女24例)、年齢は14-68歳(中央値38.5歳)となった。

32例の治療期間は29-66日(平均41±8.6日)で、途中脱落するものはなく、全例が治療終了した。

治療後の最終的な症状改善は、32例中29例(91%)で認められ(図5)、腹部症状を気にすることなく一度に飲めるようになった牛乳の量は、全例で100ml以上であり、その内、25%で150ml、53%で200mlであった(図6)。

4. 治療前後の LHBT の比較

治療前後のLHBTによるLMの診断値(ppm)の変化を比較すると治療が有効であった29例で、治療後は有意に減少していた($p=0.0328$) (図7)。

しかし、個々の症例の治療前後の数値の差が15ppmを基準に増減を検討すると、治療後の減少(数値の改善)は10例(34.5%)、変化なしは16例(55.2%)、増加は3例(10.3%)と、数値の改善は1/3に認められたが、変化なしが半数を占めた(図8)。

5. 治療前後の腸内細菌叢の変化の評価(図9, 表5)

1) 腸内細菌叢解析では治療研究まで終了した全被験者数32例全体では、治療前後における細菌の占有率の変化量を中央値で比較したところ、*Clostridiales Lachnospiraceae [Ruminococcus]* *で有意な減少が認められた($p=0.0423$) (図10)。

2) 治療効果のあった29例での検討では、治療前後における細菌の占有率が有意に増加または減少した菌はなかったが、占有率の変化が比較的顕著に認められた菌は、以下の通りであった。

29例中28例検出で増加：*Clostridiales Lachnospiraceae Blautia* (中央値比0.65, $p=0.0789$)

29例中29例検出で減少：*Clostridiales Lachnospiraceae [Ruminococcus]* (中央値比-0.50, $p=0.0773$)

3) また、別の評価方法として、治療効果のあった29例中20菌以上検出された菌の変化を比較(検出症例数/中央値%)し、属レベルで記載すると、

50%以上が減少

Bacteroides (29/-1.2)

Ruminococcus (29/-0.40)

Bifidobacterium (29/-0.10) 、

Streptococcus (29/-0.10)

Butyricicoccus (28/-0.15)

50%以上が増加

Faecalibacterium (29/+0.10)

Blautia (28/+0.65)

4) 治療後に、LMの診断値(ppm)が陰性化(20ppm未満)した4例と症状が著明に改善した4例について、それぞれ菌の変化を比較検討したが、共通点や特徴は認められなかった。

* 今回の解析はGreengenesを系統推定のデータベースとして使用した。

[]がつく分類は、配列情報が既存の分類と異なる場合や配列以外に十分な情報が無い場合だが、作成者が配列情報から推奨した系統である。

考察

乳糖不耐症(LI)とは乳糖を摂取した際にきたす腹部症状を指し、一般的に本人の自覚症状だけで述べられることが多いが、この中には、乳糖以外の原因、心因性の腹部症状や過敏性腸症候群(IBS)、小腸内大腸菌異常増殖症(SIBO)などが含まれている可能性がある⁵⁾。乳糖吸収不全(LM)は、呼気水素ガス濃度測定による乳糖負荷試験(LHBT)で診断ができるので、腹部の自覚症状のある人の中から、LMだけを特定することが可能である。しかし、この検査の際、乳糖の負荷量が診断に影響を与える。欧米ではかつて50g負荷でよく行われていたが、これは一度に牛乳約1000mlを飲んだ時に含まれる乳糖量にあたり、普段、牛乳摂取が習慣的に少ない日本人では、適さないと考えられる。日本人の日常生活に即した負荷量を検討し、20gLHBTでLMの有病率を調査した報告があるが、この論文の中で、調査前に、パイロットスタディとして、乳糖の負荷量を、50g、30g、20gと変えて、診断に有効な負荷量と腹部症状の出現の程度を比較検討している。⁶⁾ その結果、牛乳約400mlの乳糖量に相当する20g負荷が被験者に苦痛を与えずに、日常生活に即したLMの診断が明確となる負荷量であったと結論づけ、20gLHBTを採用したと述べている。その論文では、腹部の自覚症状の有無に関係なく、日本人成人31例におけるLMの有病率は約52%であった。今回の研究では、同じ負荷量のLHBTで、牛乳・乳製品で腹部の自覚症状を有するものを限定して対象にしているので、46例中35例(76%)でLMの確定診断が得られたことは、妥当な結果と思われた。しかし、自覚症状があっても、逆に1/4はLMではない腹部症状の原因があるということが明らかとなった。

また、200ml単盲検比較試験の診断的評価は、症状がはっきりしていれば、LHBTとの一致率は86%で、LMの簡便な診断法として代用できるが、症状が不明瞭で、評価困難例では、やはりLHBTの診断も必要であった。次に、LMの治療の中でも、乳糖耐性獲得治療は、海外の乳糖負荷治療としては、乳糖34g/日を約2週間毎日内服する方法³⁾、生乳や牛乳を118ml(4oz)から開始し6日間かけて118ml/日ずつ増量する方法⁷⁾、乳糖0.3-0.6g/kgから内服開始し10-17日間かけて0.2g/kg/日ずつ増量(最大1.0g/kg)⁸⁾する方法などが報告されているが、被験者の脱落者が時々見受けられる。今回、最初の牛乳乳製品アンケート調査において牛乳100ml摂取でLI症状を認めるとの回答もあったことから、海外で報告された治療法では、日本人ではLI症状の出現リスクが高い過酷な方法となると推測された。このため、牛乳摂取を少量で開始し、ゆっくり増量させながら継続する方法を採用した結果、脱落者もなく全員が治療終了できた。

治療期間は平均41日間で、終了後の症状改善は32例中29例(91%)で認められ、治療後に腹部症状を気にすることなく、牛乳を一度に飲む量は、全員(100%)が100ml以上、78%の人が150-200mlと回答していることから、この治療法は、日本人にとって日常生活を無理なく過ごしながらかる市販の牛乳で治療できる有用な治療法であると言える。

一方、LHBTの診断値(ppm)を治療前後で比較すると、治療効果のあった29例で有意に減少していたが、これらの診断値は各個人の腸内環境の違いが影響しうる。そこで、被験者ごとに治療前後の診断値に15ppm以上増減があった例を調べると、減少(数値の改善)は10例(34.5%)、変化なしは16例(55.2%)と治療後でも変化が見られない症例が多かった。このことから、おそらく、治療期間が40日程度では、腸内環境はLHBTの数値に反映されるほど変化していないと推測された。

腸内細菌叢の解析結果は、治療前後の細菌の占有率を比較検討したところ、32例全例では、*Clostridiales*

Lachnospiraceae [*Ruminococcus*]の有意な減少を認めた。この菌は、現在まだ、配列以外に十分な情報がなく性質や役割など不明であり、今後の解明が期待されるが、牛乳を毎日摂取することで腸内細菌に何らかの変化をもたらしている可能性がある。また、治療が有効であった29例の検討では、有意差はなかったものの、*Blautia*で増加傾向が認められた。この菌は、大腸がん、乳癌、肝臓がん糖尿病、リウマチなどで減少傾向があることが知られている⁹⁾。このような菌が増加傾向にあったことは、牛乳を継続摂取することに、何らかの意義があるものと推測された。

今回の、平均40日間の牛乳漸増負荷治療は、症状の改善から有効性は明らかであったが、治療後のLHBTの結果には反映されなかったことと、腸内細菌叢の変化が限定的であったことは、相関することかもしれない。つまり、牛乳摂取の継続期間をさらに延長すると、興味深い結果が得られる可能性が示唆された。

最後に

本研究の途中経過は、第46回日本小児栄養消化器肝臓学会（2019年11月、奈良）、第50回日本小児消化管機能研究会（2020年2月、金沢）にて研究要旨を発表した。

参考文献

- 1) 牛乳・乳製品に関する食生活動向調査 2015 一般社団法人Jミルク
- 2) 平成27年度牛乳・乳製品の消費動向に関する調査 畜産の情報：農畜産業振興機構 調査情報部
- 3) Briet F, Pochart P, Marteau P, et al. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut* 41:632-635, 1997
- 4) Zheng X, Chu H, Cong y, et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil* 27: 1138-1146, 2015
- 5) Filippo F, Maria S, Fabio G. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients* 10:5-12, 2018
- 6) 小菅紀子、吉松美佐子、塚田和子：日本人小児から成人における乳糖吸収能に関する調査研究—牛乳、乳製品の摂取状況との関連について *日児誌* 102: 1090-1097, 1998
- 7) Mummah S, Oelrich B, Hope J, et al. Effect of Raw Milk on Lactose Intolerance: A Randomized Controlled Pilot Study. *Ann Fam Med* 12: 134-141, 2014
- 8) Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 64: 232-236, 1996
- 9) 渡邊邦友：ヒト腸内マイクロビオームの関与が疑われる話題の疾患 *モダンメディア* 60:536-367, 2014

- 図 1 牛乳漸増負荷治療で使用した日誌
- 図 2 被験者の内訳図
- 図 3 200ml 単盲検比較試験の結果
- 図 4 呼気水素ガス濃度分析による 20g 乳糖負荷試験の結果
- 図 5 治療後の最終症状改善度
- 図 6 治療後の最終的な牛乳摂取の許容量
- 図 7 呼気水素ガス濃度分析による乳糖負荷試験の治療前後の比較(症状改善した 29 例)
- 図 8 治療後の 20gLHBT の診断値の差を 15ppm を基準に比較(症状改善した 29 例)
- 図 9 腸内細菌叢の治療前後の分布の変化
- 図 10 *Glostridiales Lachnospiraceae [Ruminococcus]* の治療前後の変化(32 例)

＜牛乳持続摂取による耐性獲得治療のための日誌＞						記載方法					
						記載方法					
						体調: ○△×で記載					
						症状: a.腹満、b.腹痛、c.腹鳴、d.排ガス、e.下痢、f.嘔気、g.嘔吐、h.その他は記載					
						それぞれの症状の強さはgradeの数字で記載					
						grade: 0.症状なし、1.軽度症状、2.中等度症状、3.やや強い症状、4.耐え難い症状					
月/日(曜)	体調	摂取時間	摂取量(ml)	摂取後3時間の症状 (grade)	備考	月/日(曜)	体調	摂取時間	摂取量(ml)	摂取後3時間の症状 (grade)	備考
(例)1/1金	○	7:30	30ml	c (1), d (1), e (1)	下痢は1回						

図1 牛乳漸増負荷治療で使用した日誌

乳糖不耐症患者の牛乳漸増負荷による腹部症状軽減に関する検討

被験者の内訳図

登録		47例	
		アンケート除外例4例	
		除外基準	1例
		未登録	3例
		除外例	
		1例	
アンケート実施		46例	
単盲検試験実施		46例	
乳糖負荷試験実施 (治療試験前)		46例	
		判定：陰性	
		11例	
判定：陽性		35例	
		乳糖耐性獲得試験 除外例3例	
		非同意	1例
		無症状のため	2例
乳糖耐性獲得試験実施		32例	
		試験中止	
		0例	
乳糖負荷試験実施 (治療試験後)		32例	
乳糖負荷試験 解析対象集団		32例	
乳糖耐性獲得試験 解析対象集団		32例	
腸内細菌叢解析 解析対象集団		32例	

図2 被験者の内訳図

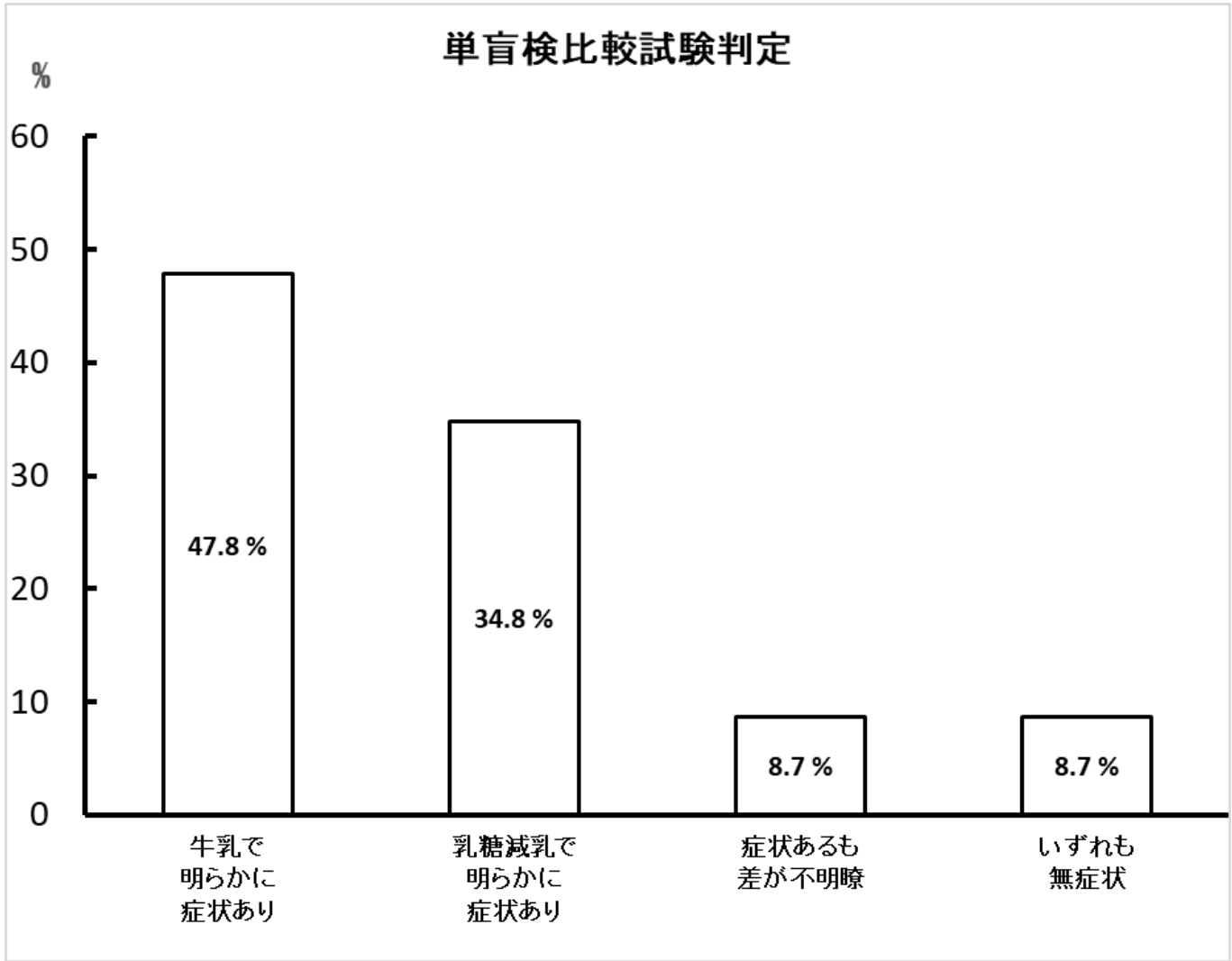


図3 200ml 単盲検比較試験の結果

判定

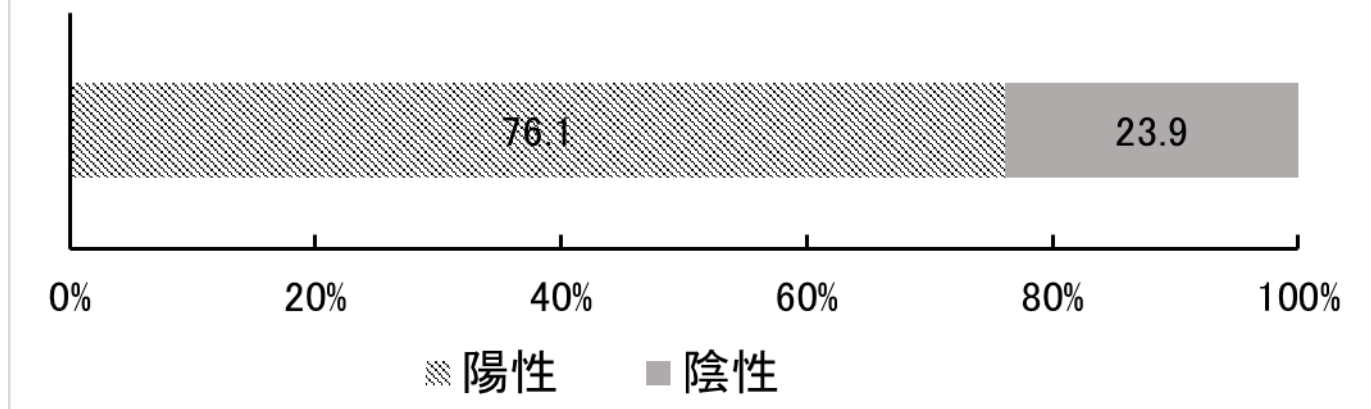


図4 呼気水素ガス濃度分析による20g乳糖負荷試験の結果

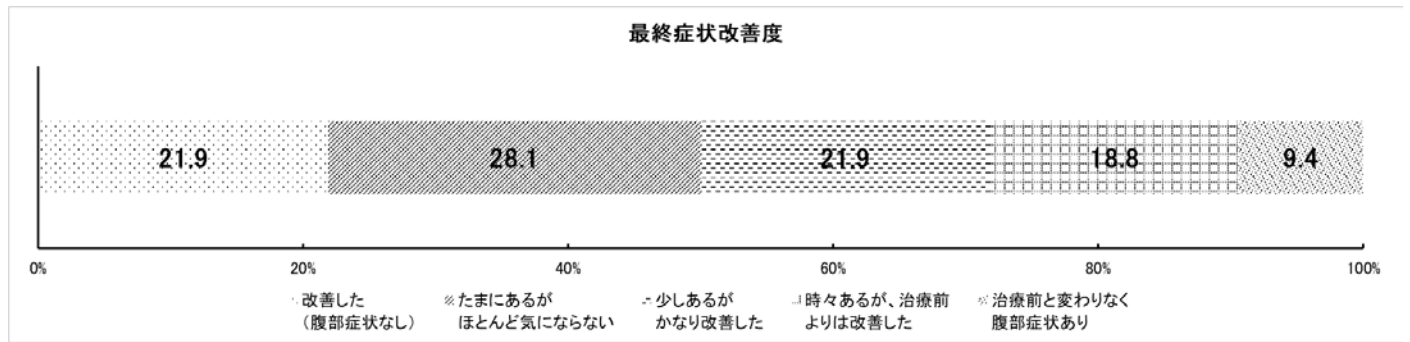


図5 治療後の最終症状改善度

最終牛乳摂取量

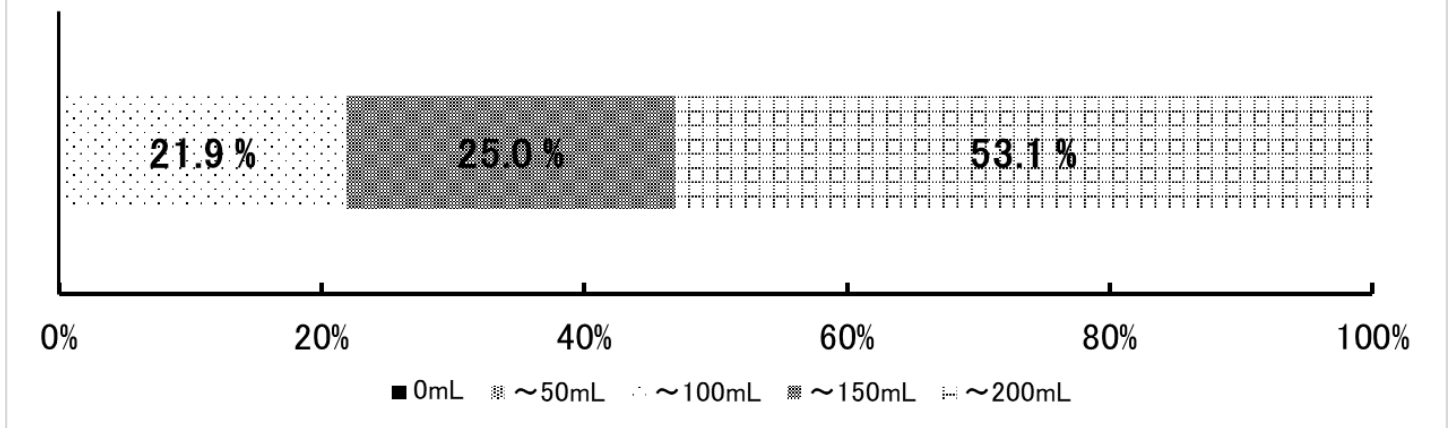


図 6 治療後の最終的な牛乳摂取の許容量

治療前後の比較				
呼気H ₂ 濃度(ppm)の治療前後の変化				
	治療前	治療後	Δ	検定
診断基準値	59.8±22.7	48.4±26.5	-11.4±27.4	p=0.0328
	63.0(29)	49.0(29)	-4.0(29)	
	21~97	2~88	-94~28	
Mean±S.D.				
Median(n)				
Min.~Max.				
検定:対応のあるt検定				
診断基準値:呼気H ₂ 濃度の最高値-基礎値				

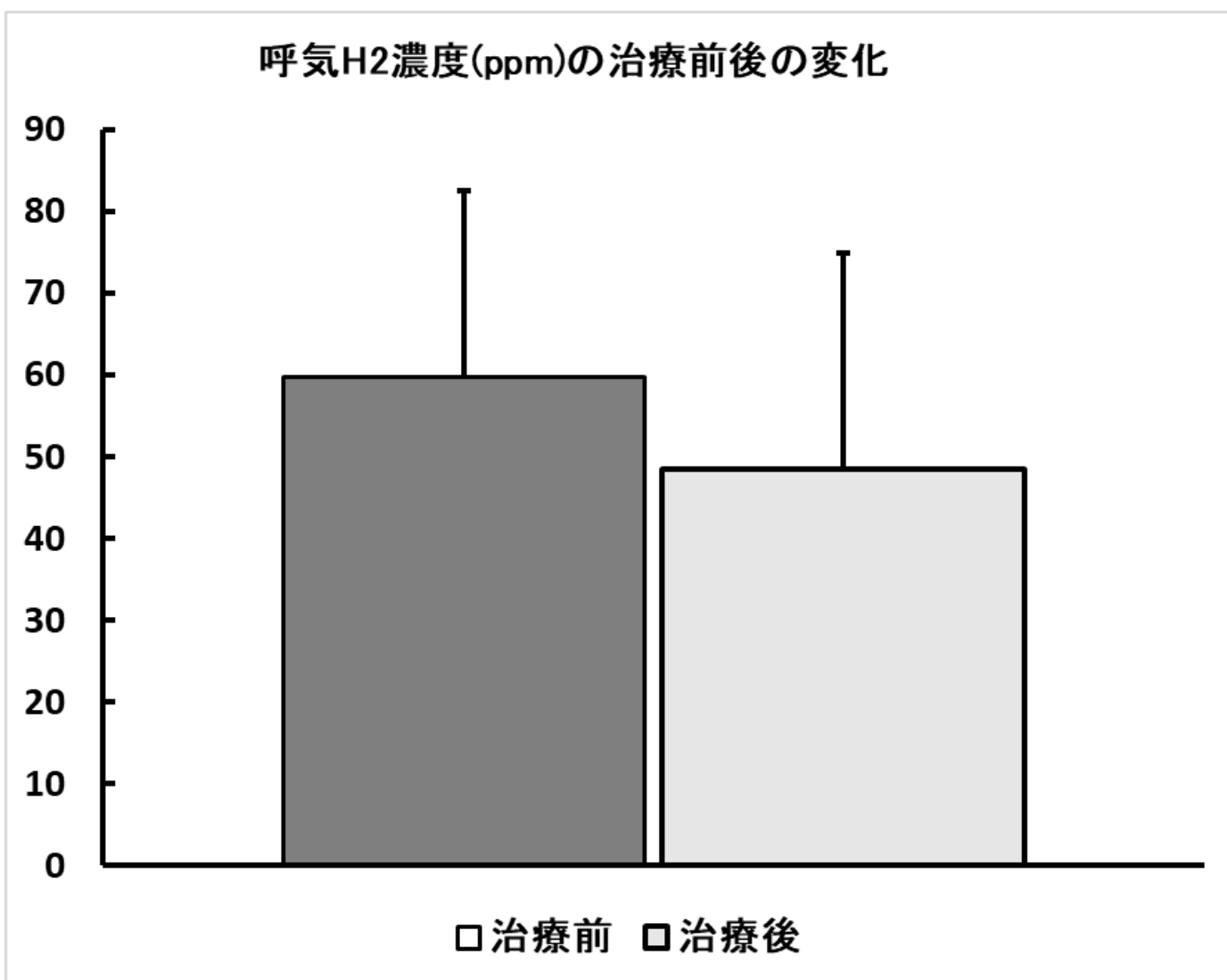


図7 呼気水素ガス濃度分析による乳糖負荷試験の治療前後の比較(症状改善した29例)

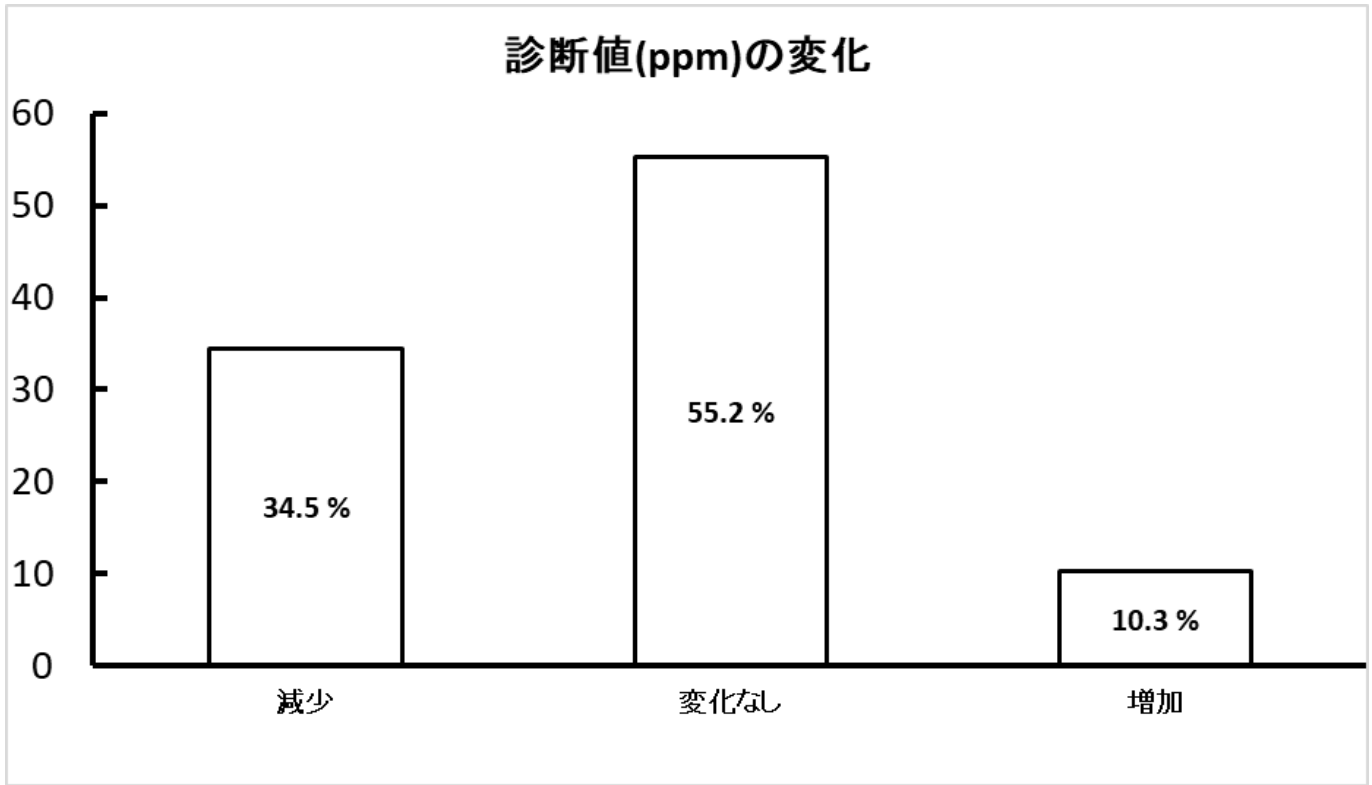
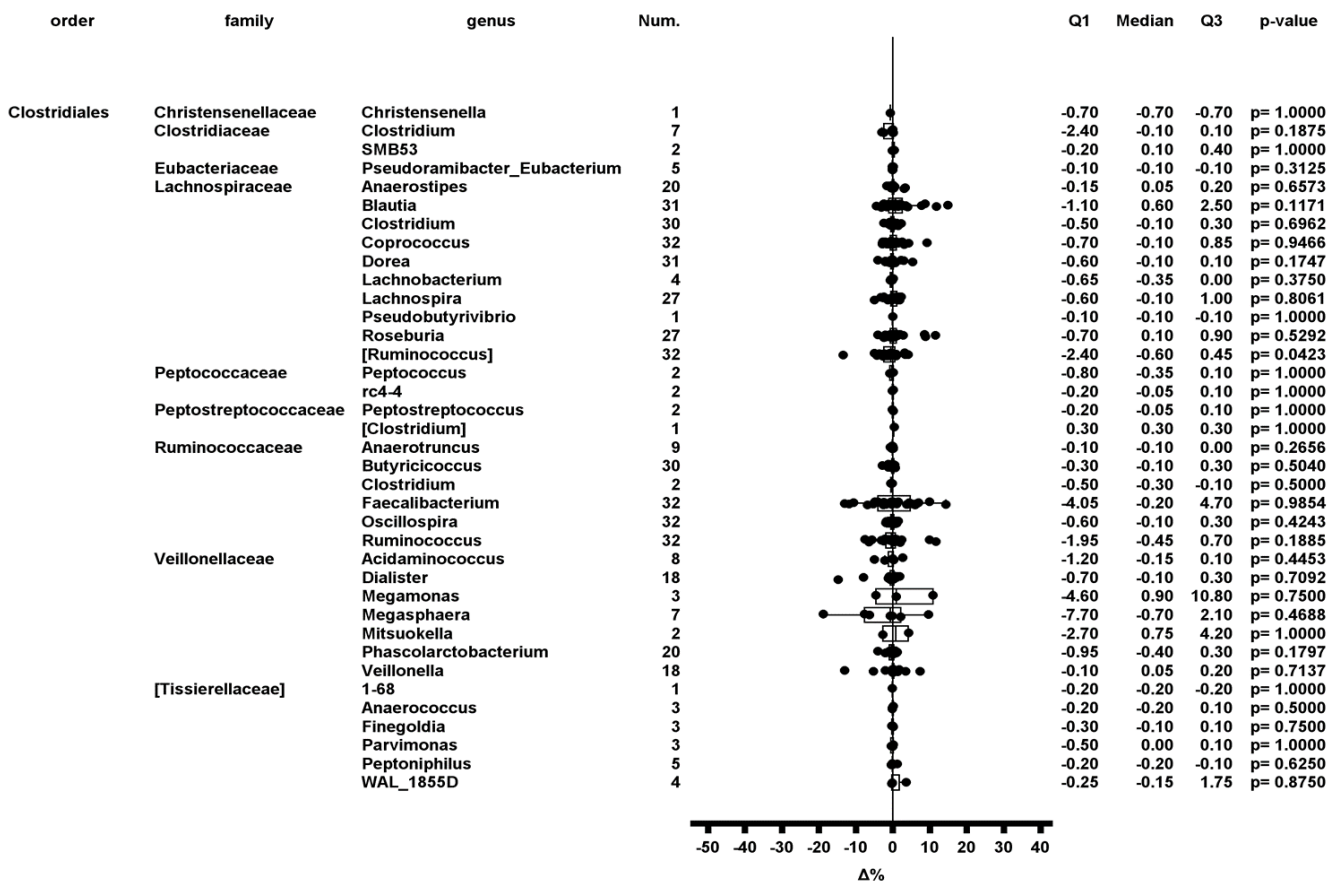
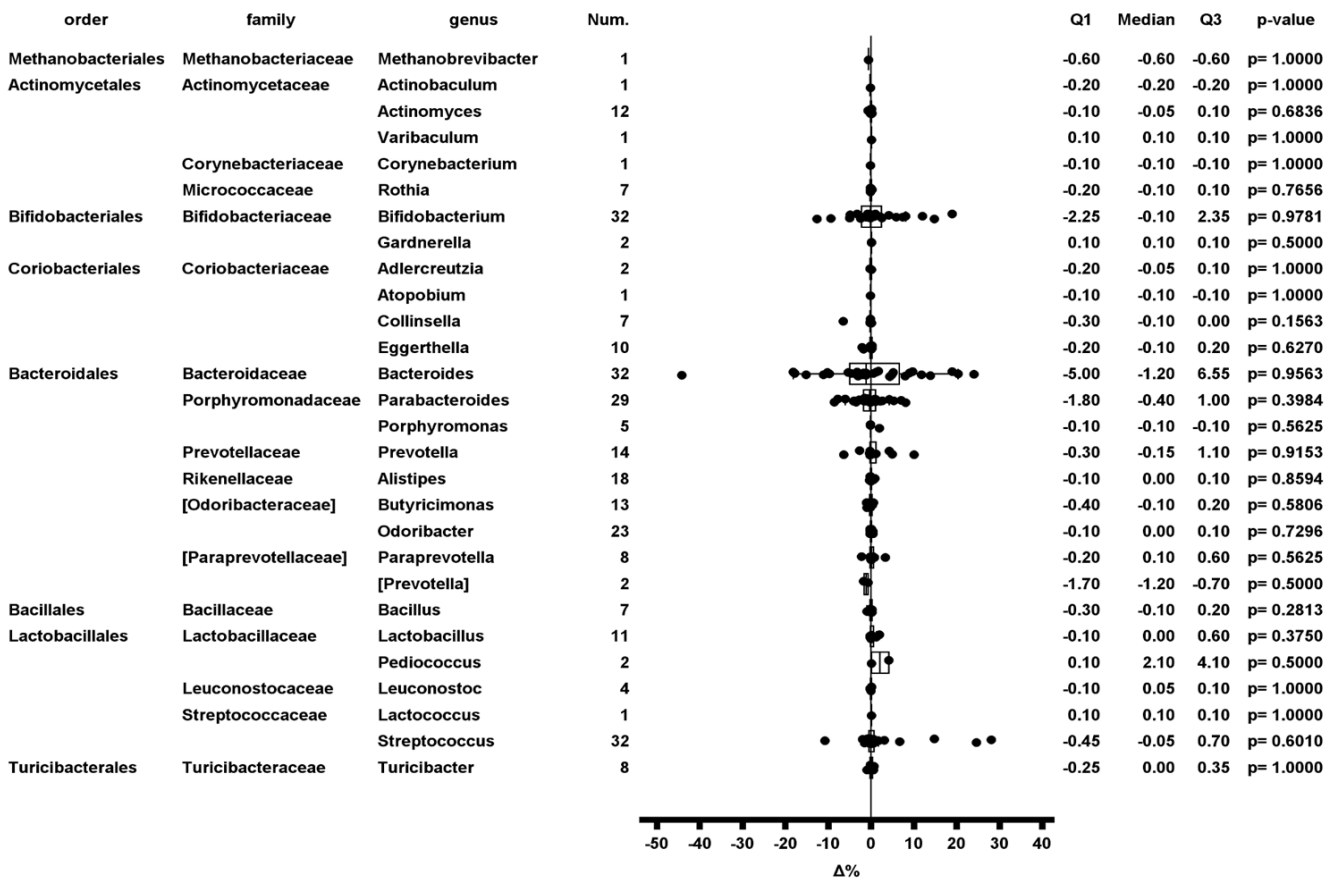


図 8 治療後の 20gLHBT の診断値の差を 15ppm を基準に比較 (症状改善した 29 例)



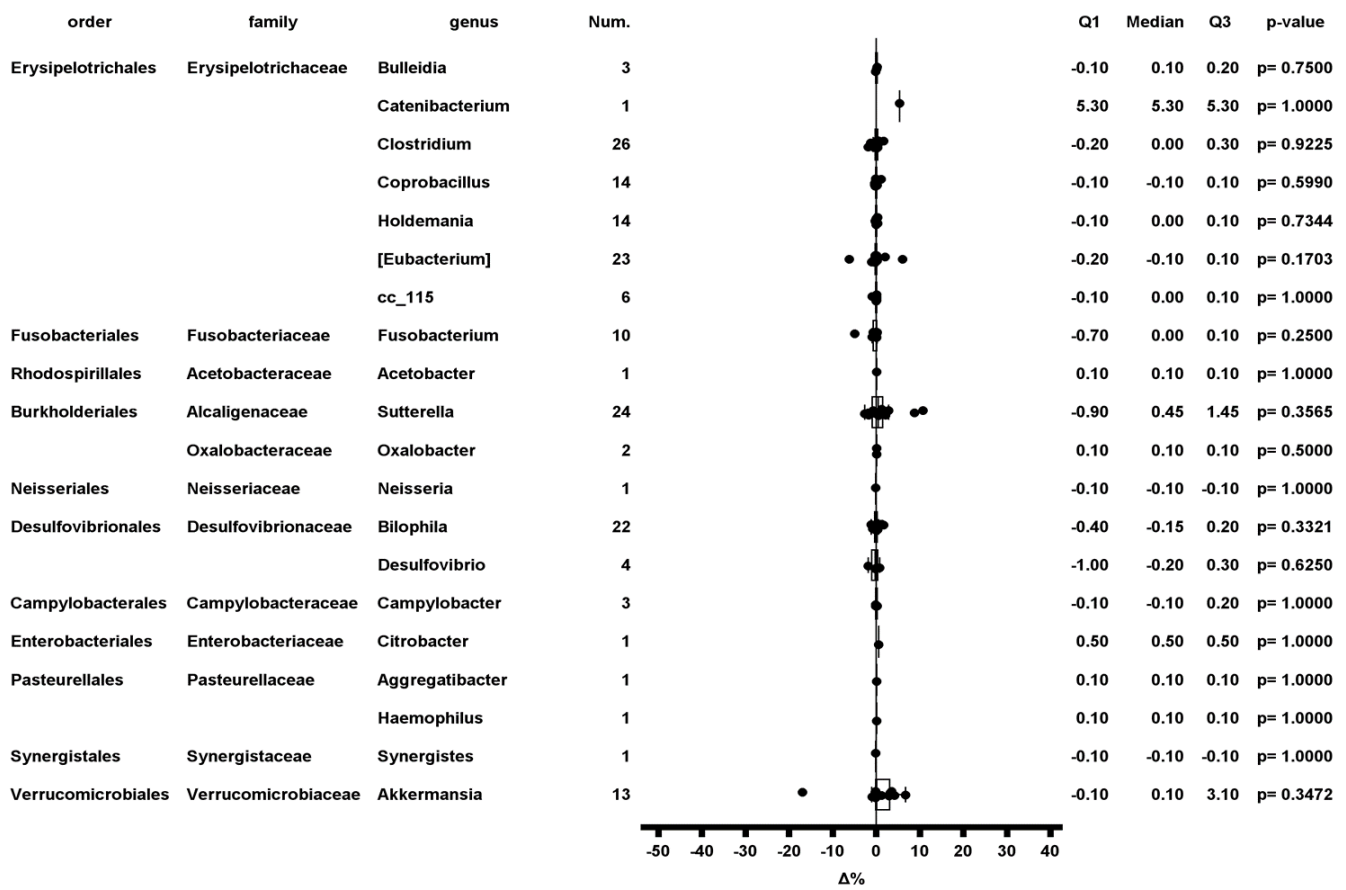


図 9 腸内細菌叢の治療前後の分布の変化

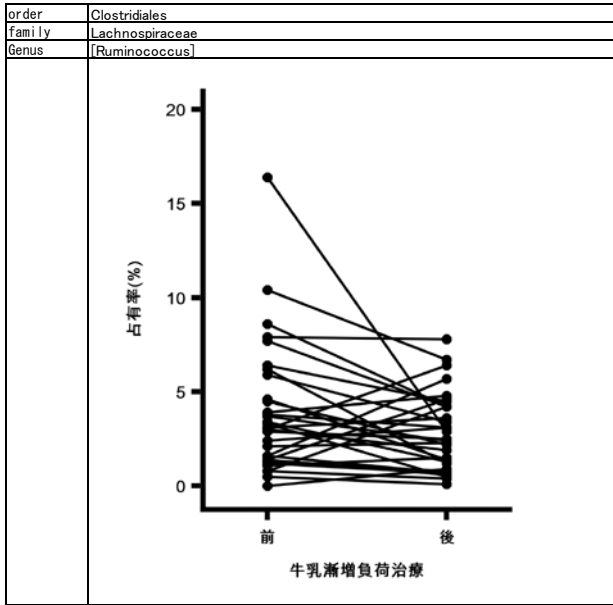


図 10 *Clostridiales Lachnospiraceae [Ruminococcus]*の治療前後の変化(32例)

- 表 1 アンケート内容
- 表 2 被験者の年齢・性別
- 表 3 アンケート結果
- 表 4 200ml 単盲検比較試験と乳糖負荷試験の比較
- 表 5 腸内細菌叢の治療前後の分布の変化

表1 アンケート内容

- 1)牛乳・乳製品で腹部症状がありますか？ ある・ない
「ある」と答えた方に質問いたします。症状は
いつもある・時々ある・たまにある
- 2)どんな症状ですか？ 当てはまる症状に○をつけてください。
下痢・腹痛・腹部膨満感(おなかが張る)・腹鳴(おなかがゴロゴロする)・排ガス(オナラが出る)・嘔気(気持ち悪い)・その他
- 3)どんな食品でおこりますか?(どのくらい食べるとおこるかわかれば記載してください)
牛乳(ml)・生クリーム(大さじ 杯)・ソフトクリーム(個)・
アイスクリーム(個)・ヨーグルト(個)・チーズ(約 枚)・その他
- 4)牛乳アレルギーはありますか？
ない・調べたことはないが
ないと思う・
ある・調べたことはないが
あると思う
- 5)喘息や花粉症などのアレルギー以外に、前からもっている持病はありますか？
ない・ある(病名:)

表 2 被験者の年齢・性別

年齢・性別						
		アンケート	単盲検試験	乳糖負荷試験 治療前	乳糖耐性 獲得試験	乳糖負荷試験 治療後
評価例数		46	46	46	32	32
性別	男性	16(34.8)	16(34.8)	16(34.8)	8(25.0)	8(25.0)
	女性	30(65.2)	30(65.2)	30(65.2)	24(75.0)	24(75.0)
年齢	平均±標準偏差	34.5±14.6	34.5±14.6	34.5±14.6	37.9±13.7	37.9±13.7
年齢層	10代	9(19.6)	9(19.6)	9(19.6)	3(9.4)	3(9.4)
	20代	8(17.4)	8(17.4)	8(17.4)	5(15.6)	5(15.6)
	30代	14(30.4)	14(30.4)	14(30.4)	10(31.3)	10(31.3)
	40代	8(17.4)	8(17.4)	8(17.4)	8(25.0)	8(25.0)
	50代	3(6.5)	3(6.5)	3(6.5)	3(9.4)	3(9.4)
	60代	4(8.7)	4(8.7)	4(8.7)	3(9.4)	3(9.4)
						(%)

表3 アンケート結果

乳糖不耐症患者の牛乳漸増負荷による腹部症状軽減に関する検討 <牛乳・乳製品で腹部症状があると思う方へのアンケート調査>			
腹部症状あり被験者数		46	
1)牛乳・乳製品で腹部症状がありますか？	いつもある	10(21.7)	
	時々ある	32(69.6)	
	たまにある	4(8.7)	
2)どんな症状ですか？ あてはまる症状に○をつけてください。	下痢	38(82.6)	
	腹痛	23(50.0)	
	腹部膨満感	12(26.1)	
	腹鳴	28(60.9)	
	排ガス	14(30.4)	
	嘔気	4(8.7)	
	その他	0(0.0)	
3)どんな食品でおこりますか？	牛乳 (mL)	該当	44(95.7)
		100	8
		150	4
		180	1
		200	15
		250	2
		300	2
		350	1
		500	1
		100-150	1
		200-250	1
		200-300	1
		200-400	1
	300-400	1	
		不明	5
	生クリーム 大さじ(杯)	該当	8(17.4)
		1	1
		10	1
		不明	6
	ソフトクリーム (こ)	該当	13(28.3)
		0.5-1	1
		1	8
		1.5	1
		2	1
		不明	2
	アイスクリーム (こ)	該当	11(23.9)
		0.5-1	1
		1	7
		1.5	1
		2	1
		不明	1
	ヨーグルト (こ)	該当	13(28.3)
		1	8
2		1	
不明		4	
チーズ	該当	2(4.3)	
	1口	1	
	Mサイズのピザ1切れ	1	
その他	該当	2(4.3)	
	クリーム/パスタ	1	
	牛乳プリン	1	
4)牛乳アレルギーはありますか？	ない	15(32.6)	
	調べたことはないがいないと思う。	30(65.2)	
	ある	0(0.0)	
	調べたことはないが あると思う。	1(2.2)	
5)喘息や花粉症などのアレルギー以外に、前からもっている持病はありますか？	ない	38(82.6)	
	ある	8(17.4)	
	バセドウ病	1	
	過敏性腸症候群(内服なし)	1	
	起立性調節障害	1	
	過敏性腸症候群(休薬中)	1	
	原発性硬化性胆管炎	1	
	高脂血症	1	
	骨粗鬆症	1	
	片頭痛	1	
	慢性鼻炎	1	
	緑内障	1	

表 4 200ml 単盲検比較試験と乳糖負荷試験の比較

＜単盲検比較試験判定と乳糖負荷試験確定診断の比較＞			
	乳糖負荷試験確定診断		
単盲検試験判定	陽性	陰性	計
牛乳で明らかに症状あり	19	3	22
乳糖減乳で明らかに症状あり	11	5	16
症状あるも差が不明瞭	3	1	4
いずれも無症状	2	2	4
合計	35	11	46
陽性一致率(95%信頼区間)	86.4%(65.1%~97.1%)		
陰性一致率(95%信頼区間)	50.0%(6.8%~93.2%)		
診断率	80.8%		
一般連関性の検討	p=0.2524		
一般連関性の検討:Fisherの正確検定			

表 5 腸内細菌叢の治療前後の分布の変化

Taxonomy			Δ (%)					
order	family	genus	N	Q1 (25%)	Median	Q3 (75%)	p-value	
Methanobacteriales	Methanobacteriaceae	Methanobrevibacter	1	-0.60	-0.60	-0.60	p= 1.0000	
Actinomycetales	Actinomycetaceae	Actinobaculum	1	-0.20	-0.20	-0.20	p= 1.0000	
		Actinomyces	12	-0.10	-0.05	0.10	p= 0.6836	
		Varibaculum	1	0.10	0.10	0.10	p= 1.0000	
	Corynebacteriaceae	Corynebacterium	1	-0.10	-0.10	-0.10	p= 1.0000	
	Micrococcaceae	Rothia	7	-0.20	-0.10	0.10	p= 0.7656	
Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	32	-2.25	-0.10	2.35	p= 0.9781	
		Gardnerella	2	0.10	0.10	0.10	p= 0.5000	
Coriobacteriales	Coriobacteriaceae	Adlercreutzia	2	-0.20	-0.05	0.10	p= 1.0000	
		Atopobium	1	-0.10	-0.10	-0.10	p= 1.0000	
		Collinsella	7	-0.30	-0.10	0.00	p= 0.1563	
		Eggerthella	10	-0.20	-0.10	0.20	p= 0.6270	
Bacteroidales	Bacteroidaceae	Bacteroides	32	-5.00	-1.20	6.55	p= 0.9563	
	Porphyromonadaceae	Parabacteroides	29	-1.80	-0.40	1.00	p= 0.3984	
		Porphyromonas	5	-0.10	-0.10	-0.10	p= 0.5625	
	Prevotellaceae	Prevotella	14	-0.30	-0.15	1.10	p= 0.9153	
	Rikenellaceae	Alistipes	18	-0.10	0.00	0.10	p= 0.8594	
	[Odoribacteraceae]	Butyrivimonas	13	-0.40	-0.10	0.20	p= 0.5806	
		Odoribacter	23	-0.10	0.00	0.10	p= 0.7296	
	[Paraprevotellaceae]	Paraprevotella	8	-0.20	0.10	0.60	p= 0.5625	
		[Prevotella]	2	-1.70	-1.20	-0.70	p= 0.5000	
	Bacillales	Bacillaceae	Bacillus	7	-0.30	-0.10	0.20	p= 0.2813
Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	11	-0.10	0.00	0.60	p= 0.3750	
		Pediococcus	2	0.10	2.10	4.10	p= 0.5000	
	Leuconostocaceae	Leuconostoc	4	-0.10	0.05	0.10	p= 1.0000	
	Streptococcaceae	Lactococcus	1	0.10	0.10	0.10	p= 1.0000	
		Streptococcus	32	-0.45	-0.05	0.70	p= 0.6010	
Turicibacteriales	Turicibacteraceae	Turicibacter	8	-0.25	0.00	0.35	p= 1.0000	
Clostridiales	Christensenellaceae	Christensenella	1	-0.70	-0.70	-0.70	p= 1.0000	
	Clostridiaceae	Clostridium	7	-2.40	-0.10	0.10	p= 0.1875	
		SMB53	2	-0.20	0.10	0.40	p= 1.0000	
	Eubacteriaceae	Pseudoramibacter_Eubacterium	5	-0.10	-0.10	-0.10	p= 0.3125	
	Lachnospiraceae	Anaerostipes	20	-0.15	0.05	0.20	p= 0.6573	
		Blautia	31	-1.10	0.60	2.50	p= 0.1171	
		Clostridium	30	-0.50	-0.10	0.30	p= 0.6962	
		Coprococcus	32	-0.70	-0.10	0.85	p= 0.9466	
		Dorea	31	-0.60	-0.10	0.10	p= 0.1747	
		Lachnobacterium	4	-0.65	-0.35	0.00	p= 0.3750	
		Lachnospira	27	-0.60	-0.10	1.00	p= 0.8061	
		Pseudobutyrvibrio	1	-0.10	-0.10	-0.10	p= 1.0000	
		Roseburia	27	-0.70	0.10	0.90	p= 0.5292	
		[Ruminococcus]	32	-2.40	-0.60	0.45	p= 0.0423	
		Peptococcaceae	Peptococcus	2	-0.80	-0.35	0.10	p= 1.0000
	rc4-4		2	-0.20	-0.05	0.10	p= 1.0000	
	Peptostreptococcaceae	Peptostreptococcus	2	-0.20	-0.05	0.10	p= 1.0000	
		[Clostridium]	1	0.30	0.30	0.30	p= 1.0000	
	Ruminococcaceae	Anaerotruncus	9	-0.10	-0.10	0.00	p= 0.2656	
		Butyrivibrio	30	-0.30	-0.10	0.30	p= 0.5040	
		Clostridium	2	-0.50	-0.30	-0.10	p= 0.5000	
		Faecalibacterium	32	-4.05	-0.20	4.70	p= 0.9854	
		Oscillospira	32	-0.60	-0.10	0.30	p= 0.4243	
		Ruminococcus	32	-1.95	-0.45	0.70	p= 0.1885	
	Veillonellaceae	Acidaminococcus	8	-1.20	-0.15	0.10	p= 0.4453	
		Dialister	18	-0.70	-0.10	0.30	p= 0.7092	
		Megamonas	3	-4.60	0.90	10.80	p= 0.7500	
		Megasphaera	7	-7.70	-0.70	2.10	p= 0.4688	
		Mitsuokella	2	-2.70	0.75	4.20	p= 1.0000	
		Phascolarctobacterium	20	-0.95	-0.40	0.30	p= 0.1797	
		Veillonella	18	-0.10	0.05	0.20	p= 0.7137	
		[Tissierellaceae]	1-68	1	-0.20	-0.20	-0.20	p= 1.0000
	Erysipelotrichales	Erysipelotrichaceae	Bulleidia	3	-0.10	0.10	0.20	p= 0.7500
			Catenibacterium	1	5.30	5.30	5.30	p= 1.0000
			Clostridium	26	-0.20	0.00	0.30	p= 0.9225
			Coprobacillus	14	-0.10	-0.10	0.10	p= 0.5990
			Holdemania	14	-0.10	0.00	0.10	p= 0.7344
			[Eubacterium]	23	-0.20	-0.10	0.10	p= 0.1703
			cc_115	6	-0.10	0.00	0.10	p= 1.0000
	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium	10	-0.70	0.00	0.10	p= 0.2500
Rhodospirillales	Acetobacteraceae	Acetobacter	1	0.10	0.10	0.10	p= 1.0000	
Burkholderiales	Alcaligenaceae	Sutterella	24	-0.90	0.45	1.45	p= 0.3565	
	Oxalobacteraceae	Oxalobacter	2	0.10	0.10	0.10	p= 0.5000	
Neisseriales	Neisseriaceae	Neisseria	1	-0.10	-0.10	-0.10	p= 1.0000	
Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	Bilophila	22	-0.40	-0.15	0.20	p= 0.3321	
		Desulfovibrio	4	-1.00	-0.20	0.30	p= 0.6250	
		Campylobacter	3	-0.10	-0.10	0.20	p= 1.0000	
		Citrobacter	1	0.50	0.50	0.50	p= 1.0000	
Pasteurellales	Pasteurellaceae	Aggregatibacter	1	0.10	0.10	0.10	p= 1.0000	
		Haemophilus	1	0.10	0.10	0.10	p= 1.0000	
Synergistales	Synergistaceae	Synergistes	1	-0.10	-0.10	-0.10	p= 1.0000	
Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Akkermansia	13	-0.10	0.10	3.10	p= 0.3472	

p-value: Wilcoxon signed rank test