

**表題**

小児期の牛乳製品摂取、腸内環境および呼吸器感染との関連性の検討

**所属名**

岐阜大学大学院医学系研究科 疫学・予防医学分野

**報告者名**

山川 路代

## 要旨

背景：牛乳乳製品は免疫機能に有益な栄養素を含んでおり，その摂取は呼吸器感染症のリスクを低減する可能性がある。

目的：日本の小学生以上の児童・生徒を対象に，過去1年間の牛乳乳製品の摂取と腸内細菌，呼吸器感染症との関連を検討することを目的とした。

方法：牛乳・乳製品を含む食事摂取量は，自記式食品摂取頻度調査票を用いて評価した。呼吸器感染症は，保護者の報告に基づき，過去1年間に4回以上発症した風邪（鼻水，鼻づまり，のどの痛み，咳などの症状），またはインフルエンザと定義した。菌種はリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応を用いて同定し，菌数は大腸菌の内部コントロールDNAから推定した。ロジスティック回帰モデルを用いて，牛乳・乳製品摂取，腸内細菌と4回以上の呼吸器感染症との関連に対するオッズ比（OR）および95%信頼区間（CI）を推定した。

結果：4回以上の呼吸器感染症のオッズは，潜在的交絡因子を調整した後，牛乳摂取量が多いほど低下し，第1三分位群と比較した第2三分位群および第3三分位群のOR（95%CI）はそれぞれ0.89（0.56–1.40）と0.46（0.28–0.75）だった（傾向性P値 = 0.001）。測定した4種の腸内細菌については，4回以上の呼吸器感染症との間に有意な関連は見られなかった。乳酸菌飲料摂取と4回以上の呼吸器感染症との関連性は，腸内*F. prausnitzii*によって効果修飾され，乳酸菌飲料摂取に対するORの減少傾向は，菌数が少ない群に属する者のみで有意であった。

結論：小学生以上の年齢の子どもにおいて，牛乳摂取と4回以上の呼吸器感染症との間の予防的な関連が明らかとなった。

## 緒言

現在，世界的流行を引き起こしている新型コロナウイルスを受け，感染予防のための免疫力の向上を目的とした，健康的な食習慣への関心が高まっている。食事は，個人が毎日必ず摂るものであることから，基本的な感染対策と考えられる<sup>1</sup>。牛乳乳製品は，生命活動や健康維持増進に必要な栄養素をバランスよく含むことから，従来から，小児から大人まで，積極的に日常的な食事の中に取り入れられてきた。とりわけ，免疫機能を高める，乳たんぱく，セレン，亜鉛，ビタミンA，B12，Dといった栄養素を含んでいる<sup>1,2</sup>。主要成分である乳糖は，腸管で乳酸菌によって有機酸に分解されることにより，腸内は酸性に維持され，病原微生物の増殖が抑制される<sup>3,4</sup>。また，ヨーグルトなどの乳製品に含まれる特定の細菌種（プロバイオティクス）は，腸管の免疫機能を高めると考えられ<sup>5</sup>，臨床試験の

メタ分析によって、プロバイオティクス摂取による呼吸器感染への予防効果が明らかにされてきた<sup>6,7</sup>。

したがって、牛乳乳製品を摂取することで、直接的に、あるいは腸内細菌を通じて間接的に、呼吸器感染を予防する可能性が考えられる<sup>8</sup>。しかし、日常的な牛乳乳製品摂取による予防効果の知見は十分でなく、特に小児を対象とした研究は希少である。

大規模集団を対象とした臨床試験を通じて、一定期間にわたり食事を統制しながら、摂取による健康影響を検討することは困難であるため、観察研究の適用が現実的である。しかし、牛乳乳製品を多く摂取する人は概して健康的な生活習慣を実践する傾向があり、それが摂取と疾病との間に見せかけの関連を生み出しているのではないかと疑念を持たれることが多い<sup>9,10</sup>。

近年、腸内細菌研究においては、定量的PCR法や次世代シーケンサーによるメタゲノム解析などの分子生物学的手法が発展してきた。これらの手法と疫学的手法を組み合わせることで、ごく少量の糞便から、個人特性や疾病と関連する腸内細菌を特定し、疾病予防に役立てることが期待されている。そこで本研究は、小中学校の児童生徒を対象とし、生活習慣などの重要な交絡因子を調整した上で、牛乳乳製品摂取、腸内細菌と呼吸器感染症との関連性について検討することとした。

## 方法

### 対象者と研究デザイン

本研究では、2013年から2015年にかけて、岐阜大学教育学部附属学校の小学2年、5年、中学2年の児童生徒を対象に実施した横断調査データを用いた。同意書は、学校を通じて保護者に配布された。図1に示す通り、1,183名のうち、1,016名の児童生徒とその保護者が研究への参加に同意し、質問票を返送した（回答率：85.9%）。参加者全員に腸内細菌測定のための検便を依頼し、学校で健康診断を実施した。健康診断の項目として、体重や身長などの基本的な身体測定と、血液や尿の採取などが含まれる。過去1年間の呼吸器感染症の頻度に関する情報がない者（n=20）は除外した。さらに、便細菌に関して、何らかの理由でデータがない（例えば、便サンプルが提出されなかった、内部コントロールである*Escherichia coli*のDNAシグナルが検出されなかった：n=46）、便サンプル採取前3日以内の抗菌薬使用（n=29）、胃腸疾患の既往（n=3）に該当する者は除外した結果、923名の児童生徒を解析対象とした。データは、小学5年と中学2年の児童生徒、および全学年の児童生徒の保護者から、自記式質問票を用いて収集された。

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施した（第30-084号）。

### 食事摂取

小学2年生については、小児用の162項目の食物摂取頻度調査票（FFQ）を用いて、食事摂取量を評価した。このFFQは、過去6カ月間に子が家庭で食べた各食品の平均的な頻度と量、および子が食べ残した給食の量を保護者に質問するものである。6歳児を対象に、2回にわたる3日間の食事記録を比較することで妥当性が評価されており、詳細は既報の通りである<sup>11</sup>。小学5年生と中学2年生については、食事量を増やしたり、飲料リストにコーヒーを加えるなど、大きい子の食事行動に対応するよう修正したFFQを用いて評価した。修正版FFQは、10~11歳の子どもを対象に、3日間（連続した平日2日と週末1日）の食事記録を比較することで妥当性が評価されており、詳細は既報の通りである<sup>12</sup>。総エネルギー、牛乳・乳製品（乳酸菌飲料、ヨーグルト、チーズ）を含む食品、栄養素の摂取量は、五訂増補日本食品標準成分表を用いて推定した<sup>13</sup>。FFQと3日間の食事記録とのスピアマン順位相関係数は、総エネルギーが0.28、牛乳・乳製品が0.51であった。残差法を用いて総エネルギー摂取量を調整した後、牛乳・乳製品の摂取量の三分位値によって3群に分けた<sup>14</sup>。

### 呼吸器感染症

呼吸器感染症は特に小児に多く、社会に与える影響は大きい<sup>15</sup>。呼吸器感染症の頻度は、保護者アンケートの「あなたのお子さんは、過去1年間にどれくらいの頻度で風邪（症状：鼻水、鼻づまり、のどの痛み、咳）またはインフルエンザにかかりましたか？」という質問で評価した。過去の研究のカットオフ値に従い<sup>16</sup>、保護者が報告した子の呼吸器感染症の頻度によって、対象者を4回未満または4回以上の二値に分割した。

### 腸内細菌の測定

参加者には、採便キット、採便の手順を示した写真付き説明書、採便アンケートが配布された。採便キットには、採便シート、グアニジウム含有の便保存液（MORA extract<sup>TM</sup>、エーエムアール株式会社）の入った密閉サンプル採取容器（スクリュウキャップ付きチューブ）、サイドジップ式透明袋、郵送用封筒が含まれた。採便アンケートでは、採便日、便の性状、採便前3日以内に抗生物質を使用したかどうかなどを聴取した。参加者は、自宅で蓋に付属のプラスチック製綿棒を使って便サンプル（0.2g）を採取した後、質問票を同封の上、当日中に学校に提出、または郵送するよう依頼された。便サンプルはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）分析に使用するまで-20°Cの冷凍庫で保管され、便採取から2、3日以内に、MORA

extract<sup>TM</sup>を用いた物理的破砕法によって細菌 DNA を抽出した<sup>17</sup>。識別能の高いハウスキーピング遺伝子, *dnaJ* によって設計された特異的プライマーを用いて, リアルタイム PCR を行った<sup>18</sup>。菌数は, 大腸菌の内部コントロール DNA のサイクル閾値 (CT) 値から推定した。CT 値が 26~29, 22~25, 18~21, 14~17, 10~13,  $\leq 9$  は, それぞれ  $10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$ ,  $10^9$ ,  $10^{10}$ ,  $\geq 10^{11}$  に対応する。測定された計 46 菌種のうち, 免疫反応に関連すると推定され, すでにプロバイオティクスとして利用されている, あるいは次世代プロバイオティクスとして期待される腸内常在菌 4 菌種, *Bifidobacterium* group, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis* group (*B. vulgatus*, *B. fragilis*, *P. distasonis*, *B. caccae*, *B. eggerthii*), *Clostridium cluster XIVa* を選択した<sup>6,7,19-23</sup>。さらに, 菌数群の分布は,  $10^{10}$  または  $10^{11}$  を最頻値として右に偏っているため, それぞれ低数値群 ( $<10^{10}$ ) または高数値群 ( $\geq 10^{10}$ ) の 2 群に分類した。

### 潜在的交絡因子

社会経済的状況や子どもの食生活・生活習慣による残差交絡の影響を軽減するため, 母親の教育年数 (10 年未満, 10~12 年, 13~15 年, 16 年以上), 喫煙状況 (現喫煙者, 前喫煙者, 非喫煙者), 子の性別, 学年, 喘息の既往歴 (あり, なし), 身体活動, BMI (三分位), 1 日の食事量 (総エネルギー, 緑黄色野菜: 連続変数) を考慮した。保護者アンケートを通じて, 母親の教育年数と喫煙の有無, 子の喘息の既往歴 (全学年), 身体活動 (小学 2 年のみ) を聴取し, 子どもアンケート (小学 5 年と中学 2 年) を通じて, 身体活動を聴取した。教育年数は 16 年以上 (大学卒業以上) または 16 年未満, 喫煙状況は現喫煙者かどうかの 2 群に分類した。Burdette らによる就学前の子の屋外遊び時間チェックリストを参考に, 小学 2 年生の身体活動を「あなたのお子さんは普段, 正午まで, 正午から午後 6 時まで, 午後 6 時以降, 家の周りの庭や道路, 公園や遊び場, その他の場所で, どのくらいの時間遊んでいますか?」という質問で評価した<sup>24</sup>。平日と週末の遊び時間の回答は, 0 分, 1~15 分, 16~30 分, 31~60 分, 60 分以上の 5 群に分類されており, それぞれ 0~4 点に得点化される。平日正午までの外遊び時間については, 学校にいることを考慮して削除した。方法の詳細と再現性については既報の通りである<sup>25</sup>。小学生対象に実施された研究に基づき<sup>26</sup>, 小学 5 年生と中学 2 年生の身体活動は, 組織的活動 (スポーツ, ゲーム, その他) と非組織的活動 (非競争的) に分類し, 「どのような種類の活動に参加していますか?」「週に何回, 毎回何時間, その活動に参加していますか?」という質問で評価した。青少年用身体活動リスト<sup>27</sup>では, 対象者が報告した活動の多くをカバーしていなかったため, 成人用リスト<sup>28</sup>を用いて各活動の週当たり MET 時間 (MET 値×1 時間×1 回・週) を算出した。すべての活動の MET 値を足し合わせて合計値を算出した。遊び時間 (小学 2 年) と身体活動 (小学 5 年,

中学2年)の得点に基づき、学年毎に三分位に分類した後、学年間の同じ三分位群を1つに統合して、計3群に再分類した。

### 統計解析

牛乳・乳製品摂取量と4回以上の呼吸器感染症との関連について、第1三分位カテゴリーを基準としたロジスティック回帰分析を行い、粗オッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を推定した(モデル1)。次に、母親の要因(教育および喫煙状況;モデル2)を調整し、さらに子の要因(性別、学年、喘息の既往歴、身体活動、BMI、総エネルギー摂取量、緑黄色野菜摂取量;モデル3)を調整した。モデル4では、モデル3に加え、それぞれの腸内細菌(*Bifidobacterium* group, *F. prausnitzii*, *B. fragilis* group, *Clostridium* cluster XIVa)を調整した。モデル5では、モデル4に交互作用項[牛乳・乳製品摂取量(連続変数)×腸内細菌]を加え、腸内細菌による効果修飾について検討した。腸内細菌による効果修飾が示唆された場合、菌数カテゴリー別に、モデル3と同じ共変量を調整後の関連性を検討した。関連性の傾向検定にあたり、牛乳・乳製品摂取量の各群の中央値をモデルに投入した。

感度分析において、まず乳糖不耐症が牛乳・乳製品摂取に与える影響を調べるために、牛乳摂取を控えていると回答した子を除外し、モデル3を用いて、4回以上の呼吸器感染症との関連性の分析を行った。アウトカムの誤分類への懸念から、喘息の既往歴がある子を除外し、同様の解析を行った。子の食事や生活習慣による残留交絡の潜在的影響を緩和するため、モデル3を用いて、兄弟の数(0, 1,  $\geq 2$ )、母乳育児期間(0, 1~5, 6~11,  $\geq 12$ カ月)、食事摂取(果物、タンパク質、ビタミンC:連続変数)を調整して分析を行った。緑黄色野菜摂取量との相関が高いことから、タンパク質とビタミンC摂取量を調整する際は、モデル3から緑黄色野菜摂取量を除いて分析を行った。*B. fragilis* groupについては、 $10^{10}$ の群(56.0%)、 $10^9$ の群(26.0%)の順に頻度が高かったため、カットオフ値を $10^9$ に変更し、モデル4と5を用いて、牛乳・乳製品摂取との関連について再解析を行った。統計的有意性を、両側P値が0.05未満と定義した。すべての解析においてStata SE統計ソフトウェア(バージョン16.1; StataCorp, College Station, TX, USA)を使用した。

### 結果

表1は、牛乳・乳製品の摂取区分による解析対象者のベースライン特性を示したものである。牛乳・乳製品を多く摂取する子は、あまり摂取しない子と比べて、母親が高学歴である傾向があるが、乳製品を多く摂取する子は、母親が現喫煙者である傾向がみられた。牛乳・乳製品を多く摂取する子は、BMIが高い傾向があり、牛乳をあまり摂取しない子は、

緑黄色野菜の摂取量が多い傾向が見られた。また、牛乳を多く摂取する子は腸内 *Bifidobacterium* group が多い傾向があり、乳製品をあまり摂取しない子は、*F. prausnitzii* と *Clostridium cluster XIVa* が多い傾向が見られた。

牛乳、ヨーグルト、乳酸菌飲料、チーズの平均摂取量（標準偏差）は、それぞれ1日あたり 304.8 (205.4) g, 29.3 (40.0) g, 10.1 (20.0) g, 6.4 (7.0) g であった。表2は、牛乳・乳製品の摂取量と4回以上の呼吸器感染症との関連性の結果を示す。潜在的交絡因子を調整した後も、牛乳摂取量が多いほど4回以上の呼吸器感染症のオッズは有意に減少していた。モデル3では、第1三分位群と比較した第2および第3三分位群の調整済み OR (95% CI) は、それぞれ 0.89 (0.56–1.40) および 0.46 (0.28–0.75) であった（傾向性 P 値 = 0.001）。一方で、総乳製品摂取量および各乳製品（乳酸菌飲料、ヨーグルト、チーズ）の摂取量が多くても、オッズは有意に減少しなかった。どの腸内細菌も4回以上の呼吸器感染症との間に有意な関連性は見られなかった。

モデル4では、牛乳については、摂取量が増えると OR が減少する傾向が見られたが、この傾向は腸内細菌を調整しても変わらなかった（表3）。交互作用項（牛乳摂取量×各腸内細菌）を加えても、OR に同様の傾向が見られた。*Bifidobacterium* group による牛乳摂取に対する OR と *F. prausnitzii* による乳酸菌飲料に対する OR に効果修飾が示唆されたため、菌数群で層別分析を行った（表4）。*Bifidobacterium* group については、いずれの菌数群においても、牛乳摂取量に対する OR に減少傾向が見られ、低菌数群 (<math>10^{10}</math>) における OR の減少度は、高菌数群 (>math>10^{10}</math>) よりも顕著であった。*F. prausnitzii* については、低菌数群でのみ、乳酸菌飲料に対する OR の有意な減少傾向が見られた（傾向性 P 値 = 0.050）。

感度分析において、モデル3と同じ潜在的交絡因子を調整後、牛乳摂取と4回以上の呼吸器感染症との関連性について検討した（表5）。牛乳摂取を控えている子や喘息の既往歴がある子を除外しても、結果は主解析の結果と一致した。さらに、母乳育児期間、兄弟の数、果物摂取量を調整したり、緑黄色野菜摂取量の代わりにタンパク質やビタミンC摂取量をそれぞれ調整しても、結果に重要な違いは見られなかった。また、*B. fragilis* group のカットオフ値を  $10^{10}$  を  $10^9$  に変更し、モデル4および5を用いて解析を行ったが、牛乳・乳製品に対する結果にいずれも重要な違いは見られなかった。

## 考察

小学生以上の年齢の子どもを対象に、牛乳・乳製品の摂取量と腸内細菌、4回以上の呼吸器感染症との関連性を検討した。その結果、牛乳摂取は4回以上の呼吸器感染症と逆相関することが示され、感度分析を行っても結果に重要な違いは見られなかった。さらに、腸内

*Bifidobacterium* group においては、特に低菌数群 (<10<sup>10</sup>) において牛乳摂取による関連性の減少傾向が顕著であった。一方、乳酸菌飲料摂取については、*F. prausnitzii* の菌数が少ない群 (<10<sup>10</sup>) でのみ、有意な関連性の減少傾向が見られた。

本研究の結果、重要な潜在的交絡因子を調整した後でも、牛乳摂取量が多いほど4回以上の呼吸器感染症のオッズが有意に減少することを明らかとなった。日本で行われた症例対照研究でも、牛乳または乳製品の摂取量が多いほど、インフルエンザ様疾患のリスクが低下することが報告されている<sup>9,10</sup>。さらに、中国で行われた横断研究では、牛乳の摂取量が多いほど風邪症状のオッズが低下することが報告されている<sup>29</sup>。牛乳にはタンパク質、亜鉛、ビタミンA、Dなど免疫系に有益な栄養素が含まれていることから、得られた知見は生物学的にも妥当であると考えられる<sup>1,2</sup>。

緒言の章で述べたように、乳糖代謝によって腸内環境は酸性に保たれ、腸内の病原菌の増殖を抑制する<sup>3,4</sup>。チーズについては、製造時に牛乳から乳糖が除去されるため、チーズ摂取と呼吸器感染症との関連が見られないのは妥当と思われる。本研究では、どの腸内細菌も4回以上の呼吸器感染症との関連性が見られなかったものの、*Bifidobacterium* group の菌数が少ない群で、牛乳摂取量が多いほど4回以上の呼吸器感染症のオッズの減少が顕著に見られた。*Bifidobacterium* group の菌数が少ない子は、代わりに他の乳酸菌を保持している可能性や、牛乳摂取が少ない群の症例数が少ないため、この知見が偶然に得られた可能性も否定できない。今後、乳糖や牛乳に含まれる他の栄養素、乳酸菌、呼吸器感染症との関連性を明らかにする研究が待たれる。

ヨーグルトや乳酸菌飲料の成分は、善玉菌の存在以外は牛乳と同様であるが、牛乳の結果と異なり、ヨーグルトや乳酸菌飲料の摂取と4回以上の呼吸器感染症との有意な関連性は見られなかった。牛乳と比べて摂取量が少ないことが影響している可能性が考えられるが、ヨーグルトや乳酸菌飲料がプロバイオティクスを含む食品であることを踏まえると、臨床試験のメタ分析などで示唆されているプロバイオティクスの呼吸器感染に対する予防効果とは一致しない<sup>5-7,22</sup>。本研究では、対象者が摂取したヨーグルトや乳酸菌飲料に含まれる菌種や菌数が不明のため、呼吸器感染症の予防効果ありとされる菌種ではなかった、あるいは、予防効果ありとされる菌種であっても、その菌数が十分でなかった可能性が考えられる。実際に、ヨーグルトと乳酸菌飲料の平均摂取量から、臨床試験と比べて、摂取した菌数はかなり少ないことが予想される。

*F. prausnitzii* の菌数が少ない群では、乳酸菌飲料の摂取量が多いほど4回以上の呼吸器感染症のオッズが有意に減少したものの、ヨーグルトではオッズの減少が見られなかった。乳酸菌飲料に使用されている *L. casei* や *L. helveticus* などの *Lactobacillus* 属は、免疫



学的特性があることが示唆されている<sup>5,6,30</sup>。一方、ヨーグルト摂取の想定される効果は、製品やメーカーによって異なる<sup>5</sup>。腸内常在菌である *F. prausnitzii* は、腸管上皮細胞の増殖や大腸からの粘液分泌促進などのメカニズムにより、腸管バリアを強化し、病原体の侵入を抑制する酪酸を生成することができる<sup>19,31-33</sup>。酪酸は、腸内環境を酸素の少ない酸性にし、病原性細菌の増殖を抑制し、善玉菌の活動を促進する<sup>32</sup>。しかし、もう一つの酪酸産生菌である *Clostridium cluster XIVa* については、菌数群による乳酸菌飲料摂取に対する OR の効果修飾は見られなかった。症例数の少なさによる偶然の結果かもしれないが、*F. prausnitzii* の低菌数群にのみ見られた乳酸菌飲料摂取による呼吸器感染症の予防効果のメカニズムについては、今後解明する必要があると思われる。

本研究の強みとして、高い回答率 (85.9%)、腸内細菌の測定とそのデータの利用、小児で妥当性が評価された食事調査票の使用、および重要な交絡因子の調整が挙げられる。本研究は、知る限り、乳幼児以外の小児における牛乳・乳製品摂取量、腸内細菌と呼吸器感染症との関連を調査した最初の疫学研究である。

本研究の限界として、第一に、細菌 DNA を用いて特徴づけられた腸内細菌プロファイルは、個人内で経時的な代表性がある可能性があるが、便サンプルは一回しか採取しておらず、個人の普段の腸内細菌量を表しているか懸念される<sup>34</sup>。第二に、リアルタイム PCR 分析は、個々の細菌種を定量的に同定することはできるが、腸内細菌の全体像を把握することはできない。本研究では、*B. fragilis* group のうち、主要な 5 種しか測定していない。第三に、前述した通り、期待される健康効果が製品やメーカーによって異なるにもかかわらず、ヨーグルトや乳酸菌飲料の菌種や菌数を特定できていない点が挙げられる。第四に、呼吸器感染症の頻度は保護者の報告に基づいており、正確でない可能性が高い。しかしながら、牛乳・乳製品の摂取量によって想起バイアスが異なる可能性は低いと考えられる。第五に、母親の教育、子どもの BMI、身体活動、緑黄色野菜の摂取など、複数の潜在的交絡因子を調整しても、子どもの食事や生活習慣による残差交絡の可能性はある。例えば、欧米の研究では、健康志向の母親は、教育水準が高く、子に健康的な食品を与える傾向がある<sup>35,36</sup>。最後に、本研究は横断研究のため、逆因果の可能性はある。すなわち、呼吸器感染症にかかりやすい子どもはヨーグルトや乳酸菌飲料をより多く摂取している可能性が考えられる。

結論として、本研究は、小学生以上の小児において、牛乳摂取量の多さが 4 回以上の呼吸器感染症と逆相関することを明らかにした。乳酸菌飲料の摂取量による予防的な関連は、腸内の *F. prausnitzii* 量が少ない子に限定される可能性がある。今後、腸内細菌の全体像を把握し、牛乳・乳製品の摂取量と腸内細菌、呼吸器感染症との関連を検討する必要

がある。

## 参考文献

1. Allen K. Links between coronavirus, nutrition and the immune system. World Cancer Research Fund International.  
<https://www.wcrf.org/links-between-coronavirus-nutrition-and-the-immune-system/>. Published 2020. Accessed March 14, 2022.
2. Wijesinha-Bettoni R, Burlingame B. Milk and dairy product composition. In: Muehlhoff E, Bennett A, McMahon D, eds. *Milk and Dairy Products in Human Nutrition*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2013:41-102.
3. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):273-279.  
doi:10.1093/ajcn/nqz104
4. He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJM, Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(8):541-547.  
doi:10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x
5. Adolfsson O, Meydani SN, Russell RM. Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):245-256. doi:10.1093/ajcn/80.2.245
6. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41-54.  
doi:10.1017/S0007114514000075
7. Rashidi K, Razi B, Darand M, Dehghani A, Janmohammadi P, Alizadeh S. Effect of probiotic fermented dairy products on incidence of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr J*. 2021;20(1). doi:10.1186/s12937-021-00718-0
8. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol*. 2021;14(2):296-304.  
doi:10.1038/s41385-020-00361-8
9. Hirota Y, Takeshita S, Kataoka K, Hirohata T, Kaji M. Individual and environmental characteristics related to influenza-like illness among children: a school-based case-control study. *Japanese J Hyg*. 1992;47(2):587-599. doi:10.1265/jjh.47.587

10. Hirota Y, Takeshita S, Ide S, et al. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol*. 1992;21(3):574-582. doi:10.1093/ije/21.3.574
11. Sahashi Y, Tsuji M, Wada K, Tamai Y, Nakamura K, Nagata C. Validity and reproducibility of food frequency questionnaire in Japanese children aged 6 years. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011;57(5):372-376. doi:10.3177/jnsv.57.372
12. Nagata C, Wada K, Sahashi Y, et al. The Hekinan children's study: Design and profile of participants at baseline. *J Epidemiol*. 2019;29(7):272-277. doi:10.2188/jea.JE20180005
13. Office for Resources, Policy Division Science and Technology Policy Bureau. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan. Standard tables of food composition in Japan - 2005 - Fifth Revised and Enlarged Edition (in Japanese). [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm). Accessed May 2, 2019.
14. Willett W. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett W, ed. *Nutritional Epidemiology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2012:260-286.
15. Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *eClinicalMedicine*. 2021;37:100986. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100986
16. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):224-228.
17. Hayashi M, Natori T, Kubota-Hayashi S, et al. A new protocol to detect multiple foodborne pathogens with PCR dipstick DNA chromatography after a six-hour enrichment culture in a broad-range food pathogen enrichment broth. *Biomed Res Int*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/295050
18. Hong Nhung P, Ohkusu K, Mishima N, et al. Phylogeny and species identification of the family Enterobacteriaceae based on dnaJ sequences. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(2):153-161. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.019
19. Saarela MH. Safety aspects of next generation probiotics. *Curr Opin Food Sci*. 2019;30:8-13. doi:10.1016/j.cofs.2018.09.001
20. Miyauchi H. Antiinfective and immunomodulatory effects of Bifidobacteria (in Japanese). *Milk Sci*. 2007;55(4):243-252. doi:10.11465/MILK.55.243

21. Durack J, Lynch S V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med*. 2019;216(1):20-40. doi:10.1084/jem.20180448
22. Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(2):153-158. doi:10.1097/MOG.000000000000151
23. Tong J, Liu C, Summanen P, Xu H, Finegold SM. Application of quantitative real-time PCR for rapid identification of *Bacteroides fragilis* group and related organisms in human wound samples. *Anaerobe*. 2011;17(2):64-68. doi:10.1016/J.ANAEROBE.2011.03.004
24. Burdette HL, Whitaker RC, Daniels SR. Parental Report of Outdoor Playtime as a Measure of Physical Activity in Preschool-aged Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(4):353-357. doi:10.1001/archpedi.158.4.353
25. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, et al. Associations of birth weight and physical activity with sex steroids in preschool Japanese children. *Cancer Causes Control*. 2012;23(2):231-238. doi:10.1007/s10552-011-9870-0
26. Booth ML, Denney-Wilson E, Okely AD, Hardy LL. Methods of the NSW Schools Physical Activity and Nutrition Survey (SPANS). *J Sci Med Sport*. 2005;8(3):284-293. doi:10.1016/S1440-2440(05)80039-8
27. Butte NF, Watson KB, Ridley K, et al. A youth compendium of physical activities: Activity codes and metabolic intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(2):246-256. doi:10.1249/MSS.0000000000001430
28. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 compendium of physical activities: A second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1575-1581. doi:10.1249/MSS.0b013e31821ece12
29. He QQ, Wong TW, Du L, et al. Nutrition and children's respiratory health in Guangzhou, China. *Public Health*. 2008;122(12):1425-1432. doi:10.1016/j.puhe.2008.06.010
30. Taverniti V, Guglielmetti S. Health-Promoting Properties of *Lactobacillus helveticus*. *Front Microbiol*. 2012;3:392. doi:10.3389/fmicb.2012.00392
31. Tsukahara T, Iwasaki Y, Nakayama K, Ushida K. Stimulation of butyrate production in the large intestine of weaning piglets by dietary fructooligosaccharides and its influence on the histological variables of the large intestinal mucosa. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2003;49(6):414-421. doi:10.3177/jnsv.49.414

32. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.00277
33. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451-455. doi:10.1038/nature12726
34. Fu BC, Randolph TW, Lim U, et al. Characterization of the gut microbiome in epidemiologic studies: the multiethnic cohort experience. *Ann Epidemiol.* 2016;26(5):373-379. doi:10.1016/j.annepidem.2016.02.009
35. Buja A, Grotto G, Brocadello F, Sperotto M, Baldo V. Primary school children and nutrition: lifestyles and behavioral traits associated with a poor-to-moderate adherence to the Mediterranean diet. A cross-sectional study. *Eur J Pediatr.* 2020;179(5):827-834. doi:10.1007/s00431-020-03577-9
36. Northstone K, Emmett P. Multivariate analysis of diet in children at four and seven years of age and associations with socio-demographic characteristics. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(6):751-760. doi:10.1038/sj.ejcn.1602136

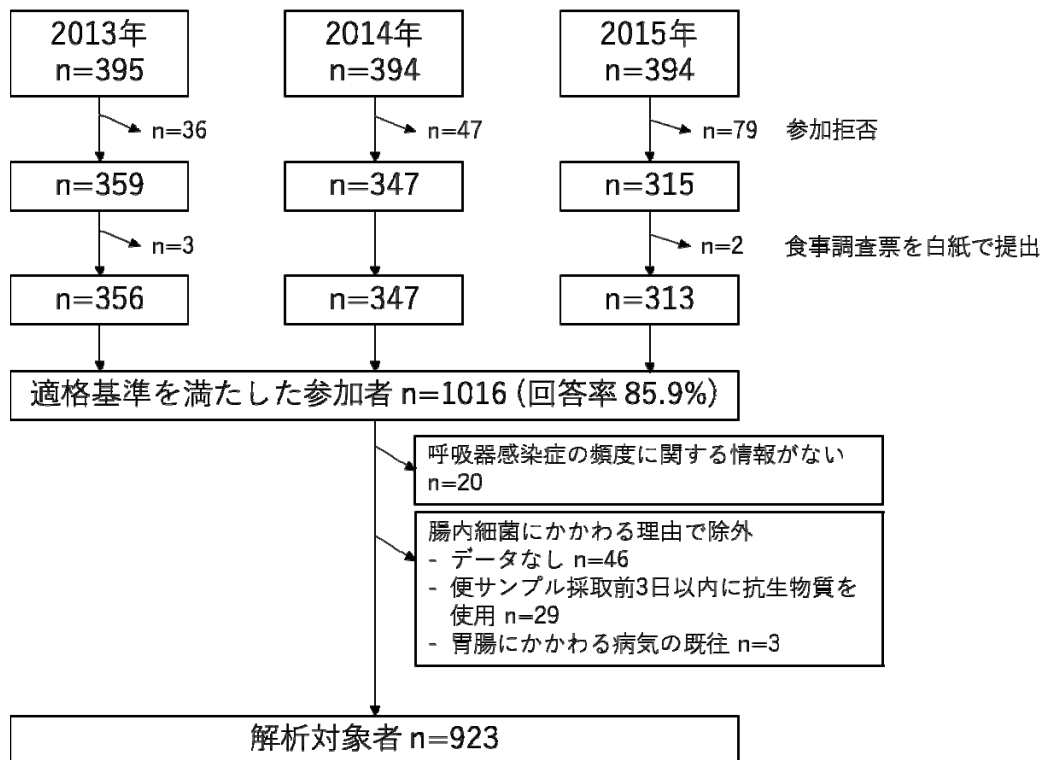


図1 解析対象者の選定フロー

表 1 牛乳・乳製品別の研究対象者の特性

|               | 牛乳摂取       |              |            | 乳製品摂取      |            |            |
|---------------|------------|--------------|------------|------------|------------|------------|
|               | 1T         | 2T           | 3T         | 1T         | 2T         | 3T         |
| 範囲, g/d       | <223.3     | 223.3-<321.8 | ≥321.8     | <35.2      | 35.2-<66.9 | ≥66.9      |
| 人数, n         | 308        | 308          | 307        | 308        | 308        | 307        |
| 母親の要因         |            |              |            |            |            |            |
| 喫煙状況, n (%)   |            |              |            |            |            |            |
| 現喫煙者          | 48 (15.6)  | 56 (18.2)    | 50 (16.3)  | 48 (15.6)  | 51 (16.6)  | 55 (17.9)  |
| その他           | 260 (84.4) | 252 (81.8)   | 257 (83.7) | 260 (84.4) | 257 (83.4) | 252 (82.1) |
| 教育年数, n (%)   |            |              |            |            |            |            |
| 16年以上         | 116 (37.7) | 116 (37.7)   | 131 (42.7) | 116 (37.7) | 123 (39.9) | 124 (40.4) |
| その他           | 192 (62.3) | 192 (62.3)   | 176 (57.3) | 192 (62.3) | 185 (60.1) | 183 (59.6) |
| 子の要因          |            |              |            |            |            |            |
| 性別, n (%)     |            |              |            |            |            |            |
| 男             | 156 (50.7) | 138 (44.8)   | 180 (58.6) | 164 (53.3) | 148 (48.1) | 162 (52.8) |
| 女             | 152 (49.4) | 170 (55.2)   | 127 (41.4) | 144 (46.8) | 160 (52.0) | 145 (47.2) |
| 学年, n (%)     |            |              |            |            |            |            |
| 小学2年          | 42 (13.6)  | 105 (34.1)   | 115 (37.5) | 39 (12.7)  | 112 (36.4) | 111 (36.2) |
| 小学5年          | 103 (33.4) | 88 (28.6)    | 86 (28.0)  | 87 (28.3)  | 90 (29.2)  | 100 (32.6) |
| 中学2年          | 163 (52.9) | 115 (37.3)   | 106 (34.5) | 182 (59.1) | 106 (34.4) | 96 (31.3)  |
| 喘息の既往歴, n (%) |            |              |            |            |            |            |
| なし            | 233 (75.7) | 257 (83.4)   | 249 (81.1) | 250 (81.2) | 249 (80.8) | 240 (78.2) |
| あり            | 47 (15.3)  | 40 (13.0)    | 35 (11.4)  | 40 (13.0)  | 39 (12.7)  | 43 (14.0)  |
| 欠損            | 28 (9.1)   | 11 (3.6)     | 23 (7.5)   | 18 (5.8)   | 20 (6.5)   | 24 (7.8)   |
| 身体活動, n (%)   |            |              |            |            |            |            |
| 1T            | 101 (32.8) | 124 (40.3)   | 92 (30.0)  | 97 (31.5)  | 111 (36.0) | 96 (31.3)  |
| 2T            | 104 (33.8) | 90 (29.2)    | 96 (31.3)  | 94 (30.5)  | 104 (33.8) | 96 (31.3)  |
| 3T            | 94 (30.5)  | 80 (26.0)    | 106 (34.5) | 107 (34.7) | 83 (27.0)  | 107 (34.9) |
| 欠損            | 9 (2.9)    | 14 (4.6)     | 13 (4.2)   | 10 (3.3)   | 10 (3.3)   | 8 (2.6)    |
| BMI, n (%)    |            |              |            |            |            |            |

|                                             |             |             |             |             |             |             |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1T                                          | 113 (36.7)  | 100 (32.5)  | 95 (30.9)   | 105 (34.1)  | 105 (34.1)  | 98 (31.9)   |
| 2T                                          | 103 (33.4)  | 109 (35.4)  | 95 (30.9)   | 101 (32.8)  | 105 (34.1)  | 101 (32.9)  |
| 3T                                          | 91 (29.6)   | 98 (31.8)   | 116 (37.8)  | 100 (32.5)  | 97 (31.5)   | 108 (35.2)  |
| 欠損                                          | 1 (0.3)     | 1 (0.3)     | 1 (0.3)     | 2 (0.7)     | 1 (0.3)     | 0           |
| 総エネルギー摂取量, kcal/d (SD)                      | 2583 (813)  | 1987 (642)  | 2354 (864)  | 2574 (850)  | 2017 (672)  | 2333 (818)  |
| 緑黄色野菜摂取量, g/d (SD)                          | 90.0 (42.2) | 87.2 (37.4) | 85.0 (39.9) | 88.2 (46.2) | 86.6 (34.5) | 87.5 (38.3) |
| 腸内細菌                                        |             |             |             |             |             |             |
| <i>Bifidobacterium</i> group, n (%)         |             |             |             |             |             |             |
| <10 <sup>10</sup>                           | 67 (21.8)   | 64 (20.8)   | 53 (17.3)   | 62 (20.1)   | 55 (17.9)   | 67 (21.8)   |
| ≥10 <sup>10</sup>                           | 241 (78.3)  | 244 (79.2)  | 254 (82.7)  | 246 (79.9)  | 253 (82.1)  | 240 (78.2)  |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , n (%) |             |             |             |             |             |             |
| <10 <sup>10</sup>                           | 85 (27.6)   | 78 (25.3)   | 87 (28.3)   | 77 (25.0)   | 85 (27.6)   | 88 (28.7)   |
| ≥10 <sup>10</sup>                           | 223 (72.4)  | 230 (74.7)  | 220 (71.7)  | 231 (75.0)  | 223 (72.4)  | 219 (71.3)  |
| <i>Bacteroides fragilis</i> group, n (%)    |             |             |             |             |             |             |
| <10 <sup>10</sup>                           | 108 (35.1)  | 133 (43.2)  | 116 (37.8)  | 123 (39.9)  | 111 (36.0)  | 123 (40.1)  |
| ≥10 <sup>10</sup>                           | 200 (64.9)  | 175 (56.8)  | 191 (62.2)  | 185 (60.1)  | 197 (64.0)  | 184 (59.9)  |
| <i>Clostridium cluster XIVa</i> , n (%)     |             |             |             |             |             |             |
| <10 <sup>10</sup>                           | 65 (21.1)   | 62 (20.1)   | 62 (20.2)   | 57 (18.5)   | 61 (19.8)   | 71 (23.1)   |
| ≥10 <sup>10</sup>                           | 243 (78.9)  | 246 (79.9)  | 245 (79.8)  | 251 (81.5)  | 247 (80.2)  | 236 (76.9)  |

T, 三分位



表2 牛乳・乳製品と4回以上の呼吸器感染症との関連

|                                 | 症例  |        | モデル1 (n=923) |              | モデル2 (n=923) |              | モデル3 (n=828) |              |
|---------------------------------|-----|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 | N   | (%)    | OR           | (95% CI)     | OR           | (95% CI)     | OR           | (95% CI)     |
| 牛乳摂取                            |     |        |              |              |              |              |              |              |
| 1T                              | 62  | (20.1) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |
| 2T                              | 68  | (22.1) | 1.12         | (0.76, 1.66) | 1.11         | (0.75, 1.64) | 0.89         | (0.56, 1.40) |
| 3T                              | 40  | (13.0) | 0.59         | (0.39, 0.92) | 0.60         | (0.39, 0.92) | 0.46         | (0.28, 0.75) |
| 傾向性P値                           |     |        | 0.01         |              | 0.011        |              | 0.001        |              |
| 総乳製品摂取                          |     |        |              |              |              |              |              |              |
| 1T                              | 53  | (17.2) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |
| 2T                              | 51  | (16.6) | 0.95         | (0.63, 1.46) | 0.96         | (0.63, 1.46) | 0.68         | (0.42, 1.09) |
| 3T                              | 66  | (21.5) | 1.32         | (0.88, 1.97) | 1.32         | (0.88, 1.97) | 0.89         | (0.57, 1.40) |
| 傾向性P値                           |     |        | 0.126        |              | 0.129        |              | 0.94         |              |
| 乳酸菌飲料摂取                         |     |        |              |              |              |              |              |              |
| 1T                              | 55  | (17.9) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |
| 2T                              | 52  | (16.9) | 0.93         | (0.62, 1.42) | 0.92         | (0.60, 1.39) | 0.67         | (0.41, 1.12) |
| 3T                              | 63  | (20.5) | 1.19         | (0.79, 1.78) | 1.20         | (0.80, 1.79) | 0.72         | (0.44, 1.18) |
| 傾向性P値                           |     |        | 0.307        |              | 0.282        |              | 0.396        |              |
| ヨーグルト摂取                         |     |        |              |              |              |              |              |              |
| 1T                              | 49  | (15.9) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |
| 2T                              | 64  | (20.8) | 1.39         | (0.92, 2.09) | 1.44         | (0.95, 2.18) | 1.06         | (0.66, 1.69) |
| 3T                              | 57  | (18.6) | 1.21         | (0.79, 1.83) | 1.22         | (0.80, 1.87) | 0.85         | (0.53, 1.35) |
| 傾向性P値                           |     |        | 0.629        |              | 0.609        |              | 0.369        |              |
| チーズ摂取                           |     |        |              |              |              |              |              |              |
| 1T                              | 54  | (17.5) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |
| 2T                              | 53  | (17.2) | 0.98         | (0.64, 1.48) | 1.00         | (0.65, 1.51) | 0.81         | (0.50, 1.31) |
| 3T                              | 63  | (20.5) | 1.21         | (0.81, 1.82) | 1.23         | (0.81, 1.84) | 0.95         | (0.60, 1.49) |
| 傾向性P値                           |     |        | 0.301        |              | 0.291        |              | 0.97         |              |
| 腸内細菌                            |     |        |              |              |              |              |              |              |
| <i>Bifidobacterium</i> group    |     |        |              |              |              |              |              |              |
| <10 <sup>10</sup>               | 37  | (20.1) | 1.15         | (0.76, 1.72) | 1.13         | (0.75, 1.70) | 1.08         | (0.69, 1.69) |
| ≥10 <sup>10</sup>               | 133 | (18.0) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |
| <i>F. prausnitzii</i>           |     |        |              |              |              |              |              |              |
| <10 <sup>10</sup>               | 47  | (18.8) | 1.04         | (0.71, 1.50) | 1.04         | (0.71, 1.51) | 0.91         | (0.61, 1.37) |
| ≥10 <sup>10</sup>               | 123 | (18.3) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |
| <i>B. fragilis</i> group        |     |        |              |              |              |              |              |              |
| <10 <sup>10</sup>               | 67  | (18.8) | 1.04         | (0.74, 1.46) | 1.04         | (0.74, 1.46) | 0.98         | (0.68, 1.42) |
| ≥10 <sup>10</sup>               | 103 | (18.2) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |
| <i>Clostridium cluster XIVa</i> |     |        |              |              |              |              |              |              |
| <10 <sup>10</sup>               | 35  | (18.5) | 1.01         | (0.67, 1.52) | 1.02         | (0.67, 1.54) | 0.89         | (0.57, 1.40) |
| ≥10 <sup>10</sup>               | 135 | (18.4) | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       | 1            | (ref.)       |

B., *Bacteroidetes*; F., *Faecalibacterium*; T, 三分位

モデル1: 調整なし

モデル2: 母親の要因 (教育年数, 喫煙状況) を調整

モデル3: モデル2に加えて, 子の要因 (性別, 学年, 喘息の既往歴, 身体活動, BMI, 総エネルギー摂取量, 緑黄色野菜摂取量) を調整

表3 牛乳・乳製品、腸内細菌と4回以上の呼吸器感染症との関連

|                                               | <i>Bifidobacterium</i> group |                   | <i>F. prausnitzii</i> |                   | <i>B. fragilis</i> group |                   | <i>Clostridium</i> cluster XIVa |                   |
|-----------------------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                               | モデル 4 (n=828)                | モデル 5 (n=828)     | モデル 4 (n=828)         | モデル 5 (n=828)     | モデル 4 (n=828)            | モデル 5 (n=828)     | モデル 4 (n=828)                   | モデル 5 (n=828)     |
|                                               | OR (95% CI)                  | OR (95% CI)       | OR (95% CI)           | OR (95% CI)       | OR (95% CI)              | OR (95% CI)       | OR (95% CI)                     | OR (95% CI)       |
| <b>牛乳摂取</b>                                   |                              |                   |                       |                   |                          |                   |                                 |                   |
| 1T                                            | 1 (ref.)                     | 1 (ref.)          | 1 (ref.)              | 1 (ref.)          | 1 (ref.)                 | 1 (ref.)          | 1 (ref.)                        | 1 (ref.)          |
| 2T                                            | 0.89 (0.56, 1.40)            | 1.06 (0.63, 1.78) | 0.88 (0.56, 1.40)     | 0.95 (0.56, 1.61) | 0.89 (0.57, 1.41)        | 0.91 (0.52, 1.60) | 0.89 (0.56, 1.40)               | 0.96 (0.57, 1.59) |
| 3T                                            | 0.46 (0.28, 0.75)            | 0.59 (0.34, 1.01) | 0.46 (0.28, 0.75)     | 0.50 (0.28, 0.89) | 0.46 (0.28, 0.75)        | 0.41 (0.22, 0.76) | 0.45 (0.28, 0.74)               | 0.55 (0.32, 0.94) |
| 傾向性 P 値                                       | 0.001                        | 0.025             | 0.001                 | 0.01              | 0.001                    | 0.003             | 0.001                           | 0.016             |
| 細菌 <10 <sup>10</sup> (vs. ≥10 <sup>10</sup> ) | 1.02 (0.65, 1.60)            | 1.75 (0.88, 3.48) | 0.92 (0.61, 1.39)     | 1.08 (0.56, 2.11) | 0.96 (0.66, 1.4)         | 0.91 (0.47, 1.74) | 0.87 (0.55, 1.37)               | 1.2 (0.59, 2.47)  |
| P (牛乳×各細菌)                                    |                              | 0.049             |                       | 0.622             |                          | 0.574             |                                 | 0.142             |
| <b>総乳製品摂取</b>                                 |                              |                   |                       |                   |                          |                   |                                 |                   |
| 1T                                            | 1 (ref.)                     | 1 (ref.)          | 1 (ref.)              | 1 (ref.)          | 1 (ref.)                 | 1 (ref.)          | 1 (ref.)                        | 1 (ref.)          |
| 2T                                            | 0.68 (0.42, 1.09)            | 0.80 (0.47, 1.35) | 0.68 (0.42, 1.09)     | 0.82 (0.47, 1.43) | 0.68 (0.42, 1.09)        | 0.89 (0.50, 1.61) | 0.68 (0.42, 1.09)               | 0.74 (0.44, 1.26) |
| 3T                                            | 0.89 (0.57, 1.40)            | 0.93 (0.56, 1.54) | 0.89 (0.57, 1.40)     | 0.98 (0.58, 1.68) | 0.90 (0.57, 1.41)        | 1.06 (0.59, 1.90) | 0.9 (0.57, 1.41)                | 1.01 (0.61, 1.68) |
| 傾向性 P 値                                       | 0.926                        | 0.929             | 0.937                 | 0.858             | 0.942                    | 0.724             | 0.95                            | 0.702             |
| 細菌 <10 <sup>10</sup> (vs. ≥10 <sup>10</sup> ) | 1.07 (0.68, 1.68)            | 1.43 (0.67, 3.02) | 0.92 (0.61, 1.38)     | 1.28 (0.64, 2.55) | 0.97 (0.67, 1.41)        | 1.41 (0.75, 2.64) | 0.88 (0.56, 1.39)               | 1.23 (0.58, 2.63) |
| P (総乳製品×各細菌)                                  |                              | 0.989             |                       | 0.635             |                          | 0.511             |                                 | 0.330             |
| <b>乳酸菌飲料摂取</b>                                |                              |                   |                       |                   |                          |                   |                                 |                   |
| 1T                                            | 1 (ref.)                     | 1 (ref.)          | 1 (ref.)              | 1 (ref.)          | 1 (ref.)                 | 1 (ref.)          | 1 (ref.)                        | 1 (ref.)          |
| 2T                                            | 0.67 (0.41, 1.12)            | 0.82 (0.47, 1.44) | 0.68 (0.41, 1.13)     | 0.69 (0.38, 1.25) | 0.67 (0.41, 1.12)        | 0.54 (0.29, 1.01) | 0.67 (0.40, 1.12)               | 0.72 (0.41, 1.24) |
| 3T                                            | 0.72 (0.44, 1.18)            | 0.87 (0.50, 1.51) | 0.73 (0.44, 1.19)     | 0.96 (0.55, 1.67) | 0.72 (0.44, 1.18)        | 0.74 (0.41, 1.36) | 0.73 (0.45, 1.19)               | 0.80 (0.46, 1.38) |
| 傾向性 P 値                                       | 0.38                         | 0.824             | 0.404                 | 0.704             | 0.399                    | 0.685             | 0.417                           | 0.692             |
| 細菌 <10 <sup>10</sup> (vs. ≥10 <sup>10</sup> ) | 1.09 (0.70, 1.71)            | 2.01 (0.94, 4.28) | 0.92 (0.61, 1.39)     | 1.36 (0.66, 2.78) | 0.99 (0.68, 1.43)        | 0.82 (0.41, 1.63) | 0.88 (0.56, 1.39)               | 1.14 (0.52, 2.47) |
| P (乳酸菌飲料×各細菌)                                 |                              | 0.205             |                       | 0.031             |                          | 0.680             |                                 | 0.475             |
| <b>ヨーグルト摂取</b>                                |                              |                   |                       |                   |                          |                   |                                 |                   |
| 1T                                            | 1 (ref.)                     | 1 (ref.)          | 1 (ref.)              | 1 (ref.)          | 1 (ref.)                 | 1 (ref.)          | 1 (ref.)                        | 1 (ref.)          |
| 2T                                            | 1.06 (0.66, 1.69)            | 1.13 (0.67, 1.9)  | 1.06 (0.66, 1.69)     | 1.41 (0.81, 2.46) | 1.06 (0.66, 1.69)        | 1.33 (0.74, 2.40) | 1.05 (0.66, 1.69)               | 1.17 (0.69, 1.98) |
| 3T                                            | 0.84 (0.53, 1.35)            | 0.85 (0.50, 1.44) | 0.84 (0.53, 1.35)     | 1.00 (0.57, 1.75) | 0.85 (0.53, 1.35)        | 1.01 (0.55, 1.84) | 0.85 (0.53, 1.35)               | 0.97 (0.57, 1.64) |
| 傾向性 P 値                                       | 0.361                        | 0.391             | 0.36                  | 0.673             | 0.37                     | 0.767             | 0.373                           | 0.707             |
| 細菌 <10 <sup>10</sup> (vs. ≥10 <sup>10</sup> ) | 1.09 (0.7, 1.7)              | 1.25 (0.57, 2.76) | 0.91 (0.6, 1.36)      | 1.57 (0.79, 3.13) | 0.99 (0.68, 1.43)        | 1.40 (0.74, 2.65) | 0.9 (0.57, 1.41)                | 1.28 (0.60, 2.73) |
| P (ヨーグルト×各細菌)                                 |                              | 0.925             |                       | 0.467             |                          | 0.512             |                                 | 0.35              |

チーズ摂取

|                                               |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1T                                            | 1 (ref.)          | 1 (ref.)          | 1 (ref.)          | 1 (ref.)          | 1 (ref.)          | 1 (ref.)          | 1 (ref.)          | 1 (ref.)          |
| 2T                                            | 0.81 (0.50, 1.32) | 0.78 (0.45, 1.34) | 0.81 (0.50, 1.31) | 0.95 (0.54, 1.67) | 0.81 (0.50, 1.31) | 1.28 (0.68, 2.38) | 0.81 (0.50, 1.31) | 0.93 (0.54, 1.59) |
| 3T                                            | 0.95 (0.60, 1.49) | 1.14 (0.69, 1.89) | 0.95 (0.60, 1.49) | 1.23 (0.72, 2.09) | 0.95 (0.60, 1.49) | 1.34 (0.73, 2.45) | 0.95 (0.60, 1.50) | 1.16 (0.69, 1.93) |
| 傾向性 P 値                                       | 0.957             | 0.437             | 0.97              | 0.361             | 0.969             | 0.375             | 0.976             | 0.473             |
| 細菌 <10 <sup>10</sup> (vs. ≥10 <sup>10</sup> ) | 1.07 (0.68, 1.67) | 1.42 (0.67, 3.01) | 0.92 (0.61, 1.38) | 1.52 (0.76, 3.04) | 0.97 (0.67, 1.41) | 1.79 (0.95, 3.37) | 0.89 (0.56, 1.39) | 1.50 (0.72, 3.13) |
| P(チーズ×各細菌)                                    |                   | 0.071             |                   | 0.067             |                   | 0.142             |                   | 0.098             |

*F.*, *Faecalibacterium*; T, 三分位

モデル 4: モデル 3 (母親の教育年数, 喫煙状況, 子の性別, 学年, 喘息の既往歴, 身体活動, BMI, 総エネルギー摂取量, 緑黄色野菜摂取量を調整) に加えて, 各腸内細菌を調整

モデル 5: モデル 4 に加えて, 牛乳・乳製品摂取と各腸内細菌との交互作用項を調整

表4 菌数で層別後、牛乳・乳製品と4回以上の呼吸器感染症との関連\*1

|                              | <10 <sup>10</sup> |                  |              | ≥10 <sup>10</sup> |                  |              |
|------------------------------|-------------------|------------------|--------------|-------------------|------------------|--------------|
|                              | 症例, n (%)         | OR* <sup>2</sup> | (95% CI)     | 症例, n (%)         | OR* <sup>2</sup> | (95% CI)     |
| <i>Bifidobacterium</i> group | n=163             |                  |              | n=665             |                  |              |
| 牛乳摂取                         |                   |                  |              |                   |                  |              |
| 1T                           | 19 (28.4)         | 1 (ref.)         |              | 43 (17.8)         | 1 (ref.)         |              |
| 2T                           | 14 (21.9)         | 0.44             | (0.15, 1.32) | 54 (22.1)         | 1.06             | (0.63, 1.78) |
| 3T                           | 4 (7.6)           | 0.12             | (0.03, 0.49) | 36 (14.2)         | 0.58             | (0.33, 1.00) |
| 傾向性 P 値                      |                   |                  | 0.004        |                   |                  | 0.022        |
| <i>F. prausnitzii</i>        | n=225             |                  |              | n=603             |                  |              |
| 乳酸菌摂取                        |                   |                  |              |                   |                  |              |
| 1T                           | 20 (23.5)         | 1 (ref.)         |              | 42 (18.8)         | 1 (ref.)         |              |
| 2T                           | 16 (20.5)         | 0.75             | (0.28, 2.01) | 52 (22.6)         | 0.64             | (0.35, 1.19) |
| 3T                           | 11 (12.6)         | 0.39             | (0.14, 1.03) | 29 (13.2)         | 0.88             | (0.50, 1.58) |
| 傾向性 P 値                      |                   |                  | 0.05         |                   |                  | 0.859        |

*F.*, *Faecalibacterium*; T, 三分位

\*1 交互作用項 (菌数群×牛乳・乳製品摂取量) が有意であった項目のみ

\*2 母親の要因 (教育年数, 喫煙状況) および子の要因 (性別, 学年, 喘息の既往歴, 身体活動, BMI, 総エネルギー摂取量, 緑黄色野菜摂取量) を調整

表 5 牛乳摂取と 4 回以上の呼吸器感染症との関連に対する感度分析

|                                     | 1T       | 牛乳摂取 |              |      |              | 傾向性 P 値 |
|-------------------------------------|----------|------|--------------|------|--------------|---------|
|                                     |          | 2T   |              | 3T   |              |         |
|                                     |          | OR   | (95% CI)     | OR   | (95% CI)     |         |
| 牛乳摂取を控えている子を除外 (n=819)              | 1 (ref.) | 0.92 | (0.58, 1.46) | 0.47 | (0.29, 0.78) | 0.001   |
| 喘息の既往歴がある子を除外 (n=767)               | 1 (ref.) | 0.89 | (0.55, 1.42) | 0.45 | (0.28, 0.75) | 0.001   |
| 母乳育児期間を追加で調整 (n=806)                | 1 (ref.) | 0.88 | (0.55, 1.40) | 0.44 | (0.26, 0.73) | 0.001   |
| 兄弟の数を追加で調整 (n=827)                  | 1 (ref.) | 0.89 | (0.57, 1.41) | 0.46 | (0.28, 0.76) | 0.001   |
| 果物摂取量を追加で調整 (n=828)                 | 1 (ref.) | 0.90 | (0.57, 1.41) | 0.46 | (0.28, 0.75) | 0.001   |
| 緑黄色野菜摂取量の代わりに、たんぱく質摂取量を調整 (n=828)   | 1 (ref.) | 0.92 | (0.58, 1.45) | 0.49 | (0.29, 0.80) | 0.002   |
| 緑黄色野菜摂取量の代わりに、ビタミン C 摂取量を調整 (n=828) | 1 (ref.) | 0.89 | (0.56, 1.40) | 0.45 | (0.28, 0.74) | 0.001   |

T, 三分位

全モデルにおいて、母親の要因（教育年数，喫煙状況）および子の要因（性別，学年，喘息の既往歴，身体活動，BMI，総エネルギー摂取量，緑黄色野菜摂取量）を調整