

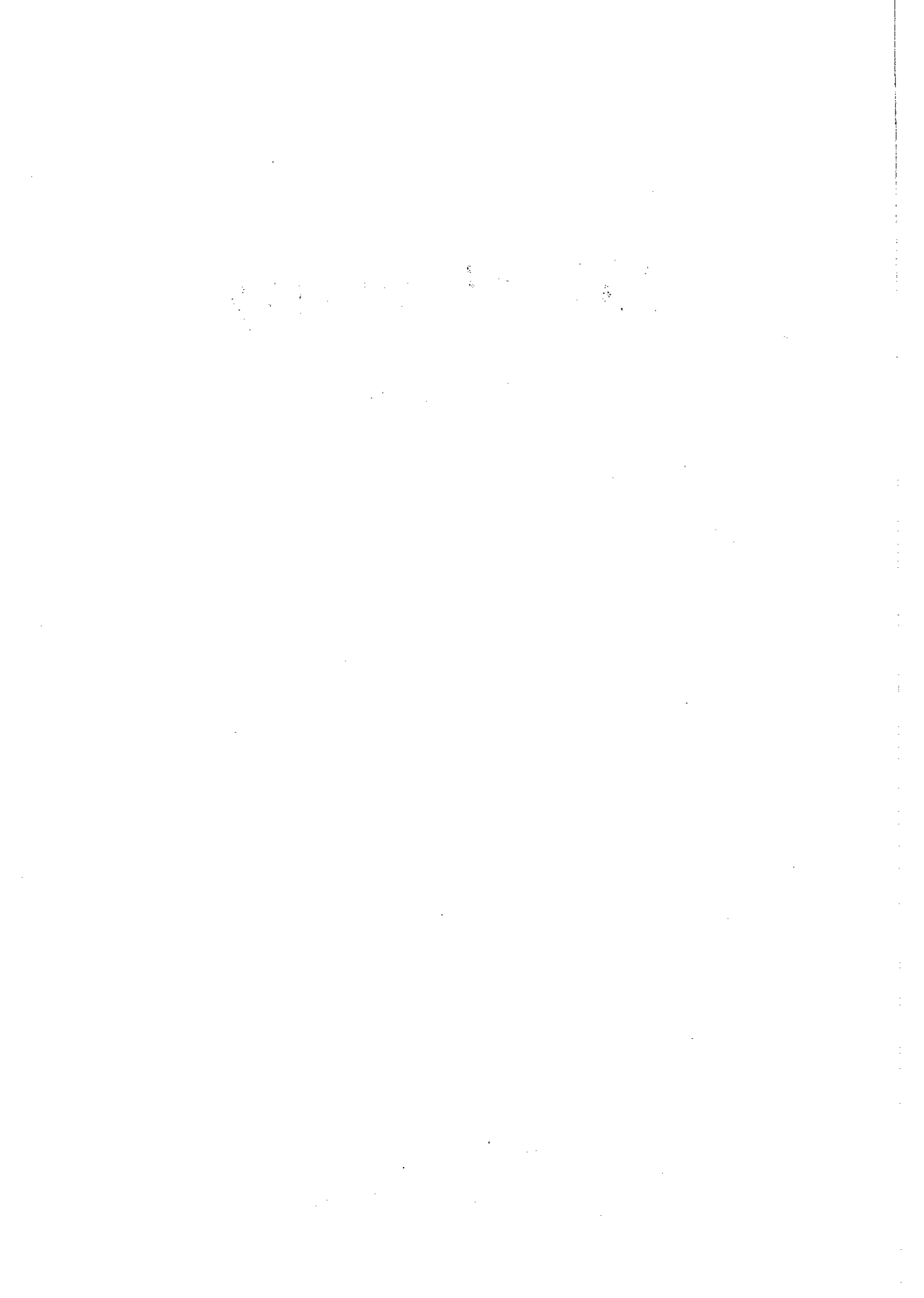
別刷

Biotherapy

VOL.15(2001)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁 無断転載・複写複製



症例報告

進行癌に対する EEM の臨床的試み

— EEM と MPA の悪液質と免疫機能改善効果の比較研究 —

*¹ 第四病院 (腫瘍病院)・腫瘍内科, 河北医科大学, *² 新宿石川病院 (自治医科大学名誉教授), *³ 日本統合医学研究会

馮 威健*¹ 永井 純*² 池川 哲郎*³

要旨 国立がんセンター研究所化学療法部において行った広範なきのこ類の抗癌研究の結果に基づいて開発された健康補助食品, EEM[®] について, 進行癌, 再発癌患者に広くみられる悪液質 (cachexia) と QOL (quality of life) の改善に有効かどうか, 現在その治療に用いられている MPA と比較して研究した。MPA 治療群では clinical response がみられなかったが, EEM 治療群では1例に PR が観察され, response rate は 9.1% であった。さらに本薬剤投与後, 6 か月以上経過した時点で, 6 か月以上生存した症例数は, EEM 治療群では 4 例中 3 例であったが, MPA 治療群では 5 例中 1 例しかなかった。QOL について, EEM 治療群では食欲増進が 11 例中 8 例にみられたが, MPA 治療群では 10 例中 6 例であり, 体重の増加においても EEM 治療群が優れていた。特に Karnofsky score の解析では, EEM 治療群では改善例が 11 例中 8 例 (72.7%) であり, 悪化した症例はみられなかったが, MPA 治療群では 10 例中 3 例 (30.0%) で, 悪化した症例も 3 例にみられた。治療開始前と終了後における免疫機能は, EEM 治療群で T リンパ球の増加が観察され, その結果は MPA 治療群よりも顕著であった。特にヘルパー T リンパ球の増加傾向が観察された。また補体 C3 活性についても同様の結果であった。液性免疫の結果は両群ともに IgG の増加傾向がみられ, 血液所見および肝臓と腎臓機能においてもあまり差はなかったが, 両群ともに投与後, それらの値に若干の改善がみられた。EEM は response rate, performance status などから, MPA 群より優れた BRM であると結論される。

[*Biotherapy* 15 (6) : 691-696, November, 2001]
(Received August 22, 2001/Accepted September 7, 2001)

A Clinical Pilot Study of EEM for Advanced Cancer

— Treatment with EEM for Improvement of Cachexia and Immune Function Compared with MPA —

*¹Weijian Feng, *²Jun Nagai and *³Tetsuro Ikekawa

*¹ Tumor Hospital, Department of Clinical Oncology, Heibei Medical University,

*² Shinjuku Ishikawa Hospital, (Emeritus Professor, Jichi Medical School),

*³ Japanese Association for Integrative Medicine

Summary

From the result of studies on antitumor activities of mushrooms, especially edible mushrooms, EEM (extracts of edible mushrooms) was developed as a supplement. Effectiveness of the agent for improvement of the cachexia observed generally in advanced cancer patients and QOL was clinically investigated in comparison with MPA (methylacetoxypregesterone). No clinical response was found in the MPA-treated group, but in the EEM-treated group one out of 11 patients showed PR and the response rate was 9.1%. After the treatment, 3 out of 4 patients in the EEM-treated group survived more than 6 months, but in the MPA-treated group only one of 5 patients did. In the EEM-treated group improvement of QOL was observed in 8 of 11 patients, but in the MPA-treated group 6 of 10. The EEM-treated group showed a greater increase in body weight than the MPA group. In an analysis of Karnofsky score, a score improvement was found in 8 of 11 patients (72.7%), and no patient with a worse KPS

score than before was found in the EEM-treated group. In the MPA-treated group, improvement was observed in 3 of 10 (30.0%), and 3 of 10 patients became worse.

In an analysis of immune function before and after the treatment, T cell population improved in the EEM-treated group more than in the MPA-treated group. Particularly, helper T cells were found to increase. The same tendency was also found in complement, C3 activity. In both groups increase of IgG was observed, and no difference was found in liver and kidney function and hemogram. Some improvement in function and hemogram was found in both groups. EEM gave better results than MPA in the clinical response rate and performance status, and it was concluded that EEM was a promising BRM in the treatment of patients with advanced cancer.

Key words: EEM, Extracts of edible mushrooms, Cachexia, Advanced cancer, MPA, Methylacetoxyprogesterone acetate

Address request for reprints to: Dr. Tetsuro Ikekawa, Japanese Association for Integrative Medicine, Sanshin Building, 2-15-14 Uchikanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0047, Japan

はじめに

悪液質 (cachexia) は、進行癌、再発癌患者に一般的にみられる共通した症候群であり、それによって癌死をもたらす主な原因となると考えられている¹⁾。したがってその悪液質を治療し改善することは、患者の延命、またその QOL (quality of life) の改善につながるということが出来る。進行期癌患者に対して薬剤を用いた治療を行う時に、MPA (6- α -methyl-17 α -acetoxyprogesterone acetate) が現在臨床上使用されており、その治療が悪液質と QOL の一定の改善をもたらしている²⁻⁴⁾。

そこで今回国立がんセンター研究所の基礎研究に基づいて開発された EEM (extracts of edible mushrooms)⁵⁻⁸⁾ と MPA について、進行癌患者に対する臨床的比較研究を行った。

EEM はわれわれが国立がんセンター研究所化学療法部において行った広範なきのこ類の抗癌研究の結果に基づいて開発された健康補助食品であり、その抗癌作用と免疫賦活作用など広範な研究が行われ、BRM としての有効性が証明されている。本研究においては、進行癌、再発癌患者のうち末期癌患者に EEM を投与して、その治療効果、特に悪液質と免疫応答の改善と延命に役立つかどうか、MPA と比較して研究を行った。

I. 症例と方法

1. 対象

本研究は 2000 年 6 月から 2001 年 5 月末まで行

われた。今回の研究対象の進行癌患者は全部で 21 例であり、その診断は病理所見、細胞診などで行い、WHO クライテリアに基づく TNM staging によって進行度を判定した^{9,10)}。すべての対象患者は、前治療のバイアスを避けるため、本研究の薬剤投与以前の 4 週間は何も治療を行っておらず、肝臓と腎臓の機能は正常であり、すべて Karnofsky score が 60 ポイント以上の患者を対象とした^{11,12)}。そしてそれを無作為に EEM 投与群 (11 例) と MPA 投与群 (10 例) の 2 群に振り分けた。本研究の対象患者は、肺癌 9 例、胃癌 5 例、乳癌 2 例、大腸癌 4 例、食道癌 1 例で、均等になるように 2 群に分けた。

また本研究の対象患者の特性は表 1 に示したとおりで、各群とも性別でも、ほぼ均等になるように分け、年齢は 38~70 歳の患者を対象とした。本治療前の治療法は手術、抗癌剤による化学療法、放射線療法およびその併用であり、病理所見では adenocarcinoma が多く、その他 squamous cell carcinoma であった。Karnofsky performance status, 治療前の体重などは表 1 に示したとおりであり、clinical stage はそれぞれ III と IV がほぼ半数ずつである。

2. 治療製品と投与方法

本研究に使用した製品は、アクチノン[®] (Actinon, EEM[®], 錠剤タイプ) であり、エノキタケ、プナシメジ熱水抽出物から開発製造されたものである。今回 Actinon は、(株) 東京応用医学研究所から提供された製品を用いた。本製品の活性主成分は、エノキタケ、プナシメジ熱水抽出物の低

表1 患者の特性

	患者数		
	EEM	MPA	合計
性			
男性	6	5	11
女性	5	5	10
年齢			
平均	60	60	60
範囲	38~69	41~70	38~70
Karnofsky performance status			
100	0	0	0
99~90	0	0	0
89~80	1	2	3
79~70	5	4	9
69~60	5	4	9
体重 (kg)			
50~55	1	2	3
56~60	3	1	4
61~65	5	4	9
66~70	2	3	5
前治療			
手術療法	3	4	7
化学療法	6	5	11
放射線療法	5	6	11
病理所見			
Squamous cell carcinoma	1	2	3
Adenocarcinoma	8	5	13
Other	2	3	5
臨床病期 (clinical stage)			
III	5	5	10
IV	6	5	11

分子蛋白質結合多糖体である⁵⁻⁸⁾。

またMPA薬剤はカプセル剤の市販品を用いた。臓器別の症例数は、アクチノン投与群では、肺癌5例、胃癌3例、乳癌1例、大腸癌2例であり、MPA投与群では、肺癌4例、胃癌2例、乳癌1例、大腸癌2例、食道癌1例であった。本研究に用いた製品による治療方法はすべて経口投与により、投与スケジュールはアクチノンは1日3回毎回2錠とし、MPAは1日3回毎回2カプセルとして、投薬は毎日2か月間継続して行った。

3. 治療結果の判定

本研究においての対象患者は、本研究による治療以前にすでに外科手術、化学療法、放射線療法

が行われているが、一般の薬剤、特に癌化学療法剤の治療研究に準じて、前治療の影響が及ばないように、本研究による治療開始以前の4週間は無処置とした。治療効果の判定法は一般に癌化学療法剤の治療で行われている方法に従い、4週間以上disease freeが続いた場合にはCR (complete response) とし、50%以上の癌の縮小が認められた場合にはPR (partial response) と判定した。QOLの判定¹³⁻¹⁵⁾は、食欲、体重の増減、Karnofsky scoreによる解析により、表3に示したような一般的規準によって判定した。またリンパ球の分析などの免疫機能の解析、肝臓と腎臓機能の解析、血液所見は一般に行われている臨床検査の方法によって実施した。

II. 結果

本研究で得られた結果を表2~6に総括した。まずMPA投与群では臨床的responseがみられなかったが、アクチノン投与群では1例にPRが確認され、response rateは9.1%であった。さらに本研究による薬剤投与[■]後、6か月以上経過した患者はアクチノン投与群では4例で、MPA投与群では5例であった。そのうち6か月以上生存した症例数を総括すると、アクチノン投与群では4例中3例であったが、MPA投与群では5例中1例しかなかった。なお、現在その他の症例について生存期間 (survival time) を観察中であるが、アクチノン投与群の優位である (表2)。次にQOLについて、アクチノン投与群では食欲増進が11例中8例にみられたが、MPA投与群では10例中6例であり、体重の増加においてもアクチノン投与群で、MPA投与群よりも優れていると考えられる。特にKarnofsky scoreの改善を解析すると、アクチノン投与群では改善例が11例中8例 (72.7%) に及び、悪化した症例はみられなかったが、MPA投与群では10例中3例 (30.0%) で、悪化した症例も3例にみられた (表3)。

本研究の治療開始前と終了後における免疫機能を検査した結果から、以下のように結論することができる (表4)。アクチノン投与群でTリンパ球の増加が観察され、それはMPA投与群よりも顕著であった。特にヘルパーTリンパ球の増加傾向が観察されたことは、これまでのき

表 2 Clinical response

	EEM 治療群		MPA 治療群	
	患者数	%	患者数	%
CR	0	0	0	0
PR	1	9.1	0	0
SD	5	45.5	3	30.0
PD	5	45.5	7	70.0
Overall response	1	9.1	0	0
Benefit	6	54.5	3	30.0
6か月以上経過した 症例中の生存数*	3/4	75.0	1/5	20.0

*: 本研究に用いた製品 (EEM または MPA) の投与後, 6か月経過した症例数は EEM 治療群で 4 例, MPA 治療群で 5 例 (分母の数), 6か月以上生存した症例は, EEM 治療群で 3 例, MPA 治療群で 1 例 (分子の数) である。投与後 6か月を経過していない EEM 投与群 7 例および MPA 投与群 5 例は観察中である。

表 3 Quality of life

	EEM 治療群		MPA 治療群	
	患者数	%	患者数	%
食欲				
増加	8	72.7	6	60.0
安定	3	27.3	3	30.0
減少	0	0	1	10.0
増加量 (g)	167.9		115.5	
体重				
増加	6	54.5	4	40.0
安定	5	45.5	5	50.0
減少	0	0	1	10.0
平均値 (kg)	+0.62		+0.23	
Karnofsky performance status				
改善	8	72.7	3	30.0
安定	3	27.3	4	40.0
悪化	0	0	3	30.0

表 4 免疫細胞数の変化¹⁾

	EEM 治療群 ²⁾		MPA 治療群 ³⁾	
	治療前	治療後	治療前	治療後
CD3 (%)	55.32±7.22	67.24±7.33	55.21±6.91	56.63±7.17
CD4/CD8	1.20±0.89	1.56±0.84	1.23±0.92	1.33±0.98
C3 (g/l)	1.05±0.37	1.36±0.43	1.08±0.32	1.15±0.26
IgG (g/l)	6.35±3.69	7.95±4.12	7.10±3.65	7.84±4.69

¹⁾: mean±SE, ²⁾: 患者数, 5, ³⁾: 患者数, 5

表 5 血液所見¹⁾

	EEM 治療群 ²⁾		MPA 治療群 ³⁾	
	治療前	治療後	治療前	治療後
白血球数 (10 ⁹ /l)	4.66±1.22	5.24±1.33	4.55±1.91	5.63±1.17
血液凝固因子 (mg/dl)	125.5±27.9	138.5±30.4	127.5±29.8	135.9±31.9
ヘモグロビン (g/l)	105.5±25.3	128.7±28.3	106.5±24.2	122.5±27.6

¹⁾: mean±SE, ²⁾: 患者数, 11, ³⁾: 患者数, 10

のこ由来薬剤に関する研究結果と一致している^{16,17)}。

また補体 C3 活性についても, 同様のことがいえると考えている¹⁸⁻¹⁸⁾。液性免疫の結果も両群において, IgG の増加傾向がみられたことも注目される。血液所見と肝臓と腎臓機能については, アクチノン投与群と MPA 投与群とにはあまり差は

なかったが, 両群ともに投与前と比べて投与後は, それらの数値に若干の改善がみられた (表 5, 6)。

以上述べたように, アクチノン投与群は response rate, performance status などの解析結果から, MPA 投与群よりも良好な臨床結果を得られたと結論することができる。

表6 肝臓と腎臓の機能¹⁾

	EEM 治療群 ²⁾		MPA 治療群 ³⁾	
	治療前	治療後	治療前	治療後
ALT (IU/l)	12.66±2.22	16.24±3.33	13.55±2.91	18.63±3.17
AST (IU/l)	14.66±2.82	19.24±4.33	15.55±4.98	20.63±4.35
ALB (g/l)	41.5±3.85	40.5±3.22	44.1±3.78	42.5±4.12
BUN (mmol/l)	3.41±2.32	4.52±3.33	3.68±3.25	3.98±2.98
Cr (mmol/l)	89.4±15.2	90.2±16.3	86.8±17.5	91.8±19.2

¹⁾: mean±SE, ²⁾: 患者数, 11, ³⁾: 患者数, 10

III. 考 察

進行末期癌患者を治療に導くことはなかなか容易なことではないが、化学療法や放射線療法、特に intensive therapy によって生じる副作用の軽減、癌末期の悪疫質症候群や患者の QOL 改善に、EEM[®] 製品の有効性が既存の薬剤と比較して証明されたと考えられるが、なお症例数が少ないので、さらなる研究が必要であると考えられる。

EEM[®] 製品は天然の食品由来の BRM であり、その安全性において優れているばかりでなく、国立がんセンターにおける長年の基礎研究結果によって、多数のきのこ類より選別された素材を用いて開発された健康補助食品であるが、今回臨床的にもその優れた有効性を明らかにすることができた。すなわち EEM[®] 製品を進行癌患者に用いた時には一定の抗癌作用をもっており、その clinical response rate はおおよそ 10% であった。それは現在臨床で使用されている MPA 製剤と比較して、EEM[®] 製品がより優れていることがわかった。EEM[®] 製品を摂取した場合、末期癌の患者で、おおよそ 45% の患者が長期間病状が進行しないで安定していたことは注目すべき結果である。

また EEM[®] 製品摂取の研究対象患者 11 例中 1 例の患者が 6 か月以内に死亡したが、その他の患者は現在も生存している。しかし MPA 製剤摂取では、患者 10 例中 1 例だけが 6 か月以上生存したが、4 例は 6 か月以内に死亡している。

EEM[®] 製品を摂取すると、末期癌患者で約 73% に食欲増進、55% の患者に体重の増加がみられ、特に食欲の減退、体重の減少する症例はなかった。

この点において MPA 製剤でもほぼ同様な傾向がみられたが、performance status においては、MPA 製剤摂取患者と比べて、EEM[®] 製品摂取の患者のほうが明らかに改善されることが確認された。また EEM[®] 製品投与による免疫機能の解析の結果は、基礎研究で報告されているように、T リンパ球の機能を改善し、T 細胞 (T cell CD3) の total population が増加し、T 細胞の CD4/CD8 比も増加した。しかし MPA 製剤ではそのようなことは確認することはできなかった。血液所見、肝臓と腎臓の機能検査では、EEM[®] 製品投与群も MPA 製剤投与群も薬剤投与前後あまり変わりがなく、安定していた。

前述したように、まだ症例数が少ないので、今後さらに研究を重ねていく必要があるが、EEM[®] 製品は一定の抗癌効果を示し、患者の QOL の改善に役立つ健康補助食品であると結論することができる。このように EEM[®] は基礎研究の結果ばかりでなく、臨床研究においても優れた BRM であることが明らかになったといえることができる。

おわりに

1) EEM[®] は進行癌患者に対して、一定の抗癌作用を示した。MPA には response がみられなかったが、EEM[®] では約 10% の partial response が得られた。EEM[®] 投与患者の約 45% は長期間病状が安定しており、11 例中 3 例が 6 か月以上生存した。しかし MPA では、1 例しか 6 か月以上の生存がなく、4 例は 6 か月以内に死亡した。

2) EEM[®] は進行癌患者の QOL を改善した。約 73% の患者に食欲の改善があり、約 55% に体重の増加があり、食欲減退、体重減少はみられな

かった。また Karnofsky performance status が改善された。

3) EEM[®] は免疫機能を改善した。特に全 T 細胞 (total T cell CD3) が増加し, T 細胞の CD4/CD8 レベルが向上した。

4) 血液所見, 肝臓および腎臓機能は治療前後で安定していた。

謝辞 本論文の作成に当たり, 元国立がんセンター研究所化学療法部長 新田和男先生のご校閲と指導を仰ぎましたので, ここに感謝致します。

文 献

- 1) Nelson, K. A., Walsh, D. and Sheehan, F.A.: The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J. Clin. Oncol.* 12:1524-1525, 1994.
- 2) Loprinzi, C. L., Schaid, D. J., Dose, A. M. et al.: Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J. Clin. Oncol.* 11:152-154, 1993.
- 3) Loprinzi, C. L., Jensen, M. D., Jiang, N. S. et al.: Effect of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis. *Mayo Clin. Proc.* 67:1160-1162, 1992.
- 4) Tchekmedyan, N. S., Tait, N., Moody, M. et al.: High-dose megestrol acetate. A possible treatment for cachexia. *JAMA* 6:1195-1198, 1987.
- 5) 池川哲郎: きのこの生理活性について. *Biotherapy* 14:945-951, 2000.
- 6) Ikekawa, T., Uehara, N., Maeda, Y. et al.: Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Res.* 29:734-735, 1969.
- 7) Ohkuma, T., Otagiri, K., Ikekawa, T. et al.: Augmentation of antitumor activity by combined cryodestruction of sarcoma 180 and protein-bound polysaccharide EA6 isolated from *Flammulina velutipes* (Curt. ex Fr.) Sing. in ICR mice. *J. Pharm. Dyn.* 5:4439-4448, 1982.
- 8) Ikekawa, T., Saitoh, H., Feng, W. et al.: Antitumor activity of *Hypsizigus marmoratus*. I. Antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Chem. Pharm. Bull.* 40:1954-1957, 1992.
- 9) UICC TNM classification of malignant tumors, (edited by Sobin, L. H. and Wittekind, C. H.), 5th Ed, Wiley-Liss, New York, 1987.
- 10) Aaronson, N. K., Bullinger, M. and Ahmedzai, S.: A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Recent Results Cancer Res.* 111:231-249, 1988.
- 11) Schaafma, J. and Osoba, D.: The Karnofsky performance status scale re-examined: A cross-validation with EORTC-C30. *Qual. Life Res.* 3:413-424, 1994.
- 12) 三沢信一, 高島輝行, 鎮由加利・他: 進行消化器癌に対する UFT, Mitomycin C および OK-432 併用両方の効果と Karnofsky の Performance Status Scale を用いた身体機能の経時的評価. *日癌治療会誌* 26:996-1004, 1991.
- 13) Schipper, H. and Clinch, J.: Measuring the quality of life cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2:472, 1989.
- 14) 江口研二, 栗原 稔, 下妻晃二郎・他: がん薬物療法における QOL 調査票. *日癌治療会誌* 28:1140-1144, 1993.
- 15) 古江 尚: 進行癌患者の Quality of Life, その評価の方法と問題点. *癌と化学療法* 14:1-10, 1987.
- 16) 千原具郎: 抗癌剤の現状と将来, 特に生薬薬理の観点から. *薬学雑誌* 108:171-186, 1988.
- 17) 前田幸子, 石村和子, 千原具郎: 抗腫瘍多糖と癌に対する宿主の抵抗-新しい癌免疫化学療法への道. *蛋白質・核酸・酵素* 21:425-435, 1976.
- 18) Okuda, T., Yoshioka, Y., Ikekawa, T. et al.: Anticomplementary activity of antitumor polysaccharides. *Nat. New Biol.* 238:59-60, 1972.

