シイタケ菌糸体抽出物における境界域および軽度肝機能障害に対する臨床的検討

梶本　修身　　山口　康代　　竹内　豊実　　難波　俊夫
島田あかね　　松本　和雄　　志水　隆之　　岩野　正宏
高橋　　励

日本臨床栄養学会雑誌
第22巻　第1号　別刷
2000年発行

日本臨床栄養学会雑誌
22(1): 22–31, 2000

《原　著》

シイタケ菌糸体抽出物における境界域および軽度肝機能障害に対する臨床的検討

梶本　修身[1)]　山口　康代[2)]　竹内　豊実[2)]　難波　俊夫[2)]
島田あかね[3)]　松本　和雄[4)]　志水　隆之[5)]　岩野　正宏[6)]
高橋　　励[7)]

要旨　シイタケ菌糸体抽出物 (以下，LEM と記す) の境界域および軽度肝機能障害に対する効果を検討するため，8 週間摂取による二重盲検試験を実施した．対象は，いずれも境界域および軽度の肝機能障害を有する 36 名 (年齢 47.3 ± 15.2 歳，男性 19 名，女性 17 名) で，その内訳は，高脂血症を伴う肝機能障害者 14 名，アルコール性肝障害 9 名および薬剤性肝障害者 13 名であった．被験品は，「LEM」(LEM 摂取量として 1800 mg/day) と，比較対照とした低用量の「希釈品」(LEM 摂取量として 180 mg/day) で，いずれも水あるいは湯に溶かして飲用する粉末飲料とした．摂取期間は 8 週間とし，2 週間ごとに問診を行い，また，摂取前，摂取 4 週間後，摂取 8 週間後に血液検査を実施した．その結果，「LEM」摂取 8 週間後において，GOT (摂取前 48.5 ± 18.1 → 摂取後 37.4 ± 11.4)，GPT (59.5 ± 19.8 → 48.4 ± 17.1)，γ-GTP (71.9 ± 38.4 → 64.9 ± 37.8) 〔単位：U/l〕の有意な改善が認められた (paired t test: いずれも $p < 0.01$．一方，「希釈品」においては，摂取 8 週間後において有意な改善を認めなかった．また，摂取期間中，両群ともに重篤な副作用は一切認めなかった．以上より，「シイタケ菌糸体抽出物」が，境界域および軽度肝機能障害に対し，肝機能を回復させる働きを有し，かつ安全に作用することが示された．

Key words: *Lentinus edodes* mycelia, liver dysfunction, double-blind study

緒　言

シイタケ (*Lentinus edodes*) は，担子菌類 (菌蕈類) に属する食用キノコの一種である．日本や中国においては，家庭料理の食材として古くから身近に利用されており，ホダ木を利用した人工栽培は約 300 年の歴史があるといわれている．シイタケ菌糸体抽出物 (extract of cultured *Lentinus edodes* mycelia: 以下，LEM と略す) は，シイタケ菌をバガス (サトウキビの搾りかす) を主とする固形培地で培養して菌糸体を増殖させ，酵素 (セルラーゼ，プロテアーゼ) 処理した後，熱水抽出・精製した粉末である．LEM には，多糖体，タンパク質，核酸，微量ミネラル，リグニンなどが含まれ，これまで数多くの食効が報告されている．Tochikura ら[1)]は，in vitro 条件下で LEM に抗ウイルス作用のあることを報告し，Sorimachi ら[2)]は LEM に含まれるリグニンに抗ウイルス作用のあることを明らかにしている．また，Sugano ら[3)]は，LEM から得た多糖タンパク質画分 (LAP-1) に抗腫瘍効果のあることを示した．さらに，溝口ら[4)]は，LEM が肝臓内の免疫細胞を直接的に活性化する作用を有していることを報告し，肝臓に対する免疫療法としての有用性を報告している．最近では，HIV 感染例に対する感染抑制作用と免疫能改善効果[5)]，HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する肝機能改善効果[6)]，結核の化学療法中にみられる薬剤性肝障害に対する効果[7)] などが臨床報告されている．

このように，LEM については，多くの基礎研究と優

[1)] 大阪外国語大学保健管理センター
[2)] 小林製薬株式会社研究部
[3)] 大阪市立大学医学部第 I 内科
[4)] 関西学院大学
[5)] 小坂病院
[6)] 日本バプテスト病院
[7)] 総合医科学研究所

れた食効がこれまで報告されているが，いずれの臨床研究も少人数を対象とした症例報告がほとんどであり，体系的かつ学術的に臨床研究された報告は，非常に乏しいのが現状である．また境界域および軽度の肝障害者を対象とした研究は，このような対象が社会に多数存在するにも関わらず，未だなされていない．そこで，この研究では，境界域および軽度の肝機能障害に対するLEMの有用性と安全性を評価するため，希釈品(被験品「LEM」を10倍希釈)を比較対象とした二重盲検を採用し，いずれも境界域および軽度で未治療の状態にある高脂血症を伴う肝障害者，アルコール性肝障害者あるいは薬剤性肝障害者を対象とした長期摂取試験を実施した．

I. 対　象

対象は，内科外来にて，境界域および軽度の高脂血症を伴う肝障害，アルコール性肝障害者あるいは薬剤性肝障害と診断された者で，3ヶ月間以上にわたってGOT, GPTあるいはγ-GPTのいずれかの値が軽度の異常を呈していた者とした．その具体的な選択条件と除外条件を表1に示す．高脂血症を伴う肝障害は，いずれも過栄養，肥満によると考えられる高脂血症者であり，14名中11名において腹部超音波検査，CTなどの画像診断で軽度の脂肪肝であることが確認されていた．被験者は，国立大阪外国語大学保健管理センターおよび民間医療機関において募集したボランティアで，肝機能障害以外の疾患で通院中の患者，不投薬ながら医療機関にて経過観察中の境界域または軽度肝機能障害者であった．

試験開始にあたり，エントリーされた被験者数は46名であった．しかし，8週間の摂取期間のうち，延べ7日間(21回分)以上摂取を怠った者5名と，指示された検査日に受診しなかった者2名，飲食日誌の記載を怠った者2名，さらに眠気と頭痛を訴えた薬剤性肝障害(抗うつ薬服用)者1名については，予め規定した脱落基準に従って試験終了後に検討対象から除外した．以上の結果，今回，検討の対象となった有効対象者数は36名で，年齢は47.7±1.3歳，男性19名，女性17名であった．なお，脱落症例については，詳細に追跡調査を行ったが，いずれの症例も個人的理由によるものであり，被験品とは無関係であることが判明した．眠気と頭痛を訴え摂取中止した被験者については，摂取中止後も1ヶ月以上にわたって同様の症状が持続し，その後，抗うつ薬中止後に症状が回復したことから，本被験品による影響ではないことが主治医により確認された．

試験の実施に際しては，大阪外国語大学保健管理センター倫理委員会の承認のもとに行われ，ヘルシンキ宣言(1964採択, '75, '83, '89, '96修正)の主旨に従い，被験者に対しては研究内容，試験方法などについて医師より十分な説明を行い文書による同意を得て実施した．

表1　対象者の選択条件と除外基準

1) 選択条件
- ①年齢が20歳以上で，日頃，支障を来すことなく日常生活を営んでいること．
- ②医師より，境界域あるいは軽度の高脂血症を伴う肝障害，アルコール性肝障害あるいは薬剤性肝障害と診断された者．
- ③試験前の3ヶ月間以上にわたって，血液検査にてGOT, GPT, γ-GTPのいずれかに軽度の異常所見を有し，摂取前1ヶ月間において病状がある程度固定している者．
- ④試験開始前40日以内に実施した血液検査において，GOTが40～120 U/l, GPTが45～135 U/l, γ-GTPが60～180 U/lの範囲にあった者．

2) 除外基準
- ①試験前3ヶ月間以内に，肝機能改善剤，免疫賦活剤の投与を受けていた者．
- ②試験前3ヶ月間以内に，血圧降下剤，精神安定剤，抗てんかん薬などの投薬処方の変更が行われていた者．
- ③強度のアレルギー体質を有し，医薬品および植物などにアレルギーを起こした既往のある者および可能性の高い者．
- ④妊婦，妊娠の可能性のある者および授乳中の女性．
- ⑤その他，担当医師が不適当と判断した者．

表2　被験品の配合組成 (1包3g中)

	シイタケ菌糸体抽出物被験品 (LEM)	比較対照品 (希釈品)
シイタケ菌糸体抽出物 (LEM) (mg)	600	60
乳糖 (mg)	2400	2895
カラメル色素 (mg)	0	45

II. 試験方法

1. 被験品

被験品は，シイタケ菌糸体抽出物(LEM)を配合した2種類の顆粒である．いずれも被験者が一定量を簡便に摂取できるよう，1日3回，水または湯に溶いて飲用するタイプの粉末飲料(1包3g)とした．表2に，配合組成を示したが，被験品「シイタケ菌糸体抽出物(以後「LEM」と記す)」は，1包中，シイタケ菌糸体抽出物を600 mg配合しており，比較対照とした「希釈品」は，1包中，シイタケ菌糸体抽出物を60 mgを配合した．シイタケ菌糸体抽出物は，茶褐色を呈し，また独特の風味と香りがあるため，比較対照品にも極少量のシイタケ菌糸体抽出物を配合するとともに，被験品間の味と色の僅かな違いを判りにくくするため，「希釈品」にはカラメル色素を配合し，味，香り，色を整えた．また，賦形剤として乳糖を用いて顆粒状にした．尚，「LEM」は，(財)

表3　検討対象とした被験者背景

	高脂血症を伴う肝障害				アルコール性肝障害				薬剤性肝障害				左記3疾患合計			
	LEM群 11		対照群 3		LEM群 7		対照群 2		LEM群 9		対照群 4		LEM群 27		対照群 9	
	male 6	female 5	male 0	female 3	male 5	female 2	male 2	female 0	male 3	female 6	male 3	female 1	male 14	female 13	male 5	female 4
年齢 (y.o.)	48.0 ± 15.5		40.3 ± 21.6		56.2 ± 7.9		52.5 ± 0.7		43.1 ± 18.0		42.3 ± 16.0		48.5 ± 15.3		43.9 ± 15.4	
GOT (U/l)	46.3 ± 15.3		45.7 ± 23.7		48.1 ± 24.4		52.0 ± 5.7		51.4 ± 17.7		44.5 ± 8.1		48.5 ± 18.1		46.6 ± 13.4	
GPT (U/l)	61.2 ± 11.1		71.2 ± 21.4		47.9 ± 25.7		54.5 ± 0.7		66.6 ± 21.2		68.8 ± 15.1		59.5 ± 19.8		66.6 ± 15.7	
γ-GTP (U/l)	45.9 ± 43.9		29.7 ± 5.7		96.4 ± 37.0		115.5 ± 38.9		84.5 ± 28.8		78.3 ± 32.0		71.9 ± 38.4		70.3 ± 41.7	
総コレステロール (mg/dl)	249.8 ± 53.2		226.0 ± 13.0		196.1 ± 22.3		222.5 ± 81.3		191.0 ± 35.4		196.8 ± 31.2		216.3 ± 48.9		212.2 ± 38.1	
トリグリセライド (mg/dl)	182.0 ± 43.9		228.7 ± 55.6		195.1 ± 150.2		163.0 ± 1.4		212.1 ± 155.1		109.8 ± 34.3		195.4 ± 116.3		161.2 ± 65.2	

日本健康・栄養食品協会規格基準「シイタケ加工食品」の規格に準じた設定とした．

III. 被験者の群分け

試験は，二重盲験を採用した．被験者の群分けにおいては，試験に直接参加しない医師が，46名の試験参加者を年齢，性別，GOT値，GPT値，γ-GTP値において群間に差がないように，「LEM」摂取群（以後，LEM群と記す）34名と，「希釈品」摂取群（以後，対照群と記す）12名の2群に分けた．最終的に検討の対象とした36名の有効対象者の疾患別の内訳は，高脂血症を伴う肝障害者14名（LEM群11名・対照群3名），アルコール性肝障害9名（LEM群7名・対照群2名），薬剤性肝障害13名（LEM群9名・対照群4名）であった．薬剤性肝障害の原因薬剤は，6名が抗てんかん薬，3名が抗不安薬，4名が抗精神病薬であった．いずれも原因と考えられる薬剤を6ヶ月間以上服用していたものの，さらに主治医の判断により継続して服用せざるを得ない者であった．両群の被験者背景を表3に示す．両群間で，年齢，性別，GOT，GPT，γ-GTPなどの肝機能検査値に有意な差を認めなかった．また，これまでの推定総飲酒量は，1日あたりの平均的摂取エチルアルコール量×飲酒年数において，LEM群24.8 ± 28.6 (year・g/day)，対照群30.1 ± 44.4 (year・g/day) であり，両群間で有意な差を認めなかった．

IV. 摂取方法

LEM群，対照群ともに，被験品を，1日3回，1回1包を毎食後に8週間摂取させた．シイタケ菌糸体抽出物の摂取量としては，LEM群で1800 mg/day，対照群で180 mg/dayであった．用量の設定においては，これまでの症例報告で投与されていた量[8]を参考に，1800 mg/dayをLEM群の摂取量とし，その比較対照として，10倍希釈量を対照群の摂取量とした．被験者には，摂取期間中，被験品を毎日定時に飲用することを除いて，それまでの食生活および運動などの日常生活を変えることのないよう指示した．

V. 測定方法

1) 血液検査

被験品摂取直前，摂取4週間後，摂取8週間後において血液検査を実施した．血液検査項目は，血球成分（白血球，赤血球，ヘマトクリット，ヘモグロビン，血小板），及びGOT，GPT，γ-GPT，LDH，ALP，総タンパク，アルブミン，総コレステロール，トリグリセリド，総ビリルビン，コリンエステラーゼ，空腹時血糖，Na，K，Clである．測定方法を表4に示す．血液検査

表4　血液検査方法

検査項目	単　位	正常範囲 参考値	検　査　法
WBC	/μl	3500–9900	
RBC	×10000/μl	370–580	電気抵抗検査法
Hb.	g/dl	11–18	SLS-Hb 法
Ht.	%	34–52	赤血球パルス波高値検出法
Plt.	×10000/μl	14–38	
FBS	mg/dl	70–110	酸素法
GOT	U/l	–40	UV 法
GPT	U/l	–45	
ALP	U/l	–240	PNP 基質法
LDH	U/l	–430	Wroblewski-LaDue 法
総コレステロール	mg/dl	150–220	酸素法
TG	mg/dl	50–150	
コリンエステラーゼ	U/l	179–460	Rate assay
γ-GTP	U/l	–60	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法
TP	g/dl	6.5–8.2	Biuret 法
Alb	mg/dl	3500–5500	ネフェロメトリ
Na	mEq/l	135–145	
K	mEq/l	3.5–5.0	電極法
Cl	mEq/l	98–110	

は，空腹状態で，原則として午前9時半までに採血を終了した．

2) 血　圧

摂取期間中，2週間ごとに血圧を測定した．血圧・脈拍測定は，被験者内において同一の医師により行い，原則としてほぼ毎回，同時刻（午前8時30分～午前9時30分）に，5分以上の安静状態の後，座位・着衣脱靴状態で測定を行った．

3) 診察・問診（自覚症状の変化）

摂取期間中，2週間ごとに医師による診察および問診を行い，全身倦怠感，食欲不振，悪心・嘔吐，腹部膨満感，便通（下痢・便秘）の自覚症状の変化や副作用の出現の有無を調べた．自覚症状については，あらかじめ評価基準を作成し，その基準に従い「自覚なし(0)」，「たまに自覚する(1)」，「しばしば自覚する(2)」，「日常生活に支障はないが常に自覚する(3)」，「日常生活に支障が生じる程に，常に自覚する(4)」の5段階で評価を行った．

4) 飲食摂取カロリーと飲酒量

摂取期間中の摂食カロリーと飲酒量について検討するため，被験者に飲食日誌を記載させた．飲酒については摂取期間の全日について，摂食カロリーについては摂取期間中，各週，無作為抽出した任意の2日間について，管理栄養士により摂食総カロリーおよびアルコール摂取量を計算した．アルコール摂取量は，各飲料のアルコール濃度を調査し，全てアルコール量に換算して求めた．

VI. 統計処理方法

全ての測定値は，図中のグラフを除き，平均±標準偏差で示した．被験者内における血液検査値および血圧の変化の検定については，paired t test を採用した．血液検査値および血圧測定値の群間比較については，t test を採用した．また，自覚症状の評価については，摂取前に自覚症状を有していた者のみを選択し，Wilcoxon test を用いて症状の推移を評価した．統計処理は，全て SPSS® を用い，いずれも両側検定で有意水準を5%以下とした．

VII. 結　果

1) 血液検査値

被験品群別にみたGOTの摂取後の推移を，図1に示している．LEM群では，摂取前に48.5±18.1 U/lであったのに対し，摂取4週間後に40.3±13.7 U/l，摂取8週間後には37.4±11.4 U/lに改善し，いずれも摂取前に比して有意な改善効果を認めた（paired t test: 4週間後 $p < 0.01$，8週間後 $p < 0.01$）．一方，対照群では，摂取前46.6±13.4 U/lであったGOT値は，4週間後，38.7±16.9 U/lに有意に下降したが，8週間後には40.5±16.9 U/l

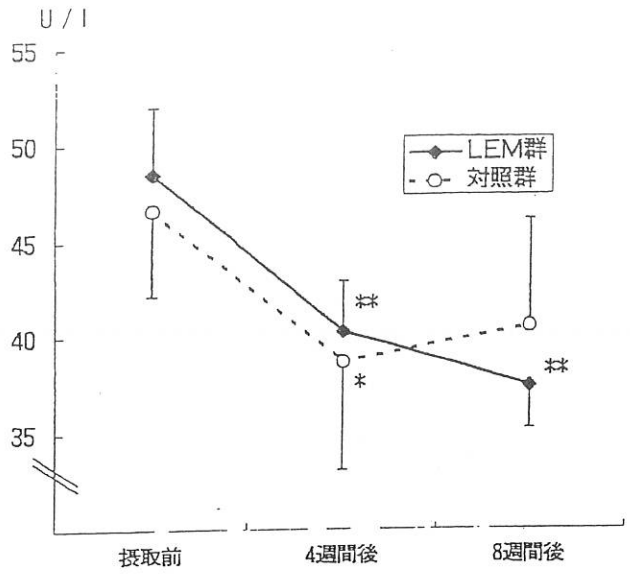

図1　摂取群別にみたGOT値の摂取後推移
(Ave. ± S.E.)

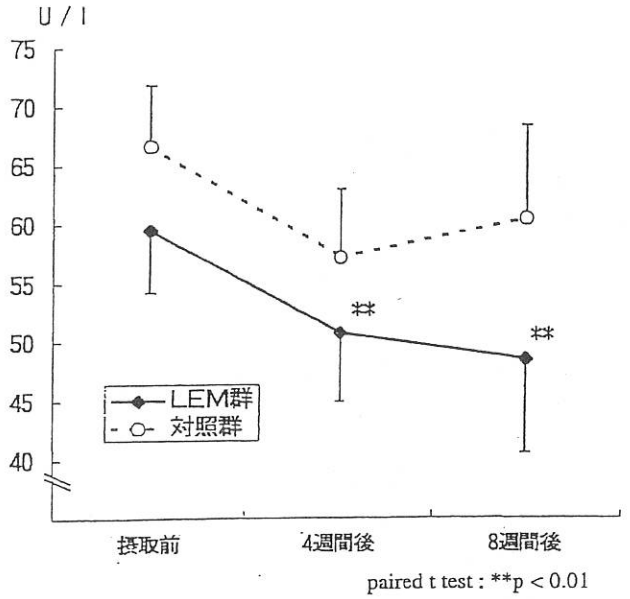

図2　摂取群別にみたGPT値の摂取後推移
(Ave. ± S.E.)

と再び上昇した (paired t test: 4週間後 $p < 0.05$, 8週間後 n.s.). 摂取4週間後から8週間後におけるGOT値の変化量 (Δ GOT) は，LEM群で -2.9 ± 7.4 U/l であったのに対し，対照群では，$+1.7 \pm 4.7$ U/lと，有意な差を認めた (t test: $p < 0.05$).

図2は，GPTの摂取後の推移を示している．LEM群では摂取前に 59.5 ± 19.8 U/l であったのに対し，4週間後に 50.7 ± 19.7 U/l，摂取8週間後に48.4 ± 17.1 U/l に改善し，摂取前に比して有意な改善効果を認めた (paired t test: 4週間後 $p < 0.01$, 8週間後 $p < 0.01$). 一方，対照群では，4週間後に下降傾向を認めたものの，8週間後には上昇がみられ，摂取前に比して有意な変化はみられなかった (paired t test: 4週間後 $p < 0.1$, 8週間後 n.s.).

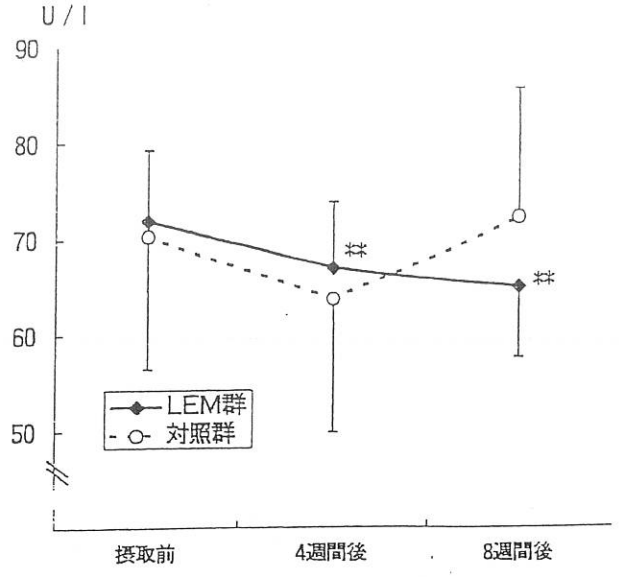

図3　摂取群別にみたγ-GTP値の摂取後推移
(Ave. ± S.E.)

図3は，γ-GTPの摂取後の推移を示している．LEM群では摂取前に 71.9 ± 38.4 U/l であったのに対し，4週間後に 67.0 ± 35.7 U/l，摂取8週間後に 64.9 ± 37.8 U/l に改善し，摂取前に比して有意な改善効果を認めた (paired t test: 4週間後 $p < 0.01$, 8週間後 $p < 0.01$). 一方，対照群では，4週間後に有意ではないものの下降が観察されたが，しかし8週間後には逆に上昇がみられた (paired t test: 4週間後 n.s., 8週間後 n.s.). 摂取4週間後から8週間後におけるγ-GTP値の変化量 (Δ γ-GTP) は，LEM群で -2.1 ± 11.0 U/l であったのに対し，対照群では，$+8.4 \pm 11.5$ U/l と，有意な差を認めた (t test: $p < 0.05$). 他，ALP，LDH，コリンエステラーゼ，総コレステロール値，トリグリセリド，総タンパク，アルブミン，総ビリルビン値においては，両群ともに有意な変化を認めなかった．

以上の摂取後の検査値の推移を，さらに原因別に検討した．

表5は，境界域および軽度の高脂血症を伴う肝機能障害者 (14名) の成績である．対照群では，症例数が少なく統計的検討は出来ないものの，いずれの検査値も明らかな変化を認めなかった．一方，LEM群では，GOTにおいて有意な改善効果が認められた (paired t test: $p < 0.05$). また，LDHにおいて，4週間後において一時的

表5　境界域及び軽度の高脂血症を伴う肝障害者に対する肝機能に関する主な血液検査値

		LEM 群			対照群		
		摂取前	4 週間後	8 週間後	摂取前	4 週間後	8 週間後
GOT	(U/l)	46.3 ± 15.3	41.9 ± 11.1	37.0 ± 10.5*	45.7 ± 23.7	45.3 ± 31.8	49.7 ± 30.1
GPT	(U/l)	61.2 ± 11.1	59.5 ± 17.3	54.9 ± 18.2	71.7 ± 21.4	69.7 ± 10.7	82.7 ± 22.0
γ-GTP	(U/l)	45.9 ± 43.9	45.7 ± 34.6	42.7 ± 37.4	29.7 ± 5.7	33.0 ± 6.1	38.3 ± 5.0
総コレステロール	(mg/dl)	249.8 ± 53.2	242.9 ± 38.7	232.5 ± 36.7	226.0 ± 13.0	222.3 ± 36.1	233.3 ± 24.0
トリグリセライド	(mg/dl)	182.0 ± 43.9	209.0 ± 84.7	181.2 ± 43.3	228.7 ± 55.6	188.0 ± 67.8	207.7 ± 73.5
ALP	(U/l)	214.7 ± 103.7	211.5 ± 93.2	210.0 ± 98.5	209.3 ± 13.1	200.0 ± 24.7	201.3 ± 15.0
LDH	(U/l)	296.0 ± 55.9	307.5 ± 46.4*	302.6 ± 39.9	291.0 ± 44.3	372.7 ± 72.8	374.0 ± 66.3
コリンエステラーゼ	(U/l)	5837 ± 1776	5850 ± 1724	5605 ± 1644	5996 ± 1043	5594 ± 738	5906 ± 723
T-bil.	(mg/dl)	0.59 ± 0.40	0.56 ± 0.32	0.51 ± 0.25	0.43 ± 0.11	0.53 ± 0.06	0.46 ± 0.06

paired t test (LEM 群): *p < 0.05

表6　境界域及び軽度のアルコール性肝障害に対する肝機能に関する主な血液検査値

		LEM 群			対照群		
		摂取前	4 週間後	8 週間後	摂取前	4 週間後	8 週間後
GOT	(U/l)	48.1 ± 24.4	36.9 ± 18.2*	33.4 ± 11.7*	52.0 ± 5.7	35.0 ± 7.1	33.0 ± 4.3
GPT	(U/l)	47.9 ± 25.7	42.6 ± 27.9	39.3 ± 19.9	54.5 ± 0.7	37.0 ± 18.4	36.0 ± 8.5
γ-GTP	(U/l)	96.4 ± 37.0	87.3 ± 32.3	80.4 ± 37.6	115.5 ± 38.9	92.0 ± 67.9	78.3 ± 32.0
総コレステロール	(mg/dl)	196.1 ± 22.3	180.9 ± 16.4*	178.3 ± 13.2*	222.5 ± 81.3	202.5 ± 68.6	187.0 ± 79.2
トリグリセライド	(mg/dl)	195.1 ± 150.2	179.7 ± 148.1	186.9 ± 141.9	163.0 ± 1.4	126.5 ± 44.5	138.0 ± 4.2
ALP	(U/l)	197.9 ± 40.3	193.6 ± 43.7	185.6 ± 47.9	211.5 ± 70.0	219.0 ± 50.9	215.0 ± 49.5
LDH	(U/l)	310.4 ± 60.9	303.3 ± 57.9	309.0 ± 76.9	258.5 ± 31.8	268.5 ± 48.8	259.0 ± 52.3
コリンエステラーゼ	(U/l)	4493 ± 1439	4594 ± 1452	4494 ± 1355	5485 ± 2087	6006 ± 1434	5732 ± 2529
総ビリルビン	(mg/dl)	0.60 ± 0.26	0.64 ± 0.41	0.66 ± 0.38	0.35 ± 0.07	0.35 ± 0.07	0.35 ± 0.07

paired t test (LEM 群): *p < 0.05

表7　境界域及び軽度の薬剤性肝障害に対する肝機能に関する主な血液検査値

		LEM群			対照群		
		摂取前	4週間後	8週間後	摂取前	4週間後	8週間後
GOT	(U/l)	51.4 ± 17.8	41.1 ± 13.8	41.1 ± 12.3	44.5 ± 8.1	35.5 ± 3.1	37.3 ± 4.6
GPT	(U/l)	66.6 ± 21.2	46.3 ± 11.1*	47.6 ± 10.7*	68.5 ± 15.1	57.8 ± 13.8	55.8 ± 15.0
γ-GTP	(U/l)	84.5 ± 28.8	77.1 ± 28.0*	79.9 ± 26.5	78.3 ± 32.0	72.5 ± 38.2	80.3 ± 41.9
総コレステロール	(mg/dl)	191.0 ± 35.4	189.0 ± 35.1	193.1 ± 33.5	196.8 ± 31.2	199.8 ± 37.8	188.0 ± 33.8
トリグリセライド	(mg/dl)	212.1 ± 155.1	183.4 ± 136.7	168.1 ± 96.8	109.8 ± 34.2	104.8 ± 15.4	117.3 ± 10.4
ALP	(U/l)	232.4 ± 7.1	225.3 ± 77.1	228.3 ± 87.1	170.0 ± 51.1	176.0 ± 38.2	185.0 ± 32.7
LDH	(U/l)	324.6 ± 104.8	298.1 ± 83.2	314.8 ± 102.0	320.8 ± 122.6	314.2 ± 89.9	293.5 ± 114.3
コリンエステラーゼ	(U/l)	4870 ± 1593	4837 ± 1622	4731 ± 1651	4776 ± 1377	4064 ± 283	3690 ± 223
T-bil.	(mg/dl)	0.40 ± 0.21	0.42 ± 0.19	0.36 ± 0.16	0.65 ± 0.26	0.58 ± 0.30	0.68 ± 0.26

paired t test (LEM 群) : *p < 0.05

に上昇を認めた (paired t test: p < 0.05) が，8 週間後には摂取前と有意差のないレベルまで回復した．

表6は，境界域あるいは軽度のアルコール性肝障害 (9名) に対する摂取後の推移をみたものである．対照群では著明な変化を認めなかったのに対し，LEM 群では，GOT と総コレステロール値において有意な下降が認められた．

次に，薬剤性肝障害 (13名)に対する摂取後の検査値推移を表7に示す．LEM 群では，摂取4週間後において，GPT および γ-GTP で有意な改善がみられた．対照群においても，わずかながら軽快したが有意な変化はみられなかった．

以上より，高脂血症を伴う肝障害，アルコール性肝障害，薬剤性肝障害のいずれの疾患においても，LEM の

表8　摂取後の血球成分、タンパク成分、電解質の推移

		LEM群			対照群		
		摂取前	4週間後	8週間後	摂取前	4週間後	8週間後
白血球	(/μl)	6527 ± 1403	7056 ± 1679	6740 ± 1405	5902 ± 1489	6509 ± 3197	5870 ± 1370
赤血球	(× 10000/μl)	455.2 ± 56.2	436.5 ± 96.4	435.1 ± 91.9	453.6 ± 46.5	448.4 ± 49.7	453.3 ± 50.4
ヘモグロビン	(g/dl)	14.4 ± 1.6	14.4 ± 1.5	15.5 ± 6.1	14.6 ± 1.5	14.6 ± 1.5	14.6 ± 1.7
ヘマトクリット	(%)	42.7 ± 4.2	42.5 ± 4.0	42.5 ± 3.7	42.8 ± 3.5	42.5 ± 3.6	41.7 ± 6.6
血小板	(× 10000/μl)	24.9 ± 5.9	24.0 ± 6.1	24.4 ± 5.5	24.2 ± 6.4	23.2 ± 5.8	23.1 ± 6.9
血糖値	(mg/dl)	98.1 ± 26.5	97.1 ± 27.4	97.6 ± 22.9	91.2 ± 10.8	92.4 ± 8.3	100.3 ± 26.3
総タンパク	(g/dl)	7.4 ± 0.4	7.4 ± 0.4	7.5 ± 0.4	7.1 ± 1.1	7.2 ± 1.1	7.2 ± 1.4
アルブミン	(g/dl)	4.2 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.5	4.4 ± 0.4	4.5 ± 0.5	4.4 ± 0.6
ナトリウム (Na)	(mEq/l)	140.6 ± 3.0	140.4 ± 2.8	139.3 ± 2.6	140.1 ± 2.0	139.1 ± 2.1	139.9 ± 1.4
カリウム (K)	(mEq/l)	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.5	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.4	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.5
クロール (Cl)	(mEq/l)	101.3 ± 2.5	101.7 ± 3.0	100.9 ± 2.2	101.4 ± 3.5	103.2 ± 2.9	103.1 ± 2.7

paired t test: not significant

表9　摂取前の自覚症状の有症状者数と摂取後の改善率

	LEM群 (n = 27)				対照群 (n = 9)			
	摂取前の有症状者数(n)	摂取前重症度評価※の最頻値 (中央値)	摂取4週間後の改善率 (悪化率)	摂取8週間後の改善率 (悪化率)	摂取前の有症状者数(n)	摂取前重症度評価※の最頻値 (中央値)	摂取4週間後の改善率 (悪化率)	摂取8週間後の改善率 (悪化率)
全身倦怠感	17	2 (2)	76% (6%)	82% (0%)	6	1, 2 (1.5)	50% (0%)	50% (0%)
食欲不振	5	1 (1)	60% (0%)	60% (0%)	1	1 (1)	100% (0%)	100% (0%)
悪心・嘔吐	10	1, 2 (1.5)	90% (0%)	90% (0%)	3	1 (1)	33% (0%)	33% (0%)
腹部膨満感	15	1 (2)	53% (0%)	67% (0%)	5	1 (1)	40% (0%)	40% (0%)
下痢・軟便	4	1 (1)	50% (0%)	50% (0%)	1	1 (1)	100% (0%)	100% (0%)
便秘・硬便	9	1 (1)	78% (0%)	78% (0%)	2	1 (1)	0% (0%)	0% (0%)

※摂取前に自覚症状を有していた者のみを対象とした自覚症状評価の最頻値と中央値
自覚症状重症度評価　1：たまに自覚する，2：しばしば自覚する，3：日常生活に支障はないが常に自覚する，
4：日常生活に支障が生じる程に，常に自覚する

4週間あるいは8週間の長期摂取によって，肝機能に関する検査値の有意な改善効果が観察された．

また，表8には，白血球，赤血球，ヘモグロビン (Hb)，ヘマトクリット (Ht)，血小板，空腹時血糖値 (FBS)，タンパク成分，電解質の検査値の摂取後推移を示している．白血球，赤血球，Hb, Ht, 血小板など血球成分において，摂取4週間後および8週間後の検査値において，両被験者群ともに有意な変動はみられず，また両群間においてもその変化量に有意差を認めなかった (paired t test or t test: n.s.)．また，空腹時血糖値，タンパク成分，電解質においても，両群ともに，有意な変化は観察されなかった．

2) 血　圧

LEM群において，摂取前の血圧は，127.3 ± 11.8 / 74.3 ± 11.6 mmHg で，4週間後は，127.2 ± 13.1 / 73.8 ± 11.9 mmHg，8週間後は，129.3 ± 14.4 / 74.0 ± 10.3 mmHg で，収縮期血圧，拡張期血圧ともに有意な変化を認めなかった．また，対照群において，摂取前の血圧が，130.1 ± 15.8 / 77.6 ± 15.1 mmHg，4週間後，128.9 ± 13.4 / 77.8 ± 10.8 mmHg，8週間後，126.0 ± 14.4 / 78.4 ± 10.3 mmHg で，収縮期血圧，拡張期血圧ともに有意な変化を認めず，いずれの群においても血圧に有意な変化は観察されなかった．

3) 診察・問診 (自覚症状の変化)

自覚症状の有症状者数と，摂取後の改善率を表9に示す．「全身倦怠感」および「腹部膨満感」においては，LEM群，対照群ともに，摂取前の自覚症状評価で過半数の対象者に症状を認めたものの，他の症状においては，摂取前に自覚症状を有している対象者は半数以下であった．また，自覚症状を認めた者においても，その重症度評価は，いずれも最頻値 (または中央値) が2以下であり，「たまに自覚する」あるいは「しばしば自覚する」程度で，「生活に支障を来すほど」の自覚症状を有していた者はみられなかった．

次に，摂取後の自覚症状の推移においては，LEM群で「全身倦怠感」，「悪心・嘔吐」，「腹部膨満感」，あるいは「便秘・硬便」の項目において，顕著な改善率を示した．上記の項目においては，摂取前に比して摂取4週

表 10　期間中の食事摂取による総熱量と飲酒量

	LEM 群 (n = 27)	対照群 (n = 9)	群間有意差 (t test)
食事摂取による総熱量			
全期間 (8 週間) (kcal)	1875 ± 331	1847 ± 352	n.s.
前半 4週間 (kcal)	1926 ± 361	1847 ± 318	n.s.
後半 4週間 (kcal)	1825 ± 359	1848 ± 407	n.s.
アルコール摂取量 (アルコール換算)			
全期間 (8 週間) (g/day)	20.0 ± 21.7	20.7 ± 28.5	n.s.
前半 4 週間 (g/day)	17.7 ± 19.4	16.7 ± 19.6	n.s.
後半 4 週間 (g/day)	22.5 ± 25.2 *	25.3 ± 39.6	n.s.

paired t test: *$p < 0.05$

間あるいは 8 週間後で，自覚症状が有意に軽快していることが示された (Wilcoxon test: いずれも $p < 0.01$)．一方，対照群では，有症状者数が少なく有意な変化を認めるには至らなかったものの，「全身倦怠感」や「腹部膨満感」では，改善している症例が約半数にみられた．副作用としては，摂取開始 1 週間以内に，軽度の下痢症状が LEM 群で 1 名，対照群で 1 名観察されたが，いずれも不投薬で 24 時間以内に自然軽快し，被験者の希望と医師の判断により摂取試験を継続した．また，LEM 群の 1 例において，摂取 4 週間後に，「全身倦怠感」の悪化 (評価 (1) → (2)) がみられたが，これは，主治医による追跡調査で風邪症状によるものであることが確認され，摂取 8 週間後には摂取前の評価 (1) に回復していた．この他に，副次作用と思われる症状は両群ともに認めなかった．

4)　摂取カロリーと飲酒量

表 10 に，被験品摂取中 8 週間における，1 日あたりの平均総摂食カロリーおよびアルコール摂取量を示す．食事摂取量およびアルコール摂取量において，両群間に有意な差を認めなかった．一方，試験期間の前半 4 週間と後半 4 週間の比較においては，アルコール摂取量が，いずれの群も後半の 4 週間の方が前半に比して多く，LEM 群では有意な増加を認めた．

VIII. 考　察

今回，境界域および軽度の高脂血症を伴う肝障害，アルコール性肝障害および薬剤性肝障害者に対し，シイタケ菌糸体抽出物 (LEM) 1800 mg/day を摂取させたところ，GOT，GPT，γ-GTP が有意に低下し，LEM に肝機能を改善させる効果のあることが示された．一方，比較対照として設定した LEM 希釈品 (LEM として 180 mg/day) では，摂取 8 週間後において，いずれの疾患においても有意な肝機能改善効果を認めなかった．ただ，図 1，図 2，図 3 に示したように，摂取 4 週間後においては，対照群においても GOT，GPT，あるいは γ-GTP の低下が一過性に観察された．しかし，この変化が，摂取 8 週間後には観察されなかったことから，この一過性の低下は被験品による作用ではなく，むしろ試験期間中の食生活の変化による影響が考えられた．

試験の開始に際しては，被験者にこれまでの生活習慣を変えることのないよう指示したが，飲食日誌の記載を義務づけたことにより，試験開始時に節制意識を促した可能性がある．実際，表 10 に示したように，摂取期間の 8 週間において，前半の 4 週間と後半の 4 週間を比較検討したところ，両群ともに，前半の方が後半に比して飲酒量が少なかった．これらの結果から，摂取4週間後にみられた一時的な変化は，試験開始当初の飲酒の節制などによる被験品以外の影響が現れている可能性が示唆された．

しかし，摂取 8 週間後においては，LEM 群 (シイタケ菌糸体抽出物 1800 mg/day 摂取群) と対照群 (同 180 mg/day 摂取群) で，明らかに異なる成績が示された．LEM 群では，対照群同様にアルコール摂取量が摂取期間後半 (摂取 4 週間後～ 8 週間後) の方が有意に多かったにもかかわらず，摂取 8 週間後において，摂取 4 週間後よりさらに顕著な肝機能の改善効果が認められた．この結果は，LEM の 8 週間の長期摂取が肝機能を改善させる働きを有していること，そして，LEM 1800 mg/day の摂取量が，肝機能改善効果を発揮する上で有効な摂取量であることを示唆していた．この効果は，境界域および軽度の高脂血症を伴う肝障害，アルコール性肝障害および薬剤性肝障害のいずれにおいても，ほぼ同様に観察された．また，自覚症状においても，「全身倦怠感」，「悪心・嘔吐」，「腹部膨満感」，「便秘・硬便」の項目で有意な改善効果を認め，さらに摂取期間を通じて重篤な副次作用がみられなかったことから，1800 mg/day の摂取量が，境界域および軽度の肝機能障害に対し，有用で安全な適正量の範囲にあることを示していた．ただ，今回の試験では，観察期間を設けなかったことから，開始後 4 週間は少なくとも被験品以外の影響を受け

る結果となった．故に，今回の結果からは，被験品の効果発現までにかかる期間に言及することが出来ない．今回，LEMの有用性が示唆されたことから，今後，効果発現までにかかる期間などを調査する目的においても，観察期間を設定し，被験品以外の影響を除外した上でさらに検討する価値があるものと推察された．

ところで，㈱日本病院会の発表によると，平成8年度に人間ドックを受診した者のうち，肝機能異常がみられる割合は28.1%にのぼり，高血圧の13.5%を大幅に上回ることが報告されている．肝臓は，「沈黙の臓器」と呼ばれ，軽度の異常では自覚症状が乏しいことから，検診で指摘されるまで異常に全く気づいていない場合も多い．また，検査で異常を指摘されても，軽度異常のレベルでは，自覚症状が乏しく日常生活に支障を来すことが希であることから，そのまま放置されるケースも決して少なくない．今回，対象とした被験者においても，摂取前の段階で自覚症状を有している率は決して高くなく，また，自覚症状を求めた被験者も，摂取前の自覚症状評価では，ほとんどが「たまに自覚する」から「しばしば自覚する」程度の範囲であった．そのため，過去の検査で肝機能の軽度異常を指摘されていても，生活習慣の是正など，自主的な具体策を講じている者はほとんどいなかった．しかし，高脂血症を伴う肝障害，すなわち脂肪肝やアルコール性肝障害などの肝機能障害は，日頃の食生活をはじめとする生活習慣に密接に関わっていることから，生活習慣を改めない限り，自然に軽快することは困難と言わざるを得ない．それだけに，毎日，容易に摂取でき，味覚的にも優れ，有用性および安全性も高い補助食品の開発が望まれるところである．今回，シイタケ菌糸体抽出物において，境界域及び軽度肝機能障害者に対する有用性が示されたことは意義深いことと思われる．シイタケ菌糸体抽出物は，食品から抽出した素材であり，味覚的にも好まれるだけに飲料など食品形態に加工しやすい特性を持つ．今後，さらに機能性を検討することにより，軽度或いは境界域の肝機能障害者の補助食品としても期待できるものであると考えられた．

結　論

境界域および軽度の高脂血症を伴う肝障害，アルコール性肝障害，薬剤性肝障害者36名に対し，シイタケ菌糸体抽出物 (LEMとして1800 mg/day) における，希釈品 (LEM 180 mg/day) を対照とした二重盲検・長期摂取試験を実施した結果，以下のことが明らかとなった．

1) シイタケ菌糸体抽出物を8週間摂取させたところ，GOT (摂取前: 48.5 ± 18.1 U/l → 8週間後: 37.4 ± 11.4 U/l, $p < 0.01$), GPT (摂取前: 59.5 ± 19.8 U/l → 8週間後: 48.4 ± 17.1 U/l, $p < 0.01$) あるいは γ-GTP (摂取前: 71.9 ± 38.4 U/l → 8週間後: 64.9 ± 37.8 U/l, $p < 0.01$) の著明な改善が認められた．希釈品では，8週間摂取によって有意な改善はみられなかった．

2) 肝障害の原因別に調べた結果において，シイタケ菌糸体抽出物摂取群では，高脂血症を伴う肝障害，アルコール性肝障害，薬剤性肝障害のいずれにおいても，肝機能の改善効果が認められた．

3) シイタケ菌糸体抽出物摂取により，全身倦怠感，食欲低下，腹部膨満感など肝機能障害に付随する自覚症状が改善した．また，8週間の摂取期間中，血液検査値，自覚症状，理学的所見において，重篤な副作用や長期摂取による弊害と思われる症状は一切認めなかった．

文　献

1) Tochikura, TS., Nakashima, H., Ohashi, Y. et al.: Inhibition (in vitro) of replication and of the cytopathic effect of human immunodeficiency virus by the extract of the culture medium of *Lentinus edodes* mycelia. *Med. Microbio. Immunol*, **177**: 235–244 (1988)
2) Sorimachi, K., Niwa, A., Yamasaki, S. et al.: Anti-viral activity of water-solubilized lignin derivatives in vitro. *Agric Biol Chem*, **54**: 1337–1339 (1990)
3) Sugano, N., Hibino, Y., Choji, Y. et al.: Aniticarcinogenic actions of water-soluble and alchol-insoluble fractions from culture medium of *Lentinus edodes* mycelia. *Cancer Lett*, **17**: 109–114 (1982)
4) 溝口靖紘，山本祐夫：肝臓疾患における免疫療法．臨床免疫，**17**: 452–460 (1985)
5) Suzuki, H., Okubo, A., Yamasaki, S. et al.: Inhibition of the infectivity and cytopathic effect of human immunodeficiency virus by water-soluble lignin in an extract of the culture medium of *Lentinus edodes* mycelia (LEM). *Biochem Biophys Res*, **160**: 367–373 (1989)
6) 原田　尚，兼高達貳：HBe抗原陽性慢性肝炎に対するLEMによる治療―他施設間 open study による検討．肝胆膵，**14**: 327–335 (1987)
7) 螺良英郎，西本光廣，西井一雅：肺結核の化学療法で併発した薬剤性肝障害に対するシイタケ菌糸体抽出物顆粒の使用経験．*Prog Med*, **19** (8): 128–134 (1999)
8) 野村喜重郎，長岡　均：肝臓 (特にB型肝炎) に対するシイタケ菌糸体抽出物の有用性について．第1回日本代替医療学会学術集会抄録集，60 (1998)

Effects of *Lentinus Edodes* Mycelia-enriched Diet on Borderline and Mild Liver Dysfunction: A Double-blind, Controlled Study

Osami KAJIMOTO[1)], Yasuyo YAMAGUCHI[2)], Toyomi TAKEUCHI[2)], Toshio NAMBA[2)], Akane SHIMADA[3)], Kazuo MATSUMOTO[4)], Takashi SHIMIZU[5)], Masahiro IWANO[6)], Rei TAKAHASHI[7)]

[1)]Center for Health Care, Osaka Univ. of Foreign Studies
[2)]R & D Dept., Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.
[3)]First Dept. of Internal Medicine, Osaka City Univ. Medical School
[4)]Center for Health Care, Kwansei Gakuin Univ.
[5)]Internal Medicine, Kosaka Hospital
[6)]Internal Medicine, Japan Baptist Hospital
[7)]Institute of General Medical Science

To evaluate the potential effect of *Lentinus edodes* mycelia (LEM)-enriched diet on borderline or mild liver disorders, a randomized, double-blind trial was performed. The subjects used were 36 patients with liver disorders (19 males and 17 females): they had fatty liver accompanied by borderline or mild hyperlipidemia (14 patients), alcoholic liver disorders (9 patients), or drug-induced liver disorders (13 patients). The average age was 47.3 +/−15.2. The subjects were kept for 8 weeks on either LEM-enriched diet (1800 mg of LEM daily) or control diet (180 mg of LEM daily). LEM-powder diet was dissolved in cold or warm water and given as drink. They were counseled every two weeks and blood samples were obtained for laboratory examination before and 4 and 8 weeks after the initiation of the diet. The results revealed that the 8-week LEM-enriched diet caused significant improvement of liver function: the average serum levels of GOT were reduced from 48.5 +/−18. 1 to 37.4 +/−11.4 U/L*, GPT from 59.5 +/−19.8 to 48.4 +/−17.1 U/L*, and γ-GTP from 71.9 +/−38.4 to to 64.9 +/−37.8 U/L* (*$p < 0.01$; paired t-test). In contrast, no improvement of liver function was observed in the control-diet group. During the trial, no severe side effects were observed in either group of the diet. Thus our present study indicates that the LEM-enriched diet is effective and safe in the treatment of patients with borderline or mild liver disorders.

Key words: *Lentinus edodes* mycelia, liver dysfunction, double-blind study