

〈原著〉

C型慢性肝炎に対する *Lentinus edodes mycelia*-enriched diet (L・E・M[®]) の有効性および安全性に関する臨床的研究

東口 高志¹⁾、伊藤 彰博¹⁾、兎玉 佳之¹⁾、二村 昭彦¹⁾、長岡 均²⁾、
橋本 和子³⁾、羽田 拓³⁾、杉山 直和³⁾

Efficiency and safety of a *lentinus edodes mycelia*-enriched diet (L・E・M[®]) in patients with chronic hepatitis C

Takashi Higashiguchi¹⁾, Akihiro Ito¹⁾, Yoshiyuki Kodama¹⁾, Akihiko Futamura¹⁾,
Hitoshi Nagaoka²⁾, Kazuko Hashimoto³⁾, Taku Hada³⁾ and Naokazu Sugiyama³⁾

Summary The efficiency and safety of a *Lentinus edodes mycelia* (L・E・M[®])-containing diet (CORELEM[®]) were examined by repeated oral administration at a dosage equivalent to 1,500 mg L・E・M[®]/day to 66 patients with chronic hepatitis C (40 men and 26 women, average age: 62) for 24 weeks with placebo as a control using a double-blind parallel-group comparison test. Among the efficiency indices, both AST and ALT showed a significant reduction in the average variations ($p < 0.05$) after 8 weeks, γ -GTP also showed a significant decrease ($p < 0.05$) after 12 weeks in the CORELEM group compared to the placebo group, but HCVPCR exhibited no significant variation. Furthermore, during diet ingestion, both groups showed no serious adverse events nor any significant variations in the hematological, blood biochemical and urine tests, indicating that CORELEM is effective in improving the hepatic function and can be safely ingested.

Key words: *Lentinus edodes mycelia* (L・E・M[®]), CORELEM[®], Chronic hepatitis C

I. 諸言

L・E・M (シイタケ菌糸体培養抽出物) (学術名: *Lentinus edodes mycelia*) は、バガス (サトウキビの搾りかす) と脱脂米糠を主成分とした固形培地でシイタケ菌を培養し、熱水抽出・精

製した粉末である。L・E・Mについてはこれまでに多くの研究が行われ、肝障害防御および改善効果¹⁻⁴⁾や抗腫瘍効果⁵⁻⁷⁾、あるいは動脈硬化予防効果⁸⁾などが報告されており、さらに抗アレルギー効果や色素沈着抑制効果などについても現在研究が進められている。特に肝障害に対する効

¹⁾藤田保健衛生大学医学部外科学・緩和ケア講座
〒514-1257 三重県津市大鳥町424-1

²⁾株式会社長岡L・E・M研究所

³⁾株式会社ヒューマラボ

受領日 平成20年1月11日

受理日 平成20年4月23日

¹⁾Department of Surgery & Palliative Care, Fujita Health University School of Medicine,
424-1, Ootori, Tsu, Mie 514-1257, Japan

²⁾Nagaoka L・E・M Laboratory Co., Ltd.

³⁾Humalabo Co., Ltd.

果についてはL・E・Mの臨床的な効果が最も期待されるところであり、HBe抗原陽性慢性肝炎症例²⁾、結核の化学療法による薬剤性肝障害患者³⁾、境界域および軽度肝機能障害症例⁴⁾に対する肝機能改善効果を示すことが報告されている。しかし、わが国に多発し肝細胞癌の発症にも関与が深いC型慢性肝炎患者に対するL・E・Mの有用性と安全性の評価は信頼できる形では未だ行われていない。そこで、本研究ではC型慢性肝炎患者に対するL・E・Mの有用性と安全性を評価するため、L・E・M含有食品コアレムとL・E・Mを含有しないプラセボを比較対照とした2重盲検並行群間比較試験を実施して、C型慢性肝炎に対するL・E・M含有食品コアレムの長期投与（24週間）効果について検討した。

II. 対象及び方法

1. 対象症例

平成18年5月～平成19年1月の9か月間に、本研究の趣旨に賛同し協力をいただいたTable 1に示す24の医療施設で、C型慢性肝炎と診断されている成人男女のうち本研究の被験者として希望のあった計97例を抽出した。これら97例中、Table 2に示す選択基準を満たし、かつ除外基準にあてはまらない被験者66例（男性40例、女性

26例）を対象とした（Table 2）。この対象66例を2重盲検並行群間比較試験として、それぞれ33例を無作為にL・E・M含有食品コアレム投与群（コアレム群）とL・E・M非含有食品プラセボ投与群（プラセボ群）の2群に割付、臨床試験を実施したが、試験を終了した症例はそれぞれ30例、27例であった（Fig. 1）。

Table 1 Medical institutions for clinical test

医療機関	試験責任医師
医療法人 健証会 あいざわクリニック	院長 会沢 健一郎
医療法人 大塚医院	院長 大塚 健
沖林医院	院長 沖林 富士男
おだ内科クリニック	院長 小田 健司
独立行政法人労働者健康福祉機構 香川労災病院	第二消化器内科部長 寺西 浩司
医療法人社団 片岡医院	副院長 片岡 正人
医療法人社団 共済会 共済会櫻井病院	院長 櫻井 誠
医療法人社団 徳寿会 相模原中央病院	副院長 高塚 純
サザンクリニック 整形外科・内科	副院長 山本 尚子
医療法人社団 しぶや医院	院長 渋谷 友幸
医療法人 緑成会 杉本病院	院長 杉本 俊六
医療法人 鈴木整形外科医院	院長 鈴木 能孝
医療法人財団 立川中央病院	木村 恒人
医療法人 郷宗会 どうい内科クリニック	院長 土居 崇仁
東芝林間病院	渡久山 哲男
豊岡第一病院	循環器科 医長 山根 吉人
医療法人 中川医院	院長 中川 竹彦
医療法人 三宝会 南港病院	理事長 三木 康彰
医療法人 原田医院	副院長 原田 寛
医療法人社団 廣瀬病院	院長 廣瀬 哲也
医療法人 藤本内科診療所	院長 藤本 良策
医療法人 別府内科クリニック	院長 別府 鶴飛
医療法人 安田内科医院	院長 安田 英巳
医療法人 元気会 わかさクリニック	院長 黒河 圭介

以上24機関、あいいうえ順

Table 2 Selection and exclusion criteria for patient as a subject

1. 選択基準

- 1) C型慢性肝炎と診断されている成人男女
- 2) 血中HCV-RNAが定量測定で定量可能（陽性）のもの
- 3) 血清ASTまたはALTが基準値上限（AST：40 IU/L、ALT：45 IU/L）を超えるもの
- 4) 本試験への参加を自発的に志願し、本人から文書で同意が得られるもの
- 5) 試験責任医師の判断により本試験の参加が適切であると判断されたもの

2. 除外基準

- 1) 肝硬変、肝不全、肝癌を合併しているもの、または既往のあるもの
- 2) 自己免疫性肝炎、アルコール性肝障害、薬剤性肝障害等の肝疾患を合併しているもの
- 3) その他重篤な合併症を有するもの
- 4) 常習飲酒者（日本酒換算で2合/日、アルコール換算で40 ml/日）
- 5) 妊婦あるいは妊娠を希望している者及び授乳婦
- 6) 他の臨床試験に参加中のもの、あるいは本試験開始前4か月以内に医薬品の臨床試験に参加したもの、あるいは本試験開始前2か月以内に他の健康食品の臨床試験に参加したもの
- 7) 前観察期来院日にサプリメントを服用しているもの、また試験期間中サプリメントの服用が予想されるもの
- 8) その他試験責任医師または試験分担医師が不相当と判断したもの

2. 方法

前述した2群のそれぞれ33例に、①コアレム群：試験食品としてL・E・M含有食品コアレム

(1錠につき100mgのL・E・Mを含有)、②プラセボ群：対照食品としてコアレムプラセボ(L・E・M非含有食品)を、朝食後、昼食後、夕食後にそれぞれ5錠ずつ、計1日15錠(L・E・M 1,500mg/日)を24週間経口的に投与した。

検査・観察スケジュールに従い、前観察期(摂取開始前)、0週(摂取開始前)、4週(摂取4週目)、8週(摂取8週目)、12週目(摂取12週目)、16週(摂取16週目)、24週(摂取24週目)の計7回にわたり、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、HCV-RNA検査、HCVジェノタイプ、HCVコア抗体定量、抗核抗体検査、腹部超音波検査などを24医療機関にて実施した(Table 1、3)。試験食品の有効性はAST、ALT、γ-GTP、HCVPCR、HCVコア抗体で評価し、安全性は有害事象、バイタルサイン、血液学的検査、生化学的検査、尿検査で評価した。

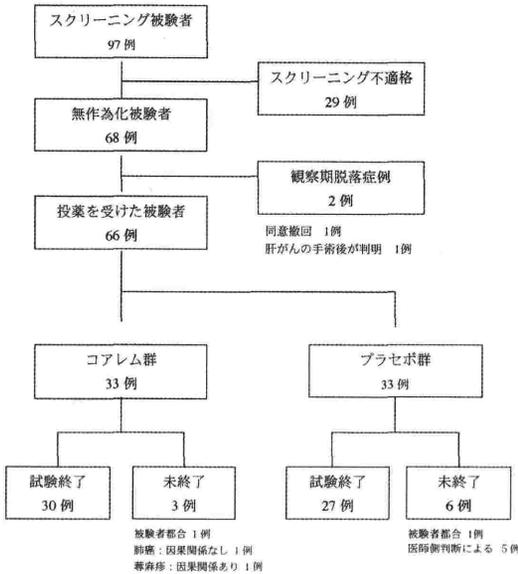


Fig. 1 Grouping of subjects-double blind parallel-group comparison test

3. 統計解析

有効性解析対象は、無作為割付され、選択基準を満たし、重大なプロトコール違反がなく、試験を4週以上経過した全ての被験者とした。一方、安全性解析対象は、無作為割付され、か

Table 3 Schedule of examination and observation

	Visit 1 摂取開始前 (前観察期)	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
試験経過	-2週	0週	4週	8週	12週	16週	24週
予備期間	±1週		±1週	±1週	±1週	±1週	±1週
インフォームドコンセント	○						
来院	○	○	○	○	○	○	○
既往歴・現病歴の確認	○						○
選択基準・除外基準の確認	○						
薬剤等の使用履歴	○	○	○	○	○	○	○
問診	○	○	○	○	○	○	○
身長 ^{※1} 、血圧、脈拍、体重	○	○	○	○	○	○	
臨床検査、 HCV・RNA定量 ^{※2}	○	○	○	○	○	○	○
HCV・RNA定性 ^{※2}			(○)	(○)	(○)	(○)	○
HCVコア抗体	○						○
HCVジェノタイプ ^{※3}							
抗核抗体検査 ^{※3}	○						
腹部超音波検査 ^{※3※4}	○						
試験食摂取		←					→
有害事象			○	○	○	○	○
被験者日誌	←						→

※1：Visit 2のみ測定を行う。
 ※2：Visit 1、2は定量のみ測定し、Visit 3以降は前回の定量の結果が測定検出限界以下の場合のみ、定量と定性の測定を行う。なお、Visit 7は定量定性共に測定を行う。
 ※3：過去3か月以内に検査されている場合は、最新のデータを採用するものとする。
 ※4：Visit 1以降については医師の判断に応じて測定を行う。

つ試験食品を少なくとも1回以上摂取したすべての被験者とした。SAS System Release 9.1を用いて統計解析を行い、有意水準は両側5%とし、信頼区間係数は95%とした。背景因子の不均衡を検討する際の有意水準は両側5%とした。無作為による2群への分割であったため、試験前値に差が生じることが懸念されたが、実際にはコアLEM群で効果指標プロファイルのばらつきが大きかったため実測値による有効性評価に加え、下記に定義する標準化した測定値を用いて同様な解析を行った。

【有効性指標の標準化の定義】

有効性評価は、摂取時からの6回の測定値の平均値の推移（以下、平均プロファイルと呼ぶ）について線形混合モデル⁹⁾と称される統計モデルを用いて行った。各被験者の推移のグラフから外れ値の存在が示唆された。外れ値は平均および標準偏差の推定に大きな影響を与え、有効性の検討にバイアスを与えることから、外れ値の影響を除く目的で有効性指標の標準化を行った。具体的には、治療群 $j(=1,2)$ に割付された被験者 $i(i=1,2,\dots,n_j)$ で、時期 $t(= -2, 0, 4, 8, 12, 16, 24)$ に測定された有効性指標を Y_{ijt} とし、各治療群において被験者、時期を無視した群全体のデータの最大値と最小値をそれぞれ $Y_{j,max}, Y_{j,min}$ とすると、

$$Y^*_{ijt} = \frac{(Y_{ijt} - Y_{j,min})}{(Y_{j,max} - Y_{j,min})}$$

標準化された効果指標を次式のように定義した。

上式の分母は各群における最大変化量、分子は実測値と最小値との差で、標準化されたデータは各群における最大変化量を1とした時の各被験者の変化率を与え、この変換を用いることで群のバラツキをコントロールした。さらに、有効性の適切な評価を行う為に、施設の影響、ベースライン値の影響を考慮にいたした調整済み平均プロファイル（最小2乗平均と呼ばれる）¹⁰⁾の有意差検定を行った。この検定が有意な場合、つまり平均プロファイルが群で異なる場合、さらに0週とt週（t=4、8、12、16、24週）の平均値の変化について群間比較を行った。

なお、統計解析については、久留米大学 医学研究科バイオ統計センター所長の角間辰之教授に依頼した。

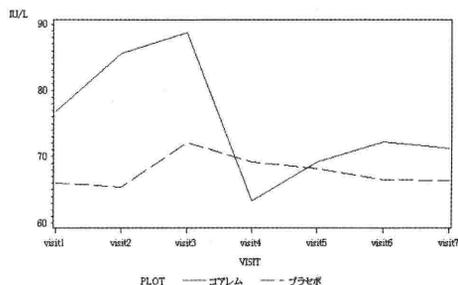


Fig. 2 Variation of AST (actual measurement)

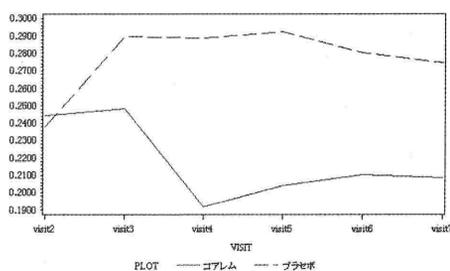


Fig. 3 Variation of AST least square average value (standardized)

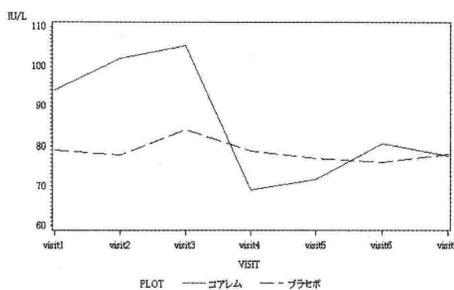


Fig. 4 Variation of ALT (actual measurement)

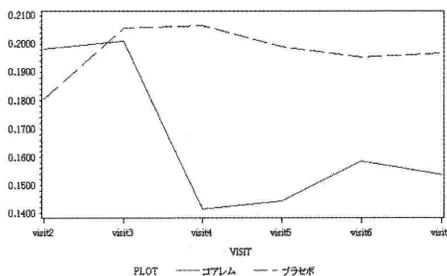


Fig. 5 Variation of ALT least square average value (standardized)

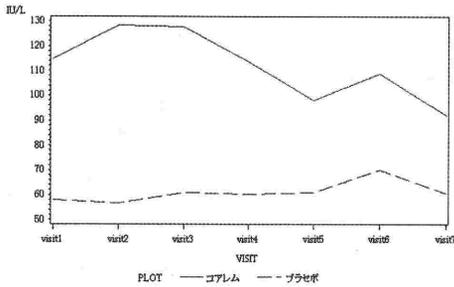


Fig. 6 Variation of γ -GTP (actual measurement)

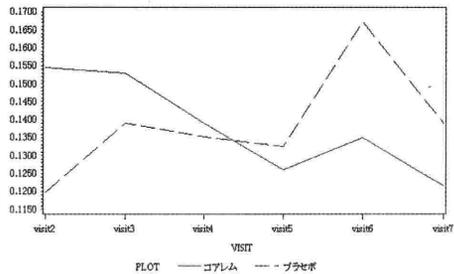


Fig. 7 Variation of γ -GTP least square average value (standardized)

III. 結果

コアレム群、プラセボ群ともにすべての検査成績（実測値）の推移をTable 4 に示した（Table 4-1、2、3）。

2重盲検並行群間比較試験であったが試験開始前（Visit 1、2）における両群の肝障害度に差が認められ、コアレム群において明らかに投与開始前の肝機能が不良であった。そこで、これらの実測値に対して有効性指標の標準化を行い両群の有効性を評価した結果、AST、ALT、 γ -GTPにおいてコアレム群で有意の低下が検証された（Table 5、6）。

すなわち、線形混合モデルを用いて解析を行い、コアレムの有効性検定は本モデルのパラメータ推定値を用い、Visit 2（0週）とVisit 3、4、5、6、7の平均変化量を両群で推定し、2群間の平均変化量を比較した。前述のごとくコアレム群では効果指標プロファイルのばらつきが大きかったので実測値による有効性評価に加え、有効性指標の標準化により同様な解析を行った。線形混合モデルから推定した調整済み

平均プロファイルの有効性検定から、コアレム群はプラセボ群と比較してHCVPCRでは差が認められなかったが、AST、ALTおよび γ -GTPについては有意な改善効果が認められた（Table 6）。

AST、ALT、 γ -GTPの実測値および標準化値（有効性指標）の経時的推移をFig. 2～6に示したが、Visit 2（0週）からの変化量において、コアレム群はプラセボ群に比べAST、ALTにおいてはVisit 4（8週）以降、また γ -GTPにおいてはVisit 5（12週）以降に有意の低下が認められた。さらに、標準化指標においても同様の結果が得られた（Fig. 2～6）。ジェノタイプと有効性の関係については、実測値において「群-ジェノタイプ-時期」に有意な交互作用が認められた（Table 7）。

一方、年齢、体重は効果指標に対しての影響は認められなかった。また、摂取期間中、両群ともに重篤な有害事象は観察されず、さらに、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査においても生体に害をおよぼすと考えられる有意な変化は認められなかった（Table 4-1、2、3）。

IV. 考察

シイタケ (*Lentinus edodes*) は、キシメジ科シイタケ属の食用キノコであり、わが国をはじめ中国や韓国などで食用に人工栽培されるほか、東南アジアの高山帯やニュージーランドにも分布する。特にわが国では食卓に上る機会も多く、最もポピュラーなきのこの一つであり、以前よりこのシイタケの成分を医療用に利用する試みがなされてきた。本研究で用いたL・E・M（シイタケ菌糸体培養抽出物）（学術名：*Lentinus edodes mycelia*）は、バガス（サトウキビの搾りかす）と脱脂米糠を主成分とした固形培地でシイタケ菌を培養し、熱水抽出・精製した粉末であり、既に抗腫瘍薬剤のひとつとして市販されている注射薬レンチナンとは同じシイタケに関連する物質ではあるが、異なる物質である。レンチナンはシイタケの子実体より抽出・精製された多糖体である β -1,3-Dグルカンを主成分としており、これが腫瘍免疫を活性化させることが知られている^{11,12)}。しかし、このレンチナンは

Table 4 -1 Variations of hematological assay results (actual measurements)

項目	群	Visit 1 (-2週)	Visit 2 (0週)	Visit 3 (4週)	Visit 4 (8週)	Visit 5 (12週)	Visit 6 (16週)	Visit 7 (24週・終了時)
白血球数(千/ μ L)	コアレム群	5.42 \pm 1.796	5.40 \pm 1.821	4.86 \pm 1.717	5.15 \pm 1.721	4.95 \pm 1.732	5.04 \pm 1.808	4.91 \pm 1.711
	プラセボ群	4.97 \pm 1.308	4.96 \pm 1.219	4.88 \pm 1.520	5.06 \pm 1.539	4.88 \pm 1.238	5.12 \pm 1.474	4.96 \pm 1.227
赤血球数(百万/ μ L)	コアレム群	4.352 \pm 0.6793	4.291 \pm 0.6740	4.222 \pm 0.6480	4.192 \pm 0.6380	4.101 \pm 0.6424	4.164 \pm 0.6426	4.145 \pm 0.6072
	プラセボ群	4.417 \pm 0.4559	4.398 \pm 0.4547	4.356 \pm 0.3877	4.338 \pm 0.4061	4.347 \pm 0.3689	4.427 \pm 0.4101	4.393 \pm 0.4183
血色素量(g/dL)	コアレム群	13.73 \pm 2.203	13.43 \pm 2.164	13.32 \pm 2.145	13.19 \pm 2.128	12.87 \pm 2.173	13.06 \pm 2.176	12.96 \pm 2.067
	プラセボ群	13.78 \pm 1.379	13.78 \pm 1.331	13.65 \pm 1.208	13.54 \pm 1.279	13.62 \pm 1.158	13.94 \pm 1.257	13.81 \pm 1.305
ヘマトクリット値(%)	コアレム群	42.47 \pm 6.437	41.52 \pm 6.152	41.53 \pm 6.041	41.23 \pm 6.003	40.32 \pm 6.186	40.78 \pm 6.342	40.48 \pm 6.133
	プラセボ群	42.59 \pm 3.683	42.38 \pm 3.685	42.61 \pm 3.120	41.75 \pm 3.834	42.01 \pm 3.335	42.69 \pm 3.255	42.24 \pm 3.459
血小板数(万/ μ L)	コアレム群	15.67 \pm 5.376	15.86 \pm 4.726	15.13 \pm 4.510	15.12 \pm 4.543	15.69 \pm 4.971	15.72 \pm 4.919	16.02 \pm 5.937
	プラセボ群	15.55 \pm 5.379	15.50 \pm 4.965	14.87 \pm 5.761	15.66 \pm 5.607	15.30 \pm 5.215	15.85 \pm 5.289	15.61 \pm 5.060
好塩基球(%)	コアレム群	0.39 \pm 0.343	0.53 \pm 0.290	0.47 \pm 0.302	0.45 \pm 0.318	0.47 \pm 0.400	0.52 \pm 0.309	0.53 \pm 0.369
	プラセボ群	0.56 \pm 0.373	0.42 \pm 0.290	0.42 \pm 0.273	0.43 \pm 0.299	0.43 \pm 0.292	0.44 \pm 0.308	0.45 \pm 0.409
好酸球(%)	コアレム群	2.48 \pm 2.274	2.73 \pm 2.448	2.57 \pm 2.168	2.61 \pm 2.273	2.52 \pm 2.413	2.52 \pm 2.533	2.86 \pm 2.352
	プラセボ群	3.28 \pm 2.497	3.00 \pm 2.223	3.12 \pm 2.904	2.72 \pm 2.051	2.66 \pm 1.820	2.47 \pm 1.995	2.64 \pm 2.225
好中球(%)	コアレム群	51.29 \pm 8.715	53.23 \pm 10.254	48.97 \pm 9.325	49.71 \pm 9.210	49.89 \pm 9.923	52.80 \pm 9.840	52.06 \pm 10.157
	プラセボ群	50.86 \pm 8.405	50.87 \pm 7.534	50.78 \pm 8.255	49.86 \pm 8.147	48.51 \pm 8.381	50.33 \pm 9.036	51.26 \pm 8.871
リンパ球(%)	コアレム群	39.58 \pm 8.481	36.66 \pm 9.524	41.05 \pm 9.003	40.46 \pm 8.752	40.14 \pm 9.129	38.43 \pm 10.069	37.57 \pm 9.467
	プラセボ群	39.20 \pm 8.664	39.05 \pm 8.470	39.09 \pm 8.717	40.64 \pm 8.472	41.38 \pm 8.610	39.53 \pm 9.161	38.67 \pm 8.371
単球(%)	コアレム群	6.26 \pm 1.859	6.85 \pm 1.595	6.95 \pm 1.798	6.77 \pm 1.956	6.99 \pm 2.202	6.80 \pm 1.775	6.98 \pm 2.167
	プラセボ群	6.10 \pm 1.793	6.66 \pm 2.077	6.59 \pm 1.655	6.34 \pm 1.620	7.02 \pm 1.811	7.22 \pm 2.360	6.99 \pm 1.947

Table 4 -2 Variations of blood biochemical assay results (actual measurements)

項目	群	Visit 1 (-2週)	Visit 2 (0週)	Visit 3 (4週)	Visit 4 (8週)	Visit 5 (12週)	Visit 6 (16週)	Visit 7 (24週・終了時)
AST (IU/L)	コアレム群	76.8±53.78	85.5±81.47	88.8±65.93	63.4±31.26	69.2±35.56	72.3±35.99	71.3±44.13
	ブラセボ群	66.1±25.71	65.4±24.64	72.1±31.62	69.2±30.32	68.2±30.67	66.6±32.40	66.4±25.65
ALT (IU/L)	コアレム群	94.1±76.45	102.0±111.52	105.3±94.67	69.1±40.47	71.6±46.77	80.7±49.19	77.6±49.04
	ブラセボ群	78.9±37.86	77.9±39.07	84.1±50.78	78.8±42.66	76.9±39.81	76.0±40.53	78.0±38.66
γ-GTP (IU/L)	コアレム群	114.8±196.75	128.2±265.26	127.8±237.68	113.8±191.97	97.9±166.56	108.8±189.10	92.2±172.77
	ブラセボ群	57.8±44.95	56.8±41.71	60.9±50.99	60.0±49.99	60.9±47.37	69.9±63.03	60.6±54.51
HCVコア抗体定量 (U)	コアレム群	264.71±274.289						265.04±293.082
	ブラセボ群	203.85±125.406						195.77±118.588
定量HCVPCRハイレンジ (対数変換値)	コアレム群	3.0071±0.62141	3.0041±0.61948	2.9097±0.78021	2.7496±0.85263	2.7256±0.87866	2.8176±0.93332	2.8954±0.88269
	ブラセボ群	3.0678±0.66992	3.0447±0.62602	2.9956±0.68646	2.9415±0.81633	2.9429±0.76406	3.0295±0.73058	3.0600±0.76903
LDH (IU/L)	コアレム群	208.8±42.07	219.5±56.83	211.2±38.21	203.9±33.93	207.2±33.70	207.7±30.78	208.4±36.24
	ブラセボ群	204.7±39.24	199.3±35.25	205.2±35.96	201.6±32.93	202.0±42.06	200.7±38.58	202.9±38.85
ALP (IU/L)	コアレム群	316.6±118.31	320.2±131.18	313.8±113.16	319.0±100.61	302.6±100.50	310.8±93.84	313.5±96.41
	ブラセボ群	364.6±139.92	354.0±120.08	352.2±112.94	335.8±98.64	332.7±93.30	348.3±101.01	344.4±93.12
総蛋白 (g/dL)	コアレム群	7.52±0.547	7.44±0.526	7.43±0.639	7.39±0.558	7.36±0.596	7.49±0.663	7.49±0.596
	ブラセボ群	7.48±0.526	7.47±0.403	7.42±0.439	7.41±0.536	7.45±0.551	7.57±0.617	7.58±0.457
アルブミン (g/dL)	コアレム群	4.06±0.278	4.02±0.251	3.98±0.289	3.96±0.258	3.98±0.313	4.02±0.299	4.00±0.368
	ブラセボ群	4.04±0.429	4.02±0.410	4.00±0.421	4.00±0.400	4.07±0.281	4.11±0.317	4.15±0.304
γグロブリン(%)	コアレム群	23.76±5.566	23.65±5.451	24.08±5.548	24.21±5.832	23.95±5.924	23.91±5.716	24.42±6.338
	ブラセボ群	23.62±6.155	23.82±6.068	23.54±6.345	23.49±5.793	22.52±4.490	22.66±4.590	22.53±4.412
A/G比	コアレム群	1.208±0.2184	1.206±0.2195	1.187±0.2167	1.191±0.2375	1.211±0.2394	1.196±0.2370	1.189±0.2648
	ブラセボ群	1.208±0.2424	1.192±0.2337	1.194±0.2229	1.203±0.2149	1.227±0.1871	1.208±0.1860	1.235±0.2060
PT(秒)	コアレム群	11.95±0.781	11.87±0.794	11.87±0.731	11.80±0.865	12.04±0.926	11.88±0.823	12.10±0.955
	ブラセボ群	12.22±0.939	12.23±0.923	12.00±0.936	12.05±1.002	11.92±0.900	11.93±1.072	11.99±0.888
コリンエステラーゼ (IU/L)	コアレム群	4000.7±1238.91	3902.8±1213.94	3850.7±1226.61	3787.7±1206.54	3795.4±1176.44	3901.8±1243.09	3885.8±1245.76
	ブラセボ群	4162.2±1407.32	4082.0±1370.66	4152.2±1400.68	4201.6±1420.79	4333.3±1245.79	4428.9±1338.98	4464.8±1331.60
総ビリルビン(mg/dL)	コアレム群	0.62±0.278	0.61±0.328	0.73±0.462	0.61±0.305	0.66±0.378	0.63±0.314	0.63±0.354
	ブラセボ群	0.71±0.392	0.71±0.363	0.73±0.356	0.65±0.260	0.65±0.281	0.60±0.255	0.61±0.268
直接ビリルビン(mg/dL)	コアレム群	0.29±0.134	0.31±0.164	0.36±0.211	0.31±0.175	0.31±0.201	0.29±0.154	0.32±0.209
	ブラセボ群	0.33±0.179	0.33±0.169	0.34±0.166	0.30±0.140	0.29±0.126	0.28±0.129	0.28±0.150

Table 4-3 Variations of blood biochemical assay results and urinalysis results (actual measurements)

項目	群	Visit 1 (-2週)	Visit 2 (0週)	Visit 3 (4週)	Visit 4 (8週)	Visit 5 (12週)	Visit 6 (16週)	Visit 7 (24週・終了時)
中性脂肪(mg/dL)	コアレム群	105.1±49.69	112.9±55.96	103.2±42.62	119.5±67.60	114.3±56.37	108.3±32.77	117.1±50.25
	プラセボ群	116.5±62.73	113.4±60.04	131.9±75.05	122.7±60.71	122.5±50.43	121.7±59.52	131.1±67.83
総コレステロール(mg/dL)	コアレム群	161.8±39.30	157.2±31.01	153.8±29.84	157.8±29.94	154.4±30.74	160.6±32.61	155.5±31.14
	プラセボ群	169.2±30.30	166.3±27.76	168.8±25.12	163.1±27.99	169.0±22.74	171.9±22.81	174.0±23.65
HDL-C(mg/dL)	コアレム群	51.1±17.82	48.8±16.12	49.3±15.32	47.6±14.16	48.3±14.40	49.6±13.86	48.7±15.49
	プラセボ群	53.3±15.92	51.2±13.04	52.4±14.69	51.9±16.92	53.0±15.74	54.2±16.60	54.7±16.64
血糖(mg/dL)	コアレム群	99.1±31.77	113.9±58.23	105.4±41.25	113.2±48.38	115.3±52.39	111.9±38.10	116.0±44.34
	プラセボ群	96.5±13.46	107.3±25.01	108.5±28.72	102.3±21.03	102.6±21.37	98.4±15.00	103.9±20.07
クレアチンキナーゼ(IU/L)	コアレム群	122.6±63.73	156.3±250.95	114.0±62.29	118.6±75.99	107.7±71.50	114.1±68.06	121.0±97.68
	プラセボ群	114.6±64.72	95.1±38.09	97.4±44.46	109.0±59.99	97.8±57.28	90.3±39.47	109.8±80.70
尿素窒素(mg/dL)	コアレム群	15.8±4.35	15.7±4.19	15.5±4.38	15.1±4.77	14.8±4.20	15.0±4.44	14.9±4.90
	プラセボ群	15.2±3.35	14.9±3.21	15.8±4.07	15.5±5.16	15.0±3.64	15.8±4.43	15.3±4.28
クレアチニン(mg/dL)	コアレム群	0.748±0.1936	0.743±0.1790	0.733±0.1961	0.733±0.1738	0.725±0.1793	0.752±0.1927	0.726±0.2003
	プラセボ群	0.728±0.1481	0.728±0.1353	0.721±0.1505	0.738±0.1778	0.719±0.1433	0.748±0.1743	0.714±0.1506
尿酸(mg/dL)	コアレム群	5.15±1.483	5.13±1.566	5.16±1.473	5.09±1.490	4.79±1.404	5.10±1.392	4.78±1.450
	プラセボ群	5.27±1.321	5.24±1.450	5.29±1.523	5.36±1.762	5.34±1.251	5.61±1.561	5.40±1.414
ナトリウム(mEq/L)	コアレム群	140.0±3.23	139.9±3.90	140.3±2.89	139.9±3.10	140.1±3.08	139.8±3.15	139.8±3.56
	プラセボ群	140.2±2.33	140.9±1.44	141.0±1.81	141.0±1.75	140.9±1.64	140.5±1.88	141.0±1.86
カルシウム(mg/dL)	コアレム群	8.84±0.366	8.75±0.403	8.71±0.387	8.63±0.317	8.64±0.331	8.73±0.363	8.68±0.372
	プラセボ群	8.90±0.434	8.86±0.447	8.80±0.417	8.82±0.403	8.85±0.340	9.03±0.438	8.94±0.344
カリウム(mEq/L)	コアレム群	4.33±0.567	4.18±0.389	4.16±0.449	4.20±0.414	4.17±0.442	4.23±0.428	4.38±0.559
	プラセボ群	4.17±0.374	4.08±0.305	4.03±0.347	4.11±0.369	4.17±0.413	4.16±0.386	4.19±0.414
クロール(mEq/L)	コアレム群	105.0±3.32	105.5±4.15	105.8±3.19	105.1±3.37	105.6±3.81	104.8±3.35	104.7±3.68
	プラセボ群	105.1±2.88	105.7±2.33	105.7±2.42	105.7±3.04	105.1±2.22	104.5±2.65	104.5±2.32
尿比重	コアレム群	1.0195±0.00774	1.0202±0.00552	1.0210±0.00583	1.0184±0.00789	1.0188±0.00678	1.0187±0.00540	1.0188±0.00583
	プラセボ群	1.0186±0.00650	1.0184±0.00734	1.0186±0.00732	1.0180±0.00726	1.0178±0.00702	1.0153±0.00790	1.0167±0.00620
尿PH	コアレム群	6.03±0.649	5.85±0.579	6.06±0.680	6.08±0.720	6.00±0.602	6.25±0.763	6.08±0.644
	プラセボ群	6.30±0.949	6.08±0.824	6.20±0.781	6.18±0.663	6.47±1.008	6.16±0.745	6.24±1.004
クレアチニン(尿)	コアレム群	139.048±76.2743	130.902±82.5358	133.049±67.3519	118.793±66.8336	125.070±68.4308	116.759±53.6963	125.925±66.6029
	プラセボ群	127.446±70.0195	119.594±61.2527	119.854±65.7603	129.743±87.8355	102.110±60.5231	101.179±91.6839	96.705±49.0372

Table 5 Variations of blood biochemical assay results (standardized values)

項目	群	Visit 2 (0週)	Visit 3 (4週)	Visit 4 (8週)	Visit 5 (12週)	Visit 6 (16週)	Visit 7 (24週・終了時)
AST (IU/L)	コアレム群	0.2444 ± 0.02819	0.2486 ± 0.02846	0.1921 ± 0.02875	0.2039 ± 0.02889	0.2105 ± 0.02889	0.2085 ± 0.02889
	プラセボ群	0.2380 ± 0.02634	0.2895 ± 0.02613	0.2886 ± 0.02666	0.2922 ± 0.02680	0.2803 ± 0.02680	0.2742 ± 0.02700
ALT (IU/L)	コアレム群	0.1982 ± 0.02386	0.2011 ± 0.02440	0.1415 ± 0.02471	0.1442 ± 0.02488	0.1585 ± 0.02488	0.1537 ± 0.02488
	プラセボ群	0.1806 ± 0.01977	0.2057 ± 0.01966	0.2065 ± 0.01998	0.1990 ± 0.02010	0.1955 ± 0.02010	0.1970 ± 0.02020
γ-GTP (IU/L)	コアレム群	0.1544 ± 0.01230	0.1530 ± 0.01251	0.1389 ± 0.01272	0.1261 ± 0.01286	0.1350 ± 0.01286	0.1214 ± 0.01286
	プラセボ群	0.1198 ± 0.01328	0.1391 ± 0.01306	0.1352 ± 0.01358	0.1326 ± 0.01381	0.1672 ± 0.01381	0.1390 ± 0.01398

経静脈的な投与でのみ有効であり、経口投与ではほとんど吸収されず現在のところ無効とされている。L・E・Mの投与効果については、先にも述べたが抗腫瘍効果や肝障害改善作用、あるいは動脈硬化予防効果などが報告されている¹⁻³⁾。特に肝障害に対する効果については、①四塩化炭素肝障害に対する防御効果(実験的研究)¹⁾、②B型慢性肝炎に対する治療効果²⁾、③薬剤性肝障害の改善作用³⁾、④アルコール性および生活習慣病に伴う肝障害改善効果⁴⁾などの報告がある。これらの報告に引き続いて本研究では、L・E・M含有食品コアレムを長期摂取する事によりC型慢性肝炎患者のAST、ALT、γ-GTP値等の改善が得られ、L・E・Mの経口投与は肝機能改善効果を有することが明らかとなった。コアレムの主成分であるL・E・Mはin vitro試験においてHIVウイルスに対し抗ウイルス効果を示す¹³⁾ことが報告されており、HCVに関してもその増殖を抑制することが期待されたが、HCVPCRに関してはプラセボ群との間に有意の差が認められず、体内のウイルス量の軽減作用は明確ではなかった。実際のデータを検証すると、AST、ALT、γ-GTPの実測値および標準化値(有効性指標)の経時的推移を見た場合、コアレム群はプラセボ群に比べVisit 4(8週)以降あるいはVisit 5(12週)以降に有意の低下が認められ、標準化指標においても同様の結果が得られている。一方、ジェノタイプと有効性の関係については、実測値において「群-ジェノタイプ-時期」に有意な交互作用が認められた。この「群-ジェノタイプ-時期」の交互作用とは、コアレム群平均プロファイルとプラセボ群平均プロファイルのパターンの違いが、各ジェノタイプ(1a、2a、2b)によって異なることを意味する。交互作用が有意ならば、群間でのプロファイルのパターンの違いがジェノタイプに依存することを意味し、有意でなければ、群間でのプロファイルのパターンの違いは各ジェノタイプ(1a、2a、2b)で同じであることを示す。例えば、Table 7のHCVPCR実測値では交互作用が有意(p=0.0018)なので、Table 6の時期-群の交互作用(p=0.8048)は統計的解釈が不要となる。なぜならば、時期-群の交互作用は、ジェノタイプによって異なるからであり、時期-群の交互作用は群-ジェノタイプ-時期の下位の相互作用と

Table 6 Test for interaction between different times and groups in efficiency indices

効果	データ	自由度		F検定	P値
AST	実測値	5	291	2.61	0.0248
	標準化	5	291	2.77	0.0185
ALT	実測値	5	291	3.21	0.0077
	標準化	5	291	2.95	0.0128
γ-GTP	実測値	5	291	2.64	0.0234
	標準化	5	291	2.5	0.0307
HCVPCR	実測値	5	289	0.46	0.8048
	標準化	5	290	0.56	0.7296

Table 7 Interaction among group-genotype-time

効果	データ	自由度		F検定	P値
AST	実測値	20	270	1.84	0.0167
	標準化	20	271	1.84	0.0172
ALT	実測値	20	271	1.84	0.017
	標準化	20	271	1.83	0.0178
γ-GTP	実測値	20	271	0.28	0.9993
	標準化	20	271	0.28	0.9993
HCVPCR	実測値	20	270	2.28	0.0018
	標準化	20	270	0.94	0.536

して考えられ、必ずしも2つの交互作用が同時に有意になる必然性はないものと解釈される。したがって、実測値と標準化値で結果が異なる理由は、おそらく実測値を用いた解析では外れ値などが解析結果に影響を与えていると考えられる。そのような影響をコントロールするために標準化値を用いて解析を行った。

本研究を含めこれまでの報告でもL・E・Mの肝障害改善効果は、各種肝機能指標のうち特にAST、ALTおよびγ-GTPの改善が共通しており、作用機序についてはいずれの肝障害においても、肝細胞自体の障害が抑制あるいは改善がもたされたものと考えられる。すなわち、L・E・Mは四塩化炭素肝障害モデルおよびエンドトキシン-ガラクトサミン肝障害モデルにおいて防御効果を示すことが報告されている⁹⁾。また、肝ミトコンドリアの脂質過酸化反応の抑制、DDPHラジカル消去作用およびSOD様作用を示し、強い抗酸化作用を有することが明らかとなっている⁹⁾。こ

のことからコアレムの肝機能改善効果は、肝細胞自体の障害を誘発するフリーラジカルを消去し、過酸化を抑制することが肝機能改善効果の作用メカニズムの一つとして関与している可能性が考えられた。また、24週間という長期間コアレムを摂取しても重篤な有害事象は観察されず、C型肝炎患者に安心して投与できることが明らかとなった。

V. 結語

本研究は、C型慢性肝炎66例を対象とし、L・E・M含有食品コアレムをL・E・Mとして1,500mg/日、24週間反復経口摂取した際の有効性と安全性について、プラセボを対照とした2重盲検並行群間比較試験で検討した。その結果、コアレム投与例ではAST、ALTおよびγ-GTP値が有意に低下する成績が得られ、コアレムはC型慢性肝炎の患者に対し、肝機能を改善する効果

を有し、かつ安全に摂取できることが示唆された。

謝辞

本研究の実施に際し、多大なご協力を賜りました各医療施設ならびにスタッフの皆様に心より感謝申し上げます。また、統計解析に関しまして膨大なデータ解析や理論的裏づけを行っていただきました久留米大学医学研究科バイオ統計センター所長の角間辰之教授に心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 寺田 弘, 大原豊実, ほか: 椎茸菌糸体抽出物の四塩化炭素肝障害に対する防御効果. 新薬と臨床, 50(7): 655-664, 2001
- 2) 原田 尚, 兼高達武: HBe抗原陽性慢性肝炎に対するLEMによる治療-多施設間open studyによる検討. 肝胆臓, 14: 327-335, 1987
- 3) 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
- 4) 梶本修身, 山口康代, 竹内豊美, ほか: 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. 日本臨床栄養学会雑誌, 22(1): 22-31, 2000
- 5) 伊藤元博, 佐野 准, 杉山保幸, ほか: 教室で樹立したラット自然高肺転移モデル (GKS-HL) を用いたLentinus edodes myceliaの抗腫瘍効果に関する検討. Biotherapy, 16(6): 605-611, 2002
- 6) 山崎寛生, 川西 貴, 松井保公, ほか: 実験的マウス肺転移モデル (B16F10) を用いたLentinus edodes myceliaの抗腫瘍効果に関する検討. Biotherapy, 17(5): 467-472, 2003
- 7) 松井保公, 川西 貴, 山崎寛生, ほか: シイタケ菌糸体の血管新生制御効果に関する検討. Biotherapy, 18(6): 543-547, 2004
- 8) Yamada T, Oinuma T, Niihashi M, et al.: Effects of Lentinum edodes mycelia on Dietary-Induced Atherosclerotic Involvement in Rabbit Aorta. J. Atheroscler. Thromb., 9: 149-156, 2002
- 9) G Verbeke, G Molenberghs編(松山裕, 山口拓洋 訳) 医学統計のための線形混合モデル-SASによるアプローチ. サイエンティスト社, (2001)
- 10) 竹内 啓 (監修) 高橋行雄, 大橋靖雄, 芳賀敏郎: SASによる実験データの解析. 15章, 東京大学出版, (1989)
- 11) Chihara G, Maeda Y, Hamuro J, et al.: Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from Lentinus edodes (Berk.) Sing. Nature, 222: 687-688, 1969
- 12) Sasaki T, Takasuka N: Further study of the structure of lentinan, an anti-tumor polysaccharide from Lentinus edodes. Carbohydr. Res., 47: 99-104, 1976
- 13) Tochikura TS, Nakashima H, Ohashi, Y, et al.: Inhibition (in vitro) of replication and of the cytopathic effect of human immunodeficiency virus by an extract of the culture medium of Lentinus edodes mycelia. Med. Microbio. Immunol., 177: 235-244, 1988