

## 研究報告

# 肺結核症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

螺良 英郎<sup>1)</sup> 西本 光廣<sup>2)</sup> 西井 一雅<sup>2)</sup>

### はじめに

シイタケ (*Lentinus edodes*) は日本、中国における代表的な食用キノコであり、日本では約300年前から人工栽培が行われてきた<sup>1)</sup>。シイタケ菌糸体抽出物 (extract of cultured *Lentinus edodes* mycelia: 以下「LEM」と略す) は、サトウキビの搾りかすであるバガスを主成分とした固体培地にシイタケ菌を培養し、熱水抽出したエキスである。このものは植物ホルモン作用<sup>2)</sup>、抗ウイルス作用<sup>3-5)</sup>、抗腫瘍作用<sup>6,7)</sup>、免疫調節作用<sup>8)</sup>などの生物活性のあることが報告されている。健康食品としても25年の歴史をもち、多くの人に試されてきている。また近年、ラットに四塩化炭素を腹腔内投与して誘導した肝障害モデル動物に対する LEM の肝障害防御効果<sup>9)</sup>が確認されている。

一方、肺結核症の化学療法において頻用されるリファンピシン (RFP)、イソニアジド (INH)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) などの抗結核剤には種々の副作用が報告されている<sup>10)</sup>。その中でも肝機能障害はかなりの頻度に見られ、化学療法の中絶の結果、治療期間の遷延、入院期間の延期など、治療に支障を来すことがある。したがって肝機能障害の早期改善は肺結核治療における重要な課題である<sup>11)</sup>。LEM はほとんど副作用がなく、食品として広く利用されていることから、今回 LEM 含量を20% (残余は乳糖) として服用しやすく調製した顆粒を用い、肺結核症治療の補助的な食品として肝障害への有用性ならびに安全性を

少数例ではあるが検討したので報告する。

### 対象および方法

#### 1. 対象

対象は、平成6年9月から平成7年1月の間に当院内科に入院中の肺結核症患者で、リファンピシン (RFP)、イソニアジド (INH)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) などの結核化学療法剤の投与による肝障害がみられた4症例 (表1) であった。男性3名、女性1名で、年齢範囲は男性40~48歳、女性22歳であった。また本試験に先立ち、試験の目的および内容を文書および口頭により説明し、同意の得られた患者を対象とした。

#### 2. 被験食品

被験食品としたシイタケ菌糸体抽出物顆粒 (以下、「LEM 顆粒」とする) は、バガス、脱脂米糖を加えた固形培地にシイタケ菌を接種、子実体発生直前まで培養し、加水、酵素 (セルラーゼ、プロテアーゼ) 添加、加温、濾過したものを粉末化して得た LEM を20% 配合し、乳糖を用いて顆粒状にしたもの (小林製薬 (株) 製造、LEM は (株) 長岡 L・E・M 研究所提供) である。これは (財) 日本健康・栄養食品協会が定めるシイタケ加工食品の規格基準<sup>12)</sup> に準じたものである。

#### 3. 試験方法

被験食品 LEM 顆粒 (2 g/包、アルミパック入り) を毎食後各1包、1日当たり6 g (3包) を4~7週間にわたり毎日内服させた。肝障害の原因となった薬剤の投与はできる限り継続した。LEM 顆粒内服による副作用、症状の増悪があった場合、または患者が中止を

1) E. Tsubura: 結核予防会大阪府支部大阪病院院長

2) M. Nishimoto, K. Nishii: 結核予防会大阪府大阪病院内科

表1 対象一覧

症例 No.	患者名	性別	年齢	病名	合併症	抗菌薬	LEM 顆粒の副作用	臨床効果	有用性
1	Y.M.	F	22	肺結核 薬剤性肝障害	なし	RFP INH EB	なし	著効	極めて有用
2	T.N.	M	48	肺結核 薬剤性肝障害	なし	RFP INH EB	なし	やや有効	やや有用
3	K.R.	M	47	肺結核 薬剤性肝障害	なし	RFP INH PZA EB	なし	判定不能	判定不能
4	M.M.	M	40	肺結核 薬剤性肝障害	糖尿病	INH OFLX	なし	無効	判定不能

表2 臨床検査項目

	項目
血液生化学検査	総蛋白, GOT, GPT, LDH, Ch-E, $\gamma$ -GTP, ALP, LAP, 総コレステロール, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 蛋白分画, グリココル酸, グアナーゼ, 総胆汁酸, IgA, IgM, IgG, CRP
血液検査	赤血球数, 白血球数, 血色素数, 血小板数, ヘマトクリット値, ヘパラスチンテスト, プロトロンビン時間

希望した場合, その他継続服用が不可能となった場合には主治医の判断により投与を中止し, その時期と理由を臨床調査表に記入することとした。

試験開始時および1週ごとに肝機能検査(表2)および自覚症状に関する問診を行った。自覚症状に関する質問表を表3に示す。

4. 効果判定

臨床効果の判定は, 試験前と比較した肝機能改善度および自覚症状改善度により, 1. 著効, 2. 有効, 3. やや有効, 4. 無効, 5. 判定不能の5段階で判定した。安全性は副作用および検査所見を考慮して, 1. 安全である, 2. ほぼ安全である, 3. やや問題である, 4. 問題である, 5. 判定不能の5段階で判定した。有用性については臨床効果および安全性を考慮して, 総合的に, 1. 極めて有用, 2. 有用, 3. やや有用, 4. 有用とは思わない, 5. 好ましくない, 6. 判定不能の6段階で主治医が評価した。

成績

対象とした4症例の臨床効果は「著効」が1例, 「や

や有効」が1例, 「無効」が1例, 「判定不能」が1例であった。各症例について以下に報告する。

症例1: 22歳, 女性。

主病名: 薬剤性肝機能障害, 肺結核症。

合併症: なし。

既往歴: なし。

現病歴: 肺結核症の診断を受け, 平成6年9月6日よりRFP 450 mg/日, INH 400 mg/日, EB 750 mg/日による治療を開始したが, 9月20日にGOT 39 IU/L, GPT 91 IU/Lと, トランスアミナーゼ値の上昇を認め, 薬剤性肝障害と診断した。軽度の腹部膨満感を訴えていたが, 倦怠感, 吐き気はなかった。

臨床経過(図1): 9月27日よりLEM 顆粒 6 g/日(分3 毎食後服用)の服用を開始した。RFP, INH, EBの投与はそのまま継続した。10月11日, LEM 顆粒服用開始2週後にGOTが18 IU/Lと正常化, GPTも40 IU/Lと低下した。この時点で腹部膨満感が消失し, さらに2週間 LEM 顆粒の投与を継続したところ, 10月25日にはGPTも18 IU/Lとなった。副作用もなく, 安

表 3 自覚症状に関する質問表

開始時	質問表		
質問日	平成	年	月 日
患者名	カルテ No.	担当医師名	
問診による自覚症状 過去1週間を振り返って質問項目ごとにスコアを記入する			スコア 記入欄
1. 食欲は？ 4. いつもあり、おいしく食べた。 3. だいたいあり、よく食べた。 2. あまりなく少しだけ食べた。 1. まったくなく何も食べたくなかった。			
2. 体の調子は？ 4. だるさはまったくなかった。 3. たまにだるさを感じた。 2. 少しだるかったが、普通に行動できた。 1. だるくて起きあがれないことがあった。			
3. 吐き気は？ 4. 吐き気はまったくなかった。 3. ごくまれに吐き気を感じた。 2. 少し吐き気があった。 1. 吐き気が多かった。			
4. おなかの状態は？ 4. 具合よく爽快であった。 3. よくガスがでた。 2. ガスが腹にたまって、不快な日があった。 1. 腹痛を感じることもあった。			
5. 便通の具合は？ 4. とてもよかった。 3. かなりよかった。 2. よくない日もあった。 1. 便秘がちであった。			
			合計
その他			

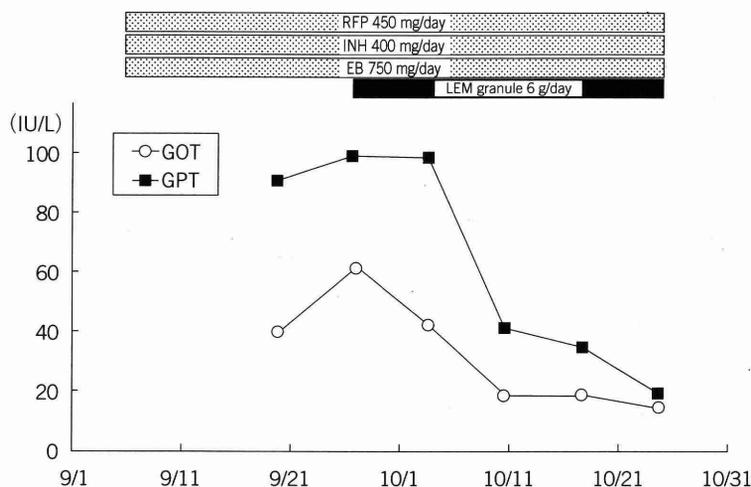


図 1 症例 1 臨床経過 22 y.o. ♀

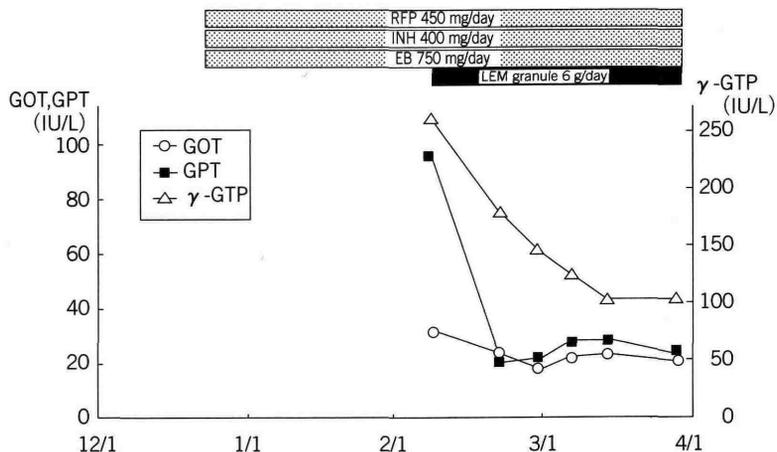


図2 症例2 臨床経過 48 y.o.♂

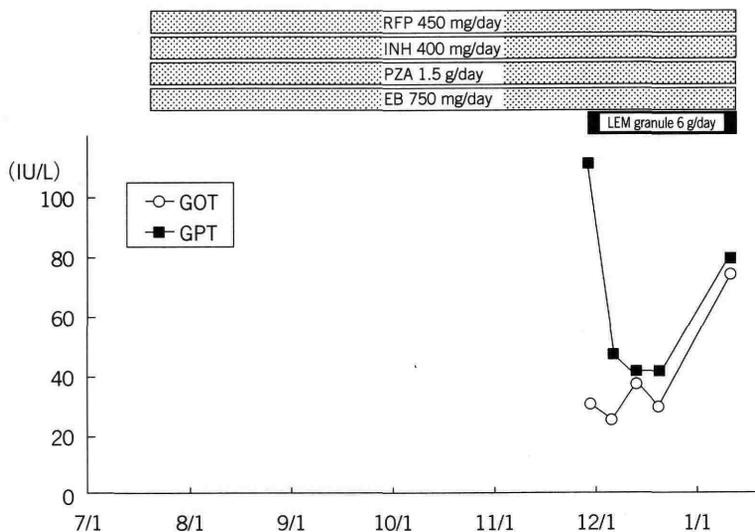


図3 症例3 臨床経過 47 y.o.♂

全性にも問題ないことから、臨床効果は「著効」、有用性も「極めて有用」と判定した。

症例2：48歳，男性。

主病名：薬剤性肝障害，肺結核症。

合併症：なし。

既往歴：なし。

現病歴：肺結核症治療のため平成6年12月21日よりRFP 450 mg/日，INH 400 mg/日，EB 750 mg/日を投与していたが，平成7年2月より肝機能の悪化がみられ，平成7年2月7日GPT 97 IU/L，γ-GTP 258 IU/Lと肝機能障害が継続していたため，薬剤性肝障害と診断した。自覚症状として倦怠感，腹部膨満感を訴え，便秘がちであった。

臨床経過(図2)：2月7日よりLEM顆粒6 g/日

(分3 毎食後服用)の服用をはじめ，抗結核剤の投与も継続した。LEM顆粒服用開始2週後よりGPTが正常化し，以後基準値内で推移した。γ-GTPにも改善傾向が認められた。安全性に問題はなく，副作用も認められなかったが，LEM顆粒服用開始後1週目の検査値が欠如しており，自然経過との判別が困難であったため，臨床効果は「やや有効」，有用性は「やや有用」と判定した。

症例3：47歳，男性。

主病名：薬剤性肝障害，肺結核症。

合併症：なし。

既往歴：なし。

現病歴：肺結核症治療のため平成6年7月21日よりRFP 450 mg/日，INH 400 mg/日，PZA 1.5 g/日，

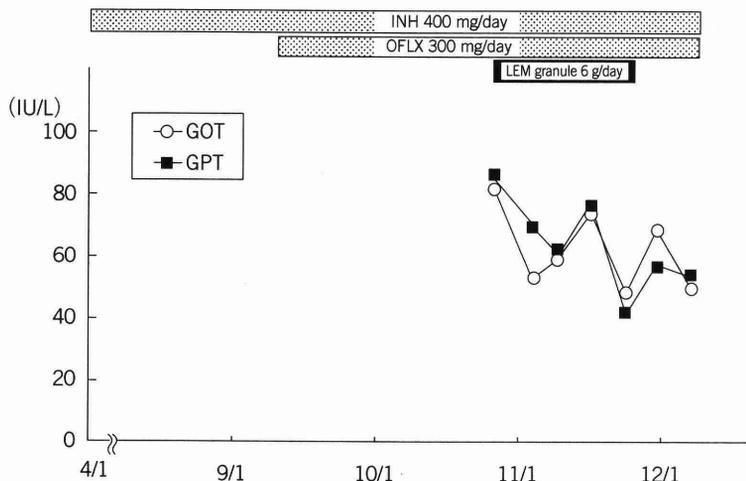


図4 症例4 臨床経過 40 y.o. ♂

EB 750 mg/日を投与していたが、11月より GPT が上昇し、薬剤性肝障害と診断した。

**臨床経過(図3)：**抗結核剤投与開始より約4カ月経過後(12月1日)、GPT 112 IU/Lと依然高値であったため LEM 顆粒 6 g/日(分3 毎食後服用)の服用を開始、抗結核剤の投与も継続した。LEM 顆粒服用開始1週後 GPT 47 IU/Lと低下、3週後(12月22日)まで GPT が40 IU/L 前後で推移したが、LEM 顆粒服用開始後6週の1月12日に実施した肝機能検査では、GOT 74 IU/L, GPT 80 IU/Lと上昇していた。年末年始一時帰宅したこともあり、被検食品をきちんと服用したかどうか疑わしく、GPT の改善傾向は認められたものの「判定不能」とした。

**症例4：**40歳、男性。

**主病名：**薬剤性肝障害、肺結核症。

**合併症：**糖尿病。

**既往歴：**なし。

**現病歴：**肺結核症治療のため平成6年4月1日より、INH 400 mg/日を投与した。喀痰の細菌培養で耐性菌が検出されたため、9月9日よりオフロキサシン(OFLX)300 mg/日を併用した結果、3週間後よりトランスアミナーゼ値が上昇したため、薬剤性肝障害と診断された。自覚症状としては倦怠感、便秘がみられた。

**臨床経過(図4)：**LEM 顆粒服用を開始した10月27日のトランスアミナーゼ値は、GOT 83 IU/L, GPT 86 IU/Lであった。6 g/日(分3 毎食後服用)の服用を4週間続けたところ、GOT, GPT は変動しながらも低下傾向を示した。4週間で服用を終了し、INH および

OFLX のみの投与でさらに2週間経過観察を行ったが、GOT, GPT は服用時と同様の推移であった。このため、副作用もなく安全性に問題はなかったが、臨床効果は「無効」、有用性は「判定不能」とした。

\*\*\*\*\*

### 考 察

肺結核症に対する治療は、INH, RFP を主とする短期強化療法が導入され、現在では広く一般的に行われるようになり、入院期間や治療期間が以前に比べて短くなってきた。しかし、INH, RFP を併用すれば約20%の患者で GOT, GPT の上昇がみられる。この上昇は一過性であることが多いが、まれに劇症肝炎により死亡する場合があります。臨床上最も気を付けなければならないポイントの1つである<sup>10,11)</sup>。劇症肝炎には至らなくとも、トランスアミナーゼ値の上昇が著しい場合には休薬を余儀なくされ、治療に支障を来すことが多い。したがって抗結核剤投与中の肝機能障害の軽減、予防は結核治療における大きな課題である。

近年慢性肝炎に対する免疫賦活療法が注目され、levamisole, cianidanol, OK-432, 小柴胡湯, LEM などによる治療が報告されている<sup>13)</sup>。LEM には免疫調節作用があり、抗腫瘍作用<sup>6,7)</sup>、抗 HIV 作用<sup>3,5)</sup>のほかに慢性B型肝炎の治療に使用され、有用性が報告されている<sup>14)</sup>。

抗結核剤による薬剤性肝障害に対しては小柴胡湯<sup>15)</sup>、補中益気湯<sup>16)</sup>などの使用が報告されており、シイタケ菌糸体抽出物にも同様の効果が想定されたため、今回の検討を行った。

今回検討した4症例のうち症例1および2は、抗結核剤投与開始後2カ月以内のトランスアミナーゼ値の

上昇である。GOT, GPT がいずれも100 IU/L 前後以下であることから、LEM 顆粒を服用せずとも治療前のレベルに戻ったという可能性も否定できない。しかしながら服用と同時に改善がみられ始めていることから、少なくとも著しい肝機能障害は防ぐことができた可能性も考えられる。症例3および4においては4~7カ月間の抗結核剤投与による肝機能障害である。LEM 顆粒服用時期においてトランスアミナーゼ値が改善傾向を示していることより、シイタケ菌糸体抽出物が薬剤性肝障害の進行の抑制に寄与した可能性が示唆された。

いずれの症例も自然経過との判別は困難であり、症例数も少ないことから断定はできないが、肺結核症の化学療法により惹起される薬剤性肝障害に対して、シイタケ菌糸体抽出物の有効性が示唆され、副作用も認められず臨床的に有用であることが期待された。

#### 文 献

- 1) 中村克哉編：キノコの辞典，朝倉書店，東京，1982
- 2) Mitsuhashi-Kato, M. and Fujii, T. : Promotion and rooting in azukia cutting by possible glycoproteins extracted from *Lentinus edodes* culture. *Plant Cell Physiol.* **26** : 221-228, 1985
- 3) Tochikura, T. S., 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. Microbiol. Immunol.* **177** : 235-244, 1988
- 4) Sorimachi, K., Niwa, A., Yamazaki, S. et al. : Anti-viral activity of water-solubilized lignin derivatives *in vitro*. *Agric. Biol. Chem.* **54** : 1337-1339, 1990
- 5) Suzuki, H., Okubo, A., Yamazaki, 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. Commun.* **160** : 367-373, 1989
- 6) Sugano, N., Hibino, Y., Choji, Y. et al. : Anticarcinogenic actions of water-soluble and alcohol-insoluble fractions from culture medium of *Lentinus edodes* mycelia. *Cancer Lett.* **17** : 109-114, 1982
- 7) Sugano, N., Choji, Y., Hibino, Y. et al. : Anticarcinogenic action of an alcohol-insoluble fraction (LAP1) from culture medium of *Lentinus edodes* mycelia. *Cancer Lett.* **27** : 1-6, 1985
- 8) 溝口靖紘, 児玉千枝, 北村瑞穂ほか： *Lentinus edodes* mycelia 培養抽出物(LEM)の免疫学的肝細胞障害および抗体産生に及ぼす影響. *肝胆膵* **15** : 127-135, 1987
- 9) 小林製薬株式会社：社内資料
- 10) 青木正和：結核化学療法による肝障害. *資料と展望* **23** : 1-12, 1997
- 11) 亀田和彦：結核の的確な把握のために 適切な初期治療 副作用対策のポイント. *臨床と薬物治療* **17** : 443-446, 1998
- 12) (財)日本健康・栄養食品協会：健康食品規格基準集(その2). 1-8, 1993
- 13) 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
- 14) 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—多施設間 open study による検討. *肝胆膵* **14** : 327-335, 1987
- 15) 佐藤 博, 萱場圭一, 大泉耕太郎ほか：抗結核剤による肝機能障害に及ぼす小柴胡湯の効果. *漢方医学* **10** : 22-28, 1986
- 16) 四十坊典晴, 中西文雄：肺結核症, 短期強化療法中における補中益気湯の使用経験—特に副作用である肝機能障害の軽減効果について—. *漢方医学* **17** : 241-243, 1993

### *Effects of LEM (Lentinus edodes Mycelia) for Chemotherapeutic Hepatic Side Effects in the Patients with Pulmonary Tuberculosis*

Eiro Tsubura<sup>1)</sup>, Mitsuhiro Nishimoto<sup>2)</sup> and Kazumasa Nishii<sup>2)</sup>

- 1) The Director of Osaka Hospital, Anti-tuberculosis Association Osaka Branch
- 2) Department of Internal Medicine, Osaka Hospital, Anti-tuberculosis Association Osaka Branch