

〈原著〉

終末期がん患者に対する *Lentinus edodes mycelia*-enriched diet (L・E・M[®]) の投与効果に関する臨床的研究

東口 高志、二村 昭彦、伊藤 彰博、大原 寛之、都築 則正、
中川 理子、村井 美代、上葛 義浩

Effect on Quality of Life of a *Lentinus edodes mycelia*-enriched diet (L・E・M[®]) in patients with terminal cancer

Takashi Higashiguchi, Akihiko Futamura, Akihiro Ito, Hiroshi Ohara,
Norimasa Tsuzuki, Ayako Nakagawa, Miyo Murai and Yoshihiro Uekuzu

Summary Purpose: It is important to offer the highest possible quality of life (QOL) for terminal cancer patients in palliative medicine. It was examined whether *Lentinus edodes mycelia* (L・E・M[®])-containing diet (CORELEM[®]) was effective in improving the QOL for terminal cancer patients.

Methods: Efficiency for QOL of L・E・M[®] was examined by repeated oral administration in a dosage equivalent to 1,000-1,500 mg L・E・M[®]/day to 105 terminal cancer patients for 4 weeks with placebo as a control using the double-blind parallel-group comparison test.

Results: The CORELEM[®] group showed a significant improvement in clinical conditions of pain, depression, insomnia, and mouth dryness compared to the placebo group. Moreover, both groups showed no serious adverse events during diet ingestion.

Conclusion: It was suggested that CORELEM[®] is effective in improving QOL and safely ingestible for terminal cancer patients.

Key words: *Lentinus edodes mycelia* (L・E・M[®]), CORELEM[®], Quality of life (QOL), Palliative medicine

I. 緒言

Lentinus edodes mycelia (L・E・M) は、シタケ菌糸体培養抽出物であり、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、肝障害に対する改善効果^{1,3)}、抗腫瘍効果^{4,5)}、あるいは動脈硬化予防効果⁶⁾などが報告されている。特に、肝障害に対しては、最近本講座で実施した多施設共同研究では、わが国に多発し肝細胞癌の発症に最も関与が深い

藤田保健衛生大学医学部 外科・緩和医療学講座
〒514-1295 三重県津市大鳥町424-1
受領日 平成24年11月27日
受理日 平成24年12月5日

Department of Surgery & Palliative Medicine, Fujita
Health University School of Medicine,
424-1, Ootori, Tsu, Mie 514-1295, Japan

C型慢性肝炎患者に対するL・E・Mの投与は、安全かつ明らかに肝機能を改善することが示された⁷⁾。

一方、L・E・Mの腫瘍に関する効果についてはこれまでに詳細な臨床的研究は行われていない。先のC型慢性肝炎に対する効果から推察すると、L・E・Mの投与はたとえ進行がんあるいは終末期がん患者に対しても、がんに対する直接的な効果は明確ではないかもしれない。しかし、臨床症状の改善が得られる可能性は十分あるものと考えられた。身体により優しいがん治療が求められる現在の医療現場においては、腫瘍そのものを制御することによる予後の延長だけではなく、痛みや倦怠感、食欲不振などの人間本来の全人的苦痛を緩和すること⁷⁾により患者にできるかぎり最高のQuality of Life (QOL) を提供することも大切である。そこで、治療を目標とした治療が有効でなくなった終末期がん患者を対象に、L・E・M含有食品を投与して、その効果を臨床症状ならびにQOLの推移を中心に検討した。

II. 方法と材料

1. 対象症例

平成19年9月～平成21年8月の24か月間に当講座を受診した終末期がん患者のうち、表1に示す選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない被験者138例（男性70例、女性68例）を対象

とした（表1）。なお、藤田保健衛生大学七栗サナトリウム倫理委員会の審査を受け研究実施許可を得た後に、ヘルシンキ宣言に則り、すべての被験者に対し、インフォームドコンセントを行い、同意を得た上で本研究を行った。この対象138例を2重盲検平行群間比較試験として、無作為封筒法にてL・E・M含有食品コアレム投与群（コアレム群：69例）とL・E・M非含有食品プラセボ投与群（プラセボ群：69例）の2群に割付して臨床試験を開始した。コアレム群の69例では、研究期間中に経口摂取が困難になった9例、死亡6例、転院1例が未終了となり、最終的に試験を終了した症例は53例（76.8%）であった。また、プラセボ群の69例では経口摂取困難が12例、死亡例が5例であり、試験を終了した症例は52例（75.4%）であった。したがって実際の検討対象症例は105例となった（図1）。

2. 方法

前述した2群の138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100 mg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1回5錠（L・E・M 500 mg）、1日2回以上3回まで、計1日10錠以上15錠まで（L・E・M 1,000 mg以上、1,500 mg/日まで）を連日4週間経口的に投与した。

検査・観察スケジュールに従い、0週（摂取

表1 対象患者の選択基準と除外基準

1. 選択基準	
1)	がん終末期と診断されている成人男女
2)	試験食品が経口摂取可能なもの
3)	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
4)	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)	本試験食にアレルギーのあるおそれのあるもの
2)	妊婦あるいは妊娠を希望しているもの及び授乳婦
3)	現在免疫賦活剤（レンチナン、クレスチン、ビシバニール、シゾフィラン、ベスタチンなど）を投与しているもの、または試験期間中投与の可能性が考えられるもの
4)	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
5)	その他試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断したもの

開始前)、4週(摂取4週目)の計2回、血液学的検査、血液生化学的検査を実施した。また、2週毎に当講座で使用している臨床症状加算式総合評価(図2)^{8),9)}を用い、9項目の臨床症状(痛み、倦怠感、呼吸困難感、気分の落ち込み、食欲不振、不眠、吐気、便秘、口渇)の程度をfacescale(笑い顔から泣きじゃくる顔を並べておき、現在の症状の強さを最もよくあらわしている顔を患者に指し示してもらう方法)を用いて0~10点の11段階で評価した。これらを加算し

て総合的に評価する場合には総点数は90点満点が最悪の全身状態を示す。また、各群において、0週(摂取開始前)、2週(摂取2週目)、4週(摂取4週目)におけるオピオイドの投与量とステロイドの投与量を検索した。オピオイドの投与量についてはすべてモルヒネ経口(mg)に換算(オキシコドン経口:モルヒネ経口:モルヒネ静脈・皮下:フェンタニル静脈・皮下:フェンタニルパッチ:フェンタニルMTパッチ=60mg:90mg:30mg:0.6mg:2.5mg:4.2mg)して、

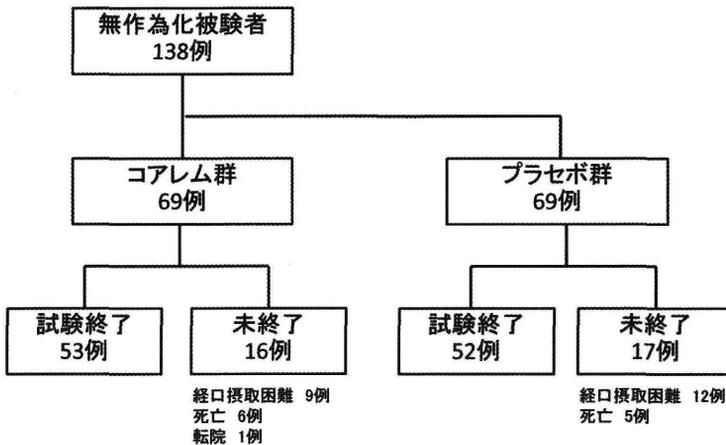


図1 2重盲検平行群間比較試験の組み分け

Face scale

症状	Face scale						点数
	なし 0	2	4	6	8	激しい 10	
痛み	0	2	4	6	8	10	
倦怠感	0	2	4	6	8	10	
呼吸困難感	0	2	4	6	8	10	
気分の落ち込み	0	2	4	6	8	10	
食欲不振	0	2	4	6	8	10	
不眠	0	2	4	6	8	10	
吐気	0	2	4	6	8	10	
便秘	0	2	4	6	8	10	
口渇	0	2	4	6	8	10	
臨床症状総合評価	総合(加算)点数						

図2 臨床症状加算式総合評価(藤田保健衛生大学外科・緩和医療学講座)

生物試料分析

表2 対象症例の背景

	コアレム群 (n=53)	プラセボ群 (n=52)	p値
年齢 (歳)	71.3±12.0	75.8±11.1	N.S.
性別			
男/女 (例)	23/30	29/23	N.S.
腫瘍 (例)			
胃、大腸	15	17	N.S.
肝	3	2	
膵	6	3	
胆道系	5	1	
乳	4	6	
肺	12	10	
泌尿器	3	5	
その他	5	8	
体重 (kg)	48.8±9.4	48.5±9.9	N.S.

Value are Means±SD N.S.: not significant

表3 臨床症状に対する効果

		コアレム群 (n=53)	プラセボ群 (n=52)	p 値
痛み	Before	3.4±3.8	2.0±2.6	0.028
	Day 14	2.4±2.6*	2.0±2.8	N.S.
	Day 28	2.4±2.2*	2.4±2.6	N.S.
倦怠感	Before	3.4±2.4	3.4±2.4	N.S.
	Day 14	2.6±2.0*	2.8±2.6*	N.S.
	Day 28	3.0±2.4	3.8±2.8	N.S.
呼吸困難感	Before	1.6±2.8	1.6±2.6	N.S.
	Day 14	1.2±2.2	1.4±2.2	N.S.
	Day 28	1.6±2.6	1.8±2.2	N.S.
気分の落ち込み	Before	2.4±2.2	2.8±2.8	N.S.
	Day 14	2.0±2.0	2.0±2.4	N.S.
	Day 28	1.8±2.4*	2.4±2.8	N.S.
食欲不振	Before	2.8±2.6	3.0±3.2	N.S.
	Day 14	2.4±2.6	2.6±3.4	N.S.
	Day 28	3.0±2.8	3.0±3.2	N.S.
不眠	Before	2.4±2.6	2.4±3.2	N.S.
	Day 14	1.6±1.8	2.4±2.8	N.S.
	Day 28	1.6±1.6*	2.0±2.4	N.S.
吐気	Before	0.4±1.2	1.0±2.2	N.S.
	Day 14	0.4±1.0	0.6±2.0	N.S.
	Day 28	0.4±1.0	0.8±2.0	N.S.
便秘	Before	1.6±2.2	2.8±3.2	N.S.
	Day 14	1.2±2.2	2.2±3.2	N.S.
	Day 28	1.0±1.8	2.4±3.0	N.S.
口渇	Before	2.2±2.6	3.2±3.0	N.S.
	Day 14	1.4±2.0*	3.4±3.0	0.0008
	Day 28	1.8±2.0	3.8±3.2	0.0011
総合点数	Before	20.0±12.6	22.2±16.6	N.S.
	Day 14	15.6±11.4**	19.4±15.0	N.S.
	Day 28	16.4±12.4**	22.6±14.2	0.0134

Value are Means±SD, vs. Before, *p<0.05, **p<0.01, N.S.:not significant

オピオイドの投与量も検索した。また、ステロイドの投与量は臨床的対応量（リンデロン：デカドロン：プレドニゾロン=1: 1: 6.7）からすべてリンデロン（mg）に換算して調査した。試験食品コアレムの有効性は臨床症状加算式総合評価で行い、安全性は有害事象、バイタルサイン、血液学的検査、生化学的検査で評価した。

3. 統計解析

InStatversion 3.0 for Windowsを用いて統計解析を行い、比較には χ^2 test、Mann-WhitneyU-Test、Wilcoxon t-testを用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

Ⅲ. 結果

1. 症例背景

コアレム群（53例）とプラセボ群（52例）の2群間において年齢、性別、腫瘍の種類、体重に有意差を認めなかった。ただし、肺がんと胆道系がんの患者数はプラセボ群に比べてコアレム群で明らかに多かったが統計学的有意差は認められなかった（表2）。

2. 臨床症状に対する効果（表3）

1) 試験開始前の比較

2重盲検平行群間比較試験であったが試験開始前の両群間の症状を比較すると、痛みにおいてコアレム群がプラセボ群と比べ、有意にfacescaleの得点が高値であった（ $p=0.028$ ）。

2) 試験開始後の比較

①痛み：コアレム群は0週と比較し、2週目、4週目において有意に改善を認めた（ $p=0.0431$ 、 0.0181 ）が、プラセボ群では有意の変化は認められなかった。

②倦怠感：コアレム群およびプラセボ群ともに0週と比較し、2週目において有意に改善を認めた（ $p=0.0135$ 、 0.0453 ）。

③気分の落ち込みと不眠：コアレム群は0週と比較し、4週目において有意の改善を認めた（ $p=0.0225$ 、 0.0392 ）が、プラセボ群では有意の変化は認められなかった。

④口渇：コアレム群は0週と比較し、2週目において有意に改善を認めた（ $p=0.0017$ ）が、プラセボ群では有意の変化は認められなかった。

また、コアレム群はプラセボ群と比較し、2週目と4週目において有意に点数が低値であった（ $p=0.0008$ 、 0.0011 ）。

⑤その他の項目：呼吸困難感、食欲不振、吐気、便秘に関してはいずれもコアレム群とプラセボ群で差を認めず、また試験開始前後であっても有意の変化は認められなかった。

⑥臨床症状9項目の総合点数：コアレム群はプラセボ群と比較し、0週では有意差がなかったが、4週目において有意に低値であった（ $p=0.0134$ ）。また、コアレム群は0週と比較し、2週目、4週目において有意に低値であった（ $p=0.0004$ 、 0.0098 ）。

3. 血液・生化学的検査成績に対する効果（表4）

2重盲検平行群間比較試験であったが試験開始前における両群の肝障害（AST、 γ -GTP）に有意差が認められ、コアレム群のASTと γ -GTPがプラセボ群に比べて有意の高値を示していた。しかし、試験開始後のコアレム群においていずれの指標も経時的に有意な悪化は認められなかった。

白血球数、尿素窒素は両群ともに、0週と比較し、4週目で有意の増加を認めた。また、総蛋白、アルブミンは両群において、0週と比較し、4週目で有意な減少を認めた。血色素量は、プラセボ群において、0週と比較し、4週目で有意な減少を認めた。免疫能の指標である総リンパ球数は、プラセボ群、コアレム群において、有意差を認めず、さらに経時的にも有意な差は認めなかった。

4. オピオイド投与量とステロイド投与量（表5）

オピオイド投与量ならびにステロイド投与量は、いずれの時期においても両群間で有意の差は認められなかった。また、どちらの薬剤投与量も経時的に投与量が増加する傾向にあった。

5. 安全性の検討

摂取期間中、コアレム群とプラセボ群ともに重篤な有害事象は観察されなかった。さらに血液学的検査、血液生化学的検査においてもがんの病態悪化に伴う変化以外に生体に害を及ぼすと考えられる有意な変化は認められなかった。

表4 血液・生化学的検査成績

		コアレム群 (n=53)	プラセボ群 (n=52)	p value
白血球数 ($\times 10^3/\mu l$)	Before	7.98 \pm 3.42	7.04 \pm 3.09	N.S.
	Day 28	9.28 \pm 5.24*	9.26 \pm 5.14**	N.S.
総リンパ球数 ($\times 10^3/\mu l$)	Before	1110.4 \pm 604.1	1034.7 \pm 509.3	N.S.
	Day 28	1011.3 \pm 625.9	968.8 \pm 512.4	N.S.
血色素量 (g/dl)	Before	10.6 \pm 1.9	11.0 \pm 1.8	N.S.
	Day 28	10.6 \pm 2.6	10.3 \pm 2.1**	N.S.
血小板 ($\times 10^4/\mu l$)	Before	22.8 \pm 10.8	22.8 \pm 9.2	N.S.
	Day 28	20.8 \pm 9.9	21.9 \pm 8.8	N.S.
AST (IU/l)	Before	59.3 \pm 79.8	33.1 \pm 29.0	0.0129
	Day 28	65.1 \pm 97.6	36.0 \pm 40.5	0.022
ALT (IU/l)	Before	39.1 \pm 39.5	32.7 \pm 37.4	N.S.
	Day 28	42.0 \pm 73.4	43.6 \pm 105.7	N.S.
γ -GTP (IU/l)	Before	178 \pm 260	72 \pm 108	0.0065
	Day 28	186 \pm 384	84 \pm 115	0.0119
総蛋白 (g/dl)	Before	6.2 \pm 0.9	6.1 \pm 0.8	N.S.
	Day 28	5.9 \pm 1.0*	5.9 \pm 0.8*	N.S.
アルブミン (g/dl)	Before	3.1 \pm 0.7	2.9 \pm 0.6	N.S.
	Day 28	2.8 \pm 0.7**	2.7 \pm 0.6**	N.S.
尿素窒素 (mg/dl)	Before	20.0 \pm 7.7	19.9 \pm 8.8	N.S.
	Day 28	28.1 \pm 20.1*	24.8 \pm 14.3**	N.S.

Value are Means \pm SD vs. Before, *p<0.05, **p<0.01, N.S.: not significant

表5 オピオイド投与量, ステロイド投与量

		コアレム群 (n=53)	プラセボ群 (n=52)	p 値
オピオイド投与量	Before	32.3 \pm 88.7	39.1 \pm 143.0	N.S.
	Day 14	40.1 \pm 85.3**	45.6 \pm 141.5*	N.S.
	Day 28	46.0 \pm 87.5**	55.1 \pm 146.7**	N.S.
ステロイド投与量	Before	0.93 \pm 1.49	1.32 \pm 1.85	N.S.
	Day 14	1.38 \pm 1.70**	1.46 \pm 1.94	N.S.
	Day 28	1.98 \pm 2.38**	1.92 \pm 2.16**	N.S.

means \pm SD, *p<0.05, **p<0.01, N.S.: not significant

IV. 考察

本研究で用いたL・E・Mは、シイタケ菌糸体培養抽出物であり、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、すでに抗腫瘍薬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あるが、基本的には異なる物質である。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^{10), 11)}。しかし、このレンチナンは経静脈的な投与でのみ有効であり、経口的投与では同じ分子量であるならば消化管からはほとんど吸収されることはなく、現在のところ経口投与による有効性は明らかではない。一方、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効果、あるいは動脈硬化予防改善効果などが報告されている¹⁶⁾。本研究で

は、L・E・M含有食品コアレムを摂取することにより終末期がん患者の臨床症状である痛み、気分の落ち込み、不眠、口渇などの有意の改善が認められた。同時に検索したオピオイドやステロイドなどの薬剤の投与量には有意差がなかったことから、L・E・Mの経口投与は終末期がん患者のQOL改善効果を有することが明らかとなった。

一方、開始4週目では0週と比較して、血液学的検査において、両群ともに有意な白血球数の上昇、プラセボ群の色素量において有意の減少、血液の生化学的検査では、総蛋白、アルブミンの減少、尿素窒素の増加が認められていることより、血液・生化学的立場からは明らかに腫瘍の進展による全身状態の増悪を反映している結果と考えられる。このように、がん終末期としてがん悪液質に確実に陥っていく経過の中で、オピオイドやステロイドなどの薬物療法では達成できなかった臨床症状に対し、コアレムの投与によって改善の効果が得られたことは、終末期がん患者にとっては極めて有益な結果であると考えられた。

一般的に体の痛みや心のストレスが強いと交感神経の緊張が強くなるため、血管が収縮し、血流障害を引き起こし、組織の酸素欠乏により、ブラジキニンやプロスタグランジンといった痛みを感じる発痛物質が放出され、これらの物質が知覚神経を興奮させ、さらに痛みが増強する。また、交感神経は内臓や血管の痛みを直接伝える働きもしている。L・E・Mはラットの実験的研究において、経口投与することによって脾臓交感神経の神経活動を抑制することが報告されている¹²⁾。このことから今回の場合にも、L・E・Mの経口投与が交感神経の活動を抑制することにより、痛みの改善に参与している可能性が考えられた。また、自律神経失調症の症状のなかで、特に交感神経系の症状は、精神的緊張により、心拍数が増加、全身の筋肉、末梢血管が収縮し、血圧が上昇している状態であり、唾液分泌が抑制され、口渇を生じ、不眠を認める。したがって、本研究にてコアレム投与によって得られた効果が、いずれもこれらの臨床症状に関連していることから、これらの症状改善にはL・E・Mの有する交感神経の活動抑制作用が参与しているものと考えられた。L・E・Mの経口投与による交

感神経系症状の改善効果については、今後さらに症例を増やし、検討する必要があるが、治療が期待できない終末期がん患者において、痛みなどの全人的苦痛を緩和することによりQOLを改善することが重要であることは明らかであり、将来に向けて示唆に富む成績であると思われる。

一方、寺田らは、ラット肝ミトコンドリア懸濁液を用いて、脂質過酸化反応に対するL・E・Mの効果を検討している。その結果、脂質過酸化反応の進行に伴って生成されるTBARS量が、L・E・Mの添加により濃度依存的に抑制されたと述べている。また、代表的な抗酸化剤である α -トコフェノール20 μ Mと比較して、L・E・M 0.3 mg/mLは、高いラジカル消去活性を示しており、L・E・Mの抗酸化作用を証明している¹³⁾。一方、池田らは、酸化ストレスと睡眠との関係につき、抗酸化システムの活性化が、睡眠物質の産生を促して不眠を改善していると述べている¹⁴⁾。すなわち、終末期がん患者のQOLに極めて重要な因子である睡眠という点からも、L・E・Mの経口投与が酸化ストレスを抑制し、不眠の改善に参与している可能性が示唆された。

加えて、4週間という比較的長期にわたりコアレムを摂取しても重篤な有害事象は全く観察されず、終末期がん患者に対しても、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、終末期がん患者105例を対象とし、L・E・M含有食品コアレム（L・E・Mとして1,000-1,500 mg/日）を4週間反復経口投与した際のQOLに関する有効性につき、プラセボを対照として2重盲検平行群間比較試験で検討した。その結果、コアレム投与群では痛み、気分の落ち込み、不眠、口渇のがん終末期に特有の臨床症状の有意の改善が得られた。コアレムは終末期がん患者に対し、QOL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。

文献

- 1) 東口高志, 伊藤彰博, 他: 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. 生物試料分析, 31: 204-214, 2008.

- 2) 寺田 弘, 大原豊実, 他: 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: 655-664, 2001.
- 3) 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openstudyによる検討. 肝胆膵, 14: 327-335, 1987.
- 4) 伊藤元博, 佐野 准, 杉山保幸, 他: 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: 605-611, 2002.
- 5) 山崎寛生, 川西 貴, 松井保公, 他: 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: 467-472, 2003.
- 6) Yamada T, Oinuma T, Niihashi M, et al.: Effects of Lentinus edodes mycelia on Dietary-Induced Atherosclerotic Involvement in Rabbit Aorta. J Atheroscler Thromb, 9: 149-656, 2002.
- 7) 東口高志: 実践! がん患者の栄養管理と疼痛管理. 癌の臨床, 53: 199-209, 2007.
- 8) 東口高志, 森居 純, 伊藤彰博, 他: 全身症状に対する緩和ケア. 外科治療, 96: 934-941, 2007.
- 9) 東口高志: 家族とのコミュニケーションと精神的ケア. 外科治療, 99: 557-565, 2008.
- 10) 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.
- 11) Sasaki T, Takasuka N: Further study of the structure of lentinan, an anti-tumor polysaccharide from Lentinus edodes. Carbohydr Res, 47: 99-104, 1976.
- 12) Jiao Shena, Tanida M, Fujisaki Y, et al.: Effect of the culture extract of Lentinus edodes mycelia on splenic-sympathetic activity and cancer cell proliferation. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 145: 50-54, 2009.
- 13) 寺田 弘, 他: 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.
- 14) 池田昌美, 池田真行: 酸化ストレスと睡眠. 日薬理誌, 129: 404-407, 2007.