

薬理と治療 (JPT)

JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS (国際文献略号 *Jpn Pharmacol Ther*)

2006年1月20日発行 vol.34 no.1 別刷


「姫マツタケ(岩出101株)凍結乾燥品」の
連続摂取における安全性



The Safety of Extended Consumption of Freezing Dryness
Agaricus Blazei (Iwade strain 101) Himematsutake



梶本 修身 池田 豊 薮根 光晴
坂本 朱子 梶本 佳孝

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

「姫マツタケ(岩出101株)凍結乾燥品」の 連続摂取における安全性

The Safety of Extended Consumption of Freezing Dryness *Agaricus Blazei* (Iwade strain 101) Himematsutake

梶本 修身¹⁾ 池田 豊²⁾ 藪根 光晴³⁾
坂本 朱子³⁾ 梶本 佳孝³⁾

ABSTRACT

We investigated the safety of "Freezing dryness *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) Himematsutake" in a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. The subjects were 46 adults with normal and slight hepatic function disorder who were not yet on medication (normal : 22 adults, slight hepatic function disorder : 24 adults). The subjects were divided into two groups at random. The treatment group was given the test food, and another group was given placebo food. They ingested each food (3g) twice a day for 12 weeks. We carried out inspection at the start day, after 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks, and more 4 weeks. As a result, there were no clinical problems in the blood examination, urinalysis, physical examination and history taking. These results demonstrate that "Freezing dryness *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) Himematsutake" has no ill effects on the human body. (Jpn Pharmacol Ther 2006 ; 34 : 103-17)

KEY WORDS *Agaricus blazei*, Hepatic function, Safety

はじめに

キノコ類は、古来より世界各国で食され、その種類も約1万種類以上存在しているといわれている。キノコに関する研究は古く、東洋医学の世界的な教典である「神農本草経」と「本草綱目」には、「キノコ類の薬効と食効」という項目が掲載されている。近年、キノコ類は蛋白質、ビタミン、ミネラル等の

栄養補給源(食の第一機能)として、および特有の風味や香りをもつ嗜好品(第二機能)として食されるだけでなく、その薬理効果(第三機能)に注目が集まり、研究が進められてきた。これまでに、コレステロール低下¹⁾、血糖値低下²⁾、抗血栓³⁾、血圧⁴⁾、脂質低下⁵⁾、抗ウィルス⁶⁾、抗腫瘍⁷⁾などの作用を示すことが報告され、エリタデニン、ガノデラン、レンチナシンなどキノコ類から見いだされた生

¹⁾大阪外国語大学 保健管理センター ²⁾株式会社シエン ³⁾株式会社総合医科学研究所
Osami Kajimoto : Osaka University of Foreign Studies, Center for Health Care ; Yutaka Ikeda : Shien Corporation ; Mitsuharu Yabune, Akane Sakamoto and Yoshitaka Kajimoto : Soiken Inc.

理活性物質は薬剤として利用されている。

姫マツタケ (*Agaricus blazei*) は、ハラタケ科ハラタケ属のキノコである。通称「アガリクス茸」ともよばれ、ブラジルを原産とし、1978年頃から日本でも流通が開始された。種々の薬理効果の期待されるキノコ類において、近年もっとも重要視されている有効成分は、biological response modifier (生体応答調整物質：以下BRM) 様作用をもつと考えられる β -D-グルカンなどの多糖類である。姫マツタケは β -(1 \rightarrow 6)-D-グルカン、 β -ガラクトグルカン、キシログルカンなどの種々の多糖類を多量に含有することから、その免疫賦活作用⁸⁻¹¹⁾、抗腫瘍作用¹²⁻¹⁴⁾が注目され、動物試験などによる研究結果の報告がなされてきた。また、肝機能に与える影響^{15,16)}の研究が始められるなど、BRM様作用による他の薬理効果への期待も高まっている状況にある。

㈱シエンが開発した「姫マツタケ (岩出101株) 凍結乾燥品」は、多糖類をはじめとした有効成分を多く含み、種々の生理効果が期待される食品である。姫マツタケを応用した食品は、日本でも30年近い食経験があり、利用者も多いものの、近年、天然物を原料としたこのような健康食品においても、ヒトでの有効性や安全性の科学的実証が不可欠となってきた。このような背景のもと、本試験では未治療で、かつすぐに治療の必要性の乏しい肝機能異常 (AST, ALT, γ -GTP のいずれかがやや高値) を呈する者を含む、一般成人男女を対象に、「姫マツタケ (岩出101株) 凍結乾燥品」連続摂取時の安全性について検証するために、プラセボ凍結乾燥品を対照とした二重盲検群間比較試験を実施することとした。

I 方 法

1 対 象

対象となる被験者は、㈱総合医科学研究所が公募した有償ボランティアである。対象の選定にあたっては、㈱総合医科学研究所の未治療被験者データバンクに登録された一般成人で、健常または未治療ですぐに治療の必要性の乏しい肝機能異常 (スクリーニング時の血液検査においてAST, ALT, γ -GTP のいずれかがやや高値、かつ、HCV抗体、HBS抗

体およびHBS抗原が陰性であること) の認められた者 (以下、軽度肝機能異常者) とした。ただし、スクリーニング時の調査において臨床検査値が明らかな異常を示す者、重篤な肝障害、心血管障害、呼吸障害、内分泌障害、代謝障害または食物アレルギー疾患に罹患している者、本試験開始前1ヵ月以内に200mL、または3ヵ月以内に400mLを超えるような採血 (献血など) をした者、妊娠中あるいは授乳中の者、その他担当医師が不適当と判断した者は除外することとした。その結果、上記の条件を満たし、かつ担当医師が認めた者48名をエントリーした。この48名を割付責任者 (平田洋 あげほのクリニック院長) が、無作為に2群に割り付けた。このとき、性別、年齢、 γ -GTP, AST, ALT, 体重および肥満指数 (BMI) について2群間で有意な差がないことを確認 ($p > 0.2$; 対応のないt検定) したうえで、その割り付け結果を採用した。

なお、本試験は㈱総合医科学研究所および総医研クリニック合同臨床試験審査委員会 (委員長・井上昌治弁護士) の承認のもとに行われ、ヘルシンキ宣言 (1964年採択、'75, '83, '89, '96, 2000年修正, 2002年注釈追加) の主旨に従い、被験者に対しては研究内容、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。

2 試 験 食

本試験で用いた試験食は、「姫マツタケ (岩出101株) 凍結乾燥品」 (以下、被験食) とブラウンマッシュルームを原料としたプラセボ凍結乾燥品 (以下、プラセボ) である。培養した姫マツタケ菌糸体からは熱水抽出を、子実体からは粉碎後に熱水抽出およびアルカリ抽出を用いて抽出物混合液を得た。これを濃縮した後、規定量を褐色透明の瓶 (ϕ 4.8mm \times h8.9mm) に分注し、真空凍結乾燥を行って乾燥状態とした。結露を防ぐために、徐々に温度を上昇させて20°Cまで上昇させた後、窒素を注入して栓をし、被験食とした。プラセボはブラウンマッシュルームを姫マツタケの代わりに原料として用い、被験食と同様の操作にて作製した。試験食はいずれも一食あたり3gとし、摂取時に水または湯に懸濁し、飲用するものとした。図1に試験食の製造工程を、表1に両試験食の組成を示した。対照であるプラセボは味、香り、風味、性状、外観等の官能面におい

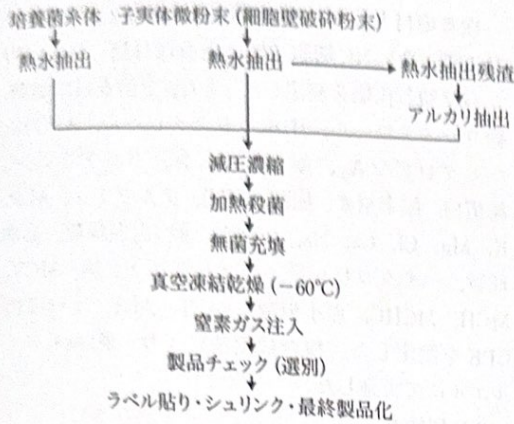


表 1 試験食品の栄養成分値(3g/1食あたり)

項目	姫マツタケ凍結乾燥品	プラセボ凍結乾燥品
エネルギー(kcal)	10.0	4.7
タンパク質(g)	1.2	1.1
脂質(g)	0.0	0.0
炭水化物(g)	1.4	1.2
灰分(g)	0.4	0.6
ナトリウム(mg)	30	10
β-グルカン(mg)	60	0

図 1 試験食製造工程

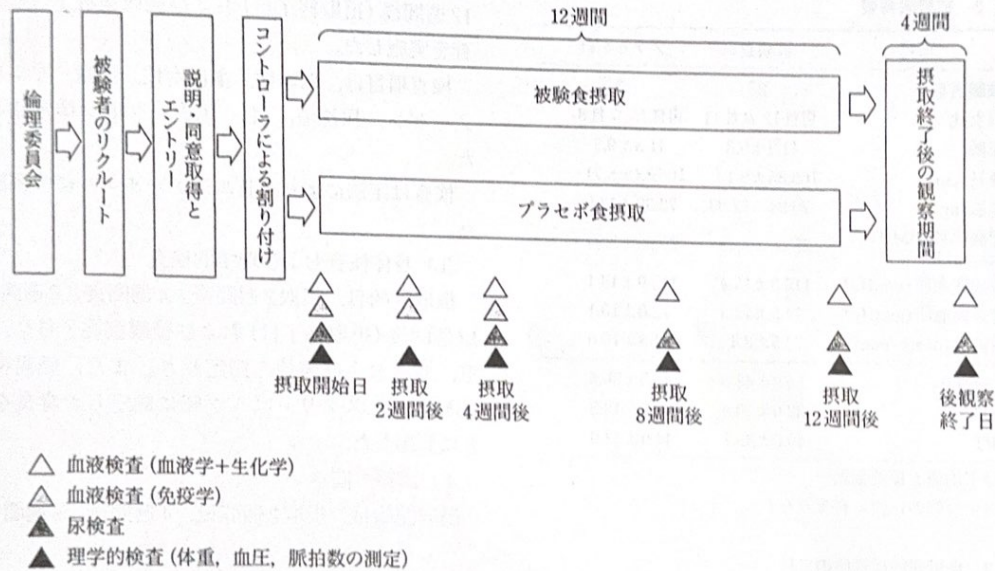


図 2 試験スケジュール

て、被験食と区別できないことを確認した。

3 試験スケジュールおよび摂取方法

試験は、無作為化二重盲検法を採用し、プラセボ食を対照とした並行群間比較試験とした。試験スケジュールを図2に示した。試験期間は、摂取期間を12週間および摂取後の観察期間を4週間の合計16週間とした。摂取開始日から2週間後、4週間後、8週間後、12週間後(摂取終了日)および摂取終了4週間後(以降、後観察終了日)に検査を実施した。

摂取期間中は、被験者に被験食またはプラセボを朝と夕に各1食、計6g/2食/日を毎日摂取させた

(以下、それぞれ被験食群またはプラセボ群)。被験者には、本試験食以外で試験食と同等の作用を有する飲料および食品(姫マツタケ、アガリクス、その他のキノコを主原料とする健康食品等)の摂取は制限したが、それまでの食生活、喫煙量および運動などの日常生活を維持し、とくに各検査日3日前から検査日までの暴飲・暴食および激しい運動を禁止した。

4 検査方法

検査は、被験者を前日の夕食後10時間以上絶食させて、午前9時から11時半までの間に来院させ、

医師の管理のもとに、すべて総医研クリニック(院長:宮塚健)でいっせいに実施した。なお、試験食の安全性検討においては、試験食摂取開始日から最終摂取日までに各検査項目において発生した有害事象の頻度、程度等を評価するものとした。

1) 血液検査

摂取開始日、摂取2週間後、4週間後、8週間後、12週間後(摂取終了日)および後観察終了日に血液検査を実施した。採血に際しては、血清蛋白成分や血清脂質値への外因的影響を避けるため、来院後、被験者に10分以上安静状態を維持させた後、坐位にて採血した。

表2 被験者背景

項目	被験食群	プラセボ群
被験者数	23	23
男女比	男性12 女性11	男性15 女性8
年齢	41.2±9.3	41.3±9.5
身長(cm)	165.86±9.12	166.83±8.71
体重(kg)	70.94±12.93	72.39±12.56
肥満指数(BMI)(kg/m ²)	25.68±3.48	25.99±3.94
収縮期血圧(mmHg)	116.3±15.4	113.0±13.1
拡張期血圧(mmHg)	74.5±12.3	72.0±10.1
脈拍数(beats/min)	72.5±8.4	71.3±10.0
γ-GTP	56.0±48.6	44.5±30.6
GOT	32.9±20.8	29.7±12.3
GPT	46.0±35.7	44.0±32.9

値は平均値±標準偏差
試験食群間の比較:有意差なし

表3 免疫学的検査値の推移

項目	基準値	試験食群	n	摂取開始日	摂取2週間後	摂取4週間後
NK細胞活性 (%)	18-40(参考)	被験食群	23	27.2±11.8	33.7±13.0**	36.6±13.1***
		プラセボ群	23	28.1±13.3	34.6±14.9**	39.6±15.2***
Con-Aによるリンパ球幼若化検査						
コントロール(cpm)	70-700	被験食群	23	232.0±107.3	235.3±71.0	159.0±99.3***
		プラセボ群	23	251.1±106.7	208.2±100.3	157.9±67.6**
Con-A+(cpm)	20000-48000	被験食群	23	45410.1±11767.8	48206.0±8645.2	36897.0±9738.0*
		プラセボ群	23	44964.1±11862.5	50392.7±10068.4	36282.1±13501.5**
Con-A+/コントロール		被験食群	23	218.0±79.7	222.4±78.4	279.0±119.2*
		プラセボ群	23	208.4±85.4	285.3±126.6**	243.5±78.7

値は平均値±標準偏差
プラセボ群との比較:*p<0.05,
摂取開始日との比較:*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

検査項目としては摂取開始日、摂取2週間後および4週間後にNK細胞活性、白血球分類、Con-Aリンパ球幼若化能を測定した。また、全検査日に血糖、総コレステロール、HDLコレステロール、A/G比、ヘモグロビンA_{1c}、総ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、尿素窒素、尿酸、LDH、アルブミン、ALP、K、Mg、Cl、Ca、Na、末梢血一般(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、血小板数)、AST、ALT、γ-GTP、CPKを測定した。検査は定法により、(株)エスアールエルにて実施した。

2) 尿検査

摂取開始日、摂取2週間後、4週間後、8週間後、12週間後(摂取終了日)および後観察終了日に尿検査を実施した。

検査項目は、糖定性、蛋白定性、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣、pH、比重、ケトン体定性とした。

検査は定法により、(株)エスアールエルにて実施した。

3) 身体検査および理学的検査

摂取開始日、摂取2週間後、4週間後、8週間後、12週間後(摂取終了日)および後観察終了日に、体重、血圧および脈拍を測定した。また、肥満指数(BMI)を、スクリーニング時に測定した身長をもとに算出した。

4) 診察・問診

摂取開始日、摂取2週間後、4週間後、8週間後、

表 4 血液学的検査値の推移

項目	基準値	試験食群	n	摂取開始日	摂取2週間後	摂取4週間後	摂取8週間後	摂取12週間後	後観察終了日	
白血球 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	男性	3.9-9.8	被験食群	23	6.02 \pm 1.03	5.71 \pm 1.42	6.38 \pm 1.88	6.50 \pm 2.23	6.47 \pm 1.84	6.07 \pm 1.33
	女性	3.5-9.1	プラセボ群	23	6.27 \pm 1.70	6.34 \pm 1.72	6.33 \pm 1.82	6.12 \pm 1.52	6.79 \pm 1.77	6.35 \pm 2.28
白血球分類 好中球(Neu) (%)	40-71	被験食群	23	54.8 \pm 7.6	54.5 \pm 7.1	56.1 \pm 8.8	-	-	-	-
		プラセボ群	23	56.1 \pm 7.5	57.1 \pm 8.1	56.5 \pm 8.2	-	-	-	-
好酸球(Eo) (%)	7以下	被験食群	23	2.8 \pm 2.9	4.0 \pm 3.3**	5.6 \pm 6.6**	-	-	-	-
		プラセボ群	23	3.3 \pm 2.6	3.9 \pm 3.4	3.7 \pm 2.7	-	-	-	-
好塩基球(Ba) (%)	1以下	被験食群	23	0.08 \pm 0.05	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1	-	-	-	-
		プラセボ群	23	0.13 \pm 0.08	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	-	-	-	-
リンパ球(Ly) (%)	27-47	被験食群	23	37.3 \pm 6.3	36.4 \pm 6.4	33.5 \pm 6.1*	-	-	-	-
		プラセボ群	23	35.4 \pm 7.2	33.9 \pm 6.6	34.5 \pm 7.4	-	-	-	-
単球(Mo) (%)	2-8	被験食群	23	5.0 \pm 1.1	5.0 \pm 1.1	4.7 \pm 1.3	-	-	-	-
		プラセボ群	23	5.1 \pm 0.9	5.0 \pm 1.3	5.2 \pm 1.2	-	-	-	-
非染色性大型細胞(Luc) (%)	2.4以下	被験食群	23	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	-	-	-	-
		プラセボ群	23	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	-	-	-	-
赤血球 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	男性	427-570	被験食群	23	484.3 \pm 47.3	490.6 \pm 45.4	475.9 \pm 37.4	480.3 \pm 40.8	477.4 \pm 38.5	475.6 \pm 42.4
	女性	376-500	プラセボ群	23	475.0 \pm 41.3	486.8 \pm 41.2	466.5 \pm 37.9	475.0 \pm 39.7	466.8 \pm 41.2	472.8 \pm 43.1
ヘモグロビン (g/dL)	男性	13.5-17.6	被験食群	23	14.89 \pm 1.62	14.65 \pm 1.58	14.86 \pm 1.31	14.81 \pm 1.33	14.81 \pm 1.24	14.80 \pm 1.47
	女性	11.3-15.2	プラセボ群	23	14.47 \pm 1.60	14.49 \pm 1.62	14.45 \pm 1.55	14.57 \pm 1.61	14.42 \pm 1.69	14.60 \pm 1.65
ヘマトクリット (%)	男性	39.8-51.8	被験食群	23	44.58 \pm 3.79	45.61 \pm 3.96	43.86 \pm 3.00	44.00 \pm 3.13	43.77 \pm 2.81	43.60 \pm 3.33
	女性	33.4-44.9	プラセボ群	23	43.52 \pm 3.78	45.07 \pm 4.00	43.07 \pm 3.71	43.43 \pm 3.93	42.56 \pm 3.84	43.14 \pm 4.09
MCV (fL)	82.7-101.6	被験食群	23	92.17 \pm 2.84	93.00 \pm 2.73**	92.23 \pm 2.83	91.69 \pm 3.15	91.80 \pm 3.32	91.81 \pm 3.88	
		プラセボ群	23	91.64 \pm 4.45	92.60 \pm 4.52**	92.33 \pm 4.59	91.40 \pm 4.61	91.20 \pm 4.28*	91.26 \pm 4.41	
MCH (pg)	28.0-34.6	被験食群	23	30.70 \pm 1.35	29.80 \pm 1.33***	31.19 \pm 1.33***	30.80 \pm 1.31	31.01 \pm 1.43	31.07 \pm 1.46	
		プラセボ群	23	30.38 \pm 1.91	29.67 \pm 1.86***	30.90 \pm 1.81*	30.59 \pm 1.87	30.80 \pm 1.94*	30.80 \pm 1.85	
MCHC (%)	31.6-36.6	被験食群	23	33.29 \pm 0.94	32.03 \pm 1.16***	33.79 \pm 0.86***	33.57 \pm 0.84	33.76 \pm 0.82**	33.84 \pm 1.00*	
		プラセボ群	23	33.14 \pm 1.07	32.05 \pm 1.45***	33.43 \pm 0.98	33.44 \pm 1.04	33.77 \pm 1.13***	33.73 \pm 0.92**	
血小板 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	13.0-36.9	被験食群	23	24.80 \pm 4.97	25.15 \pm 4.23	25.41 \pm 5.50	25.19 \pm 4.83	25.50 \pm 5.23	24.52 \pm 4.62	
		プラセボ群	23	27.17 \pm 6.13	26.80 \pm 6.55	27.03 \pm 6.36	27.28 \pm 6.74	27.01 \pm 6.94	26.17 \pm 7.17	

値は平均値±標準偏差

プラセボ群との比較：* $p < 0.05$

摂取開始日との比較：** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

表 5-1 血液生化学的検査値の推移

項目	基準値	試験食群	n	摂取開始日	摂取2週間後	摂取4週間後	摂取8週間後
AST (IU/L)	7-36	被験食群	23	31.9±20.2	29.9±19.2	29.0±17.2	27.8±14.4
		プラセボ群	23	30.5±16.8	26.9±10.3	27.3±10.7	25.6±9.0
ALT (IU/L)	5-39	被験食群	23	40.3±26.4	37.8±24.4	37.4±24.2	38.1±22.8
		プラセボ群	23	47.5±45.0	40.3±34.3	38.9±31.1	37.0±28.4
LDH (IU/L)	115-245	被験食群	23	207.6±58.9	196.4±39.3	186.3±34.6	195.4±36.8
		プラセボ群	23	190.8±35.8	189.7±32.1	181.9±29.3	186.4±32.6
γ-GTP (IU/L)	男性 84以下 女性 48以下	被験食群	23	55.1±47.8	57.0±53.2	58.4±57.1	62.0±59.0
		プラセボ群	23	47.0±33.4	45.3±32.2	43.0±31.7	41.0±25.2
総ビリルビン (mg/dL)	0.2-1.2	被験食群	23	0.83±0.31	0.72±0.36	0.85±0.30	0.80±0.40
		プラセボ群	23	0.78±0.34	0.72±0.31	0.79±0.37	0.65±0.31*
総蛋白 (g/dL)	6.5-8.1	被験食群	23	7.64±0.40 ^{**}	7.41±0.36 ^{**}	7.54±0.42	7.63±0.40
		プラセボ群	23	8.00±0.45	7.82±0.55*	7.79±0.52*	7.87±0.59
A/G比	1.1-1.9	被験食群	23	1.53±0.18	1.61±0.20	1.61±0.22	1.57±0.19
		プラセボ群	23	1.42±0.26	1.52±0.29*	1.53±0.31*	1.48±0.27
アルブミン (g/dL)	3.7-5.1	被験食群	23	4.61±0.25	4.56±0.26	4.63±0.26	4.65±0.25
		プラセボ群	23	4.65±0.33	4.65±0.33	4.63±0.34	4.63±0.34
ALP (IU/L)	115-359	被験食群	23	213.4±53.9 [#]	210.0±51.6 [#]	215.0±52.5 [#]	216.0±57.7 [#]
		プラセボ群	23	265.0±74.3	255.7±64.1	253.4±71.6	252.1±60.6
尿素窒素 (mg/dL)	8-22	被験食群	23	13.4±3.8	13.4±4.3	14.5±4.0	13.9±3.6
		プラセボ群	23	13.2±2.0	13.4±2.6	14.4±2.9	12.5±2.2
尿酸 (mg/dL)	7.0以下	被験食群	23	5.84±1.70	6.00±1.65	6.00±1.64	6.00±1.49
		プラセボ群	23	6.24±1.76	6.29±1.53	6.16±1.52	6.21±1.36
クレアチニン (mg/dL)	男性 0.7-1.5 女性 0.6-1.2	被験食群	23	0.89±0.14	0.88±0.15	0.91±0.15	0.96±0.15 ^{**}
		プラセボ群	23	0.90±0.15	0.90±0.15	0.92±0.14	0.94±0.14
Na (mEq/L)	130-148	被験食群	23	147.0±1.8	148.1±2.6	147.0±2.2	148.0±3.3
		プラセボ群	23	146.6±3.3	148.2±2.6	146.9±1.2	147.0±2.1
K (mEq/L)	3.3-5.0	被験食群	23	4.43±0.38	4.16±0.33*	4.32±0.33	4.45±0.37
		プラセボ群	23	4.37±0.27	4.25±0.20	4.37±0.30	4.41±0.22
Cl (mEq/L)	96-110	被験食群	23	108.1±2.0	109.0±2.0	108.5±1.6	108.4±2.2
		プラセボ群	23	106.9±3.2	108.6±2.3	108.2±1.6	107.6±2.1
Ca (mg/dL)	8.6-10.8	被験食群	23	9.80±0.41	9.97±0.32	10.01±0.37	9.80±0.40
		プラセボ群	23	9.90±0.44	10.14±0.43	10.03±0.38	9.82±0.45
Mg (mEq/L)	1.5-2.8	被験食群	23	2.40±0.13	2.34±0.15*	2.35±0.15	2.24±0.15 ^{***}
		プラセボ群	23	2.39±0.16	2.33±0.12	2.39±0.11	2.28±0.19
血糖 (mg/dL)	55-110	被験食群	23	90.3±6.3	91.1±7.8	91.8±8.9	90.4±8.6
		プラセボ群	23	87.8±5.0	88.4±5.9	89.0±6.0	88.6±5.9
HbA _{1c} (%)	4.3-5.8	被験食群	23	4.82±0.35	4.70±0.30 ^{***}	4.71±0.27	4.72±0.29
		プラセボ群	23	4.81±0.31	4.63±0.32 ^{***}	4.62±0.29 ^{***}	4.65±0.32 ^{**}
総コレステロール (mg/dL)	130-219	被験食群	23	201.2±35.6	203.5±38.1	203.8±35.1	208.4±39.7
		プラセボ群	23	214.2±42.6	205.7±40.8	204.5±39.9	208.2±39.1
HDL-コレステロール (mg/dL)	男性 40-74 女性 40-83	被験食群	23	60.0±14.2	58.4±17.9	57.6±15.1	57.0±15.2
		プラセボ群	23	57.0±11.6	53.6±10.1	54.2±10.8	53.7±11.1
CPK (IU/L)	36-188	被験食群	23	109.5±50.5	109.7±46.4	92.2±40.3 [#]	97.3±40.1
		プラセボ群	23	125.0±53.4	118.7±46.6	125.9±56.5	108.5±37.9

値は平均値±標準偏差

プラセボ群との比較: * p<0.05, ** p<0.01,

摂取開始日との比較: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

摂取12週間後	後観察終了日
28.0±22.5 26.1±11.1	27.7±22.4 26.4±12.7
33.6±22.7 38.0±31.8	34.0±24.7 40.0±30.9
191.6±41.9 193.0±36.9	179.9±34.3 174.6±29.5*
53.5±56.1 41.3±35.1	56.6±64.3 43.8±39.1
0.83±0.50 0.66±0.33	0.79±0.46 0.63±0.27**
7.36±0.37*** 7.57±0.56***	7.39±0.38** 7.68±0.59***
1.63±0.19* 1.54±0.31**	1.59±0.17 1.46±0.27
4.54±0.26 4.52±0.32*	4.53±0.26 4.50±0.32**
198.9±48.6** 243.1±60.7*	197.1±47.5** 245.7±68.1**
14.1±4.4 13.5±2.6	13.3±3.8 14.1±3.4
5.80±1.42 6.02±1.48	5.92±1.59 5.91±1.51
0.91±0.14 0.89±0.13	0.93±0.14 0.90±0.15
146.4±2.2 145.8±2.2	146.2±1.7 145.9±1.9
4.30±0.24 4.41±0.35	4.27±0.37 4.26±0.24
107.9±2.5 106.6±2.9	108.0±2.2 107.0±1.9
9.69±0.38 9.72±0.41	9.80±0.36 9.77±0.48
2.28±0.15** 2.28±0.11	2.24±0.14** 2.25±0.13
90.8±9.3 87.5±5.2	91.4±8.9 89.3±6.6
4.73±0.32 4.72±0.32	4.83±0.30 4.80±0.31
202.0±36.4 203.1±42.9	194.6±36.7 194.9±38.9***
55.1±14.6* 52.4±9.6*	54.4±15.1* 51.0±11.2**
107.1±64.6 118.0±51.8	95.7±38.2 113.3±46.5

12週間後(摂取終了日)および後観察終了日に、問診を行い、頭痛、めまい、消化器症状、皮疹、皮膚掻痒感、味覚障害などの有害症状出現の有無を調べた。

5 統計解析

血液検査値および理学的検査値は平均値±標準偏差で示した。統計解析法は、データはパラメトリック法を採用し、経時変化についてはpaired *t*-testの結果をBonferroniによる多重比較で調整した。試験食群間の比較については対応のない*t*検定を行った。なお、統計ソフトSPSS Ver. 11.5 (エス・ビー・エス・エス株)を使用し、有意水準は両側検定で5%未満または1%未満とした。

II 結果

1 被験者

個人的理由で最後まで試験に参加しなかった者1名、試験食の摂取状況が悪かったことが判明した者1名を除外し、最終的に検討の対象となった被験者数は46名であった。各群の背景を表2に示した。性別、年齢、身長、体重、BMI、血圧、脈拍数において、各群間で有意差は認められなかった。なお、除外対象となった2名については、除外の原因がいずれも本試験の試験食の摂取や検査に起因するものではないことを担当医師により確認した。

2 血液検査

免疫学的検査値の推移を表3に示した。NK細胞活性においては被験食群およびプラセボ群で、摂取開始日と比較して、摂取2週間後(いずれも $p < 0.01$)および4週間後(いずれも $p < 0.001$)で有意な上昇が認められたが、試験食群間での有意差は認められなかった。Con-Aによるリンパ球幼若化(Con-A/コントロール)においても両試験食群で上昇が認められ、摂取開始日と比較して、被験食群で摂取4週間後($p < 0.05$)に、プラセボ群で摂取2週間後($p < 0.01$)に有意な高値を示した。また、摂取2週間後においては、プラセボ群が被験食群と比較して有意な高値を示した($p < 0.05$)。

血液学的検査値の推移を表4に示した。白血球数においては被験食群およびプラセボ群いずれも有意な変動は示さなかった。白血球分類については、好

表 5-2 軽度肝機能異常者の血液生化学的検査値の推移

項目	基準値	試験食群	n	摂取開始日	摂取2週間後	摂取4週間後	摂取8週間後
AST (IU/L)	7-36	被験食群	12	43.7±22.0	40.3±21.7	39.6±17.9	36.0±15.3
		プラセボ群	12	39.8±17.8	34.6±8.3	34.9±9.5	31.9±7.8
ALT (IU/L)	5-39	被験食群	12	59.4±22.1	56.3±19.1	55.9±18.4	54.1±18.7
		プラセボ群	12	71.9±48.9	62.9±33.8	58.8±31.5	54.6±29.4
LDH (IU/L)	115-245	被験食群	12	230.6±70.6	210.4±41.1	200.7±33.7	209.8±38.2
		プラセボ群	12	205.8±25.4	195.0±23.5	187.9±20.7*	189.1±23.2
γ-GTP (IU/L)	男性 84以下 女性 48以下	被験食群	12	80.6±51.1	84.0±59.9	87.6±65.5	89.1±68.3
		プラセボ群	12	67.1±32.0	65.0±31.3	61.8±32.0	57.1±23.3
総ビリルビン (mg/dL)	0.2-1.2	被験食群	12	0.9±0.4	0.8±0.5	0.9±0.3	0.9±0.5
		プラセボ群	12	0.9±0.4	0.8±0.3	0.9±0.4	0.7±0.3
総蛋白 (g/dL)	6.5-8.1	被験食群	12	7.7±0.5	7.5±0.4	7.6±0.5	7.8±0.4
		プラセボ群	12	8.0±0.3	7.8±0.3**	7.8±0.4	7.8±0.5
A/G比	1.1-1.9	被験食群	12	1.5±0.2	1.6±0.2	1.6±0.2	1.5±0.2
		プラセボ群	12	1.4±0.2	1.6±0.2	1.6±0.3	1.5±0.2
アルブミン (g/dL)	3.7-5.1	被験食群	12	4.7±0.2	4.6±0.2	4.7±0.3	4.7±0.2
		プラセボ群	12	4.7±0.2	4.7±0.3	4.7±0.3	4.6±0.3
ALP (IU/L)	115-359	被験食群	12	215.4±53.7)**	205.4±48.8)**	208.8±45.6)*	210.8±57.2)*
		プラセボ群	12	300.8±81.2)	284.0±73.1)**	280.1±88.2)	275.6±67.7)
尿素窒素 (mg/dL)	8-22	被験食群	12	12.7±4.3	12.0±3.7	13.7±4.1	12.8±3.4
		プラセボ群	12	13.3±1.6	13.6±1.8	15.3±3.4	12.2±2.1
尿酸 (mg/dL)	7.0以下	被験食群	12	6.4±1.8	6.4±1.7	6.7±1.5	6.5±1.5
		プラセボ群	12	6.8±2.1	6.7±1.9	6.6±1.9	6.5±1.8
クレアチニン (mg/dL)	男性 0.7-1.5 女性 0.6-1.2	被験食群	12	0.9±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1*
		プラセボ群	12	0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2	1.0±0.2
Na (mEq/L)	130-148	被験食群	12	147.3±0.9	147.6±2.7	146.5±2.9	148.4±3.4
		プラセボ群	12	147.8±3.4	148.1±2.9	146.8±1.3	147.0±2.9
K (mEq/L)	3.3-5.0	被験食群	12	4.4±0.4	4.1±0.3	4.3±0.4	4.4±0.3
		プラセボ群	12	4.4±0.3	4.3±0.2	4.4±0.3	4.4±0.2
Cl (mEq/L)	96-110	被験食群	12	108.0±2.1	108.2±1.6	107.8±1.9	107.8±2.0
		プラセボ群	12	108.2±2.5	108.4±1.6	108.3±1.5	107.8±2.2
Ca (mg/dL)	8.6-10.8	被験食群	12	9.9±0.4	10.0±0.3	10.1±0.4	9.9±0.3
		プラセボ群	12	10.1±0.3	10.2±0.4	10.2±0.3	9.9±0.3
Mg (mEq/L)	1.5-2.8	被験食群	12	2.4±0.1	2.3±0.2	2.3±0.1	2.2±0.1**
		プラセボ群	12	2.4±0.2	2.3±0.1	2.4±0.1	2.2±0.2
血糖 (mg/dL)	55-110	被験食群	12	93.7±4.7)**	93.6±6.7	94.1±6.7)*	93.9±8.6
		プラセボ群	12	87.9±3.8)	89.4±5.0	88.3±5.4)	89.2±7.1
HbA _{1c} (%)	4.3-5.8	被験食群	12	5.0±0.4	4.9±0.3	4.8±0.3	4.9±0.3
		プラセボ群	12	4.8±0.3	4.7±0.3*	4.6±0.3	4.7±0.3
総コレステロール (mg/dL)	130-219	被験食群	12	211.3±38.6	214.5±34.2	214.2±33.0	221.8±39.4
		プラセボ群	12	223.1±39.9	220.0±47.3	213.7±35.5	214.2±41.8
HDL-コレステロール (mg/dL)	男性 40-74 女性 40-83	被験食群	12	61.1±16.2	61.0±21.7	58.4±17.1	57.5±18.5
		プラセボ群	12	58.6±11.2	55.7±11.3	54.8±11.5*	52.8±10.6
CPK (IU/L)	36-188	被験食群	12	129.2±60.0	127.3±55.9	105.8±46.2	101.3±40.4
		プラセボ群	12	136.6±61.4	117.1±45.6	120.3±52.7	99.8±38.7

値は平均値±標準偏差

プラセボ群との比較: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$,

摂取開始日との比較: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

摂取12週間後	後観察終了日
36.9±28.3 33.7±10.2	37.0±28.1 35.3±11.4
46.8±23.5 58.1±32.6	48.7±25.5 62.8±26.3
205.3±45.3 199.8±26.5	190.3±35.0 184.4±15.9
75.8±67.5 60.4±38.6	82.7±78.8 66.1±42.5
0.9±0.6 0.8±0.4	0.9±0.6 0.7±0.3
7.5±0.3 7.6±0.4**	7.5±0.4 7.7±0.4
1.6±0.2 1.6±0.3**	1.6±0.2 1.5±0.2
4.6±0.3 4.6±0.2	4.6±0.2 4.6±0.2
194.2±44.4* 258.0±67.5**	195.0±48.5* 271.5±78.7**
13.8±4.2 13.8±2.8	12.3±3.9 14.2±3.5
6.4±1.4 6.4±1.8	6.4±1.6 6.3±1.9
1.0±0.1 0.9±0.2	1.0±0.1 0.9±0.2
146.0±2.3 146.0±2.9	145.9±1.9 146.2±2.2
4.3±0.3 4.4±0.3	4.2±0.3 4.3±0.2
106.5±2.1 106.6±2.9	107.0±2.6 107.0±1.8
9.8±0.4 9.9±0.4	10.0±0.3 10.0±0.4
2.3±0.1 2.3±0.1	2.2±0.1 2.3±0.2
94.2±8.9 88.2±5.4	93.8±7.4 90.2±6.6
4.9±0.3 4.7±0.3	5.0±0.3 4.9±0.3
214.5±31.0 217.6±46.7	205.7±37.5 207.3±33.0
57.0±17.9 53.5±9.4	56.7±18.7 50.6±13.2*
118.1±49.9 114.8±57.9	106.0±43.4 105.3±51.0

酸球において被験食群で、摂取開始日と比較して、摂取2週間後および摂取4週間後に有意な高値を示した(いずれも $p < 0.01$)。また、リンパ球において被験食群で、摂取開始日と比較して、摂取4週間後に有意な低値を示した($p < 0.05$)。また、好塩基球については摂取開始日に、被験食群がプラセボ群と比較して有意な低値を示した($p < 0.05$)。その他の成分での、各試験食群内での摂取開始日との比較については、ヘマトクリット値でプラセボ群において、MCV, MCH, MCHCで両試験食群において有意な差が示されたが、いずれも微小な差であった。また、これらの成分での試験食群間比較においては、有意な差は認められなかった。

生化学的検査値および血球成分値の推移を表5-1に示した。AST, ALTおよび γ -GTPにおいて両試験食群ともに有意な変動は認められず、試験食群間での有意差も認められなかった。その他の項目については、摂取開始日との比較において、いずれかの試験食群または両試験食群でLDH, 総ビリルビン, 総蛋白, A/G比, アルブミン, ALP, クレアチニン, K, Mg, ヘモグロビンA_{1c}, 総コレステロール, HDL-コレステロールに試験期間中に有意な変動が認められた。また、試験食群間比較においても、総蛋白, ALP, CPKで群間有意差が認められた。しかしながら、これらの変動はいずれも基準値内での微小なものであり、一つの群のみで統計的に有意な変動が認められた場合も、残りの他の群においても統計上の有意差こそ認められないものの同様の変動が認められる傾向にあり、臨床的問題となる異常所見は認められなかった。

また、軽度肝機能異常者における生化学的検査値の推移を表5-2に示した。こちらの解析においてもAST, ALT, および γ -GTPにおいて有意な変動は認められなかった。その他の項目においても、臨床的問題となる異常所見は認められなかった。

3 尿検査

尿比重およびpHの結果を表6-1に、その他の定性検査の結果を表6-2に、尿沈渣の結果を表6-3に示した。

尿比重においては、プラセボ群で摂取4週間後($p < 0.05$)および12週間後($p < 0.01$)に摂取開始日と比較して有意な高値を示したが、試験食群間での

表 6-1 尿定性検査

項目	基準値	試験食群	n	摂取開始日	摂取4週間後	摂取8週間後	摂取12週間後	後観察終了日
比重	1.005-1.030	被験食群	23	1.0183±0.0063	1.0226±0.0089	1.0217±0.0094	1.0213±0.0096	1.0198±0.0097
		プラセボ群	23	1.0150±0.0071	1.0213±0.0099*	1.0176±0.0081	1.0226±0.0074**	1.0193±0.0084
pH	4.5-7.5	被験食群	23	5.67±0.67	5.37±0.59)*	5.48±0.65	5.61±0.64	5.46±0.54
		プラセボ群	23	5.73±0.83	5.78±0.75)	5.78±0.90	5.43±0.64	5.65±0.55

値は平均値±標準偏差

プラセボ群との比較: *p<0.05

摂取開始日との比較: *p<0.05, **p<0.01

表 6-2 尿定性検査

試験食		性別	蛋白			糖			潜血			ケトン体			ウロビリノーゲン		
			-	±	+	-	±	++	-	±	+++	-	+	±	-	±	
被験食	摂取開始日	男性	12	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	1	12	
		女性	11	0	0	11	0	0	0	10	0	1	0	0	11	0	11
	摂取4週間後	男性	12	0	0	11	0	0	1	12	0	0	0	12	0	12	
		女性	11	0	0	11	0	0	0	10	0	1	0	0	11	0	11
	摂取8週間後	男性	11	0	1	11	1	0	0	12	0	0	0	12	0	12	
		女性	11	0	0	11	0	0	0	11	0	0	0	11	0	11	
	摂取12週間後	男性	11	1	0	12	0	0	0	11	0	1	0	11	1	12	
		女性	11	0	0	11	0	0	0	10	0	1	0	0	11	0	11
	後観察終了日	男性	12	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	12	
		女性	11	0	0	11	0	0	0	9	0	0	0	2	11	0	11
	摂取前後における異常変動 摂取開始日→摂取12週間後			男性1名: →±			なし			男性1名: →→+ 女性1名: →→+			男性1名: →→+			なし	
	プラセボ食	摂取開始日	男性	14	0	0	13	1	0	0	14	0	0	0	14	0	14
女性			8	0	0	8	0	0	0	6	0	1	1	0	8	0	8
摂取4週間後		男性	14	0	1	15	0	0	0	15	0	0	0	15	0	15	
		女性	7	0	1	8	0	0	0	5	0	1	1	1	8	0	8
摂取8週間後		男性	15	0	0	15	0	0	0	14	1	0	0	15	0	15	
		女性	8	0	0	8	0	0	0	7	0	1	0	0	8	0	8
摂取12週間後		男性	15	0	0	15	0	0	0	14	0	1	0	15	0	15	
		女性	8	0	0	8	0	0	0	6	0	1	0	1	8	0	8
後観察終了日		男性	15	0	0	15	0	0	0	15	0	0	0	15	0	15	
		女性	8	0	0	8	0	0	0	7	0	0	0	1	8	0	8
摂取前後における異常変動 摂取開始日→摂取12週間後			なし			なし			男性1名: →→+ 女性1名: →→+			なし			なし		

表中の数値は人数を示す。

蛋白, 糖, 潜血, ケトン体 - : 陰性, ± : 陽性(微弱), + : 陽性(軽度), ++ : 陽性(中等度), +++ : 陽性(重度)

ウロビリノーゲン ± : 正常

プラセ

表中の数値

表 7 理学

項目

体重
(kg)

肥満指数(BMI)
(kg/m²)

収縮期血圧
(mmHg)

拡張期血圧
(mmHg)

脈拍数
(beats/min)

値は平均値±標準偏差
プラセボ群との比較
摂取開始日との比較

表 6-3 尿沈渣検査

試験食	項目 基準値	扁平上皮細胞			白血球細胞			赤血球細胞			円形上皮細胞			その他		
		2/数視野以下			1/每視野以下			2/数視野以下			3/全視野以下					
		-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+			
被験食	摂取開始日	男性	9	3	0	11	0	1	9	3	0	12	0	0		
		女性	6	1	4	9	0	2	10	0	1	11	0	0	1名：酵母(1+)	
	摂取4週間後	男性	11	1	0	11	0	1	8	4	0	12	0	0	1名：精子(1+)	
		女性	4	2	5	10	0	1	6	4	1	11	0	0	1名：尿酸結晶(1+)	
	摂取8週間後	男性	5	6	1	12	0	0	9	3	0	12	0	0	1名：精子(1+)	
		女性	3	4	4	9	0	2	7	4	0	11	0	0	1名：リン酸塩(1+)	
	摂取12週間後	男性	7	5	0	10	0	2	8	2	2	12	0	0	1名：硝子円柱(3/全)	
		女性	3	1	7	8	0	3	6	3	2	11	0	0	1名：リン酸塩(3+)	
	後観察終了日	男性	5	5	2	9	0	3	9	2	1	12	0	0	1名：酵母(1+)	
		女性	0	2	9	4	0	7	8	1	2	11	0	0	1名：尿酸カルシウム(3+)	
	プラセボ食	摂取開始日	男性	14	0	0	13	0	1	10	4	0	14	0	0	1名：リン酸塩(2+)
			女性	4	2	2	6	0	2	4	2	2	8	0	0	1名：尿酸結晶(1+)
摂取4週間後		男性	13	2	0	15	0	0	13	2	0	15	0	0	1名：精子(1+)	
		女性	4	1	3	6	0	2	5	0	3	8	0	0	1名：精子(2+)	
摂取8週間後		男性	8	5	2	13	0	2	13	1	1	15	0	0	1名：リン酸塩(2+)	
		女性	2	1	5	7	0	1	5	2	1	8	0	0	1名：尿酸結晶(1+)	
摂取12週間後		男性	10	4	1	13	0	2	12	2	1	15	0	0		
		女性	1	3	4	5	0	3	5	1	2	8	0	0		
後観察終了日		男性	10	4	1	12	0	3	13	2	0	15	0	0		
		女性	0	2	6	3	0	5	5	1	2	8	0	0		

表中の数値は人数を示す。 - : 陰性, ± : 疑陽性, + : 陽性

表 7 理学検査値の推移

項目	試験食群	n	摂取開始日	摂取2週間後	摂取4週間後	摂取8週間後	摂取12週間後	後観察終了日
体重 (kg)	被験食群	23	70.73±12.61	70.95±12.94	70.81±13.16	70.53±13.21	70.02±12.86	69.95±12.94
	プラセボ群	23	72.31±12.64	72.21±12.68	72.32±12.89	72.12±12.94	72.10±12.84	71.74±12.81
肥満指数(BMI) (kg/m ²)	被験食群	23	25.62±3.47	25.68±3.50	25.63±3.58	25.52±3.50	25.35±3.47	25.32±3.46
	プラセボ群	23	25.97±3.98	25.93±3.97	25.97±4.03	25.89±4.06	25.87±3.94	25.75±3.96
収縮期血圧 (mmHg)	被験食群	23	117.0±11.7	113.7±12.6	112.5±13.4	112.1±15.1	114.9±15.2	117.6±13.8
	プラセボ群	23	111.3±13.2	113.0±12.5	111.3±10.3	110.9±13.1	112.0±13.6	112.9±13.8
拡張期血圧 (mmHg)	被験食群	23	71.9±11.6	69.7±9.8	69.2±12.5	69.2±11.0	73.3±8.9	72.3±10.1
	プラセボ群	23	69.7±9.7	70.3±10.4	68.2±6.9	68.9±8.2	70.1±10.0	69.7±9.3
脈拍数 (beats/min)	被験食群	23	69.0±6.7	69.7±7.0	70.6±7.7	69.0±7.6	69.0±5.5	69.9±6.5
	プラセボ群	23	68.9±8.5	70.8±10.0	72.2±8.3	69.9±11.0	71.1±8.7	69.8±7.9

値は平均値±標準偏差

プラセボ群との比較：有意差なし

摂取開始日との比較：有意差なし

表 8 有害症状

被験者番号	試験食	性別	発現時期(期間)	診察所見	対応・転帰
SHM-008	被験食群	男	摂取3~8週目	下痢	自然軽快
SHM-009	被験食群	女	摂取4~5週目(8日)	下痢	医師処方薬内服後、軽快
SHM-013	プラセボ群	男	摂取4~5週目(9日) 摂取6~7週目(10日) 摂取8週目(3日)	風邪症状(消化器症状, 全身倦怠)	市販薬内服により軽快
SHM-014	プラセボ群	男	①摂取11週目(3日) ②後観察期間(2日)	①風邪症状(消化器症状, 全身倦怠) ②風邪症状(発熱, 全身倦怠)	①医師処方薬内服後、軽快 ②市販薬服用後、軽快
SHM-017	プラセボ群	女	摂取4~5週目	軟便化	自然軽快
SHM-019	被験食群	男	摂取3週目(1日)	頭痛	市販薬服用後、軽快
SHM-021	被験食群	男	摂取3~8週目	軟便化	自然軽快
SHM-025	被験食群	女	摂取1週目(2日)	下痢	自然軽快
SHM-027	被験食群	男	摂取8週目(3日)	風邪症状(咽頭痛, 発熱)	市販薬服用後、軽快
SHM-029	被験食群	女	摂取12週目(1日)	蕁麻疹	自然軽快
SHM-031	プラセボ群	男	摂取1~3週目	軟便化	自然軽快
SHM-051	被験食群	女	摂取4週目(3日)	下痢	医師処方薬内服後、軽快

有意な差は認められなかった。pHにおいては、両試験食群ともに有意な変動は認められなかったが、摂取4週間後で被験食群がプラセボ群と比較して有意な低値を示した($p < 0.05$)。

その他の定性検査について、各項目の摂取開始日に陰性または正常であったものから、陽性に変動した被験者について検討したところ、蛋白において、被験食群で男性1名に陰性から陽性(微弱)への変動が認められた。また、潜血において、被験食群で男性1名および女性1名に陰性から陽性(軽度:月経中)へ、プラセボ群でも被験食群で男性1名および女性1名に陰性から陽性(軽度)への異常変動が認められた。

尿沈渣については、扁平上皮、白血球数、赤血球細胞において、陽性(基準値超)が散見されたが、疾病の発現を示唆するような異常は認められなかつ

た。その他の有機成分および無機成分に陽性を示した例も認められたが、これについてもなんらかの疾病を示唆するものではなかった。

4 理学的検査

理学的検査値の推移を表7に示した。

体重および肥満指数においては、被験食群およびプラセボ群ともに、有意な変動は示さず、試験食群間の有意差も認められなかった。また、血圧および脈拍についても、両試験食群ともに有意な変動は示さず、試験食群間の有意差も認められなかった。

5 有害事象および診察所見

試験期間中に認められた有害症状を表8に示した。試験食群では、下痢または軟便が5名、頭痛が1名、風邪症状が1名、蕁麻疹が1名認められた。一方、プラセボ群においても軟便が2名、風邪症状が2名、頭痛が1名認められた。いずれも症状は軽

度であ
した。

近年、
などの生活
視されてい
クターであ
癌治療にお
第3の治療
が行われる。
い抗腫瘍作
れ、NK細胞
キノコ類は
おり、動物試

試験食との因果関係
試験食との因果関係は完全には否定できないが、断続的であり、摂取期間中に軽快していることから、飲酒等他の要因による可能性が高く、安全性については問題ないものと判断
試験食との因果関係は完全には否定できないが、摂取期間中に軽快していることから、安全性については問題ないものと判断
因果関係なしと判断
因果関係なしと判断
試験食との因果関係は完全には否定できないが、プラセボ群であり、摂取期間中に軽快していることから、安全性については問題ないものと判断
因果関係なしと判断
試験食との因果関係は完全には否定できないが、摂取期間中に軽快していることから、安全性については問題ないものと判断
因果関係なしと判断
因果関係なしと判断
因果関係なしと判断
試験食との因果関係は完全には否定できないが、プラセボ群であり、摂取期間中に軽快していることから、安全性については問題ないものと判断
因果関係なしと判断

度であり、試験を継続し、経過観察したところ軽快した。

III 考 察

近年、免疫機能の調節は、癌、アレルギー、肥満などの生活習慣病といった、現代社会において問題視されている種々の疾病に深く関与する重要なファクターであることがわかってきている。たとえば、癌治療においては、外科的治療、化学的治療に次ぐ第3の治療法として、副作用の低さからも免疫治療が行われるようになってきた。とくにNK細胞は強い抗腫瘍作用および抗転移作用を有することが示され、NK細胞療法に注目が集まっている¹⁸⁻²⁰⁾。

キノコ類は種々の多糖類等の有効成分が含まれており、動物試験などではNK細胞の活性化をはじめ

とした免疫賦活作用が報告されている。とくに、姫マツタケにおいては、体内への取り込みが高い可能性のある、蛋白質と結合している多糖体が見いだされ、他のキノコ類と比較して抗腫瘍作用が高い可能性が示唆されたことから^{13,21)}、他の薬理効果以上に *in vitro* および動物試験を中心に免疫賦活作用および抗腫瘍作用の研究が進められてきた。しかし一方で、ヒトにおいては、健康食品および民間療法的な使用といった食経験は十分であると考えられるものの、実際にヒトを対象とした免疫機能に与える影響や連続摂取時の安全性について、科学的検証をした例はいまだ少ない。また、最近ではアガリクスの肝機能改善効果について検討されている一方で^{16,17)}、癌治療患者等において、アガリクスの摂取による肝障害が報告されている^{22,23)}。そこで今回われわれは、姫マツタケ(岩出101株)凍結乾燥品の安全性を検証するために、軽度の肝機能異常を呈する者を含む、一般成人男女を対象に、12週間連続摂取試験を実施し、免疫賦活作用や肝機能障害を含めた健康状態の推移を観察した。

その結果、免疫学的検査値においては、被験食群において摂取前と比較してNK細胞活性の有意な上昇が認められた。しかしながら、プラセボ群も同様の変動を示し、試験食群間に有意な差は認められなかった。また、リンパ球幼若化能についても変動は認められず、白血球分類においても、好中球やリンパ球の比率が高まるなどの傾向は認められなかった。好酸球については、上昇が認められたが、実施時期が3月中旬から4月中旬の花粉症シーズンでもあり、なんらかのアレルギー反応が影響した可能性が示唆され、試験食との因果関係は低いものと推測された。肝機能に関しても、ALTおよびASTにおいては、被験食群で、摂取開始前と比較して摂取開始後は、有意差は認められないものの一貫して低値を示したが、プラセボ群も同様の変動を示したため、試験食群間での有意な差は認められなかった。また、軽度肝機能異常者のみを検討した場合においても、肝機能の各指標において有意な変動は認められず、群間での有意な差も認められなかった。本試験で用いた被験食においては、安全性を検証する一方で、免疫賦活や肝機能の改善効果を示唆するような検査結果の推移が期待されるものではあった。しかし、

健康または食生活や飲酒量に起因する生活習慣病に由来する程度の軽度の肝機能悪化状態と考えられる本試験の被験者においては、動物試験等で報告されているような生理機能効果は明確には示されないと推測され、むしろ免疫や肝機能に影響を与えなかったというこの結果は、「姫マツタケ(岩出101株)凍結乾燥品」の長期連続摂取における安全性を示唆するものであると考えられた。

他の血液検査項目については被験食群でいくつかの項目に摂取前後で有意な変動が認められたものの、いずれも基準値内での微小な変動であり、また、変動パターンに経時的な傾向が認められないこと、プラセボ群においても同様の変動が起こっていることから、これらの変動は通常起こり得る生理的範囲内のものであり、被験食摂取との因果関係がある可能性は非常に低いものと推察された。また、個々の症例を検討した場合も、とくに問題となるような異常変動が認められなかったことから、医学的意義のある変動ではないものと考えられた。また、尿検査についても、いくつかの異常変動が確認されたものの、血液検査値等の検査結果と相関して、なんらかの重篤な疾病の発生を示唆するものではなかった。また、理学的検査についても急激な変動を示す例は認められなかった。

試験期間中に観察された有害症状として、下痢などの消化器症状、風邪症状、頭痛、蕁麻疹などが数例認められたものの、ほとんどが軽度かつ一時的なもので、摂取期間中に軽快していたこと、また、プラセボ群においても同様の症状が観察されたことから、臨床問題となる症状ではなく、被験食の安全性について問題はなかったものと判断できた。なお、被験食群で認められた3例の摂取期間中の数日~数週間にわたる断続的な下痢または便の軟化については、試験食との因果関係については完全に否定することはできないものの、継続的な腹痛等の他症状が併発していないこと、いずれも摂取期間中にもとの排便状態に回復したこと、また、プラセボ群でも2例に認められていることからキノコ類由来の多糖類(食物繊維)の整腸作用様の影響があったものと推測され²⁰⁾、安全性には問題がなかったものと考えられた。

以上の結果から、「姫マツタケ(岩出101株)凍結

乾燥品」は、一般成人に対して、通常的生活条件下での連続摂取における臨床問題となるような有害事象の出現は認められず、高い安全性を有することが示唆された。

結 論

未治療ですぐに治療の必要性の乏しい肝機能異常(AST, ALT, γ -GTPのいずれかがやや高値)を呈する成人男女を含む、一般成人男女を対象に、「姫マツタケ(岩出101株)凍結乾燥品」の12週間の連続摂取試験を実施し、その安全性について検討した。結果、本試験条件下において、血液検査、尿検査、理学的検査および問診等の自覚症状から有害事象の出現は認められず、健康または未病の成人に対して「姫マツタケ(岩出101株)凍結乾燥品」が高い安全性を有することが示された。

要 旨

「姫マツタケ(岩出101株)凍結乾燥品」の安全性を調べるために、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験を実施した。被験者として、未治療ですぐに治療の必要性の乏しい、軽度肝機能異常(AST, ALT, γ -GTPのいずれかがやや高値)を呈する成人男女を含む一般成人男女46名(正常者:22名, 軽度肝機能異常者:24名)を用いた。被験者を無作為に2群に分け、試験食またはプラセボを1日2本(3g/本)、12週間連続摂取させた。摂取開始日、摂取2週間後、摂取4週間後、摂取8週間後、摂取12週間後、摂取終了4週間後に検査を実施した。その結果、血液検査、尿検査、理学的検査、問診等の自覚症状から有害事象の出現は認められなかった。このことから、「姫マツタケ(岩出101株)凍結乾燥品」は高い安全性を有することが示された。

【謝辞】(株)総合医科学研究所の公募に応じて、本試験にご参加くださった被験者の皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) Fukushima M, Nakano M, Morii Y, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K. Hepatic LDL receptor mRNA in rats is

- 4) I
st
Vi
5) Ka
(Le
roon
ly hy,
6.
6) Pirainc
of an ar
caperata
7) Ikekawa
Antitumc
rooms. Ca.
8) Fujimiya Y
effect of so
iomycete, Ag
cell activation
1998; 46: 14
9) Nakajima A, I
Takeuchi M. E
blazei Murill o
Immunopharmac
10) Mizuno M, Mo
Polysaccharides fr
T-cell subsets in n
62: 434-7.
11) Kaneno R, Fontan.
Rodrigues Filho E,
Brazilian sun-mushr
activity and lymphopro
tumor-bearing mice.
12) Ebina T, Fujimiya Y. Ant
preparation extracted fro
grafted tumor system in m.

- increased by dietary mushroom (*Agaricus bisporus*) fiber and sugar beet fiber. *J Nutr* 2000 ; 130 : 2151-6.
- 2) Manohar V, Talpur NA, Echard BW, Lieberman S, Preuss HG. Effects of a water-soluble extract of maitake mushroom on circulating glucose/insulin concentrations in KK mice. *Diabetes Obes Metab* 2002 ; 4 : 43-8.
 - 3) Otsuka M, Shinozuka K, Hirata G, Kunitomo M. Influences of a shiitake (*Lentinus edodes*)-fructo-oligosaccharide mixture (SK-204) on experimental pulmonary thrombosis in rats. *Yakugaku Zasshi* 1996 ; 116 : 169-73.
 - 4) Kabir Y, Kimura S. Dietary mushrooms reduce blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J Nutr Sci Vitaminol* 1989 ; 35 : 91-4.
 - 5) Kabir Y, Yamaguchi M, Kimura S. Effect of shiitake (*Lentinus edodes*) and maitake (*Grifola frondosa*) mushrooms on blood pressure and plasma lipids of spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1987 ; 33 : 341-6.
 - 6) Piraino F, Brandt CR. Isolation and partial characterization of an antiviral, RC-183, from the edible mushroom *Rozites caperata*. *Antiviral Res* 1999 ; 43 : 67-78.
 - 7) Ikekawa T, Uehara N, Maeda Y, Nakanishi M, Fukuoka F. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Res* 1969 ; 29 : 734-5.
 - 8) Fujimiya Y, Suzuki Y, Oshiman K. Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis. *Cancer Immunol Immunother* 1998 ; 46 : 147-59.
 - 9) Nakajima A, Ishida T, Koga M, Takeuchi T, Mazda O, Takeuchi M. Effect of hot water extract from *Agaricus blazei* Murill on antibody-producing cell in mice. *Int Immunopharmacol* 2002 ; 2 : 1205-11.
 - 10) Mizuno M, Morimoto M, Minato K, Tsuchida H. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998 ; 62 : 434-7.
 - 11) Kaneno R, Fontanari LM, Santos SA, Di Stashi LC, Rodrigues Filho E, Eira AF. Effects of extracts from Brazilian sun-mushroom (*Agaricus blazei*) on the NK activity and lymphoproliferative responsiveness of Ehrlich tumor-bearing mice.
 - 12) Ebina T, Fujimiya Y. Antitumor effect of a peptide-glucan preparation extracted from *Agaricus blazei* in a double-grafted tumor system in mice. *Biotherapy* 1998 ; 11 : 259-65.
 - 13) Mizuno M, Minato K, Ito H, Kawade M, Terai H, Tsuchida H. Anti-tumor polysaccharide from the mycelium of liquid-cultured *Agaricus blazei* mill. *Biochem Mol Biol Int* 1999 ; 47 : 707-14.
 - 14) Kawagishi H, Kanao T, Inagaki R, Mizuno T. Formolysis of a potent antitumor (1 → 6)-β-D-glucan-protein complex from *Agaricus blazei* fruiting bodies and antitumor activity of the resulting products. *Carbohydrate Polymer* 1990 ; 12 : 393-403.
 - 15) Ito H, Shimura K, Ito H, Kawabe M. Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) "Himematsutake" and its mechanisms in tumor-bearing mice. *Anticancer Res* 1997 ; 17 : 277-84.
 - 16) Chen L, Shao HJ, Su YB. Coimmunization of *Agaricus blazei* Murill extract with hepatitis B virus core protein through DNA vaccine enhances cellular and humoral immune Int *Immunopharmacol* 2004 ; 4 : 403-9.
 - 17) Barbisan LF, Miyamoto M, Scolastici C, Salvadori DM, Ribeiro LR, Eira AF, et al. Influence of aqueous extract of *Agaricus blazei* on rat liver toxicity induced by different doses of diethylnitrosamine. *J Ethnopharmacol* 2002 ; 83 : 25-32.
 - 18) Pross HF, Lotzova E. Role of natural killer cells in cancer. *Nat Immun* 1993 ; 12 : 279-92.
 - 19) Whiteside TL, Herberman RB. The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer. *Curr Opin Immunol* 1995 ; 7 : 704-10.
 - 20) Lode HN, Xiang R, Dreier T, Varki NM, Gillies SD, Reisfeld RA. Natural killer cell-mediated eradication of neuroblastoma metastases to bone marrow by targeted interleukin-2 therapy. *Blood* 1998 ; 91 : 1706-15.
 - 21) 伊藤均, ヒメ(姫)マツタケ(岩出101株) [学名: *Agaricus blazei* Murrill] の抗腫瘍効果と生物活性. *Biotherapy* 2000 ; 14 : 1009-15.
 - 22) 向井博文, 渡辺亨, 安藤正志, 清水千佳子, 勝俣範之. アガリクス(Himematsutake)抽出物服用中に重篤な肝障害をきたした進行癌症例の臨床経験. 第39回日本癌治療学会抄録集, 2001. p.775.
 - 23) 小島真樹, 相川達也. 健康食品であるアガリクスで肝障害を呈した一例. 第34回日本肝臓学会東部会抄録集, 2002. p.A535.
 - 24) Kay RM. Dietary fiber. *J Lipid Res* 1982 ; 23 : 221-42.

