

複合キノコ配合サプリメントの臨床比較

伊藤 博

東京農工大学 動物医療センター、日本動物高度医療センター

はじめに

犬および猫におけるがんの発生率は高齢化に伴い増加しており、その種類や病態のステージは様々である。しかしながら、犬や猫はヒトと違い、体の異常を自分の言葉で伝えることができず、また飼い主のがんに対する知識が不足しているなどの理由から発見が遅れ、ほとんどのがん罹患犬は末期の状態を呈してから来院することが多い。進行性がんは、末期になると腫瘤のサイズも大きくなり、がん細胞が膨大な数に達し、生体の炎症が激しく悪液質の状態に陥っているため根治することはきわめて難しい。

がん治療において最も重要なことは、がん細胞を叩く前にその周囲（がん細胞の間質）を改善することである。がん細胞の周囲は酸化型のマクロファージや好中球が集積し、IL-1、IL-4、IL-6およびIL-10などのTh2のサイトカインの分泌により免疫反応が抑制され、炎症が引き起こされる。このようながん細胞の環境下に抗がん剤を投与すると、がん細胞の表面はネクロシスを起こし、がん細胞の周囲がますます悪化することで、痛みや発熱あるいは吐き気などの臨床症状が現れる。治療を施す前に、がん細胞の環境を改善するため酸化型から還元型のマクロファージへの切り替えやがん細胞破壊に対して優位に働くIL-2、IL-8およびIL-12などのTh1のサイトカインの産生を促すような働きを促進させなければならない。そのためには、従来から用

いられている免疫活性剤（レンチナン・OK-432・アガリクス）の給与やLAK療法などの免疫療法が重要な鍵を握ると思われる。

伴侶動物においては、すでにD-フラクションやアガリクスが臨床応用されており、悪性腫瘍疾患における高い臨床効果も報告されている。

今回、筆者らは従来単一原料による高濃度抽出物のサプリメントではなく、以下①～③のキノコ由来高濃度抽出物を配合したサプリメント「リンパクトデリタブ」（以下、LYMDT）の臨床効果を比較検討した。これは複数の成分配合による多種類の多糖類（ β -グルカン含む）や核酸などの相乗作用を期待するものである。

①MD フラクションは、マイタケを分画精製して得られたプロテオグルカンである。プロテオグルカンは、ヘルパーT細胞のTh1/Th2バランスをTh1優位に誘導し、マクロファージ・NK細胞・細胞傷害性T細胞などの免疫担当細胞を活性化することで、自己免疫によって腫瘍細胞を攻撃するといわれている。また、細胞

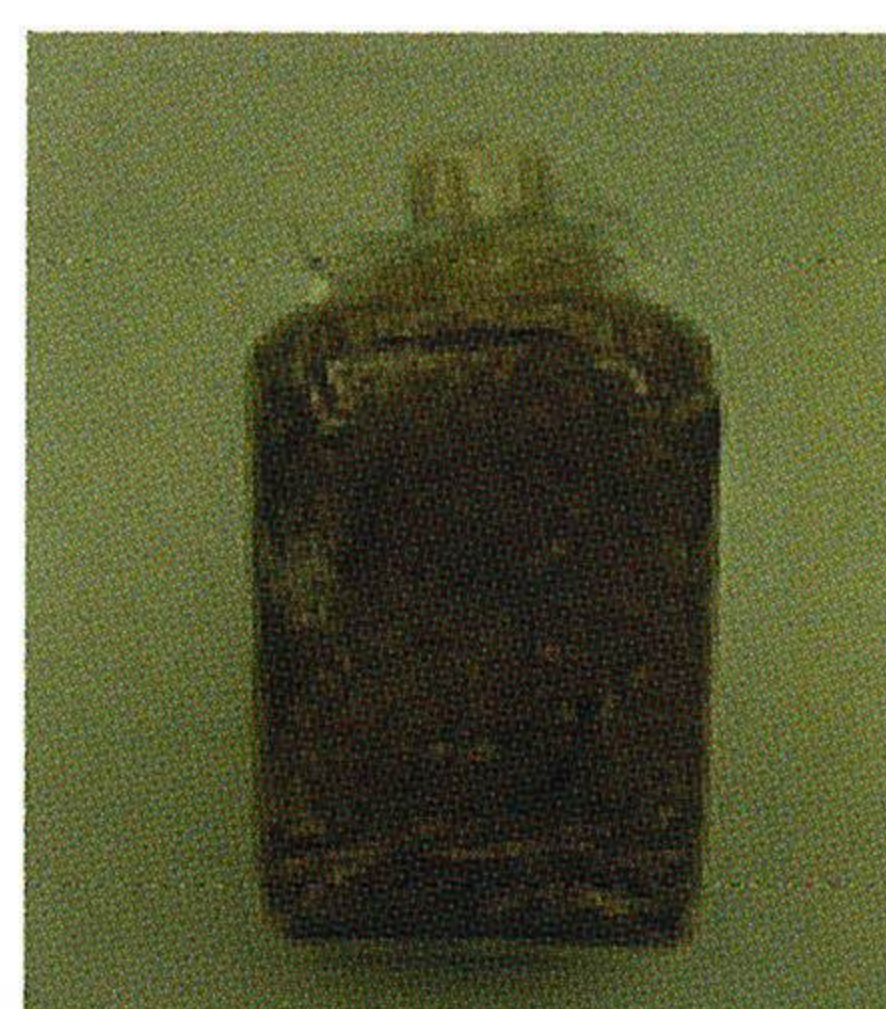
に直接アポトーシスを誘導する抗腫瘍作用があることも報告されている。

②シイタケは、多糖類や核酸など特殊成分を豊富に含む食品である。抗腫瘍作用を示す β -グルカンの他に、免疫賦活作用を持つヘテログルカン、抗ウイルス作用を持つ多糖蛋白、肝保護作用のあるチロシナーゼ活性阻害物質などが含まれる。シイタケ抽出物は、医療用として抗悪性腫瘍剤レンチナン（Lentinan）が知られている。現在は、抗腫瘍作用の他に、肝機能の改善にも効果を示すといわれていることから、特に肝炎の補完医療としての応用が期待されている。

③アガリクス菌糸体は、米国のFDAに登録された「姫マツタケ」をはじめ、生態防御機能を高める食品としてアガリクス・ブラゼイの有用性が注目されている。有用成分には β -グルカンの他、がん細胞を直接抑える成分（エルゴステロール由来ステロイド類）やキチン質、ヘテロ多糖などを多く含んでおり、腸管内で発がん性物質などを吸着して体外へ運び出すことも知られている。現在は、抗腫瘍作用以外に、血糖降下作用、脱コレステロール作用、骨粗鬆症の改善などが確認されている。



①マイタケ（舞茸）



②シイタケ菌糸体培養基



③アガリクス子実体

材料と方法

1. 目的

犬の悪性腫瘍疾患において、サプリメント（LYMDT、A液、B錠、プラセボ）の臨床効果を比較検討する。臨床効果として、腫瘍随伴性症候群の1つである食欲、元気、体重変動、腫瘍の大きさを客観的に観察し、最終的に獣医師の総合判定としてQOL（Quality of Life；生活の質の向上）改善および抗腫瘍効果、飼い主の満足度の判定を行った。

2. 対象施設と試験期間

全国10都府県12施設の動物病院を選定し、試験期間は2007年9月～2008年2月までの6ヵ月とした。

3. 供試サプリメントと、給与量および給与期間

表1に示すサプリメントを、表2に示す量と期間給与した。

4. 供試動物

供試動物には動物病院に来院し悪性腫瘍と診断された犬103頭を用いた（表3）。

評価基準

1. 嗜好性評価

嗜好性 スコア4「最初から普通に食べた」、スコア3「最初からではないが、やがて普通に食べるようになった」、スコア2「最初は普通に食べたが、やがて食べなくなった」「一時期は普通に食べた」、スコア1「あまり食べない」、スコア0「ほとんど食べない」

2. 有効性評価

給与前をD0とし、その後の来院日（D14、D30、D60）に以下の項目を評価した。

食欲の程度 健常時に比べ、食欲の程度を次のように分別した。++：「100%以上」、+：「70～100%」、±：「30～70%」、-：「0～30%」

元気の程度 健常時に比べ、元気・運動性の程度を次のように分別した。++：「100%以上」、+：「70～100%」、±：「30～70%」、-：「0～30%」

両項目の評価について、それぞれの推移をスコア化して、群間で比較評価した。

食欲の推移・元気の推移 5：「2段階以上の改善」、4：「1段階改善」、3：「維持、ただし健常時の70%以

上の状態」、2：「維持、ただし健常時の70%以下の状態」、1：「1段階悪化」、0：「2段階以上悪化」

腫瘍の大きさ 0病日と比較した腫瘍の進行度を次のように分別してスコア化し、群間で比較評価した。3：「CR消失」、2：「PR 25%縮小」、1：「NC不変」、0：「PD 25%増大」

体重変動 実測値を記録し、0病日と比較した体重の変動を次のように分別してスコア化し、群間で比較評価した。2：「10%以上の増加」、1：「10%未満の変動」、0：「10%以上の減少」

3. 獣医師評価

併用療法の効果や飼育環境の影響を考慮し、治療最終日における獣医師総合判定を以下のように行った。

獣医師判定によるQOL改善

改善：全身状態が明らかに改善したもの。良好：疾病の進行にもかかわらず、全身状態が低下しないもの。不変：全身状態に何ら改善がみられないもの。悪化：全身状態が悪化しているもの。

獣医師判定による抗腫瘍効果

著効：2方向測定可能病変の積の総和が全体として25%以上縮小したもの。有効：2方向測定可能病変の積の総和が全体として25%未満縮小、または25%以内の増大があるが二次病変が増悪しないもの。無効：2方向測定可能病変の積の総和が全体として25%以内の増大があり、二次的病変が増悪したもの。悪化：測定可能病変の積の総和が25%以上増大、他病変の増悪、新病巣の出現がある場合。

4. 飼い主評価

飼い主の主観的意見を参考に、治療最終日における飼い主の満足度を以下のように行った。

飼い主の満足度 十分満足：全身状態が明らかに改善し、治療に十分満足した状態。満足：全身状態にかかわらず、治療において満足が得られた状態。不変：全身状態に何ら改

表1 供試薬剤の概要

名称(略)	抗がん剤の併用	主要成分量			
LYMDT	無	マイタケ抽出MDフラクション	シイタケ菌糸体30mg	アガリクス菌糸体35mg	キトサン30mg
LYMDT	有	30mg			
A液	無	マイタケ抽出D-フラクション			
B錠	無	キチン・キトサン290mg	サメ軟骨300mg	アガリクス100mg	ヤマブシダケ100mg
プラセボ	無	乳糖40mg			

表2 給与量および給与期間

各サプリメントの投与量	5kg未満	5～20kg未満	20kg以上
LYMDT	1日1粒	1日2粒	1日3粒
A液	体重1kg当たり1～3滴を1日1～2回に分けて与える。		
B錠	体重5kg当たり1粒を投与する。		
プラセボ	1日1粒	1日2粒	1日3粒

投与期間：動物の症状（状態）に応じて試験担当者の判断によって決定された。

表3-1 供試症例の内訳 (LYMDT群)

No.	品種	年齢	性別	体重	診断名	腫瘍の進行度	臨床病期	抗がん剤
1	シー・ズー	14	雌	6.1	乳癌	T3N0M0	II期	×
2	ゴールデン・レトリバー	14	雄	40	メラノーマ	T2NxM0	II期	×
3	シー・ズー	12	避妊雌	4.7	肥満細胞腫	G III b	III期	×
4	ミニチュア・ダックスフンド	12	雌	4.5	乳癌	T3NxM1	III期	×
5	ミニチュア・ダックスフンド	12	去勢雄	3.4	肥満細胞腫・セルトリ細胞腫	G III b	III期	×
6	ヨークシャー・テリア	12	避妊雌	2.2	乳癌	T3N0M0	II期	×
7	シェットランド・シープドッグ	6	雄	21.7	椎体腫瘍		II期	×
8	雑種	16	避妊雌	9.36	乳癌	T2N0M0	II期	×
9	雑種	10	避妊雌	11.6	肝癌	T3N0M0	II期	×
10	マルチーズ	11	雌	2.65	平滑筋肉腫	T3NxM0	II期	×
11	ラブラドル・レトリバー	7	雄	27.3	線維肉腫	T3N1M0	II期	×
12	ヨークシャー・テリア	19	雌	3.5	乳癌,卵巣腫瘍	T2N0M0	II期	×
13	雑種	10	雌	7.7	皮膚肥満細胞腫	G II	II期	×
14	ボクサー	6	雄	24.6	肥満細胞腫	G III	II期	×
15	雑種	14	避妊雌	7.7	肝癌	T2NxM0	II期	×
16	雑種	11	避妊雌	17.82	血管肉腫	T2NxM0	III期	×
17	ラブラドル・レトリバー	7	避妊雌	38.8	乳癌	T1N0M0	II期	×
18	マルチーズ	10	去勢雄	3.4	乳癌	T1N0M0	II期	×
19	ウェスティ	8	雌	8.7	扁平上皮癌	T2N0M0	II期	×
20	ラブラドル・レトリバー	13	雄	21.1	血管肉腫	T2NxM0	II期	×
21	シー・ズー	11	雌	5.2	乳癌	T2N0M0	II期	×
22	ペキニーズ	10	雄	5.4	好酸球性肉腫	T2N0M0	II期	×
23	ゴールデン・レトリバー	13	雄	26.4	肥満細胞腫	G III	II期	×
24	ゴールデン・レトリバー	6	雌	26.8	(褐色)悪性細胞腫	T3N1M0	II期	×
25	マルチーズ	13	雌	3.32	乳癌	T2N0M0	II期	×
26	チワワ	11	雌	2.54	乳癌	T2N0M0	II期	×
27	雑種	13	雌	19	乳癌	T3N1M1	III期	×
28	シー・ズー	11	雌	5.2	乳癌	T3N1M0	II期	×
29	ゴールデン・レトリバー	11	避妊雌	30	悪性混合腫瘍	T2N0M0	II期	×
30	ポメラニアン	11	雌	3.68	乳癌	T2N0M0	II期	×
31	シー・ズー	15	雄	7.2	扁平上皮癌	T2N0M0	II期	×
32	シー・ズー	20	去勢雄	6	肥満細胞腫	G III b	II期	×
33	シー・ズー	11	雌	5.6	血管肉腫	T2N0M0	II期	×
34	雑種	15	避妊雌	12.1	頸部皮下腫瘍	T2N0M0	II期	×
35	シー・ズー	8	雄	6	メラノーマ	T3N0M0	II期	×
36	トイ・プードル	18	雌	18	乳癌	T2N1M0	II期	×
37	雑種	14	避妊雌	9.88	乳癌	T2N0M0	II期	併用
38	雑種	12	雌	11.6	乳癌	T3N0M0	II期	併用
39	ミニチュア・ダックスフンド	9	雌	8.9	乳癌	T1N0M0	II期	併用
40	シェルティ	16	避妊雌	7.82	膀胱移行上皮癌	T2N0M0	II期	併用
41	バグ	5	去勢雄	7.9	肥満細胞腫	G III	II期	併用
42	キャバリア	10	避妊雌	10.94	乳癌	T2N0M0	II期	併用
43	ラブラドル・レトリバー	13	雌	26.9	悪性リンパ腫	G IV b	II期	併用
44	ウェルシュ・コーギー	7	雌	12.54	乳癌	T1N0M0	II期	併用
45	ウエストハイランドホワイトテリア	10	避妊雌	6.12	乳癌	T2N0M0	II期	併用
46	ミニチュア・シュナウザー	12	雌	6.72	鼻腔内粘液肉腫	G III	II期	併用
47	ラブラドル・レトリバー	10	避妊雌	25.6	肥満細胞腫	G III	II期	併用
48	ゴールデン・レトリバー	7	去勢雄	—	血管肉腫・毛包上皮腫	T3N0M0	II期	併用
49	セグージョー・イタリアーノ	10	雌	15.05	悪性組織球腫	T2N1M1	II期	併用
50	フラットコーテッド・レトリバー	6	去勢雄	25.55	悪性組織球腫	T3N2M1	II期	併用
51	ラブラドル・レトリバー	11	去勢雄	28	悪性組織球腫	T3N2M1	III期	併用
52	バーニーズ	9	避妊雌	30.2	尿道移行上皮癌	T3N1M0	II期	併用

表3-2 供試症例の内訳 (A液群)

No.	品種	年齢	性別	体重	診断名	腫瘍の進行度	臨床病期	抗がん剤
53	柴犬	14	雄	8	脾臓原発骨肉腫,肝臓転移	T3NxM1	III期	×
54	柴犬	14	雌	12.5	肝癌	T3NxMx	II期	×
55	ラブラドル・レトリバー	11	雌	20	悪性リンパ腫	G IV b	II期	×
56	マルチーズ	9	去勢雄	3.6	肥満細胞腫	G III	III期	×
57	雑種	15	雄	12.6	肛門周囲腺癌	T1N0M0	II期	×
58	ビーグル	8	雄	6.8	肥満細胞腫	G III	III期	×
59	ゴールデン・レトリバー	12	雄	32.6	胸腺腫	T2NxM0	II期	×
60	ウェルシュ・コーギー	7	避妊雌	11.5	肝癌	T1NxM0	II期	×
61	ヨークシャー・テリア	7	雌	7.2	乳癌	T2aN0M0	II期	×
62	フォックス・テリア	13	雌	8.2	乳癌	T1N0M0	II期	×
63	ハスキー	11	去勢雄	25.2	甲状腺癌	T3aN0M0	III期	×
64	ウェルシュ・コーギー	2	雌	15.2	悪性リンパ腫	G・b	II期	×
65	雑種	11	雌	22.35	肺癌	T2NxM0	III期	×
66	ビーグル	14	雄	14.55	膀胱移行上皮癌	T2N1M0	II期	×
67	ミニチュア・ダックスフンド	9	雌	5.95	炎症性乳癌	T4N0M0	II期	×
68	シェルティ	8	去勢雄	6.2	膀胱移行上皮癌	T1N0M0	II期	×
69	柴犬	16	雌	8.5	メラノーマ	T2N0M0	II期	×
70	雑種	4	雌	5.2	扁平上皮癌	T4N0M0	II期	×
71	雑種	10	雌	7.2	乳癌	T3N2bM1	III期	×
72	ゴールデン・レトリバー	12	雌	35.5	乳癌	T2N0M0	II期	×

表3-3 供試症例の内訳 (B錠群)

No.	品種	年齢	性別	体重	診断名	腫瘍の進行度	臨床病期	抗がん剤
73	雑種	10	雌	17.2	乳癌	T3N2bM1	Ⅲ期	×
74	ビーグル	10	雌	15.2	甲状腺癌	T3aN0M0	Ⅲ期	×
75	バーニーズ	3	雌	29.2	悪性リンパ腫	G・b	Ⅱ期	×
76	シー・ズー	14	去勢雄	7.5	肛門周囲腺癌	T3N0M0	Ⅱ期	×
77	シー・ズー	10	雌	6.8	乳癌	T2N0M0	Ⅱ期	×
78	雑種	12	雄	7.2	肛門周囲腺癌	T3N0M0	Ⅱ期	×
79	ゴールデン・レトリバー	5	雄	30.1	扁平上皮癌	T3N0M0	Ⅱ期	×
80	マルチーズ	13	雌	3.2	乳癌	T4N0M1	Ⅲ期	×
81	パグ	10	雄	6.2	軟部組織肉腫	T1N0M1	Ⅱ期	×
82	柴犬	13	雌	8.1	扁平上皮癌	T2N0M0	Ⅲ期	×
83	雑種	19	雄	12.1	軟骨肉腫	T4N0M0	Ⅱ期	×
84	ポメラニアン	14	雄	2.5	基底膜細胞腫	T3N0M0	Ⅱ期	×
85	ゴールデン・レトリバー	13	雌	27.5	悪性黒色腫	T2N0M0	Ⅱ期	×
86	雑種	19	避妊雌	25.2	骨肉腫	T4N0M0	Ⅲ期	×
87	雑種	8	雌	12.1	乳癌	T1N0M0	Ⅱ期	×
88	トイ・プードル	11	雌	2.5	乳癌	T1N0M0	Ⅱ期	×

表3-4 供試症例の内訳 (プラセボ群)

No.	品種	年齢	性別	体重	診断名	腫瘍の進行度	臨床病期	抗がん剤
89	ミニチュア・ダックスフンド	10	雌	5.2	乳癌	T3NxM1	Ⅲ期	×
90	マルチーズ	12	雄	3.8	前立腺癌	T2NxM0	Ⅱ期	×
91	ジャックラッセル・テリア	10	避妊雌	7.6	悪性リンパ腫	G IV b	Ⅲ期	×
92	ビーグル	不明	雌	9.7	皮膚型悪性リンパ腫	T3N1M1	Ⅲ期	×
93	ヨークシャー・テリア	16	避妊雌	3.6	乳癌	T3NxM1	Ⅲ期	×
94	シェルティー	9	雄	14.4	肥満細胞腫	G III	Ⅲ期	×
95	シー・ズー	12	雌	6.74	アポクリン腺癌	T1N1M0	Ⅱ期	×
96	雑種	13	雌	14.26	骨肉腫	T2NxM0	Ⅱ期	×
97	ミニチュア・ダックスフンド	8	雄	5	耳垢腺癌	T2N0M0	Ⅱ期	×
98	ミニチュア・ダックスフンド	16	避妊雌	3	耳垢腺癌	T2N0M0	Ⅱ期	×
99	マルチーズ	12	雄	3.7	耳垢腺癌	T2N0M0	Ⅱ期	×
100	ラブラドル・レトリバー	14	去勢雄	40.3	悪性リンパ腫	G IV	Ⅲ期	×
101	シー・ズー	14	避妊雌	6.7	アポクリン腺癌	T3NxM1	Ⅱ期	×
102	ミニチュア・ダックスフンド	14	雌	4.14	乳癌、肺転移疑い	T2NxM1	Ⅲ期	併用
103	マルチーズ	14	雌	4.86	乳癌	T1N0M0	Ⅱ期	併用

善がみられず、治療に満足が得られない状態。不満：全身状態が悪化し、不満の状態。

5. 統計解析

1) 嗜好性および有効性

各項目における群間の治療効果の差を評価するために、LYMDT単独群および抗がん剤併用群、A液群、B錠群の各項目について、治療効果をもとに算出されたスコアの割合の期待値と実測値を比較評価するために、 χ^2 二乗検定を実施した。また χ^2 二乗検定が行えない場合は、スコアについてF検定による分散分析を行い、分散が等しい場合にはStudent's t検定、異なる場合にはWelch's t検定を実施した。

2) 獣医師総合判定および飼い主による満足度

LYMDT単独群および抗がん剤併用群、A液群、B錠群の各項目について、治療効果をもとに算出されたス

コアの割合の期待値と実測値を比較評価するために、 χ^2 二乗検定を実施した。

結果

1. 嗜好性評価

LYMDTの嗜好性は、「最初から普通に食べた」および「最初からではないが、やがて普通に食べるようになった」で84.3% ($p > 0.01$)であり、A液群(60.0%)、B錠群(50.0%)およびプラセボ群(40.0%)に比較して有意であった(表4)。

2. 有効性評価

食欲および元気の推移、体重変動および腫瘍の大きさを表5に示した。有効性評価はすべて30病日に行った。

1) 食欲

食欲の程度は、痛みなどの多くの病態情報を与えてくれる。食欲の推移については「2段階以上改善」「1段階改善」「健常時の70%以上の状態

維持」の項目において、LYMDT単独群で88.9% ($p < 0.01$)であったが、LYMDT抗がん剤併用群では100% ($p < 0.01$)と高い改善率であった。また、A液群では70% ($p < 0.05$)であったが、B錠群43.8%およびプラセボ群38.5%と低い改善率であった(表5-1)。

2) 元気

元気の推移は、LYMDT単独群で86.1% ($p < 0.01$)であったが、LYMDT抗がん剤併用群で93.8% ($p < 0.01$)と他群と比較しても高い改善率であった。A液群では60% ($p < 0.05$)、B錠群では62.5% ($p < 0.05$)とほぼ同様であった。一方、プラセボ群では38.5%と低い改善率であった(表5-2)。

3) 体重変動

体重増加率10%以上の割合は、LYMDT単独群で14.7% ($p < 0.05$)、LYMDT抗がん剤併用群で13.3%、A

表4 嗜好性評価

	LYMDT n=51	A液 n=20	B錠 n=16	プラセボ n=15
スコア				
4	39(76.47%)	12(60.00%)	8(50.00%)	6(40.00%)
3	4(7.84%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
3以上	84.31%	60.00%	50.00%	40.00%
2	2(3.92%)	5(25.00%)	0(0.00%)	3(20.00%)
1	5(9.80%)	2(10.00%)	5(31.25%)	5(33.33%)
2~1	13.73%	35.00%	31.25%	53.33%
0	1(1.96%)	1(5.00%)	3(18.75%)	1(6.67%)
平均値 (標準偏差)	3.47 (1.08)	3 (1.34)	2.31 (1.78)	2.33 (1.5)

p<0.01

4: 「最初から普通に食べた」 3: 「最初からではないが、やがて普通に食べるようになった」
2: 「最初は普通に食べたが、やがて食べなくなった」および「一時期は普通に食べた」
1: 「あまり食べない」 0: 「ほとんど食べない」

5-1 食欲程度の推移

	LYMDT		A液	B錠	プラセボ
D30	単独 n=36	抗がん剤併用 n=16	n=20	n=16	n=13
スコア					
5	3(8.33%)	5(31.25%)	1(5.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
4	11(30.56%)	6(37.50%)	6(30.00%)	2(12.50%)	0(0.00%)
3	18(50.00%)	5(31.25%)	7(35.00%)	5(31.25%)	5(38.46%)
3以上	88.89%	100.00%	70.00%	43.75%	38.46%
2	0(0.00%)	0(0.00%)	1(5.00%)	3(18.75%)	1(7.69%)
1~0	4(11.11%)	0(0.00%)	5(25.00%)	6(37.50%)	7(53.85%)
平均値 (標準偏差)	3.19 (1.17)	4 (0.82)	2.7 (1.53)	2.13 (1.2)	1.77 (1.09)

p<0.01 p<0.01 p<0.05

5: 「2段階以上改善」 4: 「1段階改善」 3: 「健常時の70%以上の状態で維持」
2: 「健常時の70%以下の状態で維持」 1: 「1段階悪化」
0: 「2段階以上悪化」および「死亡(安楽死は除外)」

表5-2 元気程度の推移

	LYMDT		A液	B錠	プラセボ
D30	単独 n=36	抗がん剤併用 n=16	n=20	n=16	n=13
スコア					
5	0(0.00%)	2(12.50%)	2(10.00%)	1(6.25%)	0(0.00%)
4	11(30.56%)	10(62.50%)	5(25.00%)	1(6.25%)	0(0.00%)
3	20(55.56%)	3(18.75%)	5(25.00%)	8(50.00%)	5(38.46%)
3以上	86.11%	93.75%	60.00%	62.50%	38.46%
2	1(2.78%)	1(6.25%)	3(15.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
1~0	4(11.11%)	0(0.00%)	5(25.00%)	6(37.50%)	8(61.54%)
平均値 (標準偏差)	3.03 (0.97)	3.81 (0.75)	2.7 (1.53)	2.13 (1.2)	1.69 (1.11)

p<0.01 p<0.01 p<0.05

5: 「2段階以上改善」 4: 「1段階改善」 3: 「維持。ただし健常時の70%以上の状態」
2: 「維持。ただし健常時の70%以下の状態」 1: 「1段階悪化」
0: 「2段階以上悪化」および「死亡(安楽死は除外)」

表5-3 体重変動

	LYMDT		A液	B錠	プラセボ
D30	単独 n=36	抗がん剤併用 n=16	n=20	n=16	n=13
スコア					
2	5(14.71%)	2(13.33%)	2(10.53%)	2(12.50%)	0(0.00%)
1	25(73.53%)	11(73.33%)	12(63.16%)	10(62.50%)	8(61.54%)
0	4(11.76%)	2(13.33%)	5(26.32%)	4(25.00%)	5(38.46%)
平均値 (標準偏差)	1.03 (0.52)	1 (0.53)	0.84 (0.6)	0.88 (0.62)	0.62 (0.51)

p<0.05

2: 10%以上の増加 1: 10%未満の増加または減少 0: 10%以上の減少

液群で10.5%、B錠群で12.5%、プラセボ群で0%であった(表5-3)。

4) 腫瘍の大きさ

腫瘍の大きさは、CR消失とPR25%縮小の割合を合わせるとLYMDT単独群で14.0%、LYMDT抗がん剤併用群で18.8%、A液群で10%、B錠群で6.3%、プラセボ群で6.7%であった。また、逆にPD25%増大の割合は、LYMDT単独群で16.7% (p<0.01)、LYMDT抗がん剤併用群で0.0% (p<0.01) で有意であった。A液群で30.0%、B錠群で37.5%、プラセボ群で40%であった(表5-4)。

3. 獣医師評価

1) QOL改善

獣医師による総合判定として、併用療法の効果等を考慮した各群のQOL改善は、LYMDT単独群の改善

および良好で77.8% (p<0.01)、LYMDT抗がん剤併用群で75% (p<0.01) といずれも高い改善効果を示し、次いでA液群で70.0% (p<0.01) であった。しかし、B錠群で43.8% (p<0.05)、プラセボ群で7.7%と低い改善率であった(表6-1)。

2) 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果は、同様に、LYMDT単独群で58.3% (p<0.01)、LYMDT抗がん剤併用群で62.5% (p<0.01)、A液群で40% (p<0.01)、B錠群で31.3% (p<0.01)、プラセボ群で7.7%であった(表6-2)。

4. 飼い主評価

1) 飼い主による満足度

飼い主による満足度は、LYMDT単独群で83.3% (p<0.01) と高い満足度を示し、LYMDT抗がん剤併用群では、68.8% (p<0.01)、A液群

で65.0% (p<0.01)、B錠群で50.0% (p<0.05) といずれもプラセボ群の23.1%と比較して有意であった(表7)。

考察

犬の悪性腫瘍疾患におけるQOL改善および抗腫瘍効果を、3種類のサプリメント(LYMDT、A液、B錠)とプラセボを用いて比較検討した。評価は、治療開始日および各評価日に、食欲の程度、元気の程度、体重変動、腫瘍の大きさ、獣医師判定によるQOL改善、同抗腫瘍効果および飼い主の満足度についてそれぞれスコア化し、比較した。

LYMDTは魚類ペプチドの配合によりキノコ独特の味や臭いをマスキングしているため、嗜好性は他の群と比較してきわめて高かった。また、

表5-4 腫瘍の大きさ

D30	LYMDT				
	単独	抗がん剤併用	A液	B錠	プラセボ
	n=36	n=16	n=20	n=16	n=13
0	6(16.67%)	0(0.00%)	6(30.00%)	6(37.50%)	6(40.00%)
1	25(69.44%)	13(81.25%)	12(60.00%)	9(56.25%)	8(53.33%)
2	4(11.11%)	3(18.75%)	2(10.00%)	1(6.25%)	1(6.67%)
3	1(2.78%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
2以上	13.89%	18.75%	10.00%	6.25%	6.67%
平均値 (標準偏差)	1 (0.63)	1.19 (0.4)	0.8 (0.62)	0.69 (0.6)	0.69 (0.63)

p<0.01 p<0.01

3: CR消失 2: PR 25%縮小 1: NC不変 0: PD 25%増大

表6-1 QOL改善

判定	LYMDT				
	単独	抗がん剤併用	A液	B錠	プラセボ
	n=36	n=16	n=20	n=16	n=13
改善	6(16.67%)	6(37.50%)	6(30.00%)	1(6.25%)	0(0.00%)
良好	22(61.11%)	6(37.50%)	8(40.00%)	6(37.50%)	1(7.69%)
改善・良好	77.78%	75.00%	70.00%	43.75%	7.69%
不変	7(19.44%)	4(25.00%)	2(10.00%)	8(50.00%)	7(53.85%)
悪化	1(2.78%)	0(0.00%)	4(20.00%)	1(6.25%)	5(38.46%)

p<0.01 p<0.01 p<0.01 p<0.05

表6-2 抗腫瘍効果

判定	LYMDT				
	単独	抗がん剤併用	A液	B錠	プラセボ
	n=36	n=16	n=20	n=16	n=13
著効	4(11.11%)	0(0.00%)	2(10.00%)	1(6.25%)	0(0.00%)
有効	17(47.22%)	10(62.50%)	6(30.00%)	4(25.00%)	1(7.69%)
著効・有効	58.33%	62.50%	40.00%	31.25%	7.69%
無効	15(41.67%)	6(37.50%)	11(55.00%)	10(62.50%)	8(61.54%)
悪化	0(0.00%)	0(0.00%)	1(5.00%)	1(6.25%)	4(30.77%)

p<0.01 p<0.01 p<0.01 p<0.01

表7 飼い主による満足度

判定	LYMDT				
	単独	抗がん剤併用	A液	B錠	プラセボ
	n=36	n=16	n=20	n=16	n=13
十分満足	10(27.78%)	6(37.50%)	5(25.00%)	1(6.25%)	0(0.00%)
満足	20(55.56%)	5(31.25%)	8(40.00%)	7(43.75%)	3(23.08%)
満足以上	83.33%	68.75%	65.00%	50.00%	23.08%
不変・不満	6(16.67%)	5(31.25%)	7(35.00%)	8(50.00%)	10(76.92%)

p<0.01 p<0.01 p<0.01 p<0.05

食欲や元気の推移を分析してみると、LYMDT単独群よりも抗がん剤併用群で約7割と高い改善率であったことから、LYMDTはがん細胞間に集積している酸化型マクロファージ、好中球およびTh2のサイトカインなどによる炎症性の環境を改善し、抗がん剤の効果をプラスの方向へと導いたものと推察される。実際、レンチナンの投与により、腫瘍の局所にTリンパ球が集積するとともに治療により壊死した腫瘍組織の修復のため細網線維やコラーゲン線維の形成が増強され、延命効果に大きく貢献していることが報告されている。化学療法や免疫療法を行うには、腫瘍周囲の炎症を抑制し、免疫抑制と悪液質状態を解除してこそ治療の有効性が高まるものと思われる。化学療法によって延命効果をもたらすことは困難であり、むしろ腫瘍の活性酸素の誘導やDNA障害による局所炎症が残存している腫瘍細胞をますます悪性

化へと導いていくことが知られていることから、LYMDTにより還元型グルタチオン含量の高い還元型マクロファージを誘導し、腫瘍細胞の悪性化を抑制していくことが重要であると思われる。腫瘍の大きさに関しては有意な臨床効果は得られなかったが、CRとPR25%縮小の割合を合わせると単独投与でも13.89%を示し、抗がん剤併用群で18.75%と他の群と比較してもきわめて高い腫瘍の増殖に対する抑制効果が確認され、各群のなかで最も高い評価が得られた。以上のことから、LYMDTはBRMの1つとして生体における悪液質の改善効果を有するとともに、リンパ球を活性化してがんへの攻撃性を助長していることが推察された。さらに飼い主の満足度においては、高嗜好といった製品特性についても最も高い評価が得られ、臨床上LYMDTの高い有用性が期待された。

以上より、LYMDTはQOL改善や

抗腫瘍効果を促進するため、抗がん剤および免疫療法との併用あるいは外科療法の前後に投与することが望ましいと考えられた。今後はLYMDTにおける免疫機能や悪液質への改善効果について、客観的なエビデンスを得るためのさらなる研究が必要である。

稿を終えるにあたり、試験にご協力をいただいた動物病院の先生方および関係者に深謝いたします。

参考文献

- 1) Gottlinger HG, Rieber P, Gokel JM, et al: Infiltrating monoclonal cells in human breast carcinoma: Predominance of T4 + monocyte cells in the tumor stroma. Int J Cancer 35: 199-205, 1985.
- 2) Allen CA, Hogg N: Association of colorectal tumor epithelium expressing HLA-D/DR with CD8 positive T-cells and mononuclear phagocytes. Cancer Res 47:2919-2923, 1987.