【症例報告】

免疫活性化血管内治療へのシイタケ菌糸体エキスをを用いた 栄養学的アプローチにより良好な治療効果が得られた1症例 Combination Treatment with in Situ Tumor Vaccination Therapy and Nutritional Intervention Utilizing Lentinula Edodes Mycelia Extract for Patient with Lingual Cancer: A Case Report

大井博道
Hiromichi Oi

CS クリニック

【要 旨】

免疫活性化血管内治療を実施するも治療抵抗性を示した舌がん患者に、シイタケ菌糸体エキス配合製剤（シイタケ菌糸体エキス）を用いた栄養学的アプローチを行ったところ、免疫バランスが改善し、病勢コントロールが出来た。治療の中断により患部の再燃を認めたが、シイタケ菌糸体エキスの併用療法を再開したところ再度腫瘍の消失を認めた。シイタケ菌糸体エキスを併用した免疫活性化血管内治療と病態の関連が強く示唆された一例を報告する。

【キーワード】

免疫活性化血管内治療、免疫バランス、栄養学的アプローチ、シイタケ菌糸体エキス、症例報告

はじめに

従来の抗がん剤の利用では全身、もしくはがん周囲にある正常組織にもダメージを与え、副作用が発現する。また、同様に正常な免疫細胞をも破壊してしまうことで、患者自身の免疫を低下させることが考えられる。そこで当院では血管造影の技術を利用し、動脈の中に入れたカテーテルをがんの病巣の血管まで押し進めて薬剤を腫瘍に直接投与することにより、副作用を抑えて腫瘍の増大を抑えることができる免疫活性化血管内治療（In situ tumor vaccination therapy: 以下、血管内治療）を実践している¹⁾。本治療はカテーテルを用いて ras 蛋白を阻害する分子標的薬 PMM

を局所投与する方法であり、immunogenic cell death を起こすことで、がんワクチン療法同様の腫瘍特異的な免疫の賦活が期待できる。さらに、当院では血管内治療に加えて、患者の免疫環境を改善することを目的として様々な素材を用いた栄養学的アプローチを利用している。この度、血管内治療に免疫抑制細胞の改善作用が報告されているシイタケ菌糸体エキス配合製剤（シイタケ菌糸体エキス）を用いた栄養学的アプローチを併用したところ、患者の免疫環境が改善し血管内治療による治療効果が見られた興味ある症例を経験したので報告する。

症例

74 歳 女性舌がん。2006 年口内炎により歯科大で口腔扁平苔癬と診断され、内服治療を実施。しかし改善せず 2014 年には舌がんと診断。本人の判断で経過観察し、増悪がみられたため 2017 年に他院で NK 細胞療法を開始するも効果が得られず 2018 年当院を受診。血管内治療を 9 回実施したが、強い治療効果が見られなかった。そこで免疫抑制の関与を推察し、10 回目以降の血管内治療に免疫抑制状態の改善／Treg 抑制効果が期待できるシイタケ菌糸体エキスを毎日 1,800 mg 服用した後に血管内治療を行った。

血管内治療のみを実施した 1～3 回目までは治療が奏功し肉眼的所見、および外頸動脈 CTA により治療前に比べ、一部腫瘍の縮退を認めた（図 1）。しかしその後血管内治療を継続するも治療効果は認められず、がんの再燃を確認した。

そこで 10 回目以降の血管内治療にはシイタケ菌糸体エキスの併用を実施した。併用した 10 回目以降の血管内治療により 2 カ月後には瘢痕化、さらに併用を継続し 13 回目（併用 4 カ月後）の血管内治療時には腫瘍の消失を確認した。

受理日：2020 年 10 月 1 日

* 〒550-0003 大阪府大阪市西区京町堀 1-8-5 明星ビル 1F CS クリニック Tel: 06-6448-3653 E-mail: h-oi@cs-clinic.com

図1 腫瘍縮退効果（治療前，血管内治療奏功時）

図2 腫瘍縮退効果（血管内治療抵抗時，シイタケ菌糸体エキス併用による奏功時）

め，血管内治療ならびにシイタケ菌糸体エキスの併用利用を終了した（図2）。

シイタケ菌糸体エキス摂取前，2カ月後，4カ月後の免疫状態を末梢血にて評価した（（株）健康ライフサイエンスにて測定・評価）。好中球／リンパ球比はシイタケ菌糸体エキス摂取により改善し（3.1→2.7→2.6），Treg細胞（CD4+CD25+）も摂取前に比べ，改善を認めた（44→39→31）。他にNK細胞（CD16+CD56+）（152→186→148），T細胞分画であるCD4（444→482→352）は2カ月後に一時的な増加を確認，CD8も改善を確認した（86→98→92）。

CTL（CD3+CD8+CD27-CD57+）も2カ月後から4カ月後までにかけて改善を確認した（5.6→6.3）（図3）。

13回目の投与による改善の後，患者の自己判断により治療を中断した。しかし治療終了後4カ月で再燃を確認。そのため，シイタケ菌糸体エキスの服用と血管内治療を再開した。治療再開後，腫瘍の縮退を確認した（図4）。

以上より，当院における血管内治療による免疫サイクルの亢進と，シイタケ菌糸体エキスの服用による栄養学的アプローチにより免疫抑制の解除（Treg低下）により患者の免疫状態（好中球リンパ球比，CD4，CD8，NK）が改善

図3 シイタケ菌糸体エキス摂取後の免疫評価

Treg 細胞：(CD4+CD25+), NK 細胞 (CD16+CD56+), CTL(CD3+CD8+CD27-CD57+)

再燃時
シイタケ菌糸体エキス併用
血管内治療再開前
外頸動脈 C T A

再縮退時
シイタケ菌糸体エキス併用
血管内治療再開後
外頸動脈 C T A

図4 腫瘍縮退効果 (シイタケ菌糸体エキス併用血管内治療の再開による腫瘍の再縮退)

され、腫瘍の縮小がみられたと考えられる。また、シイタケ菌糸体エキスの中断により腫瘍の再燃、再開による腫瘍の縮退が確認できたため、シイタケ菌糸体エキスの関与が強く推察された。

考 察

がんに対する免疫システムが適切に働くためには、近年

提唱されている免疫サイクルを亢進させること²⁾、加えて免疫微小環境を整えることが重要であると考えられている³⁾。当院で実施する血管内治療では、治療によりがん細胞を死滅させ、がん抗原が放出される。それに次いで、放出されたがん抗原が、抗原提示細胞に取り込まれ、T細胞への抗原提示を誘導することが期待できる。一方、がん微小環境においては、免疫抑制細胞を中心とした免疫抑制環境が、免疫サイクルにブレーキを掛ける。そのため、血管内治療

の効果を最大化するため、免疫抑制環境を解除することが重要であると考えた。

シイタケ菌糸体エキスは、他のキノコ類で報告されているNK細胞の活性化を中心とした免疫賦活作用に加え、制御性T細胞を中心とする免疫抑制状態を改善することが報告されている⁴⁻⁷⁾。一方、安全性に関しては、国が認可する特定保健用食品の基準に準じた検証（変異原性試験、染色体異常試験、ラット反復投与試験、ヒト投与安全性試験など）が実施されており、その安全性が検証されている素材である⁸⁻¹⁰⁾。

今回報告した症例では、シイタケ菌糸体エキスを用いた栄養学的なアプローチにより免疫状態（好中球リンパ球比、CD4、CD8、NK）を改善するとともに、血管内治療による免疫サイクルを亢進したことにより腫瘍が縮小したと考えられる。加えて、本症例においてはシイタケ菌糸体を併用した血管内治療の中断により腫瘍の再燃、再開による腫瘍の縮退が確認できたため、治療成績へのシイタケ菌糸体エキスの関与が強く示唆された。

今後、同様の特に免疫状態の改善を必要とするコントロール不良な症例においてシイタケ菌糸体エキスを用いた栄養学的なアプローチが有用である可能性が示唆された。

まとめ

免疫活性化血管内治療を実施するも治療抵抗性を示した舌がん患者に栄養学的アプローチとしてシイタケ菌糸体を併用した一例を報告した。シイタケ菌糸体エキスの併用により免疫抑制環境が解除され、免疫活性化血管内治療の免疫サイクルが亢進したことが示唆されたことから、こうした免疫バランスの改善が期待できる栄養学的アプローチとの併用は有望であると考えられた。

助成元

なし

利益相反

なし

参考文献

- 1) 大井博道. がんを抑える. 第1版. 東京. 現代書林. 2013
- 2) Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1-10.
- 3) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565-1570.
- 4) Tanaka K, Ishikawa S, Matsui Y, et al. Oral ingestion of Lentinula edodes mycelia extract inhibits B16 melanoma growth via mitigation of regulatory T cell-mediated immunosuppression. *Cancer Sci*. 2011;102:516-521.
- 5) Tanaka K, Ishikawa S, Matsui Y, et al. Combining a peptide vaccine with oral ingestion of Lentinula edodes mycelia extract enhances anti-tumor activity in B16 melanoma-bearing mice. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;16:2143-2152.
- 6) Tanaka K, Matsui Y, Ishikawa S, et al. Oral ingestion of Lentinula edodes mycelia extract can restore the antitumor T cell response of mice inoculated with colon-26 cells into the subserosal space of the cecum. *Oncol Rep*. 2012;27:325-332.
- 7) Nagashima Y, Yoshino S, Yamamoto S, et al. Lentinula edodes mycelia extract plus adjuvant chemotherapy for breast cancer patients: Results of a randomized study on host quality of life and immune function improvement. *Mol Clin Oncol*. 2017;7:359-366.
- 8) Yoshioka Y, Matsui Y, Kobayashi M, et al. Safety evaluation of extract from cultured lentinula edodes mycelia; Study of acute toxicity, genotoxicity and inhibiting effect of drug-metabolizing enzyme, cytochrome P-450 3A4. *Jpn J Compl and Alt medicine*. 2010;7:51-57.
- 9) Yoshioka Y, Tamesada M, Tomi H. A repeated dose 28-day oral toxicity study of extract from cultured Lentinula edodes mycelia in Wistar rats. *J Toxicol Sci*. 2010;35:785-791.
- 10) Yoshioka Y, Tamesada M, Nagayama A. The safety of excessive intake of the food containing extract of cultured Lentinula edodes mycelia(L.E.M.) in healthy adult volunteers. *Jpn J Compl and Alt medicine*. 2009;6:9-15.

ABSTRACT

Combination Treatment with in Situ Tumor Vaccination Therapy and Nutritional Intervention Utilizing Lentinula Edodes Mycelia Extract for Patient with Lingual Cancer: A Case Report

Hiromichi OI

CS Clinic

In this report, we introduce the patient who show good prognosis after receiving combination therapy with in situ tumor vaccination therapy and nutritional intervention utilizing Lentinula Edodes Mycelia extract. In addition to the disease status, immune condition was also improved by combination therapy.

Key words: in situ tumor vaccination therapy, immune balance, nutritional intervention, Lentinula Edodes Mycelium extract, case report