

# がんの補完代替医療における アガリクスの利用とその安全性

アガリクス・ブラゼイ協議会 理事 **とよだ たくし 豊田剛史**

## はじめに

アガリクス・ブラゼイについての基礎情報

アガリクス・ブラゼイとは、学名を「アガリクス・ブラゼイ・ムリル」、和名を「ヒメマツタケ」、「カワリハラタケ」という食用マッシュルームに似たキノコの一つで、ブラジルのサンパウロ郊外ビュエアー地方が原産のハラタケ科に属する担子菌類の茸<sup>1)</sup>である。日本には1965年にブラジルより種菌が持ち込まれ、1975年食用きのこのこととして市場に登場した。三重大学医学部伊藤均等のグループがヒメマツタケの抗腫瘍効果<sup>2)</sup>を発表したことで1980年以降健康食品として活用が始まった。食経験としては乾燥茸を煎じて飲む方法で30年以上利用されている。一般名称として市場では「アガリクス」「ヒメマツタケ」と呼ばれている。

アガリクス・ブラゼイ協議会加盟企業資料

	A社製品	B社製品	C社製品
<b>SPEC</b>	アガリクス抽出エキス末 パラグアイ産	乾燥アガリクスFD末 日本国産	乾燥アガリクス末 ブラジル産
<i>in vitro</i>	復帰突然変異原生試験	陰性	陰性
	染色体異常試験	陰性	陰性
	小核試験	陰性	陰性
<i>in vivo</i>	毒性試験	陰性 F344ラット 90日間強制投与 腎臓に対する影響無	陰性 F344ラット 2年間混飼投与
	中期多臓器発がん性試験	—	陰性
	発がん性試験	—	陰性 F344ラット 2年間
臨床試験	安全性ヒト臨床試験 (通常摂取/過剰摂取)	1件 有害事象無	4件 有害事象無
	有効性ヒト臨床試験	—	3件
	アガリチン含有量	2μg/g dry	408μg/g dry
	重金属含有量	協会基準値以下	協会基準値以下
	残留農薬	ND	ND

## 1. アガリクス・ブラゼイの違いについて

アガリクス・ブラゼイの成分含量は、菌株、栽培条件や産地によって異なると国立健康・栄養研究所ホームページで紹介<sup>3)</sup>されている。アガリクス・ブラゼイの関与が疑われる有害事象として、症例報告的に肝障害・肺障害・皮膚障害との関連性を指摘した報告がされている例があるが、全ての製品に当てはまらないとされている。

## 2. アガリクス・ブラゼイ安全性試験について

アガリクス・ブラゼイ協議会加盟3社を例に挙げると、この3社のアガリクス・ブラゼイ製品では下記安全性試験<sup>4)</sup>が実施され、全ての製品・試験において陰性を示している。問題のあった製品はAmes試験においてアガリチンよりも10分の1以下の用量で遺伝毒性を示している<sup>5)</sup>。

キリンウエルフーズ社資料

	キリンウエルフーズ社製品	
<b>SPEC</b>	乾燥アガリクス末	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異原生試験	陽性
	染色体異常試験	陰性
	小核試験	陰性
<i>in vivo</i>	毒性試験	—
	中期多臓器発がん性試験	腎臓・前胃・甲状腺 発がんプロモーション作用
	発がん性試験	—
アガリチン含有量	1300μg/g dry	
重金属含有量	ロットによ数値差大	
残留農薬	—	

## 3. 厚生労働省で実施した試験について

厚生労働省では、国立医薬品食品衛生研究所において、アガリクスを含む市販の3製品の中期多臓器発がん性試験を実施し、平成18年2月13日に、そのうち1製品(「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」(販売者:キリンウエルフーズ(株))について、ラットにおいて発がん促進作用が認められた(腎臓・前胃・甲状腺)との試験結果を発表しているが、残り2製品(「仙生露顆粒ゴールド」(販売者:株SSI(※3))および「アガリクスK2 ABPC細粒」(販売者:株サンヘルス))の試験の結果について、国立医薬品食品衛生研究所から、平成18年3月20日付で、これらの製品において、発がん促進作用は認められなかったとの報告を受けている<sup>6)</sup>。

## 4. アガリクス・ブラゼイは苦味成分として食品添加物に認可

アガリクス・ブラゼイは、国立医薬品食品衛生研究所で行われた試験<sup>7)</sup>において安全性が確認(遺伝毒性試験・

マッシュルームおよびアガリチン関連資料(参考試験)

	マッシュルーム	マッシュルーム	アガリチン (マッシュルーム含有)
<b>SPEC</b>	生食	加熱処理	—
<i>in vitro</i>	復帰突然変異原生試験	—	陰性
	染色体異常試験	—	—
	小核試験	—	—
<i>in vivo</i>	毒性試験	—	—
	中期多臓器発がん性試験	—	—
	発がん性試験	陽性 マウス 2年間混飼投与 肺>前胃>骨腫瘍肝臓 腫瘍発生 ※腎臓に対する影響無	陰性 マウス 2年間混飼投与 ※腎臓に対する影響無
アガリチン含有量	198μg/g wet	—	—
重金属含有量	—	—	—
残留農薬	—	—	—

※参考値としてマッシュルーム中のアガリチン含有量が198μg/g wetという事は、マッシュルーム自体の水分含有量が90%以上である事を考えると、dry重量に変換すると198μg/0.1g dry=1980μg/g dryとなりキリンウエルフーズ社のアガリチン含有量よりも多いと計算される。

表1 毒性試験(遺伝毒性試験および中期多臓器発がん性試験)結果

	遺伝毒性試験			中期多臓器 発がん性試験
	復帰突然 変異試験	染色体 異常試験	小核試験	
①	+	+	-	+
②	-	-	-	-
③	-	-	-	-

① キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒(販売者:キリンウエルフーズ)  
② 仙生露顆粒ゴールド(販売者:樹サンドリ(※3))  
③ アガリクスとABC顆粒(販売者:樹サンヘルス)  
(被害報告等を基準としてこれらの製品を選択したのではない)

亜急性毒性試験の実施)されており、アガリクス・ブラゼイ・ムリルとして食品添加物の苦味成分として認可を得ている。

## 5. 長期発がん性試験実施例について

アガリクス・ブラゼイの一例(本社原料)は大韓民国保健福祉国立毒物研究所で実施した2年間に及ぶ発がん性試験において陰性を示している<sup>9)</sup>。

## 6. アガリクス・ブラゼイの機能性

### アガリクス・ブラゼイの臨床試験例について

当協議会所属のアガリクス・ブラゼイの一例として、マウスならびにヒト健康人における免疫修飾活性についてeCAM Advance Access published April 12, 2007に掲載された<sup>9)</sup>。アガリクス・ブラゼイ投与前後の体重・BMI・体脂肪率・内臓脂肪値・血液・生化学的検査(総タンパク・血糖値・コレステロール値・中性脂肪値・GOT・GPT・ $\gamma$ -GTP値)、免疫機能に及ぼす効果について検討し、さらには長期投与による安全性臨床試験を実施した。研究対象は、明らかな基礎疾患がなく、医薬品を服用していないボランティア31名。試験参加者に対して、インフォームドコンセントを行い、書面にて試験内容を確認し、検査データの利用について承諾を得た。対象群は、A. blazeyの通常量服用群20名(対象群1、対象群2)と3倍量服用群(安全性臨床試験群)11名(対象群1)に層別した。

健康人13名にアガリクス・ブラゼイ通常量、3カ月間摂取させた群では、摂取前、摂取後に体重・腹囲・BMI・体脂肪率・内臓脂肪値を測定し、採血を行い、血液生化学的検査(総タンパク・血糖値・コレステロール値・中性脂肪値・GOT・GPT・ $\gamma$ -GTP値)を測定したが、体重、腹囲、BMI、体脂肪率の有意な変化は見られ

ず、ほとんどが基準値の範囲で変化し、大きな変化は観察されなかった。

さらに同様の検体を3倍量長期(6カ月)11名摂取させた場合においても、肝機能検査値(GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP)は摂取前後で有意な変化はなかった。また、尿素窒素、クレアチニン値は正常値の範囲であり、腎機能にも影響を与えないことが示された。

機能性においては半健康人と思われる成人男女12名に、通常量摂取3カ月試験を行い、体重・腹囲・BMI・体脂肪率を測定し、血液生化学検査を行った結果、体重・BMIの有意な低下が観察された。また肝機能を検討するため、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTPを、対象群を正常値群と未病値群に層別し投与前後の変化を検討した結果、生活習慣病に対する脂質、血糖レベルが減少することが明らかとなり、さらには、肝機能を改善したことが確認された。

また、当協議会所属のアガリクス・ブラゼイの一例としてがん患者を対象としたアガリクスを用いた臨床試験については、3件の論文がある。

一つは、2004年に発表されたAhnらの報告<sup>10)</sup>で、内容は、対象となった患者100名(子宮頸がん61名、卵巣がん35名、子宮体がん4名)を、アガリクス・ブラゼイ(Agaricus blazei Murill Kyowa(ABMK))を摂取する群39名と、プラセボを摂取する群61名に無作為に2群に振り分けて、化学療法実施中の副作用の発現頻度や免疫機能を調べて比較検討を行っている。その結果、副作用の出現頻度に関しては、アガリクスを摂取した患者の方が、プラセボを摂取した患者に比べて、Appetite、Alopecia、Vomit/Nausea、Insomnia、Body strength、Mental stability、Anxietyの項目においてアガリクス・ブラゼイを摂取することによる症状の改善が認められたと報告されている。また免疫機能の評価に関しては、抗がん剤の投与が始まってから3週間目と6週間目のNK細胞の細胞傷害活性が、アガリクス・ブラゼイを摂取した患者の方が、プラセボを摂取した患者に比べて、有意に上昇していたと報告されている。

また、担がん患者にアガリクス・ブラゼイを摂取してもらい生活の質(QOL)への影響を検討した報告が2編ある。一つは、乳がん、子宮体がん、卵巣がんの女性患者16名を対象にした臨床試験<sup>11)</sup>で、QOLアンケート調査表(EORTC QLQ-30)を用いて検討したところ、7項目(力仕事ができるか? 睡眠に差し障りがあるか? 体力が弱った感じがあるか? イライラするか? 怒りっぽいのか? 物覚えが悪いのか? 体の調子が悪くて経済的に支障があるか?)に関して、アガリクス(本社原料抽出液)摂取によるQOLの改善を認めたと報告されている。もう一

つは、同様にQOLアンケート調査表(EORTC QLQ-30)を用いて、高齢者消化器がん患者14名のQOLを検討した症例観察研究の報告<sup>12)</sup>で、アガリクス・ブラゼイ(本社原料抽出液)を摂取したところ、摂取前に比べて「身体を休ませる必要がなくなった」「吐き気が少なくなった」の項目において改善が認められたと報告されている。上記69名のがん患者がアガリクス・ブラゼイ製品を摂取した結果として有害事象は見受けられず、効果としてQOLの改善を認めたと報告されている。

また、ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院がんセンターのがん治療評価センター長ジェームズA. タルコット(MD, S.M)等により相補・代替医療によるQOL改善の評価のため、アンケートによる調査票を作成し日本国内で広く使われているCAM製品であるアガリクス・ブラゼイ製品の調査を2001年度より開始し、日本国内で抗がん剤や放射線治療を受けているがん患者を含め2,346名のがん患者(肺、大腸、胃、子宮、卵巣、子宮頸部、前立腺がん等)に対して本調査票を郵送し、人口統計学的背景因子、がんの病歴、アガリクス・ブラゼイ製品の使用状況およびその体感的効果を分析した。

体感的効果を総括出来る識別可能な多項目尺度を明らかにするため、詳細な心理的測定解析を行ったところ、回答者はアガリクス・ブラゼイ摂取はほとんどの患者ががんと診断された後に摂取を始めており、摂取者はそれ程強くはないが一貫して肯定的な見解を表明している。特定の症状の軽減と言うよりも「精神的および身体的健康感(Functional well being)」、「体力の改善」、「がん症状の軽減」、「がん治療に役立った」、「がん治療に対する精神面での強化に役に立った」、「情緒的安定性の改善」等、62~74%の患者の回答を得た。結果として概念のおよび、経験的に区別出来る内的整合性のある2つの総括尺度—症状の軽減と身体機能的健康感(Functional well-being)—を明らかにした。(クロンバツハの $\alpha$ 信頼係数: 症状の軽減:  $\alpha=0.74$ 、身体機能的健康感:  $\alpha=0.91$ )。この研究論文によってアガリクス・ブラゼイを摂取しているがん患者はその使用による好ましい効果を回答しており、タルコット等による調査票は更に検証されれば、本研究やがん患者の補完代替医療の評価に有用な資料になるとしている<sup>13)</sup>。

上記、5件の論文においてヒトにおけるアガリクス・ブラゼイ摂取による重篤な副作用・有害事象等は報告されていない。

## 7. 類似品の参考文献について 食用マッシュルームとの比較

世界中で一番多く摂取されてきた茸、アガリクス・ビスポラス(食用マッシュルーム)は17世紀より栽培がはじまり食用されてきた茸で、世界中の茸消費量の90%以上を占めている。アガリチンが平均198 $\mu$ g/g wetが含まれているが、アガリチンに対する規制は、現在どの国でも行われていない<sup>14-16)</sup>。

アガリクス・ビスポラス(マッシュルーム)に含まれるアガリチンのマウス2年慢性毒性試験の結果は陰性である<sup>16, 17)</sup>。

しかし、生のマッシュルームを用いた発がん性試験において、週前半の3日間を生マッシュルームのみを餌の代わりに摂取させ、週後半4日間はマウス用の通常飼料を与えるという方法で2年慢性発がん性試験を実施したところ、骨、前胃、肺、肝臓に発がんみられた。しかし腎臓への影響はなかった<sup>18)</sup>。

また10分間加熱調理したマッシュルームにおける発がん性試験においては生のマッシュルーム発がん性試験と異なり、毎日12時間はマッシュルームのみ、その後12時間は通常飼料を与えて2年慢性発がん性試験を行ったところ、発がんはみられず陰性を示した<sup>19)</sup>。

この2種の発がん性試験により全く違う結果が得られているが、生のマッシュルームのみを毎週3日間与えた2年慢性発がん性試験で結果が陽性になった原因としてマウスの栄養不足がみられた。加熱したマッシュルームの2年発がん性試験は日当12時間マッシュルーム摂取、12時間通常飼料を摂取しているマウスの栄養状態において栄養不足はみられなかった。

また加熱後のマッシュルームにもアガリチンは700 $\mu$ g中、490 $\mu$ g残っていたが発がん性試験の結果は陰性であった<sup>19)</sup>。また、ラットにおける1.4年慢性発がん性試験ではラットの通常飼料に乾燥マッシュルームを30%添加し摂取させたが、発がん性試験結果は陰性だった<sup>20)</sup>。

また、アガリチンに関する試験結果の総論として、議論されている文献がMUTATION RESEARCHに投稿されている<sup>21)</sup>。

### 《 《 《 《 参考文献 》 》 》 》 》

- 1) 参考資料書系譜図
- 2) Agaricus heterostipes Heinemann et Gooss 抽出マンナン画分の抗腫瘍性と生物活性(抗腫瘍性多糖の研究 第29報)1981年 第54回 日本薬理学会総会 伊藤均、他

- 3) 国立健康栄養研究所ホームページ
- 4) アガリクス・ブラゼイ協議会加盟企業による安全性資料及びキノコウェルフーズ社アガリクスならびにマッシュルーム及びマッシュルーム由来アガリチン毒性資料
- 5) 第156回食品安全委員会資料
- 6) 第131回食品安全委員会資料
- 7) 平成16年度厚生労働省医薬品食品局食品安全部基準審査課 食品添加物安全性確認費による報告書 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 井上達、Lack of subchronic toxicity of an aqueous extract of *Agaricus blazei* Murrill in F344 rats Y.Kuroiwa *et al.*: *Food Chem. Toxicol.* **43**, 1047-1053 (2005)
- 8) Lack of carcinogenicity of lyophilized *Agaricus blazei* Murrill in an F344 rat 2 year bioassay, I.P.Lee, *et al.*: *Food Chem. Toxicol.* **46** (1) 87-95 (2008)
- 9) Evidence-based Complementary and Alternative Medicine(Oxford Journals)eCAM Advance Access published April 12 (2007)
- 10) Ahn WS, Kim DJ, Chae GT, Lee JM, Bae SM, Sin JI, Kim YW, Namkoong SE, Lee IP.: Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murrill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int'l J Gynecol Cancer.* **14**(4), 589-94 (2004)
- 11) 陳瑞東：婦人科癌患者のアガリクス茸抽出液服用による血液生化学と免疫調整能(Th1/Th2バランス), 及びQOLの変化. 日本産科婦人科学会雑誌. **54**(12), 1613-1617 (2002)
- 12) 原田容治：協和アガリクス茸を用いて, 高齢者消化器癌患者に対するQOLと免疫能に及ぼす影響および安全性. 日本高齢消化器医学会議誌. **5**(2), 50-55 (2003)
- 13) Talcott JA, Clark, JA, Lee IP.: Measuring Perceived Effects of Drinking an Extract of Basidiomycetes *Agaricus blazei* Murrill: A Survey of Japanese Consumers with Cancer. *BMC Complementary and Alternative medicine* **7**, 32(24pages)2007; ArticleURL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/7/32>
- 14) 国際がん研究機関(IARC)による分類
- 15) Tracing the Roots of Mushroom Cultivation Kelly Ivors, *Mycena News*, Mycological Society of San Francisco, April, vol 54, 4 (2003)
- 16) Toth B, Raha CR, Wallcave, L., Nagel D.: Attempted tumor induction with Agaritine in Mice. *Anticancer Res.* **1**, 277-258 (1981)
- 17) Toth B, Sornson H.: Lack of Carcinogenicity of agaritine by subcutaneous administration in mice. *Mycopathologia* **85**, 75-79 (1984)
- 18) Cancer Inductions in Mice by feeding uncooked cultivated mushroom of commerce *agaricus bisporus* Bela Thoth and James Erickson, *Cancer Res.* **46**, 4007-4011 (1986)
- 19) Lack of carcinogenesis by the baked mushroom *Agaricus bisporus* Bela Thoth and James Erickson and Peter Gannett *in vivo* **11**, 227-232 (1997)
- 20) Carinogenicity examination of *Agaricus bisporus*, edible mushroom, in rats. K. Matusmoto, M. Ito, S. Yagyuu, H. Ogino, I. Hirono.: Department of Pathology, and Laboratory of Animal Center, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi 470-11 Japan, *Cancer Letters* **58**, 87-90 (1991)
- 21) False positive results in the Salmonella typhimurium mutation assay due to the presence of L-histidine in "ABMK Royal" and 1SY16 fractions of *Agaricus blazei* Murrill mushroom extracts P. E. Kirby *et al.*: Submitted to *Mutation Res.* October (2007)

とよだ・たけし/Takeshi Toyoda