

進行癌患者に対する、 フコイダンの抗炎症作用 およびQOLに関する探索的検討報告

高橋 秀徳^{1,6}, 川口 光彦², 喜多村 邦弘³, 成宮 靖二⁴, 河村 宗典⁵, 天願 勇⁶,
西本 真司⁷, 花牟禮 康生⁸, 真島 康雄⁹, 照屋 輝一郎¹⁰, 白畑 實隆¹⁰

1医療法人社団医創会セレンクリニック福岡, 2医療法人川口内科川口メディカルクリニック,
3医療法人喜和会喜多村クリニック, 4堂島リーガクリニック, 5特定医療法人誠仁会協和病院,
6統合医療センタークリニックぎのわん, 7西本クリニック, 8医療法人康陽会花牟禮病院,
9真島消化器クリニック, 10九州大学大学院 システム生命科学府

LMF (Low-Molecular-Fucoidan) 研究会

【背景】

- フコイタンは海藻から抽出される高分子硫酸多糖で、基礎研究では抗腫瘍、抗酸化、抗炎症効果等を含む広範な生物学的活性が報告されてきたことから、がん患者の間でサプリメントの一つとして利用されている。
- 近年の臨床・比較試験の結果、フコイタンは抗癌剤の副作用「倦怠感」を軽減する事が報告されたが、その作用メカニズムは不明。
(Oncology Letters 2011)
- がん患者の倦怠感の一因として炎症性サイトカインが関与することや、抗癌剤に伴うサイトカイン増加反応(特に、IL-1 β)が抗腫瘍効果を低下させることは、すでに報告されている。
(Brain, Behavior, and Immunity 2007, Nature Medicine 2013)
- そこで今回、進行がん患者に対するフコイタンの意義について、特に抗炎症作用に着目した探索的・臨床研究を実施した。

【方法】

- オープンラベル・多施設共同・前向き臨床研究として、倫理委員会承認を経て実施。
- 患者登録期間は2014年1月～2015年2月の1年間。
- 本試験参加を希望するがん患者に、同意のもとフコイダンサプリメントを400ml/日、少なくとも1ヶ月間、服用してもらった。
- 服用開始前、2週間後、4週間後に外来診察時に以下について評価。

<主要評価項目>

WBC数, N/L比, CRP, リンパ球分画, サイトカイン(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)

※解析は(株)健康ライフサイエンス社に依頼

<副次評価項目>

「EORTC QLQ-C30」を用いたQOL評価、生存期間、抗腫瘍効果

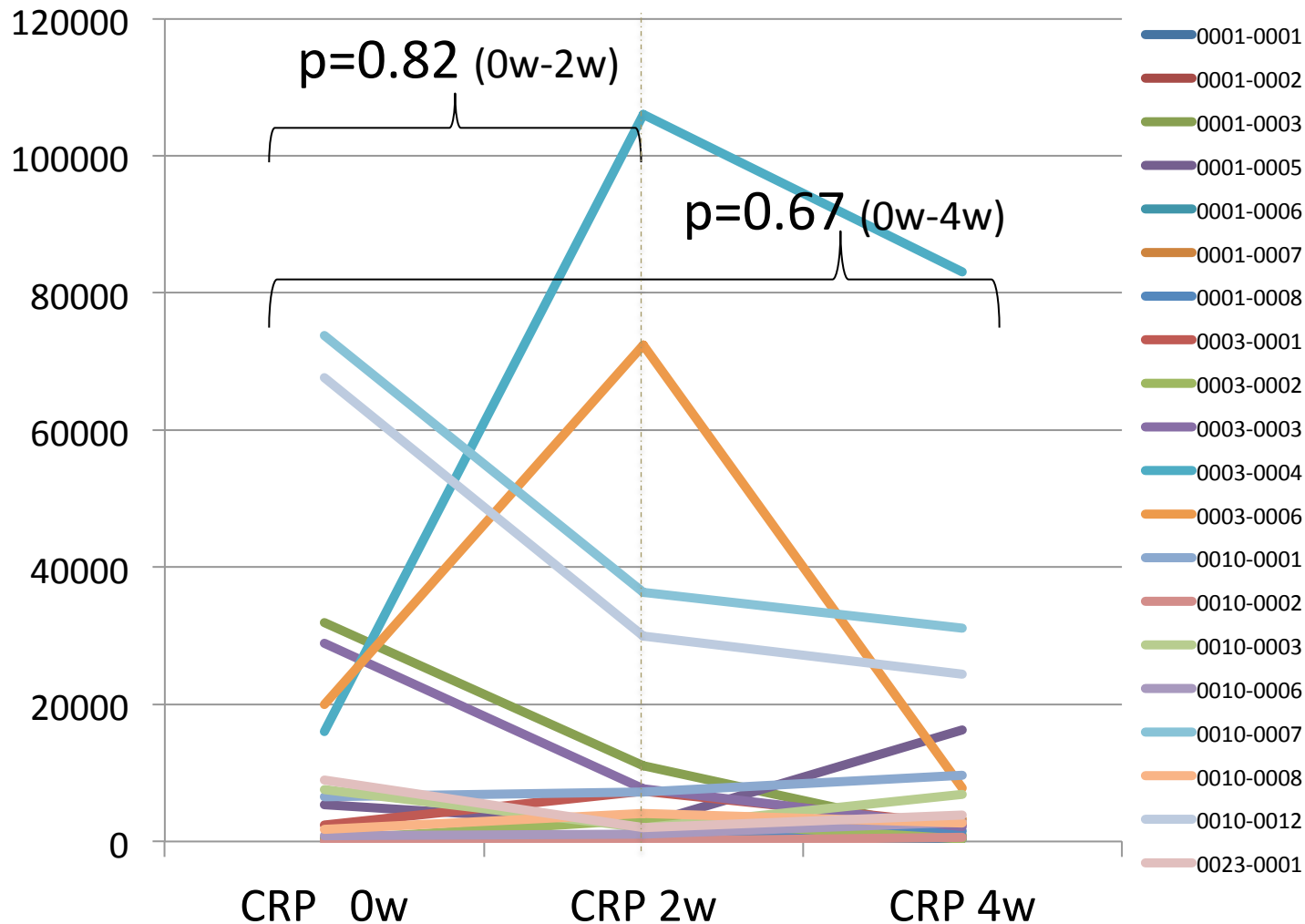
患者背景

N=20		N (=20)	% (=100%)
Age (range)		58.9 (18-76)	
Sex	male	12	60.0%
	female	8	40.0%
Primary Diagnosis	lung	4	20.0%
	colon	4	20.0%
	liver	2	10.0%
	stomach	2	10.0%
	pancreas	2	10.0%
	sarcoma	2	10.0%
	uterus	1	5.0%
	breast	1	5.0%
	prostate	1	5.0%
	Head&neck	1	5.0%
Histology	adenocarcinoma	13	65.0%
	squamous cell carcinoma	3	15.0%
	others	4	20.0%
Anticancer therapy before the trial	surgery	10	50.0%
	chemotherapy	18	90.0%
	radiotherapy	4	20.0%
Baseline laboratory data	WBC	6135 (\pm 3519)	
	Hb	11.2 (\pm 1.9)	
	Plt	23.1 (\pm 13.3)	
	Neu%	58.2 (\pm 14.2)	
	Lym%	29.5 (\pm 14.1)	
	高感度CRP	20019 (\pm 33133)	
	Alb	3.9 (\pm 0.5)	

結果①：血算、N/L比、CRP、リンパ球分画の変化

N=20		0w	2w	4w	p値(0w-2w)	p値(0w-4w)
Baseline laboratory data						
	WBC	6135 (±3519)	-	6195 (±3148)	-	0.9365
	Hb	11.2 (±1.9)	-	11.4 (±1.9)	-	0.6442
	Plt	23.1 (±13.3)	-	24.9 (±17.2)	-	0.4996
	Neu%	58.2 (±14.2)	-	56.1 (±14.4)	-	0.6384
	Lym%	29.5 (±14.1)	-	31.0 (±10.9)	-	0.7178
	N/L	2.7 (±1.8)	-	2.3 (±1.6)	-	0.4221
	高感度CRP	20019 (±33133)	21494 (±38580)	17738 (±37284)	0.8152	0.6738
リンパ球分画						
	T cell (CD3+) (%)	68.8 (±13.0)	-	64.7 (±14.2)	-	0.0606
	B cell (CD20+) (%)	11.3 (±9.6)	-	10.9 (±11.5)	-	0.8095
	NK cell (%)	21.2 (±13.4)	-	25.1 (±13.2)	-	0.1096
	CD4+ T (%)	41.4 (±10.7)	-	37.6 (±11.0)	-	0.0929
	CD8+ T (%)	23.2 (±4.4)	-	24.5 (±7.6)	-	0.3314
	CD4 Naïve T (%)	32.5 (±13.6)	-	31.5 (±14.3)	-	0.3547
	CD4 Memory T (%)	67.5 (±13.6)	-	68.5 (±14.3)	-	0.3547
	Treg (CD4+CD25+) (%)	5.6 (±3.3)	-	7.1 (±4.7)	-	0.1706
	CD8+CD28+ T (%)	58.5 (±19.7)	-	51.5 (±17.1)	-	0.0463
	NK(CD56+CD16+)					
	Perforin+ GranzymeB+ (%)	89.8 (±15.3)	-	89.8 (±11.7)	-	0.991

<高感度CRP推移(例:1000ng/ml=0.1mg/dl):全20名>



開始後2週間での「CRP」改善率: 50% (10/20人)
※統計学的有意差はなし。

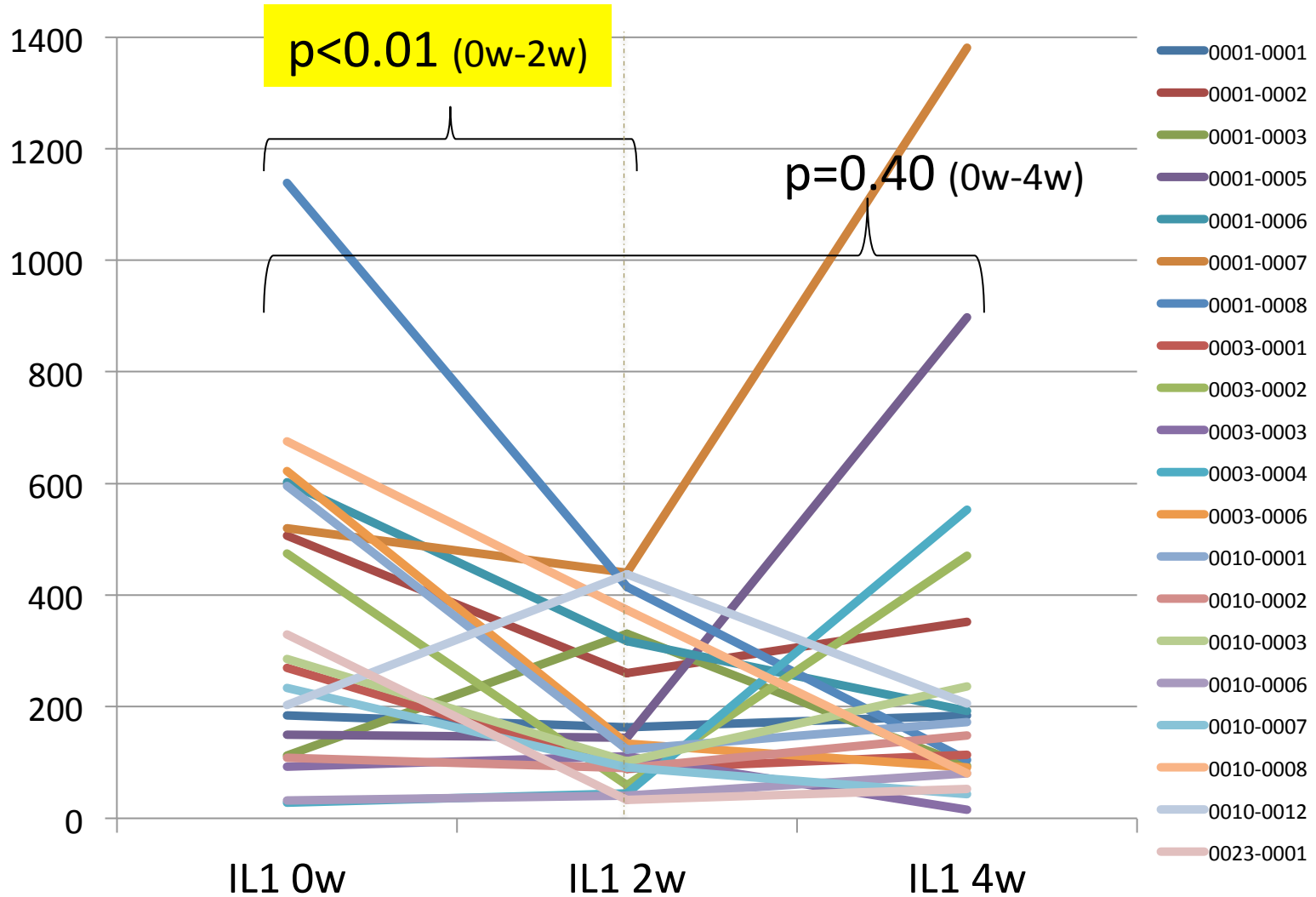
結果②: サイトカインの変化

N=20		0w	2w	4w	p値(0w-2w)	p値(0w-4w)
サイトカイン	IL-1 β (pg/ml)	358.2 (\pm 280.4)	189.9 (\pm 143.0)	273.4 (\pm 336.4)	0.0057*	0.3987
	IL-6 (pg/ml)	2198.6 (\pm 2523.6)	1522.8 (\pm 1641.4)	1624.1 (\pm 1347.6)	0.0311*	0.2429
	TNF- α (pg/ml)	4819.4 (\pm 3452.6)	3257.2 (\pm 2900.5)	3985.1 (\pm 2453.4)	0.0338*	0.1524
	IFN-gamma (pg/ml)	2060.4 (\pm 1274.7)	1762.8 (\pm 1186.4)	2048.3 (\pm 1212.8)	0.1799	0.9651
	IL-2 (pg/ml)	396.5 (\pm 553.6)	292.3 (\pm 397.4)	421.4 (\pm 610.2)	0.0632**	0.8099
	IL-17 (pg/ml)	81.0 (\pm 74.8)	92.7 (\pm 95.1)	101 (\pm 88.8)	0.4949	0.3768
	IL12/IL-23p40 (pg/ml)	138.4 (\pm 87.4)	97.8 (\pm 70.2)	100.9 (\pm 80.3)	0.0587**	0.0565

*p<0.05

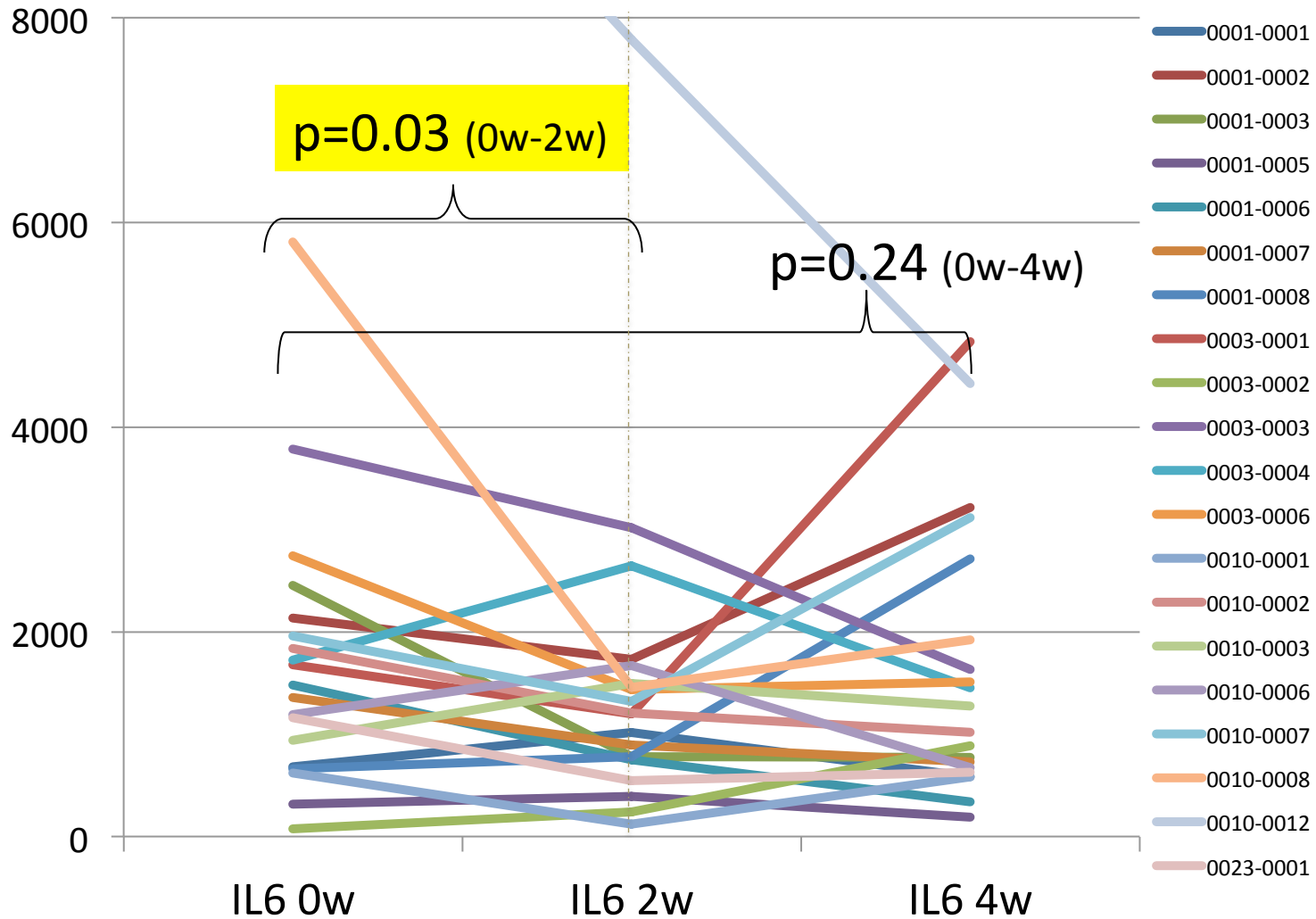
**p<0.1

<IL-1β推移:全20名>



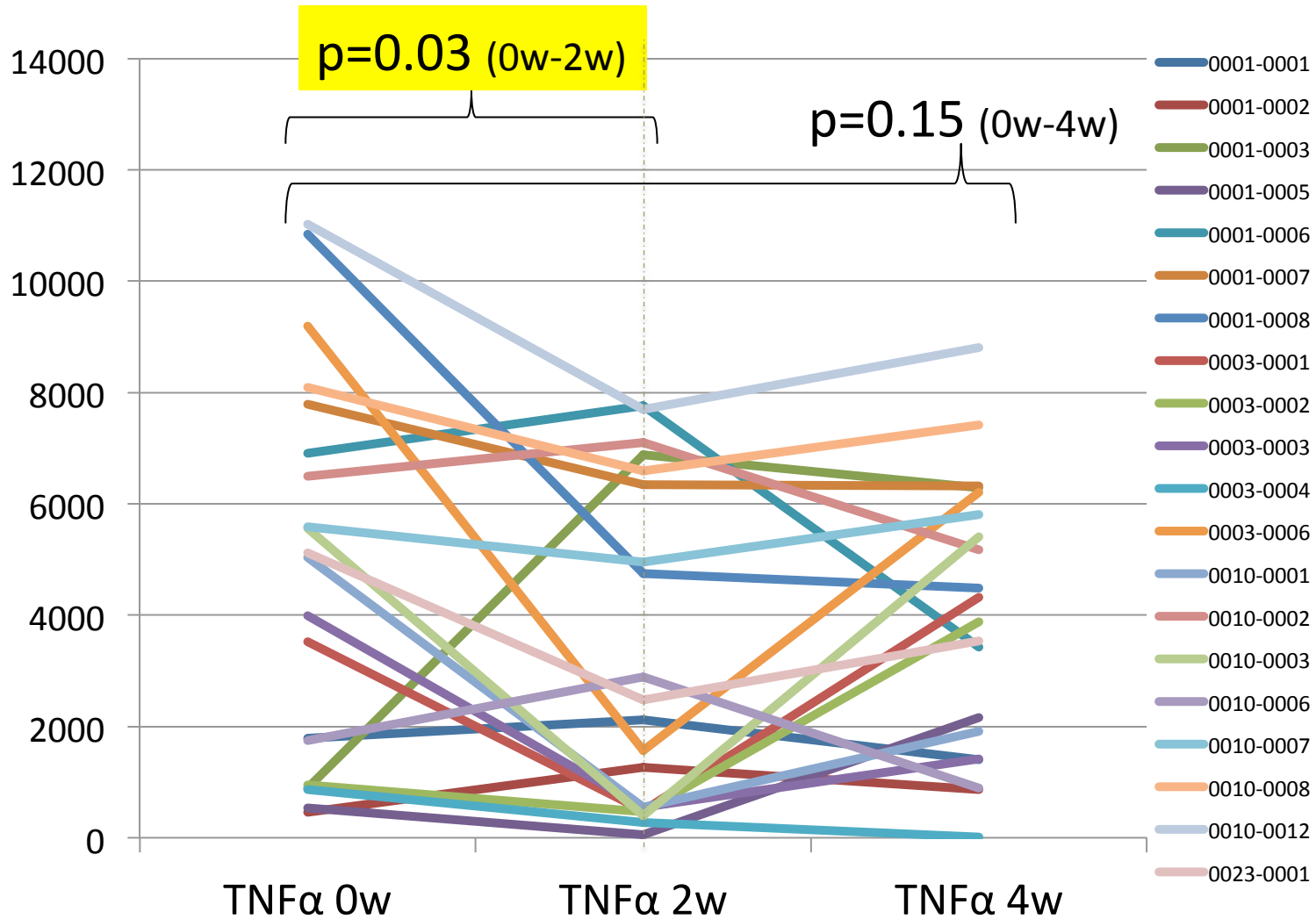
開始後2週間での「IL-1β」改善率: 75% (15/20人)
※統計学的有意差あり!

<IL-6推移:全20名>



開始後2週間での「IL-6」改善率: 65% (13/20人)
※統計学的有意差あり!

<TNF-α推移:全20名>



開始後2週間での「TNFα」改善率: 70% (14/20人)
※統計学的有意差あり!

結果③：EORTC QLQ-C30 推移

N=20		Before	2w	4w	p-value (0w-2w)	p-value (0w-4w)
QOL (higher is better)	Global health status / QoL	58.3 (±23.9)	53.5 (±29.4)	58.3 (±21.6)	0.18	0.77
Functional Scales (higher is better)	Physical functioning	79.7 (±19.4)	76.8 (±23.7)	77.7 (±22.5)	0.34	0.43
	Role functioning	76.7 (±28.3)	76.5 (±26.4)	72.5 (±29.3)	0.78	0.61
	Emotional functioning	82.9 (±13.5)	78.5 (±19.7)	80.8 (±22.1)	0.45	0.75
	Cognitive functioning	83.3 (±20.2)	75.4 (±25.7)	80 (±23.3)	0.91	0.65
	Social functioning	86.7 (±19.2)	76.3 (±30.1)	81.7 (±24.7)	0.16	0.33
Symptom Scales (higher is worse)	Fatigue	35.0 (±21.1)	38.6 (±27.3)	38.6 (±24.1)	0.54	0.36
	Nausea and vomiting	6.7 (±11.3)	4.4 (±12.2)	8.3 (±23.9)	0.38	0.75
	Pain	24.2 (±27.3)	20.4 (±25.9)	21.7 (±27.6)	0.21	0.52
	Dyspnea	20.0 (±27.4)	19.3 (±27.9)	18.3 (±27.5)	0.54	1
	Insomnia	22.8 (±33.4)	19.3 (±25.6)	21.7 (±29.1)	1	1
	Appetite loss	25.0 (±28.4)	29.8 (±29.2)	23.3 (±26.7)	0.48	0.72
	Constipation	13.3 (±25.1)	12.3 (±25.4)	10.0 (±24.4)	0.58	0.33
Diarrhea	23.3 (±32.6)	26.3 (±32.5)	21.7 (±22.4)	0.63	0.79	

結果④：抗腫瘍効果と生存期間

		Total		IL-1 β responder (0w>2w)		IL-1 β non-responder		
N=20		N (=20)	%	N (=15)	% (=75%)	N (=5)	% (=25%)	p値
RESICT	縮小	1	5.0%	1	6.67%	0	0.0%	0.8581
	著変なし	7	35.0%	5	33.33%	2	40.0%	
	増大	9	45.0%	7	46.67%	2	40.0%	
	不明	3	15.0%	2	13.33%	1	20.0%	
腫瘍マーカー	減少傾向	3	15.0%	3	20.00%	0	0.0%	0.3342
	著変なし	2	10.0%	2	13.33%	0	0.0%	
	増大傾向	12	60.0%	8	53.33%	4	80.0%	
	不明	3	15.0%	2	13.33%	1	20.0%	
OS (生存期間)	診断からの 全OS(月)	30		30		28		0.7318
	LMF開始からの OS(月)	11		13		5		0.0238

【結果および考察】

- 進行がん患者を対象に、フコイダンの抗炎症作用に関して臨床研究として初めて評価した。
- あくまで対象群なし・前後比較での検討ではあるが、さまざまな種類の、かつ異なる病態のがん患者が混在するにも関わらず、主要な炎症性サイトカイン「IL-1 β ・IL-6・TNF α 」が短期間で減少した (p<0.05)。
- 生存期間では、特に「IL-1 β 改善した患者群」において、非改善群と比較して有意に生存期間が優れていた (MST: 13.0m vs 5.0m, p=0.02)。
- フコイダンによる抗炎症作用が、抗癌剤の副作用 (特に倦怠感) の軽減や抗腫瘍効果に寄与している可能性が示唆された。