

## 原 著

## 万田酵素の術後NK細胞活性低下に及ぼす効果

\*1 佐賀社会保険病院・外科, \*2 九州大学大学院医学系研究科・外科学講座腫瘍制御学

山本 裕士\*1 清松 和光\*1 広瀬 直樹\*1  
坂井 大点\*1 片野 光男\*2

要旨 手術後に生じるNK細胞活性低下に及ぼす植物発酵食品である万田酵素経口投与の効果を検討した。万田酵素非投与群 (control group: 9症例) においては, 術後1か月目の時点においてNK細胞活性は, 術前に比べ有意の低下を示した ( $p < 0.047$ )。一方, 万田酵素投与群 (treatment group: 10症例) においては, 術後のNK細胞活性と術前のNK活性との間に有意差は認められなかった ( $p = 0.484$ )。万田酵素によるNK細胞活性増強作用が示唆された。

[*Biotherapy* 13 (7): 805-809, July, 1999]  
(Received April 30, 1999/Accepted June 3, 1999)

**Postoperative Effect of Manda on NK Cell Activity in Cancer Patients**

Hiroshi Yamamoto\*1, Kazumitsu Kiyomatsu\*1, Naoki Hirose\*1,  
Daiten Sakai\*1 and Mitsuo Katano\*2

\*1 *Saga Social Insurance Hospital*, \*2 *Department of Cancer Therapy and Research,  
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

**Summary**

The postoperative effect of Manda on natural killer (NK) cell activity in patients with various types of cancer was studied. The Manda was prepared from more than fifty kinds of materials, such as fruits and vegetables, fermented and matured for more than three years and three months. Manda was orally administered at a dose of 5 g/day after operation to 10 patients (treatment group). In 9 patients who did not receive Manda (control group), NK cell activity on the 30th postoperative day was significantly depressed as compared with that before the operation ( $p < 0.047$ ). In the treatment group, there was no significant difference in NK cell activity before and after operation ( $p = 0.484$ ). These findings indicate that the Manda enzyme may improve NK cell activity in postoperative cancer patients.

**Key words:** Manda, NK cell activity, Cancer patient, Operation

**Address request for reprints to:** Dr. Hiroshi Yamamoto, Saga Social Insurance Hospital, 3-8-1 Hyogominami, Saga 849-0918, Japan

## はじめに

術後に免疫能が一定期間低下することはよく知られている。この術後早期の免疫能低下は、術後の易感染性や、癌患者においては取り残された癌細胞の急速な増殖を許す一因とも考えられ、われわれ外科医にとっては無視することのできない問題である。特に、癌の転移形成にはNK活性の低下がかかりをもっていると予想される。

最近、ヨーグルトやチーズに活性酸素の消去作用や免疫調節機能があることが報告され発酵性食品の免疫能に及ぼす作用が注目されつつある<sup>1, 2)</sup>。万田酵素は黒糖および種実類や柑橘類を主原料として多段階的発酵過程によって製造された発酵性健康食品である<sup>3)</sup>。万田酵素の製造には野菜・果物など50数種もの原料が使用され、3年3か月という長い発酵熟成期間を要する。1984年に健康食品として販売以来、脂質や糖代謝に及ぼす効果などが考えられ、現在では月間約5万本の製品が出荷されている。また、基礎研究においては最近

NK細胞活性増強作用が報告された<sup>4)</sup>。したがって、術後にみられる免疫能（特にNK細胞活性）低下に対する万田酵素経口投与の臨床効果について検討した。

## I. 対象および方法

## 1. 対象

佐賀社会保険病院で外科手術の行われた19症例を対象とした。これら19例を無作為に万田酵素投与群（treatment group：10例）と非投与群（control group：9例）の2群に分けた。

## 2. 万田酵素の投与方法

術後経口投与が可能となった時点で、1日5gの万田酵素を連日経口的に投与した。万田酵素は万田発酵（株）から供与された。万田酵素の原料組成およびその発酵過程の製造法はTable 1およびFig. 1に示した。

## 3. NK活性の測定

治療前、術直後（手術翌日の早朝）および万田酵素投与後1か月目にNK細胞活性を測定した。

Table 1 Materials of Manda

Fruit	akebi, apple, banana, pineapple, persimmon, silvervine, wild vine, etc.	26.1% (weight)
Citrus	orange, Citrus hassaku, navel orange, Chinese citron, true citron, etc.	14.0%
Root crop	burdock, carrot, garlic, lotus root, etc.	5.3%
Grain	rice, brown rice, glutinous rice, wheat, etc.	8.1%
Pulse	soybean, black sesame, white sesame, etc.	5.2%
Marine algae	kombu, laver, etc.	5.3%
Sugar	black sugar, etc.	33.4%
Others	honey, starch, etc.	2.6%

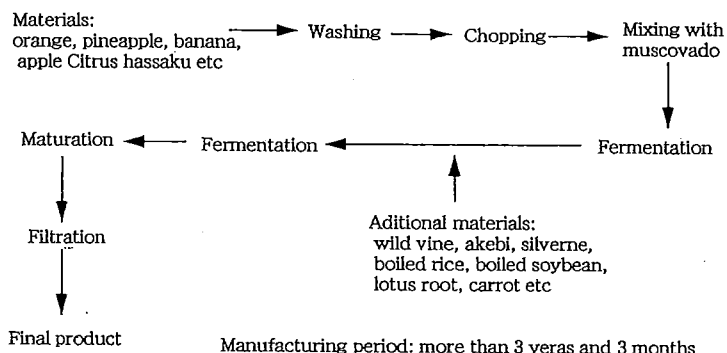


Fig. 1 Preparation of Manda

Table 2 Patient profile

Patient	Age/Sex	Diagnosis	Operation performed
Control group			
T. K.	77/F	Colon Ca.	Hartman's operation
T. S.	66/F	Breast Ca.	Mod. rad. mastectomy
F. K.	52/F	Breast Ca.	Mod. rad. mastectomy
K. F.	47/F	Breast Ca.	Mod. rad. mastectomy
I. K.	68/F	Gastric Ca.	Partial gastrectomy
S. M.	61/M	Gastric Ca.	Total gastrectomy
I. M.	47/F	Gastric Ca.	Partial gastrectomy
I. M.	68/M	Rectal Ca.	Low anterior resection
N. I.	59/F	Breast Ca.	Mod. rad. mastectomy
(mean±SE) 60.56±3.44			
Treatment group			
K. H.	82/F	Rectal Ca.	Colostomy
M. H.	78/F	Gastric Ca.	Partial gastrectomy
O. K.	58/M	Gastric Ca.	Partial gastrectomy
N. A.	64/M	Gastric Ca.	Partial gastrectomy
H. N.	66/F	Breast Ca.	Mod. rad. mastectomy
Y. M.	56/M	Gastric Ca.	Total gastrectomy
Y. M.	65/F	Breast Ca.	Mod. rad. mastectomy
K. M.	81/F	Colon Ca.	Partial colectomy
M. K.	75/M	Hepatic Ca.	Microwave coagulation
H. I.	70/M	Gastric Ca.	Partial gastrectomy
(mean±SE) 69.50±2.92*			

Ca: carcinoma, Mod. rad. mastectomy: Modified radical mastectomy  
\*p=0.063

なお、測定はSRLに依頼した。測定原理は<sup>51</sup>Cr標識K-562細胞の傷害活性によって測定し、正常参考値は18~40%である。

4. 統計処理

統計学的処理はStudent's t-testによって行い、p<0.05を有意差とした。

II. 結果

症例の内訳は treatment group (10例) は男性5例、女性5例で年齢は56~82歳、平均69.5歳であり、control group (9例) は男性2例、女性7例で年齢は47~77歳、平均60.6歳であった。control groupにおいて女性が多いが統計学的には有意差は認められなかった (p=0.220)。年齢の比較では投与群がより高齢であった (p=0.063) (Table 2)。

NK細胞活性の術前値は control group (42.0±

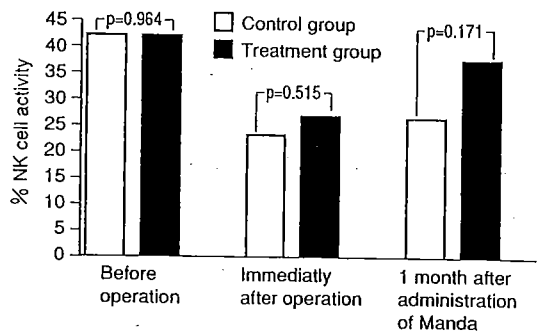


Fig. 2 Comparison of NK cell activity between control group and treatment group

3.89%) と treatment group (42.30±5.19%) との間には差は認められなかった (Fig. 2)。また、術直後のNK細胞活性は control groupは23.22±4.79%, treatment groupは27.0±3.24%であ

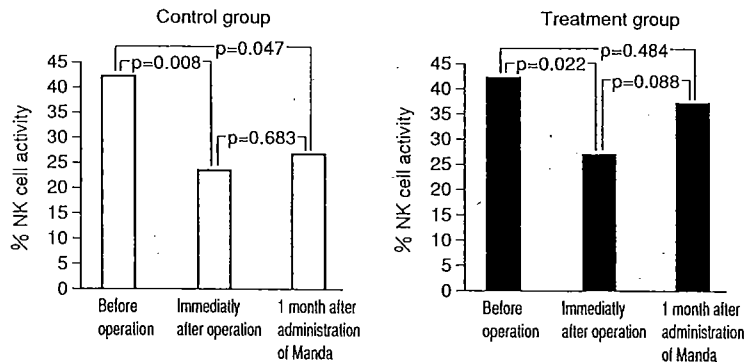


Fig. 3 Effect of Manda on NK cell activity of various types of cancer patients

り、control group でやや低下していたが統計学的には差は認められなかった (Fig. 2)。投与後1か月目の時点においては、control group では  $26.4 \pm 6.07\%$  と術前値に比べ有意に低下していた ( $p=0.047$ ) が、treatment group では  $37.3 \pm 4.7\%$  と術前値のレベルまで回復していた ( $p=0.484$ ) (Fig. 3)。

### III. 考 察

植物性自然発酵食品として市販されている万田酵素に、術後に生じるNK細胞活性の低下を比較的早期に術前値のレベルまで回復させる作用のあることが示唆された。

万田酵素の安全性については、雄ラットに対する急性毒性試験の結果からはLD<sub>50</sub>は20 g/kg以上と報告されている<sup>5)</sup>。また、最近松山西病院で透析を受けている29例の慢性腎不全の患者に1日8gの万田酵素を経口投与し、様々な自覚症状の変化を検討した報告がある<sup>9)</sup>。このトライアルにおいて認められた副作用は胃痛(1例)、下痢(2例)、便秘(2例)であり、消化器系に局限しており、これら消化器症状は万田酵素の投与を中止することにより、直ちに改善されたと報告されている。山口労災病院においては勃起不全を訴える患者20例に対して類似の臨床治験が行われているが、万田酵素の嗜好の問題で2例において投与が中止されているが、消化器症状を含め特記される副作用は認められなかったと報告されている。われわれの19症例においては特に中止すべき症例は認められなかった。今回の検討は症例数が少

なく、基礎疾患も多岐にわたり、このためあえてtreatment caseとcontrol caseの選択において封筒法などといった手法は取られていない。したがって、treatment groupは高齢者( $p=0.063$ )が多いにもかかわらず(Table 2)、手術のストレスの程度を反映していると想像される術直後のNK細胞活性は両群間で有意差がなく( $p=0.515$ )、treatment groupでの手術の負荷がcontrol groupに比して軽度であった可能性も否定できない(Fig. 2)。手術術式からみると、control groupで乳癌症例が多いが、乳癌症例の割合を統計学的に検討するとtreatment groupとの間で差は認めなかった( $p=0.259$ )。これらの点を考慮してもなお、統計処理のデータは万田酵素のもつ術後NK細胞活性低下に対する回復作用を強く示唆している(Fig. 3)。この効果を確認するために、万田酵素術前投与による術後NK細胞活性低下防止効果を検討する臨床治験を計画中である。

前述の万田酵素の原料および製造法からみて、現時点においては、どのような成分が、どのような機序で術後低下したNK細胞活性を回復させたのかはまったく不明である。最近、奥田ら<sup>9)</sup>はサルコーマ180細胞を腹腔内に移植したICRマウスを用いた実験系において、細胞移植5日前から移植後5日目までの11日間計11回万田酵素の分画物(分子量500以下)を経口投与し、生理食塩水を投与したマウスとの間で、サルコーマ180細胞移植後8日目の脾細胞のNK細胞活性をYAC-1細胞を標的として比較検討している。その結果、対照群のNK活性は  $11.81 \pm 4.01\%$  であり、万田

酵素投与群  $16.61 \pm 8.14\%$  との間に統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めたと報告している。さらに、彼らは、万田酵素を限外濾過膜 (分画分子量 3,000) により高分子量分画と低分子量分画に分け、これを用いて、C3H/HeJ マウスの脾リンパ球とともに試験管内において3日間培養し、NK細胞活性に及ぼす効果を検討しているが、いずれの分画においてもNK細胞活性は増強されたが高分子量分画がより作用が強かったと記載している<sup>9)</sup>。*in vitro* の系と *in vivo* の系におけるNK細胞活性増強物質が同一であると仮定すれば、高分子量分画を経口投与した場合は、より強いNK細胞活性の誘導が可能であろうと予想される。あるいは、異なった物質である可能性もあり、高分子分画を用いての *in vivo* の系でのNK細胞活性の検討の結果が待たれる。

おわりに

植物発酵食品として市販されている万田酵素経

口投与により、術後低下したNK細胞活性を改善し得る可能性が示された。

#### 文 献

- 1) Liu, J., Edamatsu, R., Hamada, H. *et al.*: Scavenging effect of Guilingji on free radicals. *Neurosciences* 16: 623-630, 1990.
- 2) 白畑 隆, 長田和浩, 樺山 繁: 食品による免疫調節作用. *医学のあゆみ* 183: 813-818, 1997.
- 3) Matura, Y., Takagaki, M. and Matsuura, S.: Preparation of Manda Enzyme from various vegetable. Satellite symposium of the 2nd International Congress of pathology. 32, 1994.
- 4) Hwang, W.I., Hwang, Y.K., Lee, J.Y. *et al.*: Antitumor and immunopotentiating effects of Manda enzyme. *Nat. Prod. Sci.* 2: 29-36, 1996.
- 5) Okuda, H. and Takara M.: Basic and clinical studies on Manda Enzyme. Satellite symposium of the 2nd International Congress of pathology. 35, 1994.