

悪性腫瘍に対するサプリメント

水上 治 東京衛生病院健康増進部 部長

SUMMARY

悪性腫瘍の予防と治療にさまざまなサプリメントが使われている。栄養補助剤系のサプリメントに関して、RCT (Randomized Controlled Trial) が多数行われているが、エビデンスのあるものが乏しく、ハーブ系のサプリメントでは、症例報告程度で、きちんとした臨床試験がほとんどない。患者へのアドバイスとしては、3大療法をきちんと受けたうえで、進行遅延・再発予防、かつ化学療法や放射線療法の副作用軽減を目指して、臨床データのあるサプリメントの補助療法としての使用を勧める。

はじめに

日米のいくつかの調査によると、悪性腫瘍患者の半分から7~8割がサプリメントを併用している。主治医に内緒で飲んでいる人が多い。アガリクスでがんが消えるといったバイブル本の

時代はすでに終焉した。これからはエビデンス重視の時代である。医師として、サプリメントの長所・欠点をできるだけ冷静に把握し、患者に的確にアドバイスすることが求められている。

I

サプリメントの質・副作用

サプリメントは栄養補助剤系とハーブ系に分けられる。

1 栄養補助剤系サプリメント

栄養補助剤系サプリメントの質は、原料や製造法により幾分異なるが、体内での代謝には大きな違いはない。

2 ハーブ系サプリメント

ハーブ系サプリメントの大半は、茸、米や海

草など人類が何世紀にもわたって食し、その安全性が確認されている食品が原料であり、抗がん剤の毒性に比べれば、数桁違うレベルではあるが、サプリメントの形態を取る以上、基本的には動物と人間による安全性試験が必要である。原料の栽培法・抽出法・濃度などによって、製品に大きな差があり、濃縮されているため、高濃度の有害重金属を含むかもしれない。製品のQC (quality control) の情報がほとんどないのが現状であり、安全性に関する基準がサブリメ

ントに関しても必要である。

副作用については、食品であるから、アレルギーは起こりうる。摂取後湿疹・下痢・吐き気などの症状が起こることがあり、摂取を直ちに中止すべきである。かつてアガリクス摂取による肝障害、あるいは死亡の疑いが報道されたが、果たしてアガリクスそのものの障害なのか、併

用した抗がん剤のためか、不明である。乾燥不十分な茸製品によく生えているカビ毒による可能性もある。実際のがん患者1,500名ほどにサプリメントの処方をしてきた筆者の経験では、副作用発現率は1%以下、大半は吐き気、下痢などの消化器系の副作用であり、重篤なものは皆無である。

II

サプリメントの評価

評価については、*in vitro*から*in vivo*、臨床データも、症例報告からCohort Study、最終的にはRCT (Randomized Controlled Trial) から

RCTのMeta-Analysisに至るまでさまざまなレベルがある。医師としては臨床データなしにはサプリメントを評価できない。

III

サプリメントによる悪性腫瘍の予防

1 栄養補助剤系サプリメントによる予防

野菜などさまざまな食品の悪性腫瘍予防効果(1次予防)は明確に証明されているので、栄養補助剤系サプリメントの同じ効果が期待されている。さまざまな研究があり、RCTも多いが、意外なのは、現時点でサプリメントの悪性腫瘍予防効果についてまだはっきりとした結論が出ていないことである。周知のように、悪性腫瘍という病気は、その細胞が発生してから臨床的に発見されるまで長い年月がかかっており、サプリメントによる予防に関しても、長期間の追跡が必要であり、簡単に結論が出しにくいことが研究を妨げている。

a. β カロテンのRCT

注目すべきなのは、喫煙者やアスベスト暴露者のような肺癌の高リスク者は、 β カロテンやほかのビタミン併用によって、肺癌のリスクが20%、30%増加した^{1,2)}。男性の医師や女性の医

療専門家のような低リスク群でも、 β カロテン・サプリメントは、肺癌やほかのがんの予防、あるいは死亡率低下に寄与していなかった³⁾。中国での2研究を紹介する。最初の研究では、15mgの β カロテン、セレンとビタミンEのサプリメントで、胃癌のリスクがほぼ有意差の20%減であった⁴⁾。次の研究では、食道のdysplasia患者の場合、15mgの β カロテンと高容量のビタミン・ミネラル剤では、全がん・食道癌・胃癌の発生率と死亡率とも、プラセボとの有意差は見られなかった⁵⁾。

b. セレンのRCT

米国の土壤中のセレン濃度の低い地域に住むメラノーマを除く皮膚癌患者に、セレンのサプリメントで再発が防げるか試験された⁶⁾。プラセボ群と比べサプリメント群は全がんの発生率が25%減少し、全がんの死亡率が40%減少した。逆にある種のがんを増やすという研究もあり、現在ビタミンEを加えた大規模のRCTが前立腺癌を予防できるか進行中である⁷⁾。

c. 総合ビタミン剤

RCTが1件あるが、上部消化管のがんとは有意な関係は認められなかった⁸⁾。2件の追跡研究では、総合ビタミン剤と乳癌の発生率・死亡率に関し有意な関係は認められなかった^{8,9)}。ある研究では有意にあるがんを減少させるが、別の研究ではあるがんを増やすという風に結果がまちまちであった。

d. ビタミンC

唯一のRCTでは、ビタミンCは上部消化管のがんとは有意な関係は認められなかった⁸⁾。さまざまな追跡では、50%の咽頭癌の減少¹⁰⁾、口腔癌と咽頭癌の30%減少¹¹⁾などが見られた。ある研究では、男性の肺癌で統計学的に有意な60%の減少が見られたが、女性では有意でない40%の増加が見られた¹²⁾。

e. ビタミンE

Eで喫煙者の肺癌が防げるか調べたRCTでは、有意差はなかったが、期待していなかった前立腺癌のリスクを30%減らすという結果を得た¹⁾。あるRCTでは、胃癌に関しほぼ有意の20%減少であった⁴⁾。全がんのリスクを調べたものでは、Eでは有意でない20%のリスク減少が認められた^{4,13)}。

f. カルシウム

2件の研究で、有意の大腸癌リスク減少が認められた^{14,15)}が、無関係とする研究もある¹⁶⁾。

g. 現時点でのアドバイス

①喫煙者や肺癌のハイリスクの人は、βカロ

テン・サプリメントを摂るべきではない。健康体の人もβカロテン・サプリメント摂取で何の益もない。

②セレンの効果ははっきりしていない。摂るなら毎日200μgを超えないように。

③総合ビタミン剤やミネラル剤は害はないようだし、効果があるかもしれない。

④ビタミンCのサプリメントはある種のがんのリスクを弱めるかもしれない。毎日1gなら安全と考えられる。

⑤ビタミンEサプリメントは前立腺癌のリスクを下げるかもしれない。毎日200~800mgなら重篤な副作用はない。

⑥カルシウムのサプリメントが大腸癌のリスクを下げるかもしれない。

⑦ほかのビタミン・ミネラルのサプリメントについては、がんリスクとの関連を示唆する論文はほとんどない。

⑧ビタミンA・Dについては、ことに妊娠の可能性のある婦人については高容量を勧めない。

⑨鉄ががんのリスクを上げる可能性があるの

で、がん予防の観点では、鉄の高容量を勧めない。以上、限定された栄養素のみを多量に摂取することで、多数の栄養素を含む食物摂取とは違った効果が出ることを知る必要がある。

2 ハーブ系サプリメントによる予防

期待されているが、きちんとした論文はない。

IV

サプリメントによる治療

1 栄養補助剤系サプリメント

a. ビタミンA

急性前骨髄球性白血病には、all-trans-レチノイン酸（活性型ビタミンA）が寛解をもたらす

ために使われている。普通のビタミンAについては、がんの進行を止める効果は証明されていない。ビタミンAが非小細胞肺癌の術後再発、生存率改善に効果があることは、RCTで否定された¹⁷⁾。

b. ビタミンC

一時ビタミンCの大量が延命をもたらすと一部で主張されていたが、2つのRCTで、効果が否定されている^{18, 19)}。多量のビタミンCには抗凝固作用があるので、出血のしやすくなるがん患者には使わない方がいい。

c. ビタミンE

ビタミンEが前臨床期の前立腺癌が臨床期に移行するのを予防する可能性が示唆されている²⁰⁾。多量の使用で血小板の機能を低下させる可能性がある。

d. 現時点でのアドバイス

栄養補助剤系サプリメントに関して、エビデンス上は前立腺癌へのビタミンEの使用しか推薦できない。

e. 大豆サプリメント

大豆は日本人が長年多量に摂取してきた食品であり、そのなかの大豆イソフラボンがさまざまな悪性腫瘍の罹患を防いできたといわれている。しかし、大豆イソフラボンのなかのダイゼインやゲニステインが、エストロゲンに似た化学構造をしており、エストロゲン様作用を持つ。男性ホルモンによって増殖する前立腺癌には治療的効果が期待されるが²¹⁾、エストロゲン依存性乳癌には、がん増殖の危険性が指摘されている²²⁾。はっきりとした臨床試験はないが、現時点ではエストロゲン受容体陽性の乳癌患者、タモキシフェンを使用している患者、子宮体癌患者には、大豆イソフラボン・サプリメントを勧めない方がよいと考えられる。

2 ハーブ系サプリメント

進行悪性腫瘍治療に関して西洋医学は決め手を持たない。化学療法の効果も限定されたものである。そこでとくにハーブ系のサプリメントに希望を託す人が多い。確かに、多くの細胞・

動物実験レベルでは、多数のサプリメントは、抗酸化作用・免疫賦活作用・がん細胞に対する殺傷作用・アポトーシス誘導作用・腫瘍血管新生阻害作用など多様な効果を持つ可能性が判明しており、ほとんど無数の論文が出ている。しかしながら、人間の悪性腫瘍に有効であるかどうかは、臨床試験を経ないと判断できないことはいまでもない。残念ながら、医薬品並みの治験データが皆無とっていい現状は問題である。大半の医師が悪性腫瘍のサプリメント使用に対して懐疑的であるのは当然である。

サプリメントの臨床データを出しにくい理由として、3大療法との併用のため、あるいはサプリメントも複数使っているため、サプリメント単独の効果が不明である、進行がん患者に二重盲険法を施行することの倫理的問題などがあげられる。

この分野では論文自体が少なく、いくらかでもエビデンス・レベルの高いものを選んでみた。

a. マイタケ

食用に使われているマイタケのエキスのうち、有効な免疫賦活成分として分離されたのがD-フラクシオン（株式会社サン・メディカ）である。25～65歳、ステージⅢ～Ⅳの165名のがん患者にD-フラクシオンが与えられた²³⁾。毎日30～100mgのD-フラクシオンと4～6gのマイタケの錠剤が2～3回に分けられて与えられるか、これらと化学療法が与えられた。大半の患者は、腫瘍の縮小か不変、腫瘍マーカーの減少、TNF分類で改善か不変等の基準で改善が見られた。図1に示すように、D-フラクシオンは化学療法を強化する働きがある可能性が示唆された。

b. メシマコブ

メシマコブ（メシマ、エル・エスメディカル株式会社）は茸の一種で、韓国では日本のクレマチン同様、医薬品として認められているため、多数の臨床研究が行われている。

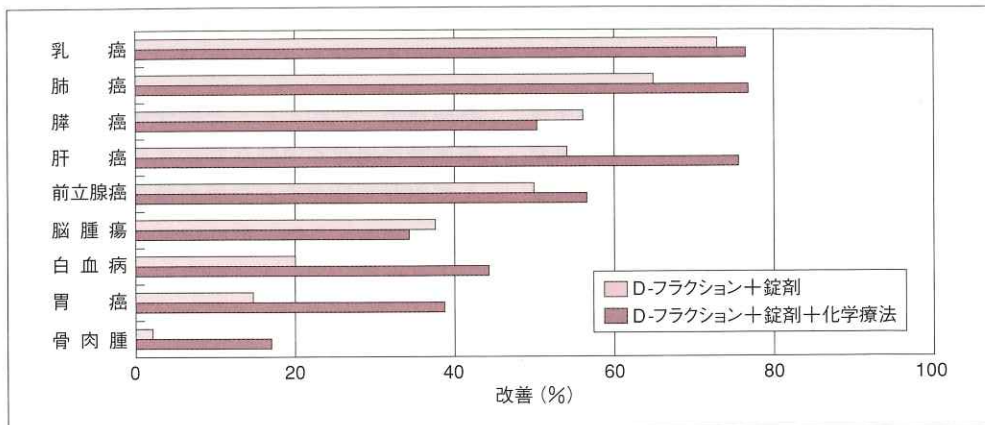


図1 D-フラクシオンのがん患者に対する効果

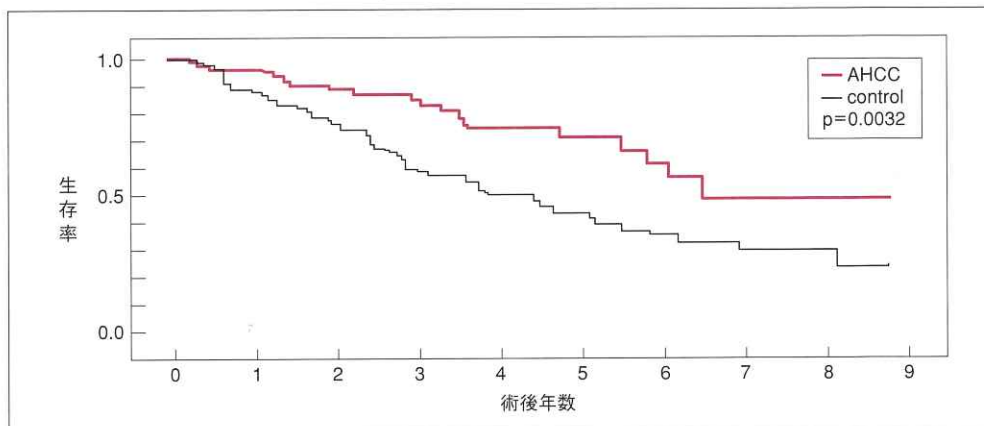


図2 AHCC群と対照群の生存グラフ

延世大学癌センターに入院した胃癌根治手術後の患者67名がランダムに2群に分けられた²⁴⁾。1群30名は5-FU, Adriamycinとともに、メシマコブEX6カプセル(1カプセル550mg)/日(3回分服)が与えられた。2群37名は同じ化学療法のみであった。その結果、Natural Killer Cell Activity (NK活性) はメシマコブ群が2ヵ月後25.8%から28.9%と上昇し、さらに4ヵ月後は43.4%となり ($p < 0.05$)、ADDC (Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity) は2ヵ月後に37%から42.1%へ増強され ($p = 0.000$)、CD4+/CD8+は4ヵ月後1.3から1.5へ上昇 ($p > 0.05$) したが、対照群には有意な変化はなかつ

た。メシマコブ群は2年後の無病生存率が高かった (77% vs 58%, $p < 0.05$)。メシマコブ服用者には何ら明らかな副作用は見られなかった。

c. AHCC

AHCC (Active Hexose Correlated Compound) (株式会社アミノアップ化学) とは、7種類の担子菌類の菌糸体培養物であり、基礎と臨床の学術書が出版されている²⁵⁾。関西医大にて肝細胞癌で手術を受けた患者269名の内113名が毎日3g (2回分服) のAHCCを服用し、9年追跡された²⁶⁾。

AHCC群は3名が軽い吐き気で服用を中止している。AHCC群は有意に無再発期間が長く、延命していた(図2)。AHCC群の再発は39名

(34.5%)、対照群は72名(66.1%)で、有意差があった。死亡者も前者は23名(20.4%)、後者は51名(46.8%)で有意差であった。これはRCTでなく、Cohort Studyである。

d. アガリクス

有名な割に、1例報告はあるが、Cohort Studyさえもない。

e. 鮫軟骨エキス

米国で80年代に鮫軟骨に腫瘍血管新生阻害作用があることがわかり、サプリメントとして広まった。しかしながら米国の臨床試験でははっきりとした効果が証明されなかった。軟骨のままだと毎日100g服用する必要がある、生臭い臭いが嫌われ、消化器の副作用も見られる。そこで血管新生阻害成分を液体化した鮫軟骨エキス

がカナダで作られ、日本でもサプリメントとして使用されている(Car T Cell, 株式会社サンテ・クレール)。米国とカナダでRCTが行われ、腎癌で延命効果が明らかになっている(Phase III)²⁷⁾。服用量は毎日60mLから240mL(2分服が基本)であり、多量に飲んでいる人の方がより延命する傾向があった。副作用は消化器障害が主で、ほとんど軽微なものであった。2002年には、米国FDA(Food and Drug Administration)で腎癌に対するOrphan drug(特定疾患用製剤)として認可された。現在非小細胞肺癌に対するPhase III(国立癌研究所と国立補完代替医療研究所の資金による)がMD Anderson Cancer Centerで進められ、結果が期待されている。

f. バイオブラン

バイオブラン(レンチンプラス1000, 大和薬品株式会社)とは、米ぬかエキスを複数の炭水化物分解酵素で部分的に加水分解したものである。恒川は3大療法を終えた16名の進行癌患者にバイオブランを毎日3g(毎食後分服)服用してもらい、6ヵ月間経過を観察した²⁸⁾。副作用は報告されなかった。NK活性の変化を図3に示す。正常域の患者が摂取6ヵ月後に11名(69%)と増加した。腫瘍マーカーが減少した患者は10名(63%)であった。エビデンス・レベルは高くないが、こういうデータの蓄積も必要と考える。

g. イノセル

イノセル(日本アプリコット株式会社)は米ぬか由来のフィチン酸で、世界的に研究使用されている。Druzijanicは、22名の大腸直腸癌手術後、化学療法にイノセル+イノシトールを併用し、副作用(白血球・血小板減少, 吐き気, 嘔吐, 下痢, 脱毛)が劇的に減少し、化学療法を中止した例はなく、よいQOLが維持できたと報告している²⁹⁾。今後の悪性腫瘍治療には、QOLが非常に大切である。

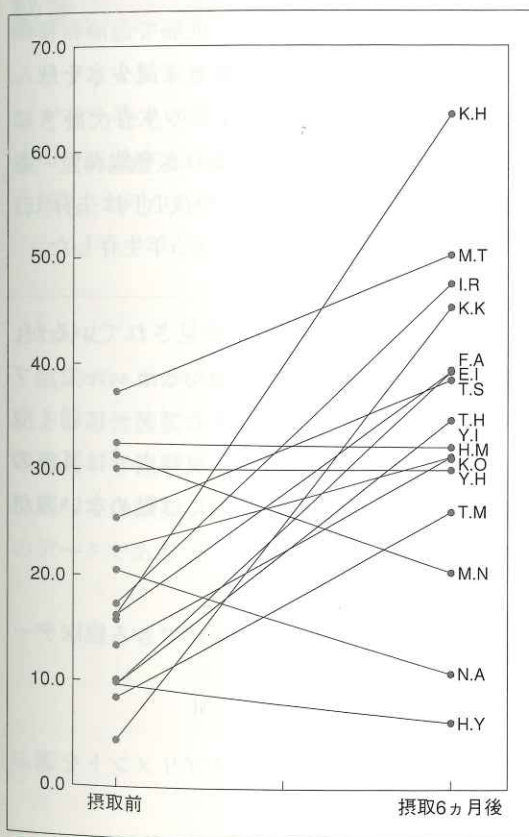


図3 バイオブラン服用者のNK活性の変動

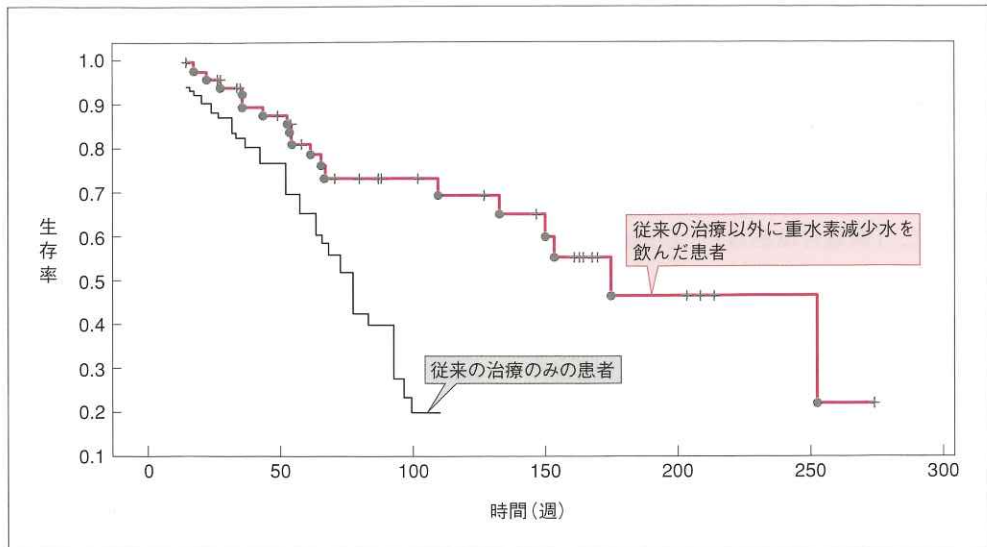


図4 遠隔転移後乳癌患者の生存グラフ

h. 重水素減少水

重水素 (D) とは、水素の同位元素であり、原子核には水素同様1個の陽子とともに、余分に中性子1個を持っている。重水とは、 H_2O ではなく D_2O であり、天然の水のなかに150ppm含まれている。ハンガリーでは工業的に125～25ppmの重水を含む水（重水素減少水、株式会社スーパーライトウォーター）を作ることができる。この水を生物に飲ませると害はなく、むしろがん細胞が減少することが見いだされた。この国で重水素減少水による二重盲検法によるPhase IIの臨床試験が行われた³⁰⁾。19人の前立腺癌患者は毎日90ppmの重水素減少水を約1,000mL飲み（3～5回に分けて分服）、16人の同じ病気の対照群は150ppmの天然水を飲んだ。患者は毎月同じ医師により経直腸超音波検査によって前立腺癌の体積の測定を受けた。2年後の治療群における体積の減少は有意であったが、対照群には変化がなかった。前立腺腫瘍の体積が減少した人の人数は有意に多かった。治療群において、有意多数の患者が症状の肯定的変化

を報告し、生存率が有意に高かった。

次の研究も二重盲検法で、乳癌で遠隔転移後に従来の治療を受けながら重水素減少水を飲んだ人と飲まない人とで、5年後の生存データに有意の差があった（図4）。この水を飲んでいる進行乳癌患者は、85%がその後1年は生存し、56%が3年、47%が4年、25%が5年生存した。

i. プロボリス

さまざまな抗がん物質が発見されているが、臨床試験は見られない。*in vitro*と*in vivo*で、プロボリスがエストロゲン・リセプターに弱く取り付くという研究があり³¹⁾、現時点では乳癌のエストロゲン受容体陽性の人には勧めない方が安全であろう。

j. ほかのサプリメント

筆者が調べた限りでは、信頼できる臨床データがほとんどない。

k. 現時点でのアドバイス

臨床データを持っているサプリメントを選ぶよう患者に指導する。

V

化学療法・放射線療法とサプリメントの併用

化学療法・放射線療法の主作用の中心は抗酸化作用であるから、理論的にビタミン剤などの抗酸化サプリメントの併用はこれらの抗がん作用を減弱させるのではないかとの懸念が持たれている。動物実験では、これらの主作用を増強させる、あるいは減弱させる両方の結果が得られている。ほとんどのRCTでは、抗酸化サプリメント併用で、通常の治療法の効果に有意差を認めていない³²⁾。あるRCTでは放射線療法の効果が強まり³³⁾、1件のRCTでは抗酸化物質（ビタミンB6）によって化学療法剤の効果が阻害されることが示唆された³⁴⁾。わが国では化学療法

や放射線療法時には、抗酸化サプリメントを併用しないように患者に指示する医師が多い。

しかしながら、筆者の今までの臨床経験から、抗酸化サプリメントの併用を勧めており、ほとんどの症例において主作用を増強し（主治医がこんなに効いたことは今まで経験がないと患者にいうことがしばしばである）、副作用を減弱させた（サプリメント使用後副作用が減ったと実感する人がほとんどである）。併用によるマイナスの臨床経験は全くない。

ハーブ系のサプリメント併用についても同じ傾向を見ている。今後RCTを期待したい。

VI

悪性腫瘍に対するサプリメントの位置づけ

サプリメントは単独で腫瘍を消去してしまうほど強力なものではないので、手術・化学療法・放射線療法の施行後、あるいは後2者なら施行中も、サプリメントを併用するという補助的

な機能が本来の役割であると考えている。これらの併用が、3大療法の効果をより強め、再発防止・延命・QOLの改善に役立つという臨床報告が出ていて、筆者の臨床経験とも一致する。

おわりに

臨床データが乏しく、臨床医として安心して使える悪性腫瘍向きサプリメントが少ない。とりあえず今回取り上げたハーブ系サプリメントに関しては、医薬品とは比較にならないレベルのデータであるが、使用の目安にはなろう。

提案として、サプリメントメーカー・販売会社は、ぜひとも高いレベルの悪性腫瘍の臨床データを出すよう努力してほしい。それが、われわれ臨床医のサプリメント選択に必須であり、患者にも同様に役立つはずだからである。

(参考文献)

- 1) The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group : The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Eng J Med*, 330 : 1029-1035, 1994.
- 2) Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al : Effects of vitamin E and beta-carotene on lung cancer and cardiovascular disease. *N Eng J Med*, 334 : 1150-1155, 1996.
- 3) Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al : Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Eng J Med*, 334 : 1145-1149, 1996.
- 4) Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al : Nutrition intervention trials in Linxian, China : supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*, 85 : 1483-1492, 1993.
- 5) Li J, Taylor PR, Li B, et al : Nutrition intervention trials in Linxian, China : multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst*, 85 : 1492-1498, 1993.
- 6) Clark LC, Combs GF, Thurnbull BW, et al : Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA*, 276 : 1957-1963, 1996.
- 7) Klein EA, Thompson IA, Lippman SM, et al : The next prostate cancer prevention trial. *J Urol*, 166 : 1311-1315, 2001.
- 8) Hunter DF, Manson JE, Colditz GA, et al : A prospective study of the intake of vitamins C, E and A, and the risk of breast cancer. *N Eng J Med*, 329 : 234-240, 1993.
- 9) Zhang S, Hunter DJ, Forman M : Dietary carotenoids and vitamins A, C and E, and risk of breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 91 : 547-556, 1999.
- 10) Rossing MA, Vaughan TL, McKnight B : Diet and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*, 44 : 593-597, 1989.
- 11) Gridley G, McLaughlin JK, Block G, et al : Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol*, 135 : 1083-1092, 1992.
- 12) Le Marchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, et al : Vegetable consumption and lung cancer risk : a population-based case-control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst*, 81 : 1158-1164, 1989.
- 13) Shibata A, Paganini-Hill A, Ross PK, et al : Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly : a prospective study. *Br J Cancer*, 66 : 673-679, 1992.
- 14) Kampman EM, Goldbohm RA, van den Brandt PA, et al : Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Res*, 54 : 3186-3190, 1994.
- 15) McCullough ML, Robertson AS, Rodriguez C, et al : Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control*, 14 : 1-12, 2003.
- 16) Marcus PM, Newcomb PA : The association of calcium and vitamin D, and colon and rectal cancer in Wisconsin women. *Int J Epidemiol*, 27 : 788-793, 1998.
- 17) Pastorino U, Infante M, Maioli M, Chiesa G, et al : Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol*, 11 : 1216-1222, 1993.
- 18) Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al : Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit with advanced cancer. A controlled trial. *N Eng J Med*, 301 : 687-690, 1979.
- 19) Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al : High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Eng J Med*, 312 : 137-141, 1985.
- 20) Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al : Lack of effect of long-term supplementation with α -tocopherol and β -carotene : incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, 90 : 440-446, 1998.
- 21) Hussain M, Banerjee M, Sarkar FH, et al : Soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer*, 47 : 111-117, 2003.
- 22) Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, et al : Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 : 4017-4024, 1999.
- 23) Nanba H : Maitake D-fraction : healing and preventive potential for cancer. *J Orthomolec Med*, 12 : 43-49, 1997.
- 24) Cho SH, Kim JH, Kong SJ, et al : The effects of Mesima-EX, the immunomodulator in radically resected gastric cancer. *J Korean Int Med Assoc*, 29 : 800-806, 1997.
- 25) 細川眞澄男 (監) : AHCC (担子菌培養抽出物) の基礎と臨床. ライスサイエンス. 東京, 2003.
- 26) Matsui Y, Uhara J, Satoi S, et al : Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods : a prospective cohort study. *J Hepatol*, 37 : 147-150, 2002.
- 27) Bukowski RM : AE-941, a multifunctional antiangiogenic compound : trials in renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 12 : 1403-1411, 2003.
- 28) 恒川 洋 : 標準治療終了後の癌患者に対する機能性食品の長期摂取の影響. 薬理と臨床, 14 : 295-302, 2004.
- 29) Druzijanic N, Juricic J, Perko Z, et al : IP-6+Inositol as adjuvant to chemotherapy of colon cancer : our clinical experience. *Anticancer Res*, 24 : 3474-3475, 2004.
- 30) Somlyai G : Let's defeat cancer! The biological effect of deuterium depletion. *Akademiai Klado, Budapest*, 98-115, 2001.
- 31) Song Y, Jin C, Jung KJ, et al : Estrogenic effects of ethanol and ether extracts of propolis. *J Ethnopharmacol*, 82 : 89-95, 2002.
- 32) Smyth JF, Bowman A, Perren T, et al : Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin : results of a double blind, randomized trial. *Ann Oncol*, 8 : 569-573, 1997.
- 33) Lissoni P, Meregalli S, Nasetto L, et al : Increased survival time in brain glioblastoma by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology*, 53 : 43-46, 1996.
- 34) Wiernik PH, Yeap B, Vogl SE, et al : Hexamethylmelamine and low or moderate dose cisplatin with or without pyridoxine for treatment of advanced ovarian carcinoma : a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Invest*, 10 : 1-9, 1992.