



Clinical Safety Test of the Long Term Intake of *Tabebuia Avellanadae* (Taheebo) in Cancer Patients

Nobutaka SUZUKI

Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical R&D, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

Researchers : Nobutaka SUZUKI¹, Takanari ARAI², Kazuo UEBABA³, Masuo NAKAI⁴, Riho SUZUKI¹, Yuko TAKIMOTO¹

¹ Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical R&D, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

² Endowed Center for the Advancement of Pregnancy, Perinatal and Infant Care, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

³ Institute of Eastern Medicine, Teikyo Heisei University

⁴ Houju Memorial Hospital

Revised with the consent of the researchers, this content is an edited version of that published in the scientific journal "Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine, Vol.8, No.2" (2011, Japan)

[ABSTRACT] 60 cancer patients between the ages of 20 and 80 who had completed a main treatment were randomly administered *Tabebuia Avellanadae* (Taheebo) extract 2.0 g/day (usual dosage), 4.0 g/day (2 times dosage), or 6.0 g/day (3 times dosage) for 6 months. A blood biochemical exam, urinalysis, adverse effects, several immunological parameters, urine 8-OHdG and QOL survey were evaluated. Five patients dropped out, but there was no direct cause and effect between the extract and dropout. Although several items of the blood biochemical exam revealed slight variation within the normal limits, distinct abnormalities were not detected. Furthermore, side effects like allergic symptoms were not found. Immune parameters and urine 8-OHdG did not change significantly. CRP, which is a sensitive marker of inflammation, was significantly improved, and this may suggest the possibility of this extract helping to prevent hardening of blood vessels due to arteriosclerosis. In Japan, long-term food safety tests have rarely been conducted, therefore we recommend that more of these exams be carried out.

[Key words] cancer, *Tabebuia Avellanadae*, Taheebo, safety, clinical trial

1. Introduction

The frequency with which complementary and alternative medicines have been used in industrially advanced nations of the West has increased sharply in recent years. In a survey of cancer patients alone, it was learned that somewhere between 40 and 60% of cancer patients are using some kind of complementary and alternative medicine, albeit there is some difference in the frequency of use depending on the type of cancer.

In Japan, a growing interest in personal health management amongst people, a growing awareness amongst patients to make their own decisions on what kind of medical treatment they should receive, and easier access to health and medical information due to the spread of the Internet have been cited as reasons for the rapid increase in users of complementary and alternative medicines at medical institutions.

Under this backdrop, a research team was organized with a grant-in-aid for cancer research from the Ministry of Health, Labour and Welfare to conduct a nationwide survey on the use of complementary and alternative medicine in Japan¹. As a result, it was learned that 44.6% (1382 out of 3100 cases) of the surveyed cancer patients were using one or more kinds

of complementary and alternative medicines. Moreover, it was learned that a very high 96.2% (response rate) of what they were using were health foods and supplements. A few of the more widely used health foods and supplements were agaricus (60.6%), propolis (28.85%), AHCC (7.4%), herbal medicine (7.1%), chitin and chitosan (7.1%), and shark cartilage (6.7%). As the objectives for use, many persons raised the direct therapeutic effects on cancer, such as to inhibit its progression and prolong life. In any case, very few clinical studies of persons who use health foods and supplements have been conducted in Japan, so accurate information on their effectiveness is lacking.

On the other hand, health damage, presumably caused by health foods and supplements and their interactions with drugs, have been reported, making the assurance of safety an important issue. Accordingly, the Ministry of Health, Labour and Welfare is taking comprehensive measures to ensure safety by seeking the opinions of the Food Safety Commission with regards to safety evaluations of food products containing agaricus mushrooms, which were found to be widely used in the survey of this research team, announcing those findings and studying the establishment of new standards on

health food and supplement ingredients and the introduction of approval marks. They also announced a database of “information on the safety and effectiveness of health foods” at the website (<http://hfnet.nih.gov/>) of the National Institute of Health and Nutrition.

Nevertheless, so-called “health foods” fall within the category of food, so the current practice is for the individual businesses themselves to test and verify the safety of their products. Moreover, as the safety of final products depends greatly on product quality in terms of the ingredients used and the method of manufacture, it is justifiably necessary to test and assure the safety of final health food and supplement products.

The *Tabebuia Avellanedae* used in this clinical study is a medicinal plant that grows wild in the Amazon River Basin of South America. Commonly known as “Taheebo,” it has been used as a folk remedy by the indigenous peoples of the Amazon River Basin for over 1500 years. It contains “NQ801”, a type of naphthoquinone or quinone-based plant pigment of known anticancer effect, and a variety of antitumor effects seen in vitro and in vivo (animal) testing have been reported²⁻⁴.

Safety tests have already been carried out on TAHEEBO NFD ESSENSE, a final product from the *Tabebuia Avellanedae* used in this clinical study, in order to identify acute toxicity, mutagenicity, chromosomal aberration, eye irritation, primary skin irritation, phototoxicity and photoallergenicity. No adverse events have been observed in safety tests during or after continuous intake for twelve weeks by healthy subjects.

While it was learned from the grant-in-aid survey by the Ministry of Health, Labour and Welfare research team that many cancer patients eat health foods and take supplements not only during treatment but also for a long period of time thereafter, there have been no reported results of clinical studies into the safety of the long-term intake of *Tabebuia Avellanedae*. Therefore, we investigated the safety of the long-term intake of TAHEEBO NFD ESSENSE with patients during follow-up after completing their normal treatment for malignant tumors.

These studies also investigated the possibility of nausea, vomiting, dizziness and diarrhea from an excessive intake of *Tabebuia Avellanedae*, which appears in the “information on the safety and effectiveness of health foods” online database of the National Institute of Health and Nutrition. It was also decided to look at the rare but cited possibility of a bleeding tendency.

2. Materials and Methods

2.1 Study Design: Open Randomized Controlled Trial

Test Facility: Hoju Memorial Hospital

Trial Period: September 2007 to February 2011

2.2 Targeted Number of Cases and Patients

In light of the facts that there were no standard deviations to reference in determining the sample size for this exploratory trial and that safety tests of foods for specified health uses are conducted on groups of about 10 subjects each, we set 3 intake groups of 20 cases each (10 men and 10 women) for a total of 60 cases (30 men and 30 women). Since the primary endpoint of the trial was safety, it was calculated that one group of 20 cases would be necessary in order to detect from the dosage group, with a probability of 95% or higher, one case that displayed an incidence rate of clinically significant side-effects of more than 14%, and that 60 cases would be necessary in order to detect, with a probability of 95% or higher, one case amongst all subjects in which the incidence rate of clinically significant side-effects from *Tabebuia Avellanedae* is above 5%.

Target patients were persons who met the following eligibility criteria.

- 1) Patients who were histologically confirmed to have a malignant tumor
- 2) Patients who were informed of the disease named in 1)
- 3) Patients who had not undergone surgery, chemotherapy, radiation, hormonal therapy or BRM (Biological Response Modifier) therapy in the four weeks prior to *Tabebuia Avellanedae* intake
- 4) Patients who had not eaten functional foods in the two weeks prior to *Tabebuia Avellanedae* intake
Agaricus, tumeric, shark cartilage, propolis, fomes, coenzyme Q10, aojiru, chlorella, fomes yucateensis, fucoidan, Royal Jelly, DHA, aloe, saw palmetto, bracket fungus, selenium, β -carotene, isoflavone, garlic, black vinegar, ginkgo leaf extract, lactobacillus preparation, etc.
- 5) Patients who show no pathological changes in imaging exams and result negative for biological tumor marker
- 6) Patients aged from 20 to less than 80
- 7) Patients who agreed in writing to the study
- 8) Cases that maintain all of the major organ functions below
 - Hemoglobin: ≥ 10.0 g/dl
 - Serum AST and ALT: Less than 2.5 times the hospital standard
 - Leukocyte count: $\geq 4,000/\text{mm}^3$ and $\leq 12,000/\text{mm}^3$
 - Total serum bilirubin : ≤ 1.5 mg/dl
 - Platelet count: $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - Serum creatinine: ≤ 2.0 mg/dl
- 9) Patients with mental disorders and cases that the attending physician judged unsuited for study were excluded.

2.3 Trial Food

TAHEEBO NFD ESSENSE (Sold by Taheebo Japan Co., Ltd.): One package (2.0 g) contains the equivalent of 5 g of finely grown Avellanadae bark. This product has been on the market for over 10 years, and there are no reports of this product being considered as a cause of serious health damage.

2.4 Intake Group

1) Dosage by Number of Cases

- ① TAHEEBO NFD ESSENSE 2.0 g (1 package)/day intake group:20 subjects (10 men and 10 women)
- ② TAHEEBO NFD ESSENSE 4.0 g (2 package)/day intake group:20 subjects (10 men and 10 women)
- ③ TAHEEBO NFD ESSENSE 6.0 g (3 package)/day intake group:20 subjects (10 men and 10 women)

2) Period of Trial

7 months = Tabebuia Avellanadae Intake Period (6months) + Follow-up Observation Period (1 month)

3) Usage, Dosage and Intake Method

- ① TAHEEBO NFD ESSENSE 2.0 g/day intake group: 1 package (morning or evening) was dissolved in hot water and drunk everyday from the first day of the trial.
- ② TAHEEBO NFD ESSENSE 4.0 g/day intake group: 2 packages (morning and evening) were dissolved in hot water and consumed everyday from the first day of the trial.
- ③ TAHEEBO NFD ESSENSE 6.0 g/day intakegroup: 3 packages(morning, afternoon and evening) were dissolved in hot water and consumed everyday from the first day of the trial.

2.5 Primary Endpoint

• Incidence of Adverse Events

<Blood/Urine Test Parameters> Blood was sampled a total of 5 times: before intake, 2nd month, 4th month, 6th month, and 1 month after ending intake.

Peripheral Blood Smear: Red blood cell count, hemoglobin, leukocyte count, platelet count
Biochemical Blood Test: Na, K, Cl, BUN, Crn, AST, ALT, TP, Alb,T-Bil, ALP, γ -GTP, T-cho, CRP

Urinalysis: pH, protein, occult blood

Adverse Events: The number of cases of side-effect manifestation and the manifestation frequency were investigated by grade given in the JCOG Japanese translation of the NCI's (National Cancer Institute) CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for AdverseEvents version 3.0).

2.6 Secondary Endpoints

- 1) Immunology test parameters (Th1/Th2, NK activity, Granzyme B, IL-2, IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-12p40, IL-8, MCP-1 and G-CSF) were measured, compared and analyzed a total of 5 times: before intake, 2nd month, 4th month, 6th month, and 1 month after ending intake. Th1/Th2 and NK activity were measured by SRL, Inc., while Granzyme B, IL-2, IFN- γ , IL-10, IL-12p40, IL-8, MCP-1 and G-CSF were measured by the lab directed by Dr. Katsuhiko Suzuki of the Faculty of Human Sciences at Waseda University.
- 2) QOL surveys were conducted using the standard version of SF-8TM a total of 5 times: before intake, 2nd month, 4th month, 6th month, and 1 month after ending intake.
- 3) Urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) The value prior to intake was compared against the value in the 2nd month of intake, and analyzed. Measurements were performed by SRL, Inc.
- 4) Intake Compliance

2.7 Ethics Review

The ethics of the trial were reviewed and approved by the Ethics Review Board of the Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine, and the Ethics Review Board at Hoju Memorial Hospital.

2.8 Statistical Analysis

Continuous data, including QOL, was analyzed by t-test to identify the overall progression from pre- to post-intake, while rate-of-change comparisons between groups were analyzed by variance and trend analysis. Furthermore, exploratory analyses were carried out for patient populations with a high rate of change. With event data, the overall incidence and 95% confidence interval were calculated. Comparisons of incidence rates (or the number of days until onset) between groups were analyzed by log-rank test and trend analysis. Moreover, exploratory analyses were done for patient populations with a high incidence rate. The level of statistical significance was 5% for both. The number of cases of side-effect manifestation and the manifestation frequency were compared between groups, by grade, using Mann-Whitney's U test. Also, with immunology test parameters and QOL surveys, comparisons between groups were performed by 2-way ANOVA and, within groups, with Wilcoxon signed-rank test, 1-way ANOVA (Dunnett's t-test) and paired t-test. The level of significance was $p < 0.05$ for both exercises.

3. Results

3.1 Overview of Subjects and Dropout Examples

The subjects totaled 55 men and women, were aged from 20 to less than 80 and had completed their primary treatment, i.e., surgery, chemotherapy, radiation, etc. As shown in the patient profiles of Table 1, the 1 package/day group was composed of 18 cases (9 men and 9 women) aged 66 ± 11 , the 2 package/day group included 19 cases (8 men and 11 women) aged 62 ± 9 , and the 3 package/day group had 18 cases (7 men and 11 women) aged 63 ± 12 . Moreover, immunological indicators Th1/Th2 and NK activity, as well as the values from biochemical blood tests, were consistent for the population, as no significant differences were seen amongst the three groups (1, 2 and 3 package/day groups). Nor were any variations in circulatory system vitals, i.e., blood pressure, pulse, etc., observed amongst the groups.

The types of cancer that the subjects had were gastric cancer (19 persons), colon cancer (7 persons), lung cancer (5 persons), breast cancer (5 persons), uterine cancer (3 persons), kidney cancer (3 persons), bladder cancer (3 persons), cervical cancer (2 persons), ovarian cancer (2 persons), esophageal cancer (2 persons), thyroid cancer (2 persons), malignant lymphoma (2 persons), tongue cancer (1 person), prostate cancer (1 person), leukemia (1 person), skin cancer (1 person) and vaginal cancer (1 person).

As for dropout cases, there were 2 from the 1 package/day group, 1 from the 2 package/day group and 2 from the 3 package/day group (Table 2).

The following analyses were performed for all subjects except the dropouts.

Table 1 Subject Profile

Dosage	1 package/day group		2 package/day group		3 package/day group		p-value
	av	sd	av	sd	av	sd	
Value							
Age	66	11	62	9	63	12	>0.05
M/F	9/9		8/11		7/11		>0.05
Th1/TH2	9.6	3.5	9.7	6.5	11.9	9.1	>0.05
NK(%)	44.6	17.1	40.1	12.5	37.7	15.4	>0.05
Leukocytes (/uL)	5461	1295	5579	1212	5689	1060	>0.05
Red blood cells($\times 10^4$ /uL)	403	56	403	45	413	36	>0.05
Hb(g/dl)	13.0	1.4	12.9	1.4	12.8	1.3	>0.05
Ht(%)	37.4	3.9	36.9	4.2	36.4	3.4	>0.05
Platelets($\times 10^4$ /uL)	24.6	6.5	24.3	5.9	23.9	6.1	>0.05
CRP(μ g/dl)	0.25	0.17	0.35	0.20	0.21	0.18	>0.05
Na(meq/L)	142	2	142	2	142	2	>0.05
K(meq/L)	4.2	0.4	4.2	0.5	4.2	0.3	>0.05
Cl(meq/L)	103	4	104	3	104	2	>0.05
BUN(mg/dL)	14	4	16	6	16	3	>0.05
Crn(mg/dL)	0.69	0.17	0.74	0.24	0.72	0.20	>0.05
AST(U/L)	23	5	27	17	23	7	>0.05
ALT(U/L)	19	10	26	28	20	10	>0.05

Table 2 Dropout Cases

Dosage	Gender	Age	Cancer type	Complications	Progress	Cause and effect relationship
1 package/day	M	71	Early gastric cancer	None	Dropped out at own discretion after 4 months of intake.	None
1 package/day	F	77	Thyroid cancer	Diabetes Nephropathy Hypertension	Creatinine was 1.9 ml/dl before intake. Dropped out in the 4th month with creatinine at 3.2 mg/dl. 2nd month after dropping out, creatinine recovered to 1.9 mg/dl. Creatinine also rose prior to intake.	Unknown
2 package/day	M	69	Early gastric cancer	None	Dropped out due to persistent diarrhea after eradication therapy for helicobacter pylori in September 2010.	None
3 package/day	F	74	Ascending colon cancer (Stage 2)	None	Took trial food for 4 months from December 2006. Dropped out after discovering liver and peritoneal metastases in PET scheduled in May.	None
3 package/day	F	59	Breast cancer	None	\pm urinary occult blood prior to taking TAHEEBO. Dropped out in 2nd month with urinary occult blood of 3+. Same as before intake.	Unknown

3.2 Blood: General Biochemical Test Results

Basically, no significant difference was observed through ANOVA for any of the parameters, neither between groups nor within them. However, while the whole blood hemoglobin level fluctuated within the normal range, a significant decrease was observed within the 3 package/day group in paired t-tests. Nevertheless, whereas serum albumin levels decreased within the 1- and 2-package/day groups in paired t-tests, with the 3 package/day group, rather than decreasing, albumin, which is one type of nutrition index, changed reciprocally together with hemoglobin.

No significant change in liver function test levels was observed. Moreover, in kidney function tests, though a statistically significant change was not observed within groups through 1-way ANOVA, in paired t-tests, an increase in BUN was seen in the 2nd and 6th months with the 1 package/day group. Nonetheless, no change was observed in the creatinine level of the 1 package/day group. With the 3 package/day group, BUN did not change and the creatinine level rose slightly in the 2nd month of intake and the first month after intake ended, but levels were within the normal range in both instances (Fig.1).

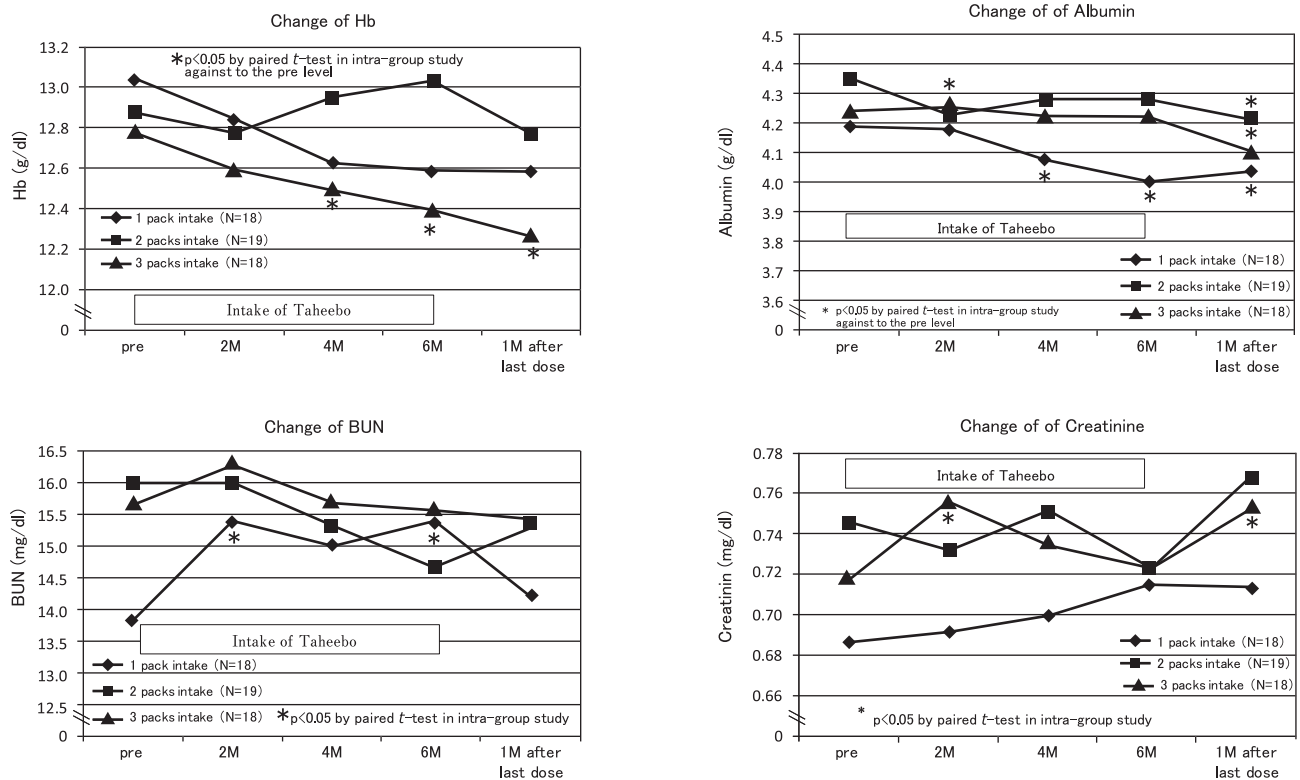


Fig. 1 Blood Tests: Kidney Function Test Results

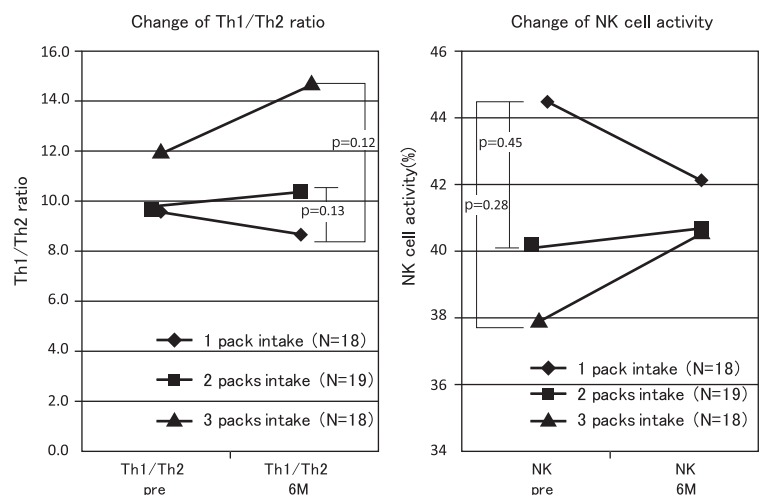
* $p < 0.05$: Comparisons against pre-intake values were made by paired t-test for intra-group analyses. No significant difference was observed in 1-way ANOVA (including Dunnett's t-test).

3.3 Change in Th1/Th2 Balance and NK Activity

No significant change was observed with either Th1/Th2 balance or NK activity, but the average Th1/Th2 balance depended on dosage, which suggested a possible increase in that balance. As for NK activity, a significant change was not observed (Fig.2).

Fig.2 Change in Th1/Th2 Balance and NK Activity

The intergroup differences in Th1/Th2 balance and NK activity were analyzed through 2-way ANOVA, but significant changes were not observed. However, a tendency for the average Th1/Th2 balance to increase in line with dosage was observed.



3.4 Change in Serum Cytokine

Figures 3-1 and 3-2 show results for serum MCP-1, IL-12p40, IL-10, IL-8, IL-1 β , GM-CSF, IL-2 and IFN- γ measured from 7 persons randomly selected from the 1 package/day group, 8 from the 2 package/day group and

8 from the 3 package/day group, but no consistent trends or dosage-dependent changes were observed. However, within the 3 package/day group, a significant increase in IL-2 was observed between the pre-intake level and the 6th month when analyzed using paired t-test (Fig.3-2).

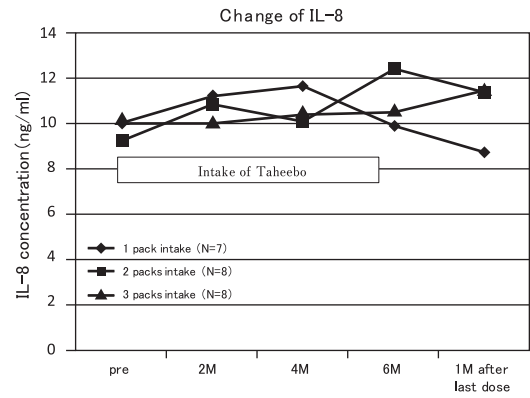
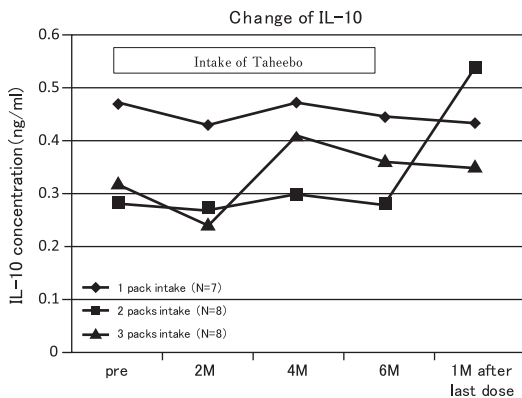
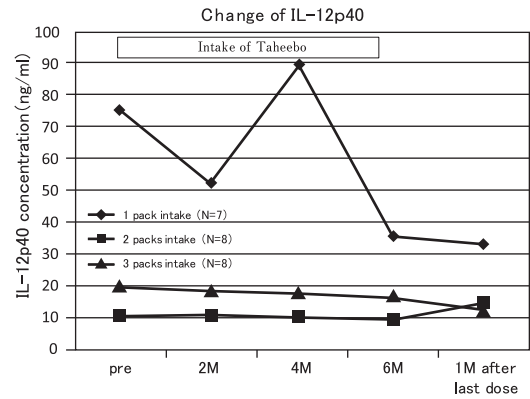
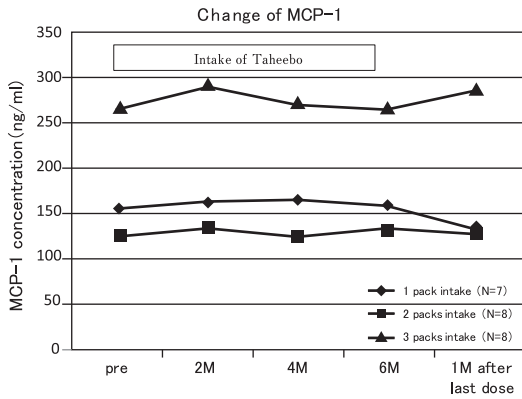


Fig.3- 1 Change in Serum Interleukin Level (1)

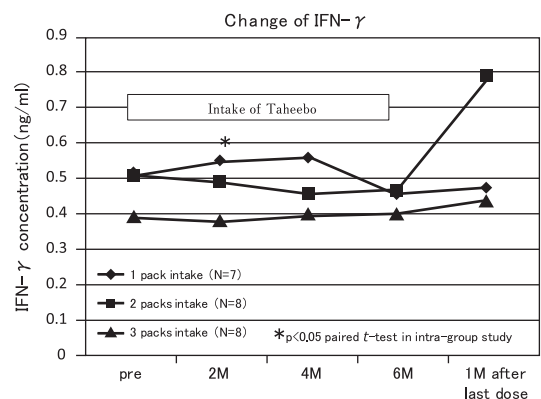
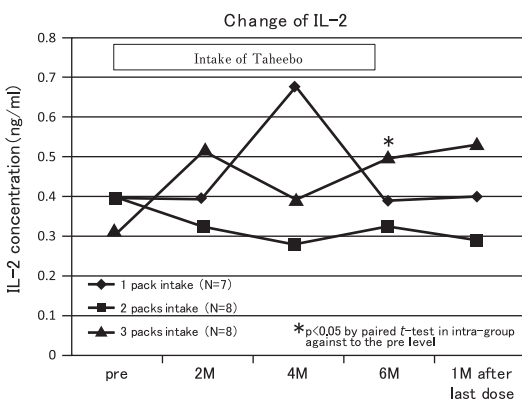
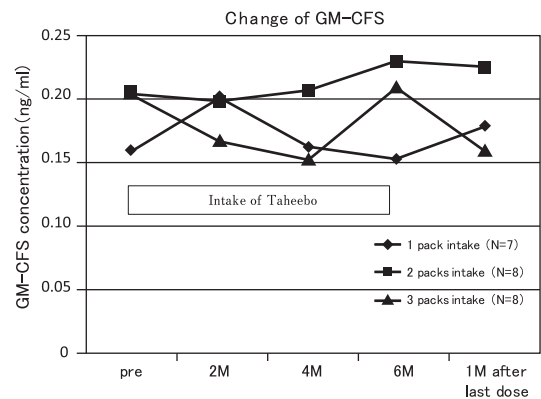
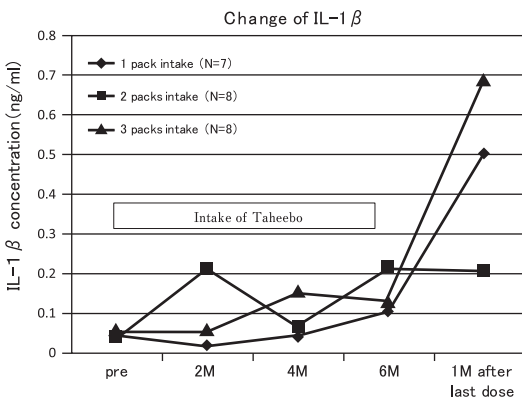


Fig. 3 - 2 Change in Serum Interleukin Level (2)

No consistent trends in serum interleukin level or significant changes when analyzed by one-way ANOVA were observed. However, after 6 months of intake, a significant increase in serum IL-2 over pre-intake levels was observed in intra-group paired t-tests.

3.5 Change in Urinary 8-OHdG Excretion and Serum Granzyme

5 persons were randomly selected from the 1 package/day group, 3 from the 2 package/day group and 6 from the 3 package/day group, and their urinary 8-OHdG/dG ratio was measured and analyzed. An increase in the average ratio was seen after two months

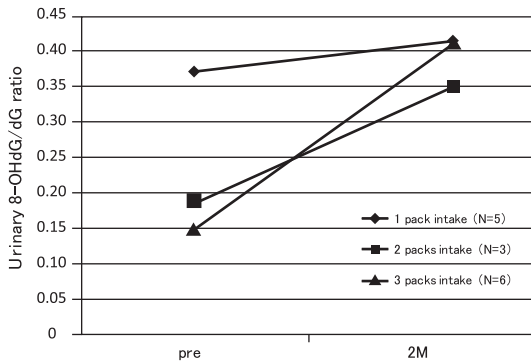
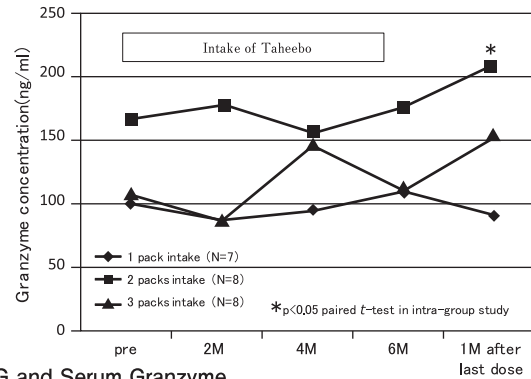


Fig. 4 Change in Urinary 8-OHdG/dG and Serum Granzyme

With all groups, the average urinary 8-OHdG/dG ratio increased after 6 months.

However, there were no significant variations. No significant variations were seen in serum granzyme levels either.

for all groups. However, there were not any significant variations. Moreover, 7 persons were randomly selected from the 1 package/day group, 8 from the 2 package/day group and 8 from the 3 package/day group, and their serum granzyme B levels were measured, but no significant changes were observed (Fig.4).

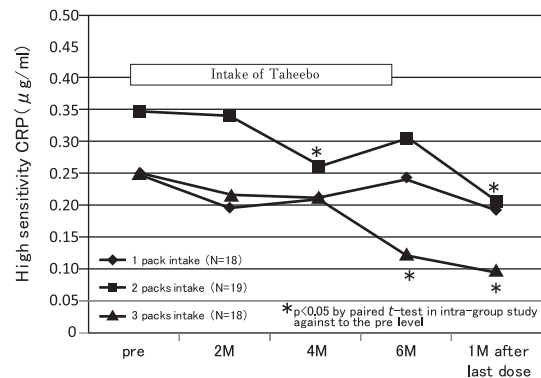


3.6 Change in HS-CRP

Serum HS-CRP was measured for all subjects and the averages were calculated. Nothing significant was observed in 1-way ANOVA, but with paired t-tests, a dosage-dependent change was observed in contrast to pre-intake levels. Of particular note is that a dosage-dependent decrease was observed over time in both the 2- and 3-package/day groups (Fig.5).

Fig. 5 Change in HS-CRP

A dosage-dependent change in the average serum HS-CRP level was observed. There were no significant differences in analyses by 1-way ANOVA, but in intra-group comparisons against pre-intake levels, a dosage-dependent decrease was observed over time with both the 2- and 3-package/day groups.



3.7 Quality of Life (QOL) and Other Conditions

Adverse events caused by TAHEEBO intake, such as nausea, vomiting, dizziness, diarrhea, bleeding tendency, stomachache or other condition that would worsen quality of life, were not observed. Moreover, absolutely no allergy symptoms, such as frequent rashes generally associated with food intake, were seen.

In the QOL survey of 8 domains scored using SF-8, consistent trends were recorded for Role-Physical and

Role-Mental domains, as shown in Table 3. Though no significant difference resulted from 1-way ANOVA, these results suggest a possible intake-dependent improvement in QOL because intra-group comparisons by paired t-test indicated no significant changes in the 3 package/day group as opposed to a significant decrease with the 1 package/day group. As a particular note, Role-Emotional worsened in the 2nd month with the 1 package/day group, while that worsening trend was not observed with the 2- and 3-package/day groups.

Table 3 Change in QOL (SF-8)

Dosage	Measurement period	Value	1 package/day group (N = 18)					2 package/day group (N=19)					3 package/day group (N = 18)				
			pre	2M	4M	6M	1 M after last dose	pre	2M	4M	6M	1 M after last dose	pre	2M	4M	6M	1 M after last dose
Physical functioning	av	40	34	29	33	38	36	33	*28	*28	29	34	*26	32	27	32	
	sd	21	20	14	18	18	20	19	17	15	18	18	11	14	14	17	
Role physical	av	39	*28	29	29	32	32	26	26	24	27	29	*24	27	27	34	
	sd	21	17	16	16	14	18	13	13	13	14	14	9	10	17	21	
Bodily pain	av	40	33	36	35	*31	35	32	32	31	39	36	34	31	31	35	
	sd	17	20	19	20	18	21	19	19	18	24	18	22	14	17	21	
General health perceptions	av	51	51	*44	48	*44	47	46	44	45	49	49	47	48	*42	50	
	sd	7	7	11	10	10	16	14	8	10	13	13	9	11	13	13	
Vitality	av	50	45	43	42	*39	45	43	44	42	42	47	41	41	*39	48	
	sd	14	15	14	12	11	15	14	16	11	11	17	13	16	13	12	
Social functioning	av	34	35	30	32	28	24	22	26	27	26	27	24	28	24	28	
	sd	19	22	14	17	14	13	9	15	15	12	14	9	17	11	14	
Role emotional	av	46	38	*31	36	*33	34	32	32	38	33	35	38	36	38	41	
	sd	21	20	17	16	17	16	17	17	12	17	19	18	19	21	23	
Mental health	av	36	36	30	38	33	39	27	*24	36	28	32	28	32	29	31	
	sd	16	20	16	17	19	14	14	13	13	14	14	10	17	14	17	

SSF-8 computes scores based on a national standard. * p<0.05: Comparisons against pre-intake values were done by paired t-test for intra-group analyses.

4. Discussion

As the dosage of *Tabebuia Avellanadae* (“Taheebo”) controlled the decrease in serum albumin level and serum albumin level decreased significantly 1 month after ending the intake of *Tabebuia Avellanadae*, it is presumably possible that *Tabebuia Avellanadae* prevents a decline in the nutritional status of cancer patients. However, the Hb level, which can similarly be thought of as an indicator of nutritional status, showed a decreasing change, although it remained within the normal range, in the 3 package/day group. This drop in Hb may be due more to a direct effect on the hematopoietic system than a decrease in nutrition absorption, but an obvious cause is unknown.

No consistent trends of any kind were observed in terms of immune function, i.e., serum cytokine level and NK activity. However, a dosage-dependent improvement in the Th1/Th2 balance was observed from the 1 package/day group to the 3 package/day group. However, because of the small number of cases, this is not considered a significant difference. Since the effect of *Tabebuia Avellanadae* on the immune system was already verified in basic tests, the results obtained here are attributed to individual differences stemming from various factors, which is considered a problem in trials with subjects of differing conditions.

One particular subject (77 year old female: Table 1) who stopped taking *Tabebuia Avellanadae* because of renal disorder and dropped out of the trial had diabetic nephropathy and a history of high creatinine levels from time to time prior to taking *Tabebuia Avellanadae*. Though this case was classified as an adverse event, *Tabebuia Avellanadae* is not the conclusive cause. Therefore, the cause and effect relationship was judged to be unknown. Similar to this case, a subject (59 year

old male: Table 1) with CKD (Chronic Kidney Disease) had a urinary occult blood level that, for more than 3 months prior to taking the trial food, was + at times and ± at others. But, while taking the trial food, it rose to 3+ and the subject subsequently stopped taking the product and dropped out of the trial. This case was also classified as an adverse event, but the trial food cannot be concluded as the direct cause, so the cause and effect relationship was therefore judged to be unknown. Furthermore, in the analyses of these 55 cases, no dosage-dependent trends were observed with kidney function indicators BUN and creatinine, which is interpreted to mean that there is no cause and effect relationship between the trial food and nephropathy. Nevertheless, it is viewed vital for patients with existing CKD to monitor renal function when taking *Tabebuia Avellanadae*.

Serum HS-CRP was not significant in 1-way ANOVA analyses, but in intra-group paired t-tests, a dosage-dependent decrease was observed. Though weak in certainty, *Tabebuia Avellanadae* is assumed to have an improving effect on atherosclerotic lesions, vascular endothelial cell function and systemic inflammatory conditions, thus interest in future research is being shown.

There were no statistically significant improvements observed with any of the QOL domains, but, whereas QOL worsened for the 1- and 2-package/day groups, this worsening was prevented in some domains with the 3 package/day group. These domains were Role-Physical (RP) and Role-Emotional (RE). Though a placebo-like mechanism can be inferred with high dosages, when also including the changes in albumin and HS-CRP, it is not necessarily a placebo effect as there is a possibility of a volume-dependent action for improving the declining QOL of cancer patients.

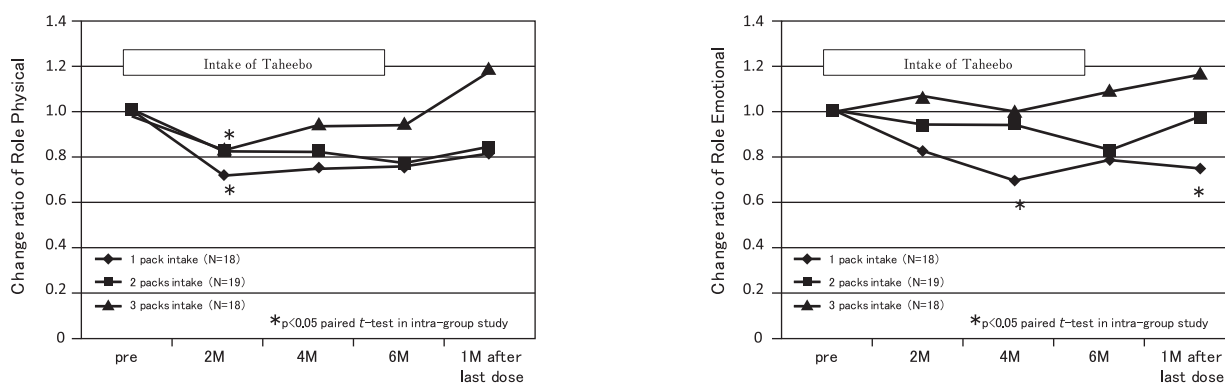


Fig 6 Change in QOL (Role-Physical: Left, Role-Emotional: Right)

Role-Physical (RP) is a finding on one's daily physical ability, while Role-Emotional (RE) is an indicator of the mental aspect of QOL. A significant drop in RP was displayed after 2 months with both the 1- and 3-package/day groups, but recovered to pre-intake levels after 6 months. As for RE, a significant decrease was observed in the 4th month in intra-group analyses by paired t-test with the 1 package/day group. High averages showed dosage-dependency, but no significant difference was statistically observed between the 2 package/day group and the 3 package/day group.

The foregoing information demonstrates the safety of *Tabebuia Avellanadae* in long-term intake trials with cancer patients in Japan where it is used in comparatively large amounts. As was mentioned earlier, Japan is flooded with many so-called “dietary

supplements” and “supplements” and the health damage they cause has been reported to no small extent, therefore safety cannot be taken lightly. Accordingly, more long-term intake safety trials such as this study must be conducted on food products in the future.

5. Conclusion

Tabebuia Avellanadae (Taheebo) does not cause adverse events that would present particular clinical problems when consumed in normal, double or triple the normal dosage. Moreover, it shows an improving effect on blood biochemistry and a preventative effect on a decline in QOL. It is, therefore, believed to be a clinically safe food. However, persons with serious hepatorenal dysfunction must use caution in consuming it.

Moreover, this study produced results that had not been reported before, to note the prevention of nutritional decline in cancer patients who use 3 packages a day and a HS-CRP decreasing effect, therefore future research is highly anticipated.

6. Acknowledgements

The authors would like to express their deepest gratitude to Drs. Satoshi Ono, Katsuhiko Suzuki, Mitsuharu Okutsu and Kaoru Sugama, and Tokiko Hakamata for their cooperation in this study.

7. Source of Funding

A portion of this study was funded by the Science Research Center for Alternative Medicine and Taheebo Japan Co., Ltd.

Literature

- 1) Hyodo I, Amano N, Eguchi K, Narabayashi M, Imanishi J, Hirai M, Nakano T, Takashima S. Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *J Clin Oncol*. 2005; 23(12): 2645-54.
- 2) de Melo JG, Santos AG, de Amorim EL, do Nascimento SC, de Albuquerque UP. Medicinal plants used as antitumor agents in Brazil: an ethnobotanical approach. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:365359.
- 3) Yamashita M, Kaneko M, Tokuda H, Nishimura K, Kumeda Y, Iida A. Synthesis and evaluation of bioactive naphthoquinones from the Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanadae*. *Bioorg Med Chem*. 2009 Sep 1;17(17):6286-91.
- 4) Mukherjee B, Telang N, Wong GY. Growth inhibition of estrogen receptor positive human breast cancer cells by Taheebo from the inner bark of *Tabebuia avellanadae* tree. *Int J Mol Med*. 2009 Aug;24(2):253-60.
- 5) Queiroz ML, Valadares MC, Torello CO, Ramos AL, Oliveira AB, Rocha FD, Arruda VA, Accorci WR. Comparative studies of the effects of *Tabebuia avellanadae* bark extract and beta-lapachone on the hematopoietic response of tumour-bearing mice. *J Ethnopharmacol*. 2008 May 8;117(2):228-35. Epub 2008 Feb 8.
- 6) Yamashita M, Kaneko M, Iida A, Tokuda H, Nishimura K. Stereoselective synthesis and cytotoxicity of a cancer chemopreventive naphthoquinone from *Tabebuia avellanadae*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Dec 1;17(23):6417-20.
- 7) Kim SO, Kwon JI, Jeong YK, Kim GY, Kim ND, Choi YH. Induction of Egr-1 is associated with anti-metastatic and anti-invasive ability of beta-lapachone in human hepatocarcinoma cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007 Sep;71(9):2169-76.
- 8) Woo HJ, Park KY, Rhu CH, Lee WH, Choi BT, Kim GY, Park YM, Choi YH. Beta-lapachone, a quinone isolated from *Tabebuia avellanadae*, induces apoptosis in HepG2 hepatoma cell line through induction of Bax and activation of caspase. *J Med Food*. 2006 Summer;9(2):161-8.
- 9) Lee JH, Cheong J, Park YM, Choi YH. Down-regulation of cyclooxygenase-2 and telomerase activity by beta-lapachone in human prostate carcinoma cells. *Pharmacol Res*. 2005 Jun;51(6):553-60.
- 10) Choi BT, Cheong J, Choi YH. beta-Lapachone-induced apoptosis is associated with activation of caspase-3 and inactivation of NF-kappaB in human colon cancer HCT-116 cells. *Anticancer Drugs*. 2003 Nov;14(10):845-50.

11) Renou SG, Asís SE, Abasolo MI, Bekerman DG, Bruno AM. Monoarylhydrazones of alpha-lapachone: synthesis, chemical properties and antineoplastic activity. Pharmazie. 2003 Oct;58(10):690-5.

12) Vickers A. Botanical medicines for the treatment of cancer: rationale, overview of current data, and methodological considerations for phase I and II trials. Cancer Invest. 2002;20(7-8):1069-79. Review.

13) Ebina T. [Intratumoral administration of biological preparations--recommendation for integrative medicine]. Gan To Kagaku Ryoho. 2001 Oct;28(11):1515-8.

14) de Santana CF, de Lima O, d' Albuquerque IL, Lacerda AL, Martins DG. [Antitumoral and toxicological properties of extracts of bark and various wood components of Pau d'arco (Tabebuia avellanedae)]. Rev Inst Antibiot (Recife). 1968 Dec;8(1):89-94.



悪性腫瘍患者におけるタバブイア・アベラネダエ (タヒボ) の長期摂取における臨床安全性試験

鈴木 信孝

金沢大学大学院医学系研究科 臨床研究開発補完代替医療学講座

研究報告者：鈴木信孝¹、新井隆成²、上馬場和夫³、仲井培雄⁴、鈴木里芳¹、滝本裕子¹

1 金沢大学大学院医学系研究科 臨床研究開発補完代替医療学講座 2 金沢大学大学院医学系研究科 周生期医療専門医養成学講座

3 帝京平成大学 東洋医学研究所未病研究部門 4 芳珠記念病院

本掲載内容は、研究報告者らの許諾を得て、学術論文誌「日本補完代替医療学会誌 Vol.8 No.2」(2011年/日本)に発表された内容を再編集したものです。

【要旨】 主治療が終了した 20 歳以上 80 歳未満の男女 60 名のがん患者を対象に、タバブイア・アベラネダエ (タヒボ) エッセンスの通常量 2.0 g/日、2 倍量 4.0 g/日、3 倍量 6.0 g/日をそれぞれランダムに 6 ヶ月間投与し、血液・生化学データ・尿検査・有害事象、各種免疫パラメーター検査、尿中 8-OHdG、QOL 調査を行った。脱落例は 5 例でみられたが、エキス摂取との因果関係はなかった。血液・生化学検査では、ヘモグロビン値は正常値範囲内での変動をみたが、その他には異常な値は見られなかった。エキス摂取によるアレルギーなどの副作用症状も見られなかった。免疫パラメーターや尿中 8-OHdG には有意な変化はなかったものの、炎症マーカーである高感度 CRP は摂取により有意に改善したことから、本エキスが血管の動脈硬化防止に役立つ可能性も示唆された。日本では本例のような食品の長期安全性試験はほとんど実施されていないので、今後同様な試験が数多く実施されることが望まれる。

【キーワード】 悪性腫瘍、タバブイア・アベラネダエ、タヒボ、安全性、臨床試験

1. はじめに

欧米の先進諸国における補完代替医療の利用頻度は、近年急速に増加する傾向にある。対象者をがん患者に限定した利用実態調査においても、がんの種類によって多少の利用頻度の違いはあるものの、おおむね40~60%のがん患者が、さまざまな補完代替医療を利用していることが明らかとなっている。

我が国でも、国民の自己健康管理への関心、患者自身の治療選択における自己決定意識の高まりに加え、インターネットの普及による健康・医療情報へのアクセスが容易になったことから、実際の医療現場では、補完代替医療の利用者が急速に増加していることが指摘されている。

このような背景下、2001年に厚生労働省がん研究助成金による研究班が組織され、我が国におけるがんの補完代替医療の利用実態調査が全国規模で行われた¹⁾。その結果、がん患者の44.6% (1382/3100名) が、一種類以上の補完代替医療を利用していることが明らかとなった。また、利用しているものとしては、健康食品・サプリメントの利用率が、96.2% (複数回答) と非常に高いことも

明らかとなった。健康食品・サプリメントの種類としては、主なものとしてアガリクス (60.6%)、プロポリス (28.8%)、AHCC (7.4%)、漢方薬 (7.1%)、キチン・キトサン (7.1%)、サメ軟骨 (6.7%) などであった。利用する目的としては、がんの進行抑制や延命効果など、がんに対する直接的な治療効果を挙げる人が多かった。しかし、本邦では健康食品・サプリメントを用いたヒト臨床試験はほとんど行われておらず、その有効性に関する正確な情報は乏しいのが現状である。

その一方で、健康食品・サプリメントが原因と思われる健康被害や医薬品との相互作用などが報告され、安全性をいかに担保するかも重要な課題となっている。そこで、厚生労働省は、研究班の調査において利用頻度が最も高かったアガリクス茸を含む製品の安全性に関する食品健康評価について食品安全委員会に意見を求め、その結果を公表したり、健康食品・サプリメントの成分基準の新設や認証マークの導入検討など、安全性確保のための総合的な対策づくりに乗り出している。また、独立行政

法人国立健康・栄養研究所のウェブサイト『「健康食品」の安全性・有効性情報』（<http://hfnet.nih.go.jp/>）では、健康食品の素材に関する有効性や安全性に関するデータベースも公表している。

しかし、いわゆる健康食品は、法律制度上、食品の範疇に含まれるため、各々の製品に関する安全性の確認は、各事業者が独自に検証しているのが現状である。また、最終製品の安全性は、利用された素材、製造方法など製品の品質に大きく依存していることもあり、健康食品・サプリメントの最終製品における安全性の検証・確認がもっとも必要とされている。

今回の臨床試験で用いたタバプイア・アベラネダエは、南米アマゾン川流域に自生する薬用植物で、通称タヒボと呼ばれており、1500年以上前からアマゾン川流域の先住民が民間伝承薬として利用してきたものである。抗がん効果に関する有効成分としては、キノン系植物色素であるナフトキノンの一種であるNQ801等が知られており、*in vitro*や*in vivo*（動物実験）の実験系において、様々な抗腫瘍効果が報告されている²⁾⁻⁴⁾。

今回の臨床試験で用いたタバプイア・アベラネダエの最終製品であるタヒボNFDエッセンスの安全性試験に関しては、急性毒性試験、変異原性試験、染色体異常試験、眼粘膜刺激性試験、皮膚一次刺激性試験、光毒性試験、光感作性試験が既に実施されており、健常人の12週間継続摂取における安全性試験でも有害事象は確認されていない。

一方、厚生労働省がん研究助成金研究班の実態調査では、がん患者の多くは健康食品・サプリメントをがんの治療期間のみならず治療終了後も長期間にわたって摂取している実態も明らかとなっているが、タバプイア・アベラネダエの長期間摂取における安全性を評価した臨床試験結果に関する報告はない。そこで、今回、悪性腫瘍の治療終了後の経過観察中の患者に対して、「タヒボNFDエッセンス」を用いて、長期間摂取における安全性を検討した。

また、独立行政法人国立健康・栄養研究所のウェブサイト『「健康食品」の安全性・有効性情報』のデータベースによるとタバプイア・アベラネダエ過剰摂取により吐き気、嘔吐、めまい、下痢を起こす可能性について指摘しているが、今回の試験ではこの点についても検討する。さらに、稀にはあるが出血傾向をきたす可能性も指摘されているので、併せて検証することとした。

2. 材料・方法

2.1 試験デザイン：オープンランダム化比較臨床試験

試験実施病院：芳珠記念病院

試験実施期間：平成19年9月～平成23年2月

2.2 目標症例数および対象患者

目標症例数は探索的試験のためサンプルサイズを求めるのに必要な参考となる標準偏差値がないこと、特定保健用食品の安全性試験が各群約10名で行われていることなどを鑑み、3群の摂取群で、それぞれ20例（男性10名、女性10名）ずつ合計60例（男性30名、女性30名）とした。今回の主要評価項目は安全性であり、臨床上重要な副作用の発症率が14%を超えるような投与量群を、95%以上の確率で1例検出するには1群20例必要であり、全体としてタバプイア・アベラネダエによる臨床上重要な副作用の発症率が5%を超える場合に、95%以上の確率で1例検出するには60例が必要と算出された。

対象患者は下記の適格基準を満たす者とした。

- 1) 悪性腫瘍であることが組織学的に証明されている患者
- 2) 1) の病名を告知されている患者
- 3) タバプイア・アベラネダエ摂取前4週間以内に手術・化学療法・放射線療法・ホルモン療法・BRM(Biological Response Modifier) 療法を施行されていない患者
- 4) タバプイア・アベラネダエ摂取前2週間以内に下記の機能性食品を摂取していない患者
アガリクス、ウコン、サメ軟骨、プロポリス、サルノコシカケ、コエンザイムQ10、青汁、クロレラ、メシマコブ、フコイダン、ローヤルゼリー、DHA、アロエ、ノコギリヤシ、霊芝、セレン、βカロチン、イソフラボン、ニンニク、黒酢、イチョウ葉エキス、乳酸菌製剤など
- 5) 画像検査にて病変が確認されず腫瘍マーカーも陰性の患者
- 6) 20歳以上80歳未満の患者
- 7) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている患者
- 8) 以下のすべてを満たす主要臓器機能が保持されている症例
・ 血色素量： ≥ 10.0 g/dl
・ 血清ASTおよびALT：施設基準値の2.5倍未満
・ 白血球数： $\geq 4,000/\text{mm}^3$ 、かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
・ 血清総ビリルビン値： ≤ 1.5 mg/dl
・ 血小板数： $\geq 100,000/\text{mm}^3$
・ 血清クレアチニン値： ≤ 2.0 mg/dl
- 9) 精神障害を有する患者もしくは主治医が対象として不適当と判断した症例は除外する

2.3 被験食品

タヒボ NFD エッセンス (販売者: タヒボジャパン株式会社): 1包 (2.0g 分) 中タヒボの樹皮微粉末として 5g 相当のエキスを含有。当該食品は、市販されてから 10 年以上経過しており、この製品が原因と考えられる重篤な健康被害は報告されていない。

2.4 摂取群

1) 摂取量・例数

- ① タヒボ NFD エッセンス 2.0g (1包) / 日摂取群: 20 症例 (男性 10 名、女性 10 名)
- ② タヒボ NFD エッセンス 4.0g (2包) / 日摂取群: 20 症例 (男性 10 名、女性 10 名)
- ③ タヒボ NFD エッセンス 6.0g (3包) / 日摂取群: 20 症例 (男性 10 名、女性 10 名)

2) 試験期間

タベブイア・アベラネダエ摂取期間 (6ヶ月) + 後観察期間 (1ヶ月) の計 7ヶ月間

3) 用法・用量・摂取方法

- ① タヒボ NFD エッセンス 2.0g / 日摂取群: 試験開始日から毎日 1包 (朝または夕) を湯に溶かして摂取
- ② タヒボ NFD エッセンス 4.0g / 日摂取群: 試験開始日から毎日 2包 (朝・夕) を湯に溶かして摂取
- ③ タヒボ NFD エッセンス 6.0g / 日摂取群: 試験開始日から毎日 3包 (朝・昼・夕) を湯に溶かして摂取

2.5 主要評価項目

・有害事象発現頻度

<血液・尿検査項目> 採血は摂取前、2ヶ月目、4ヶ月目、6ヶ月目、摂取後1ヶ月目の合計5回

末梢血液検査: 赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、血小板数

血液生化学検査: Na、K、Cl、BUN、Crn、AST、ALT、TP、Alb、T-Bil、ALP、 γ -GTP、T-cho、CRP

尿検査: pH、蛋白、潜血

有害事象: NCI (National Cancer Institute) - CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0) 日本語訳 JCOG 版の grade 別副作用発現例数、発現頻度を検討する。

2.6 副次的評価項目

- 1) 免疫パラメーター検査 (Th1/Th2、NK 活性、Granzyme B、IL-2、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-10、IL-12p40、IL-8、MCP-1、G-CSF) について摂取前、2ヶ月目、4ヶ月目、6ヶ月目、摂取後1ヶ月目の合計5回測定し比較検討する。測定機関は Th1/Th2、NK 活性については (株) エスアールエル、Granzyme B、IL-2、IFN- γ 、IL-10、IL-12p40、IL-8、MCP-1、G-CSF については、早稲田大学人間科学学術院鈴木克彦研究室にて測定。
- 2) QOL 調査 SF-8™ スタンダード版を用いて摂取前、2ヶ月目、4ヶ月目、6ヶ月目、摂取後1ヶ月目の合計5回行う。
- 3) 尿中 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 摂取前の値と摂取2ヶ月目の値を比較検討する。測定機関は、(株) エスアールエルとする。
- 4) 摂取コンプライアンス

2.7 倫理審査

日本補完代替医療学会倫理審査委員会、芳珠記念病院倫理審査委員会において倫理審査を受け承認をされた。

2.8 統計解析

連続データ (QOL を含む) について、全体での摂取前後における推移については対応のある t 検定、変化率の群間比較は分散分析および傾向検定などの手法を用いて検討する。さらに、変化率が高い患者層を探索的に検討する。イベントなどのデータについて、全体での発症率及び 95% 信頼区間を算出する。発症率 (あるいは発症までの日数) に関する群間比較はログランク検定や傾向検定などの手法を用いて検討する。さらに、発症率が高い患者層を探索的に検討する。なお、統計学的な有意水準は両側 5% とする。Grade 別副作用発現例数・発現頻度について、各群間におけるデータの比較を Mann-Whitney' s U test にて算出する。また、免疫パラメーター、QOL の評価について、各群間における比較を 2 way- ANOVA にて行い、群内比較を Wilcoxon' signed ranks test, 1-way ANOVA (Dunnett' s t -test), paired t -test を用いて行った。有意水準はいずれも、 $p < 0.05$ とした。

3. 結果

3.1 被験者の概要と脱落例

対象者は20歳以上80歳未満の男女55名のがん患者で、手術・化学療法・放射線療法などの主治療が終わっている方々とした。患者のプロフィールは、表1に示すように、1包摂取群は18例（男9、女9）で年齢は66±11歳、2包摂取群は19例（男8、女11）で年齢は62±9歳、3包摂取群は18例（男7、女11）で年齢は63±12歳であった。また、免疫に関する指標 Th1/Th2、NK 活性や血液生化学検査の値は、1包群、2包群、3包群の3群の群間で有意差はなく、母集団は均一なものとなされた。

また、血圧・心拍数など循環系のバイタルにも群間で変化は認めなかった。

被験者の癌種は、胃がん19名、大腸がん7名、肺がん5名、乳がん5名、子宮体がん3名、腎臓がん3名、膀胱がん3名、子宮頸部がん2名、卵巣がん2名、食道がん2名、甲状腺がん2名、悪性リンパ腫2名、舌がん1名、前立腺がん1名、白血病1名、皮膚がん1名、陰がん1名であった。

なお、脱落例は1包摂取群は2例、2包摂取群は1例、3包摂取群は2例であった（表2）。

以下、脱落例を除いて、解析を行った。

表1 対象者のプロフィール

摂取量 値	1包摂取群		2包摂取群		3包摂取群		p 値
	av	sd	av	sd	av	sd	
年齢	66	11	62	9	63	12	>0.05
男/女 比	9/9		8/11		7/11		>0.05
Th1/TH2	9.6	3.5	9.7	6.5	11.9	9.1	>0.05
NK(%)	44.6	17.1	40.1	12.5	37.7	15.4	>0.05
白血球 (/uL)	5461	1295	5579	1212	5689	1060	>0.05
赤血球 (×10 ⁴ /uL)	403	56	403	45	413	36	>0.05
Hb(g/dl)	13.0	1.4	12.9	1.4	12.8	1.3	>0.05
Ht(%)	37.4	3.9	36.9	4.2	36.4	3.4	>0.05
血小板 (×10 ⁴ /uL)	24.6	6.5	24.3	5.9	23.9	6.1	>0.05
CRP(μg/dl)	0.25	0.17	0.35	0.20	0.21	0.18	>0.05
Na(meq/L)	142	2	142	2	142	2	>0.05
K(meq/L)	4.2	0.4	4.2	0.5	4.2	0.3	>0.05
Cl(meq/L)	103	4	104	3	104	2	>0.05
BUN(mg/dL)	14	4	16	6	16	3	>0.05
Crn(mg/dL)	0.69	0.17	0.74	0.24	0.72	0.20	>0.05
AST(U/L)	23	5	27	17	23	7	>0.05
ALT(U/L)	19	10	26	28	20	10	>0.05

表2 脱落例

摂取量	性別	年齢	癌種	合併症	経過	因果関係
1包	男	71	早期胃癌	なし	4ヶ月間摂取した後、本人の都合で中止	なし
1包	女	77	甲状腺癌	糖尿病 性腎症 高血圧	摂取前のクレアチニンは1.9mg/dl、摂取4ヶ月目に3.2mg/dlとなり中止。中止後2ヶ月目に1.9mg/dlに復した。摂取前にもクレアチニンが上昇したことあり	不明
2包	男	69	早期胃癌	なし	平成22年9月ヘリコバクター除菌療法後に下痢が続き脱落	なし
3包	女	74	上行結腸癌 (2期)	なし	平成18年12月から4ヶ月間摂取。5月に予定していたPETを施行した所、肝臓と腹膜転移が判明し中止	なし
3包	女	59	乳癌	なし	タヒボ摂取前に尿潜血±。摂取2ヶ月目に尿潜血3+にて中止。摂取前にも同様のことあり	不明

3.2 血液・一般生化学検査結果

基本的に、群間や群内での ANOVA による有意差を認めた項目はなかった。ただ、全血ヘモグロビン値について、正常値範囲内での変動はあるが、3 包摂取群で、paired *t*-test によって有意な低下を認めた。しかし、血清アルブミン値は、1,2 包摂取群で群内において paired *t*-test において低下を示したのに対し、3 包摂取群ではむしろ低下しておらず、ヘモグロビンとともに栄養指標の一つであるアルブミンとの変化は相反する結果であった。

肝機能検査値には有意な変化を認められなかった。また、腎機能検査においては、群内の 1-way ANOVA での統計的有意な変化は認めなかったが、paired *t*-test では、1 包摂取群において、摂取 2 か月目と 6 か月目に BUN の増加を認めた。しかし、1 包摂取群でのクレアチニン値には変化を認めなかった。3 包摂取群では、BUN の変化はなく、クレアチニン値がわずかな上昇を、摂取 2 か月目と摂取終了後 1 か月目に認めたがいずれも正常値範囲内であった (図 1)。

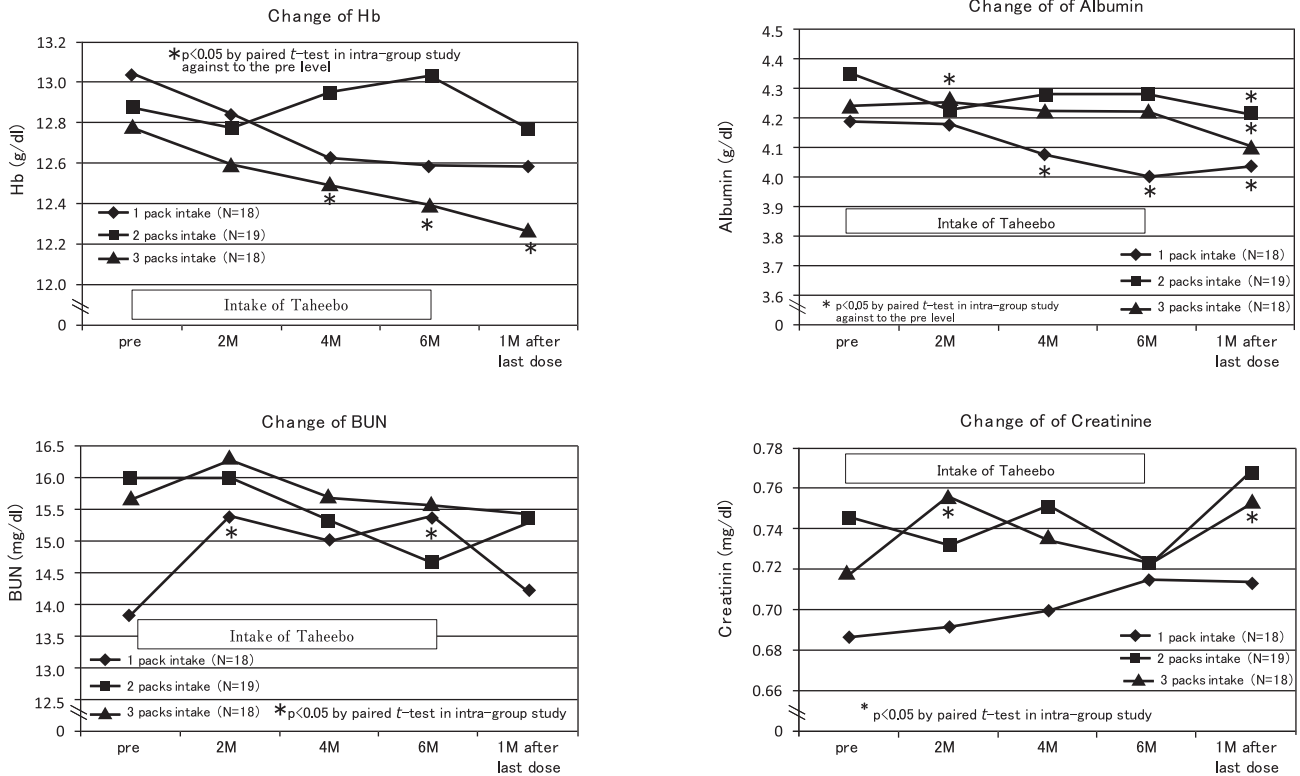


図 1 血液検査・腎機能検査成績

**p* < 0.05. 群内比較として、前値との比較を paired *t*-test で行った。1-way ANOVA (Dunnnett's *t*-test も含めて) では有意差は認めなかった。

3.3 Th1/Th2 比、NK 活性の変化

Th1/Th2 比、NK 活性ともに有意な変化を認めなかったものの、Th1/Th2 比の平均値については、摂取量に依存して、Th1/Th2 比が上昇する可能性が示唆された。NK 活性については、有意な変化は認められなかった (図 2)。

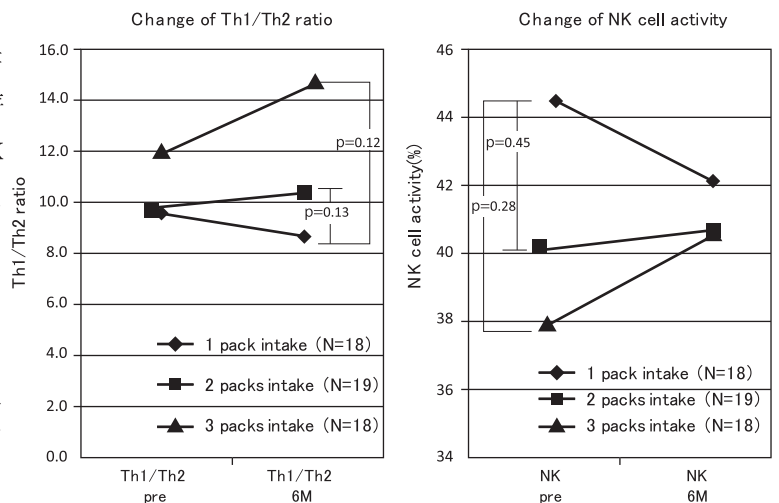


図 2 Th1/Th2 比、NK 活性の変化

Th1/Th2 比、NK 活性ともに、群間差を 2-way ANOVA で検討したが有意な変化を認めなかった。ただし、Th1/Th2 比の平均値については、摂取量に依存して上昇する傾向が認められた。

3.4 血清サイトカインの変化

1包群では7名、2包群では8名、3包群では8名を無作為に選出し、血清MCP-1、IL-12p40、IL-10、IL-8、IL-1 β 、GM-CSF、IL-2、IFN- γ について測定した結果を、図3-1、

3-2に示したが、一定の傾向や投与量に依存した変化は認められなかった。しかし、IL-2については、群内のpaired t-testによって、3包摂取群で6ヶ月目に前値と比較して有意な上昇を認めた(図3-2)。

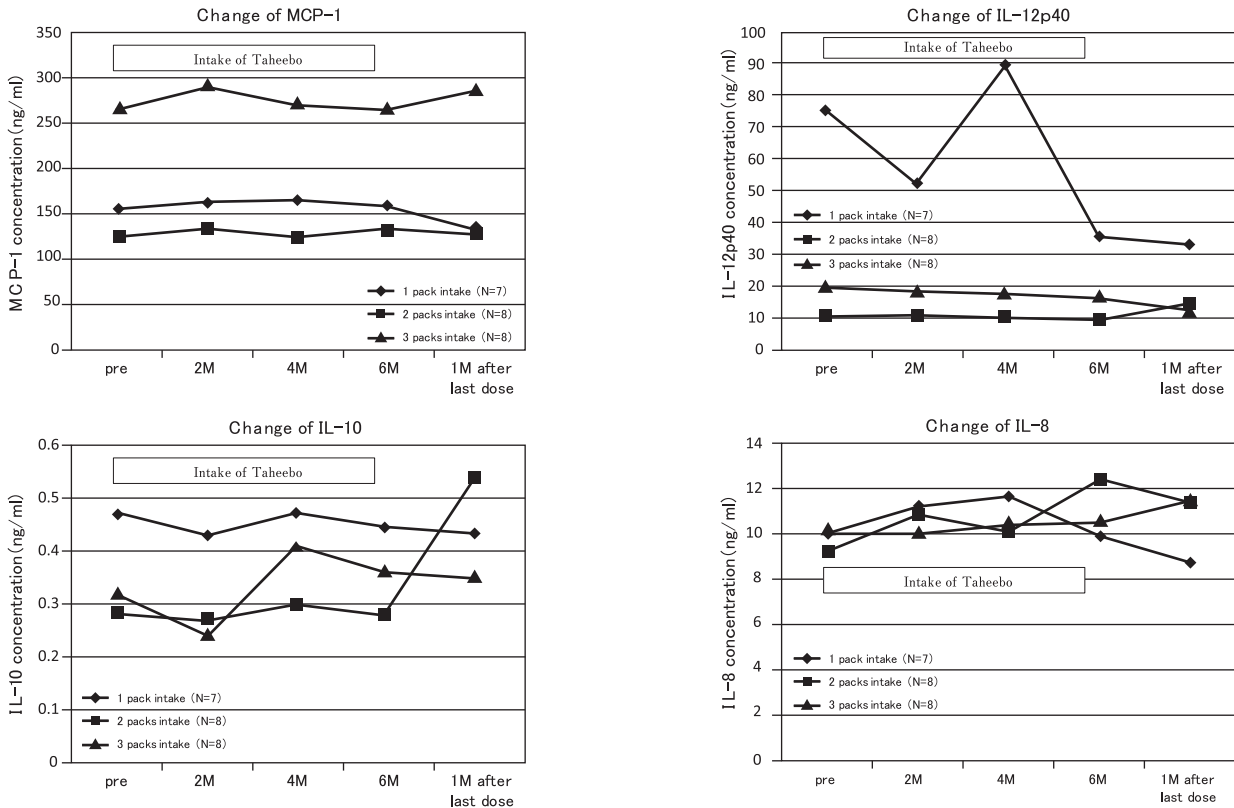


図3-1 血清インターロイキン値の変化1

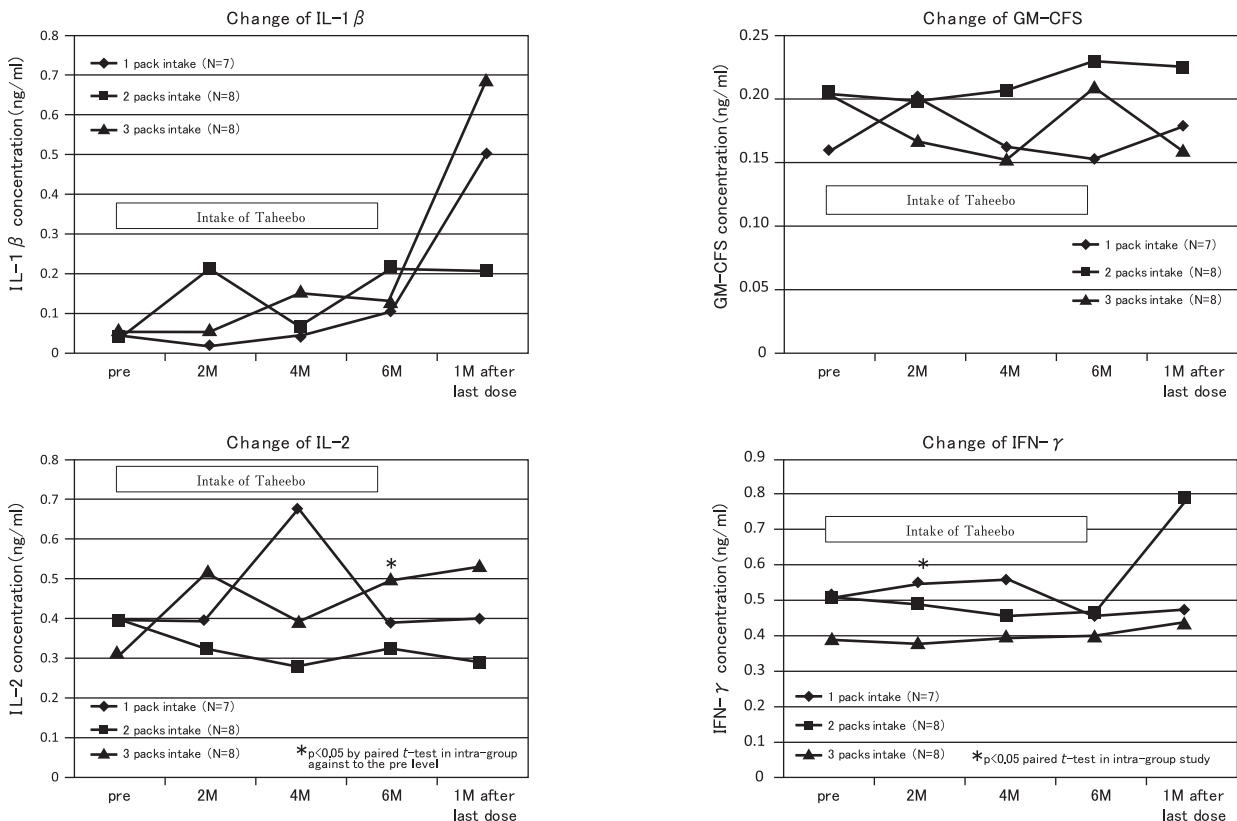


図3-2 血清インターロイキン値の変化2

血清インターロイキン値の変化には、一定の傾向や、1-way ANOVAにおいても有意な変化は認めなかった。ただし、血清IL-2は、摂取6か月後に、群内の変化のpaired t-testにおいて、前値よりも有意な上昇を認めた。

3.5 尿中8-OHdG排泄量、血清グランザイムの変化

1包群では5名、2包群では3名、3包群では6名を無作為に選出し、尿中8-OHdG/dG比を測定し検討したが、いずれの群においても平均値は2か月後に増加を認めた。

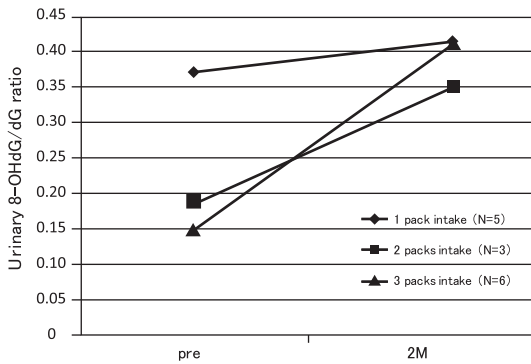
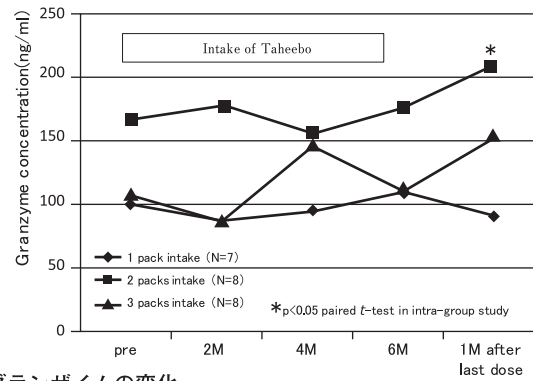


図4 尿中8-OHdG/dG、血清グランザイムの変化

尿中8-OHdG/dGは、いずれの群においても、平均値は6か月後に増加した。しかし、有意な変動ではなかった。血清グランザイム値の変化についても、有意な変動は認めなかった。

しかし、有意な変動ではなかった。さらに、1包群では7名、2包群では8名、3包群では8名を無作為に選出し、血清Granzyme Bを測定したが、有意な変化は認めなかった(図4)。

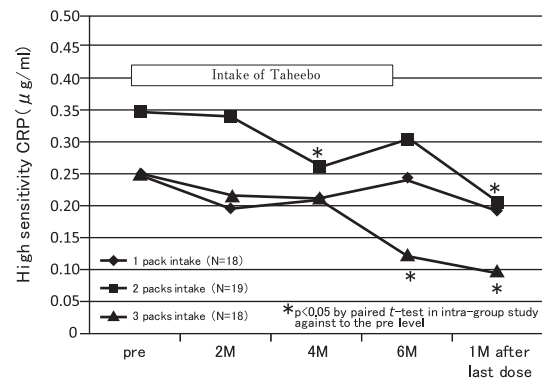


3.6 高感度CRPの変化

摂取者全員の血清高感度CRPを測定し、平均値を検証したところ、1-way-ANOVAでは有意でなかったが、paired t-testで、前値と比較し、摂取量に依存した変化を認めた。特に、2、3包摂取群では、経時的に摂取量に依存した減少を認めた(図5)。

図5 高感度CRPの変化

血清高感度CRPの平均値については、摂取量に依存した変化を認めた。1-way ANOVAでの有意差はなかったが、前値と比較した群内比較のpaired t-testにて、2もしくは3包摂取群において、経時的かつ摂取量に依存した減少を認めた。



3.7 生活の質(QOL)・その他の症状

タヒボ摂取により、有害事象、たとえば吐き気、嘔吐、めまい、下痢、出血傾向、胃痛、その他生活の質を悪化させる症状は見られなかった。また一般に食品摂取時にしばしば観察される発疹などのアレルギー症状は全く見られなかった。

SF-8を使ったQOLの8領域の調査では、表3に示すように一定の傾向を認めたのは、日常役割機能の身体面と精神

面に関するスコアであった。これらは、1-way-ANOVAでは有意差はなかったが、paired t-testによる群内比較で、1包では有意に低下しているのに、3包ではその有意な変化がないことから、摂取量に依存してQOLが向上している可能性が示唆された。特に精神面の日常役割機能は、1包摂取で2ヶ月目に悪化するものの、2、3包摂取群ではその悪化が認められなかった。

表3 QOLの変化(SF-8)

摂取量	測定時期	1包群 (N=18)					2包群 (N=19)					3包群 (N=18)					
		値	pre	2M	4M	6M	1M after last dose	pre	2M	4M	6M	1M after last dose	pre	2M	4M	6M	1M after last dose
QOLの領域																	
身体機能 PF (Physical functioning)	av	40	34	29	33	38	36	33	*28	*28	29	34	*26	32	27	32	
	sd	21	20	14	18	18	20	19	17	15	18	18	11	14	14	17	
日常役割機能(身体) RP (Role physical)	av	39	*28	29	29	32	32	26	26	24	27	29	*24	27	27	34	
	sd	21	17	16	16	14	18	13	13	13	14	14	9	10	17	21	
身体の痛み BP (Bodily pain)	av	40	33	36	35	*31	35	32	32	31	39	36	34	31	31	35	
	sd	17	20	19	20	18	21	19	19	18	24	18	22	14	17	21	
全体的健康感 GH (General health perceptions)	av	51	51	*44	48	*44	47	46	44	45	49	49	47	48	*42	50	
	sd	7	7	11	10	10	16	14	8	10	13	13	9	11	13	13	
活力 VT (Vitality)	av	50	45	43	42	*39	45	43	44	42	42	47	41	41	*39	48	
	sd	14	15	14	12	11	15	14	16	11	11	17	13	16	13	12	
社会生活機能 SF (Social functioning)	av	34	35	30	32	28	24	22	26	27	26	27	24	28	24	28	
	sd	19	22	14	17	14	13	9	15	15	12	14	9	17	11	14	
日常役割機能(精神) RE (Role emotional)	av	46	38	*31	36	*33	34	32	32	28	33	35	38	36	39	41	
	sd	21	20	17	16	17	16	17	17	12	17	19	18	19	21	23	
心の健康 MH (Mental health)	av	36	36	30	38	33	29	27	*24	26	28	32	28	32	29	31	
	sd	16	20	16	17	19	14	14	13	13	14	14	10	17	14	17	

SF-8について、国民標準値に基づいたスコアリングによる得点を計算した。*p<0.05、群内比較として、前値との比較をpaired t-testで行った。

4. 考察

血清アルブミン値は、タバブイア・アベラネダエ（タビボ）摂取量に依存して低下が抑制されており、タバブイア・アベラネダエの摂取を終了すると1か月後には有意に低下していることから、タバブイア・アベラネダエが、がん患者の栄養状態の低下を抑制していた可能性が推定された。しかし、同じ栄養状態の指標とも考えられるHb値については、3包摂取で正常範囲内での低下傾向を認めた。Hbの低下については、栄養吸収の低下によるよりも、造血系への直接的な作用によるものかもしれないが、はっきりとした原因は不明である。

血清サイトカイン値やNK活性など免疫機能には、一定の傾向は認められなかった。ただし、Th1/Th2比は、1包から3包までで摂取量に依存して改善の傾向が認められたが、例数が少なかつたため、有意差は得られなかったものと思われる。タバブイア・アベラネダエの免疫系の作用は基礎実験では実証されていることから、今回の結果は、いろいろな病態のヒト試験における問題点として、さまざまな要因による個体差などが出現したためと思われる。

腎機能異常で摂取を中止し脱落した被験者（77歳女性：表1）は、原病として糖尿病性腎症を有し、タバブイア・アベラネダエ摂取以前にも、時々クレアチニンが上昇した既往を持つ例である。本例は、adverse eventに分類したが、タバブイア・アベラネダエ摂取が原因とは断定できない例であり、因果関係は不明と判定した。また、上記症例と同じく、慢性腎臓病（CKD:Chronic Kidney Disease）の被験者（59歳女性：表1）は、本食品摂取

以前から尿潜血が3ヶ月以上時々+もしくは±となっていた患者であるが、今回摂取中に3+となり、摂取を中止し脱落例となった例である。本例もadverse eventに分類したが、本食品摂取が直接の原因とは断定できない例であり、因果関係は不明と判定した。なお、今回の55例での解析において、腎機能の指標であるBUNやクレアチニン値については、摂取量に依存した一定の傾向は認めなかったため、本食品と腎障害との因果関係はないとみなしたが、上記2者の脱落例のように、もともと慢性腎臓病を有する患者は、腎機能に注意して摂取する事が肝要と思われた。

血清高感度CRPは、1way-ANOVAでは有意ではなかったが、群内のpaired t-testでは、タバブイア・アベラネダエ摂取量に依存して低下を認めた。確かさは弱いですが、動脈硬化性病変や血管内皮細胞機能、全身的な炎症状態について、タバブイア・アベラネダエが改善する作用を有することが推定され、今後の研究に期待が寄せられる。

QOLについては統計的に有意な改善を認めた項目はなかったが、1、2包ではQOLが悪化した一方で、3包群では悪化が抑制されたQOLの領域があった。これは日常役割機能の身体面（RP）と精神面（RE）に関するQOLである。摂取量が多いことによるプラセボ的な機序も推定できるが、アルブミンや高感度CRPなどの変化と合わせて考えると、必ずしもプラセボ的な効果だけではなく、容量依存的にがん患者の低下するQOLを上げる働きを表している可能性もある。

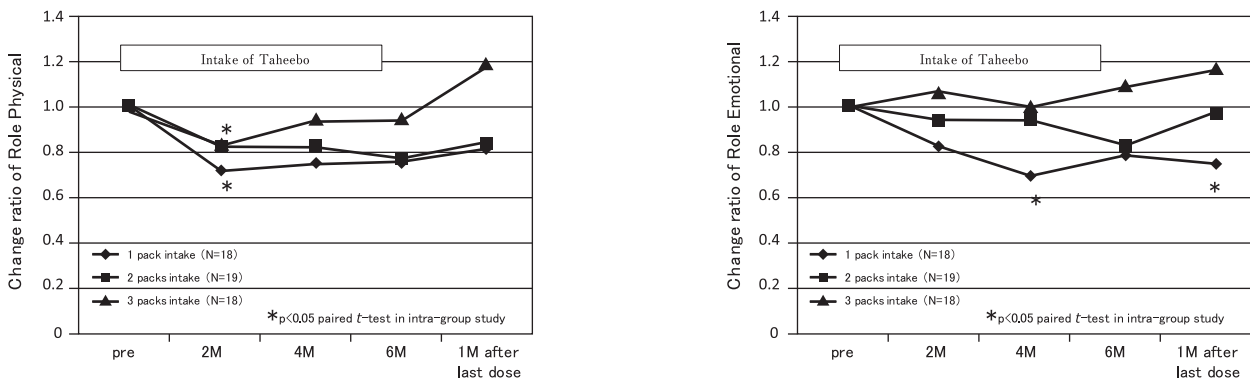


図6 QOL（Role Physical: 左図と Role Emotional: 右図）の変化

Role Physical (RP) は、日常役割機能の身体面の所見を、Role Emotional (RE) は、精神面のQOLの指標である。RPは、2か月後には1、3包摂取群で有意な低下を示したが、6か月後には前値に復した。REについては、paired t-testで群内比較したところ、1包群の4か月目で有意な減少を認めた。平均値では、摂取量に依存して高い値を示しているが、統計的には2、3包摂取群では有意な差は認めなかった。

以上、わが国で比較的多く使われているタバブイア・アベラネダエのがん患者における長期摂取試験を実施し、その安全性を示すことができた。前述した通り、わが国には数多くの、いわゆる健康補助食品・サプリメントが

溢れており、健康被害も少なからず報告されているので、安全性を軽んずることはできない。したがって、今後は本例のような食品の長期間摂取安全性試験がもっと実施される必要があると思われる。

5. 結論

タバブイア・アベラネダエ（タヒボ）の通常量、2倍量、3倍量摂取は臨床上特に問題となる有害事象を起こすことなく、血液生化学的な改善作用や QOL の低下の抑制作用なども認められ、臨床上安全な食品であると考えられる。ただし、重い肝腎機能障害をもつ患者での摂取には留意する必要がある。

また、タヒボ食品3包での、がん患者での栄養低下の抑制、高感度 CRP の低下作用などのこれまで報告されなかった効果が本研究により示唆されたことから、今後の研究が期待される。

6. 謝辞

本研究の遂行に当たり、ご協力を頂きました大野智、鈴木克彦、奥津光晴、菅間薫各先生方ならびに袴田旬子様に深くお礼を申し上げます。

7. 助成源

本研究の一部は、特定非営利活動法人 代替医療科学研究センターならびにタヒボジャパン株式会社の助成により実施した。

参考文献

- 1) Hyodo I, Amano N, Eguchi K, Narabayashi M, Imanishi J, Hirai M, Nakano T, Takashima S. Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *J Clin Oncol*. 2005; 23(12): 2645-54.
- 2) de Melo JG, Santos AG, de Amorim EL, do Nascimento SC, de Albuquerque UP. Medicinal plants used as antitumor agents in Brazil: an ethnobotanical approach. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:365359.
- 3) Yamashita M, Kaneko M, Tokuda H, Nishimura K, Kumeda Y, Iida A. Synthesis and evaluation of bioactive naphthoquinones from the Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanedae*. *Bioorg Med Chem*. 2009 Sep 1;17(17):6286-91.
- 4) Mukherjee B, Telang N, Wong GY. Growth inhibition of estrogen receptor positive human breast cancer cells by Taheebo from the inner bark of *Tabebuia avellandae* tree. *Int J Mol Med*. 2009 Aug;24(2):253-60.
- 5) Queiroz ML, Valadares MC, Torello CO, Ramos AL, Oliveira AB, Rocha FD, Arruda VA, Accorci WR. Comparative studies of the effects of *Tabebuia avellanedae* bark extract and beta-lapachone on the hematopoietic response of tumour-bearing mice. *J Ethnopharmacol*. 2008 May 8;117(2):228-35. Epub 2008 Feb 8.
- 6) Yamashita M, Kaneko M, Iida A, Tokuda H, Nishimura K. Stereoselective synthesis and cytotoxicity of a cancer chemopreventive naphthoquinone from *Tabebuia avellanedae*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Dec 1;17(23):6417-20.
- 7) Kim SO, Kwon JI, Jeong YK, Kim GY, Kim ND, Choi YH. Induction of Egr-1 is associated with anti-metastatic and anti-invasive ability of beta-lapachone in human hepatocarcinoma cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007 Sep;71(9):2169-76.
- 8) Woo HJ, Park KY, Rhu CH, Lee WH, Choi BT, Kim GY, Park YM, Choi YH. Beta-lapachone, a quinone isolated from *Tabebuia avellanedae*, induces apoptosis in HepG2 hepatoma cell line through induction of Bax and activation of caspase. *J Med Food*. 2006 Summer;9(2):161-8.
- 9) Lee JH, Cheong J, Park YM, Choi YH. Down-regulation of cyclooxygenase-2 and telomerase activity by beta-lapachone in human prostate carcinoma cells. *Pharmacol Res*. 2005 Jun;51(6):553-60.
- 10) Choi BT, Cheong J, Choi YH. beta-Lapachone-induced apoptosis is associated with activation of caspase-3 and inactivation of NF-kappaB in human colon cancer HCT-116 cells. *Anticancer Drugs*. 2003 Nov;14(10):845-50.

- 11)Renou SG, Asís SE, Abasolo MI, Bekerman DG, Bruno AM. Monoarylhrazones of alpha-lapachone: synthesis, chemical properties and antineoplastic activity. Pharmazie. 2003 Oct;58(10):690-5.
- 12)Vickers A. Botanical medicines for the treatment of cancer: rationale, overview of current data, and methodological considerations for phase I and II trials. Cancer Invest. 2002;20(7-8):1069-79. Review.
- 13)Ebina T. [Intratumoral administration of biological preparations--recommendation for integrative medicine]. Gan To Kagaku Ryoho. 2001 Oct;28(11):1515-8.
- 14)de Santana CF, de Lima O, d' Albuquerque IL, Lacerda AL, Martins DG. [Antitumoral and toxicological properties of extracts of bark and various wood components of Pau d'arco (Tabebuia avellanedae)]. Rev Inst Antibiot (Recife). 1968 Dec;8(1):89-94.