

低用量ナルトレキソン（LDN）および癌

概要

低用量ナルトレキソン（LDN）を用いた癌治療の前向き対照臨床試験はまだ実施されていないが、2004年3月現在、Dr. Bihariはこの薬剤を「オフラベル」で約450例の癌患者—その殆どは標準治療に反応しなかった患者—に臨床使用し、60%を超える癌患者にLDNが有効であると示唆している。

Dr. Bihariが定期的に経過観察した患者354例のうち、86例は有意な腫瘍縮小の他覚症状を示し、少なくとも75%の縮小を認めた。125例の患者は安定化あるいは寛解の傾向がみられた。

Dr. Bihariの結果は、癌による死亡および完全治癒のいずれにおいても、これまでの通常の癌治療の結果と大きく異なる。LDN療法は有望な第3の治療法であり、腫瘍体積の長期安定化あるいは漸次減少が期待できる。

このように、LDNの使用により、癌は—症例によっては—管理可能な慢性疾患となる。患者は、無症状で、多くの症例では、化学療法および放射線治療の副作用障害もなく、生存可能である。

>どのように作用するのか

低用量ナルトレキソンは、次の3種の機序を介して、

1. 血流中のメトエンケファリン（副腎髄質で多量産生されるエンドルフィン）およびベータエンドルフィンの上昇を誘発し、
2. 腫瘍細胞膜上のオピオイド受容体の数および密度の増加を誘発することにより、既存濃度のエンドルフィンの増殖抑制効果に対する受容体の反応性を高めて、癌細胞のアポトーシス（細胞死）を起こし、
3. エンドルフィンの濃度上昇によく反応するナチュラルキラー（NK）細胞の数および活性、リンパ球活性化CD8細胞の数を増加させることにより¹([abstract](#))、腫瘍の増殖に作用を示す。

>Dr. Bihariが報告したLDNに対する反応性が高いとみられる癌

- ・ 膀胱癌
- ・ 乳癌
- ・ カルチノイド
- ・ 結腸・直腸癌
- ・ 神経膠芽細胞腫
- ・ 肝臓癌
- ・ 肺癌（非小細胞肺癌）
- ・ リンパ球性白血病（慢性）
- ・ リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）
- ・ 悪性黒色腫
- ・ 多発性骨髄腫
- ・ 神経芽腫
- ・ 卵巣癌
- ・ 膵臓癌
- ・ 前立腺癌（無治療）
- ・ 腎細胞癌
- ・ 咽喉癌
- ・ 子宮ガン

> 将来の展望

ある癌について低用量ナルトレキシソンの試験結果が陽性であれば、本薬は—化学療法、放射線療法およびその他の癌細胞増殖抑制受容体アゴニストに併用する—重要な補助的癌治療法となり、あるいは標準療法に殆ど反応しないこれら癌に対する主要治療法として、現在の療法に取って代わる可能性がある。

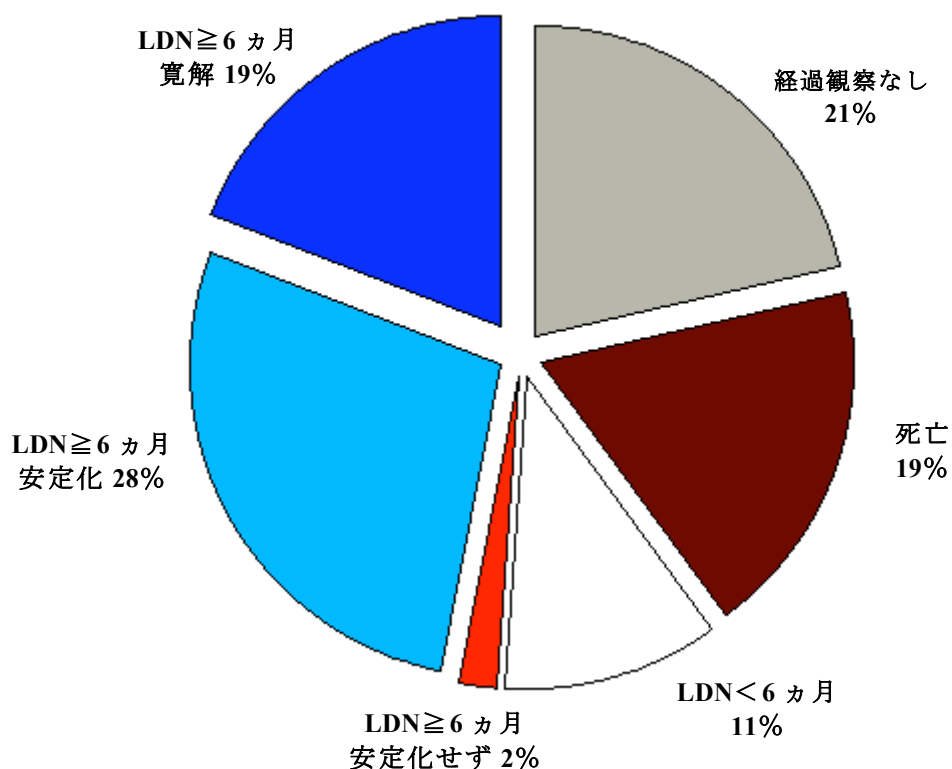
最近の進展

> 2004年3月現在

1999年2月以来、Dr. Bihari は約450例の癌患者にLDN治療を開始した。これらの患者の多く、特に2000年10月以前の患者は、担当癌科医による経過観察が一度しか実施されなかったため、96例の患者についてはDr. Bihariの最新の経過観察データがない。

2004年3月現在で、残る354例の患者のうち、84例が死亡し、4例を除く全例は癌による死亡であった。この大部分はLDN治療開始後8～12週に死亡し、殆どの患者は初回診察時に極めて重症で、すでに他のすべての可能な治療法が使用された患者であった。残る270例の患者のうち、220例に6ヵ月以上のLDN治療が行われた。このうち86例は、この目的で75%以上の腫瘍縮小および腫瘍関連徴候の減少と定義される、有意な寛解傾向を示した。その他の134例の患者のうち、9例は腫瘍の進行が続き、125例は安定化あるいは寛解傾向を認めたが、75%の腫瘍縮小基準を満たさなかった。

低用量ナルトレキシソンおよび癌：癌患者450例の2004年3月現在の結果



有意な寛解傾向を認めた患者のうち、大部分は化学療法を受けていなかった。明らかな寛解例を以下に示す。

- ・ 神経芽腫の小児 2 例
- ・ 非ホジキンリンパ腫の患者 6 例
- ・ ホジキンリンパ腫の患者 3 例
- ・ 膵臓癌の肝臓転移患者 5 例
- ・ 多発性骨髄腫の患者 5 例
- ・ カルチノイドの患者 1 例
- ・ 乳癌の骨転移患者 4 例
- ・ 卵巣癌の患者 4 例
- ・ 非小細胞肺癌の患者 18 例
- ・ 小細胞肺癌の患者 1 例
- ・ 前立腺癌の患者 5 例（ホルモン遮断療法歴なし）

（最近の診断で他の治療歴のない前立腺癌患者は、LDN によく反応するようであり、テストステロン遮断薬および PC-Spes（サプリメント）等のホルモン療法を既に受けている前立腺癌患者は LDN に反応しなかった。）

結果の全体像の把握に際して、経過観察できなかつた患者は Dr. Bihari と継続的に連絡がとれた患者のようにはうまくいっていないという基本的統計原理を想定する必要がある。疾患の安定化あるいは寛解傾向に関して、継続的に経過観察した患者は 2 倍の良好な結果になるであろうと仮定すると、Dr. Bihari が LDN 治療を開始した全癌患者の半数以上がうまく行ったと考えられる。

Dr. Bihari の初回診察時に比較的多数の患者は病期が進行していたこと、また、「経過観察しなかつた」一部の患者および「LDN < 6 ヶ月」群は陽性結果であった可能性を考慮に入れると、60% を超える癌患者は LDN が有効であったと推定される。これは Dr. Bihari の観察では、疾患の早期に LDN 治療を開始すると良好な結果が見られる傾向があると過小評価されている。注目されることに、最初の外科治療（乳癌等）または化学療法（ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫）の成功後あるいは成功時に LDN 治療を開始する患者は再発率が極めて低い。

明らかに、LDN の大規模な前向き対照臨床試験を実施して、いずれの癌が最もよく反応し、他のどの療法が LDN の補助あるいは相乗的療法となるのかを決定する必要がある。

> その他の進展

LDN 単剤による癌治療。 Dr. Bihari の現在 88 例の癌患者は完全および部分寛解し、その改善は明らかに LDN 単剤によるものとみられる。これに対し、癌で Dr. Bihari に受診した大多数の患者は他の併用治療を受けている傾向があり、LDN の改善作用に関して結論するのに明らかに妨げとなる。LDN 単剤治療の成功群には、乳癌患者 5 例、広範な転移性腎細胞癌の患者 1 例、ホジキンリンパ腫患者 3 例および非ホジキンリンパ腫患者 6 例が含まれる。他のこのような例に、一部

の例は現在も4年間LDNを使用しているが、非小細胞肺癌の患者および卵巣癌、子宮癌、膵臓癌（早期に投与）、無治療の前立腺癌、結腸癌、悪性黒色腫、咽喉癌、原発性肝臓癌、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫およびその他の患者が含まれる。

NCI（米国国立癌研究所）のLDN癌症例の調査。2002年6月に、癌専門医および米国国立癌研究所の癌科医アシスタントがDr. Bihariの診療所の癌患者のカルテ約30例を再検討した。約半数が、問題なくLDNに反応したようであるとして、選択された。患者の許可を得て、これらのコピーが、NCIのベスト症例検討用データ収集のために、NCIに送られた。

特記症例

>2004年6月現在

肺癌。61歳のヘビースモーカー歴のある女性患者Cは、1999年に右肺上葉に病巣が発見され、2001年4月に鎖骨上結節が認められた。生検でこの結節は肺腫瘍からの転移巣であると判明した。2001年8月の胸部MRIで、鎖骨上結節のクラスターおよび右肺上葉尖部に星状病変が認められた。患者は低用量ナルトレキソンの服用を開始した。3ヵ月おきに実施した胸部CTスキャンによる40ヵ月間の経過観察で、変化は認められなかった。CTスキャンの実施は6ヵ月おきに変更となった。直近の2004年春のCTスキャンでも、引き続き2001年8月のフィルムとの変化はみられなかった。

悪性黒色腫。転移性悪性黒色腫の53歳の女性患者Lは、2000年8月にはじめてDr. Bihariの診察を受けた。1976年末に下背部の原発性皮膚病変の切除手術を受けていた。1977年12月に左肩胛部の塊部の生検陽性であった。1978年1月の臨床試験でBCG治療に反応すると考えられた。患者は、癌病変が原発部位近くに発現するまで、20年間無病であった。病変は外科的に切除された。1999年4月に黒色腫ワクチン試験を開始したが、この後6ヵ月に下背部に2ヵ所の新規病変が発現した。2000年2月の骨スキャンで、左第6胸部肋骨に病変が認められ、2000年4月の骨スキャン再検査で増殖所見がみられ、さらに左仙骨およびL5椎骨にも病変が検出された。患者は2000年4月に低用量ナルトレキソンの服用を開始した。これら3ヵ所の骨病変は増殖することなく、その後40ヵ月間にわたり新規病変は発現しなかった。患者はナルトレキソンのみを使用している。

食道癌。聖職者Xはジョンズ・ホプキンス病院の患者で、この病院で殆どの治療を受けた。2002年4月に初めて患者に消化障害が発現し、嚥下時に胸部中央に疼痛を感じた。2002年5月の上部胃腸管検査で、食道下部の狭窄および不整が認められた。2002年6月の胸部、腹部および骨盤のCTスキャンで、厚さ2cmの食道下部が胃上部内にまで延びていた。また、胸部に腫大結節が5ヵ所および腹部に5ヵ所認められた。聖職者Xは化学療法を拒否し、2002年8月に低用量ナルトレキソンを開始した。この数ヵ月後に嚥下困難は著明に改善し、体重が安定した。患者は健康感が改善したと認めている。患者は低用量ナルトレキソン以外の治療は受けていない。

腎細胞癌。腎細胞癌で、肝臓と肺に転移巣のあるトロントの41歳の男性患者Rは、約36ヵ月前にDr. Bihariを受診した。患者は、癌担当医から有効な治療法がないと告げられ、低用量ナルトレキソン治療を試みるのは不安であると話した。その後患者から連絡はなかったが、2002年初めに患者の妻が電話でDr. Bihariに感謝の意を告げた。妻の話によると、患者はまったく良好な状態にあり、胸部と腹部のCTスキャンで転移病巣は完全に消失していた。

咽喉癌。頸部に容易に観察される2ヵ所の大きい転移病変とともに、咽喉扁桃部に癌を有する54歳の男性患者Dは、患者の担当医から提案された広範囲の頭頸部の外科手術を拒否した。患者は殆ど手の施しようがなかった。30ヵ月前に、Dr. BihariはLDNを処方した。患者の最近の受診は2004年5月であった。原発性腫瘍の大きさが3分の1縮小し、2ヵ所の頸部腫瘍は約50%縮小した。患者は放射線療法あるいは化学療法を受けなかったが、メキシコで入手した効果が証明されていない代替治療を受けていた。

非ホジキンリンパ腫。75歳の女性患者Bは、1999年1月に頸部側部の腫大リンパ節の生検で非ホジキンリンパ腫と診断された。CTスキャンで胸部および腹部に腫大結節ならびに腫大脾臓が認められた。骨髄生検で「10%関与」と認められ、担当癌科医は経過観察することを勧めた。患者は1999年7月にLDNを開始した。2000年1月の胸部CTで、すべての病変結節のサイズが約50%減少していた。2000年11月の胸部のCT再検査で総腫瘍サイズの80%減少がみられた。

前立腺癌。Mは59歳の男性で、1999年9月に生検およびCTスキャンで前立腺癌と診断された。低用量ナルトレキソン以外の治療は行わず、4ヵ月間のLDN治療によりPSA（前立腺特異抗原）は6.3から3.4に低下した。LDN6ヵ月間治療後に実施した特殊超音波検査で、腫瘍の65%縮小がみられた。PSA値はその後16ヵ月間にわたり安定し、16ヵ月後に脳血管事故が発症して死亡した。

膵臓癌。Dは、82歳の女性で、1999年4月に膵臓癌の外科的切除を受けた。1999年8月のスキャンで膵臓部に腫瘍が再発し、同時に肝臓に2ヵ所の転移病巣が検出された。患者は1999年9月に低用量ナルトレキソンを開始すると同時に、4週間クール短期投与を行った後にゲムシタビンを中止した。その約4ヵ月後のMRI検査で、それまで再増殖していた原発性腫瘍の消失が認められ、肝臓転移も完全に消失した。2ヵ月後に患者Dは心臓発作で死亡した。

カルチノイド。患者Cは、通常盲腸または小腸に発現して骨および腹腔全体に広がる悪性腫瘍カルチノイドのある53歳の女性である。患者は1999年6月にLDNを開始した。当時、相当な腹部腫脹、1日2、3回の下痢、腫瘍による頻回の潮紅発作、活力および食欲減退、多数の骨転移の広がり認められた。他の癌治療はなく、実施していなかった。1999年12月までに、癌による腹部腫脹の多くは消退し、下痢は完全に止まり、潮紅は停止し、骨転移による右肘の疼痛は著明に減少した。2001年2月の経過観察で、上記徴候の一部は持続し、臨床的に安定していたが、

それ以上の寛解傾向はみられなかった。2004年4月の電話による経過観察で、患者はごく軽微な症状であると考えられた。

多発性骨髄腫。患者 W は、72歳の多発性骨髄腫の男性で、1998年夏に（ゴルフ中に発現した）重度背部痛の精密検査で、椎骨3カ所の骨折が認められた際に診断された。他の数カ所の骨は腫瘍を呈し、血球数は低く、骨髄生検で20%の正常骨髄の骨髄腫細胞置換が認められた。血清パラプロテイン値は、骨髄腫患者でよく見られるように非常に高く、12.6で、高用量化学療法に反応しなかった。患者は1999年1月にLDN治療を開始し、間欠的化学療法は1999年10月まで続けた。その後、化学療法は行わず、LDNを毎日服用した。血球数はすべて徐々に正常化し、異常血清蛋白値は12.6から1.4の正常値に低下した。骨スキャンで病変部の骨の緩徐な持続的治癒がみられ、2つの骨髄生検で骨髄腫の徴候は認められなかった。患者は、予定されていた高用量化学療法および幹細胞移植の治療計画を延期し、毎晩LDNの服用を継続しながら「経過観察」することにした。患者はゴルフおよびテニスに復帰したが、2003年初旬以来、連絡はない。

ホジキン病。36歳の患者 RN は、1991年10月に発熱、多発性感染（脳のトキソプラズマ症など）およびリンパ節生検陽性で、ホジキン病と診断された。この女性患者は、抗生物質および化学療法による治療後に、数カ月の短期間寛解がみられた。腫瘍の活動性が再発したとき、患者は再度の化学療法を拒否し、その後4年間にわたり発熱および徐々に腫瘤（外部および内部）増殖が続いた。1997年6月に患者はLDN治療を開始し、他の療法は受けなかった。1997年10月までに、発熱は消退し、外部の腫大リンパ節はすべて縮小して回復し、1997年春のCTスキャンでみられた腫大結節は消失した。患者の担当癌科医は寛解と判断した。それ以来、患者は転居、結婚し、数回の電話に回答がなかった。患者の古い友人は、患者は持続的な記憶障害（トキソプラズマ症に関連した脳病変による）を除き、良好な状態にあると報告した。患者はLDNを継続服用しており、2003年10月の電話連絡現在で、再発徴候は認められなかった。

非ホジキンリンパ腫。48歳の男性患者 J は、自動車事故後の下背部痛のため、1999年1月にCTスキャンを行った。脊椎の椎間板突出に加えて、CTスキャンで多数の腹部リンパ節腫大が認められた。2部位の結節の生検で、非ホジキンリンパ腫と診断された。患者は化学療法を拒否し、抗酸化物質および多数の栄養サプリメントによる自己治療を行った。患者は1999年10月に低用量ナルトレキソン治療を追加した。2000年1月下旬のCTスキャン再検査で、病変結節の有意縮小がみられ、各サイズは約3分の1に縮小した。さらに最近の2003年8月初旬のCTスキャンでは、腫大結節はさらに縮小し、元のサイズの2分の1未満に縮小した。化学療法あるいは他の標準的治療を使用することなく、患者の唯一の治療薬である低用量ナルトレキソンにより腫瘤縮小が起こった。

乳癌。Mは41歳の患者で、1998年に乳癌と診断され、別の病院で治療を受けたが、腰部への転移を含む再発などの複雑な経過をとり、外来ホスピスを探していた。患者は歩行障害が強く、2000年6月にDr. Bihariの初回受診時には友人の介助を受けなければならなかった。この時点で患

者は LDN 治療を開始した。10 月中旬に再受診し、仕事に復帰できたうえにテニスも再開できたと報告された。2000 年 10 月の骨スキャン再検査で、転移腫瘍の 40%縮小が認められた。患者はその後、2001 年 12 月にニューヨークの主要な癌治療センターの化学療法試験に参加し、試験 4 日目に肝不全で死亡した。

非小細胞肺癌。 M は 50 代後半の患者で、2000 年 6 月に初めて Dr. Bihari を受診した。長期喫煙者で、2000 年 5 月に転移性非小細胞肺癌であると告げられた。胸部 X 線検査で多数の異常造影部位がみられ、右頸部における相当な大きさの腫瘍生検によって確定診断された。患者は化学療法を拒否した。検査で、右頸部に 3 cm×4 cm×2 cm の腫瘍が認められた。2000 年 6 月中旬に LDN 治療を開始し、11 月初旬に始めて Dr. Bihari を再受診した。このとき、患者は活力が改善し食欲は良好であると報告した。体重は 15 ポンド増加し、フルタイムの仕事に復帰した。頸部腫瘍の体積は 50%減少したように思われた。2000 年 11 月の MRI 検査で、右頸部腫瘍の 80%縮小および両肺の腫瘍の 20%縮小がみられた。2004 年 4 月現在、右頸部腫瘍のサイズは 2 分の 1 となり、肺病変の増殖は認められない。

卵巣癌。 49 歳の女性 V は 2000 年 9 月に Dr. Bihari を初めて受診した。5 年の卵巣癌既往歴があり、数クルの化学療法を反復し、多回の減量手術を受けたにも関わらず、腫瘍は持続的に成長していた。最近には下行結腸に転移して有形便の消失および嘔吐が続いていた。入院が考慮された。受診前の 2 週間で体重は 15 ポンド減少した。受診時に、既存の低用量タキソール療法に加えて、LDN の服用を開始したところ、10 日以内に大腸閉塞徴候が消失した。4 週間後の CA125 再検査で、この腫瘍マーカーは 1600 から 87 に低下していた。2000 年 11 月第 1 週には、42 までの低下が報告され、婦人科癌専門医は、腹部骨盤部検査で腫瘍は認められないと告げた。患者の体重は約 25 ポンド増加し、「すばらしい」と感じた。MRI 再検査で腫瘍は認められなかった。2001 年 3 月に CA125 は 52 に、その後 70 に上昇し、症状あるいは腹部・骨盤部の検査で腫瘍は触知されなかった。しかしながら、2001 年 10 月に、LDN を使用していたが腹部腫瘍が再発し、患者は 4 ヶ月後に転移癌で死亡した。

背景

癌治療に始めて使用される以前には、LDN は HIV/AIDS の治療に使用されていた。1986 年の二重盲検プラセボ対照試験で、実薬を投与した患者群で HIV に対する有意な免疫系保護作用が認められた。LDN の開発は数種の生物学的事実に基づいている。1 つは、ナルトレキソンは 1984 年にヘロイン嗜癖の補助治療薬として認可されたが、体内のエンドルフィン濃度を上昇させる作用があるという事実である。もう 1 つは、エンドルフィン免疫系ホルモン調節の 90%に関わる、免疫系の主要な監視または（恒常性）調節因子であるという事実である。1 日のエンドルフィンの 90%が午前 2 時から午前 4 時の間に下垂体または副腎で産生される。

Dr. Bihari と共同研究者らは、AIDS 患者におけるエンドルフィンの血中濃度は正常値の 25%未満であることを示した。これらの事実がすべて、HIV/AIDS における LDN の有効性が発見される

背景となった。エンドルフィンとは夜間に産生されることから、Dr. Bihari らは、少量のナルトレキソンの就寝時服用により、エンドルフィン産生を活性化させられるかどうかを試験した。1.5 mg ~4.5 mg の用量の LDN を就寝時に服用すると、エンドルフィン産生を上昇させることを認めた。1.5 mg 未満の用量ではエンドルフィン産生に影響しなかった。用量が 4.5 mg を超えると、それ以上のエンドルフィン上昇は起こらず、長時間エンドルフィンが遮断され、従って、エンドルフィン濃度上昇の効果が低下した。

1986 年の AIDS 患者を対象としたプラセボ対照試験の過程で、Dr. Bihari の友人 (M.B.) が彼に電話し、それまで 5 年間寛解していた非ホジキンリンパ腫が化学療法の後に悪化していることが判明したと告げた。第 2 ラウンドの化学療法により長期寛解の見込みが低下すると認識したことから、M.B. は Dr. Bihari の AIDS 薬が自身の癌に有用であるのではないかと電話で尋ねた。最近発表されたヒトリンパ腫移植マウスの試験で、この可能性が示唆された。この試験で、無投与群のマウスはすべてリンパ腫で死亡した。第 2 群のマウスは、リンパ腫移植前にベータ-エンドルフィン単回注射による前処理が行われた。この第 2 群の半数はリンパ腫を発症しなかった。残りの半数のマウスはリンパ腫が発現したが、非前処理群と比較して、腫瘍の増殖は緩徐で、長期間生存した。

Dr. Bihari は M.B. に LDN 治療を行うことに同意し、直径部の 3 個のゴルフボール大の腫瘍を反応のマーカーとした。その後 6 ヶ月間で 3 腫瘍はすべて縮小および消失した。M.B. は LDN 治療を継続し、それ以上の癌の悪化はみられなかった。この女性患者は 6 年後に 70 代半ばで 3 回目の心臓発作により死亡した。

数ヵ月後、LDN の AIDS 成績を国際 AIDS 会議で発表するためのパリ滞在中に、Dr. Bihari は 40 代はじめの重症の転移性悪性黒色腫の女性患者 (C.P.) に会った。左腕の悪性ほくろが脳に広がり、CT スキャンで 4 カ所の転移が認められた。話し方は不明瞭で、平衡障害および書字障害、頭痛および最近の記憶障害があった。患者のパリの担当癌科医は、癌は治療不可能で、余命はおそらく 3~6 ヶ月であると考えた。ニューヨークに戻り、Dr. Bihari はこの患者の娘に LDN を送付して、患者は服用を開始した。9 ヶ月後、すべての神経徴候および症状は消失し、患者 C.P. の CT スキャン再検査で、残存腫瘍は認められなかった。

患者 C.P. はその後 12 年間 LDN を継続使用し、1999 年末に家族に知らせずに服用を中止した。この時まで、癌の再発はなく、患者は完全寛解状態にあった。LDN 中止の 8 または 9 ヶ月後に、皮下に小結節が発現し、咳で吐血し始めた。胸部 CT スキャンで多発性転移巣が認められた。1 カ所の皮下結節の生検で、悪性黒色腫の再発が確認された。Dr. Bihari は LDN を患者の家族に送付し、患者は 2000 年初めに使用を再開した。8 ヶ月後、皮膚の小結節は消失し、CT スキャン再検査で残存腫瘍は認められなかった。患者は再度寛解したとみられる。

これら 2 例を含めて 1986~1999 年の数年間に、Dr. Bihari は LDN の免疫機能への影響および HIV/AIDS の免疫学的治療法への影響に焦点をあてて研究を行った。しかしながら、1999 年に 3 社の小規模製薬会社との話し合いで、癌を含む免疫関連疾患について FDA 承認を得ることを目的とした LDN 開発に関心が向けられていることが明らかとなった。この開発の可能性から、Dr. Bihari は LDN による癌治療効果を再検討することにした。

Dr. Bihari は、各種癌における LDN の効果を評価する非公式な開業医ベースの試験を 1999 年 2

月に開始した。これまでの14年間に、HIV/AIDS用免疫調整剤として本薬を開発してきたが、Dr. Bihariの観察によると、陽性の結果を認めた癌患者が少数であるが徐々に増加していた。本薬は薬剤師により3mgカプセルとして調合され、1日1回就寝時に服用された。大部分の患者は最近自身のLDN用量を1日4.5mgに増量している。毒性はなく、副作用がない。唯一他剤との相互作用は麻薬（モルフィン、デメロールおよびパーコセット）で認められ、LDNは麻薬の作用を一時的に遮断する。

> 作用機序

LDNの癌に対する明らかな効果は、3つの主要機序によって起こる。第1に、夜間遅くに服用すると、LDNは、ホルモンの1日量の90%が産生される夜明け前数時間における、下垂体のベータエンドルフィン産生および副腎のメトエンケファリン産生を急激に上昇させる。大部分の試験で、デルタオピオイド受容体を最も特異的に活性化するエンドルフィンで、エンドルフィン関連癌細胞の主要抗増殖因子である、メトエンケファリンの産生をナルトレキソンは2~3倍上昇させることが示されている。高用量ではエンドルフィンおよびエンケファリンの受容体に対する作用を遮断すると考えられるが、低用量のナルトレキソンは約3、4時間で体内から排泄され、エンドルフィンおよびエンケファリンの濃度上昇は1日中持続する。

これらのホルモンの抗癌作用に関与する第2段階は、高値のエンドルフィンによる癌細胞のオピオイド受容体の直接活性化である。細胞分裂時にこの活性化が起こると、細胞は死に至る。実際、ヒト膵臓癌細胞またはヒト結腸癌細胞に比較的低濃度のメトエンケファリンを添加すると、両細胞を死滅させることが示されている。この細胞を死に至らせる明らかな機序はアポトーシス（プログラムされた細胞死）と呼ばれる。これが、エンドルフィンおよびエンケファリンが癌と闘う機序の1つであるとみられる。

癌のコントロールに主要な役割を演じる第3の要素は、免疫系の細胞であり、これらの細胞はエンドルフィンによって大きく調節/統合される。特に、エンドルフィンは、濃度上昇時に癌細胞を死滅させることにより癌を予防する2種類の免疫細胞である、ナチュラルキラー細胞およびリンパ球活性化CD8細胞の血中濃度を増加させる。

強調しなければならないのは、Dr. Bihariの患者はすべて、科学的に厳密な前向き臨床試験を行わず、個人診療所の条件下で治療された点である。このため、上記タイプの癌治療における薬物の有効性に関して科学的な主張は行えない。だが、現在の結果では、エンドルフィンおよびエンドルフィン誘発性オピオイド拮抗薬の使用による抗増殖因子などの、癌細胞上のオピオイド受容体の操作は、特に多年発表された裏づけ論文の所見を考慮すると、最終的に相当な有益性があると認められる可能性が高い。

細胞膜上にオピオイド受容体をもつことからLDNに反応すると考えられる癌細胞には、消化管に由来するすべての癌細胞が含まれる。すなわち、口腔、食道、肝臓、膵臓、胃、小腸、結腸および直腸である。リンパ腺および脾臓は多数のオピオイド受容体を有し、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫およびリンパ球性白血病はLDNに反応することを示唆している。細胞膜上に相当数のオピオイド受容体をもつその他の悪性腫瘍に、乳癌、神経芽腫、前立腺癌、悪性

黒色腫、腎細胞癌、神経膠芽細胞腫、星細胞腫、子宮内膜癌および小細胞肺癌および大細胞肺癌がある。

> 研究の歴史

Ian Zagon, Ph.D.の研究グループは癌治療およびエンドルフィン分野において多数の基礎的動物試験を実施しているが、Zagon は 1981 年にマウス神経芽腫モデルを用いて、非常に少量(0.1 mg/kg)のナルトレキソン 1 日 1 回の投与は腫瘍の増殖を阻害し、腫瘍が発現したマウスの寿命を延長し、一部のマウスの腫瘍発現を防止する作用があることを示した^{2,3}(abstract)。

Zagon は、低 1 日量のナルトレキソンは、腫瘍細胞上のオピオイド受容体の数および密度を増加させることにより、マウスのエンドルフィンに関連した癌防止効果を増強すると仮定した。同様に、ナルトレキソンで誘発されると知られているエンドルフィンの増加は腫瘍のオピオイド受容体に直接作用することにより、低 1 日量の防止効果に関与するであろうと仮定した⁴(abstract)。

1996 年から 1997 年に、Zagon と共同研究者らは、免疫系を欠く特殊な試験種マウス(いわゆる「ヌードマウス」)を用いて実験的研究を報告した。ヒト結腸癌およびヒト膵臓癌を、それぞれ別の試験で、動物に移植し、メトエンケファリンを毎日注射したマウスとプラセボを投与した対照群における癌の成長を比較した。各試験で、メトエンケファリンは腫瘍形成の負の調節因子として作用し、投与群の腫瘍の発現および増殖を有意に抑制できた⁵(abstract)。

特に重要であるのは、1996 年に、同研究者グループが、同様な実験動物(ヌードマウス)のオピオイド受容体を LDN で間歇的に阻害することにより移植ヒト結腸癌の増殖の著明な遅延が認められたことである。「すべての対照群マウスに腫瘍を認めた時点(10 日)で、0.1 mg/kg NTX 投与群では 80%のマウスにおいて腫瘍の徴候はみられなかった。」メトエンケファリンの血漿中濃度を測定すると、LDN 投与群のメトエンケファリン濃度は、対照群に比べて 2.5 倍上昇していた。研究者たちは、これらの結果は「NTX [低用量ナルトレキソン]による毎日の間欠的なオピオイド受容体の阻害は、薬物使用後の期間にオピオイドと受容体の相互作用を起こして、オピオイドがヒト結腸癌の腫瘍誘発性を阻害するように働く」と、結論を下した⁶(abstract)。

Hershey に位置するペンシルバニア州立大学の Zagon と共同研究者らによる新規所見が Brain Reseach 誌の 1999 年 12 月号に発表された。Zagon らは、エンドルフィンの 1 種であるメトエンケファリン(この濃度は LDN により増加する)の特異的細胞受容体を確認した。Zagon は、オピオイドは神経伝達物質と同様、増殖阻害物質として作用し、この性質が癌治療に重要であると報告した。メトエンケファリンはすべての組織内に存在し、細胞の再生または増殖に関連するとみられる。Zagon のグループは、ヒトにおける膵臓癌の増殖コントロールを試みて、メトエンケファリンを使用した第 I 相試験を実施したと述べている。膵臓癌は低濃度のメトエンケファリン受容体を有するとみられる。Zagon によると、通常、自身の増殖を刺激するために、低濃度のペプチド[メトエンケファリン]または[オピオイド]受容体が癌細胞内に存在するとみられる⁷(abstract)。

参考文献

1. Matthew, PM, Froelich CJ, Sibbitt WL, Jr., Bankhurst AD, *Enhancement of natural cytotoxicity by beta-endorphin*, J Immunol 130, pp.1658-1662, Apr 1983. [抄録を読む](#)
2. Zagon IS, McLaughlin PJ, *Naltrexone prolongs the survival time of mice treated with neuroblastoma*, Life Sci 28, pp. 1095-1102, 1981. (抄録は読めない)
3. Zagon IS, McLaughlin PJ, *Naltrexone modulates tumor response in mice with neuroblastoma*, Science 221, pp.671-3, Aug 12, 1983. [抄録を読む](#)
4. Hytrek SD, McLaughlin PJ, Lang CM, Zagon IS, *Inhibition of human colon cancer by intermittent opioid receptor blockade with naltrexone*, Cancer Lett 101(2), pp. 159-64, Mar 29, 1996. [抄録を読む](#)
5. Zagon IS, Hytrek SD, Lang CM, Smith JP, McGarrity TJ, Wu Y, McLaughlin PJ, *Opioid growth factor ([Met5]enkephalin) prevents the incidence and retards the growth of human colon cancer*, Am J Physiol 271(3 Pt 2), pp.R780-R786, Sep 1996. [抄録を読む](#)
6. Hytrek SD, et al. 1996.
7. Zagon IS, Verderame MF, Allen SS, McLaughlin PJ, *Cloning, sequencing, expression and function of a cDNA encoding a receptor for the opioid growth factor, [Met(5)]enkephalin*, Brain Res 849(1-2), pp. 147-54, Dec 4, 1999. [抄録を読む](#)

その他の参考文献

Recant L, Voyles NR, Luciano M, Pert CB, *Naltrexone reduces weight gain, alters "beta-endorphin", and reduces insulin output from pancreatic islets of the genetically obese mice*, Peptides1(4), pp. 309-313, Winter 1980. [抄録を読む](#)

Zagon IS, McLaughlin PJ., *Opioid antagonists inhibit the growth of metastatic murine neuroblastoma*, Cancer Letters 21, pp. 89-94, 1983. [抄録を読む](#)

Zagon IS, McLaughlin PJ, *Duration of opiate receptor blockade determines tumorigenic response in mice with neuroblastoma: a role for endogenous opioid systems in cancer*, Life Sci 35, pp. 409-416, 1984. [抄録を読む](#)

Zagon IS, McLaughlin PJ, *Opioid antagonist modulation of murine neuroblastoma: A profile of cell proliferation and opioid peptides and receptors*, Brain Res 480, pp. 16-28, 1989. [抄録を読む](#)

Zagon IS, Hytrek SD, Smith JP, McLaughlin PJ, *Opioid growth factor (OGF) [metenkephalin] inhibits human pancreatic cancer transplanted into nude mice*, Cancer Lett 112(2), pp.167-175, Jan 30, 1997. [抄録を読む](#)