

(第 12 号様式)

## 学 位 論 文 の 要 約 ( 研 究 成 果 の ま と め )

氏 名 山西祐輝

学位論文名 LCIG 療法中のパーキンソン病患者における  
レボドパ動態への腸内細菌の影響

---

### 学位論文の要約

【背景】パーキンソン病 (PD) は、中脳黒質のドパミン神経が変性することによって生じる疾患である。症状改善のためドパミンの補充が必要となるが、ドパミンは血液脳関門を通過できないことから、ドパミンの前駆体であるレボドパが治療における中心的な薬剤となる。レボドパは半減期が短く、咽頭や胃での吸収遅延も生じることから、レボドパ血中濃度の変動は大きい。病初期には脳内のドパミン保持能が保たれており、レボドパ血中濃度の変動してもドパミン脳内濃度は一定に保たれる。一方、進行期にはドパミン脳内濃度の変動が大きくなることで、ウェアリングオフやジスキネジアなどの症状が出現する。レボドパ/カルビドパ経腸溶液 (Levodopa-carbidopa intestinal gel : LCIG) 療法は、進行期 PD に対して行われる Device aided therapy であり、経胃瘻空腸投与用チューブ (PEG-J チューブ) を通して、ポンプを用いて空腸に直接レボドパを持続投与する治療法である。持続投与によりレボドパ血中濃度が安定し、症状の変動を減らすことができる。また、進行期 PD では小腸内細菌の増加が認められる。腸内細菌である *Enterococcus faecalis* が産生するチロシンデカルボキシラーゼがレボドパを代謝し、経口レボドパ量と相関することが報告されており、LCIG 療法にも影響を及ぼす可能性がある。LCIG 療法を受けている PD 患者において、腸内細菌を調査し、レボドパ血中濃度への影響を検討することを目的として研究を行った。

【方法】当科で LCIG 療法を受けている患者 6 名全員を対象とした。PEG-J チューブ交換時にチューブ先端から腸内細菌を採取し、細菌培養および PCR 検査により *E. faecalis* の存在を確認した。さらに、チロシンデカルボキシラーゼの存在も PCR 検査で確認した。レボドパの代謝能を調べるため、患者ごとの PEG-J チューブ上の細菌すべてをレボドパとともに培養し、レボドパおよびドパミンの存在量を調べた。また、カルビドパを加えてレボドパの代謝を検討し、カルビドパによる代謝阻害効果を調べた。PEG-J チューブ交換前に患者レボドパ血中濃度を測定し、LCIG 持続投与量、体重で補正したのちに、*E. faecalis* の存在およびレボドパ代謝の有無との関連を調べた。本研究は、愛媛大学医学部

附属病院の倫理審査委員会によって承認されている（IRB #: 2006009）。

【結果】*E. faecalis* は4名の患者から検出された。そのうち2名からチロシンデカルボキシラーゼが検出された。*E. faecalis* 陽性サンプルにおいて、*in vitro* でのレボドパからドパミンへの代謝を認めた。ドパミンへの代謝は培養開始3時間以降に生じた。カルビドパの添加はレボドパの代謝を阻害しなかった。患者レボドパ血中濃度は、*E. faecalis* の存在、*in vitro* でのレボドパ代謝の有無と関連を認めなかった。

【考察】LCIG療法を受けているPD患者のPEG-Jチューブから*E. faecalis*を検出した。レボドパは上部空腸にある大型中性アミノ酸トランスポーターを介して吸収されるため、PEG-Jチューブは上部空腸に留置されている。PEG-Jチューブの細菌を調べることで、レボドパ吸収に直接的な影響を及ぼす可能性のある細菌を調べることが出来た。患者腸内から得た*E. faecalis*は、*in vitro*でレボドパを代謝する能力を示し、カルビドパの添加によってもその代謝は阻害されなかった。そのため、LCIG療法中の患者腸管内でのレボドパ代謝が生じる可能性は高いと考えられた。しかし、*E. faecalis*の存在、*in vitro*でのレボドパ代謝の有無は、患者レボドパ血中濃度との関連を認めなかった。原因として、LCIG療法ではレボドパを空腸に直接投与することから吸収が速く、腸管内に薬剤がとどまる時間が短いため、*E. faecalis*による十分な代謝が行われなかった可能性が考えられた。一方、LCIG療法を受けていないPD患者においては*E. faecalis*によるレボドパ代謝の影響を考慮する必要がある。進行期PD患者は、自律神経障害や抗パーキンソン病薬、腸内細菌の増加により腸管運動が低下する。さらに、腸管内にはドパミンD2受容体が存在し、*E. faecalis*により産生されたドパミンは腸管運動を低下させる。LCIG療法は胃をバイパスし空腸に直接レボドパを投与することで、経口療法に比べてレボドパ血中濃度を一定に保ち、ウェアリングオフや重度のジスキネジアを減らすことができる。LCIG療法は、レボドパの治療域が狭く、腸内細菌の増加が予想される進行期PD患者に対して、良い適応となる可能性がある。

【結論】LCIG療法のPEG-Jチューブから*E. faecalis*を含む細菌が検出された。*E. faecalis*陽性サンプルにおいて、*in vitro*でのレボドパ代謝を認めたが、患者レボドパ血中濃度との関連は認めなかった。LCIG治療を受けているPD患者において、*E. faecalis*の影響は小さいと考えられた。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に採択済である。

Yuki Yamanishi, Mohammed Emamussalehin Choudhury, Akira Yoshida, Yuko Hosokawa, Noriyuki Miyaue, Satoshi Tada, Rina Ando, Shinobu Murakami, Hitoshi Miyamoto, Masahiro Nagai. Impact of intestinal bacteria on levodopa pharmacokinetics in LCIG therapy. *Movement Disorders Clinical Practice*.