

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 山西 祐輝

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

---

### 学位論文要旨

#### 【背景】

レボドパ/カルビドパ経腸溶液 (Levodopa-carbidopa intestinal gel : LCIG) 療法は、進行期パーキンソン病におけるデバイス療法であり、胃瘻を通して空腸へ留置したチューブ (PEG-J チューブ) からポンプにて持続的にレボドパ製剤を投与する治療法である。近年、*Enterococcus faecalis* によるレボドパの代謝が報告されている。LCIG 療法中の患者は、パーキンソン病による腸管運動低下、PEG-J チューブ留置による腸管内の異物などにより腸内細菌の増殖が予想される。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について研究を行った。

#### 【対象および方法】

当科にて LCIG 療法を受けているパーキンソン病患者を 6 名対象とした。腸内細菌は PEG-J チューブ交換時にチューブ先端から採取した。細菌培養検査で細菌を同定し、*E. faecalis* については PCR 検査も行った。さらに、レボドパを代謝するチロシンデカルボキシラーゼ (TDC) の存在も PCR 検査で確認した。これらの細菌のレボドパを代謝する能力は、*in vitro* で確認した。チューブ交換前にレボドパ血中濃度測定を行い、腸内細菌との関連を調べた。本研究は、愛媛大学医学部附属病院の倫理委員会で承認された (IRB 番号 : 2006009)。

#### 【結果】

6 名の患者全員から細菌が検出された。*E. faecalis* は 4 名の患者で検出された。また、TDC は 2 名の患者から検出された。*Enterococcus faecalis* 陽性の 4 検体において、レボドパからドーパミンへの *in vitro* での代謝を示した。カルビドパの添加は、レボドパの代謝を阻害しなかった。しかし、レボドパの平均血中濃度には、*E. faecalis* の有無による差はなかった。

【考察】

腸内細菌とパーキンソン病についての関連は多く報告されている。通常、レボドパの吸収部位である近位空腸にはほとんど細菌がないと考えられているが、腸管運動の低下、胃酸の低下、免疫力の低下などが原因となり小腸内細菌異常増殖症（SIBO）を生じる。パーキンソン病患者では、腸管運動の低下から SIBO の有病率は高いと報告されている。本研究では、腸液を吸引しておらず小腸内に存在する細菌の量は検討できていないが、一人当たり平均 6.2 個の細菌を検出した。進行期パーキンソン病患者を対象としており、自律神経障害による腸管運動の低下、LCIG 療法のための PEG-J チューブ留置が細菌数の増加に影響している可能性が考えられた。

また、*E. faecalis* によるレボドパ代謝について報告されており、*E. faecalis* のもつ TDC がレボドパをドーパミンへ代謝するとされている。本研究では、4 名の患者から *E. faecalis* が検出された。患者の小腸から得られた *E. faecalis* は、4 例とも *in vitro* でレボドパを代謝した。実際の腸管内での代謝を検討するため、pH の調整やカルビドパによる代謝への影響を検討したが結果は変わらず、レボドパの代謝は患者腸管内で行われている可能性が高いと考えられた。

しかし、*E. faecalis* の存在によって実際の患者のレボドパ血中濃度が低下することはなかった。これまでの研究で、ラットでは小腸内の TDC 遺伝子量と血漿レボドパ濃度に負の相関があること、パーキンソン病患者では糞便中の TDC 遺伝子の相対量とレボドパ投与量に相関があることが報告されている。本研究で *E. faecalis* がレボドパの血中濃度に影響を与えなかったのは、LCIG 療法ではレボドパの経口投与に比べて腸管内での薬剤の存在時間が短いことに起因すると考えられる。LCIG 療法では、レボドパの吸収部位である空腸に直接薬剤が投与されるため、レボドパ血中濃度は急速に上昇し、本研究では開始後平均 48 分でピークに達した。In vitro 試験では、最初の 3 時間はドーパミンへの代謝が行われなことが示されており、薬物投与から吸収までの時間が短いため、小腸内の細菌によるレボドパの代謝が十分に行われなかった可能性がある。本研究は、パーキンソン病患者の小腸内細菌によるレボドパの代謝と、実際のレボドパ血中濃度との関係を調べた初めての研究である。*E. faecalis* によるレボドパの代謝が見られたにもかかわらず、*E. faecalis* の有無とレボドパ血中濃度の間には関連性がなかった。LCIG 療法を受けているパーキンソン病患者において、レボドパ代謝への腸内細菌の影響は小さいと考えられる。

【結論】

*Enterococcus faecalis* によるレボドパの代謝が認められた。しかし、患者のレボドパ血中濃度との関連は認めなかった。LCIG 療法を受けている患者では、腸内細菌の影響は限定的であると考えられる。

キーワード（3～5）	パーキンソン病 LCIG療法 腸内細菌 レボドパ薬物動態
------------	---------------------------------------