

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：84425

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K00911

研究課題名（和文）ダウンサイジング食を用いたパーキンソン病新規食事療法の確立

研究課題名（英文）A Novel diet therapy for Parkinson Disease

研究代表者

佐古田 三郎（Sakoda, Saburo）

独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター（臨床研究部）・独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター・名誉院長

研究者番号：00178625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病（PD）患者における小腸内細菌異常増殖（SIBO）と食事内容や消化器症状との関連性を検討した。その結果、SIBOを有するPD患者では、食事内容に脂質摂取量が少なく、脂質および食物繊維の摂取量と消化器症状とが関連すると考えられた。さらに、SIBO陽性患者は、血清の中性脂肪および総ビリルビンが明らかに低かった。PD患者の腸内細菌はビリルビンや胆汁酸の代謝に影響し、結果として脂質吸収が低下すると考えられた。PD患者の食事療法としてダウンサイジング食を検討したが、上記の結果から、抗菌作用のあるハチミツ産品を用いてSIBOを治療する方針とし、その臨床試験プロトコルを確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病患者の食事内容と病態との関係において、科学的根拠のある有用なエビデンスはこれまでにほとんど認められない。パーキンソン病のような神経変性疾患に対して食事からアプローチする発想は未完成の分野であり、特に胃腸の菌との関連で科学的に食事療法を生み出す試みは未だない。今回、我々はパーキンソン病に高度に合併する小腸内細菌異常増殖（SIBO）について包括的に検討し、パーキンソン病患者の腸内細菌はビリルビンや胆汁酸の代謝に影響し、結果として脂質吸収が低下することを世界で初めて明らかにした。今後の展開として、SIBOを治療するために抗菌作用のあるハチミツ産品を用いた食事療法の確立を目指す。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with Parkinson's disease (PD) and dietary content and gastrointestinal symptoms. As a result, PD patients with SIBO had low lipid intake in their diet, and it was considered that the intake of lipid and dietary fiber was associated with gastrointestinal symptoms. In addition, SIBO-positive patients had significantly lower serum triglycerides and total bilirubin. Gut bacteria in PD patients were thought to affect the metabolism of bilirubin and bile acids, resulting in decreased lipid absorption. We examined a downsizing diet as a diet for PD patients, but based on the above results, we decided to treat SIBO with honey products that have antibacterial activity, and established a clinical trial protocol for it.

研究分野：神経内科学

キーワード：臨床栄養学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 腸管の神経細胞数は2 - 6億存在し、第二の脳とも言われている。そして、脳-腸-微生物相関という言葉で示されるように、食事成分、腸内細菌、そして腸管上皮および粘膜下層の神経叢が複雑に絡み合い、体性感覚神経、自律神経、免疫担当細胞、ホルモンなどを介して一つのシステムを形成していると考えられている。パーキンソン病(PD)においては、小腸内細菌異常増殖症(SIBO)/leaky gut syndrome(LGS)の合併頻度が高い、腸内細菌に偏りが存在するなど興味深い報告が相次いでいる。

(2) PDの主たる治療薬であるレボドパ製剤は中性のアミノ酸であり、SIBOが存在すると吸収の場である小腸で分解されると言われており、SIBOの治療によりパーキンソン症状が改善するという報告もみられる。本邦ではPD患者におけるSIBOやLGSの研究は皆無であるが、上記の背景からSIBOやLGSはPDを始めとする神経変性疾患の重要な治療ターゲットであることが分かる。

2. 研究の目的

(1) PD患者に対して、SIBO、ピロリ菌感染、LGSの合併頻度を調査するとともに、互いの関係と栄養学的な検討を行う。

(2) ダウンサイジング食(総カロリーを低く、食物繊維豊富にした献立)を2週間実施し、パーキンソン症状に対する効果を検討する:効果を示す患者の特徴を、SIBO、LGS、ピロリ感染の有無から精査する。ダウンサイジング食の摂取期間についても検討する。ダウンサイジング食が、SIBO/LGSなどに好影響を及ぼすかどうかとも検討する。

(3) PD患者の簡便なLGS評価手法の確立:LGS評価のため、ラクツロース/マンニトール負荷試験を行う。

(4) 最終的には、SIBO/LGSやピロリ菌感染などから、効果予測可能なバイオマーカーを発見しつつ、PDに有用な食事療法を決定することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) PD患者におけるSIBOと食事内容の関連について

PD患者46名を対象として、水素呼吸試験でSIBOの合併の有無を評価した。10gのラクツロース摂取後、15分おきに4時間に渡って呼気中の水素ガスを測定した(Figure1参照)。ラクツロース投与後60分~90分後に呼気中水素濃度20ppm以上の上昇を認めた者をSIBO陽性と判定した。また、食事調査は食物摂取頻度調査(FFQg:Food Frequency Questionnaire Based on Food Groups)を用いた。摂取エネルギー量および栄養素摂取量などの算出は、栄養価計算ソフト「エクセル栄養君6.0食物摂取頻度調査FFQg3.5」を用いた。

(2) PD患者の腸内細菌叢について

39例のPD患者に対してラクツロース呼吸試験を実施した。10gのラクツロース摂取後、15分おきに4時間に渡って呼気中の水素ガスとメタンガスを測定した。水素ガスの呼気濃度が20ppmを越えたものを陽性と判断した。患者に対しては腹部症状の有無についての問診や、血清生化学検査等を実施した。

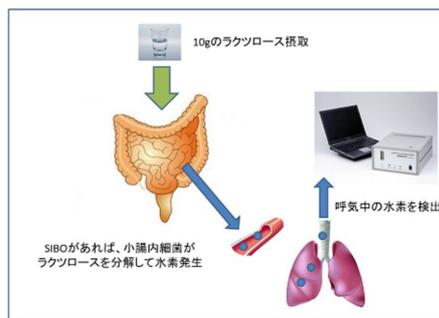


Figure 1: ラクツロース呼吸試験の概要

(3) ダウンサイジング食によるパーキンソン症状への効果について

PD患者5名に対して体重に応じて800kcal/日または1000kcal/日とし、食物繊維を豊富にした食事を2週間摂取してもらい、その前後での血清生化学検査およびパーキンソン症状(UPDRS=Unified Parkinson Disease Rating Scale part 3)を評価した。

(4) PDの新たな食事療法開発に向けた臨床試験

PD患者に対するハチミツ産品(マヌカハニー、プロポリス)の効果を検証する臨床試験プロトコルを確立した。ハチミツ産品には抗菌作用があることから、SIBOを改善させることで、抗パーキンソン病薬の吸収効率が上がり、症状の日内変動を改善させることが期待できる。

4. 研究成果

(1) PD患者におけるSIBOと食事内容の関連について

表1~4に示すように、解析対象患者46人中、SIBO陽性患者は25人(54%)で、SIBO陽性群とSIBO陰性群の両群間で、年齢、性別、BMI、臨床検査項目(罹病期間や重症度、UPDRS、投薬量)において、有意な差は認められなかった。また、便秘薬服用者の割合は、SIBO陰性群の方がSIBO陽性群に比し有意に多かった。SIBOを合併するPD患者では、呼気中水素含有量とBMIとの間に負の相関関係が認められ、SIBOの進展がPD患者の低栄養と関連することが示唆された。興味深いことに、SIBO陽性群はSIBO陰性群に比し、脂質摂取量が有意に少

ないこと、また、SIBO 陽性で脂質摂取量が多い PD 患者は脂質摂取量が少ない患者に比し、下痢の頻度が有意に高いことがわかった。さらに、SIBO 陽性群において、食物繊維摂取量が多い群は少ない群に比し、腹部膨満感などの消化器症状の頻度が低いことがわかった。

	SIBO陽性群 (n=25) 中央値 (範囲)	SIBO陰性群 (n=21) 中央値 (範囲)	P値
年齢(歳)	65 (43 - 82)	68 (45 - 83)	0.189*
性別 (男性 / 女性)	(15 / 10)	(11 / 10)	0.604*
BMI (kg/m ²)	21.6 (16.9 - 28.3)	20.2 (15.8 - 29.1)	0.938*
罹病期間(年)	6.0 (0.5 - 15)	7.0 (0.5 - 22)	0.289*
Hoehn Yahr Stage (I/II/III/IV)	(0/3/13/9)	(0/1/14/6)	
UPDRS III	22 (9 - 52)	27 (3 - 51)	0.749*
L-DOPA(mg/day)	200 (0 - 800)	300 (0 - 800)	0.071*
便秘薬の服用者の割合 (%)	20	50	0.023**

* Mann-Whitneyの検定 (*p<0.05)
** χ²検定 (*p<0.05)

表 1 SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における患者背景

	多い群(n=12)	少ない群(n=13)	P値
腹部膨満感 (n,%)	2 (16%)	5 (38%)	0.235
腹部痛 (n,%)	2 (16%)	0 (0%)	0.133
腹部不快感 (n,%)	4 (33%)	0 (0%)	0.026*
頻回の放屁 (n,%)	2 (15%)	8 (61%)	0.025*
便秘 (n,%)	8 (66%)	9 (69%)	0.893
下痢 (n,%)	4 (33%)	0 (0%)	0.026*

Mann-Whitneyの検定 (*p<0.05)

表 3 SIBO 陽性患者における脂質摂取量と消化器症状

	SIBO陽性群 (n=25) 中央値 (25%タイル値-75%タイル値)	SIBO陰性群 (n=21) 中央値 (25%タイル値-75%タイル値)	P値
摂取エネルギー量 (kcal/day)	1508 (1377 - 1832)	1772 (1444 - 2014)	0.137
たんぱく質 (g/day)	61.6 (52.4 - 66.7)	64.4 (51.7 - 76.6)	0.421
脂質 (g/day)	44.6 (39.1 - 55.5)	56.2 (48.9 - 66.0)	0.025*
炭水化物 (g/day)	207.5 (180.9 - 233.5)	233.8 (185.7 - 281.3)	0.131
食物繊維 (g/day)	14.3 (12.2 - 15.8)	14.5 (12.2 - 16.8)	0.749

Mann-Whitneyの検定 (*p<0.05)

表 2 SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における食事摂取量の違い

	多い群(n=13)	少ない群(n=12)	P値
腹部膨満感 (n,%)	1 (8%)	6 (50%)	0.021*
腹部痛 (n,%)	0 (0%)	2 (17%)	0.133
腹部不快感 (n,%)	1 (8%)	3 (25%)	0.248
頻回の放屁 (n,%)	3 (23%)	7 (58%)	0.078
便秘 (n,%)	9 (69%)	8 (67%)	0.893
下痢 (n,%)	2 (15%)	2 (17%)	0.932

Mann-Whitneyの検定 (*p<0.05)

表 4 SIBO 陽性患者における食物繊維摂取量と消化器症状

SIBO 陽性患者が SIBO 陰性患者に比し、脂質摂取量が有意に少ない理由は不明であるが、SIBO 陽性患者では、脂質摂取量が多い群は少ない群に比し、下痢の頻度が有意に高く、脂質の消化吸収障害の存在が疑われた。SIBO では、小腸内で異常増殖した細菌によって胆汁酸が脱抱合されて二次胆汁酸の生成が増加し、脂質の消化吸収に必要な抱合型の一次胆汁酸が不足するため、脂質の消化吸収障害が起こることが知られている。頻回の下痢は低栄養のリスクを高めるため、SIBO の治療による脂質の消化吸収障害の改善は、PD 患者における低栄養予防において、重要と思われる。

(2) PD 患者の腸内細菌叢について

39 人の患者のうち、19 人は SIBO 陽性、16 人は陰性、4 人は判定不能であった。表 5 に示すように、SIBO 陽性患者はドーパミン作動性薬物負荷 (P=0.009) が有意に低く、血清トリグリセリド (P=0.024) および総ビリルビン (P=0.019) レベルが有意に低かった。SIBO の有無と運動症状または腹部症状との間には関係は見られなかった (表 5 参照)。ビリルビン代謝に関しては、腸内細菌特に偏性嫌気性菌が重要な役割を果たしていると考えられる。特に小腸内の水素産生菌が減少した例 (SIBO 陰性例) では、偏性嫌気性菌の減少によりビリルビン代謝が低下し、抱合型ビリルビンが上昇、結果として血清ビリルビンが高値となっている可能性がある。一方、SIBO 陽性で、小腸内細菌が異常増殖すると、非抱合型胆汁酸が優位となり胆汁酸合成を抑制し、胆汁酸が低値となる可能性がある。胆汁酸の低下により脂質吸収が低下し、血清トリグリセリドが低値となる可能性がある。また、パーキンソン病において栄養を摂取しているにもかかわらず、BMI、体重減少が多いことは知られており、これらの腸内細菌による脂質吸収不良が一因として考えられるかもしれない。

	SIBO陰性 (n=16)	SIBO陽性 (n=19)	P		SIBO陰性 (n=16)	SIBO陽性 (n=19)	P
性別(男/女)	7/9	9/10		総タンパク	6.9±0.4	6.6±0.3	0.607
年齢	68.0±5.4	64.9±6.3	0.301	アルブミン	3.9±0.2	3.7±0.2	0.410
BMI	22.5±2.2	22.1±2.2	0.481	総ビリルビン	0.98±0.21	0.86±0.26	0.019
罹病期間(年)	7.6±2.5	6.5±2.0	0.589	T-Cho	205±27	190±30	1.000
レボドパミン内服量(mg/day)	315.6±105.5	207.9±78.0	0.117	HDL	60.4±13.4	55.6±9.8	0.813
総薬剤負荷(mg/day)	878.1±411.6	401.1±117.0	0.009	LDL	121.7±19.4	121.5±21.0	0.820
UPDRS/パート3スコア	25.8±6.0	29.3±5.7	0.385	トリグリセリド	100.2±28.6	72.8±12.7	0.024

表 1 PD 患者さんの背景および血清生化学検査と、SIBO の有無について

この結果から次のような仮説が提唱される。腸内細菌が減少するとビリルビン代謝が低下するため、血清ビリルビン値は高くなる。同時に、腸内細菌の増加により胆汁酸が分解され、脂質吸収が低下する。これにより、血清 TG レベルが低くなり、体重が減少する。以上より、抗パーキンソン病薬の吸収や、運動以外の症状のいくつかは腸内細菌叢異常によって引き起こさ

れる可能性がある。また、SIBOにより胆汁酸機能低下が起こり、脂質吸収低下だけでなく、ビタミンDを中心とした脂溶性ビタミンの吸収障害が起こり、ビタミンDが低値となり、骨粗鬆症と関連している可能性も考えられる。パーキンソン病では骨折が多く、特に腰椎圧迫骨折のリスクが高いことが指摘されており、しばしば入院期間の延長、在宅復帰困難の原因となり、ADLを低下させ余命を短縮させる。骨折を増加させる要因としては姿勢反射障害、歩行障害による転倒があげられるが、健常者と比較して骨密度が低下することも示唆されている。(Figure 2 参照)

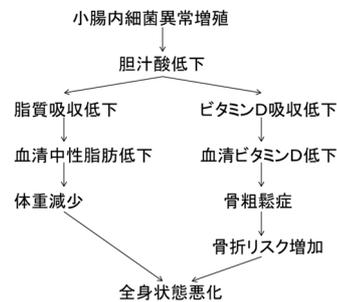


Figure 2 SIBOによる脂質代謝異常の仮説

(3) ダウンサイジング食によるパーキンソン症状への効果について

PD患者5名に対して食事容積を小さくした食事献立を実施したが、食事前後の血清生化学検査とパーキンソン症状については明らかな差が見られなかった。上記(1)(2)の研究結果からは、PD患者の腸内細菌叢の変化によって、ビリルビン代謝、胆汁酸代謝に影響があり、これらが抗パーキンソン病薬代謝への影響や、脂質の吸収障害による低栄養につながっていることが示唆されていた。この結果をもとにPD患者に適した新たな食事療法としてダウンサイジングとは異なるアプローチで開発することとした。

(4) PDの新たな食事療法開発に向けた臨床試験

SIBOは抗パーキンソン病薬が小腸で吸収される際にも影響し、症状の日内変動(ウェアリングオフ)が悪化することが報告されている。海外の研究では、抗生剤の投与によってSIBOが一時的に改善するものの、投与から数か月後にはまた再発するという報告もある。抗パーキンソン病薬の効果を十分に引き出すためには、SIBOを治療する必要があるが、抗生剤を長期間使用すると耐性菌が出現するなど、問題がある。そこで日常的に摂取できるハチミツ製品の中で抗菌作用が強いとされるものに注目し、これらを摂取することでパーキンソン症状の日内変動を改善できるか検討することとした。

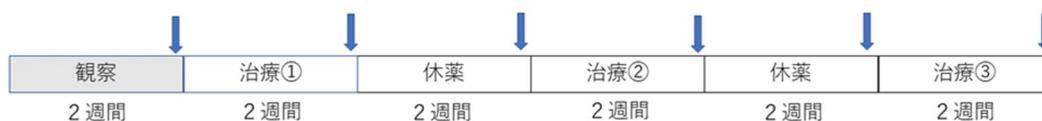
<研究方法>

観察期間2週間の後に、2週間ずつ3つの治療期間がある(以下のスケジュール参照)。~いずれかの期間にマヌカハニーを2週間、プロポリスを2週間、偽薬を2週間摂取し、合計12週間の研究期間になる。どの順番で、食品を摂取するかは、研究が終了するまで知ることができない。

症状日誌(自己記入式) PDQ-39(自己記入式ADLスコア)を患者自身が記入する。担当医が、受診時に神経症候評価(UPDRS part I~IV)を行う。

<スケジュール>

観察・評価スケジュール



研究期間：観察期間2週間のあと、2週間ずつ3つの治療期間があります。すべて見た目は同じソフトカプセルですが、①~③いずれかの期間にマヌカハニーを2週間、プロポリスを2週間、偽薬を2週間摂取していただきます。

評価：上記、青矢印の時期に受診してもらいます。症状日誌は受診日の前1週間分記入、全般的なADL評価としてPDQ-39の自己記入表、担当医による診察があります。

本研究期間内では、プロトコル立案までとなったが、今後患者登録をすすめて12名を摂取パターンA,B,Cに分けて上記の~の治療内容を入れ替えたクロスオーバー試験を実施する。

<引用文献>

頃安倫代・佐古田三郎・遠藤卓行・藤村晴俊・福尾恵介 「パーキンソン病患者における小腸内細菌異常増殖(SIBO)と食事内容との関連について」、日本臨床栄養学会雑誌 Vo.41 No.1 :32-43, 2019

Hasuike Y, Endo T, Koroyasu M, Matsui M, Mori C, Yamadera M, Fujimura H and Sakoda S. Bile acid abnormality induced by intestinal dysbiosis might explain lipid metabolism in Parkinson's disease. Med Hypotheses. 2020 Jan;134:109436.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hasuike Y, Endo T, Koroyasu M, Matsui M, Mori C, Yamadera M, Fujimura H, Sakoda S	4. 巻 134
2. 論文標題 Bile acid abnormality induced by intestinal dysbiosis might explain lipid metabolism in Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Hypotheses	6. 最初と最後の頁 109436
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mehy.2019.109436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 頃安倫代・佐古田三郎・遠藤卓行・藤村晴俊・福尾恵介	4. 巻 41
2. 論文標題 パーキンソン病患者における小腸内細菌異常増殖（SIBO）と食事内容との関連について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床栄養学会雑誌	6. 最初と最後の頁 32-43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐古田三郎
2. 発表標題 ご本人とご家族のためのパーキンソン病・MCI（軽度認知障害）と食事について
3. 学会等名 大阪刀根山医療センター地域ネットワークセンター主催セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuhei Hasuike, Takuyuki Endo, Misa Matsui, Chiaki Mori, Misaki Yamadera, Harutoshi Fujimura, Saburo Sakoda
2. 発表標題 Clinical features of Parkinson's disease patients with small intestinal bacterial overgrowth
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	遠藤 卓行 (Endo Takuyuki) (40573225)	独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター(臨床研究部)・独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター・研究員(移行) (84425)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------