

# 博士学位論文

パーキンソン病患者における食事内容と病態との  
関連に関する研究

2019 年度

武庫川女子大学大学院

生活環境学研究科 食物栄養学専攻

頃安 倫代

# 目次

緒言	5
----	---

## 第1章

研究1:パーキンソン病患者における食事内容と抗パーキンソン病薬との関連にする予備的研究

I. 方法	8
-------	---

1. 対象
2. 食事調査
3. 臨床指標
4. 統計処理
5. 倫理的配慮

II. 結果	10
--------	----

1. PD 群と非 PD 群の患者背景
2. PD 群と非 PD 群における食物, 栄養素および食品群別摂取量の違い
3. PD 患者における菓子類からのしよ糖摂取量と臨床指標との関連

III. 考察	12
---------	----

IV. まとめ	14
---------	----

## 第2章

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

I. 方法	15
1. 対象	
2. SIBO の測定方法と評価	
3. 食事調査	
4. 臨床指標	
5. 統計処理	
6. 倫理的配慮	
II. 結果	18
1. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群の患者背景の違い	
2. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における血液検査データの違い	
3. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における呼気中水素含量と臨床指標との関連性	
4. SIBO 陽性群における呼気中水素含有量と血液検査値との相関関係	
5. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における食物, 栄養素および食品群別摂取量の違い	
III. 考察	21
IV. まとめ	24

### 第3章

総合結論	・ ・ ・ ・ ・	25
文献	・ ・ ・ ・ ・	26
謝辞	・ ・ ・ ・ ・	36
図表	・ ・ ・ ・ ・	37

## 緒論

パーキンソン病 (Parkinson's Disease: PD) は、高齢者に多い進行性の神経変性疾患で、進行すると寝たきり、嚥下障害、認知症などを高率に合併し、要介護状態へ移行するリスクが高まる。現在まで、病気の進行を止めるあるいは緩徐にする有用な治療法は明らかではないが、多くの報告から、病気の進行とインスリン抵抗性との関連が示唆されている<sup>1)</sup>。すなわち、PD 患者において 50%を超える人で耐糖能異常を合併すること、動物モデルにおいて、高脂肪食によるインスリン抵抗性や慢性的な高血糖の誘導によってドパミン産生細胞が減少することが明らかになっている<sup>2)</sup>。また、高血糖は、黒質で生成されるドパミンの産生量を減少させ、ハロペリドールで誘導されるドパミン神経細胞の興奮性を抑制することが報告されている<sup>3)</sup>。一方、インスリン抵抗性改善薬である PPAR- $\gamma$  アゴニストが PD や他の神経変性疾患において神経防御的な効果を示すことが報告されている<sup>4)</sup>。そのメカニズムとして、ミクログリアやアストロサイトの炎症性サイトカインの産生抑制が報告されている<sup>5)</sup>。インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンが PD モデル動物において、神経保護作用を有することが示され、現在 RCT (Randomized Control Trial) によるヒト臨床試験が行われている<sup>6)</sup>。

PD 患者における食習慣と病態との関連はほとんど明らかではないが、最近、Barichella らは、PD 群と非 PD 群それぞれ 600 名を比較した大規模なケースコントロール研究から、PD 群は非 PD 群に比し、BMI は低い食事の摂取量が多いこと、また、たんぱく質摂取量が必要量に比して 10g 多いと L-DOPA の投与量が平均して 0.7mg/kg/day 増加し、L-DOPA による運動障害に関連すると報告した<sup>7)</sup>。

ドパミンシグナルは、様々な行動に関連しているが、PD では、大脳基底核でのドパミン産生が著しく低下する。ドパミン欠損マウスでは正常の食行動が障害されるが、L-DOPA の投与は、ドパミン欠損マウスにおける食行動障害を回復させた<sup>8)</sup>。最近、視床下部や中脳のドパミンが食物摂取の調節に関与し、空腹感や満腹感の調節や報酬シ

システムの中心的な役割を果たす可能性が示されている<sup>9,10</sup>。したがって、L-DOPAを含む抗パーキンソン病薬が食事に影響を与える可能性がある。そこで、第1章では、PD群と非PD群の2群間における食習慣の違いと、PD患者における臨床指標やPD治療薬と食事内容との関連性について検討を行った。

一方、PD患者では、運動系以外に認知機能障害、起立性低血圧、胃腸機能障害などの非運動系の症状を呈するが、これらの非運動系の症状がPDの典型的な運動系症状に先行して起こることが報告されている<sup>11,12</sup>。PDの病理学的所見として、 $\alpha$ -シヌクレインの神経細胞内への蓄積によるレビー小体の形成があるが、最近、PD患者では $\alpha$ -シヌクレインがまず腸管の神経叢に蓄積し、次に腸管の $\alpha$ -シヌクレインが脳へ移行してPDが発症するという、いわゆるPD発症における腸管神経叢-脳連関(Gut-Brain Axis)の関与が注目されている<sup>13,14</sup>。

現在、PDの根本的な治療は開発されておらず、抗パーキンソン病薬であるレボドーパ(L-DOPA)は、運動系の症状に対しては有効であるが、ニューロンの変性に対しては無効で、PDの進行を抑えることはできない。また、非運動系の症状に対しても有効ではない。最近、Gut-Brain Axisにおいて、腸内細菌叢の異常(dysbiosis)が関与する可能性が報告されている<sup>15,16</sup>。Gut-Brain Axisや腸内細菌叢に関する知見は、PDの進行や発症の予防に対する新たな治療法の開発の可能性を示すが、同時に、食事や食習慣の解析の重要性や食事介入による病態改善の可能性を示すものである<sup>17</sup>。しかし、現在、PD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ほとんど認められない<sup>18</sup>。

小腸内細菌異常増殖(Small Intestinal Bacterial Overgrowth: SIBO)は、小腸吸引液1ml中、細菌数が $10^5$ CFU/mlを超えて存在する状態で、腸管の運動が低下する糖尿病や甲状腺機能低下症とともに、PD患者においても認められ、便秘、下痢、腹部膨満感、腹部不快感、体重減少、脂肪便などの消化器症状を呈する。SIBOとPDの病

態との関係では, SIBO 陽性 PD 患者は SIBO 陰性 PD 患者に比べ, L-DOPA の吸収遅延の割合が多いこと, 除菌療法により, L-DOPA の薬物動態に影響を及ぼすことなく, 運動機能を改善したことが報告されている<sup>19)</sup>. また, 前向き研究において, SIBO 陽性と PD の重症度を示す Hoehn & Yahr 分類や運動症状の評価尺度である Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRSⅢ)の値が関連している可能性が報告されている<sup>20)</sup>. しかし, PD 患者における食事内容と病態との関係において, SIBO がどのような影響を示すのかについては, 明らかになっていない.

そこで, 第 2 章では, PD 患者における SIBO と栄養状態との関連性, および, 食事内容と消化器症状がどのような影響を与えるかについて検討を行った.

# 第1章

## 研究1:パーキンソン病患者における食事内容と抗パーキンソン病薬との 関連に関する予備的研究

### I. 方法

#### 1. 対象

独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センターにおいて、2013年11月～2014年10月の調査期間に患者本人から同意が得られた外来通院患者あるいは入院中のPD患者78名と、外来通院中の整形外科患者(非PD群)41名をそれぞれ対象とした。ただし、PD群においては、パーキンソン病症候群の患者9人、年齢の外れ値にあった患者2人、嚥下障害などの摂食障害を有する患者、食事の聞き取りが不十分な患者、認知機能障害があり本人および家族から食事の聞き取りが不可能な患者10人、PDの重症度が軽度(Hoehn & Yahr 1～2)の患者7人、合計28人は解析対象から除外した。今回は、Hoehn & Yahr 3～5のPD患者を対象としたが、重篤な嚥下障害を認めず、介助を必要とすることなく自己にて食事が摂取できる患者を対象とした。非PD群としては、PD群と年齢と性別がマッチングし、重篤な合併症がなく日常生活や食事摂取に支障がない整形外科外来患者を選定した。また、食事制限を受けている患者は除外した。

#### 2. 食事調査

自宅での食事内容についての調査は、1名の管理栄養士の聞き取りによって、食物摂取頻度調査(Food Frequency Questionnaire Based on Food Groups:FFQg)を用いて行った。摂取エネルギー量、栄養素摂取量および17項目の食品群摂取量の算出は、栄養価計算ソフト「食物摂取頻度調査FFQg Ver.3.5(建帛社)」を用い、各個人の



体格の補正として、1 日当たりの摂取量を現体重で除して算出した。また、菓子類からのしよ糖摂取量の算出は、食物摂取頻度調査 FFQg3.5 の食事調査データより、抽出し、「エクセル栄養君 Ver.6.0(建帛社)」を用いて、算出した。

### 3. 臨床指標

身長、体重、既往歴、罹病期間、Hoehn & Yahr の重症度分類<sup>21)</sup>、投与薬剤は、臨床調査個人票およびカルテより抽出した。

### 4. 統計処理

統計解析には、単純集計とノンパラメトリック Mann-Whitney の U 検定を用い、摂取エネルギー量、栄養素摂取量および 17 項目の食品群摂取量の違いについて検討した。患者背景における 2 群間比較の有意差検定には、クロス集計および  $\chi^2$  検定を用いた。有意水準は 5% (両側検定) とした。分析ソフトは、SPSS 22.0 for windows および JMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

### 5. 倫理的配慮

本研究の同意に関しては、対象者に対し本研究の趣旨、個人情報保護の方針、すなわち、調査の結果は個人名の匿名化をしてから集団として解析されることなどについて十分な説明を行い、対象者全員から文書による同意を得た。なお、本研究は、大阪刀根山医療センターの倫理委員会(承認番号 1338)の承認を得て実施した。

## II. 結果

### 1. PD 群と非 PD 群の患者背景

PD 群, 非 PD 群の年齢はそれぞれ  $71 \pm 5.9$  歳,  $72 \pm 7.2$  歳と有意な差はなく, 性別, BMI においても 2 群間における有意な差は認められなかった(表1).

### 2. PD 群と非 PD 群における摂取エネルギー量, 栄養素摂取量, 食品群別摂取量の違い

PD 群と非 PD 群の摂取エネルギー量を比較したところ, PD 群が非 PD 群に比し, 体重当たりの摂取エネルギー量が有意に多いことがわかった( $p = 0.039$ ). 栄養素別では, たんぱく質摂取量には両群間に, 有意な差を認められなかったが, 脂質摂取量( $p = 0.024$ )と炭水化物摂取量( $p = 0.047$ )は, PD 群が非 PD 群に比し有意に多いことがわかった(表 2).

次に, 食品群別摂取量の違いを比較したところ, 炭水化物摂取量に関連する穀類(めし, ゆで麺等)( $p = 0.752$ )や脂質摂取量に関連する油脂類( $p = 0.285$ )の摂取量においては, 両群間でそれぞれ有意な差を認められなかった. しかし, 菓子類( $p < 0.001$ ), 砂糖類( $p = 0.003$ ), 調味料・香辛料類( $p = 0.028$ )の摂取量において, それぞれ PD 群が非 PD 群に比し, 有意に多いことがわかった(表 3).

そして, 菓子類の内容について両群間で比較検討したところ, PD 群は非 PD 群に比し, 菓子パンやケーキ( $p = 0.008$ ), チョコレート( $p = 0.002$ )の摂取量が有意に多いことがわかった(表 4).

また, 菓子類からのしよ糖摂取量においても, PD 群が非 PD 群に比し有意に多いことがわかった( $p = 0.049$ ) (図 1).

### 3. PD 患者における菓子類からのしよ糖摂取量と臨床指標との関連

PD 患者において、糖尿病やインスリン抵抗性と病態との関連性が注目されている。そこで、PD 患者でみられた菓子類からのしよ糖摂取量の増加のメカニズムを明らかにする目的で、PD 患者のみを対象として、菓子類からのしよ糖摂取量と臨床指標との関連性について検討した。表 5 に、PD 患者の背景を示す。菓子類からのしよ糖摂取量と臨床指標との相関関係の解析から、菓子類からのしよ糖摂取量と L-DOPA 投与量との間に有意な正の相関が認められた(表 6  $r=0.446$   $p<0.001$ , 図 2)。次に、菓子類からのしよ糖摂取量を規定する因子を明らかにする目的で、菓子類からのしよ糖摂取量と臨床指標に関する多変量解析(重回帰分析/ステップワイズ法)を行った。表 7 に示すように、菓子類からのしよ糖摂取量を規定する因子として、L-DOPA 投与量が抽出された( $\beta=0.437$ )。すなわち、L-DOPA 投与量と、菓子類からのしよ糖摂取量が関連することが明らかとなった。

### III. 考察

本研究は、PD 群が非 PD 群に比べてしよ糖を含む菓子類の摂取量が多いこと、また、このしよ糖摂取量に L-DOPA の投与量に関連することを初めて明らかにした。

現在、PD 患者のしよ糖摂取量が多いメカニズムは明らかではないが、先行研究において、PD 群は、非 PD 群に比し、チョコレートの消費量が約 2 倍多い傾向がみられることが報告されている<sup>22)</sup>。

本研究では、菓子類摂取量において、PD 群が非 PD 群に比し、菓子パンやケーキ、チョコレートなどの摂取量が有意に多いことがわかった。このことから、PD 患者では甘味に対する嗜好性が強いことが示唆される。先行研究では、チョコレート以外にも、PD 群が非 PD 群に比し、アイスクリーム<sup>23)</sup>、ケーキ<sup>24)</sup>、糖質が含まれている甘いお菓子の摂取量が多い傾向にあることも報告されている<sup>25-27)</sup>。

大脳基底核の線条体から分泌されるドーパミンは、脳の報酬システムに関連し、ドーパミン欠乏は、喜びを感じる行動に対する興味が減少することが示されている<sup>28,29)</sup>。これに対して、L-DOPA 投与は大脳基底核のドーパミン量だけでなく脳血流を増加させるため<sup>30)</sup>、脳の報酬システムに影響を与えることが推察される。

PD 患者においては、治療により、Dopamine dysregulation syndrome (衝動買い、性欲亢進、ギャンブル、反復常同行動、過食などの症状)が生じる可能性が指摘されている。この病態は、非麦角系アゴニストで頻度が高いとされ、L-DOPA でも発症する可能性がある<sup>31-37)</sup>。Miwa らは、PD 患者 60 人中 5 人が、プラミペキソール(アゴニスト)によるドーパミン補充療法開始後、食品の嗜好性の変化を示し、食事摂取量の変化はなかったが、甘いお菓子を欲する傾向にあったことを報告している<sup>38)</sup>。

これらの結果は、L-DOPA の投与が脳の報酬システムに作用し、しよ糖に対する嗜好性を増強した可能性を示す。脳の報酬システムでの有用な検査とされている砂糖水を用いた甘みの検査では、PD 群と非 PD 群に有意な嗜好性の差が見られなかったが

<sup>39)</sup>, 今後, L-DOPA 投与後のしよ糖に対する嗜好性の変化について詳細に検討する必要がある.

一方, 視床下部のドーパミンは空腹感や満腹感など食物摂取調節に関与し, lateral hypothalamus (LH)のドーパミンは摂食抑制, ventromedial hypothalamus (VMH)のドーパミンは摂食促進に関連することが知られている<sup>40)</sup>. また, L-DOPA 投与は, ドーパミン欠損マウスで見られる摂食抑制を回復させることが示されている<sup>41)</sup>. 本研究においては, PD 群が非 PD 群に比し, 摂取エネルギー量, 脂質摂取量, 炭水化物摂取量がそれぞれ軽度ではあるが高値を示した. これまでも, PD 患者においては, 十分もしくは過剰なエネルギー摂取量をしているにも関わらず, 体重減少が認められることが示されている<sup>42)</sup>. 本研究の対象である PD 群においても, 非 PD 群に比し, 摂取エネルギー量が多いにも関わらず, BMI は両群間で有意な差がみられなかった. PD 患者における体重減少は, PD と診断される前から生じていることが述べられており<sup>43)</sup>, 近年のメタアナリシスでは, PD 群は非 PD 群に比し, BMI が低いことが報告されている<sup>44)</sup>. 体重減少の要因としては, 病態の進行とともに, 摂取エネルギー量の低下だけでなく, いくつかの神経学的小および社会的, 心理的な要因, ジスキネジア(運動障害)による消費エネルギー量の増大によって体重が下がるのではないかと考えられている<sup>42,45,46)</sup>. しかし, Hoehn & Yahr の違いによる他の要因が関わっている可能性も否定できず, 今後の研究が必要である.

PD 患者と糖尿病やインスリン抵抗性の関連性は非常に深いことが知られている<sup>47,48)</sup>. ニューヨークにおける 24, 831 人での全国規模での調査などから, PD 群は非 PD 群に比し糖尿病と高血圧の保有率が高いこと, PD 患者における耐糖能異常が 50~80%存在することが報告されている<sup>49,50)</sup>. また, PD 患者にレボドパを急性投与すると血糖値が上昇すること, 長期レボドパ投与ではインスリン分泌が亢進し, 耐糖能が低下することが示されている<sup>51,52)</sup>.

高血糖は、ミトコンドリアからの活性酸素種の産生を亢進させ、ドパミン産生神経細胞死を誘導することから、高血糖状態における神経障害との関連が懸念されている<sup>4)</sup>。糖尿病を併発するPD患者では、運動機能障害の進行や認知機能低下が速く、ドパミン神経細胞に密に発現するインスリン受容体が、チロシン水酸化酵素とともに減少する<sup>53)</sup>。

動物実験でも、ラットを高血糖状態にすると、黒質のドパミン神経細胞の活動が抑制され、ドパミン濃度が低下すること<sup>54)</sup>、高脂肪食で12週飼育したマウスではインスリン抵抗性が誘導され、脳内のドパミン遊離が低下することが報告されている<sup>55)</sup>。このように、ドパミン神経細胞の機能は、インスリン抵抗性や糖代謝異常によって障害が引き起こされる可能性が示されている。

本研究における結果は、PD患者における菓子類からのしょ糖摂取量が多いこと、これには、L-DOPA投与量が関連することから、PDの病態の進行に影響する可能性を示すとともに、菓子類からのしょ糖摂取量を減らすための栄養指導介入の必要性を示唆している。

本研究には、いくつかの制限が存在する。横断研究であるため因果関係は明らかにできないこと、n数が少なく単施設の結果であることなどである。今後、これらの点を踏まえた前向きなRCTによる介入研究などによる詳細な研究が必要である。

#### IV. まとめ

本研究は、PD群が非PD群に比し、菓子類からのしょ糖摂取量が多いこと、これには、L-DOPA投与量が関連する可能性があることを明らかにした。

## 第 2 章

### 研究2: 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

#### I. 方法

##### 1. 対象

独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センターにおいて、2015 年 6 月～2017 年 3 月の調査期間に患者本人から同意が得られた入院中の PD 患者 65 人を対象とした。

##### 2. SIBO の測定方法と評価

本研究における SIBO 診断方法は、簡便かつ比較的侵襲性が低く安全な検査として、水素呼気試験<sup>56)</sup>を用いた。被験者には、基礎水素排出量を最小化するために、検査前日の夕食以降は飲食を禁止し、最低 12 時間以上絶食とした。検査当日は検査終了時までの飲食を禁止し、お茶・水・抗 PD 薬等の投薬内服は可能とした。また、検査 2 時間前から、呼気中の水素濃度に影響する、喫煙・運動は禁止し、過換気にならないように注意を促した。

検査当日は、口腔常在菌によるラクツロース発酵を防ぐため、口腔洗浄を行った。その後に、基礎呼気を採取し、ラクツロース 10g を含むピアーレシロップ 65%(15ml)を投与後、15 分毎に 4 時間 (AM7:30～11:30)、市販で販売されているジッパー式保存袋 (規格: 85mm×120mm) にストロー (3.5mm×130mm) を用いて呼気を採取した。また、採取した呼気は、センサーガスクロマトグラフ (型式: SGHA-2, エフアイエス株式会社) にシリンジを用いて注入し、水素ガス濃度 (ppm) の測定を行った。

SIBO 陽性のカットオフ値は, Saad らの先行研究に従い, 測定開始時の呼気中水素濃度が 0ppm であり, ピアーレシロップ投与後, 上部小腸を通過すると予想される 60-90 分後に, 陽性判定のカットオフ値である呼気中水素濃度が 20ppm 以上であり, その後も水素濃度の上昇が認められた場合を SIBO 陽性, 測定開始時の呼気中水素濃度が 0ppm であり, 測定開始時から終了時まで呼気中水素濃度が 20ppm 以下を保ち, 水素濃度の上昇が認められなかった場合を SIBO 陰性と判定した<sup>57)</sup>. SIBO 評価において, 評価が困難な患者 5 人, 嚥下障害を有する患者 6 人, 食事の聞き取りが不十分な患者 1 人, 認知機能障害で本人および家族から食事の聞き取りが不可能な患者 1 人, ピロリ菌の除菌歴を有する患者 1 人, 水素水を摂取していた患者 1 人, 糖尿病で食事制限を受けていた患者 3 人, 炎症性腸疾患の合併患者 1 人, 合計 19 人は解析対象から除外した. 甲状腺機能低下症の患者はいなかった.(図 3)

また, 呼気中水素濃度の 15 分ごと 4 時間(計 16 回)の測定結果をプロットした曲線の曲線下面積(area under the concentration time-curve:AUC)を Wolever の方法で算出し<sup>58)</sup>, その値を呼気中水素含量として各臨床データとの関連性を検討した.

### 3. 食事調査

自宅での食事内容についての調査は, 1名の管理栄養士の聞き取りによって, 食物摂取頻度調査(Food Frequency Questionnaire Based on Food Groups:FFQg)を用いて行った. 摂取エネルギー量, 栄養素摂取量および 17 項目の食品群摂取量の算出は, 栄養価計算ソフト「食物摂取頻度調査 FFQg Ver.3.5(建帛社)」を用いた.



#### 4. 臨床指標

身長, 体重, 既往歴, 罹病期間, Hoehn & Yahr の重症度分類<sup>21)</sup>, PD の運動症状の評価指標 UPDRSⅢ<sup>59)</sup>, 投与薬剤は, 臨床調査個人票およびカルテより抽出した. また, 腹部症状(腹部膨満感, 腹部痛, 腹部不快感, 頻回の放屁, 便秘, 下痢)の有無は, 簡易質問票にて聞き取り調査を実施した.

#### 5. 統計処理

統計解析には, 単純集計とノンパラメトリック Mann-Whitney の U 検定を用い, 摂取エネルギー量, 栄養素摂取量および 17 項目の食品群摂取量の違いについて検討した. 有意水準は 5%(両側検定)とした. 分析ソフトは, SPSS 22.0 for windows および JMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた.

#### 6. 倫理的配慮

本研究の同意に関しては, 対象者に対し本研究の趣旨, 個人情報保護の方針, すなわち, 調査の結果は個人名の匿名化をしてから集団として解析されることなどについて十分な説明を行い, 対象者全員から文書による同意を得た. なお, 本研究は, 大阪刀根山医療センターの倫理委員会(臨床研究番号 1521-1)の承認を得て実施した.

## II. 結果

### 1. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群の患者背景の違い

解析対象である PD 患者 46 人中, SIBO 陽性患者は 25 人で, 全体の 54%と, 既報と同程度, 高率に認められた<sup>19)</sup>. 表 8 に示すように, 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 III, 投薬量)において, 有意な差は認められなかった. また, 整腸剤服用者はいなかったが, 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.

### 2. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における血液検査値の違い

血液検査データにおいては, 血中の総蛋白やアルブミン, グルコース, 総コレステロール, 白血球数, リンパ球数などの栄養指標には, 両群間で有意な差は認められなかった(表 9).

### 3. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における呼気中水素含量と臨床指標との関連性

次に, SIBO の診断指標である呼気中水素濃度の 16 回の測定値から算出した呼気中水素含量と臨床指標との関連性について検討した. 表 10 に示すように, SIBO 解析対象者における, 年齢, BMI など, 臨床指標との間に有意な関連性を認めなかったが, 図 4A に示すように, SIBO 陽性群では, 呼気中水素含有量と BMI との間に有意な負の相関関係が認められた. これに対して, SIBO 陰性群では, このような関係は認められなかった(図 4B).

#### 4. SIBO 陽性群における呼気中水素含有量と血液検査値との相関関係

SIBO 陽性群における呼気中水素含有量と血液検査値との関連について検討したところ、コリンエステラーゼとの間に負の相関関係、白血球数との間に有意な正の相関関係が認められた(表 11).

#### 5. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における摂取エネルギー量, 栄養素摂取量および食品群別摂取量の違い

摂取エネルギー量において、両群間で有意な差は認められなかったが、興味深いことに、SIBO 陽性群が SIBO 陰性群に比し、脂質の摂取量が有意に少ないこと( $p=0.025$ ), その中で、油脂類の摂取が有意に少ないことがわかった( $p=0.001$ ) (表 12,13). しかし、脂質摂取量に関連する肉類, 卵類, 乳類の摂取量においては、両群間でそれぞれ有意な差が認められなかった.

次に、SIBO の陽性群と陰性群の2群間で脂質の摂取量に違いを認めたため、脂質エネルギー量と BMI との関連性について検討した. しかし、どちらの群においても脂質エネルギー量と BMI との間に有意な関連性を認めず、2 群間での違いは認められなかった(図 5A, B).

#### 6. SIBO 陽性群における脂質摂取量や食物繊維摂取量と消化器症状との関係

SIBO 陽性群では脂質の摂取量が少なかったことから、次に、脂質の摂取量と消化器症状との関係を検討した. その結果、SIBO 陽性群では、脂質摂取量を中央値で分けた、脂質摂取量の多い群は、少ない群に比し、腹部不快感, 下痢の頻度が有意に高いことが明らかとなった. しかし、SIBO 陰性群では下痢以外の腹部症状に有意な差は認められなかった(表 14A,B)

一方、食物繊維は、腸内細菌叢の多様性の獲得や抗炎症作用など有用な効果を

示すことが知られている<sup>60,61)</sup>。そこで、食物繊維摂取量と消化器症状との関係を検討した。SIBO 陽性群では、食物繊維摂取量を中央値で分けた、食物繊維摂取の多い群は少ない群に比し、腹部膨満感の頻度が有意に低いことが明らかとなった。しかし、SIBO 陰性群では腹部症状には有意な差は認められなかった(表 15A,B)。

### Ⅲ. 考察

最近、PD の発症機序において、 $\alpha$ -シヌクレインが腸管の炎症によって腸管神経叢に蓄積し、その後、迷走神経を介して脳へ移行する、いわゆる「腸脳相関 Gut-Brain Axis」がPD の病態や進展と関係する可能性が明らかにされ、その key player として腸内細菌が注目されている<sup>62)</sup>。PD 患者では、消化管運動機能障害から、小腸内の細菌異常増殖である SIBO を高率に合併するが、SIBO の合併とPD の病態や食事内容がどのように関連するかは明らかではない。本研究は、嚥下障害や食事制限のないPD 患者を対象として、SIBO と食事内容や病態との関係を検討した。その結果、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こと、また、SIBO 陽性群はSIBO 陰性群に比し、脂質摂取量、特に油脂類の摂取量が少ないことを明らかにした。このようなPD 患者におけるSIBO と病態や食事内容との関連性に関する報告は、我々が知る限り今まで認められておらず、初めての報告である。

今回明らかになった、SIBO 陽性群がSIBO 陰性群に比し、脂質摂取量が有意に少ない理由は不明であるが、SIBO 陽性群では、脂質摂取量が多い群は少ない群に比し、腹部不快感、下痢の頻度が有意に高いことが明らかとなり、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<sup>63,64)</sup>。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。また、増加したデオキシコール酸やリコール酸などの二次胆汁酸は、腸管上皮細胞に対して有害な作用を示し、脂質以外に炭水化物やたんぱく質の吸収障害を引き起こす可能性がある<sup>65-67)</sup>。今回の症例では、SIBO 陽性群とSIBO 陰性群の両群間でたんぱく質や炭水化物の摂取

量に有意な違いは認められず、血清アルブミン値も、両群間で有意な差を認めなかった。しかし、今後、これらの栄養素においても、消化吸收障害が顕性化する可能性はあり、経過観察する必要がある。一方、脂質は胃の蠕動運動を抑制し、胃からの食物の排泄速度を低下させることが知られている<sup>68,69</sup>。胃からの食物の排泄時間の低下は、消化器症状を増悪する可能性がある。実際、SIBO 陽性群では、脂質の摂取量が多い群は少ない群に比し、下痢や腹部不快感などの消化器症状が高頻度に認められた。したがって、SIBO 陽性患者は、これらの消化器症状を軽減する適応現象として、自然と脂質の摂取量が少なくなったのかもしれない。しかし、油脂類を摂ると消化器症状が出るため、脂質の摂取を控えたかについては調査できておらず、今後明らかにする必要はある。

SIBO の有無による脂質摂取量の違いにおいて、食の嗜好性の変化が関与した可能性が考えられるが、興味深いことに、大脳基底核から分泌されるドーパミンは、脳の報酬システムに関与し、ドーパミン欠乏は喜びを感じる行動に対する興味を減少させることが示されている<sup>28,29</sup>。先行研究によると、PD 群は非 PD 群に比し、アイスクリーム、ケーキ、糖質を含む甘い菓子の摂取量が多いことが報告されている<sup>22,23,25,27</sup>。また、我々は、菓子類の摂取量と L-DOPA の投与量が関連することを報告したが<sup>70</sup>、L-DOPA や非麦角系アゴニストの投与は、衝動買い、性欲亢進、過食などを呈する Dopamine dysregulation syndrome を引き起こす可能性が指摘されている<sup>31,34,35</sup>。これらの結果は、PD 患者における SIBO の有無による脂質摂取量の違いが、ドーパミンを介した食行動の変化によって起こった可能性を示唆するが、現在この点に関する報告はほとんど認められない。今後、詳細な研究によって明らかにする必要はある。

PD の発症機序は不明であるが、 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積(レビー小体)が黒質のドーパミン産生ニューロンを変性させると考えられている<sup>71-73</sup>。興味深いことに、PD の発症に先行して、何年も前から便秘などの消化器症状が認められることが報告されている

<sup>74,75)</sup>. Braak らは、 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が腸管から始まり、それがプリオン蛋白のように迷走神経系を介して脳に移行することによって、PD が発症するとの仮説を提唱している<sup>76)</sup>. この仮説を支持する根拠として、迷走神経を切除した人では PD の発症率が低いことや、 $\alpha$ -シヌクレイン蛋白を腸管壁に投与したラットでは、迷走神経系や脳幹部に $\alpha$ -シヌクレインの蓄積による病変が認められたことなどが報告されている<sup>13,77)</sup>.

また、最近、mThy-1 プロモーターを用いて、 $\alpha$ -シヌクレインを過剰発現する PD モデルマウスにおいて、PD に特徴的な脳での炎症や運動機能障害の発現には腸内細菌が必要であることが示されている。すなわち、抗生物質を投与した PD モデルマウスや腸内細菌を持たないマウスでの $\alpha$ -シヌクレインの過剰発現では PD を発症しないことや、腸内細菌のない PD モデルマウスに腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸を投与すると PD を発症することが示され、さらに、PD 患者の腸内細菌を腸内に移植された PD モデルマウスでは、正常者の腸内細菌を移植されたマウスより、PD の運動障害が著明に促進されることが報告されている<sup>15)</sup>. ヒトにおいても、PD 患者では、腸管に慢性炎症が認められることや PD 患者と健常者では腸内細菌叢の構成群が異なることが報告されている<sup>78,79)</sup>.

これらの結果は、食事による腸内環境や腸内細菌叢の変化が PD の発症や進行に関わる可能性を示すものである。重要なことに、食物繊維は、小腸で消化されないが、大腸の腸内細菌によって分解され、acetate, propionate, butyrate という短鎖脂肪酸 (SCFA) を生成するが、butyrate は腸管上皮に作用し、バリア機能を強化するとともに、抗炎症作用を発揮する<sup>80,81)</sup>. 本研究では、小腸内の細菌異常増殖である SIBO を合併する PD 患者においても、食物繊維摂取量が多い群は少ない群に比し、腹部膨満感の頻度が有意に低いことを明らかにした。これらの結果は、食物繊維による腸内環境の改善が PD の消化器症状とともに、Gut-Brain Axis を介して PD の病態の進行に対しても有用な効果を発揮する可能性を示している。しかし、これらの点を明らかにす

るためには、さらに詳細な検討が必要である。

本研究には、いくつかの限界が存在する。まず、横断研究であるため因果関係は明らかにはできないこと、腸内細菌叢を解析できていないため腸内細菌叢と食事内容との関係が明らかになっていないこと、n数が少なく単施設の結果であるため一般化できない可能性があることなどである。

#### IV. まとめ

本研究は、PD 患者において、SIBO の合併は、低栄養と関連し、その原因として、脂質の消化吸収障害が関与する可能性があること、食物繊維は消化器症状の軽減に有用である可能性があることを明らかにした。



## 3章

### 総合結論

本研究は、PD 患者では、腸内細菌叢の異常の原因となる、菓子類からのしょ糖摂取量が多いこと、また、これには、L-DOPA 投与量が関連することを明らかにした。

また、第2章では、PD 患者において、小腸内細菌異常増殖であるSIBOの合併は、低栄養と関連し、その原因として、脂質の消化吸收障害が関与する可能性があること、食物繊維は消化器症状の軽減に有用である可能性があることを明らかにした。

今後、PD 患者の病態の進行や臨床症状に対して、L-DOPA 投与に伴う菓子類摂取量増加の是正、SIBO 治療や食物繊維摂取量の増加が有用であるかに関しては、多施設での前向き研究や RCT による介入研究などによる検討が必要である。また、「Gut-Brain Axis」を標的とした研究の進展、例えば、腸内細菌叢の異常(dysbiosis)に対する抗生物質投与や糞便移植研究、あるいは、腸管の慢性炎症を改善する食物繊維などによる栄養介入研究などによって、PD の進行を抑制できる新しい治療法や予防法が開発されることが期待される。

## 文献

### 諸言

- 1) Aviles OI, Limousin P, Lees A, Foltynie T: Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain*, 136: 374-384 (2013).
- 2) Morris JK, Bomhoff GL, Stanford JA, Geiger PC: Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299: R1082-R1090 (2010).
- 3) Saller CF, Chiodo LA: Glucose suppresses basal firing and haloperidol-induced increases in the firing rate of central dopaminergic neurons. *Science*, 210: 1269-1271 (1980).
- 4) Chaturvedi RK, Beal MF: PPAR: a therapeutic target in Parkinson's disease. *J. Neurochem*, 106: 506-518 (2008).
- 5) Ferrari CC, Tarelli R: Parkinson's Disease and Systemic Inflammation. *Parkinsons Dis*, 2011: 1-9 (2011).
- 6) Simuni T, Kieburtz K, Tilley B, Elm J, Ravina B, Babcock D, Emborg M, Hauser R, Kamp C, Morgan JC, Ross GW, Simon DK, Bainbridge J, Baker L, Bodis-Wollner I, Boyd J, Cambi F, Carter J, Chou K, Christine CW, Dahodwala N, Dewey RB Jr, Dhall R, Fang J, Farrow B, Feigin A, Glazman S, Goudreau J, LeBlanc P, Lee S, Leehey M, Lew MF, Lowenhaupt S, Luo S, Pahwa R, Perez A, Schneider J, Scott B, Shah B, Shannon KM, Sharma S, Truong D, Wagner R, Williams K, Wills AM, Wong PS, Zadikoff C, Zweig R: Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*, 14: 795-803 (2015).
- 7) Barichella M, Cereda E, Cassani E, Pinelli G, Iorio L, Ferri V, Privitera G, Pasqua M, Valentino A, Monajemi F, Caronni S, Lignola C, Pusani C, Bolliri C, Faierman

- SA, Lubisco A, Frazzitta G, Petroni ML, Pezzoli G: Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: Implications for practice. *Clin Nutr* : 1–8 (2016).
- 8) Sotak BN, Hnasko TS, Robinson S, Kremer EJ, Palmiter RD: Dysregulation of dopamine signaling in the dorsal striatum inhibits feeding. *Brain Res*, 1061: 88–96 (2005).
- 9) Palmiter RD: Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci*, 30: 375–381 (2007).
- 10) Schultz W: Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues Clin Neurosci*, 18: 23–32 (2016).
- 11) Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW: Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 57: 456–462 (2001).
- 12) Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A: A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 174: 546–551 (2011).
- 13) Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, Wang ZY, Roybon L, Melki R, Li JY: Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*, 128: 805–820 (2014).
- 14) Klingelhoefer L, Reichmann H: Pathogenesis of Parkinson disease—the gut–brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol*, 11: 625–636 (2015).
- 15) Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK: Gut

- Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167:1469–1480 (2016).
- 16) Caputi V, Giron MC: Microbiome–Gut–Brain Axis and Toll–Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 19: pii: E1689 (2018).
- 17) Perez–Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, Broersen LM, Garssen J, Keshavarzian A, Kraneveld AD: The gut–brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food–based therapies. *Eur J Pharmacol*, 817:86–95 (2017).
- 18) Erro R, Brigo F, Tamburin S, Zamboni M, Antonini A, Tinazzi M: Nutritional habits, risk, and progression of Parkinson disease. *J Neurol*, 265:12–23 (2018).
- 19) Fasano A, Bove F, Gabrielli M, Petracca M, Zocco MA, Ragazzoni E, Barbaro F, Piano C, Fortuna S, Tortora A, Di Giacomo R, Campanale M, Gigante G, Lauritano EC, Navarra P, Marconi S, Gasbarrini A, Bentivoglio AR: The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28:1241–9 (2013).
- 20) Gabrielli M, Bonazzi P, Scarpellini E, Bendia E, Lauritano EC, Fasano A, Ceravolo MG, Capecci M, Rita Bentivoglio A, Provinciali L, Tonali PA, Gasbarrini A: Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26:889–92 (2011).

## 第 1 章

- 21) Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: on set, progression and mortality, *Neurology* 17: 427–442 (1967).
- 22) Wolz M, Kaminsky A, Löhle M, Koch R, Storch A, Reichmann H: Chocolate consumption is increased in Parkinson's disease. *J Neurol*, 256: 488–492 (2009).
- 23) Meyers C, Amick MA, Friedman JH: Ice cream preference in Parkinson's disease.

- Med Health RI*, 93: 91–92 (2010).
- 24) Lorefält B, Granérus AK, Unosson M: Avoidance of solid food in weight losing older patients with Parkinson's disease. *J Clin Nurs*, 15: 1404–1412 (2006).
- 25) Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Schneider E, Ulm G: Diet and Parkinson's disease. I: A possible role for the past intake of specific foods and food groups: Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology*, 47: 636–643 (1996).
- 26) Lorefält B, Granérus AK, Unosson M: Avoidance of solid food in weight losing older patients with Parkinson's disease. *J Clin Nurs*, 15: 1404–1412 (2006).
- 27) Ådén E, Carlsson M, Poortvliet E, Stenlund H, Linder J, Edström M, Forsgren L, Håglin L: Dietary intake and olfactory function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a case-control study. *Nutr Neurosci*, 14: 25–31 (2011).
- 28) Fibiger HC: The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease: a hypothesis. *Can J Neurol Sci*, 11: 105–7 (1984).
- 29) Hsiao S, Smith GP: Raclopride reduces sucrose preference in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 50: 121–125 (1995).
- 30) Ohlin KE, Sebastianutto I, Adkins CE, Lundblad C, Lockman PR, Cenci MA: Impact of L-DOPA treatment on regional cerebral blood flow and metabolism in the basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroimage*, 61: 228–39 (2012).
- 31) Evans AH, Lees AJ: Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 17: 393–398 (2004).
- 32) Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ: Fluctuations in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation

- syndrome. *Mov Disord* , 19: 397–405 (2004).
- 33) Fernandez HH, Friedman JH: Punding on L-dopa. *Mov Dis* , 14: 836–838 (1999).
- 34) Giladi, N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C: New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol* , 21: 501–506 (2007).
- 35) Giovannoni, G, O'Sullivan J, Turner K, Manson A, Lees A: Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* , 68: 423–428 (2000).
- 36) Kurlan, R: Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Dis* , 19: 433–437 (2004).
- 37) Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J: Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* , 66: 1750–1752 (2006).
- 38) Miwa H, Kondo T: Alteration of eating behaviors in patients with Parkinson's disease : Possibly overlooked?. *Neurocase*, 14: 480–484 (2008).
- 39) Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Swiecicki L, Lipczynska-Lojkowska W, Kuran W, Ryglewicz D, Kolaczowski M, Samochowiec J, Bienkowski P: Sweet liking in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 329: 17–22 (2013).
- 40) G.M. Everett, J.W. Borcharding: L-DOPA: effect on concentrations of dopamine, norepinephrine and serotonin in brains of mice. *Science*, 168: 849–850 (1970).
- 41) Sotak BN, Hnasko TS, Robinson S, Kremer EJ, Palmiter RD: Dysregulation of dopamine signaling in the dorsal striatum inhibits feeding. *Brain Res*, 1061: 88–96 (2005).

- 42) Kashihara K: Weight loss in Parkinson's disease. *J Neurol*, 253: 38–41 (2006).
- 43) Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A: Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 53: 676–679 (2003).
- 44) van der Marck MA, Dicke HC, Uc EY, Kentin ZH, Borm GF, Bloem BR, Overeem S, Munneke M: Body mass index in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 18: 263–267 (2012).
- 45) Markus HS, Tomkins AM, Stern GM: Increased prevalence of undernutrition in Parkinson's disease and its relationship to clinical disease parameters. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 5: 117–125 (1993).
- 46) Levi S, Cox M, Lugon M, Hodkinson M, Tomkins A: Increased energy expenditure in Parkinson's disease. *BMJ*, 301: 1256–1257 (1990).
- 47) Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J: Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*, 30: 842–847 (2007).
- 48) Pressley JC, Louis ED, Tang MX, Cote L, Cohen PD, Glied S, Mayeux R: The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology*, 60: 87–93 (2003).
- 49) Sandyk R : The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 69: 125–130 (1993).
- 50) Pressley JC, Louis ED, Tang MX, Cote L, Cohen PD, Glied S, Mayeux R : The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology*, 60 : 87–93 (2003).
- 51) Sirtori CR, Bolme P, Azarnoff DL: Metabolic responses to acute and chronic L-dopa administration in patients with parkinsonism. *N Engl J Med*, 287: 729–733 (1972).

- 52) Van Woert MH, Mueller PS: Glucose, insulin, and free fatty acid metabolism in Parkinson's disease treated with levodopa. *Clin Pharmacol Ther*, 12: 360–367 (1971).
- 53) Lima MM, Targa AD, Nosedá AC, Rodrigues LS, Delattre AM, dos Santos FV, Fortes MH, Maturana MJ, Ferraz AC : Does Parkinson's disease and type-2 diabetes mellitus present common pathophysiological mechanisms and treatments?, *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13: 418–28(2014).
- 54) Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, Foltynie T: Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain*, 136: 374–384 (2013).
- 55) Morris JK, Bomhoff GL, Gorres BK, Davis VA, Kim J, Lee PP, Brooks WM, Gerhardt GA, Geiger PC, Stanford JA: Insulin resistance impairs nigrostriatal dopamine function. *Exp Neurol*, 231: 171–180 (2011).

## 第 2 章

- 56) Thompson DG, Binfield P, De Belder A, O'Brien J, Warren S, Wilson M: Extra intestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Gut*, 26:1349–52(1985).
- 57) Saad RJ, Chey WD: Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12:1964–1972(2014).
- 58) Wolever TM: Effect of blood sampling schedule and method of calculating the area under the curve on validity and precision of glycaemic index values. *Br J Nutr*, 91: 295–301 (2004).
- 59) Fahn S, Elton RL: UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors.



- Recent Developments in Parkinson's Disease. 2nd edn Macmillan Healthcare Information; Florham Park.NJ: 153–163, 293–304 (1987).
- 60) Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W : Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*, 15:73(2017).
- 61) De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchampt A, Bäckhed F, Mithieux G: Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 156:84–96(2014).
- 62) Houser MC, Tansey MG: The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis*, 3:3(2017).
- 63) Shindo K, Machida M, Koide K, Fukumura M, Yamazaki R: Deconjugation ability of bacteria isolated from the jejunal fluid of patients with progressive systemic sclerosis and its gastric pH. *Hepatogastroenterology*, 45:1643–1650(1998).
- 64) Tabaqchali S, Hatzioannou J, Booth CC: Bile-salt deconjugation and steatorrhea in patients with the stagnant-loop syndrome. *Lancet*, 2:12–16(1968).
- 65) Oumi M, Yamamoto T: A scanning electron microscope study on the effects of different bile salts on the epithelial lining of jejunal mucosa. *Med Electron Microsc*, 33:11–15(2000).
- 66) Giannella RA, Rout WR, Toskes PP: Jejunal brush border injury and impaired sugar and amino acid uptake in the blind loop syndrome. *Gastroenterology*, 67:965–974(1974).
- 67) Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N: Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence

- secretome. *Nature*, 499:97–101(2013).
- 68) Lloyd KC, Maxwell V, Kovacs TO, Miller J, Walsh JH: Cholecystokinin receptor antagonist MK-329 blocks intestinal fat-induced inhibition of meal-stimulated gastric acid secretion. *Gastroenterology*, 102:131–138(1992).
- 69) Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH: Inhibition of gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol*, 259(6 Pt 1):G1031–1036(1990).
- 70) 頃安倫代,佐古田三郎, 松井未紗, 遠藤卓行, 藤村晴俊, 福尾恵介 日本臨床栄養学会雑誌 39(2):166–174 (2017).
- 71) Brettschneider, J, Del Tredici K, Lee VM, Trojanowski JQ: Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat Rev Neurosci*, 16: 109–120 (2015).
- 72) Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM: Pathological  $\alpha$ -synuclein transmission initiates Parkinson like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*, 338: 949–953 (2012).
- 73) Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, Watts JC, Rampersaud R, Berry DB, Patel S, Oehler A, Lowe JK, Kravitz SN, Geschwind DH, Glidden DV, Halliday GM, Middleton LT, Gentleman SM, Grinberg LT, Giles K: Evidence for  $\alpha$ -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112: E5308–E5317 (2015).
- 74) Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K: Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm(Vienna)*, 110: 517–536 (2003).

- 75) Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden, SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ: Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 69: 333-341 (2007).
- 76) Del Tredici K, Braak H: A not entirely benign procedure: progression of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 115: 379-384 (2008).
- 77) Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sørensen HT: Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 78: 522-529 (2015).
- 78) Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen JM, Neunlist M, Derkinderen P: Colonic inflammation in Parkinson's disease. *NeurobiolDis*, 50: 42-48 (2013).
- 79) Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, Shibata A, Fujisawa, Y, Minato T, Okamoto A, Ohno K, Hirayama M: Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease. *PLoS ONE*, 10: e0142164 (2015).
- 80) Bach Knudsen KE, Lærke HN, Hedemann MS, Nielsen TS, Ingerslev AK, Gundelund Nielsen DS, Theil PK, Purup S, Hald S, Schioldan AG, Marco ML, Gregersen S, Hermansen K: Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*, 10 (2018).
- 81) Kieffer DA, Martin RJ, Adams SH: Impact of Dietary Fibers on Nutrient Management and Detoxification Organs: Gut, Liver, and Kidneys. *Adv Nutr*, 7: 1111-1121(2016).

## 謝辞

本研究を行うにあたり，終始御懇篤なるご指導を賜りました福尾恵介教授に深く感謝致しますとともに，厚く御礼申し上げます．並びに，研究の遂行にあたり，多大なる御協力を頂きました独立行政法人国立病院機構 大阪刀根山医療センターの佐古田三郎元院長，藤村晴俊副院長，栄養管理室の職員の皆様に，深く感謝致しますとともに心より御礼申し上げます．

また，本研究にご協力いただきました大阪刀根山医療センターの神経内科の先生方，外来通院中および入院患者の皆様に厚くお礼申し上げます．

## 図表

表1. パーキンソン病群と非パーキンソン病群の患者背景の比較

	非パーキンソン病群 (n=41)		パーキンソン病群 (n=50)		P値
	中央値	(最小値-最大値)	中央値	(最小値-最大値)	
年齢(歳)	72	(52-83)	71	(55-81)	0.064 <sup>a</sup>
性別					
男性(人)		23		30	0.707 <sup>b</sup>
女性(人)		18		20	
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	22.5	(15.1-32.5)	22.1	(15.6-30.2)	0.848 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Mann-Whitneyの検定 (\* $p < 0.05$ )

<sup>b</sup>  $\chi^2$ 検定 (\* $p < 0.05$ )

表2. パーキンソン病群と非パーキンソン病群の摂取エネルギー量および栄養素摂取量の比較

	非パーキンソン病群 (n=41)		パーキンソン病群 (n=50)		P値 <sup>a</sup>
	中央値	(25%タイル値-75%タイル値)	中央値	(25%タイル値-75%タイル値)	
摂取エネルギー量 (kcal・kg BW / day)	31.1	(17.1-60.8)	34.1	(15.7-53.8)	0.039*
たんぱく質摂取量 (g・kg BW / day)	1.1	(0.3-2.1)	1.2	(0.5-1.9)	0.086
脂質摂取量 (g・kg BW / day)	0.9	(0.2-2.3)	1.1	(0.5-1.9)	0.024*
炭水化物摂取量 (g・kg BW / day)	4.2	(2.3-8.7)	4.7	(1.7-8.6)	0.047*

<sup>a</sup> Mann-Whitneyの検定 (\* $p < 0.05$ )

表3. パーキンソン病群と非パーキンソン病群の食品群別摂取量比較

	非パーキンソン病群 (g・kg BW / day)		パーキンソン病群 (g・kg BW / day)		P値 <sup>a</sup>
	中央値	(25%タイル値-75%タイル値)	中央値	(25%タイル値-75%タイル値)	
穀類(めし、ゆで麺等)	5.374	(3.595-7.015)	5.300	(4.085-6.607)	0.762
いも類	0.638	(0.485-0.960)	0.649	(0.410-1.145)	0.542
緑黄色野菜	1.320	(0.900-2.065)	1.472	(0.898-1.885)	0.971
その他の野菜・きのこ類	2.786	(2.065-3.685)	2.699	(1.868-3.625)	0.641
海藻類	0.043	(0.015-0.080)	0.041	(0.030-0.068)	0.703
豆類	0.709	(0.360-1.200)	0.766	(0.500-1.258)	0.355
魚介類	0.968	(0.695-1.430)	1.166	(0.755-1.423)	0.361
肉類	1.053	(0.650-1.380)	1.186	(0.725-1.590)	0.317
卵類	0.485	(0.230-0.765)	0.425	(0.238-0.665)	0.777
乳類	2.450	(0.975-4.420)	2.426	(1.163-4.177)	0.777
果実類	2.273	(1.270-3.025)	2.400	(1.325-3.495)	0.294
菓子類	0.646	(0.325-1.455)	1.471	(0.805-2.233)	<0.001*
嗜好飲料類	2.518	(0.00-5.860)	0.816	(0.000-3.553)	0.162
砂糖類	0.204	(0.125-0.275)	0.278	(0.170-0.430)	0.003 *
種実類	0.014	(0.000-0.035)	0.022	(0.010-0.060)	0.141
油脂類	0.145	(0.110-0.230)	0.186	(0.100-0.295)	0.285
調味料・香辛料類	0.272	(0.180-0.330)	0.324	(0.218-0.408)	0.028 *

<sup>a</sup> Mann-Whitneyの検定(\* $p < 0.05$ )

表4. パーキンソン病群と非パーキンソン病群の菓子類からのしよ糖摂取量比較

	非パーキンソン病群 (g・kg BW / week)		パーキンソン病群 (g・kg BW / week)		P値 <sup>a</sup>
	中央値	(25%タイル値-75%タイル値)	中央値	(25%タイル値-75%タイル値)	
①菓子類全体	1.09	(0.58-3.41)	2.19	(1.16-3.39)	0.046
②和菓子	0.31	(0.00-1.03)	0.58	(0.10-1.16)	0.299
③菓子パンやケーキ	0.28	(0.00-1.08)	0.72	(0.29-1.46)	0.008*
④スナック・揚げ菓子	0.00	(0.00-0.00)	0.00	(0.00-0.00)	0.725
⑤せんべい類やクッキー	0.04	(0.00-0.20)	0.03	(0.00-0.19)	0.681
⑥アイスクリーム	0.00	(0.00-0.00)	0.00	(0.00-0.00)	0.365
⑦チョコレート	0.00	(0.00-0.01)	0.14	(0.00-0.30)	0.002*
⑧キャンディ・キャラメル	0.00	(0.00-0.10)	0.00	(0.00-0.47)	0.085
⑨ゼリー・プリン	0.00	(0.00-0.19)	0.00	(0.00-0.08)	0.718

<sup>a</sup> Mann-Whitneyの検定 (\* $p < 0.05$ )



表5. パーキンソン病患者の背景

	パーキンソン病患者 (n=50) 中央値(最小値-最大値)
年齢(歳)	70(55-80)
性別 男性(人)	30
女性(人)	20
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	21.9(15.6-30.2)
罹病期間(年)	8(1-32)
Hoehn Yahr Stage(stage 3/4/5)	32 / 13 / 5
L-DOPA投与量(mg/day)	300(0-500)
ドパミンアゴニスト投与量(mg/day)	150(0-500)

表6. パーキンソン病患者の菓子類からのしよ糖摂取量と臨床因子との相関関係

	相関係数	P値
Body mass index	-0.261	0.068
罹病期間	0.277	0.054
Hoehn Yahr Stage	0.258	0.070
L-DOPA投与量	0.446	0.001*
ドパミンアゴニスト投与量	-0.190	0.186

\*  $p < 0.05$

表7. パーキンソン病患者における菓子類からのしよ糖摂取量と臨床因子(性別, 年齢, BMI, 罹病期間, Hoehn Yahr Stage, 抗パーキンソン病薬の投与量)との多変量解析(重回帰分析/ステップワイズ法)

	偏相関係数	標準偏回帰係数	P値	95%信頼区間	
				下限	上限
L-DOPA投与量	0.437	0.437	0.002	0.004	0.015
R <sup>2</sup> = 0.191, * p < 0.05					
除外された変数					
	入力されたときの 標準回帰係数	t値	有意確率	偏相関	共線性の統計量
					許容度
性別	0.051	0.381	0.705	0.056	0.995
年齢	0.207	1.606	0.115	0.230	1.000
Body mass index	-0.114	-0.851	0.399	-0.124	0.969
罹病期間	0.227	1.668	0.102	0.239	0.899
Hoehn Yahr Stage	0.032	0.235	0.815	0.035	0.950
ドパミンアゴニスト投与量	-0.231	-1.759	0.085	-0.251	0.956

表8. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における患者背景の違い

	SIBO陽性群(n=25) 中央値 (最小値-最大値)	SIBO陰性群(n=21) 中央値 (最小値-最大値)	P値
年齢(歳)	65 ( 43 - 82 )	68 ( 45 - 83 )	0.189 <sup>a</sup>
性別 (男性 / 女性)(人)	( 15 / 10 )	( 11 / 10 )	0.604 <sup>b</sup>
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	21.6 ( 16.9 - 28.3 )	20.2 ( 15.8 - 29.1 )	0.938 <sup>a</sup>
罹病期間(年)	6 ( 0.5 - 15 )	7 ( 0.5 - 22 )	0.293 <sup>a</sup>
Hoehn Yahr Stage ( I / II / III / IV)	( 0 / 3 / 13 / 9 )	( 0 / 1 / 14 / 6 )	
UPDRSⅢ	22 ( 9 - 52 )	27 ( 3 - 51 )	0.749 <sup>a</sup>
L-DOPA(mg/day)	200 ( 0 - 600 )	300 ( 0 - 600 )	0.071 <sup>a</sup>
便秘薬の服用者の割合(%)	20	50	0.023 <sup>a*</sup>

<sup>a</sup> Mann-Whitneyの検定( \* $p < 0.05$ )

<sup>b</sup>  $\chi^2$ 検定( \* $p < 0.05$ )

表9. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における血液検査値の違い

	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
血清総蛋白(g/dL)	6.6 ( 6.3 - 7.1 )	6.7 ( 6.4 - 7.1 )	0.785
アルブミン(g/dL)	3.9 ( 3.6 - 4.1 )	3.9 ( 3.7 - 4.0 )	0.642
コリンエステラーゼ(IU/L)	297 ( 226 - 325 )	285 ( 220 - 345 )	0.870
血清グルコース(mg/dL)	89 ( 82 - 97 )	90 ( 84 - 97 )	0.581
総コレステロール(mg/dL)	194 ( 165 - 236 )	188 ( 160 - 228 )	0.969
トリグリセリド(mg/dL)	71 ( 53 - 98 )	87 ( 65 - 110 )	0.213
C反応性蛋白(mg/dL)	0.10 ( 0.10 - 0.10 )	0.10 ( 0.10 - 0.10 )	0.823
ヘモグロビン(g/dL)	13.0 ( 12.1 - 14.2 )	13.5 ( 13.1 - 14.1 )	0.184
白血球( $10^3/\mu$ L)	4.44 ( 4.09 - 5.91 )	4.74 ( 4.09 - 5.15 )	0.868
リンパ球( $\mu$ L)	1,600 ( 1,400 - 1,850 )	1,500 ( 1,100 - 1,900 )	0.461

Mann-Whitneyの検定( \* $p < 0.05$ )

表10. SIBO 解析対象者における呼気中水素含量と臨床指標との相関係数

年齢(歳)	Spearmanの相関係数	-0.036
	有意確率(両側)	0.814
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Spearmanの相関係数	-0.082
	有意確率(両側)	0.588
罹病期間(年)	Spearmanの相関係数	-0.128
	有意確率(両側)	0.396
Hoehn Yahr Stage	Spearmanの相関係数	-0.031
	有意確率(両側)	0.840
UPDRSⅢ	Spearmanの相関係数	0.053
	有意確率(両側)	0.728
L-DOPA投与量 (mg/day)	Spearmanの相関係数	-0.193
	有意確率(両側)	0.199

$p < 0.05$  \*

表11. SIBO 解析対象者における呼気中水素含量と血液検査値との相関係数

血清総蛋白(g/dL)	Spearmanの相関係数	0.134
	有意確率(両側)	0.552
アルブミン(g/dL)	Spearmanの相関係数	-0.105
	有意確率(両側)	0.616
コリンエステラーゼ(IU/L)	Spearmanの相関係数	-0.524
	有意確率(両側)	0.012 *
血清グルコース(mg/dL)	Spearmanの相関係数	-0.163
	有意確率(両側)	0.445
総コレステロール(mg/dL)	Spearmanの相関係数	0.082
	有意確率(両側)	0.715
トリグリセリド(mg/dL)	Spearmanの相関係数	0.352
	有意確率(両側)	0.092
C反応性蛋白(mg/dL)	Spearmanの相関係数	0.108
	有意確率(両側)	0.616
ヘモグロビン(g/dL)	Spearmanの相関係数	-0.362
	有意確率(両側)	0.075
白血球( $10^3/\mu$ L)	Spearmanの相関係数	0.404
	有意確率(両側)	0.045 *
リンパ球( $\mu$ L)	Spearmanの相関係数	-0.188
	有意確率(両側)	0.369

$p < 0.05$  \*

表12. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における摂取エネルギー量および栄養素摂取量の違い

	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13. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における食品群別摂取量の違い

	SIBO陽性群(n=25)	SIBO陰性群(n=21)	P値
	(g/day) 中央値(25%タイル値-75%タイル値)	(g/day) 中央値(25%タイル値-75%タイル値)	
穀類(めし、ゆで麺等)	300.2 ( 241.3 - 355.4 )	307.9 ( 244.1 - 392.5 )	0.635
いも類	35.7 ( 21.4 - 50.0 )	25.0 ( 21.4 - 50.0 )	0.973
緑黄色野菜	110.7 ( 71.4 - 137.5 )	91.1 ( 50.0 - 150.0 )	0.477
その他の野菜・きのこ類	195.0 ( 149.6 - 226.4 )	190.0 ( 152.9 - 242.5 )	0.877
海藻類	2.86 ( 1.96 - 5.00 )	2.50 ( 2.14 - 6.43 )	0.755
豆類	60.0 ( 35.0 - 77.5 )	45.0 ( 32.5 - 84.0 )	0.612
魚介類	75.7 ( 51.4 - 102.9 )	67.1 ( 39.3 - 85.0 )	0.270
肉類	57.1 ( 24.3 - 77.1 )	68.6 ( 34.3 - 100.0 )	0.337
卵類	28.6 ( 10.7 - 50.0 )	25.0 ( 16.1 - 50.0 )	0.893
乳類	78.9 ( 39.5 - 165.2 )	146.2 ( 64.1 - 232.5 )	0.098
果実類	150.0 ( 96.4 - 150.0 )	150.0 ( 96.4 - 150.0 )	0.543
菓子類	31.1 ( 7.5 - 47.1 )	37.2 ( 3.9 - 73.0 )	0.494
嗜好飲料類	7.9 ( 0.0 - 112.5 )	0.0 ( 0.0 - 126.8 )	0.944
砂糖類	8.4 ( 5.8 - 11.0 )	9.4 ( 3.7 - 13.3 )	0.921
種実類	1.93 ( 0.29 - 6.68 )	1.00 ( 0.36 - 2.80 )	0.400
油脂類	6.36 ( 3.57 - 9.89 )	11.9 ( 8.0 - 15.3 )	0.001*
調味料・香辛料	18.7 ( 12.0 - 24.0 )	16.0 ( 10.8 - 21.6 )	0.285

Mann-Whitneyの検定( \* $p < 0.05$ )



表14A. SIBO 陽性群における脂質摂取量の違いによる消化器症状の相違

	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14B. SIBO 陰性群における脂質摂取量の違いによる消化器症状の相違

	多い群(n=11)	少ない群(n=10)	P値
腹部膨満感 (n,%)	5 ( 45% )	4 ( 40% )	0.806
腹部痛 (n,%)	0 ( 0% )	1 ( 10% )	0.294
腹部不快感 (n,%)	2 ( 18% )	3 ( 30% )	0.535
頻回の放屁 (n,%)	4 ( 27% )	4 ( 40% )	0.867
便秘 (n,%)	9 ( 82% )	9 ( 90% )	0.602
下痢 (n,%)	4 ( 27% )	0 ( 0% )	0.039 *

Mann-Whitneyの検定 (\*  $p < 0.05$ )

表15A. SIBO 陽性群における食物繊維摂取量の違いによる消化器症状の相違

	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15B. SIBO 陰性群における食物繊維摂取量の違いによる消化器症状の相違

	多い群(n=11)	少ない群(n=10)	P値
腹部膨満感 (n,%)	3 ( 27% )	6 ( 60% )	0.140
腹部痛 (n,%)	0 ( 0% )	1 ( 10% )	0.294
腹部不快感 (n,%)	1 ( 9% )	4 ( 40% )	0.105
頻回の放屁 (n,%)	3 ( 27% )	5 ( 50% )	0.296
便秘 (n,%)	9 ( 82% )	9 ( 90% )	0.602
下痢 (n,%)	2 ( 18% )	2 ( 20% )	0.918

Mann-Whitneyの検定 (\* $p < 0.05$ )

図1. パーキンソン病群と非パーキンソン病群の菓子類からのしよ糖摂取量の比較

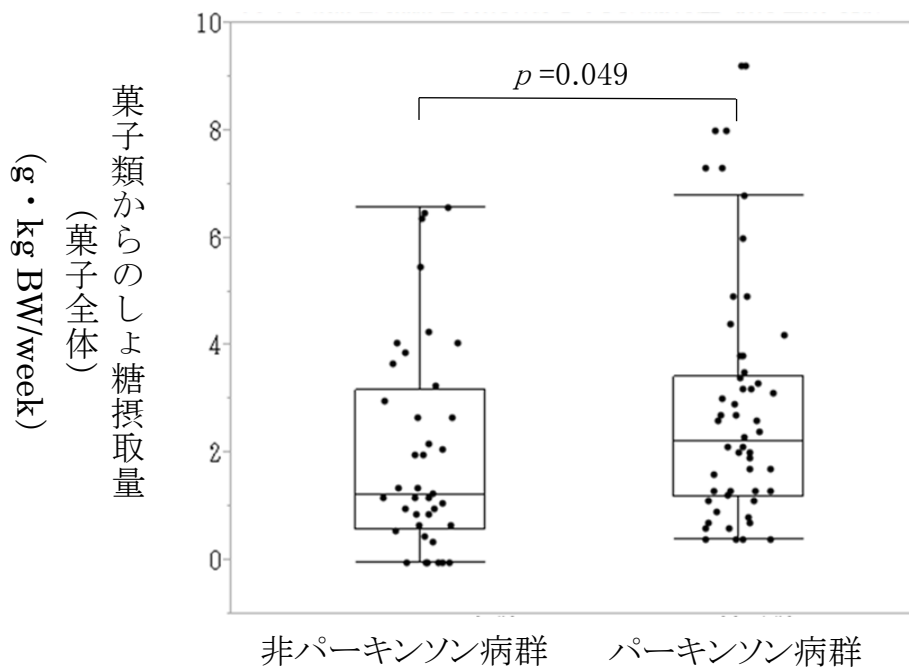


図2. パーキンソン病群における L-DOPA 投与量と菓子類からのしよ糖摂取量の相関関係

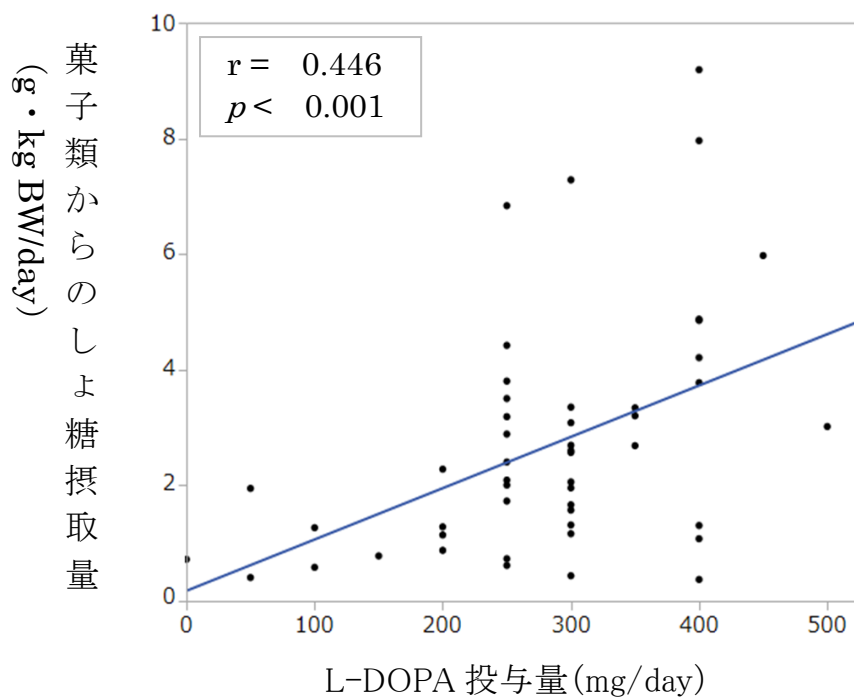


図3. 解析対象者選定の流れ

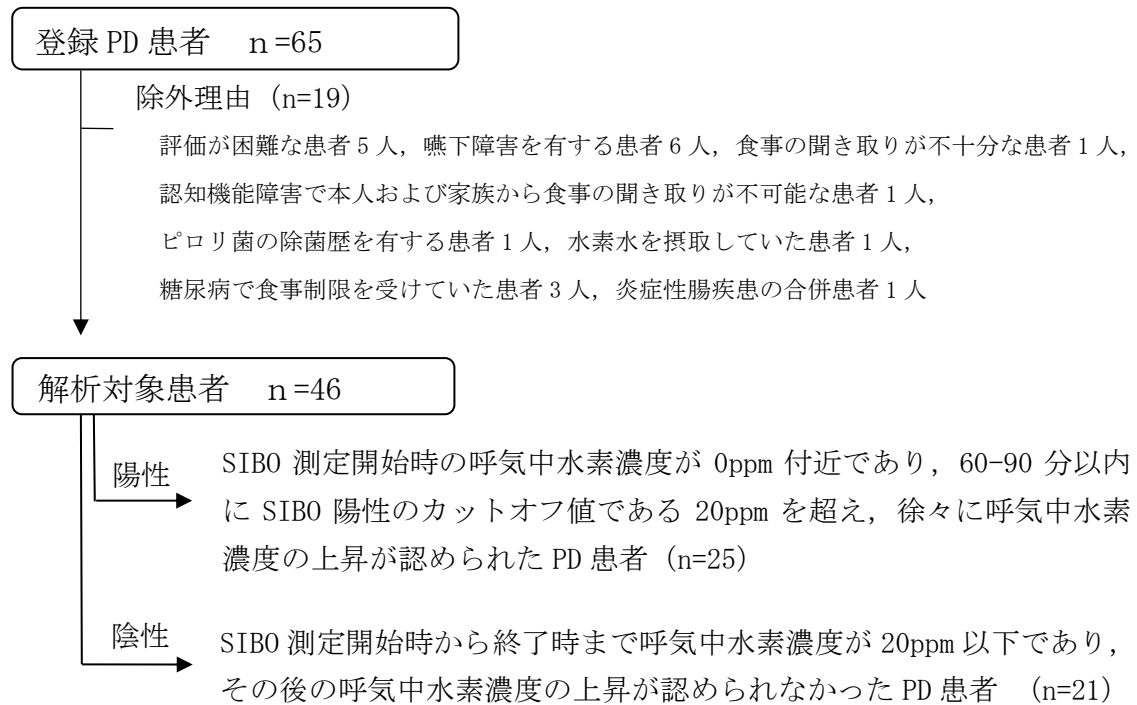


図4. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における呼気中水素含量とBMIとの関係の違い

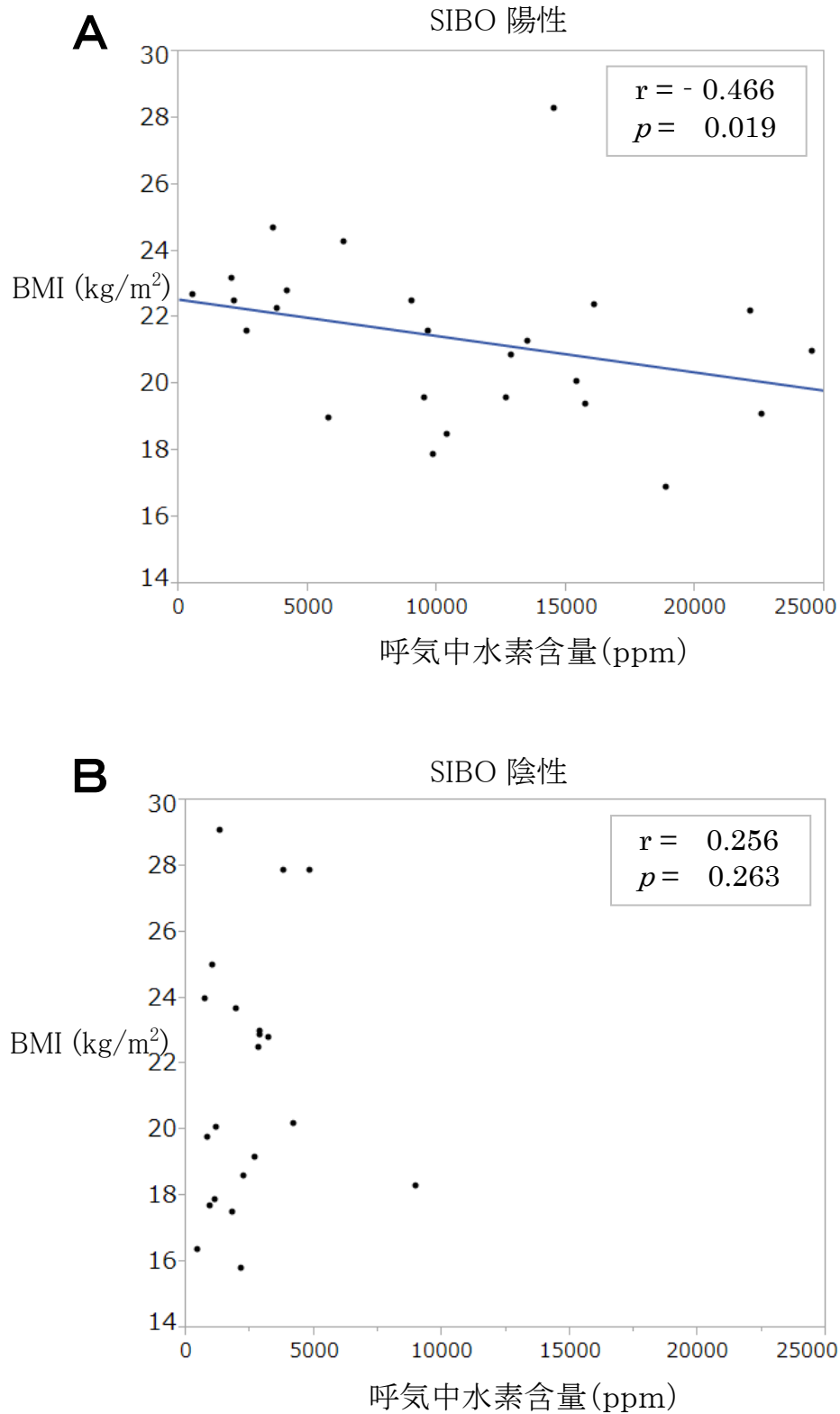


図5. SIBO 陽性群と SIBO 陰性群における脂質エネルギー量とBMIとの関係の違い

