

パーキンソン病診療ガイドラインの作成

服部 信孝

武田 篤

下 泰司

波田野 琢

1 順天堂大学脳神経内科

2 国立病院機構仙台西多賀病院神経内科

診療ガイドライン (GL) は患者への普遍的な医療の提供に役立つ。パーキンソン病 (PD) については 2002 年に日本神経学会より作成され、現在は 2011 年に改訂されたものが用いられている。しかし、2011 年以降、本邦で使用可能となった新薬の登場や、新しいエビデンスの報告がなされた。また、2014 年に Minds は GL の作成方法の見直しを行い、エビデンスの総体を用いた clinical question (CQ) とそれに対する推奨文を作成する必要性を強調している。そのため、新たに PD 診療 GL を改訂する必要性が高まり、2014 年 PD 診療 GL 作成委員会が組織され改定を行った。標準的な治療を提供するためには統計学的に有用性が証明された治療、すなわちランダム化比較試験 (randomized control trial; RCT) による評価に基づく、いわゆる “エビデンスに基づいた診療; evidenced based medicine; EBM” の実践が重要である。一方で神経変性疾患は多くの症状に悩まされるという病気の特長上 RCT を行うことが困難な臨床疑問も多い。この点を踏まえて新しいパーキンソン病診療ガイドラインは EBM の手法を用いた、clinical question とそれ以外の臨床疑問を Q and A として区別して作成した。

A. 研究目的

パーキンソン病診療について統一された指針 (診療ガイドライン) があれば、標準的で質の高い診療を提供することができる。そのため診療ガイドラインはある程度どの患者さんに対しても適用できる内容でなければならない。標準的な治療を提供するためには統計学的に有用性が証明された治療、すなわちランダム化比較試験 (randomized control trial; RCT) による評価に基づく、いわゆる “エビデンスに基づいた診療; evidenced based medicine; EBM” の実践が重要である。しかし、RCT の重要性が謳われてから、数多くの検討がなされており、本当に信頼出来る RCT であるか、質を吟味する必要がある。質の高い RCT を統合することができればガイドラインに提示すべき臨床の疑問 (clinical question; CQ) への答えを導くことができる。一方で自律神経機能障害をはじめとした非運動

症状に対する治療は非常に重要な問題であるが、治療薬が少なく、評価も難しいため RCT を行うことは困難である。このような EBM の手法と取ることができない臨床疑問については従来通りの narrative review が有用である。

今回、2011 年から新しいエビデンスが構築され、さらに新規に使える治療薬も増えたことから、エビデンスに基づいたガイドラインとして刷新する必要性が高まり、パーキンソン病診療ガイドライン委員会が発足し改訂することになった。

B. 研究方法

EBM の手法を用いた推奨文を作成するには RCT が必要であるが、神経変性疾患は診断や治療の評価が難しく、重要な臨床疑問の全てに適用させる事は難しい。そのため EBM の手法を用いて作成した CQ とそれに対応する推奨文と、従来行われている各論文のエビデンスレベルと専門家の意見を加

味して解説した内容を分けて作成した。EBM の手法を用いた臨床疑問については、患者、神経内科医、脳神経外科医、一般内科医、看護師、薬剤師が集まりパネル会議を行い、重要なアウトカムを選定した。重要なアウトカムに関して日本医学図書館協会に依頼し検索式を作成し、PRISMA flow に則り論文を抽出し、メタ解析を行った。メタ解析の結果に基づき推奨文を作成し、ガイドライン作成委員会議、パネル会議で吟味した。

そのほかの臨床疑問については診断・予後、治療総論、運動症状の治療、非薬物療法、非運動症状の治療、将来の治療の可能性に分けて 50 の Q and A を提示し、ガイドライン作成委員会議で作成し内容を吟味した。

最終的に評価調整委員に作成手法及び内容について評価を受け、2017 年 9 月 14 日に日本神経学会のホームページにパブリックコメント版として、公開した。パブリックコメントによる評価をもとに最終版を作成し、校正後出版予定としている。

C. 研究結果

EBM の手法を用いた CQ は P(patient)、I(intervention)、C(comparison)、O(outcome)に基づいて作成した。臨床疑問として CQ1-1 早期 PD は、診断後できるだけ早期に薬物療法を開始すべきか、CQ1-2 早期 PD の治療は L-ドパと L-ドパ以外の薬物療法(ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害薬)のどちらで開始すべきか、CQ2 ウェアリングオフ現象を呈する進行期 PD において L-ドパ製剤に他の抗 PD 薬(ドパミンアゴニスト、COMT 阻害薬、MAOB 阻害薬、イストラデフィリン、ゾニサミド)を加えるべきか、また、脳深部刺激療法を行うべきかの 3 課題について CQ を作成した。重要なアウトカムを選定し、対応する RCT を網羅的に検索したところ、CQ1 については 17 論文、CQ2 については 56 論文を抽出した。抽出した論文をメタ解析で統合し、各論文の質を評価し、推奨文を作成した。

CQ1-1 早期パーキンソン病は特別の理由が無い場合、診断後できるだけ早期に治療開始することを提案する(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けた。しかし、早期介入による不利益に関する十分なエビデンスが無いため、治療の開始に際してはその効果と副作用、コストなどのバランスを十分考慮する必要がある。

CQ1-2

運動障害により生活に支障をきたす場合、L-ドパで開始することを提案する(GRADE 2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けた。しかし、概ね 65 歳以下発症など運動動合併症のリスクが高いと推定される場合は、L-ドパ以外の薬物療法(ドパミンアゴニスト及び MAOB 阻害薬)を考慮する。抗コリン薬やアマンタジンも選択肢となり得るが十分な根拠がない。

CQ2

ウェアリングオフに対する治療として L-ドパ製剤にさらに薬を加えるエビデンスと推奨はドパミンアゴニスト(GRADE2A；弱い推奨/エビデンスの確実性「高」)、COMT 阻害剤(エンタカポン)(GRADE2B；弱い推奨/エビデンスの確実性「中」)、MAOB 阻害薬(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)、イストラデフィリン(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)、ゾニサミド(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けた。また、脳深部刺激療法についてはウェアリングオフの治療として行うことを提案する(GRADE2C；弱い推奨/エビデンスの確実性「低」)と結論付けたが、オフ時の運動症状改善、L-ドパ換算用量の減量効果があるが、認知機能への影響、手術そのものによる合併症も起こり得るため、慎重に適応を判断する必要があると考えられた。序章は総論としてパーキンソン病の診断基準、疫学、遺伝子、環境因子、症状についてまとめた。また、Q and A については CQ で取り扱うことが難しい治療や症状について取り上げ、narrative review を行った。

D. 考察

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 で推奨された治療方針と比較して、大きな変化はないが、エビデンスに基づいた結論を導くことができた。また、推奨文は神経内科医のみならず、多職種と患者の意見も反映しているため、標準的な治療方針を提示していると考えられる。

しかし、一方で、RCT は特定の患者を対象としていることは注意すべきである。例えば、ジスキネジアのリスクなどは発症年齢に依存するため、RCT に参加している症例とは単純な比較はできない。そのため RCT 基づいたガイドラインを適応させるには患者の状態や社会的背景を十分に考慮する必要がある。

また、今回は治療のみならず、診断も網羅している。本邦は超高齢社会に突入しており、パーキンソン病の有病率が年々上昇している。そのため、神経内科医以外でもパーキンソン病を診療する必要がある。このガイドラインを読むことで、パーキンソン病の病態から診断、さらに治療までがわかるため、パーキンソン病を診療に関わる人々に有用であると思われる。

E. 結論

エビデンスを軸に専門家だけではなく、患者を含めた多職種の意見を反映しており、より普遍的なガイドラインである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hatano T, Okuzumi A, Kamagata K, Daida K, Taniguchi D, Hori M, Yoshino H, Aoki S, Hattori N. Neuromelanin MRI is useful for monitoring motor complications in Parkinson's and PARK2 disease. *J Neural Transm* 2017;124:407-415.

Hatano T, Daida K, Hoshino Y, Li Y, Saitsu H,

Matsumoto N, Hattori N. Dystonia due to bilateral caudate hemorrhage associated with a COL4A1 mutation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;40:80-82.

Saiki S, Hatano T, Fujimaki M, Ishikawa K, Mori A, Oji Y, Okuzumi A, Fukuhara T, Koinuma T, Nagumo M, Furuya N, Nojiri S, Amo T, Yamashiro K, Hattori N. Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient β -oxidation as potential early diagnostic markers for Parkinson's disease. *Sci Rep* 2017 Aug 4;7(1):7328.

2. 学会発表

服部信孝．パーキンソン病の歴史とガイドライン 2017 概括、MDSJ 教育研修会、砂防会館、2017 年 3 月 11 日、東京

服部信孝．パーキンソン病診療最新トピックス 2017、ランチョンセミナー、第 35 回日本神経治療学会総会、大宮ソニックシティ、2017 年 11 月 16 日、大宮

波田野 琢、服部 信孝 シンポジウム「パーキンソン病：新規の診療ガイドライン」パーキンソン病の運動症状の治療方針 第 35 回神経治療学会総会 大宮 2017 年 11 月 16 日-18 日

波田野 琢、服部 信孝 パーキンソン病ガイドライン 2011 以降の診断基準と治療方針 第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस 2017 年 10 月 26 日-28 日

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし