

## 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)は患者への標準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、2011年に改訂されたが、2011年以降、本邦で使用可能となった非麦角系ドパミンアゴニスト徐放剤や貼付剤、アポモルヒネ皮下注、Lドパカルビドパ持続経腸療法の登場や、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。そこで新しいGLを作成するために、2014年PD診療GL作成委員会が組織され改定を行い、2018年5月15日にPD診療GL2018を発刊した。このGLは“エビデンスに基づいた診療；evidenced based medicine; EBM“の手法を用いて作成している。また、神経変性疾患は多彩な症状に悩まされるという病気の特性上全ての臨床疑問がEBMで解決できるわけではない。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

パーキンソン病は頻度の高い神経疾患であり、多種類の治療薬があるが、多彩な症状を呈するため診断および治療は難しいことが多い。そのためパーキンソン病の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、診療への一助となる。診療ガイドラインの役割は標準的な治療の提供であり、どの患者さんに対してもある程度適応できる内容でなければならない。このような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。

一方でパーキンソン病の進行や症状は患者間で同一ではなく、個々に対応する必要がある。さらにお、自律神経機能障害をはじめとした多彩な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。すなわち、RCTでは解決できない問題も多く、EBMの手法と取ることができない。

これらの背景を踏まえて本研究では、EBMの手法を用いた、アウトカムの評価に基づいて作成する臨床疑問と従来通り論文の結果に基づいて作成する臨床疑問の両方を取り入れた新しいガイドラインの作成を試みた。

### B.研究方法

EBMの手法を用いて作成するには臨床疑問 CQ

の選定が重要である。科学的な根拠を示すために CQ は P(patient)、I(intervention)、C(comparison)、O(outcome) に則って作成する必要がある。つまり、RCT による研究がなされていることが重要である。パーキンソン病診療において EBM の手法を用いて作成する場合、RCT が数多く行われている早期パーキンソン病の治療方針と進行期パーキンソン病の治療方針とした。CQ の案を作成し、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、CQ の決定、重要なアウトカムの選定を行った。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、パネル会議で吟味した。

一方で、神経変性疾患は診断や治療の評価が難しく、RCT が行われていない臨床疑問も数多く存在する。これらについては診断・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、パネル会議で作成し内容を吟味した。

ガイドライン委員会で作成したドラフトについて、評価調整委員に作成手法及び内容について評価を受けた。評価に基づき改訂を行い、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の内容を確認、修正を行い最終版として報告した。

### 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。

今回は治療ガイドラインから診療ガイドラインへ改訂したこともあり、治療のみならず、診断や病態に関する総論を新しく追加した。序章に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。

2015年に報告されたMDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's diseaseを標準的な診断基準とした。また、高騰する医療費は社会問題にもなっており、医療経済に与える影響についても触れた。

CQで取り扱うことが難しい治療や症状については前回までの作成方法を踏襲したQ and Aとして、narrative reviewを行った。2011では取り上げなかったQ and Aとして“レム睡眠行動障害、嗅覚低下、便秘はパーキンソン病の診断に有用か”、“画像検査はパーキンソン病の診断に有用か?”、“妊娠した場合、こうパーキンソン病薬はどのように調整するか”、“終末期を踏まえた医療及びケアはどうあるべきか”について作成をした。

評価調整委員より、EBMの手法を用いたCQについてはわかりやすい表現をする事、RCTを用いると新規薬剤に関するエビデンスが高くなり古い薬剤(アマンタジン、トリヘキシフェニジルなど)の評価が正確ではない事について指摘された。この点について修正を行い、パブリックコメントを募集した。パブリックコメントの意見を集約し、修正したところで2018年5月15日にパーキンソン病診療ガイドライン2018を発刊した。

#### 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。今回新しく、診断、予後、症状の解説が加えられた事、妊娠や終末期の対応など日常臨床で遭遇する疑問に対してより細かく解説を加えた事で、有用なガイドラインが作成された。

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に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。しかし、その一方で合計288ページと前回と比較して1.5倍程度になり、ベッドサイドで調べるには煩雑であり簡易版の作成が必要と考えられた。

#### 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、より標準的なガイドラインを作成した。しかし、ベッドサイドでは分量が多く簡易版の作成が必要であり、今後の課題として検討していく。

#### F. 健康危険情報

特になし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

Taniguchi D, Hatano T, Kamagata K, Okuzumi A, Oji Y, Mori A, Hori M, Aoki S, Hattori N: Neuromelanin and Midbrain Volumetry in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *Mov Disord* 33:1488-1492, 2018

Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, Takanashi M, Nojiri S, Fukuhara T, Yamanaka T, Miyazaki H, Yoshinaga S, Furukawa Y, Shimogori T, Hattori N, Nukina N: Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment. *Acta Neuropathol Commun.* 6:96, 2018

Sekimoto S, Oyama G, Hatano T, Sasaki F, Nakamura R, Jo T, Shimo Y, Hattori N. A Randomized Crossover Pilot Study of Telemedicine Delivered via iPads in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* 2019, ID 9403295, <https://doi.org/10.1155/2019/9403295>.

Okuzumi A, Hatano T, Ueno SI, Ogawa T, Saiki S, Mori A, Koinuma T, Oji Y, Ishikawa KI, Fujimaki M, Sato S, Ramamoorthy S, Mohny RP, Hattori N. Metabolomics-based identification of metabolic alterations in PARK2. *Ann Clin Transl Neurol* 2019, in press

波田野琢、服部 信孝【パーキンソン病と類縁疾患良くなる、良くするパーキンソン病】 実地医家が知っておくべきパーキンソン病の現在 パーキンソン病診療ガイドライン *Medical Practice* 35 巻 Page360-367 2018 年

波田野琢、斉木臣二、服部信孝 【Parkinson 病の診断と治療 update】Parkinson 病のバイオマーカー *神経内科* 89 巻 Page 227-233 2018 年

波田野琢、服部信孝【パーキンソン病の最新情報】 [第 2 部]早期治療はどうあるべきか。難病と在宅ケア 24 巻 7 号 Page 8-11 2018 年

波田野琢、服部信孝 【神経系のトランスポーター Up to date】トランスポーターと疾患 パーキンソン病 *Clinical Neuroscience* 36 巻 Page 715-719 2018 年

下泰司、波田野琢、武田篤、服部信孝 【パーキンソン病(第 2 版)-基礎・臨床のアップデート-】治療新しいガイドライン *日本臨床* 76 巻増刊 4 パーキンソン病 Page 403-407 2018 年

波田野琢、服部信孝 【パーキンソン病(第 2 版)-基礎・臨床のアップデート-】治療 早期パーキンソン病治療 *日本臨床* 76 巻増刊 4 パーキンソン病 Page 408-412 2018 年

日本神経学会監修 パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会編集 パーキンソン病診療ガイドライン 2018 東京 医学書院 2018 年

### 2.学会発表

波田野 琢、大山 彦光、下 泰司、服部 信孝。不随意運動にも色々ある。診断と鑑別について。第 36 回日本神経治療学会学術集会、東京、2018 年 11 月 23 日～25 日

波田野 琢、服部 信孝。Hands On 2 「実地に沿ったパーキンソン病診療のノウハウ:エキスパートはどう診療するのか?」。日本神経学会 第 15 回生涯教育セミナー。2018 年 5 月 23 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