

パーキンソン病診療ガイドラインの作成

医療経済分析研究

遠隔診療の確立

服部 信孝

順天堂大学脳神経内科

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。PDのガイドラインは2002年に日本神経学会より作成され、2011年に改訂され、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。このGLはPD治療について“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た。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異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PD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。

PDは多彩な症状をみとめる疾患であり、多種類のPD治療薬を組み合わせる必要がある。また、疾患を診断するための特異的な症状は少なく、診断に神経画像などを行わず用いる場合がある。そのため医療費の高騰につながるが、一方で症状を改善することによる経済効果も無視は出来ない。そのため費用対効果の算出による医療経済への影響を十分に考慮する必要がある。本研究では費用対効果を算出できる生活の質の評価バッテリーであるEQ-5D-5Lと一般的な診療で用いられるPDの評価スケールであるmovement disorders sponsored version of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)、Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ)-39が相関することを見出した。

前述したとおり、PDは診断及び治療が複雑であり、専門医の診療は患者の状態をより改善できることが知られている。しかしながら、運動機能障害によるアクセスの問題、専門医の人数が不足している問題などが挙げられ質の高い診療を提供することが困難である。このような状況の中で、専門医による遠隔診療はPD患者へ質の高い医療を提供することが期待できる。本研究ではiPadを用いた遠隔診療は対面式と比較して同等の診療が行えることを明らかにした。さらにより対面式の診療に近い拡張現実(AR; augmented reality)を用いた遠隔診療の開発を進めており、10人の患者に実際に使用し満足度のアンケート調査を行いおおむね良好な結果であった。

A. 研究目的

PD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。本研究ではPDの診療を標準化するための診療ガイドラインの作成、PDの治療に対する費用対効果を算定するための礎を築く研究、PDの診療をより効率化するための遠隔診療の導入に対する研究を行うことを目的とする。

パーキンソン病診療ガイドラインの作成

PD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。標準的な診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。そこで、質の高いRCTを統合し、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PD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目的とした。

費用対効果に関する検討

PDは、中脳黒質のドパミン神経細胞に加え神経系広範に拡がる変性を呈する進行性の神経難病である。そのため寡動、筋強剛、振戦、姿勢保持障害などの運動症状が前景に立つ疾患である。さらに、広範な神経変性に関連した認知症、自律神経障害などの多彩な日運動症状も合併する。本邦における有病率は人口10万人あたり100~150人と推定されているが、人口構成の超高齢化に伴い、その有病率はさらに増加の一途を辿っている。また2018年度の概算医療費は42兆6000億円であり、国民健康保険の医療費は40兆円を超えており、とくに75歳以上が一人当たり94万2000円(75歳未満22万1000円)と突出している。高齢者の変性疾患では、アルツハイマー病に次いで多いPDは、治療薬、治療機器が数多く開発されており、医療費も高額であることが推測される。また、診断が難しく検査代が高額な神経機能画像が行われることも多い。そのため、医療経済効果を適切に評価することは、医療行政上急務である。

医療経済学では、薬剤や医療機器の価値を評価するために質調整生存年(Quality-adjusted life year; QALY)を指標とする方法が一般的に用いられている。

QALYは生活の質(Quality of Life; QOL)と生存年数を一つの指標で表現したものであり、QOL値はEuroQol 5 dimension(EQ-5D)に基づいて計算される。費用対効果については治療を行った場合と行っていない場合でQALYが増加した分を効果の増大とし、それにかかる費用を算出し、増分費用効果比を算出することで、算出される。本研究ではPDにおけるQOLについ

てEQ-5D-5Lと一般的な診療で用いられる評価項目との間に相関関係を調べ、費用対効果の算出の礎を築くことを目的とする。

遠隔診療に関する検討

PDは運動症状のみならず多彩な非運動症状を認めるため、患者の苦痛や介護者の負担が多い疾患である。多種類の治療薬が開発されており、有効性は比較的高いが、症状や副作用を加味しながら治療薬を組み合わせる必要があるため、専門医の手厚い診療が必要である。また、治療が不十分な場合は活動性が低下し、長期にわたる入院や介護施設での管理などが必要となり医療費の高騰にもつながる。そのため、専門医との密な連携を行い適切な診療が必要である。しかし、PDを専門とする医師や医療機関は限られており、効率良く専門医の診療が患者に施されるかは重要な課題である。近年、通信技術の発展によりテレビ電話によるコミュニケーションが可能となり、遠隔診療が保険収載となっている。本研究ではPD診療における遠隔診療の有用性を明らかにすることを目的として、iPad(Apple Inc. CA)を用いたテレビ診療(テレメディスン)を行い、満足度や評価の妥当性について検討した。さらに、対面診療に近い遠隔診療の実現のため拡張現実(AR; augmented reality)への応用に取り組む。

B.研究方法

パーキンソン病診療ガイドラインの作成

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。PD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PDの治療方針と進行期PD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会議で作成し内容を吟味した。

費用対効果に関する検討

当院に外来通院中、あるいは入院中のPDの患者、認知症を伴わない、無作為抽出の連続200名を対象とした。PDの評価として、その病勢の評価に Movement disorder-sponsored version of the Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS)を、全般的な日常生活動作の評価に、自己式質問表形式の Parkinson's disease questionnaire (PDQ)-39を用いた。EQ-5D-5Lの項目内の visual analogue scale (VAS)と MDS UPDRS part I-IV と PDQ-39 summary index (SI)の相関を調べた。

統計は Spearman の順位相関解析を行い計算は SPSS statistics 21 を用いた。

遠隔診療に関する検討

当院に通院し、PDと診断されている患者を対象に、六ヶ月の間、二ヶ月に一回の通常診療のみの期間と、六ヶ月の間、二ヶ月に一回の通常診療にテレメディスンを追加する期間を設け、ランダムに通常診療からテレメディスンを行う群とその順番が逆の群に分けて1年間追跡する、ランダム化クロスオーバー比較試験を行った。評価は PDQ-39 サマリーインデックス (SI)、

UPDRS、 modified Hoehn and Yahr Stage、 BDI、テレメディスンに対する満足度の visual analogue scale (VAS)を行った。

C.結果

パーキンソン病診療ガイドラインの作成

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。

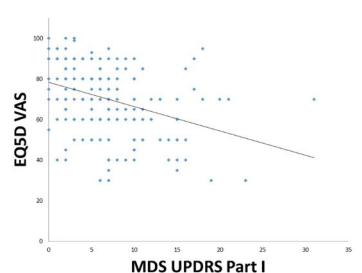
今回は治療ガイドラインから診療ガイドラインへ改訂したこともあり、治療のみならず、診断や病態に関する総論を新しく追加した。序章に総論としてPDの診断基準、疫学、遺伝子、環境因子、症状についてまとめた。2015年に報告されたMDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's diseaseを標準的な診断基準とした。また、高騰する医療費は社会問題にもなっており、医療経済に与える影響についても触れた。

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PDの診断に有用か”、“画

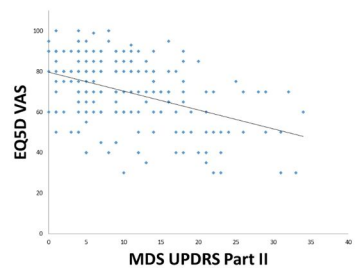
像検査はPDの診断に有用か?”、“妊娠した場合、このPD薬はどのように調整するか”、“終末期を踏まえた医療及びケアはどうあるべきか”について作成をした。

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。2018年5

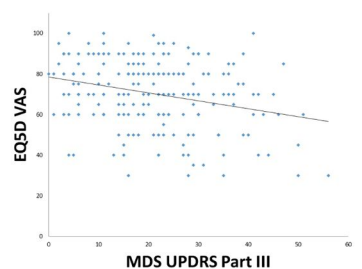
図1: EQ-5D-5L VASとMDS-UPDRSの相関



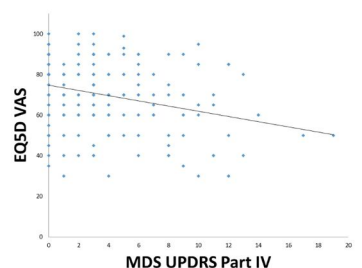
Spearman' $\rho = -.385$ ($p < 0.01$)



Spearman' $\rho = -.382$ ($p < 0.01$)



Spearman' $\rho = -.232$ ($p < 0.01$)



Spearman' $\rho = -.259$ ($p < 0.01$)

月15日に医学書院より刊行され、現在神経学会のホームページにおいても閲覧可能である。

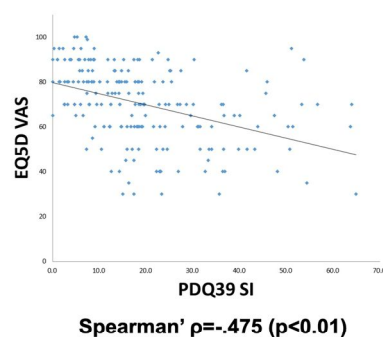
費用対効果に関する検討

EQ-5D VASとMDS-UPDRS各項目は有意差をもって負の相関をみとめることが示された。

MDS-UPDRS part I (Spearman' $\rho = -0.385$, $p < 0.01$)、part II (Spearman' $\rho = -0.382$, $p < 0.01$)、part 3 (Spearman' $\rho = -0.232$, $p < 0.01$)、part 4 (Spearman' $\rho = -0.259$, $p < 0.01$)であった(図1)

PDQ-39についてもMDS-UPDRSの各項目と同様に負の相関を認めた。また、PDQ-39の各項目に分けて解析したところ、すべての項目と相関を認めた(図2)

図2: EQ-5D-5L VASとPDQ-39の相関



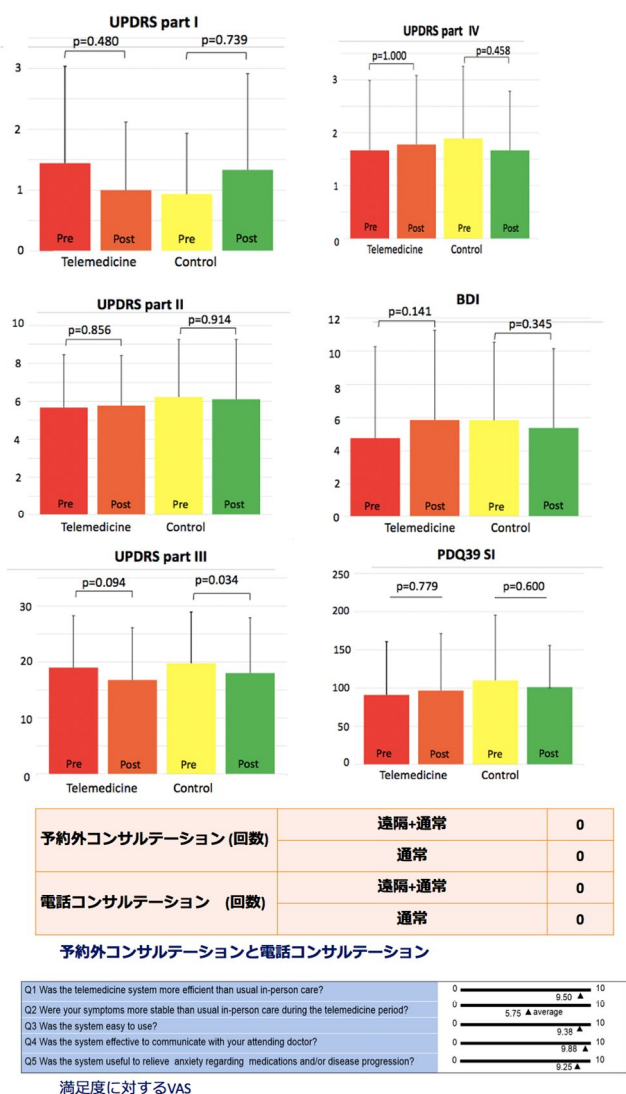
Sub-categories	MEAN	SD	Spearman' ρ
Mobility	25.9	23.8	-.539 ($p < 0.01$)
ADL	19.2	19.9	-.384 ($p < 0.01$)
Emotional well being	23.4	20.2	-.352 ($p < 0.01$)
Stigma	13.9	16.5	-.139 ($p < 0.01$)
Social support	7.71	14.0	-.273 ($p < 0.01$)
Cognition	28.4	21.0	-.265 ($p < 0.01$)
Communication	14.5	18.6	-.283 ($p < 0.01$)
Bodily discomfort	20.6	22.6	-.235 ($p < 0.01$)

遠隔診療に関する検討

PD患者10症例(男性7人、平均年齢53.5±5.5歳)について検討した。UPDRSパートIIIは通常診療の前後で改善を認めた(前18.4±9.7、後18.0±9.9, $p = 0.034$, $N = 9$)が、テレメディスンを併用した期間では変化がなかった(前19.3±8.8、後15.7±9.4, $p = 0.051$, $N = 10$)。

この変化はコントロール期間で薬剤調整を行ったことが影響していた。その他の評価(PDQ-39 SI、UPDRS パート I、II、III、 modified Hoehn and Yahr Stage、BDI)に変化はなくテレメディスンの認容性は問題なかった。さらに、満足度についての VAS は高かったが、エキストラの受診や電話相談の頻度は両期間で変わらなかった(図3)。

図3 遠隔診療と対面診療における評価



また、より対面式の診療に近い拡張現実 (AR; augmented reality)を用いた遠隔診療の開発を進めており、10人の患者に実際に使用し満足度のアンケート調査を行いおおむね良好な結果であり、現在、論文投稿中である。

D.考察

本研究ではPD患者に対して標準的な治療を提供するためのガイドラインの作成を行った。標準的な治療を提供するためには過去のRCTを統合したメタ解析が必要である事が示された。また、clinical questionの作成には患者を含めて疾患に関わる全職種により価値観を統一することが重要であると考えられた。しかしながら神経変性疾患の特徴として、広範囲の神経障害に起因する多くのclinical questionがありその多くはRCTがおこなわれておらず、メタ解析によるガイドラインの作成には適していない。これらに関しては従来どおりのnarrative reviewにより作成をする必要があった。いわゆるEBMに則ったガイドラインの限界であり、今後ガイドラインを作成するにあたって解決すべき問題点と考えられた。

また、超高齢社会に突入した本邦では国民皆保険を維持するために、診療における医療経済への配慮は避けて通れない。パーキンソン病診療ガイドライン2018では医療経済に関しても触れているが、本邦からのPD診療におけるエビデンスは少ない。そのため、本研究を介してPDにおける費用対効果を明らかにする事を開始した。費用対効果は治療にかかった費用におけるQOLの改善効果の割合をもとに算出している。このQOLの評価にはEQ-5Dが用いられるが、PDの運動症状とQOL評価に適しているかどうかを明らかにすることは適切な費用対効果を割り出すためには重要であると考えられた。今回の研究結果ではEQ-5D-5LのVASスケールとPDの標準的な評価尺度であるMDS-UPDRSならびに生活の質を反映することが知られているPDQ-39と相関を見出した。つまり、EQ-5D-5LはPDのQOLを正確に評価していることが示唆された。PDを適切に診療するためにはガイドラインによる標準化が必要であり、適切な診療は医療費の抑制につながる事が期待できる。しかし、PD

診療は複雑であり、専門医による介入が必要である。しかしながら、運動機能障害を合併することから専門医へのアクセスが困難な状況に置かれる患者も多い。そのような状況の中で遠隔診療はPDの適切な診療に有用である。そのため遠隔診療は対面式の診療に代用可能であることを検討することは重要である。本研究結果から遠隔診療は対面式と同等であることが示された。今後は遠隔診療が対面式の診療とほぼ同等の診療が可能になるように検討をする必要があると考えられる。

E. 結論

本研究ではPD診療の標準化を目指し、EBMに基づいた診療ガイドラインの作成、費用対効果への検討、専門医へのアクセスを簡便にする遠隔診療の開発を検討し成果を得た。

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、PD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PDを診療する必要がある。このガイドラインを読むことで、PDの病態から診断、さらに治療までがわかるため、PD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見解を反映しており、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

Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, Yamaguchi T, Kashihara K, Tsuboi Y, Nomoto M, Hattori N, Watanabe H, Saiki H; J-FIRST group. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;38:54-60.

Tanaka R, Shimo Y, Yamashiro K, Ogawa T, Nishioka K, Oyama G, Umemura A, Hattori N. Association between abnormal nocturnal blood pressure profile and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46:24-29.

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

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

Ishibashi Y, Shimo Y, Yube Y, Oka S, Egawa H, Kohira Y, Kaji S, Kanda S, Oyama G, Hatano T, Hattori N, Fukunaga T. Technique and outcome of percutaneous endoscopic transgastric jejunostomy for continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of Parkinson's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Jun;54(6):787-792.

Sato K, Aita N, Hokari Y, Kitahara E, Tani M, Izawa N, Hatori K, Nakamura R, Sasaki F, Sekimoto S, Jo T, Oyama G, Hatano T, Shimo Y, Iwamuro H, Umemura A, Hattori N, Fujiwara T. Balance and Gait Improvements of Postoperative Rehabilitation in Patients with Parkinson's Disease Treated with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS). *Parkinsons Dis*. 2019 Aug 4;2019:7104071.

Bautista JMP, Oyama G, Nuermairaiti M, Sekimoto S, Sasaki F, Hatano T, Nishioka K, Ito M, Umemura A, Ishibashi Y, Shimo Y, Hattori N. Rescue Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel for Secondary Deep Brain Stimulation Failure. *J Mov Disord*. 2020 Jan;13(1):57-61.

Ito M, Sasaki F, Katsuta N, Sekimoto S, Jo T, Nakamura R, Nakajima A, Oyama G, Shimo Y, Iwamuro H, Umemura A, Ohnuma T, Hattori N.

Young age and severity of motor function are risk factors for psychosis after subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Feb 14. doi: 10.1111/pcn.12991.

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、齊木臣二、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 3 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