



日本神経学会治療ガイドライン

パーキンソン病治療ガイドライン2002

I. 要旨・はじめに・方法

要旨：1966年から2000年12月までに発表されたパーキンソン病の治療に関する論文の系統的レビューをおこない、各論文のエビデンスレベルを決定した。エビデンスレベルは、米国保険政策研究局(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)の分類によった。エビデンスレベルI(該当論文がない場合は、レベルII, レベルIIIの論文を参照)の論文に基づき、各治療薬、治療法の有効性、安全性に関する、ガイドライン作成委員会の結論を記載した。次に、これらの結論をふまえ、パーキンソン病の治療ガイドラインを作成した。パーキンソン病を発症早期のパーキンソン病と進行期パーキンソン病にわけて記載した。前者は、L-ドーパ、ドパミンアゴニスト未使用の患者である。後者は、L-ドーパを必要とし、それによる種々の問題を生じている患者である。まずL-ドーパがin vivoにおいて黒質変性を助長することがないことを文献から確認した。次に発症早期のパーキンソン病についての、最近の大規模ランダム化比較試験において、ドパミンアゴニストで治療を開始し、必要に応じてL-ドーパを上乗せすることが、最初からL-ドーパのみで治療するより、症状の日内変動・ジスキネジアをおこしにくいことを確認した。これに基づき、発症早期のパーキンソン病患者については、ドパミンアゴニストで治療を開始し、十分な改善がえられない時、L-ドーパを上乗せすることを治療ガイドラインとした。ただし、痴呆合併者では、ドパミンアゴニストにより幻覚・妄想をおこしやすいことを勘案してL-ドーパで治療を開始することをガイドラインとした。また高齢者(70~75歳以上)では、ジスキネジアを比較のおこしにくいことから、L-ドーパで治療を開始することをガイドラインとした。更に長期L-ドーパ治療にともなう種々の問題点に対する治療ガイドラインを作成した。

Key Words : Parkinson's disease, Treatment, Guideline, Motor fluctuations, EBM

はじめに・方法

パーキンソン病は安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害を主症状とする神経変性疾患で、中高年齢者に好発する。病理学的には黒質線条体ドパミン性神経細胞の変性ならびにLewy小体の出現が特徴である。診断基準としては、我が国には厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班¹⁾が作成した診断基準がある。また海外ではCalneの診断基準²⁾や英国Brain Bankの診断基準³⁾がよく使用されている。他にも外科治療の評価のため作成されたものや、病理所見を含めた確定診断など目的によって診断基準が作られている。これらを参照するとパーキンソン病と診断するための要点は(1)前記の主症状(安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害)のうち少なくとも2つが存在すること、(2)頭部CTまたはMRI所見に原則として明らかな異常を認めないこと、(3)感染、薬物や中毒などによるパーキンソン症候群を除外できること、(4)L-ドーパまたはドパミンアゴニストにて明らかな症状の改善を認めること、である。変性疾患では、パーキンソン病の発症頻度はアルツハイマー病に次いで2番目に高く、高齢者時代を迎えその頻度は更に高くなることが予想される。

パーキンソン病治療の中心は黒質—線条体のドパミン低

下を補うためのL-ドーパによる補充療法である。しかし長期L-ドーパ服用に伴う問題点が認識され、現在は他の抗パーキンソン病薬との併用療法が中心になっている。Evidence Based Medicine (EBM) の実践が論議される今日、外科的アプローチを含め長期展望に立った治療体系の確立が急務である。現時点では全ての抗パーキンソン病薬を対象として、どのような順序で薬物を使用するのが、患者の長期予後やQOL (Quality of life) を良好に保つためにベストであるのかを、エビデンスに基づいて研究したものはない。あるのは、主にL-ドーパとドパミンアゴニストの使用順序に関する前向き研究である(後述)。エビデンスに基づく研究ではないが、アメリカのパーキンソン病の治療グループが作製した2001年の治療ガイドライン⁴⁾は、1つの参考となるであろう。

パーキンソン病には既に多数の薬剤があり非薬物療法も発展してきている。どのような順序で治療を進めるのが患者のQOL (Quality of life) や長期予後にとって最善であるのか、パーキンソン病治療のガイドラインを臨床家に対し呈示することが必要な状況になっている。そこで平成12年7月、日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン作成専門委員会が設置された。本ガイドラインは上記専門委員会委員が

表1 エビデンスのレベル (AHCPR)

I a	複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス
I b	少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス
II a	少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス
II b	少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究によるエビデンス
III	よくデザインされた非実験的記述的研究による (比較研究や相関研究, ケースコントロール研究など) エビデンス
IV	専門家委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス

AHCPR : Agency for Health Care Policy and Research

分担して調べたパーキンソン病のいろいろな治療法の効果に関する報告をできるだけEBMに基づいて分析し, 作成したものである。

EBM というと二重盲検試験, 或いはランダム化比較試験 (randomized controlled trial, 以下 RCT と略) の結果が金科玉条であるかのような誤解があるが, そのようなものではない, EBM の実践とは「一人の患者を前にして, どのような治療法を選択するのがその患者にとって最善と考えられるかを, 発表されている科学的データと主治医のそれまでの経験に基づく専門的意見を融合させて決定するプロセス」と定義されている⁹⁾。従ってここでは科学的データに基づき, さらに患者の特性を考慮し, 主治医のそれまでの経験に基づく判断が尊重される。

ガイドラインの性質に関しても, 討論を重ねたが, ガイドラインとは主治医の治療法選択の手伝いをするもので, 強制するものではないということが, 神経学会治療ガイドライン作成委員会の理解である。一方ガイドラインの作成には, 治療の標準化をめざす側面もある。即ち, どこに住んでいても, どの医師にかかっているか, その時代に考え得る最高の医療が提供できる体制をめざす側面である。その際も EBM の理念によれば, ガイドラインの薦めと, 患者の特性と, 主治医の専門的知識を総合的に判断して, 最もよいと考えられる治療法を選択することが EBM の実践である。ガイドラインが出来ると, 医療訴訟の現場で, 医師に不利になるのではないかと懸念も表明されているが, ここに記したガイドラインの性格や EBM の実践が何を意味するかをよく理解していれば, 懸念はないものとする。

本ガイドラインの作成は, ガイドライン作成委員会委員が, 分担をして, 全てのパーキンソン病治療薬・治療法について, 1966 年から 2000 年 12 月迄に発表された論文の検索を行い, 各論文をエビデンスのレベルに基づき分類した。文献検索は, 主に Cochrane Library, Medline, JMedicine, Advanced Pub Med を使用し, キーワードは, 病名・症候名としては, Parkinson's disease, dementia, depression, orthostatic hypotension, neurogenic bladder, wearing off, motor fluctuation, dyskinesia などを, 薬品名としては, levodopa, bromocriptine, pergolide, talipexole, cabergoline, pramipex-

ole, ropinilole, selegiline, tolcapone, entacapone, anticholinergics, amantadine, doroxydopa, anti-depressant, tricyclic anti-depressant, SSRI, neuroleptics などを, その他の治療法としては, thalamotomy, pallidotomy, deep brain stimulation, magnetic stimulation, electroconvulsive therapy, rehabilitation, quality of life などを使用した。

エビデンスのレベルは, 米国保険政策研究局によるものを使用し⁶⁾(表 1), エビデンスレベル 1b 以上の論文は全て検討した。エビデンスレベル 1b 以上の論文が少ない場合は, それ以下のエビデンスレベルの論文を順次参考にした。それぞれの論文の治療結果は, 別に発行する単行本に収録予定である。本臨床神経版では, 紙面の制約から各治療薬・治療法の有効性と安全性について本委員会としての結論を記してある。

各薬物の有効性は, 早期パーキンソン病 (Early Stage Parkinson's Disease) 患者に対する有効性, 進行期パーキンソン病 (Advanced Stage Parkinson's Disease) 患者に対する有効性の順に記載し, また疾患の進行への影響に関する研究が行われている場合には, これについても言及した。早期パーキンソン病とは, まだ L-ドーパもドパミンアゴニストも使用されていない, 比較的軽度 (Hoehn & Yahr の stage III 以下) のパーキンソン病患者である。抗コリン薬, 塩酸アマタジン, MAOB 阻害薬などの服用中の患者はここに含めて考えた。進行期パーキンソン病とは既に L-ドーパ療法を必要とし, それを既に服用しており, 更になんらかの治療上の問題点がでている患者をさす。即ち wearing off 現象, on-off 現象, no on/delayed on 現象, 不随意運動, 幻覚妄想やうつ状態のような精神症状, 起立性低血圧や排尿障害のような自律神経症状などが出現している患者をさす。治療ガイドラインは早期パーキンソン病, 進行期パーキンソン病にわけて記載した。

治療ガイドライン(アルゴリズム)の作成は, 上記各薬物, 各治療法の文献検索結果に基づいて, 委員会としての結論を記した。領域によってはエビデンスレベルの高いデータが少ない領域もあり, このような場合には現時点における本委員会の奨めとして記載した。