

■CQ1 早期パーキンソン病の治療はどのように行うべきか

CQ1-1 早期パーキンソン病は、診断後できるだけ早期に薬物療法を開始すべきか

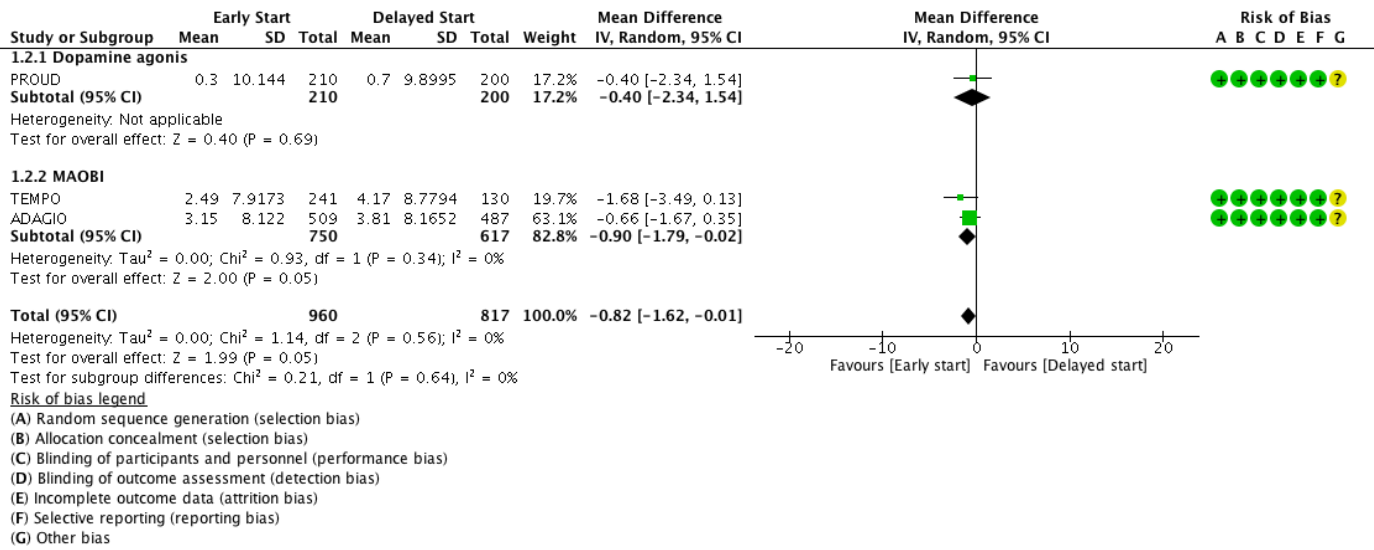


図1 早期パーキンソン病治療 Delayed Start Design

ドパミンアゴニストもしくは MAOB 阻害薬（ラサギリン）とプラセボ比較（UPDRS part III）

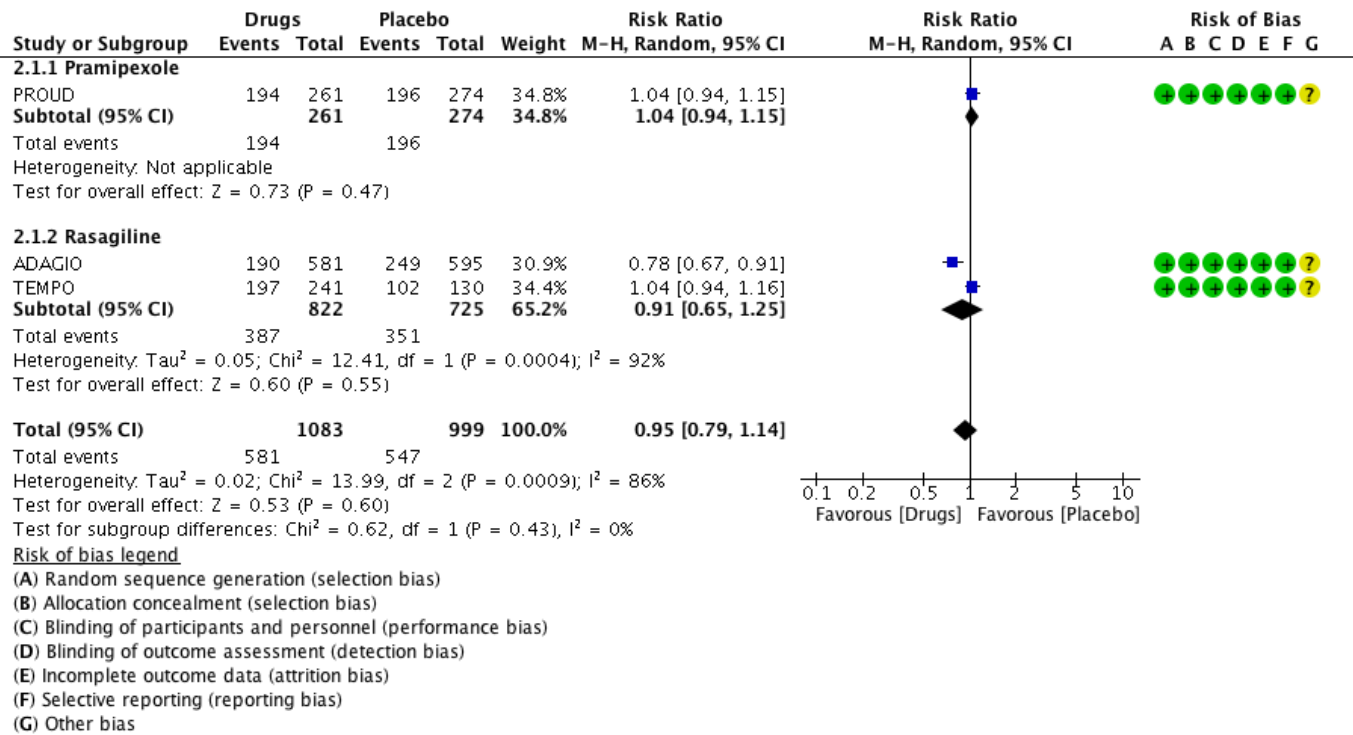


図2 早期パーキンソン病治療 Delayed Start Design

ドパミンアゴニストもしくは MAOB 阻害薬（ラサギリン）とプラセボ比較（副作用）

質評価							Summary of findings				
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	№ 患者の		効果		質
							早期治療	遅らせた治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	
UPDRS Part III											
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	960	817	-	MD 0.82 より低 (1.62 より低に 0.01 より低)	⊕⊕⊕○ 中
UPDRS total - Dopamine agonis											
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	なし	210	200	-	MD 0.4 より低 (2.34 より低に 1.54 より高)	⊕⊕○○ 低
UPDRS total - MAOBI											
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	750	617	-	MD 0.9 より低 (1.79 より低に 0.02 より低)	⊕⊕⊕○ 中
AE total											
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻でない	深刻	なし	581/1083 (53.6%)	547/999 (54.8%)	RR 0.95 (0.79 に 1.14)	27 少 あたり 1,000 (から 77 超に 115 少)	⊕⊕○○ 低
AE total - Pramipexole											
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻でない	深刻	なし	194/261 (74.3%)	196/274 (71.5%)	RR 1.04 (0.94 に 1.15)	29 超 あたり 1,000 (から 43 少に 107 超)	⊕⊕○○ 低
AE total - Rasagiline											
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻でない	深刻	なし	387/822 (47.1%)	351/725 (48.4%)	RR 0.91 (0.65 に 1.25)	44 少 あたり 1,000 (から 121 超に 169 少)	⊕⊕○○ 低

図 3 エビデンスプロファイル

Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ[1-1]: 早期パーキンソン病は, 診断後できるだけ早期に薬物治療を開始すべきか

集団:

介入:

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS									
問題 PROBLEM	その問題は優先順位が高いですか？ Is the problem a priority?	☐ いいえ ☐ おそらくいいえ ☐ おそらくはい ☒ はい ----- ☐ 一概には言えない ☐ わからない	パーキンソン病に対する治療介入はいつから開始するのが良いか。そして L-ドパで開始すべきか、なるべく L-ドパ以外の治療で開始すべきか議論の余地がある問題である。QOL を考慮すると早期から治療を行う必要があり、治療薬を開始することによる副作用の問題もあるが、治療を考慮するうえで優先順位は高い。										
	より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる												
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される望ましい効果はどれくらいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	☐ ささいな ☐ 小さい ☒ 中程度 ☐ 大きい ----- ☐ 一概には言えない ☐ わからない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or vlues of the main outcomes of interest): <table><tr><th>アウトカム</th><th>相対的な重要性</th><th>エビデンスの質 (GRADE)</th></tr><tr><td>UPDRS total</td><td>重大</td><td>⊕⊕⊕○ 中</td></tr><tr><td>Adverse Events</td><td>重大</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr></table> 要約:	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの質 (GRADE)	UPDRS total	重大	⊕⊕⊕○ 中	Adverse Events	重大	⊕⊕○○ 低	今回の CQ に対して検討された RCT は MAOB 阻害剤および MAOB 阻害剤のみであり、L-ドパに関しては検討が不十分である。しかし、早期治療における L-ドパの有効性を検討した RCT が 1 件報告されている。この研究では投与終了後2週間経過しても L-ドパ投与群はプラセボ群と比較して、優位に改善を認めており早期に治療介入することは望ましい効果が期待できる。
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの質 (GRADE)											
UPDRS total	重大	⊕⊕⊕○ 中											
Adverse Events	重大	⊕⊕○○ 低											
望ましくない効果 UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望ましくない効果はどれくらいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	☐ 大きい ☐ 中程度 ☐ 小さい ☒ ささいな ----- ☐ 一概には言えない ☐ わからない		早期パーキンソン病を対象にした研究デザインではないが、ELLDOPA 研究では L-ドパ 600mg で運動合併症が有意に出現する。									
エビデンスの質 CERTAINTY OF THE EVIDENCE	全体的なエビデンスの質はどれですか？ What is the overall certainty of the evidence of effects?	☐ 非常に低 ☒ 低 ☐ 中 ☐ 高 ----- ☐ 研究がない		研究デザインは良いが、検討されている薬がドパミンアゴニストおよび、MAOB 阻害剤のみであり、L-ドパに関する検討がない。また、副作用に関しては短期的な検討であり、長期の観察は困難である。L-ドパに関しては、観察研究で、治療開始が遅いほど、治療開始から運動合併症の出現までの期間が短いことが報告されている (Q and A 2-2 参照)。									

CQ[1-1]: 早期パーキンソン病は、診断後できるだけ早期に薬物治療を開始すべきか

集団:

介入:

	基準 CRITERIA	判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
価値 VALUES	主要なアウトカムにどれだけの人が価値を置くか、大きな不確実性や多様性がありますか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?	○重要な不確実性や多様性がある ●たぶん重要な不確実性や多様性がある ○たぶん重要な不確実性や多様性がない ○重要な不確実性や多様性がない		
効果のバランス BALANCE OF EFFECTS	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と対照のどちらで優れますか？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	○対照のほうが優れる ○たぶん対照のほうが優れる ○介入と対照のどちらも優れていない ●たぶん介入のほうが優れる ○介入のほうが優れる ○一概には言えない ○わからない		
コストとリソース COST AND RESOURCE	必要とされるリソースやコストはどれくらい大きいですか？ How large are the resource requirements (cost)?	○大きなコスト ●中程度のコスト ○無視できる程度 ○中程度の節約 ○大きな節約 ○一概には言えない ○わからない		すぐに治療を開始することは薬剤のコストがかかる問題がある。一方で、ADL の低下や仕事における生産性の低下に伴うコストも考慮すべきである。
受け入れ ACCEPTABILITY	その選択肢は主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない	パーキンソン病の治療薬は特殊なものではなく、用いることは可能である	
実現可能性 FEASIBILITY	その選択肢をとることは現実的に可能ですか？ Is the option feasible to implement?	○いいえ ○たぶんいいえ ○たぶんはい ●はい ○一概には言えない ○わからない	実際に、パーキンソン病治療薬は本邦で広く用いられている。	

推奨の結論テーブル

CQ[1-1]: 早期パーキンソン病は、診断後できるだけ早期に薬物治療を開始すべきか。					
推奨のタイプ Type of recommendation	介入をしないことを強く推奨する Strong recommendation against the intervention	条件付きで介入をしないことを推奨する Conditional recommendation against the intervention	条件付きで介入も対照も推奨する Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	条件付きで介入をすることを推奨する Conditional recommendation for the intervention	介入をすることを強く推奨する Strong recommendation for the intervention
判定欄	○	○		●	○
推奨文草案 Recommendation	(GRADE 1A, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの質「高」) (GRADE 1B, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの質「中」) (GRADE 1C, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの質「低」) (GRADE 1D, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの質「非常に低」) (GRADE 2A, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの質「高」) (GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの質「中」) (GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの質「低」) (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの質「非常に低」)				
理由 Justification	疑問(CQ): 早期パーキンソン病は、診断後できるだけ早期に薬物治療を開始すべきか。 患者(P): 早期パーキンソン病を有する患者 介入(I): 抗パーキンソン病薬による薬物療法 対照(C): 治療しない アウトカム(O): UPDRS part III, Adverse events エビデンスの要約: システマティックレビューの結果、3 件(1777 人)の RCT が見つかった。アウトカム 1 については介入により MD -0.82 (95%CI -1.79~-0.02)と有意に減少させたが、差は軽微なものであった。アウトカム 2 については RR 0.95 (95%CI 0.79~1.14)と有意差はなかった。 エビデンスの質: 集まった研究はバイアスのリスクは低く、深刻ではないとした。結果の非一貫性も、アウトカム 1 に関しては深刻ではないとしたが、アウトカム 2 では異質性が高かったため 1 段階グレードダウンし深刻とした。非直接性はいずれも問題なく深刻ではないとした。不精確さは UPDRS partIII の改善については信頼区間が臨床判断閾値をまたいでおり、1 段階グレードダウンした。薬剤の副作用については信頼区間が臨床判断閾値をまたいでいるが、観察期間が短いため、1 段階グレードダウンした。出版バイアスについては、深刻ではないとした。このため、各アウトカムのエビデンスの質は、UPDRS partIII は「中」であるが副作用は「低」であり、全体的なエビデンスの質は、「C(低)」とした。 利益と不利益, 負担, コストの判定: 診断後すぐに治療を開始することは運動症状を改善することは明らかであり、利益は不利益を上回るが、できる限り早期に治療を開始することは遅れて治療を開始することと比較して明らかに利益があることを示すエビデンスはない。一方で、短期ではあるが、副作用は早期治療開始と比較して有意差はなく、治療を行うことの不利益は利益を上回ることはないと思われる。そのため運動症状を自覚し、治療を希望する患者にとって利益は不利益を上回ると思われる。運動合併症は重要なアウトカムとしてあげられたが、メタ解析を行えた delayed start design³ 報では報告されていない。一方、L-ドパの早期治療における有効性を見た RCT では、600mg の高用量で有意に運動合併症が出現しており、利益が不利益を上回る可能性がある。しかし、観察研究では治療開始が遅いほど、L-ドパの投与量が多くなることで治療開始から運動合併症の出現までの期間が短いことも報告されている。できる限り早期から治療をする場合は薬価の問題があり、この点を含めて治療を開始するか相談して決める必要がある。薬剤のコストを考える必要はあるが、一方で運動機能の障害により職業や日常生活に影響を及ぼし、生産性が低下することもあり、一概に薬剤コストの不利益が利益を上回るとは言えない。 推奨: 早期パーキンソン病は、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)。 付加的な考慮事項: 治療介入は運動症状を改善することは明らかで、早期に開始するべきである。しかし、早期介入が影響する副作用に関するエビデンスは無く、患者の利益と不利益のバランスを十分考慮して治療を開始するか判断する。				
サブグループの検討事項 Subgroup considerations 患者集団や介入の内容によって推奨文が変わる場合には、どのように条件を設定するか検討する					

実施上の考慮事項 Implementation considerations 実際に実施する場合に問題となる実行可能性、忍容性などに問題が生じる	今回メタ解析を行った delayed start design を用いた RCT ではドパミンアゴニストと MAOB 阻害剤のみしか検討されていない。システマティックレビューの結果、L-ドパの早期治療に関する有用性を検討した RCT 研究は1報であり、早期から投与することで症状緩和が抑えられることが報告されている。また、短期的な副作用は非介入群と比較して差はなかったが、長期の副作用は不明である。また、L-ドパに関しては 600mg 投与群では 40 週の経過観察で運動の日内変動およびジスキネジアが有意に増えることが報告されている。一方、観察研究で治療開始が遅いほど、治療開始からL-ドパの投与量が多くなり運動合併症の出現までの期間が短いことも報告されている。長期の運動合併症を含めた薬剤の副作用について好まないケースについては上記を説明し、運動機能障害の程度を考慮してから治療を開始する。また、治療開始に当たって患者の希望に沿って治療方針を決めるという提案がなされたが、患者に治療方針を委ねることが難しい場合もしばしばあるという意見があった。そのため、診断してから治療を開始するにあたって、利益と不利益のバランスを話しあい選択をする必要がある。
モニタリングと評価 Monitoring and evaluation 実施する際に必要なモニタリングは何か、事前に、もしくは公開後に効果についての評価が必要か	早期パーキンソン病については薬物治療も重要であるが、運動や生活指導が重要であり、患者教育、運動療法も併用する必要がある。特に、早期治療を望まない場合、運動症状が軽度であり治療介入をしないと判断した場合は定期的な診察を行い、生活指導と運動療法を行いながら症状の進行をモニタリングする必要がある。
研究の可能性 Research possibilities 判断に必要な不明確な点で、将来の研究が必要なものは何か	早期から治療を開始する事が病気の進行を抑制するかどうかについては短期間の検討のみであり、長期の観察研究が必要である。delayed start design はドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害剤の検討のみであり、L-ドパに関する検討はなされていないため今後の課題と思われる。パネル会議では長期におけるジスキネジア、運動の日内変動、精神症状に関するアウトカムが重要という意見があったが、L-ドパの投与時期と、ジスキネジアと運動の日内変動の比較をした観察研究は1報のみであり、回答できるほどのエビデンスはない。早期治療と治療を行わないことについての RCT はデザイン的に困難であり、観察研究の蓄積が重要であると思われる。

CQ1-2 早期パーキンソン病の治療は 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

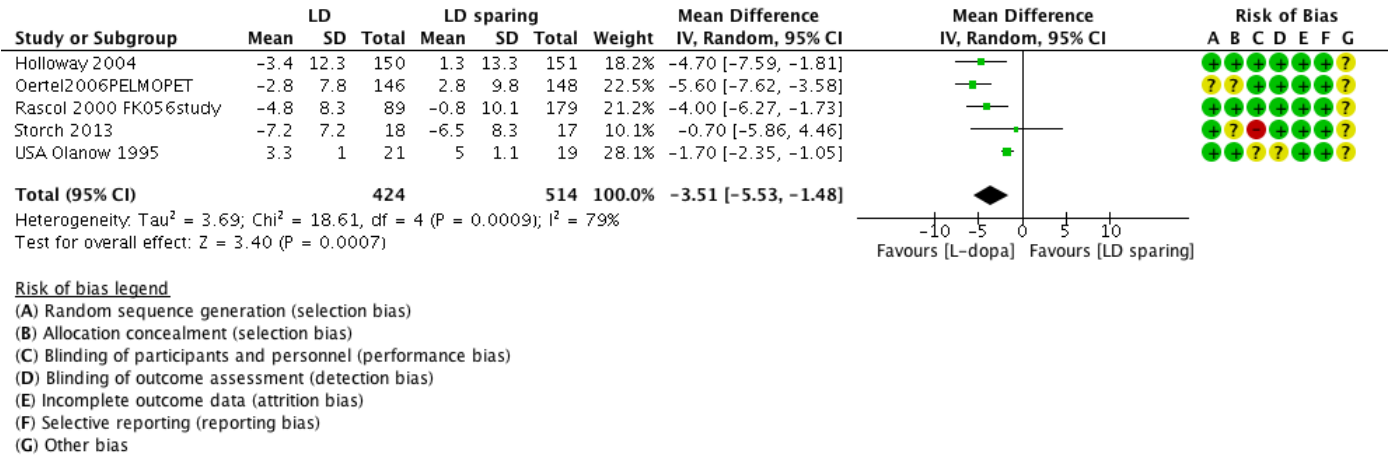


図 1 運動症状（UPDRS part III）； L-ドパと L-ドパ回避療法（ドパミンアゴニスト、MAOB 阻害薬）

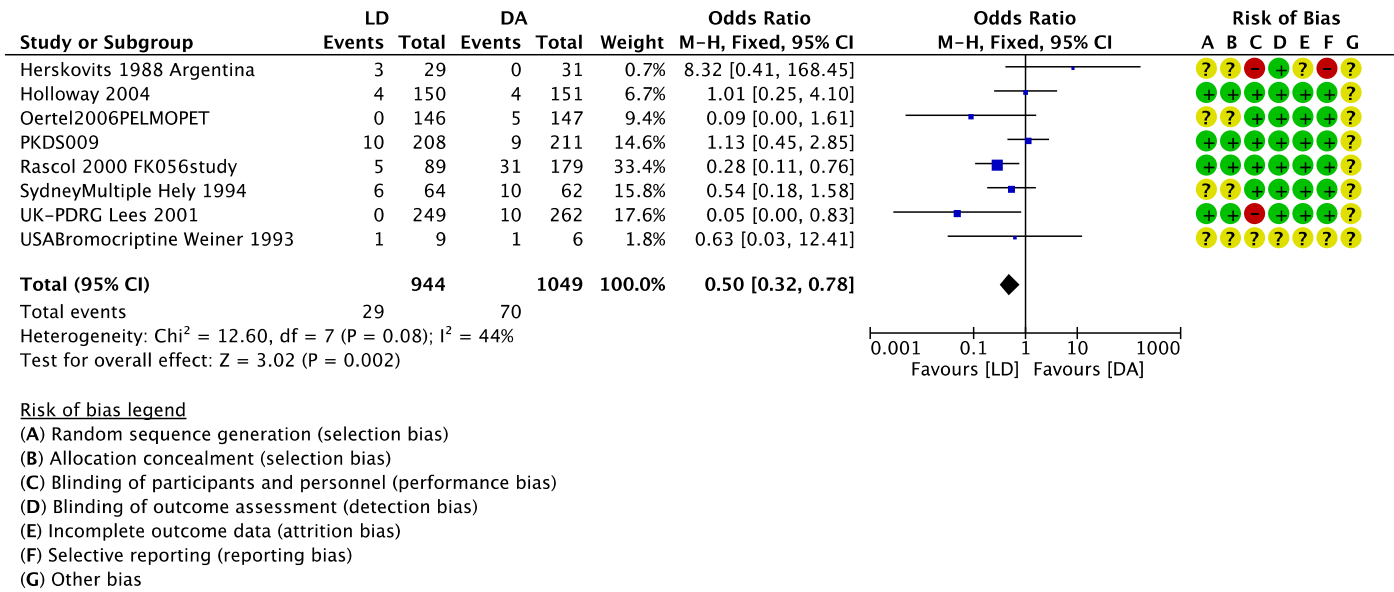
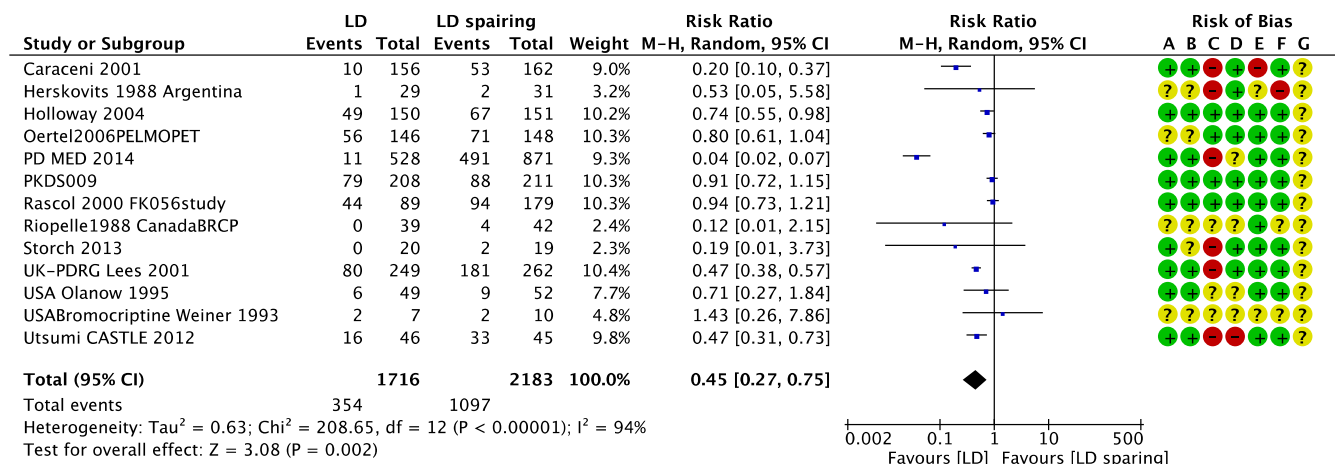


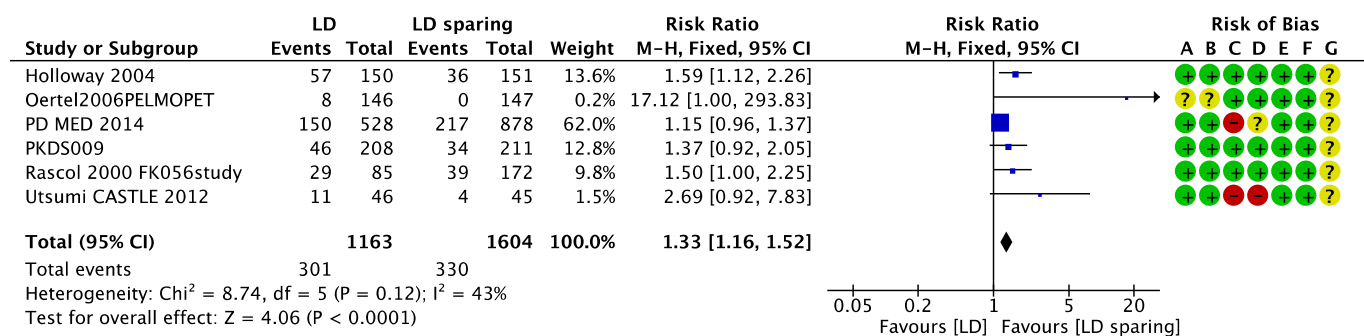
図 2 精神症状； L-ドパと L-ドパ回避療法（ドパミンアゴニスト、MAOB 阻害薬）



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

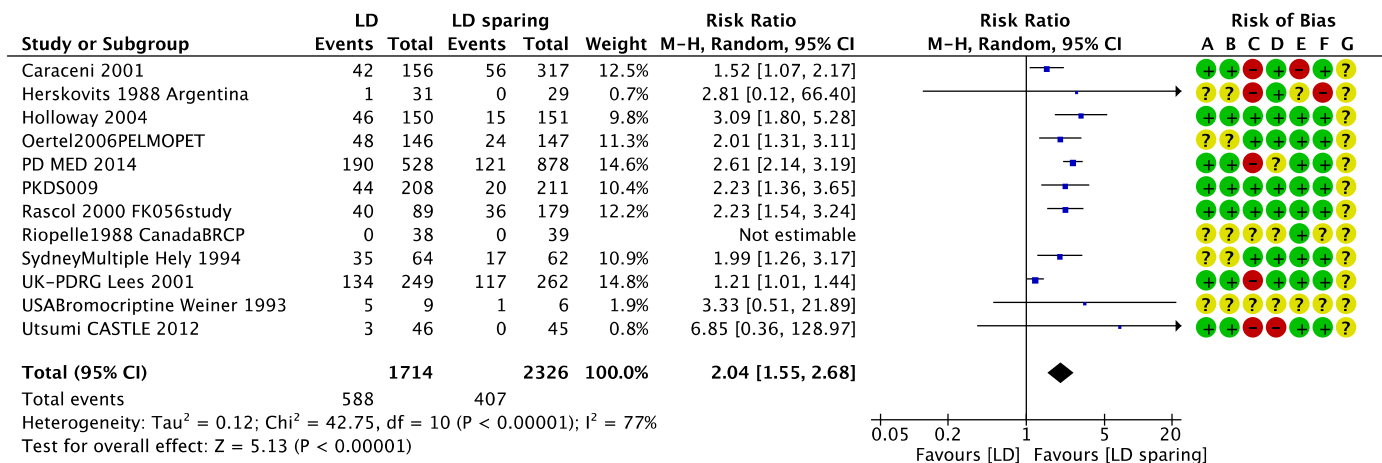
図3 脱落率； L-ドパとL-ドパ回避療法（ドパミンアゴニスト、MAOB 阻害薬）



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

図4 運動の日内変動（ウェアリングオフ） L-ドパとL-ドパ回避療法（ドパミンアゴニスト、MAOB 阻害薬）



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

図5 ジスキネジア； L-ドパと L-ドパ回避療法（ドパミンアゴニスト、MAOB 阻害薬）

質評価							Summary of findings				
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	№ 患者の		効果		質
							LD	LD sparing	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	
UPDRS part 3											
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻でない	深刻でない	なし	424	514	-	MD 3.51 より低 (5.53 より低に 1.48 より低)	⊕⊕⊕⊕ 中
Dyskinesia											
12	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻	深刻でない	なし	588/1714 (34.3%)	407/2326 (17.5%)	RR 2.04 (1.55 に 2.68)	182 超 あたり 1,000 (から 96 超 に 294 超)	⊕⊕○○ 低
Motor Fluctuations											
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻	深刻	なし	301/1163 (25.9%)	330/1604 (20.6%)	RR 1.33 (1.16 に 1.52)	68 超 あたり 1,000 (から 33 超 に 107 超)	⊕⊕○○ 低
Psychosis											
8	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	29/944 (3.1%)	70/1049 (6.7%)	OR 0.50 (0.32 に 0.78)	32 少 あたり 1,000 (から 14 少 に 44 少)	⊕⊕⊕⊕ 高
Withdrawal rate											
13	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻でない	深刻でない	なし	354/1716 (20.6%)	1097/2183 (50.3%)	RR 0.45 (0.27 に 0.75)	276 少 あたり 1,000 (から 126 少 に 367 少)	⊕⊕⊕⊕ 中

図6 エビデンスプロファイル

Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ[1-2]: 早期パーキンソン病の治療は L-ドパと L-ドパ以外の薬剤 (ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害剤) のどちらで開始すべきか。

集団:

介入:

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS																		
問題 PROBLEM	その問題は優先順位が高いですか？ Is the problem a priority? より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる	☐ いいえ ☐ おそらくいいえ ☐ おそらくはい ☒ はい ----- ☐ 一概には言えない ☐ わからない	パーキンソン病に対する治療介入はいつから開始するのが良いか。そして L-ドパで開始すべきか、なるべく L-ドパ以外の治療で開始すべきか議論の余地がある問題である。日常生活の質を考慮すると早期から治療を行う必要があり、治療薬を開始することによる副作用の問題もあるが、治療を考慮するうえで優先順位は高い。																			
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される望ましい効果はどれくらいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	☐ ささいな ☒ 小さい ☐ 中程度 ☐ 大きい ----- ☐ 一概には言えない ☐ わからない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or vlues of the main outcomes of interest): <table><tr><th>アウトカム</th><th>相対的な重要性</th><th>エビデンスの質 (GRADE)</th></tr><tr><td>UPDRS part III</td><td>重大</td><td>⊕⊕⊕○ 中</td></tr><tr><td>ジスキネジア</td><td>重大</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr><tr><td>運動の日内変動</td><td>重大</td><td>⊕⊕○○ 低</td></tr><tr><td>脱落率</td><td>重大</td><td>⊕⊕⊕○ 中</td></tr><tr><td>幻覚</td><td>重大</td><td>⊕⊕⊕⊕ 高</td></tr></table> 要約:	アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの質 (GRADE)	UPDRS part III	重大	⊕⊕⊕○ 中	ジスキネジア	重大	⊕⊕○○ 低	運動の日内変動	重大	⊕⊕○○ 低	脱落率	重大	⊕⊕⊕○ 中	幻覚	重大	⊕⊕⊕⊕ 高	研究毎で観察期間が異なることが結果に影響を与えている可能性がある。特に、UPDRS part III は長期に検討された研究では改善度はより良い。短期では差が少ない可能性がある。 長期観察されている研究では期間中に併用療法が許可されており、結果に影響を与えている。 対象となっている症例が 50 代後半から 60 代であり、ジスキネジアや運動の日内変動が問題となる 50 代およびそれより若い症例に焦点を当てて検討した報告がない。
アウトカム	相対的な重要性	エビデンスの質 (GRADE)																				
UPDRS part III	重大	⊕⊕⊕○ 中																				
ジスキネジア	重大	⊕⊕○○ 低																				
運動の日内変動	重大	⊕⊕○○ 低																				
脱落率	重大	⊕⊕⊕○ 中																				
幻覚	重大	⊕⊕⊕⊕ 高																				
望ましくない効果 UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望ましくない効果はどれくらいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	☐ 大きい ☐ 中程度 ☒ 小さい ☐ ささいな ----- ☐ 一概には言えない ☐ わからない																				
エビデンスの質 CERTAINTY OF THE EVIDENCE	全体的なエビデンスの質はどれですか？ What is the overall certainty of the evidence of effects?	☐ 非常に低 ☐ 低 ☒ 中 ☐ 高 ----- ☐ 研究がない																				
価値 VALUES	主要なアウトカムにどれだけの人々が価値を置くか、大きな不確実性や多様性がありますか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?	☐ 重要な不確実性や多様性がある ☒ たぶん重要な不確実性や多様性がある ☐ たぶん重要な不確実性や多様性がない ☐ 重要な不確実性や多様性がない																				

CQ[1-2]: 早期パーキンソン病の治療はL-ドパとL-ドパ以外の薬剤(ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害剤)のどちらで開始すべきか。

集団:

介入:

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
効果のバランス BALANCE OF EFFECTS	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と対照のどちらで優れますか？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	○対照のほうが優れる ○たぶん対照のほうが優れる ○介入と対照のどちらも優れていない ●たぶん介入のほうが優れる ○介入のほうが優れる ○一概には言えない ○わからない		
コストとリソース COST AND RESOURCE	必要とされるリソースやコストはどれくらい大きいですか？ How large are the resource requirements (cost)?	○大きなコスト ●中程度のコスト ○無視できる程度 ○中程度の節約 ○大きな節約 ○一概には言えない ○わからない		
受け入れ ACCEPTABILITY	その選択肢は主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない		
実現可能性 FEASIBILITY	その選択肢をとることは現実的に可能ですか？ Is the option feasible to implement?	○いいえ ○たぶんいいえ ○たぶんはい ●はい ○一概には言えない ○わからない		

推奨の結論テーブル

CQ[1-2]: 早期パーキンソン病の治療は L-ドパと L-ドパ以外の薬剤(ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害剤)のどちらで開始すべきか。					
推奨のタイプ Type of recommendation	介入をしないことを強く推奨する Strong recommendation against the intervention	条件付きで介入をしないことを推奨する Conditional recommendation against the intervention	条件付きで介入も対照も推奨する Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	条件付きで介入をすることを推奨する Conditional recommendation for the intervention	介入をすることを強く推奨する Strong recommendation for the intervention
判定欄	○	○		●	○
推奨文草案 Recommendation	(GRADE 1A, 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの質「高」) (GRADE 1B, 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの質「中」) (GRADE 1C, 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの質「低」) (GRADE 1D, 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの質「非常に低」) (GRADE 2A, 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの質「高」) (GRADE 2B, 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの質「中」) (GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの質「低」) (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの質「非常に低」)				
理由 Justification	疑問(CQ): 早期パーキンソン病の治療は L-ドパと L-ドパ以外の薬剤(ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害剤)のどちらで開始すべきか。 患者(P): 早期パーキンソン病を有する患者 介入(I): L-ドパ 対照(C): L-ドパ以外の薬(MAOB 阻害剤、ドパミンアゴニスト) アウトカム(O): UPDRS part III, ジスキネジア, 運動の日内変動, 脱落率, 幻覚, 非運動症状 エビデンスの要約: システマティックレビューの結果, 14 件(4050 人)の RCT が見つかった。重要なアウトカムのうち、非運動症状について詳細に調べられている RCT は 1 報告のみあった(PD-MED)。運動症状の改善については UPDRS part III で評価されている RCT5 論文を解析すると有意差をもって L-ドパ治療がより運動症状の改善を認めた(MD; -3.51, 95% CI, -5.53 - -1.48)。また、副作用として、精神症状の発現は L-ドパ回避療法のほうが有意に高く、副作用および有効性の問題による脱落率についても L-ドパ療法のほうが低かった(精神症状, RCT8 論文, RR; 0.5, 95% CI 0.32 - 0.78, 脱落率, RCT13 論文, RR; 0.45, 95% CI 0.27 - 0.75)。しかし一方で運動の日内変動およびジスキネジアは L-ドパ治療群で有意に発現率が高かった(運動の日内変動, RCT6 論文 RR; 1.33, 95% CI 1.16 - 1.52, ジスキネジア, RCT 12 論文, RR; 2.04, 95% CI; 1.55 - 2.68)。非運動症状については 1 論文のみが PDQ-39 を用いて評価しており、認知機能 (MD; 1.0, 95% CI, 0.0 - 2.0)、スティグマ(MD; 1.3 95% CI, 0.2 - 1.3)、コミュニケーション (MD; 0.9, 95% CI; 0.0 - 1.8)、身体的不快感(MD; MD; 1.4, 95% CI, 0.3 - 2.4) は L-ドパ治療群で有意に改善していた。 エビデンスの質: 集まった研究はバイアスのリスクは低く、深刻ではないとした。結果の非一貫性は、運動の日内変動及び幻覚に関しては深刻ではないとしたが、UPDRS part III, ジスキネジア, 脱落率では異質性が高かったため 1 段階グレードダウンし serious とした。非直接性については対象となった症例はジスキネジア及び運動の日内変動に関するリスクについて注意されていないため、深刻としてグレードダウンした。不精確さは運動の日内変動の差は軽微であり、臨床的判断閾値をまたいでいないと判断し深刻としたが、その他のアウトカムについては問題なく深刻ではないとした。その他の検討については問題なく深刻ではないとした。このため、各アウトカムのエビデンスの質は、幻覚は「高」、UPDRS part III、脱落率は「中」、ジスキネジア、運動の日内変動は「低」、全体的なエビデンスの質は、「C(低)」とした。 利益と不利益, 負担, コストの判定: L-ドパ治療に関しては運動合併症の害が高くなるため、運動合併症のリスクが高い症例では利益が不利益を上回る可能性がある。一方で、L-ドパ回避治療では運動合併症のリスクは低いが、L-ドパと比較して有効性が低い、継続率、精神症状の副作用の害があるため、重症度の高い症例、精神症状の発現リスクがある高齢者、認知症合併例(詳細については Q and A 2-10~12 参照)では不利益が利益を上回る可能性がある。運動合併症の発症リスクについては明らかなエビデンスは無いが、パーキンソン病の発症年齢が若いこと、治療開始時の重症度が高いことが強いリスクである(Q and A2-3 参照)。ただし、今回行った RCT の中で 2 研究は 14 年以上観察した結果を報告しているが、L-ドパで治療開始した群とドパミンアゴニストで治療開始した群において運動合併症の発現頻度に差はないと結論づけられていることも考慮する。 L-ドパの薬価は他の抗パーキンソン病薬(今回検討したドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害剤)と比較すると低いため、L-ドパで治療を行う場合は L-ドパ回避療法で行う場合と比較してコストは抑制できる。 推奨: 早期パーキンソン病の治療は L-ドパで開始することを提案する(GRADE 2C)。 付加的な考慮事項: 若年発症(50 歳以下)などでは運動合併症のリスクを勘案して、L-ドパ回避療法を考慮する。				

サブグループの検討事項 Subgroup considerations 患者集団や介入の内容によって推奨文が変わる場合には、どのように条件を設定するか検討する	Ｌドパで開始した場合、運動症状の改善、継続率の高さ、幻覚の副作用の少なさについては Ｌドパ回避療法よりも優位であるが、ジスキネジアやウェアリングオフの副作用が高い。多くの RCT は参加者の年齢は 50 代後半から 60 代であり、運動合併症のリスクとなる若年者では検討されていない。そのため患者の好み、運動症状の重症度、運動合併症のリスクを考慮し、選択する必要がある。注：運動合併症のリスクについては Q and A 2-2 を参照。
実施上の考慮事項 Implementation considerations 実際に実施する場合に問題となる実行可能性、忍容性などに問題が生じる	生活面での満足度が低い場合、当面の症状改善を優先させる特別な事情がある場合は有効性の高い治療を希望することが多く、Ｌドパによる治療が勧められるが、運動合併症の発現リスクに不安を訴えるケースも多く、その場合は利益と不利益のバランスを考慮して Ｌドパ回避療法の選択を行わざるを得ない場合がある。また、重症度が高い症例についても薬物治療を好まないケースもあり、その場合は定期的な診察、患者教育、理学療法を行い経過観察のみ行わざるを得ない場合もある
モニタリングと評価 Monitoring and evaluation 実施する際に必要なモニタリングは何か。事前に、もしくは公開後に効果についての評価が必要か	Ｌドパおよび Ｌドパ回避での治療開始のいずれにおいても、治療介入後、有効性、副作用を確認しながら経過を追う必要がある。症状の改善が十分でない場合は Ｌドパ増量もしくはドパミンアゴニスト、MAOB 阻害剤などの追加を考慮するが、どの薬剤が適切に関する検討はなされていない。
研究の可能性 Research possibilities 判断に必要な不明確な点で、将来の研究が必要なものは何か	Ｌドパとその他の治療薬を比較したランダム化試験は少なく、今後ドパミンアゴニスト、MAOB 阻害薬と比較した検討が必要である。Ｌドパ誘発性の運動合併症は年齢や体重あたりの投与量などの影響により発現頻度が変わるため、それを踏まえたデザインを行った RCT が必要である。治療の選択に関する RCT はあるが、いつから他の薬を追加すべきか、投与量はどの程度が適切に焦点を当てた研究はほとんどされておらず、今後の検討が必要である。