

第 3 章 CQ 2 運動合併症に対する治療について

CQ 2-1

ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者において L-ドパ製剤にドパミンアゴニストを加えるべきか

推奨

- ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病の治療にドパミンアゴニストを加えることを提案する（**2A** 弱い推奨/エビデンスの質「高」）。
- 付帯事項：これまでの RCT は 60 代前半が対象であり，高齢者に対する使用に関してエビデンスがないため，高齢者の使用に対しては注意を要する。現在本邦で使用可能なドパミンアゴニストはいずれも L-ドパ製剤との併用でオフ時間短縮の効果，L-ドパ製剤減量効果，UPDRS part III スコアの改善効果があり，副作用の発現に注意しながら使用することを提案する。

背景

パーキンソン病と診断されて治療開始後，約 5 年で 50% 程度の患者で運動合併症（ウェアリングオフ，L-ドパ誘発性ジスキネジア）が生じる。これらの症状に対してドパミンアゴニストは効果的かどうかは重要な問題である。

解説・エビデンス

パネル会議で討議した結果，オフ時間の短縮効果（9 点），L-ドパ製剤の減量効果（5 点），オン時の UPDRS part III スコアの改善効果（8 点），副作用（8 点）をアウトカムとして設定した。アポモルヒネに関しては副作用以外にこれらのアウトカムを観察している RCT がいないため，今回の解析から除外した。

アウトカム 1：オフ時間の短縮効果

2011 年に行われたメタ解析¹⁾，その後発表されたロピニロール 2 報^{2,3)}，ロチゴチン 2 報^{3,4)}に関する RCT を加えて論文を吟味し，再度メタ解析を行った（23 研究，ドパミンアゴニスト群 2,437 例，プラセボ群 1,989 例）。その結果，プラセボ群に比べてドパミンアゴニスト群では有意にオフ時間の短縮を認めた（MD -1.48，95% CI -1.68～-1.28， I^2 24%， $p < 0.00001$ ）。各薬剤では，カベルゴリンは（3 研究，MD -1.26，95% CI -2.15～-0.38， I^2 0%， $p < 0.005$ ），プラミ

ペキソールは（6研究, MD -1.81, 95% CI -2.19~-1.43, I^2 0%, $p < 0.00001$), ロピニロールは（6研究, MD -1.39, 95% CI -1.74~-1.04, I^2 57%, $p < 0.00001$), ロチゴチンは（5研究, MD -1.25, 95% CI -1.63~-0.87, I^2 0%, $p < 0.00001$ ）となった。ペルゴリドは採用試験が1試験のみであり, 検討ができなかった。

アウトカム2：L-ドパ製剤の減量効果

ドパミンアゴニスト群で有意に減量効果があった（11研究, ドパミンアゴニスト群 1,029例, プラセボ群 898例, MD -110.74, 95% CI -128.36~-93.11, I^2 71%, $p < 0.00001$ ）。各薬剤では, プラミペキソールは（3研究, MD -114.83, 95% CI -143.01~-86.65, I^2 83%, $p < 0.00001$), ロピニロールは（4研究, MD -119.81, 95% CI -150.63~-89.00, I^2 60%, $p < 0.00001$ ）であった。その他のアゴニストは採用試験が1~2試験であり, 解析は困難であった。

アウトカム3：オン時のUPDRS part IIIスコアの改善効果

オン時のUPDRS part IIIスコアの改善効果に関してはドパミンアゴニスト群で有意に改善していた（13研究, ドパミンアゴニスト群 1,636例, プラセボ群 1,337例, MD -4.96, 95% CI -5.65~-4.28, I^2 36%, $p < 0.00001$ ）。各薬剤では, プラミペキソールは（3研究, MD -6.26, 95% CI -7.64~-4.88, I^2 0%, $p < 0.00001$), ロピニロールは（3研究, MD -5.20, 95% CI -6.52~-3.88, I^2 0%, $p < 0.00001$), ロチゴチンは（4研究, MD -4.92, 95% CI -6.04~-3.79, I^2 28%, $p < 0.00001$ ）であった。その他のアゴニストは採用試験が1~2試験であり, 解析は困難であった。

アウトカム4：副作用

副作用に関してはドパミンアゴニスト群で有意に多かった（19研究, ドパミンアゴニスト群 2,212例, プラセボ群 1,625例, OR 1.95, 95% CI 1.67~2.28, I^2 47%, $p < 0.00001$ ）。各薬剤では, カベルゴリンは（3研究, OR 2.08, 95% CI 1.01~4.29, I^2 0%, $p = 0.05$. 自律神経症状など), プラミペキソールは（5研究, OR 1.68, 95% CI 1.16~2.42, I^2 0%, $p = 0.05$. ジスキネジア, めまい, 幻覚など), ロピニロールは（6研究, OR 1.70, 95% CI 1.34~2.15, I^2 0%, $p < 0.0001$. ジスキネジア, 嘔気, 眠気, 幻覚など), ロチゴチンは（3研究, OR 2.67, 95% CI 2.02~3.52, I^2 86%, $p < 0.00001$. 貼付部位の反応, ジスキネジア, 嘔気, 眠気など）であった。その他のアゴニストは採用試験が1~2試験であり, 解析は困難であった。

パネル会議での検討

1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

アウトカム2は異質性が高く非一貫性は深刻としたが, それ以外のアウトカムに関してはバイアスのリスク, 非一貫性, 非直接性, 不精確性はいずれも深刻ではなく, エビデンスの質は「A（高）」とした。

2. 利益と不利益のバランスはどうか

ドパミンアゴニストの併用でアウトカム1~3に関しては利益が得られるが, アウトカム4は眠気, 嘔気, 便秘, ジスキネジア, 幻覚などが介入群で有意に高く, またいずれの試験も最長6か月間の使用の成績であり, 長期使用に伴う副作用（衝動制御障害や姿勢異常, 心臓弁膜症な

ど)は考慮されていない。

3. 患者の価値観や意向はどうか

パネル会議での意見は特になし。

4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

多くのドパミンアゴニストは通常使用量では1日1,000円程度の薬価となるため、コストの問題は重要である。使用に際しては患者個々の事情を鑑みたくうえで使用を決定する必要がある。

5. 推奨のグレーディング

パネル会議で討議した結果、プラセボ群よりも運動合併症の改善効果が優れているが、コストおよび副作用発現の問題も存在することから、「2 (弱い推奨)」とした。

関連する他のガイドラインの記載

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」では「ドパミンアゴニストはオフ時間を短縮する (グレード B)」と記載があり、今版 (ガイドライン 2018) と大きな相違は認めない。

今後の研究の可能性

長期間フォローした研究が必要である。

文献

章末(127頁)参照。

検索式・参考にした二次資料

章末(128頁)の検索式 PubMed#1, 医中誌 #1.

ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者においてドパミン附随薬 (COMT 阻害薬, MAOB 阻害薬群, イストラデフィリン, ゾニサミド) を加えるべきか

背景

パーキンソン病と診断されて治療開始後、約5年で50%程度の患者で運動合併症 (ウェアリングオフ, L-ドパ誘発性ジスキネジア) が生じる。これらの症状に対してドパミンアゴニスト以外のドパミン附随薬は効果的かどうかは重要な問題である。

解説・エビデンス

パネル会議ではオフ時間の短縮効果(9点), L-ドパ製剤の減量効果(5点), オン時の UPDRS part IIIスコアの改善効果(8点), 副作用(8点)をアウトカムとして設定した。

このアウトカムに対して、各々のクラスの薬剤について解析を行った。

COMT 阻害薬は2011年にメタ解析¹⁾, MAOB 阻害薬は2011年にメタ解析¹⁾と2013年にRCT⁵⁾。

イストラデフィリンは2015年にメタ解析⁶⁾, ゾニサミドは2007年⁷⁾, 2015年⁸⁾にRCTが行われている。それ以降に報告されたRCTおよびメタ解析, システマティックレビューは128頁の検索式による検索では認められなかった。COMT 阻害薬のシステマティックレビューに関しては、本邦で未承認の tolcapone を含んだデータであったため、エンタカポンのみのデータで再度解析した。MAOB 阻害薬に関しては、システマティックレビューで採用されているデータおよび2013年のRCTはラサギリンによるもののみであった。

ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者において COMT 阻害薬を加えるべきか

推奨

- ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者において COMT 阻害薬を加えることを提案する (**2B** 弱い推奨/エビデンスの質「中」).
- 付帯事項：なし.

解説・エビデンス

アウトカム 1：オフ時間の短縮効果

メタ解析の結果では、プラセボ群に比べて COMT 阻害薬投与群では有意にオフ時間の短縮を認めた (7 研究, COMT 阻害薬群 918 例, プラセボ群 693 例, MD -0.64, 95% CI -0.66~-0.62, I^2 99%, $p < 0.00001$).

アウトカム 2：L-Dopa 製剤の減量効果

L-Dopa 製剤の減量に関しては COMT 阻害薬群で有意に減量効果があった (7 研究, COMT 阻害薬群 882 例, プラセボ群 661 例, MD -35.68, 95% CI -45.90~-25.47, I^2 40%, $p < 0.00001$).

アウトカム 3：オン時の UPDRS part III スコアの改善効果

オン時の UPDRS part III スコアに関しては COMT 阻害薬群で有意に改善していた (7 研究, COMT 阻害薬群 874 例, プラセボ群 656 例, MD -2.14, 95% CI -2.95~-1.33, I^2 51%, $p < 0.00001$).

アウトカム 4：副作用

副作用に関しては COMT 阻害薬群で有意に多かった [7 研究, COMT 阻害薬群 1,029 例, プラセボ群 764 例, OR 1.84, 95% CI 1.46~2.32, I^2 0%, $p < 0.00001$].

パネル会議での検討

1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

アウトカム 4 に対するエビデンスの質は「高」であったが、アウトカム 2, アウトカム 3 およびアウトカム 1 は異質性が高く、エビデンスの質は「中」であったためエビデンスの質は「B (中)」となった。

2. 利益と不利益のバランスはどうか

運動合併症を呈するパーキンソン病患者において、オフ時間の短縮効果、L-ドパ製剤の減量効果、オン時の UPDRS part III スコアの改善をもたらすことができる。副作用としては今回の文献では、嘔気、ジスキネジアが多い。さらに薬価も高く、これらの副作用およびコストを考慮する必要性がある。

3. 患者の価値観や意向はどうか

パネル会議では内服する経口の錠剤数が増えて煩雑であるとの意見が上がった。またオフ時間の短縮は30分程度であることも考慮する必要性がある。

4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

薬価はドパミンアゴニストと同様に、通常使用量では1日1,000円を超えることがあり、無視できない問題である。

5. 推奨のグレーディング

パネル会議の討議の結果、プラセボ群よりも運動合併症の改善効果が優れているが、コストおよび副作用の問題も存在することから、「2（弱い推奨）」とした。

関連する他のガイドラインの記載

「パーキンソン病治療ガイドライン2011」では「エンタカポンはオフ時間を短縮する（グレードA）」と記載があり、今版（ガイドライン2018）と大きな相違は認めない。

今後の研究の可能性

長期間使用に伴う副作用の検討が行われるべきである。

文献

章末(127頁)参照。

検索式・参考にした二次資料

章末(128頁)参照。検索式 PubMed#1, 医中誌 #2.

ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者において MAOB 阻害薬を加えるべきか

推奨

- ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者において MAOB 阻害薬を加えることを提案する（**2C** 弱い推奨/エビデンスの質「低」）。
- 付帯事項：本邦で承認されているセレギリンの RCT が少ない。ラサギリンについては 2018 年 3 月に製造承認されたばかりであり、現時点で国内のエビデンスが公表されていない。

解説・エビデンス

アウトカム 1：オフ時間の短縮効果

メタ解析の結果では、プラセボ群に比べて MAOB 阻害薬投与群では有意にオフ時間の短縮を認めた（3 研究，MAOB 阻害薬群 490 例，プラセボ群 502 例，MD -0.93 ，95% CI $-1.18 \sim -0.67$ ， $I^2 0\%$ ， $p < 0.00001$ ）。

アウトカム 2：L-ドパ製剤の減量効果

L-ドパ製剤の減量に関しては MAOB 阻害薬群で有意に減量効果があった（4 研究，MAOB 阻害薬群 510 例，プラセボ群 520 例，MD -14.04 ，95% CI $-21.96 \sim -6.12$ ， $I^2 74\%$ ， $p = 0.0005$ ）。

アウトカム 3：オン時の UPDRS part III スコアの改善効果

オン時の UPDRS part III スコアに関しては 1 研究のみであった。

アウトカム 4：副作用

副作用に関しては MAOB 阻害薬群で有意に多かった（4 研究，MAOB 阻害薬群 519 例，プラセボ群 531 例，OR 1.31，95% CI 0.95～1.80， $I^2 51\%$ ， $p < 0.00001$ ）。

パネル会議での検討

1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

集まった研究はいずれのアウトカムに関してもバイアスのリスクは深刻ではなかったが、アウトカム 2，アウトカム 4 に関しては非一貫性が深刻であり，また RCT の n 数が 500 例程度である，データの不精確性が深刻であり，全体的なエビデンスの質は「低（C）」とした。

2. 利益と不利益のバランスはどうか

運動合併症を呈する患者において，MAOB 阻害薬の使用はオフ時間の短縮効果，L-ドパ製

剤の減量効果を認める。副作用の頻度はそれほど多くないが、これらの RCT では頭痛やふらつき、嘔気などがあった。ジスキネジアに関してはプラセボ群と比較して多くない。MAOB 阻害薬は薬価が高く、考慮する必要がある。

3. 患者の価値観や意向はどうか

パネル会議での意見は特になし。

4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

薬価は通常使用量で 1 日 1,000 円前後であり、コストの問題は考慮する必要がある。

5. 推奨のグレーディング

パネル会議の討議の結果、プラセボ投与より運動合併症の改善効果はあるが、薬剤の減量効果に関しては異質性が高く、また本邦で承認され長い歴史をもつセレギリンの RCT は少なく、2018 年 3 月に承認されたばかりのラサギリンが同等の薬効を示すかどうかのエビデンスがない。また全体の n 数も少ない。海外での RCT で使用されている薬剤は今後本邦でも承認される予定であり、その薬剤を含めたエビデンスをもとに、「2 (弱い推奨)」とすることとした。セレギリンは覚せい剤の原料となるので、海外への持ち出しが困難である。

関連する他のガイドラインの記載

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」では「セレギリンはオフ症状を改善する (グレード B)」と記載があり、今版 (ガイドライン 2018) と大きな相違は認めない。

今後の研究の可能性

現在本邦で承認されているセレギリンによる RCT が必要である。

文献

章末(127 頁)参照。

検索式・参考にした二次資料

章末(128 頁)参照。検索式 PubMed#1, 医中誌 #3.

ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者においてイストラデフィリンを加えるべきか

推奨

- ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者においてイストラデフィリンを加えることを提案する（**2C** 弱い推奨/エビデンスの質「低」）。
- 付帯事項：本邦のみでの承認薬剤であるために、海外での評価は定まっていない点に十分注意する必要がある。

解説・エビデンス

アウトカム 1：オフ時間の短縮効果

2015年のメタ解析の結果では、プラセボ群に比べてイストラデフィリン投与群では有意にオフ時間の短縮を認めた（7研究，イストラデフィリン群 1,226例，プラセボ群 1,088例，MD -0.61，95% CI -0.84～-0.38， I^2 45%， $p < 0.00001$ ）。

アウトカム 2：L-ドパ製剤の減量効果

L-ドパ製剤の減量に関しては記載がなかった。

アウトカム 3：オン時の UPDRS part III スコアの改善効果

オン時の UPDRS part III スコアに関してはイストラデフィリン群で有意に改善効果を認めた（6研究，MD -1.27，95% CI -1.99～-0.55， I^2 0%， $p = 0.002$ ）。

アウトカム 4：副作用

副作用に関してはイストラデフィリン群で多い傾向にあるが、有意差はなかった（7研究，イストラデフィリン群 1,252例，プラセボ群 1,079例，OR 1.37，95% CI 1.14～1.63， I^2 0%， $p = 0.82$ ）。

パネル会議での検討

1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

集まった研究は、バイアスリスクは低い。アウトカム 1 に関しては異質性が 53% であり、非一貫性が深刻であり、またプラセボ群と有意差がない RCT もあった。

また、アウトカム 3 も有意差のない RCT があり、95% CI の範囲に効果なしと相当の利益の含まれている RCT もあり、データの不精確性を非常に深刻とした。データの不精確性を非常に深刻と考え、エビデンスの質を「低」とし、全体的なエビデンスの質は「C（低）」とした。

2. 利益と不利益のバランスはどうか

運動合併症に対して、イストラデフィリンはオフ時間の短縮効果およびオン時の UPDRS part III スコアの改善効果があるが³、前者はエビデンスの質が低い。また副作用としてはジスキネジアおよび嘔気が多い。

3. 患者の価値観や意向はどうか

パネル会議での意見は特になし。

4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

薬価は通常使用量で 1 日 1,000 円前後であり、コストの問題は考慮する必要がある。

5. 推奨のグレーディング

パネル会議の討議の結果、プラセボ投与よりも運動合併症に関する効果としてオフ時間の短縮効果、オン時の UPDRS part III スコアの改善効果に優れているが³、オフ時間の短縮効果に関して異質性が高く、薬価の問題を考慮して、「2 (弱い推奨)」とした。また、長期の観察研究および経験がない点も指摘された。

関連する他のガイドラインの記載

なし。

今後の研究の可能性

費用対効果の研究が必要である。

文献

章末(127 頁)参照。

検索式・参考にした二次資料

章末(128 頁)参照。検索式 PubMed#2. 医中誌 #4.

ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者においてゾニサミドを加えるべきか

推奨

- ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者においてゾニサミドを加えることを提案する（**2C** 弱い推奨/エビデンスの質「低」）。
- 付帯事項：本邦のみでの承認薬剤であるために、海外での評価は定まっていない点に十分注意する必要がある。

解説・エビデンス

これまでに2つのRCTが行われている。

アウトカム1：オフ時間の短縮効果

オフ時間の短縮効果はゾニサミド群で有意に短縮をしていた（ゾニサミド群 189 例，プラセボ群 160 例，MD -0.80，95% CI -1.22~-0.38， I^2 0%， $p=0.0002$ ）。

アウトカム2：L-ドパ製剤の減量効果

L-ドパ製剤の減量に関しては記載がなかった。

アウトカム3：オン時の UPDRS part III スコアの改善効果

オン時の UPDRS part III スコアに関してはゾニサミド群で有意に改善した（MD -2.18，95% CI -3.44~-0.91， I^2 0%， $p=0.003$ ）。

アウトカム4：副作用

副作用に関してはゾニサミド群で多い傾向にあるが、有意差はなかった（OR 1.53，95% CI 1.03~2.28， I^2 0%， $p=0.03$ ）。

パネル会議での検討

1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

ゾニサミドに関しては2つのRCTのみであり、データの不精確さが深刻とし、また同様の理由で出版バイアスも“非常にあり”に該当し、そのため、エビデンスの質を「C（低）」とした。

2. 利益と不利益のバランスはどうか

副作用に関してはプラセボ群と有意差がないため、利益のほうが高いと考えられる。

3. 患者の価値観や意向はどうか

パネル会議での意見は特になし。

4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

薬価によるコストの問題はあると考える。

5. 推奨のグレーディング

オフ時間の短縮効果、オン時の UPDRS part III スコアの改善に関して、プラセボ群より効果があるが、RCT は本邦からの 2 報のみであり、データの不精確さおよび出版バイアスは深刻と判断し、「2 (弱い推奨)」とした。

関連する他のガイドラインの記載

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」では「ゾニサミドはオフ症状を改善する (グレード B)」と記載があり、今版 (ガイドライン 2018) と大きな相違は認めない。

今後の研究の可能性

本邦以外の国における RCT が必要である。

文献

章末(127 頁)参照。

検索式・参考にした二次資料

章末(128 頁)参照。検索式 PubMed#2, 医中誌 #5.

ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者において脳深部刺激療法を行うべきか

推奨

- ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者において DBS を行うことを提案する（**2C** 弱い推奨/エビデンスの質「低」）。
- 付帯事項：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えるため、慎重に適応を判断する。

背景

DBS は内科的治療で十分に改善しないウェアリングオフに対して行われている外科的治療法である。しかし、外科的合併症の可能性や認知機能に対する影響も指摘されており、本治療法のウェアリングオフに対する効果とそのリスクのエビデンスをまとめることは重要である。

解説・エビデンス

128 頁の検索式を用いて、RCT 論文 6 報⁹⁻¹⁴⁾ を対象とした。これらの RCT では多くは視床下核刺激の報告であり、Weaver らの報告¹¹⁾ には 60 例の淡蒼球刺激も含まれるが、アウトカムは 2 つの刺激をまとめたものであった。パネル会議ではオフ時間の短縮効果 (8 点)、オフ時の UPDRS part III スコアの改善効果 (9 点)、L-ドパ換算用量の減量効果 (9 点)、QOL の改善効果 (8 点)、認知機能への影響 (8 点)、うつ症状への影響 (8 点)、手術そのものによる合併症 (8 点) を重要なアウトカムと判断した。

アウトカム 1：オフ時間の短縮効果

オフ時間の短縮効果の報告をした RCT は 1 論文のみであった。

アウトカム 2：オフ時の UPDRS part III スコアの改善効果

メタ解析の結果では、プラセボ群に比べて DBS 群では有意にオフ時の UPDRS part III スコアの改善を認めた。(5 研究, DBS 群 577 例, プラセボ群 521 例, MD -14.74, 95% CI -16.10 ~ -13.38, I^2 78%, $p < 0.00001$)。

アウトカム 3：L-ドパ換算用量の減量効果

L-ドパ換算用量の減量に関しては、DBS 群で有意に減量効果があった (4 研究, DBS 群 417 例, プラセボ群 367 例, MD -546.26, 95% CI -591.36 ~ -501.19, I^2 87%, $p < 0.000001$)。

アウトカム4: QOLの改善効果

QOLの改善に関してはPDQ-39で解析を行い、DBS群で有意に改善していた(4研究、DBS群476例、プラセボ群484例、MD -7.31, 95% CI -8.80~-5.81, I^2 41%, $p < 0.00001$)。

アウトカム5: 認知機能への影響

認知機能への影響に関しては、Mattis dementia rating scaleで解析した論文を調べたところ、DBS群で有意に悪化していた(3研究、DBS群313例、プラセボ群328例、MD 1.01, 95% CI 0.27~1.76, I^2 0%, $p = 0.008$)。

アウトカム6: うつ症状への影響

うつに関しては、Montgomery depression scaleで解析した論文を調べたところ、DBS群で有意に改善していた(2研究、DBS群188例、プラセボ群196例、MD -2.52, 95% CI -4.01~-1.03, I^2 70%, $p = 0.0009$)。

アウトカム7: 手術そのものによる合併症

合併症に関しては、DBS群で有意に多かった(4研究、DBS群479例、プラセボ群418例、OR 1.78, 95% CI 1.04~3.04, I^2 72%, $p = 0.03$)。

パネル会議での検討

1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

アウトカム2は異質性が高くエビデンスの質は「中」、アウトカム3は異質性、および不精確さが深刻でありエビデンスの質は「低」、アウトカム4はデータの不精確さが深刻でありエビデンスの質は「中」、アウトカム5はデータの不精確さが深刻であるためエビデンスの質は「中」、アウトカム6は、異質性と不精確さが深刻であるためエビデンスの質は「低」、アウトカム7に関しては異質性が高くエビデンスの質は「中」であった。そのためエビデンスの質は「C(低)」とした。

2. 利益と不利益のバランスはどうか

運動合併症に対するDBS(特に視床下核刺激)は、オフ時のUPDRS part IIIスコアの改善効果およびL-Dopa換算用量の減量効果は明らかであるが、手術そのものに関する副作用の可能性は避けられない。手術関連の合併症としては出血、感染、術後せん妄などが挙げられ、報告により1~10%とばらつきが多い。

3. 患者の価値観や意向はどうか

パネル会議での意見は特になし。

4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

DBSの運動合併症に対する効果は明らかであるが、いくつかの研究でも指摘されているとおり、DBSを行ううえでは経験のある脳外科医、神経内科医およびパーキンソン病の精神症状に精通するものがチームで行うべきであるとされており、実施施設が制限される可能性がある。また費用に関しては単純に機器費用、手技料などで300万円以上が必要であり、公的補

助（高額療養費制度，難病医療費助成制度）により個人負担はほとんどないが，そのコストは大きい．しかし，手術後は薬剤の減量が可能であるため，長期的には手術を行ったほうがコスト減であるとの海外からの報告はあるが，本邦ではこのような調査は行われていない．

5. 推奨のグレーディング

パネル会議での討議の結果，最善の薬物療法より，DBSを行うことの効果が大きいことが確認され，そのコストを考慮しても試みることを支持された．しかし，今回採用された研究は，その治療の性質上二重盲検試験では行われておらず，また，その合併症のリスクも無視はできない．そのため，「2（弱い推奨）」とした．

関連する他のガイドラインの記載

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」では「上記（十分な薬物治療）で効果不十分の場合は手術療法が有効である（グレード B）」と記載がある．この手術療法には，破壊術も含まれている．

今後の研究の可能性

本邦におけるコストを重視した RCT が必要である．

文献

章末(127 頁)参照.

検索式・参考にした二次資料

章末(128 頁)参照. 検索式 PubMed#3, 医中誌 #6.

資料 CQ 2 | 治療アルゴリズムと DAT の特徴と PRISMA flow

CQ 2 をもとに、ガイドライン作成委員会、パネル委員会において治療アルゴリズム (図 1) を作成した。本アルゴリズム内における DBS および L-ドパ持続経腸療法は、機器を用いた治療 device aided therapy (DAT) に分類される。L-ドパ持続経腸療法は、本邦では 2016 年に承認されているが³、海外 (ヨーロッパ) では 2000 年代から使用されている。内服・貼付薬とはやや特性が異なるため、今回はこれまでの論文などからこの 2 つの治療方法の特徴について簡易な表を作成した (表 1)。

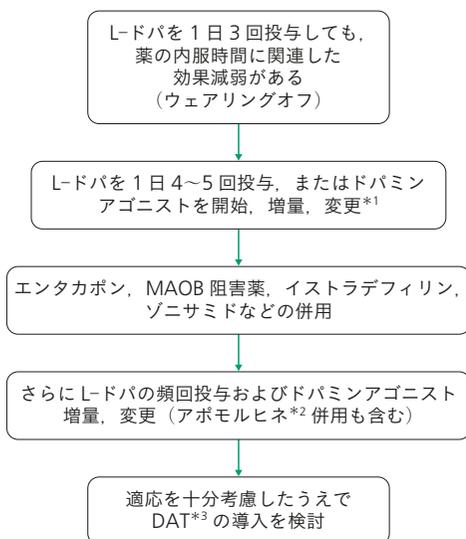


図 1 | 治療アルゴリズム

- *1 ウェアリングオフ出現時には投与量不足の可能性もあるので、L-ドパを 1 日 3~4 回投与にしていない、あるいはドパミンアゴニストを十分加えていない場合は、まずこれを行う。
- *2 アポモルヒネに関しては第 I 編第 2 章 8 を参照
- *3 DAT : device aided therapy (本邦では DBS および L-ドパ持続経腸療法がこれに該当する)。それぞれの治療方法の適応については第 I 編の第 1 章 5 と第 10 章、第 II 編 CQ 2-3、第 III 編第 4 章 1~3 および下の表を参照。

表 1 | device aided therapy (DAT) の特徴

	脳深部刺激療法	L-ドパ持続経腸療法
治療手技	定位脳外科手術	内視鏡を用いた胃瘻造設術
効果の期待できる症状	運動合併症	運動合併症
合併症*1	脳出血、機器の感染、認知機能への影響、精神症状の発現	胃瘻造設部位の皮膚トラブル、他は L-ドパ製剤と同様の副作用の可能性
その他	定期的なバッテリー交換 磁場発生機器使用に対する制限の可能性 電極、バッテリートラブルなど高齢者に対するリスク	ポンプ携帯および操作の煩雑さ チューブトラブル (先端の移動、チューブ閉塞、抜去など) 高薬価

*1 それぞれの頻度などは第 I 編第 1 章 5 と第 10 章を参照

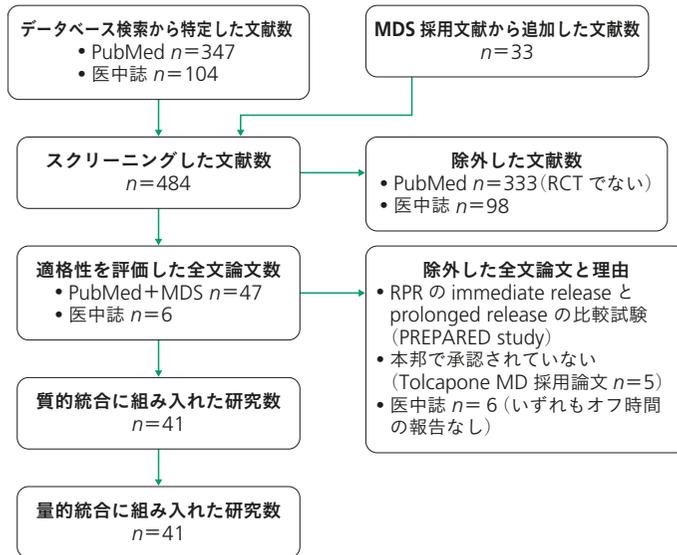


図 2 | CQ 2 PRISMA flow

PRISMA ドパミンアゴニスト, COMT 阻害薬, MAOB 阻害薬

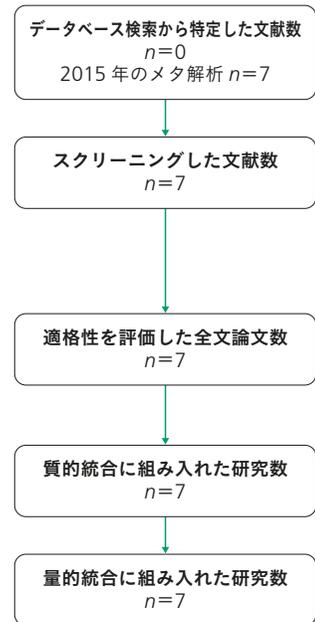


図 3 | PRISMA イラストラデフィリン

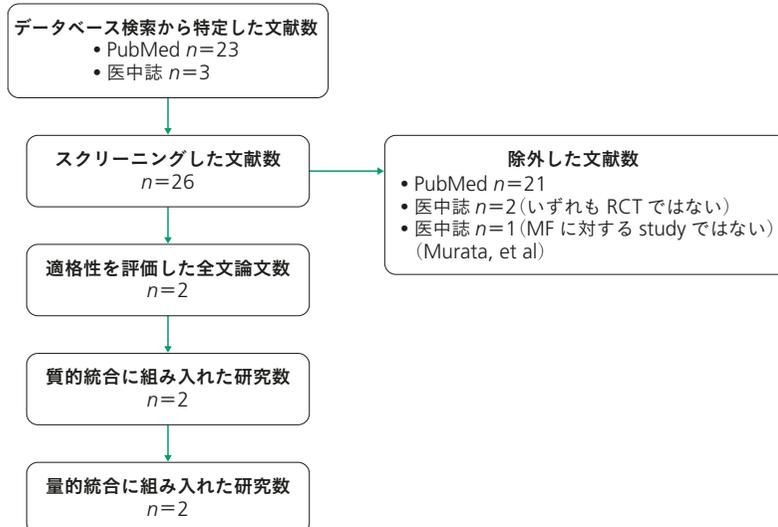


図 4 | PRISMA ゾニサミド

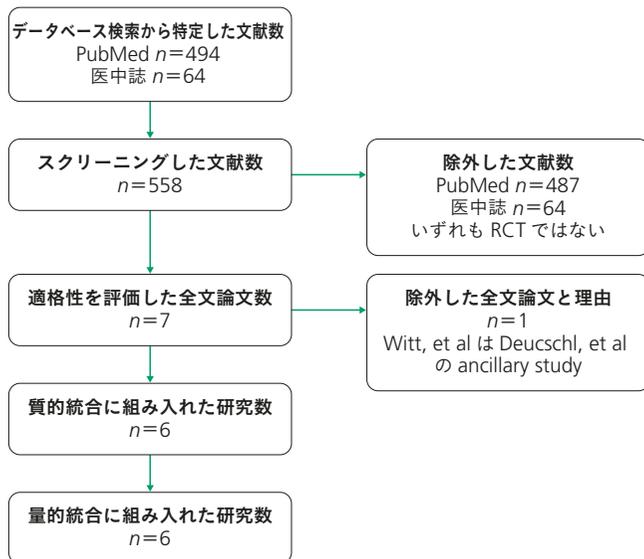


図 5 | PRISMA 脳深部刺激療法

文献

- 1) Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26(4) : 587-598.
- 2) Zhang Z, Wang J, Zhang X, et al. The efficacy and safety of ropinirole prolonged release tablets as adjunctive therapy in Chinese subjects with advanced Parkinson's disease : a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19(11) : 1022-1026.
- 3) Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, et al. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease : a double-blind study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 ; 20(12) : 1388-1393.
- 4) Nicholas AP, Borgohain R, Chana P, et al. A randomized study of rotigotine dose response on "off" time in advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014 ; 4(3) : 361-373.
- 5) Zhang L, Zhang Z, Chen Y, et al. Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in Chinese patients with Parkinson's disease : a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 ; 16(7) : 1529-1537.
- 6) Tao Y, Liang G. Efficacy of adenosine A2A receptor antagonist istradefylline as augmentation for Parkinson's disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cell Biochem Biophys.* 2015 ; 71(1) : 57-62.
- 7) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease : a randomized, double-blind study. *Neurology.* 2007 ; 68(1) : 45-50.
- 8) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease : A randomized, double-blind study. *Mov Disord.* 2015 ; 30(10) : 1343-1350.
- 9) Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006 ; 355(9) : 896-908.
- 10) Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease : a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2007 ; 68(4) : 267-271.
- 11) Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 ; 301(1) : 63-73.
- 12) Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial) : a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010 ; 9(6) : 581-591.
- 13) Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease : an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012 ; 11(2) : 140-149.
- 14) Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013 ; 368(7) : 610-622.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：2010/07/01～2015/12/31

#1 (((("randomized controlled trial" [PT]) OR ("controlled clinical trial" [PT]) OR ("randomized controlled trials" [TW]) OR ("random allocation" [TW]) OR ("double blind method" [TW]) OR ("single blind method" [TW])) OR (("clinical trial" [PT]) OR ("clinical trials" [TW]) OR (clin* [TI] AND trial* [TI]) OR ((singl* [TI] OR doubl* [TI] OR tripl* [TI]) AND (blind* [TI] OR mask* [TI])) OR (placebos [MH]) OR (placebo* [TIAB]) OR (random [TIAB]) OR ("research design" [MH])) OR (("comparative study" [PT]) OR ("evaluation studies" [PT]) OR ("follow-up studies" [MH]) OR ("prospective studies" [MH]) OR (Control* [TI] OR prospective* [TI] OR volunteer* [TI])) NOT((Animals [MH]) NOT((Animals [MH]) AND (Humans [MH]))) AND (("Parkinson Disease" [MH]) OR (Parkinson* [TW])) AND (("Monoamine Oxidase Inhibitors" [MH]) OR ("monoamine oxidase type b inhibitor" [TW]) OR "monoamine oxidase type b inhibitors" [TW]) OR (selegiline [TW]) OR (deprenyl [TW]) OR (l-deprenyl [TW]) OR (r-deprenyl [TW]) OR (eldepryl [TW]) OR (jumex [TW]) OR (movergan [TW]) OR (rasagiline [TW]) OR ("rasagiline mesylate" [TW]) OR (tvp-1012 [TW]) OR (n-propargyl-l-R-aminoindan [TW]) OR ("Dopamine agonists" [MH]) OR (ropinirole [TW]) OR (apomorphine [TW]) OR (pergolide [TW]) OR (bromocriptine [TW]) OR (cabergoline [TW]) OR ("Catechol O-Methyltransferase" [TW]) OR ("catechol o-methyltransferase inhibitors" [MH]) OR (entacapone [TW]))) AND 2010/07:2015/12 [EDAT]

イストラデフィリン+ゾニサミド

#2 (((("randomized controlled trial" [PT]) OR ("controlled clinical trial" [PT]) OR ("randomized controlled trials" [TW]) OR ("random allocation" [TW]) OR ("double blind method" [TW]) OR ("single blind method" [TW])) OR (("clinical trial" [PT]) OR ("clinical trials" [TW]) OR (clin* [TI] AND trial* [TI]) OR ((singl* [TI] OR doubl* [TI] OR tripl* [TI]) AND (blind* [TI] OR mask* [TI])) OR (placebos [MH]) OR (placebo* [TIAB]) OR (random [TIAB]) OR ("research design" [MH])) OR (("comparative study" [PT]) OR ("evaluation studies" [PT]) OR ("follow-up studies" [MH]) OR ("prospective studies" [MH]) OR (Control* [TI] OR prospective* [TI] OR volunteer* [TI])) NOT((Animals [MH]) NOT((Animals [MH]) AND (Humans [MH]))) AND (("Parkinson Disease" [MH]) OR (Parkinson* [TW])) AND ((istradefylline [TW]) OR (KW-6002 [TW]) OR "Adenosine A2 Receptor Antagonists" [TW] OR (Adenosin* [TIAB] AND A2A [TIAB] AND receptor* [TIAB] AND antagonist* [TIAB]) OR (zonisamid* [TW] OR Excegran [TW] OR Zonegran [TW])) AND 2010/05:2015/11 [EDAT]

DBS

#3 (((("Deep Brain Stimulation" [MH]) OR ("deep brain stimulation*" [TW]) OR ("electric stimulation*" [TW]) OR (DBS [TW]) OR ("cortical stimulation*" [TW]) OR ("brain pacemaker*" [TW]) OR (neurostimulat* [TW]) OR ((brain [TIAB] OR cerebral [TIAB] OR cingulate [TIAB] OR cinguli [TIAB] OR capsul* [TIAB] OR striatum [TIAB] OR accumbens [TIAB] OR thalam* [TIAB] OR cortex [TIAB] OR habenula [TIAB] OR subthalamic [TIAB] OR nucleus [TIAB] OR STN [TIAB] OR dbs-stn [TIAB]) AND (excitation [TIAB] OR stimul* [TIAB]) AND (deep [TIAB] OR depth [TIAB] OR electric* [TIAB]))) AND (("Parkinsonian Disorders" [MH]) OR (parkinson* [TW])) AND (systematic [SB] OR Meta-Analysis [PT] OR "Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh:noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI]) NOT(Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("2014" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

ドパミンアゴニスト

#1 ((((((パーキンソニズム/TH OR パーキンソン症候群/AL)) OR (パーキンソン/TA OR (parkinson/TA)) AND ((("Dopamine Agonists"/TH) OR (ドパミン/TA) OR (プラミベキソール/TA) OR (プロモクリプチン/TA) OR (カベルゴリン/TA) OR (ロピニロール/TA) OR (アポモルヒネ/TA) OR (タリベキソール/TA) OR (ペルゴリドメシル/TA)))) AND (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)

COMT 阻害薬

#2 ((((((パーキンソニズム/TH OR パーキンソン症候群/AL)) OR (パーキンソン/TA OR (parkinson/TA)) AND ((エンタカポン/TA) OR (コムタン/TA) OR ("Catechol O-Methyltransferase"/TH OR Entacapone/TH OR "Catechol O-Methyltransferase Inhibitors"/TH OR "ビューフォン, C."/TH) OR (COMT/TA)))) AND (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)

MAOB 阻害薬

#3 (((((((パーキンソニズム/TH OR パーキンソン症候群/AL)) OR (パーキンソン/TA) OR (parkinson/TA)) AND ((("Monoamine Oxidase Inhibitors"/TH) OR MOABI/TA OR monoamine/TA OR (モノアミン/TA) OR ((Selegiline/TH) OR selegiline/AL)) OR (セレギリン/TA) OR (エフビー/TA) OR (MAO-B/TA)))) AND (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン))

イストラデフィリン

#4 (パーキンソニズム/TH OR parkinson/TA OR パーキンソン病/TA) AND (Istradefylline/AL OR イストラデフィリン/

AL) AND (PT=会議録除く AND CK=ヒト) AND (PT=症例報告除く) AND (DT=1983:2015)

ゾニサミド

#5 (パーキンソニズム/TH OR parkinson/TA OR パーキンソン病/TA) AND (Zonisamide/AL OR ゾニサミド/AL) AND (PT=会議録除く AND CK=ヒト) AND (PT=症例報告除く) AND (DT=1983:2015) AND (PT=原著論文, 総説)

DBS

#6 (((((パーキンソニズム/TH OR パーキンソン症候群/AL)) OR (パーキンソン/TA OR (parkinson/TA)) AND ((脳深部刺激/AL) OR ("Deep Brain Stimulation"/TA) OR (DBS/TA)))) AND (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)