

■CQ2 運動合併症に対する治療について

CQ2-1 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

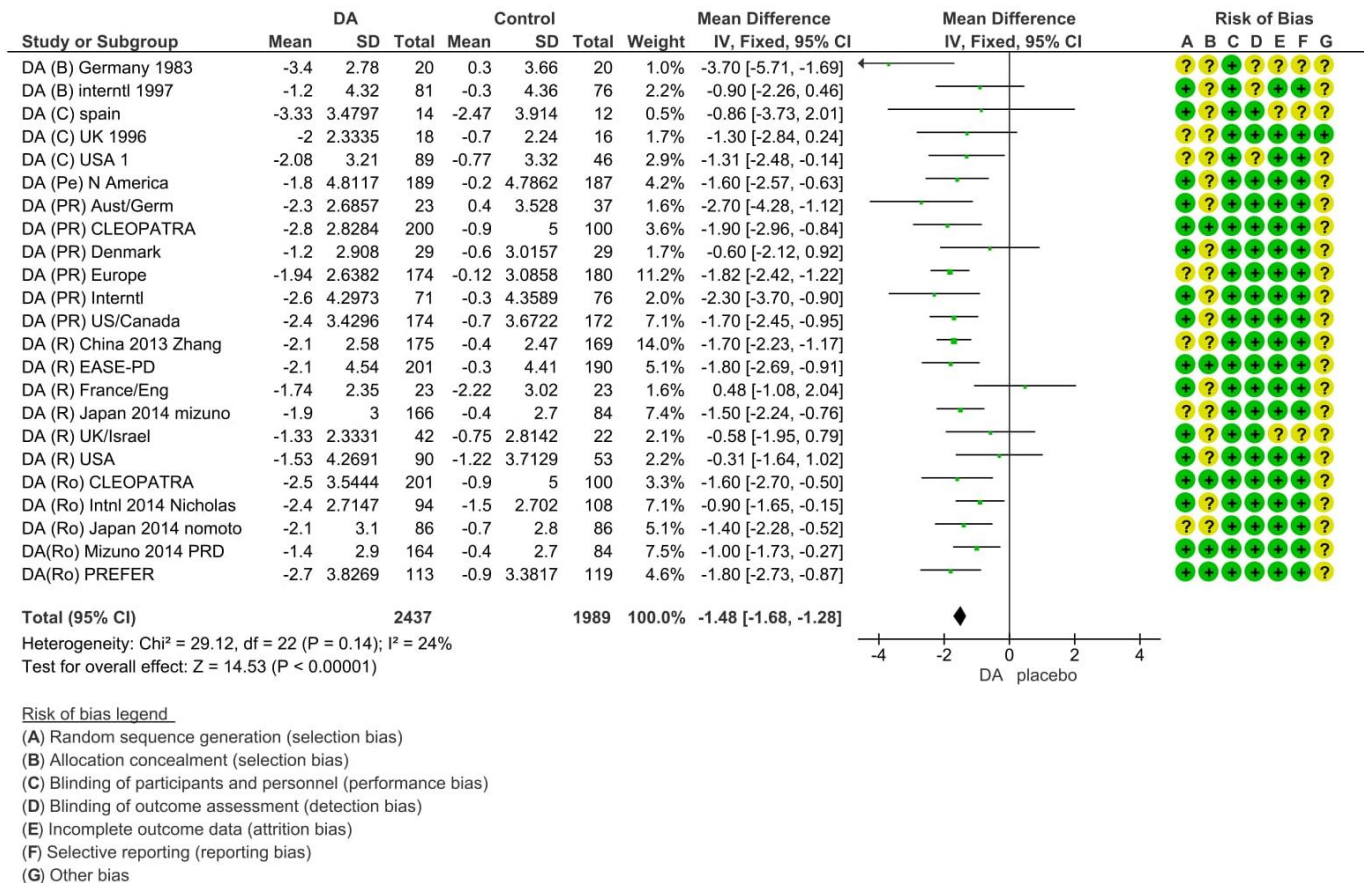


図1 ドパミンアゴニスト：オフ時間の短縮効果

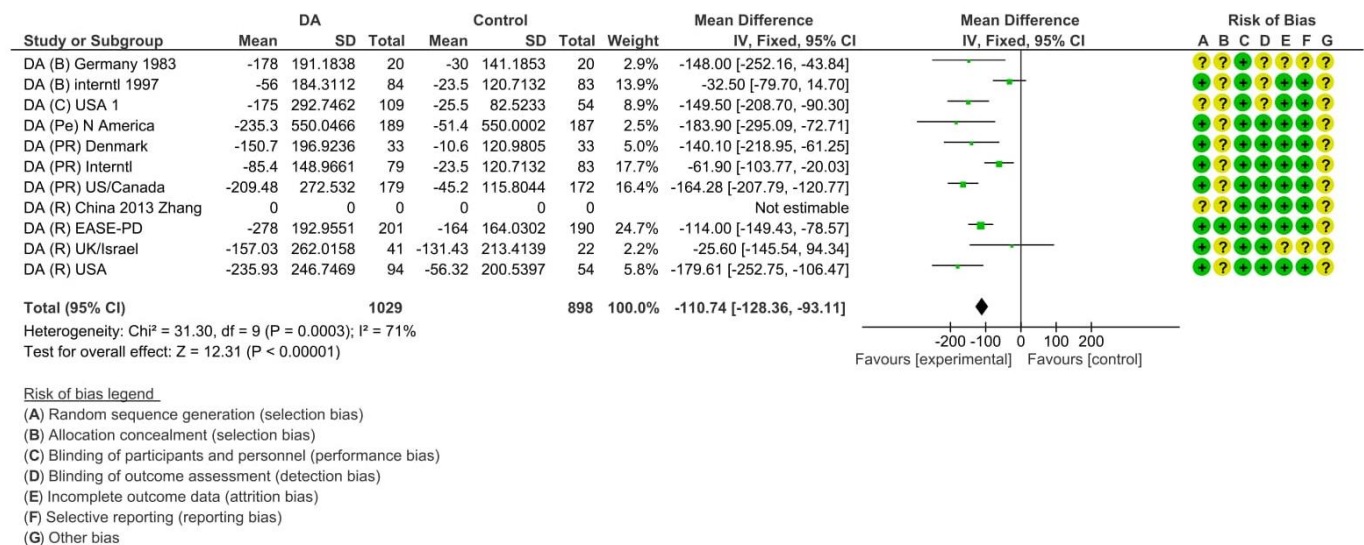


図2 ドパミンアゴニスト：L-ドパ製剤の減量効果

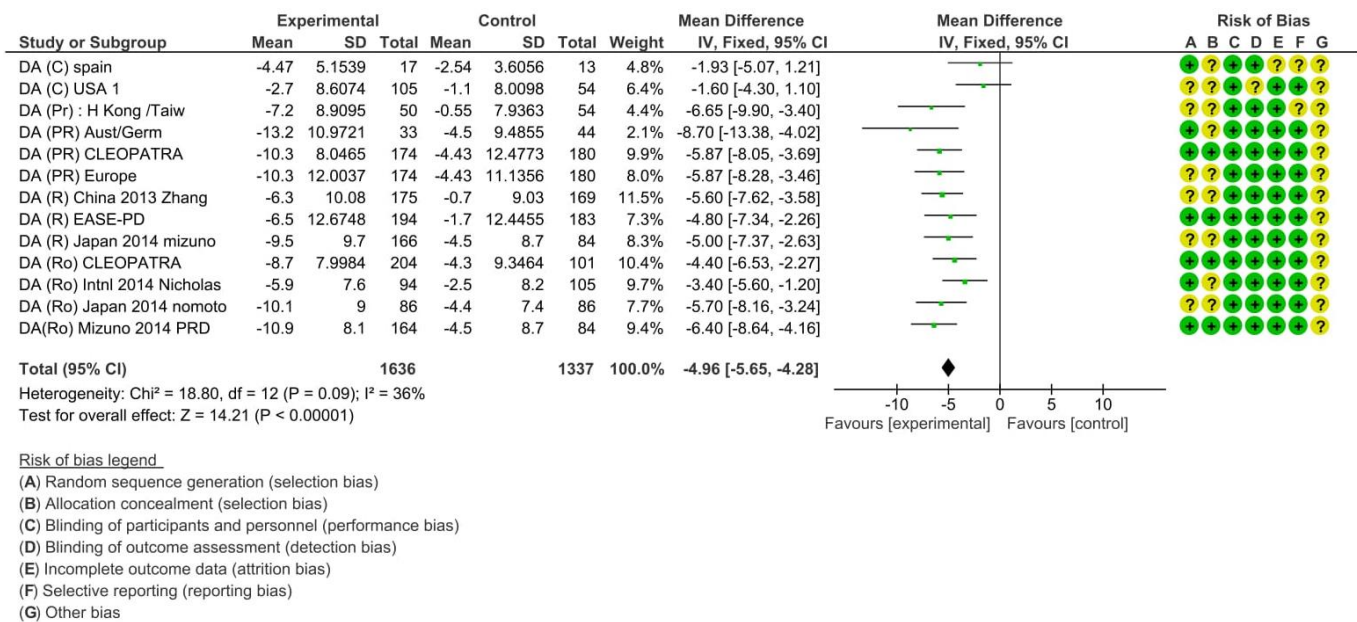


図3 ドパミンアゴニスト：オン時のUPDRS partIIIスコアの改善効果

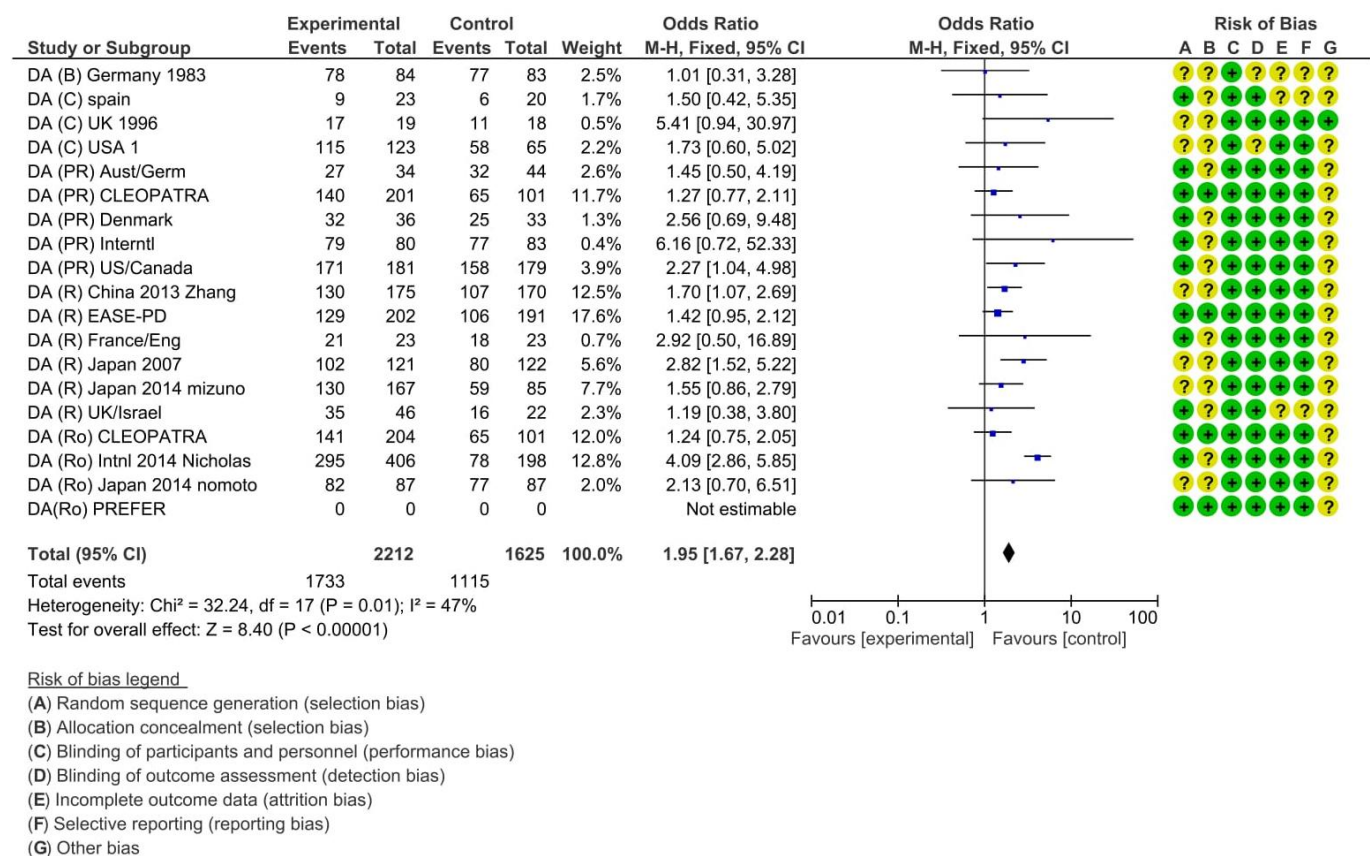


図4 ドパミンアゴニスト：副作用

Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

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

集団: ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者

介入: L-ドパ製剤にドパミンアゴニストを加える

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?	☒ 高い ☐ おそらく高い ☐ おそらく低い ☐ 低い	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があるのかどうかは重要な問題である。	
	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	☐ 一概には言えない ☐ わからない		
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される効果はどれくらい大きい ですか? How substantial are the desirable anticipated effects?	☒ 大きい ☐ 中程度 ☐ 小さい ☐ わずか ☐ 一概には言えない ☐ わからない	要約: ウェアリングオフのある進行期パーキンソン病患者において 1.オフ時間の短縮効果 2.L-ドパ製剤の減量効果 3.オン時の UPDRS partⅢスコアの改善効果 4.副作用 について検討した。 2011 年に行われたメタ解析では 18 研究の RCT が含まれていた。その後発表されたロピニロール 2 報,ロチゴチン 2 報に関する RCT を加えて再度メタ解析を行った(24 研究、ドパミンアゴニスト群 2437 名、プラセボ群 1989 名)。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。観察期間や primary endpoint はそれぞれの研究で異なっていた。パネル会議ではオフ時間の短縮効果、L-ドパ製剤の減量効果、UPDRS partⅢスコアの改善効果、副作用を重要なアウトカムと判断した。メタ解析の結果では、プラセボ群に比べて DA 投与群では有意にオフ時間の短縮を認めた Mean difference(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 Mean difference(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 Mean difference(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 Mean difference(MD) - 1.39, 95%CI -1.74 -1.04 I ² 57% p<0.00001)ロチゴチンは(5 研究 Mean difference(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。L-ドパ製剤の減量に関してはドパミンアゴニスト群で優位に減量効果が	
	予想される望ましくない効果(不利益)はどれくらい小さい ですか? How substantial are the undesirable anticipated effects?	☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中程度 ☐ 大きい ☐ 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?	☒ 高 ☐ 中 ☐ 低 ☐ 非常に低 ☐ 研究がない		

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				
集団: ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者				
介入: L-ドパ製剤にドパミンアゴニストを加える				
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?	○不確実性や多様性はない ○たぶん不確実性や多様性はない ●たぶん不確実性や多様性がある ○不確実性や多様性がある ----- ○わからない	あった (MD = -110.74 95%CI -128.36 -93.11 I² 71 % p<0.00001). 各薬剤では、プラミペキソールは(3 研究 Mean difference(MD) -114.83, 95%CI -143.01 -86.65 I² 83 % p<0.00001)ロピニロールは(4 研究 Mean difference(MD) -119.81, 95 % CI -150.63 -89.00 I² 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。 オン時のUPDRSpart IIIスコアに関してはドパミンアゴニスト群で優位に改善していた(MD= -4.96 95%CI -5.65 -4.28 I² 36 % p<0.00001)。	各薬剤間での大きな効果の違いはなかった。
利益と不利益のバランス BALANCE OF EFFECTS	効果と不利益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?	○介入のほうが優れる ●たぶん介入のほうが優れる ○介入と対照が拮抗している ○たぶん対照の方が優れる ○対照のほうが優れる ----- ○一概には言えない ○わからない	各薬剤では、プラミペキソールは(3 研究 Mean difference(MD) -6.26, 95%CI -7.64 -4.88 I² 0% p<0.00001)ロピニロールは(3 研究 Mean difference(MD) -5.20, 95%CI -6.52 -3.88 I² 0 % p<0.00001)ロチゴチンは4 研究 Mean difference(MD) -4.92, 95%CI -6.04 -3.79 I² 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。副作用に関しては DA 群で優位に多かった (MD= 1.95 95%CI 1.67 2.28 I² 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 I² 0% p=0.05)プラミペキソールは(5 研究 OR 1.68, 95%CI 1.16 2.42 I² 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 I² 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 I² 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。 パネル会議ではウェアリングオフ に対するL-ドパ製剤の分割投与を行うという選択肢や患者自身がDAの投薬を希望しない時があるなどの意見が出た。このように、価値観のばらつきや多様性が存在することは十分に考慮するべきと考えられた。	
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?	●受け入れられる ○たぶん受け入れられる ○たぶん受け入れられない ○受け入れられない ----- ○一概には言えない ○わからない		

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

集団：ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者

介入：L-ドパ製剤にドパミンアゴニストを加える

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
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?	●可能 ○たぶん可能 ○たぶん困難 ○困難 ----- ○一概には言えない ○わからない		

推奨の結論テーブル

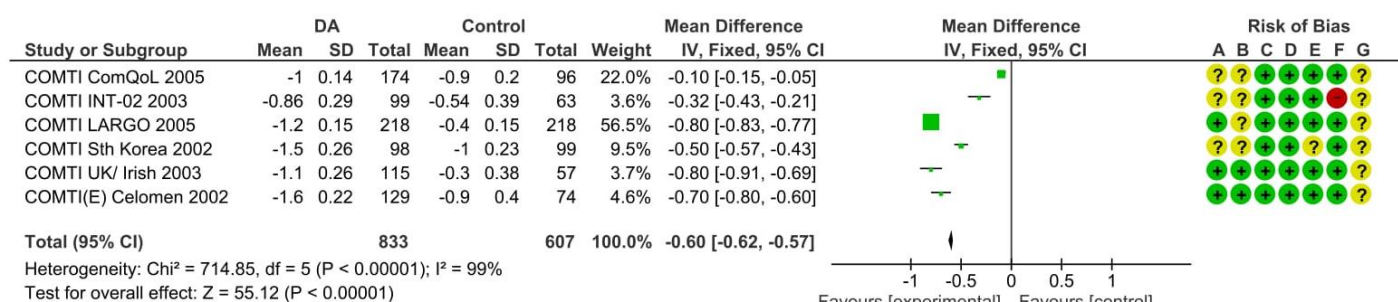
CQ[2-1]: ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者において L-ドパ製剤にドパミンアゴニストを加えるべきか

推奨のタイプ Type of recommendation	実施しないことを推奨する (強い推奨) We recommend against offering this option	実施しないことを提案する (弱い推奨) We suggest not offering this option	実施することを提案する (弱い推奨) We suggest offering this option	実施することを推奨する(強い推奨) We recommend offering this option
判定欄	○	○	○	○
推奨文草案 Recommendation	推奨文: ウェアリングオフ現象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 GRADE2A 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。 (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(QQ): 患者(P): パーキンソン病 介入(I): ドパミンアゴニスト 対照(C): プラセボ アウトカム(O): 1 オフ時間の短縮効果, 2 L-ドパ製剤の減量効果, 3 オン時の UPDRS motor score の改善効果, 4 副作用 エビデンスの要約: システマティックレビューの結果, 23件(2437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-1.48 (95%CI-1.68~-1.28)と有意に減少させた。アウトカム2についても介入により MD -110.74 (95%CI-128.36~-93.11)と有意に減量できた。アウトカム3について DA 群で有意に改善していた (MD-4.96 (95%CI-5.65~-4.28))。副作用は介入群で優位に高かった (OR 1.95 1.67-2.28)。 エビデンスの質: L-ドパ減量効果に関しては異質性がエビデンスの質が中となったが、その他のアウトカムのエビデンスの質は高く、エビデンスの質は「高」とした。 利益と不利益, 負担, コストの判定: 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、副作用は眠気、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 (ICD や姿勢異常、心臓弁膜症など) は考慮されていない。多くの DA は通常使用量では一日 1000 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人個人における事情を鑑みた上で使用を決定する必要がある。 推奨: ウェアリングオフ現象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 GRADE2A 付加的な考慮事項: ドパミンアゴニストは L-ドパ製剤と併用することで、オフ時間の短縮効果、L-ドパ製剤減量効果、UPDRS motor score の改善効果があるが眠気、嘔気、便秘、ジスキネジア、幻覚などの副作用があり注意が必要である。			

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	これまでの RCT では年齢が 60 歳前半の患者が対象であるため、高齢者に対する使用には注意する。
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	
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	長期使用における副作用を注意深くモニターする。
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	長期間フォローした研究が必要

CQ2-2 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ドパミン
 附随薬（COMT 阻害薬、MAO-B 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

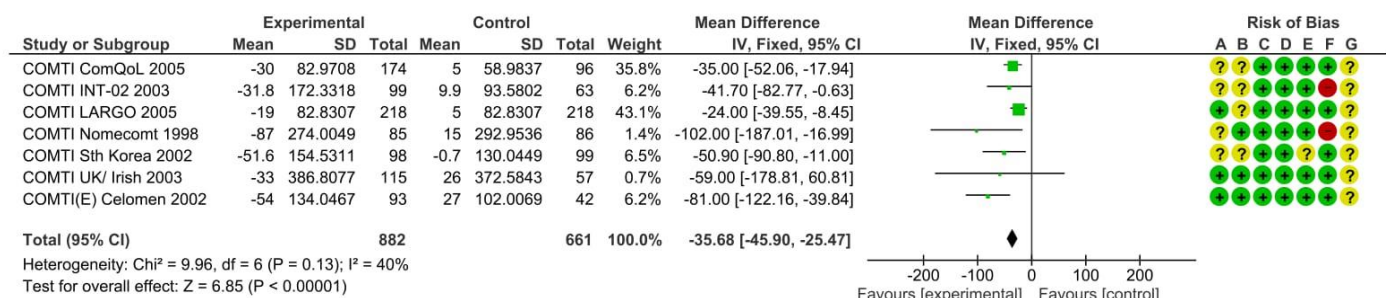
CQ2-2-1 ウェアリングオフ を呈する進行期パーキンソン病患者において COMT 阻
 害薬を加えるべきか



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1 COMT 阻害薬：オフ時間の短縮効果



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2 COMT 阻害薬：L-ドパ製剤の減量効果

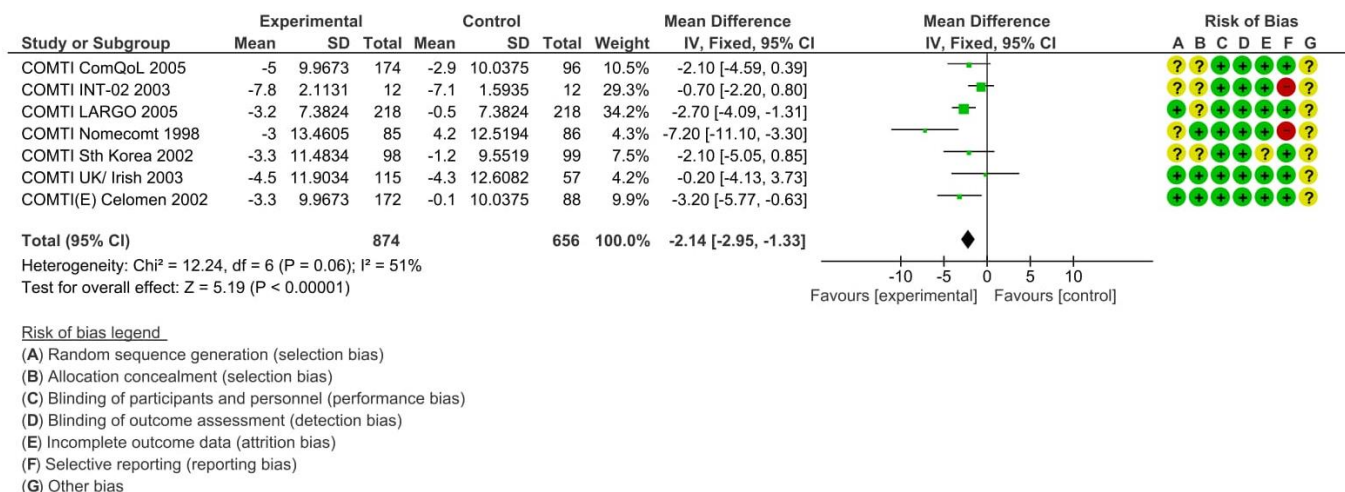


図3 COMT 阻害薬：オン時の UPDRSpart III スコアの改善効果

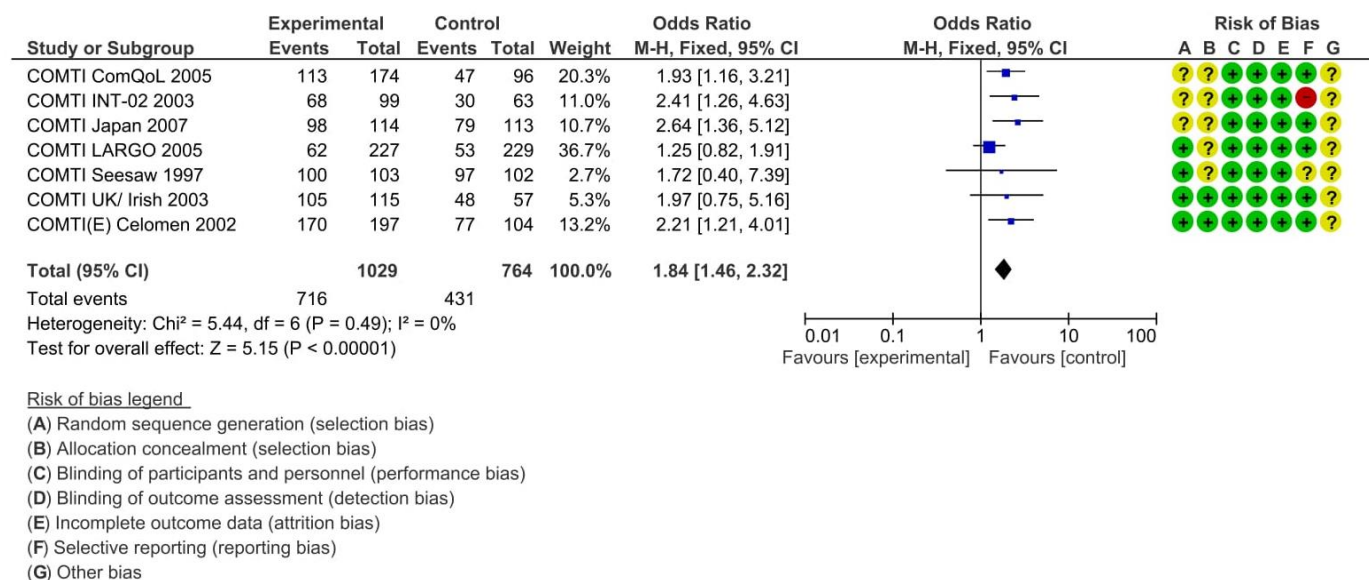


図4 COMT 阻害薬：副作用

Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ[2-2-1]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

集団: ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入: L-ドパ製剤に COMT 阻害薬を加える

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	●高い ☐ おそらく高い ☐ おそらく低い ☐ 低い ☐ 一概には言えない ☐ わからない	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 COMT 阻害薬群は効果があるのかどうかは重要な問題である。	
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS 予想される効果はどれくらい大きいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	●大きい ☐ 中程度 ☐ 小さい ☐ わずか ☐ 一概には言えない ☐ わからない	要約: ウェアリングオフ のある進行期パーキンソン病患者において 1 オフ時間の短縮効果 2 L-ドパ製剤の減量効果 3 オン時の UPDRS part III スコアの改善効果 4 副作用 について 検討した。	
望ましくない効果(不利益) UNDESIRABLE EFFECTS 予想される望ましくない効果(不利益)はどれくらい小さいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中程度 ☐ 大きい ●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?	☐ 高 ●中 ☐ 低 ☐ 非常に低 ☐ 研究がない		
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?	☐ 不確実性や多様性はない ●たぶん不確実性や多様性はない ☐ たぶん不確実性や多様性がある ☐ 不確実性や多様性がある ☐ わからない		
利益と不利益のバランス BALANCE OF EFFECTS 効果と害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?	☐ 介入のほうが優れる ●たぶん介入のほうが優れる ☐ 介入と対照が拮抗している ☐ たぶん対照の方が優れる ☐ 対照のほうが優れる		

CQ[2-2-1]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

集団:ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入:L-ドパ製剤に COMT 阻害薬を加える

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
		----- ○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?	●受け入れられる ○たぶん受け入れられる ○たぶん受け入れられない ○受け入れられない ----- ○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?	●可能 ○たぶん可能 ○たぶん困難 ○困難 ----- ○一概には言えない ○わからない		

推奨の結論テーブル

CQ[2-2-1]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

推奨のタイプ Type of recommendation	実施しないことを推奨する (強い推奨) We recommend against offering this option	実施しないことを提案する (弱い推奨) We suggest not offering this option	実施することを提案する (弱い推奨) We suggest offering this option	実施することを推奨する(強い推奨) We recommend offering this option
判定欄	○	○	◐	○
推奨文草案 Recommendation	推奨文: 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 (GRADE2B) 付帯事項: (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): 患者(P): パーキンソン病 介入(I): COMT 阻害薬 対照(C): プラセボ アウトカム(O): 1 オフ時間の短縮効果 2 L-ドパ製剤の減量効果 3 オン時の UPDRS part IIIスコアの改善効果 4 副作用 エビデンスの要約: アウトカム1については介入により MD -0.64 (95%CI -0.66 ~ -0.62) と有意に減少させた。アウトカム2については介入により MD -35.68 (95%CI -45.90 ~ 25.47) と有意に減少させた。アウトカム3については MD -2.14 (95%CI -2.95 ~ -1.33) と有意に改善させた。アウトカム4に関しては OR 1.84 (95%CI 1.46 ~ 2.32) と介入群で多かった。 エビデンスの質: L-ドパ減量効果、副作用に対するエビデンスの質は「高」であったが、オン時の UPDRS part IIIスコアの改善およびオフ時間の短縮効果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「中」となった。 利益と害, 負担, コストの判定: 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運動症状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、これらの不利益およびコストを考慮する必要性がある、 推奨: GRADE2B 付加的な考慮事項:			
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	オフ時間の短縮効果、オン時の UPDRS part IIIスコア, L-ドパ製剤の減量効果があり、嘔気、ジスキネジアなど副作用の発現に注意しながら使用する。内服する経口の錠剤数が増えて煩雑であるとの意見がパネル会議であがった。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。			

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	
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	長期使用に伴う副作用の検討が行われるべきである。

CQ2-2-2 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

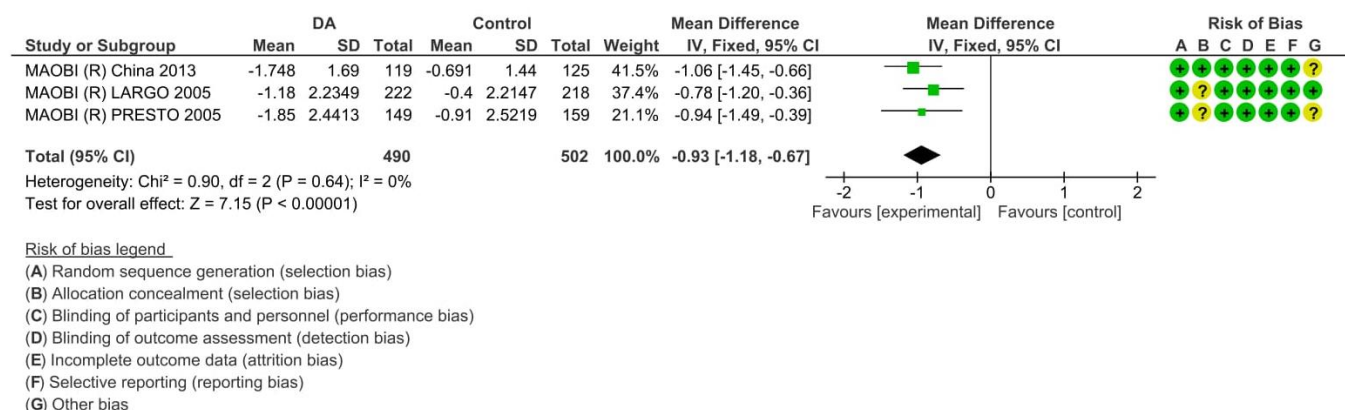


図1 MAOB 阻害薬：オフ時間の短縮効果

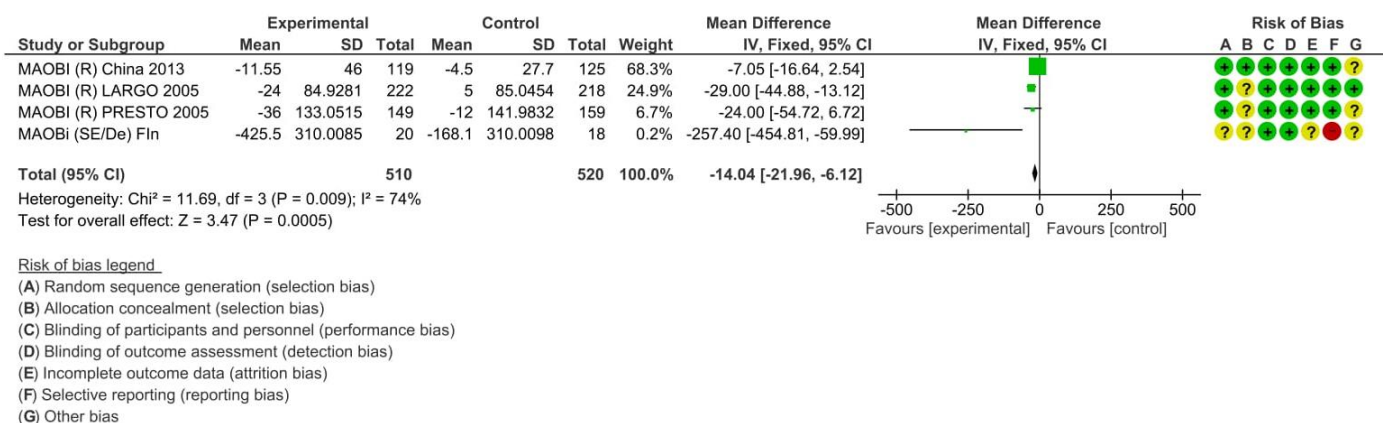


図2 MAOB 阻害薬：L-ドパ製剤の減量効果

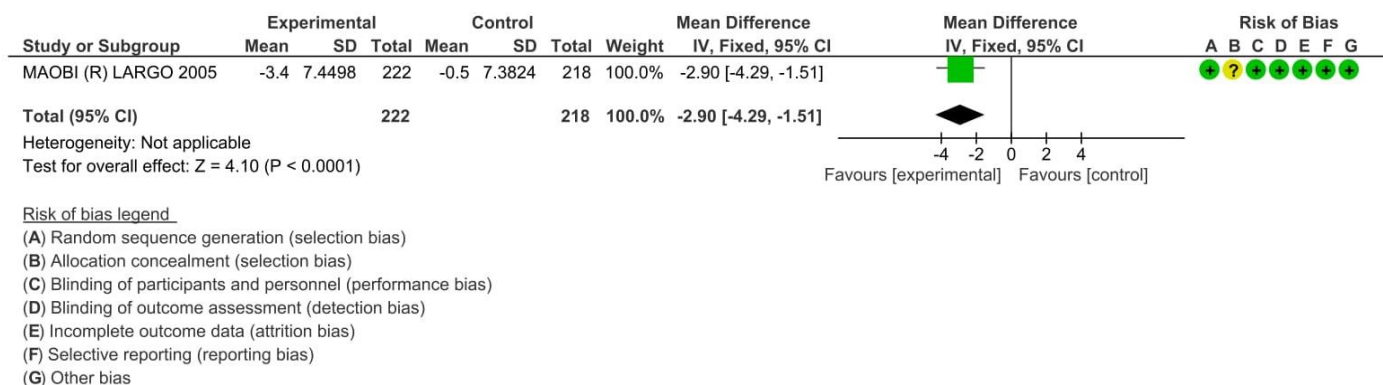
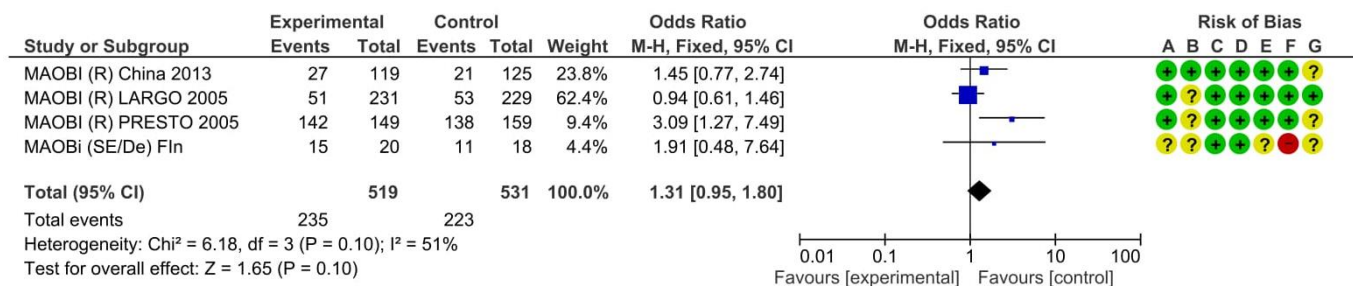


図3 MAOB 阻害薬：オン時の UPDRS part III スコアの改善効果



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 MAOB 阻害薬：副作用

Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ[2-2-2]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

集団: ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入: L-ドパ製剤に MAOB 阻害薬を加える

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?	☒ 高い ☐ おそらく高い ☐ おそらく低い ☐ 低い	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 MAOB 阻害薬群は効果があるのかどうかは重要な問題である。	
	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	☐ 一概には言えない ☐ わからない		
	望ましい効果はどれくらい大きいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	☒ 大きい ☐ 中程度 ☐ 小さい ☐ わずか		
	望ましくない効果(不利益)はどれくらい小さいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中程度 ☐ 大きい		
	エビデンスの質 CERTAINTY OF THE EVIDENCE	☐ 高 ☒ 中 ☐ 低 ☐ 非常に低		
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?	☐ 不確実性や多様性はない ☒ たぶん不確実性や多様性はない ☐ たぶん不確実性や多様性がある ☐ 不確実性や多様性がある ☐ わからない	要約: ウェアリングオフ のある進行期パーキンソン病患者において 1オフ時間の短縮効果 2L-ドパ製剤の減量効果 3オン時の UPDRS part IIIスコアの改善効果 4副作用 について 検討した。	
	利益と不利益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?	☐ 介入のほうが優れる ☒ たぶん介入のほうが優れる ☐ 介入と対照が拮抗している ☐ たぶん対照の方が優れる ☐ 対照のほうが優れる		

CQ[2-2-2]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

集団:ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入:L-ドパ製剤に MAOB 阻害薬を加える

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
		☐ 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?	●受け入れられる ☐ たぶん受け入れられる ☐ たぶん受け入れられない ☐ 受け入れられない ☐ 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?	●可能 ☐ たぶん可能 ☐ たぶん困難 ☐ 困難 ☐ 一概には言えない ☐ わからない		

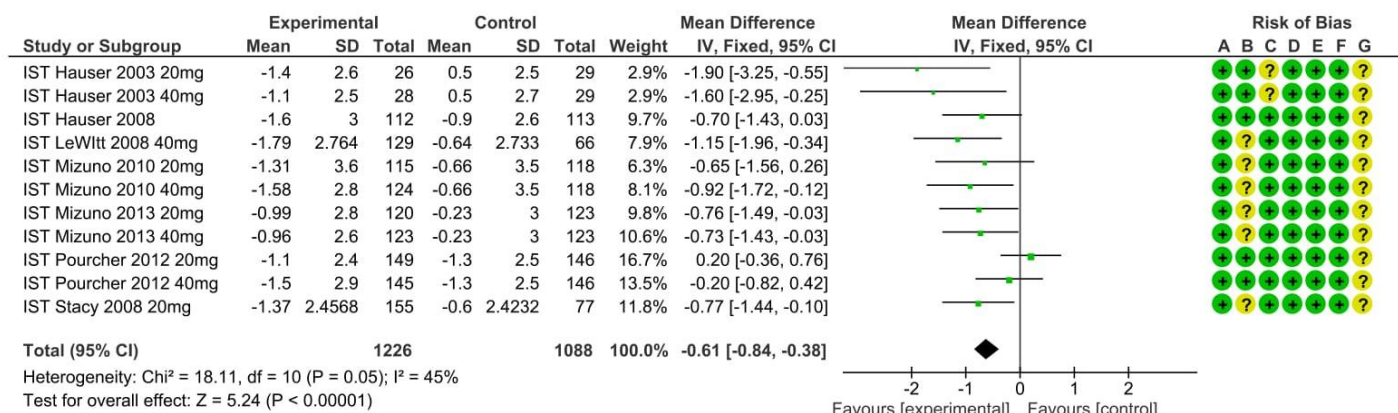
推奨の結論テーブル

CQ[2-2-2]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

推奨のタイプ Type of recommendation	実施しないことを推奨する (強い推奨) We recommend against offering this option	実施しないことを提案する (弱い推奨) We suggest not offering this option	実施することを提案する (弱い推奨) We suggest offering this option	実施することを推奨する(強い推奨) We recommend offering this option
判定欄	○	○	◐	○
推奨文草案 Recommendation	推奨文: 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 (GRADE2C) 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。 (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): 患者 (P): パーキンソン病 介入 (I): MAOB 阻害薬 対照 (C): プラセボ アウトカム (O): 1 オフ時間の短縮効果 2L-ドパ製剤の減量効果、3 オン時の UPDRD part IIIスコアの改善効果 4 副作用 エビデンスの要約: アウトカム1については介入により MD -0.93 (95%CI -1.18 ~ -0.67) と有意に減少させた。アウトカム2については MD -14.04 (95%CI -21.96 ~ -6.12) と有意に減量できた。アウトカム3については1研究のみであった。アウトカム4に関しては OR は 1.31 (95%CI 0.95 ~ 1.80) と介入群で多い傾向であったが p=0.10 であった。 エビデンスの質: 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、4に関しては非一貫性が深刻であり、また RCT の N 数が 500 人程度である、データの不精確性が深刻であり、全体の質は低とした。 利益と害、負担、コストの判定: 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 study 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。 推奨: パネル会議の話し合いで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、また本邦で現時点で承認されている薬剤の RCT は少ない。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、弱い推奨とすることとした。 付加的な考慮事項:			
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	海外で承認されているラサギリン と本邦で承認されているセレギリン が同等の薬効を示すかどうかのエビデンスがない。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。			

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	長期使用に伴う副作用
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	現在本邦で承認されているセレギリン による RCT が必要

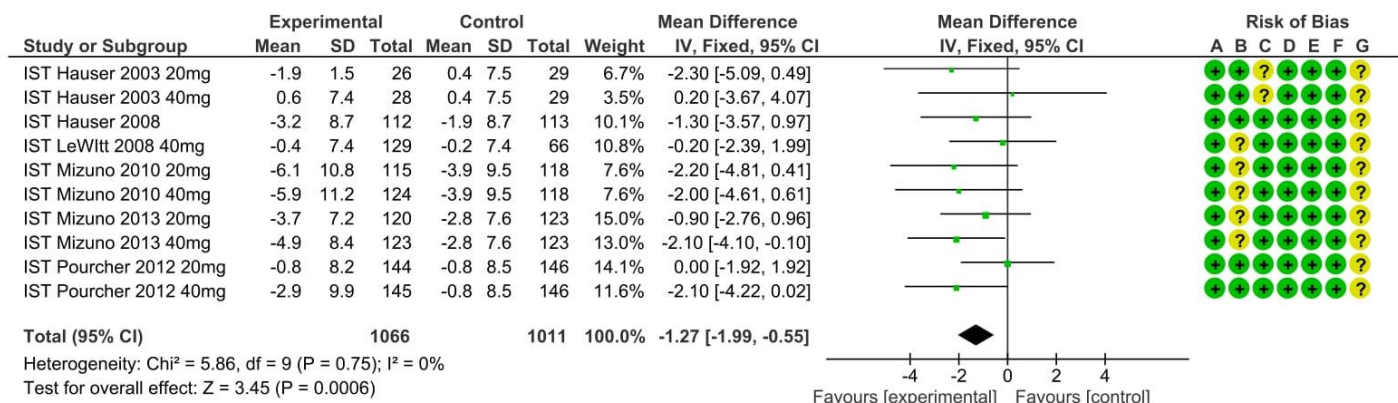
CQ2-2-3 ウェアリングオフ を呈する進行期パーキンソン病患者においてイストラデフィリンを加えるべきか



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

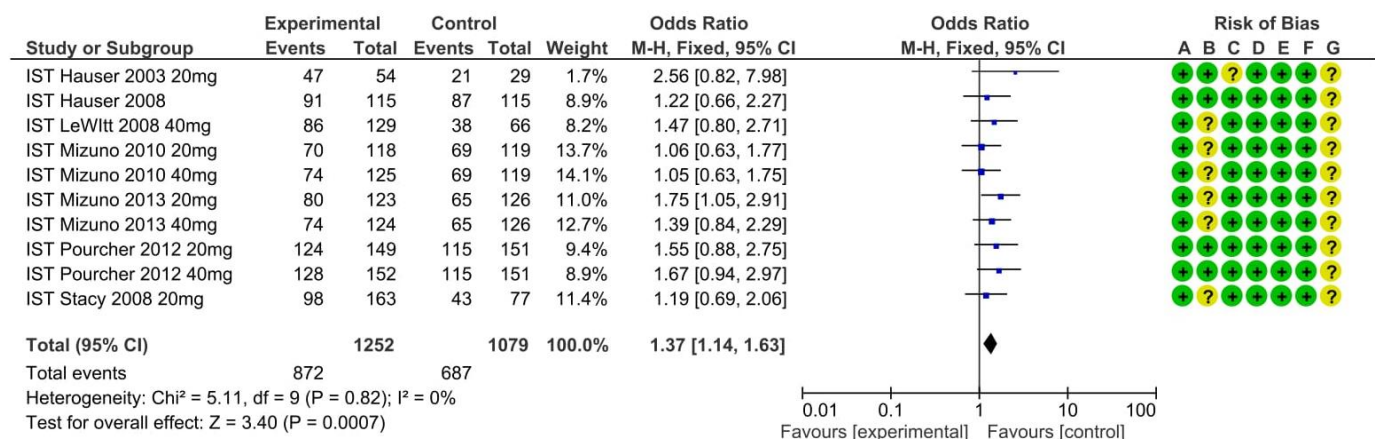
図1 イストラデフィリン：オフ時間の短縮効果



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2 イストラデフィリン：オン時のUPDRSpart IIIスコアの改善効果



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 イストラデフィリン：副作用

Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ[2-2-3]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

集団: ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入: L-ドパ製剤にイストラデフィリンを加える

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	●高い ○おそらく高い ○おそらく低い ○低い ----- ○一概には言えない ○わからない	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イストラデフィリン群は効果があるのかどうかは重要な問題である。	
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される効果はどれくらい大きいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	●大きい ○中程度 ○小さい ○わずか ----- ○一概には言えない ○わからない	要約: ウェアリングオフ のある進行期 PD 患者において 1 オフ時間の短縮効果 2 L-ドパ製剤の減量効果 3 オン時の UPDRS part Ⅲスコアの改善効果 4 副作用 について 検討した。	
望ましくない効果(不利益) UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望ましくない効果(不利益)はどれくらい小さいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	○わずか ○小さい ○中程度 ○大きい ----- ●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?	○高 ●中 ○低 ○非常に低 ----- ○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?	○不確実性や多様性はない ●たぶん不確実性や多様性はない ○たぶん不確実性や多様性がある ○不確実性や多様性がある ----- ○わからない		
利益と不利益のバランス BALANCE OF EFFECTS	効果と不利益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?	○介入のほうが優れる ●たぶん介入のほうが優れる ○介入と対照が拮抗している ○たぶん対照の方が優れる ○対照のほうが優れる -----		

CQ[2-2-3]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

集団:ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入:L-ドパ製剤にイストラデフィリンを加える

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
		☐ 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?	●受け入れられる ☐ たぶん受け入れられる ☐ たぶん受け入れられない ☐ 受け入れられない ☐ 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?	●可能 ☐ たぶん可能 ☐ たぶん困難 ☐ 困難 ☐ 一概には言えない ☐ わからない		

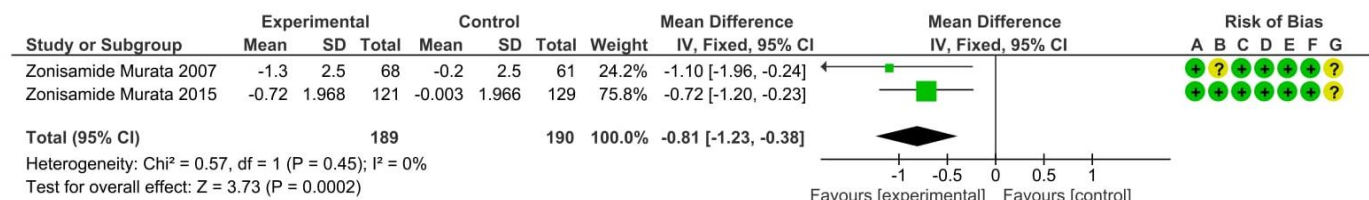
推奨の結論テーブル

CQ[2-2-3]: ウェアリングオフ 現象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以外の附随薬を加えるべきか

推奨のタイプ Type of recommendation	実施しないことを推奨する (強い推奨) We recommend against offering this option	実施しないことを提案する (弱い推奨) We suggest not offering this option	実施することを提案する (弱い推奨) We suggest offering this option	実施することを推奨する(強い推奨) We recommend offering this option
判定欄	○	○	●	○
推奨文草案 Recommendation	推奨文: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(GRADE2C). 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。 (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(QQ): 患者(P):パーキンソン病 介入(I): イストラデフィリン 対照(C): プラセボ アウトカム(O): 1 オフ時間の短縮効果 2L-ドパ製剤の減量効果、3 オン時の UPDRD part IIIスコアの改善効果、 4副作用 エビデンスの要約: アウトカム1については介入により MD -0.60 (95%CI-0.91~-0.30) と有意に減少させた。アウトカム2については study なし。アウトカム3については MD -1.07 (95%CI-1.75~-0.39) と有意に改善させた。アウトカム4に関しては OR 1.28 (95%CI 0.99~1.65) と介入群で多い傾向であったが有意差はなかった。 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 もあり、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、全体の質は「低」とした。 利益と不利益, 負担, コストの判定: 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運動症状の改善効果があるが、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。さらにイストラデフィリンは薬価が高く、使用に際しては考慮する必要がある。 推奨: パネル会議の話し合いで、プラセボ投与よりも運動合併症に関する効果がオフ時間の短縮効果、オン時の運動症状の改善効果に優れているが、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弱い推奨とした。 GRADE2B 付加的な考慮事項:			
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	オフ時間の短縮、オン時の UPDRS part IIIスコアの改善効果があり、これらを目的としてジスキネジア、嘔気などの副作用の発現に注意しながら使用する。長期の観察研究および経験はなく、また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。			

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	長期使用に伴う副作用の有無
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	長期使用の効果に関する研究

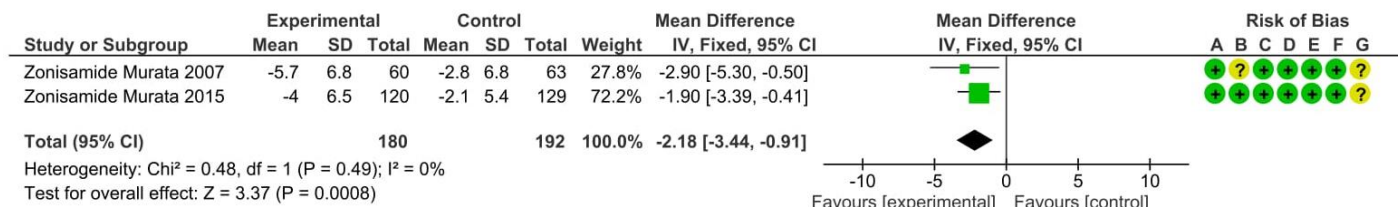
CQ2-2-4 ウェアリングオフ を呈する進行期パーキンソン病患者においてゾニサミドを加えるべきか



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

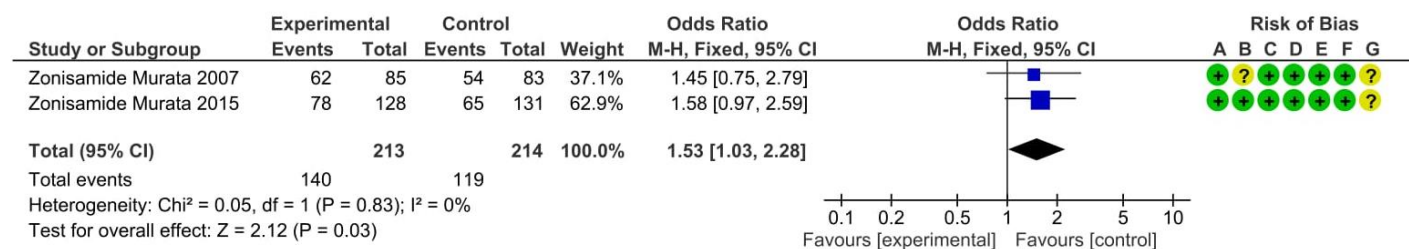
図1 ゾニサミド：オフ時間の短縮効果



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2 ゾニサミド：オン時の UPDRSpart III スコアの改善効果



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 ゾニサミド：副作用

Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ[2-2-4]: ウェアリングオフ を呈する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以外の附随薬を加えるべきか

集団: ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入: L-ドパ製剤にゾニサミドを加える。

	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	● 高い ○ おそらく高い ○ おそらく低い ○ 低い ○ 一概には言えない ○ わからない	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ゾニサミドは効果があるのかどうかは重要な問題である。	
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される効果はどれくらい大きいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	● 大きい ○ 中程度 ○ 小さい ○ わずか ○ 一概には言えない ○ わからない	要約： ウェアリングオフ のある進行期パーキンソン病患者において	
望ましくない効果(不利益) UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望ましくない効果(不利益)はどれくらい小さいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	○ わずか ○ 小さい ○ 中程度 ○ 大きい ● 一概には言えない ○ わからない	1 オフ時間の短縮効果 2 L-ドパ製剤の減量効果 3 オン時の UPDRS part IIIスコアの改善効果 4 副作用	
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?	○ 高 ● 中 ○ 低 ○ 非常に低 ○ 研究がない	について 検討した。	
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?	○ 不確実性や多様性はない ● たぶん不確実性や多様性はない ○ たぶん不確実性や多様性がある ○ 不確実性や多様性がある ○ わからない		
利益と不利益のバランス BALANCE OF EFFECTS	効果と不利益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?	○ 介入のほうが優れる ● たぶん介入のほうが優れる ○ 介入と対照が拮抗している ○ たぶん対照の方が優れる ○ 対照のほうが優れる		

CQ[2-2-4]: ウェアリングオフ を呈する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以外の附随薬を加えるべきか

集団:ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入:L-ドパ製剤にゾニサミドを加える。

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
		○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?	●受け入れられる ○たぶん受け入れられる ○たぶん受け入れられない ○受け入れられない ○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?	●可能 ○たぶん可能 ○たぶん困難 ○困難 ○一概には言えない ○わからない		

推奨の結論テーブル

CQ[2-2-4]: ウェアリングオフ を呈する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以外の附随薬を加えるべきか

推奨のタイプ Type of recommendation	実施しないことを推奨する (強い推奨) We recommend against offering this option	実施しないことを提案する (弱い推奨) We suggest not offering this option	実施することを提案する (弱い推奨) We suggest offering this option	実施することを推奨する (強い推奨) We recommend offering this option
判定欄	○	○	●	○
推奨文草案 Recommendation	推奨文: 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 (GRADE 2C). 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。 (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): 患者 (P): パーキンソン病 介入 (I): ゾニサミド 対照 (C): プラセボ アウトカム (O): 1 オフ時間の短縮効果 2L-ドパ製剤の減量効果、3 オン時の UPDRD part III スコアの改善効果 4 副作用 エビデンスの要約: アウトカム1については介入により MD -0.81 (95%CI -1.23 ~ -0.38) と有意に減少させた。アウトカム2については記載 なし。アウトカム3については、MD -2.18 (95%CI -3.44 ~ -0.91) と有意に改善した。アウトカム4に関しては OR 1.53 (95%CI 1.03 ~ 2.28) と介入群で多い傾向であった。 エビデンスの質: 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たためエビデンスの質はいずれのアウトカムも「中」とした。また同様の理由で出版バイアスも「非常にあり」に該当し、そのため質を「低」とした。 利益と不利益, 負担, コストの判定: 運動合併症を呈するパーキンソン病においてオフ時間の短縮効果およびオン時の運動症状改善を認める。副作用としては眠気および便秘が多いがプラセボと有意差はない。ゾニサミドは薬価が高い。これらを考慮する必要性がある。 推奨: 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、プラセボより効果があるが、RCT は 2 報のみであり、N が少なく不精確性は深刻と考えられるため、弱い推奨とした。 GRADE2B 付加的な考慮事項:			
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				
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	長期間使用における副作用のモニタリング			

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	日本以外の国における RCT study が必要である。
--	------------------------------

CQ2-3 ウェアリングオフ 現象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

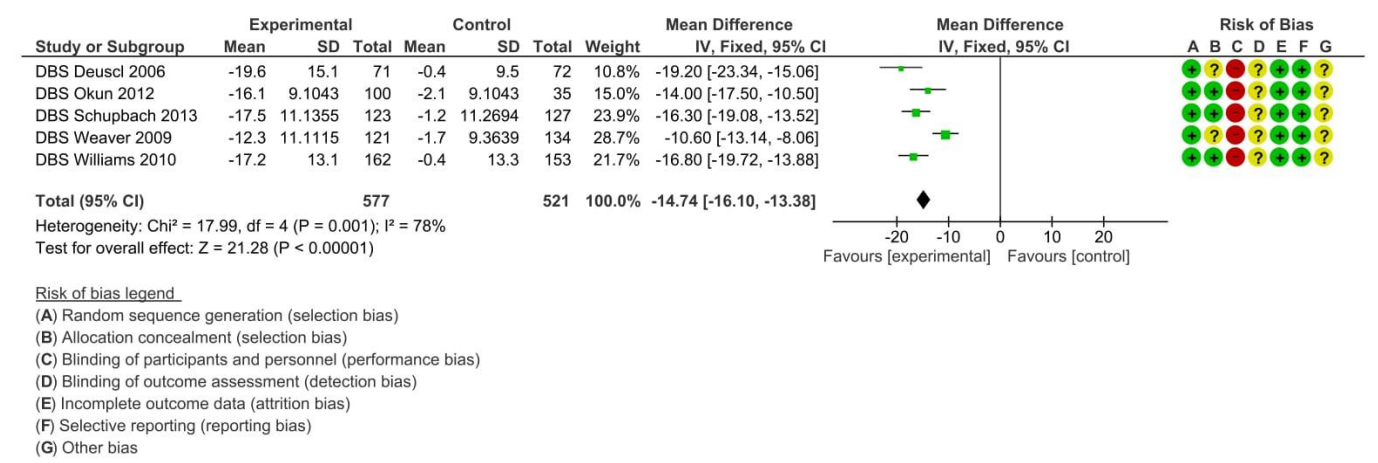


図 1 脳深部刺激：オフ時の UPDRSpart III スコアの改善効果

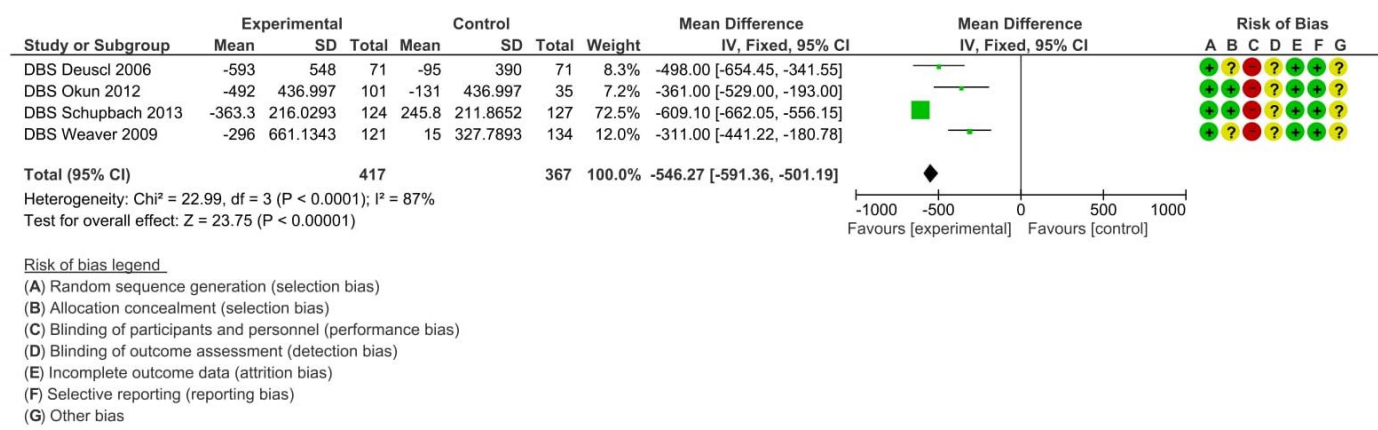


図 2 脳深部刺激：L-ドパ換算用量の減量効果

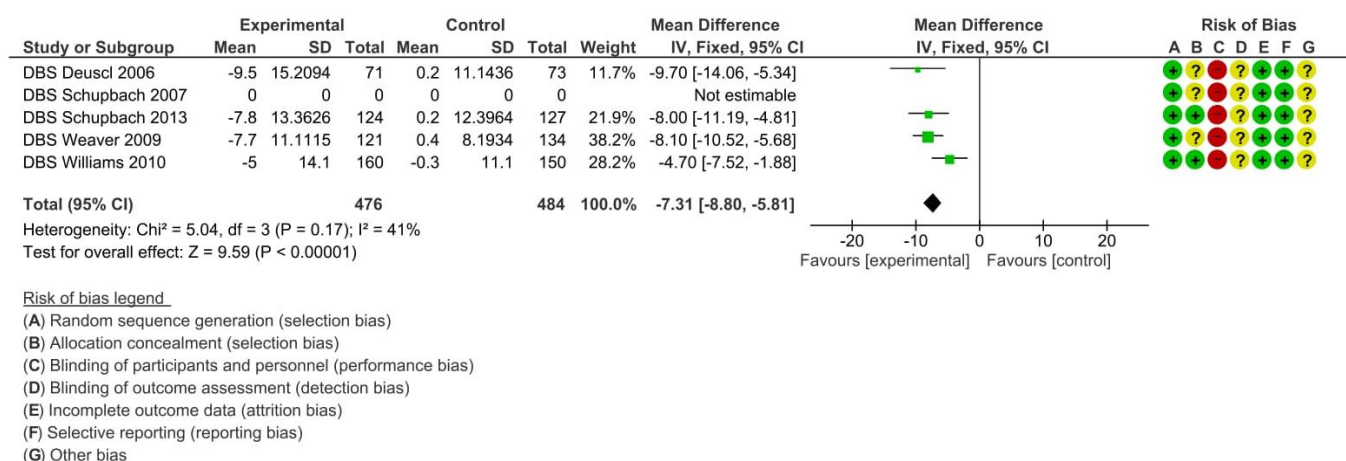


図3 脳深部刺激：生活の質の改善効果

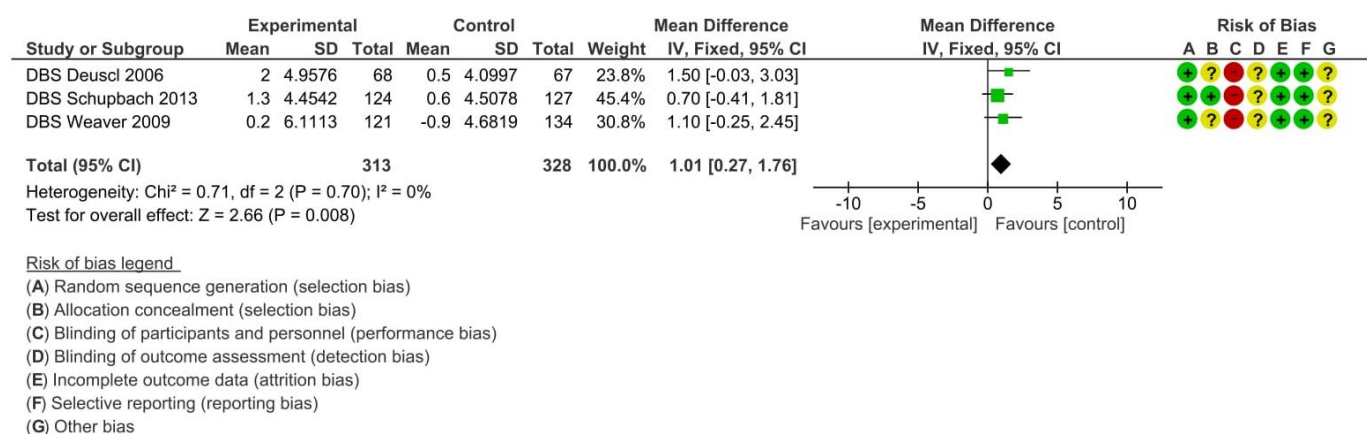


図4 脳深部刺激：認知機能への影響

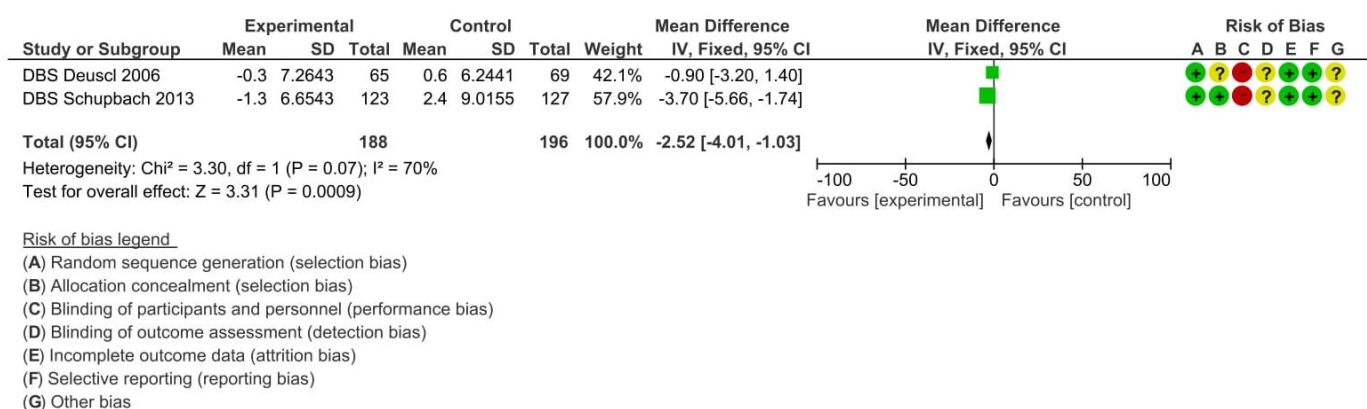
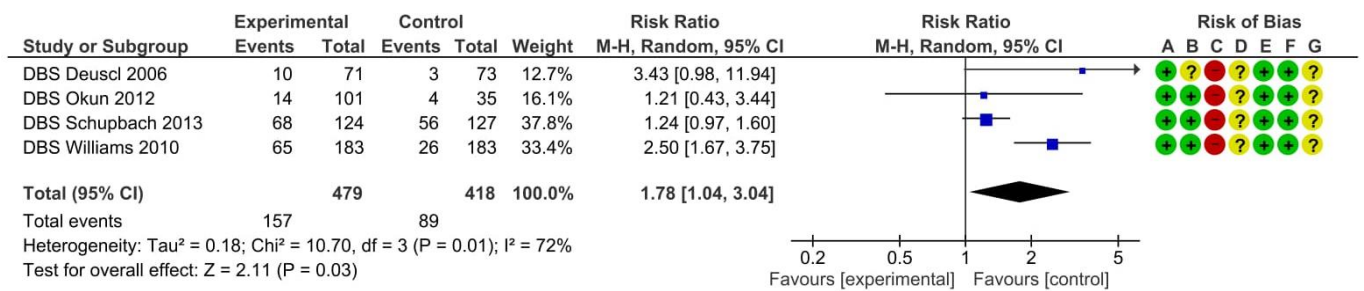


図5 脳深部刺激：うつに関する影響



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6 脳深部刺激：手術に関する合併症

Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ[2-3]: ウェアリングオフ を呈する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

集団: ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入: 脳深部刺激術を行う。

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	●高い ○おそらく高い ○おそらく低い ○低い ○一概には言えない ○わからない	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 DBS は効果があるのかどうかは重要な問題である。	
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される効果はどれくらい大きいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	●大きい ○中程度 ○小さい ○わずか ○一概には言えない ○わからない	要約: ウェアリングオフ のある進行期パーキンソン病患者において 1 オフ時間の短縮効果 2 オフ時の運動症状の改善効果 3 L-ドパ換算用量の減量効果 4 生活の質の改善効果 5 認知機能への影響 6 うつ症状への影響 7 手術そのものによる合併症 について 検討した。	
望ましくない効果(不利益) UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望ましくない効果(不利益)はどれくらい小さいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	○わずか ○小さい ○中程度 ○大きい ●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?	○高 ●中 ○低 ○非常に低 ○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?	○不確実性や多様性はない ●たぶん不確実性や多様性はない ○たぶん不確実性や多様性がある ○不確実性や多様性がある ○わからない		
利益と不利益のバランス BALANCE OF EFFECTS	効果と不利益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?	○介入のほうが優れる ●たぶん介入のほうが優れる ○介入と対照が拮抗している ○たぶん対照の方が優れる ○対照のほうが優れる		

CQ[2-3]: ウェアリングオフ を呈する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

集団: ウェアリングオフ 現象を呈する進行期パーキンソン病患者

介入: 脳深部刺激術を行う。

基準 CRITERIA	判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
	☐ 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? ☐ 一概には言えない ☐ わからない	☒ 受け入れられる ☐ たぶん受け入れられる ☐ たぶん受け入れられない ☐ 受け入れられない	
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? ☐ 一概には言えない ☐ わからない	☒ 可能 ☐ たぶん可能 ☐ たぶん困難 ☐ 困難	

推奨の結論テーブル

CQ[2-3]：ウェアリングオフ を呈する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

推奨のタイプ Type of recommendation	実施しないことを推奨する (強い推奨) We recommend against offering this option	実施しないことを提案する (弱い推奨) We suggest not offering this option	実施することを提案する (弱い推奨) We suggest offering this option	実施することを推奨する(強い推奨) We recommend offering this option
判定欄	○	○	●	○
推奨文草案 Recommendation	推奨文:ウェアリングオフ 現象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ことを提案する(GRADE2C) 付帯事項: (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): 患者(P):パーキンソン病 介入(I): 脳深部刺激療法 対照(C): 最善の薬物療法を行った群 アウトカム(O): 1:オフ時間の短縮効果 2:オフ時の運動症状の改善効果 3:L-ドパ換算用量の減量効果 4:生活の質の改善効果 5:認知機能への影響 6:うつ症状への影響 7:手術そのものによる合併症 エビデンスの要約: RCTでは多くは視床下核刺激の報告であり、Weaverらの報告には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。アウトカム1については1論文のみの報告であった。アウトカム2については MD -14.74 (95%CI-16.10~-13.38) と DBS 群で有意に改善した。アウトカム3に関しては WMD -546.27 (95%CI-591.36~-501.19) と DBS 群で有意に減量できた。アウトカム4に関しては WMD -7.31 (95%CI -8.80~-5.81) と DBS 群で有意に改善していた。アウトカム5に関しては WMD 1.01 (95%CI 0.27~ 1.76) DBS 群で有意に悪化していた。アウトカム6に関しては WMD -2.52 (95%CI -4.01~-1.03) と DBS 群で有意に改善していた。アウトカム7に関しては介入群のみに生じるため、コントロール群との比較は不可能。 エビデンスの質: いずれのアウトカムもバイアスのリスクは問題ないが、2、3、6に関しては非一貫性が高くさらに3、6は不精確性も深刻であり、全体的なエビデンスの質は「低」とした。 利益と不利益, 負担, コストの判定: 運動合併症に対する脳深部刺激療法(特に視床下核刺激)は、オフ時の運動症状の改善効果および L-ドパ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、術後せん妄などがあげられ、報告により1~10%とばらつきが多い。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(高額医療費制度、指定難病医療助成制度)により個人負担はほとんどないが、資源を考慮すると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、そのコストは長期的には手術を行った方が効果的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。 推奨: パネル会議での話し合いで、最善の薬物療法より、脳深部刺激療法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のが支持された。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。そのため弱い推奨とした。 付加的な考慮事項:			

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	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。 いくつかの study でも指摘されている通り、DBS を行う上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。
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	運動合併症の程度、認知機能の評価、精神機能の評価 およびこれらの術後のフォローが必要となる、
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	本邦におけるコストを重視した RCT が必要。