

薬理作用であるが、抗てんかん作用はT型カルシウム (Ca) チャネルの遮断、グルタミン酸放出抑制、GABA<sub>A</sub> 受容体修飾作用、炭酸脱水酵素阻害などによる。抗パーキンソン作用についての機序は十分解明されていない。複数の機序が考えられており、ドパミンニューロンに対してはMAOB阻害、ドパミン神経活動活性化などによるドパミン放出の亢進が報告されている。シナプス後膜側の細胞に対しては、 $\delta 1$  受容体や代謝型グルタミン酸受容体 metabotropic glutamate receptor (mGluR) を介する修飾作用が報告されている。T型Caチャネル遮断効果が振戦改善に参与している可能性がある。神経保護効果の可能性も指摘されている。

薬物代謝であるが、主として肝臓で代謝される。半減期 ( $T_{1/2}$ ) は94時間、最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は4.0時間である。

## 2008年10月以後のエビデンス

二重盲検試験の結果が新たに2報報告されている<sup>1,2)</sup>。パーキンソン病の運動症状改善効果の他、振戦に焦点を当てたオープン試験の報告もある。

## ガイドライン作成委員会の結論

### 1. 有効性

有効（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

L-ドパ併用下でパーキンソン病の運動障害を有意に改善する。25~50 mg/日で運動症状改善に有効と報告され、50 mg ではオフ時間の短縮が期待できる。本態性振戦やL-ドパ非反応性の振戦への有効性も期待される<sup>3)</sup>。

### 2. 安全性

安全（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

副作用として眠気、ジスキネジア、食欲不振、睡眠障害、便秘などがある。しばしばアレルギーによる皮疹を生じ、まれには皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症 toxic epidermal necrolysis (TEN) を生じるので注意が必要である。また、腎・尿路結石にも注意が必要である。パーキンソンニズムを改善する25~50 mg ではジスキネジア<sup>4)</sup>、幻覚、妄想、衝動制御障害などを悪化させずに運動障害を改善することが期待されている<sup>5)</sup>。

### 3. 臨床への応用

運動症状の改善を目指し、それまでの薬物に追加する形で使用する。運動症状全般の改善に加え、オフ時間の短縮が期待できる。運動症状を改善させるが、ジスキネジアや精神症状は悪化させがたい可能性がある。一般の運動症状改善効果とは別に、振戦改善効果が期待できる。

### 4. 今後検討されるべき事項

治療効果に関する二重盲検試験結果が、本邦の報告のみである。他地域からの報告が待たれる。薬理的には抗パーキンソン病作用機序のさらなる解明、神経保護効果<sup>6,7)</sup> については臨

床的検証が期待される。

## ■文献

- 1) 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.
- 2) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al : Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci.* 2016 ; 4 : 10-15.
- 3) Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update : treatment of essential tremor : report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011 ; 77(19) : 1752-1755.
- 4) 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.
- 5) Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Anciones B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010 ; 257(10) : 1682-1685.
- 6) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, et al. Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. *Ann Neurol.* 2010 ; 67(2) : 239-249.
- 7) Sano H, Murata M, Nambu A. Zonisamide reduces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse genetic model of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2015 ; 134(2) : 371-381.