

ゾニサミド

ゾニサミドはわが国で開発された抗てんかん薬で、偶発的にパーキンソン病の症状改善効果があることが見いだされた。ゾニサミドは、ナトリウム、カルシウムチャネル阻害作用のほか、チロシン水酸化酵素発現・活性上昇による線条体のドパミン量増加、ドパミン放出増加、中等度の MAOB 阻害作用などの多彩な作用をもち、これらが抗パーキンソン作用に関連すると考えられている。

2001 年以降のエビデンスとしてエビデンスレベル II¹⁾とエビデンスレベル IV²⁾の論文の 2 件の研究がある。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

有効。

2001 年に報告されたオープン試験では、ゾニサミド 50~200 mg/日で wearing off の off 時間を短縮する可能性が示された²⁾。その後 2007 年に報告された試験では、進行期パーキンソン病患者 347 例を、プラセボ、ゾニサミド 25 mg, 50 mg, 100 mg の 4 群に無作為に割り付けし、12 週後の UPDRS-III をみており、プラセボで 2.0 ± 0.8 ポイントの改善に対して、ゾニサミド 25 mg, 50 mg, 100 mg ではそれぞれ、 6.3 ± 0.8 ポイント、 5.8 ± 0.8 ポイント、 4.6 ± 0.8 ポイント改善しており、25 mg と 50 mg で有意な改善が認められた ($p=0.001$, $p=0.003$)。スコアが 30% 以上改善したものの割合は、プラセボで 22.0% であったのに対し、25 mg, 50 mg, 100 mg では 35.1%, 38.8%, 31.7% であった。一方、この試験では、off 時間の短縮についても有効性が示されており、プラセボで 0.20 時間の短縮が、ゾニサミド 25 mg, 50 mg, 100 mg で、それぞれ、0.22 時間、1.30 時間、1.63 時間の短縮がみられており、50 mg と 100 mg で統計的に有意であった ($p=0.014$, $p=0.013$)。これらのデータから、ゾニサミドは 25~50 mg でパーキンソン病の運動症状を改善し、50~100 mg で off 時間を短縮すると考えられる。12 週間後にみたジスキネジアの頻度はいずれの群でも増えておらず、ジスキネジアを悪化させなかった¹⁾。

B. 安全性

安全。

25 mg では問題となる副作用はないが、50 mg 以上では日中過眠が 15% 以上に認められている (プラセボ群 4.8%)。

C. 臨床への応用

L-ドパにて治療中の患者において、ゾニサミドは25~50 mgで運動症状を改善し、50~100 mgでoff時間を短縮する。UPDRS-Ⅲの改善については、効果は緩やかであり、30%以上の改善を呈するものが40%以下であることを考えると、臨床的有効性は、むしろoff時間の短縮にある。単独での治療成績は示されておらず、すでにL-ドパやドパミンアゴニストで治療を受けており、さらに運動症状を改善させたい場合、あるいはoff時間を短縮させたい場合に用いる。

D. 今後検討されるべき事項

これまでのところ少数例のオープン試験が1件、多数例の二重盲検無作為プラセボコントロール試験が1件のみであり、今後さらに、エビデンスを集積することが必要である。特に、ゾニサミド単独でパーキンソン病の運動症状を改善できるか、あるいはL-ドパ導入の時期を遅らせることができるかなどを明らかにする必要がある。

文献

- 1) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I; Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007; 68(1): 45-50.
- 2) Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res*. 2001; 41(4): 397-399.