原著

開頭術後てんかん発作に対する zonisamide の臨床効果

—二重盲検群間比較試験法による検討—

中村紀夫 石島武一* 真柳佳昭**
間中信也***

A Randomized Controlled Trial of Zonisamide in Postoperative Epilepsy: A Report of the Cooperative Group Study

by

Norio Nakamura, M.D., Buich Ishijima, M.D.*, Yoshiaki Mayanagi, M.D.** and
Shinya Manaka, M.D.***

from

Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine, *Fuchu Ryoiku Center,

Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Police Hospital, and *Manaka Hospital

Zonisamide is a new type antiepileptics developed by Dainippon Pharmaceutical Company, and has unique pharmacological action such as brain protector, free radical scavenging action and inhibitor of epileptogenesis in experimental model. November, 1990, to September, 1992, 41 Japanese neurosurgical centers in Cooperative Study Group participated in a prospective randomized double-blind controlled trial of zonisamide (ZNS) vs. phenobarbital (PB) to test whether treatment with this agent prevents epilepsy.

High risk patients for epilepsy who were craniotomized for their brain tumors, cerebrovascular diseases and head injuries entered into this study. Medication was started with 2 tab./day of either ZNS (100mg/tab.) or PB (40mg/tab.), until 1 month after craniotomy. The controller committee allocated ZNS or PB to each patient randomly. The dose was adjusted to therapeutic serum concentration from 10 to 30 μ g/ml trough blood concentration monitoring. The data of serum concentration was informed blindly to doctor-in-charge from the controller committee. Medication was continued up to 1 year, thereafter the patients was followed-up till 3 years after surgery, including 6 months tapering period.

Among registered 278 cases, 255 cases were analyzed excluding 23 unsuitable cases. The 129 assigned to the ZNS-treated group and the 126 patients to the PB-treated group were balanced with regard to demographic data such as age, sex, surgical interventions and so on. The frequency of epilepsy during medication period was similar between two groups (5.4 % of ZNS-treated group vs. 6.3 % of PB-treated group, not statistically significant). The frequency of epilepsy during follow-up period in ZNS-treated group was lower than that of PB-treated group (7.1 % of ZNS-treated group vs. 12.1 % of PB-treated group, not statistically significant). Six cases (5.6 %) out of 107 PB-treated patients developed partial seizure, whereas no patients among 112 ZNS-treated patients experienced partial seizure (Fisher's test: $p=0.013$). Regarding brain tumor, the seizure of the patients with meningioma in ZNS-treated group was less than that of in PB-treated group (2.5 % of 40 ZNS-treated patients vs. 16.2 % of 37 PB-treated cases, not statistically significant). Concerning side effects, statistical significant difference between both groups was not observed.

Both PB and ZNS suppressed postoperative seizure, therefore significant difference in the frequency of epilepsy during medication period was not observed. ZNS inhibits formation of postoperative epileptogenesis as shown in experimental models whereas PB does not, consequently a reduction in frequency of epilepsy on ZNS-

東京慈恵会医科大学脳神経外科〔連絡先: 間中信也, 〒250-0012 小田原市本町 4-1-26 温知会 間中病院〕

Address reprint requests to: Shinya Manaka, M.D., Manaka Hospital, 4-1-26 Hon-cho, Odawara-shi, Kanagawa 250-0012, Japan

*東京都立府中療育センター **東京警察病院脳神経外科 ***温知会間中病院

treated group was observed during follow-up period. These data suggests that ZNS has true prophylactic effect for postoperative epilepsy, therefore routine prophylaxis with ZNS would seem to be indicated, particularly in high-risk patients.

(Received January 6, 1999; accepted February 25, 1999)

Key words : double-blind-controlled-trial, zonisamide, phenobarbital postoperative-epilepsy, epileptogenesis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 8: 647-656, 1999

はじめに

脳神経外科の領域においては、開頭手術後にしばしばてんかん発作が合併する。術後発作の頻度は、Shawら³⁰⁾によると脳動静脈奇形 50%，脳内出血 20%，脳動脈瘤 7.5～38%，髄膜腫 36%，グリオーマ摘出手術 20%，脳膿瘍 92%などである。術後のてんかん発作に対する抗てんかん薬の予防的投薬の効果に関しては、有効とする研究と効果を認めないものとが混在していて一定の見解がない¹⁾⁵⁾²⁴⁾³⁶⁾。これらの研究の多くはphenytoin (PHT)あるいはphenobarbital (PB)を試験薬としており、zonisamide (ZNS)の効果については新潟大学グループの封筒法による比較試験があるのみである⁴⁰⁾。

ZNSは、大日本製薬(株)で開発されたbenzisoxazole系の抗てんかん薬であり、1989年に部分発作および全般発作の適応が承認され、以来てんかん患者に広く使用されている。このZNSは各種動物のてんかんモデルにおいて、痙攣伝播過程の遮断作用、てんかん原性焦点活性の抑制効果、キンドリング現象の抑制効果、カニン酸誘発てんかん抑制効果、free radical scavenging作用、あるいは脳保護作用を有することが明らかにされている^{7)10)13)15)17)21)32)～34)}。また、細胞免疫性を損なわないことも確かめられている¹⁴⁾。これらの作用ないし効果は脳神経外科術後の患者に好都合であり、術後のてんかんに対しても従来の抗てんかん薬と異なる効果が期待される。そこでZNSがPBと比較して術後てんかんの抑制に有用性を示すか否かを、二重盲検群間比較臨床試験によって検討したので報告する。

試験方法

① 試験の実施方法

本試験はTable 1に示す全国の脳神経外科41施設の参加の基に、約2年間にわたり投薬のエントリーがなされた。試験対象は脳腫瘍、脳血管障害または頭部外傷で開頭手術を受け、術後てんかんが出現する可能性のある

患者とした。試験方法は二重盲検群間比較とし、実施に先立ち患者または保護者に試験の目的・方法について説明を行い、試験への参加の同意を得て実施した。

② 使用薬剤と投薬方法

ZNS 100 mgを含有する白色のフィルム錠を被験薬とし、PB 40 mgを含有する白色のフィルム錠を対照薬とした（以下、試験薬あるいは両剤とする）。試験薬の外観および包装はコントローラー（栗原雅直 大蔵省診療所、佐藤倚男 済生会鴻巣病院）が識別不能と認めたものを使用した。さらに試験薬の規格は第三者機関（星薬科大学・製剤学 永井恒司教授）よりチェックされ、適正であると判定されている。試験薬は1組4例としてZNSとPBを2例ずつになるようコントローラーが無作為に割り付けた。

試験薬の投薬は手術の1週間以上前から開始することを原則とし、手術前後の服薬が不可能な期間はPHTの非経口投与で代替することを許した。試験薬投薬の再開は、遅くとも手術後1カ月目までに行なった。

用法・用量は、Fig. 1に示す試験スケジュールに基づいて行われた。投薬開始後第1週目は1日あたり試験薬を2錠（ZNS 200 mg、またはPB 80 mg）投薬し、第2～4週目は1日3錠（ZNS 300 mg、またはPB 120 mg）に増量し、それ以降は血中濃度測定結果と副作用を見ながら用量を増減した。1日最高用量は4錠（ZNS 400 mg、またはPB 160 mg）までとした。

投薬期間は手術後1年間であり、その後6カ月間の漸減期間（3カ月ごとに2錠/日、1錠/日と減量）を設けて非投薬期に入り、漸減期間と非投薬期を含めて2年間を追跡観察期間とした。試験期間は手術後から3年間とした。この期間は他の抗てんかん薬を併用しないこととしたが、痙攣発作出現後の抗てんかん薬の併用については特に制限しなかった。

③ 血中濃度のモニター方法とデータの収集方法

対象患者は試験組入れごとにセンター（コントローラー-委員会）に連絡し登録された。術後投薬開始2～3週

Table 1 実施施設および参加医師

実施施設	参加医師 (実施当時)
旭川医科大学 脳神経外科	米増祐吉, 田中達也, 藤田 力, 相沢 希, 大神正一郎
北海道大学 脳神経外科	阿部 弘, 会田敏光, 澤村 豊, 多田光宏, 徳田耕一
秋田大学 脳神経外科	古和田正悦, 小島壽志
東北大学 脳神経外科	吉本高志, 鈴木倫保, 小川 彰, 嘉山孝正, 川岸 潤, 隈部俊宏, 加藤喜弘, 小川欣一, 大庭正敏, 増山祥二
東京大学 脳神経外科	桐野高明, 佐々木富男, 森本 正, 藤巻高光, 成田善孝
東京都立墨東病院 脳神経外科	土田富徳, 竹村信彦
東京厚生年金病院 脳神経外科	吉益倫夫, 谷島健生, 豊田富勝
日本医科大学 脳神経外科	中澤省三, 池田幸穂, 星野 茂, 饒波正博, 小南修史, 小林士郎, 山下陽一, 安久津靖彦, 小井戸隆, 清水澄江
日本大学 脳神経外科	坪川孝志, 平山晃康, 宮崎修平
帝京大学市原病院 脳神経外科	間中信也, 長島 正, 小出貢二
聖マリアンナ医科大学 第二外科	関野宏明, 田口芳雄
東邦大学大森病院 脳神経外科	寺尾栄夫, 柴田家門, 西川秀人, 坂田義人, 周郷延雄, 根本暁央, 御任明利, 後藤昌三, 大塚隆嗣
東京慈恵会医科大学 脳神経外科	中村紀夫, 阿部俊昭, 村上成之
同 青戸病院 脳神経外科	安江正治, 尾上尚志
同 第三病院 脳神経外科	坂井春男, 赤地光司, 北島具秀
同 柏病院 脳神経外科	橋本卓雄, 小山 勉
大森赤十字病院 脳神経外科	真田祥一, 八塚 如
関東通信病院 脳神経外科	益澤秀明, 佐藤仁一, 金沢 至, 神谷 博
自衛隊中央病院 脳神経外科	橋爪敬三, 松野 彰, 鈴木一成, 菅谷 睦, 都築伸介
JR 東京総合病院 脳神経外科	滝澤利明, 米満 勤
都立神経病院 脳神経外科	石島武一
東京専売病院 脳神経外科	神田龍一, 田中英明
東京警察病院 脳神経外科	真柳佳昭, 渡辺英寿, 吉本智信, 長堀幸弘, 脇谷健司
東京都立豊島病院 脳神経外科	淵之上徳郎, 源河 茂, 日比哲夫, 椿 真一
国立国際医療センター 脳神経外科	近藤達也, 山川健太, 牧内恒正, 三井石根
名古屋大学 脳神経外科	口脇博治, 稲尾意秀, 若林俊彦
豊橋市民病院 脳神経外科	岡村和彦, 渡辺正男
半田市立半田病院 脳神経外科	六鹿直視, 中根藤七
京都大学 脳神経外科	菊池晴彦, 永田 泉, 宝子丸稔, 西村陽一, 朝日 稔
北野病院 脳神経外科	近藤明恵, 大塚真一, 長谷川浩一, 石井完治, 小畑仁司, 菊池泰裕, 松浦伸樹
大阪赤十字病院 脳神経外科	岡本新一郎, 近藤惣一郎, 金森幸秀
神戸市立中央市民病院 脳神経外科	山本豊城, 伴 貞彦, 本崎孝彦, 吉田真三, 新宮 正, 松本茂男
大阪大学 脳神経外科	早川 徹, 清水恵司, 山下俊英, 大西丘倫, 山中一功, 種子田護, 大津谷耕一, 有田憲生
奈良県立医科大学 脳神経外科	榊 寿右, 森本哲也, 角田 茂, 星田 徹, 江口隆彦, 石田泰史, 川田和弘, 西谷昌也, 竹嶋俊一, 藤岡政行
岡山大学 脳神経外科	大本堯史, 浅利正二, 薮野信美, 伊達 勲
鳥取大学 脳神経外科	堀 智勝, 近藤慎二, 沼田秀治, 黒崎雅道, 田辺路晴, 竹信敦充, 紙谷秀規, 田淵貞治, 小早徳正, 宮田 元
徳島大学 脳神経外科	松本圭蔵, 曾我哲郎, 上田博弓, 七条文雄
九州大学 脳神経外科	福井仁士, 竹下岩男, 西尾俊嗣, 森岡隆人, 西村博行
長崎大学 脳神経外科	柴田尚武, 安永暁生, 山下弘己, 柴山 了, 市倉明男, 藤田英志
鹿児島大学 脳神経外科	朝倉哲彦, 中村克己, 春園明宏, 大坪俊昭, 川原 隆, 八代一孝
琉球大学 脳神経外科	六川二郎, 中田宗朝, 仲宗根進, 金城利彦, 外間晶子, 石川泰成, 百次 仁, 奥山久仁男, 宮里 洋, 宮城航一, 堀川恭偉, 寺田幸平, 豊見山直樹, 古閑比佐志

後に採血し、第三者機関（SRL 株）で血中濃度を測定し、その測定結果は第三者機関からセンターに報告された。センターから各施設へは薬剤名を秘匿して測定値のみを連絡した。同様に6カ月目と漸減開始時点の12カ月目に血中濃度を測定した。

発作の発現状況は、通院中の患者については定期来院

時の問診で、通院していない患者については術後症状調査アンケートを郵送あるいは電話によって把握した。痙攣の発現状況、副作用などの患者情報は、実施施設からセンターへ定期的（術後1年目までは3カ月ごとに、それ以降は6カ月ごと）に調査表にて郵送報告した。

Fig. 1 Study schedule

ZNS : zonisamide, PB : phenobarbital

Fig. 2 Number of the patients enrolled in study

④ 痙攣発作出現症例・問題症例の取り扱い

試験期間中の登録症例の確認と、開票前の問題症例の取り扱いは、本論文著者に示す代表世話人、幹事およびコントローラーが行った。痙攣発作出現症例の集計上の取扱いは、開票前に以下のように定めた。

①投薬開始1カ月目までの痙攣発作は、手術の影響が大で、真のてんかんとは異なること、試験薬の血中濃度が定常状態に達していない可能性があることから、それ以降の発作とは分けて集計する。

②投薬開始1カ月以降の痙攣発作をもって、“てんかん発作出現例”とする。てんかん出現以降の治療は担当医の裁量に委ね、術後3年間の経過を可能なかぎり追跡する。

③痙攣発作が出現した場合には、その時の服薬状況を調査し、ノンコンプライアンスと考えられた場合には、規則正しく服薬するよう指導して試験を継続する。

④指示どおりの服薬をしないもの、および増量しても血中濃度が極端に低値の症例の集計は別に取扱う。

試験結果

① 収集症例

参加施設からの登録症例は278例であった。そのうち23例（ZNS群12例、PB群11例）は対象として不適格と判断され、除外された（Fig. 2）。これらを除く255例（ZNS群129例、PB群126例）を解析対象として、術後3年目までのてんかん発作出現の有無を追跡調査した。3年間にわたり追跡調査ができた症例は219例（ZNS群112例、PB群107例）であり、追跡不能の症例は36例（ZNS群17例、PB群19例）であった。

② 患者背景

解析対象255例の患者背景をTable 2に示す。性、年齢、疾患、手術内容、手術侵襲度、術前てんかん発作の

Table 2 Patient characteristics

		ZNS	PB	Total (%)	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of cases		129	126	255	—
Sex	Male	66 (51.2)	61 (48.4)	127 (49.8)	NS
	Female	63 (48.8)	65 (51.6)	128 (50.2)	
Age	~64 years	101 (78.3)	99 (78.6)	200 (78.4)	NS
	65~	28 (21.7)	27 (21.4)	55 (21.6)	
Diagnosis	Cerebrovascular diseases	47 (36.4)	49 (38.9)	96 (37.6)	NS
	Aneurysms	31 (66.0)	34 (69.4)	65 (67.7)	
	Hemorrhage	5 (10.6)	3 (6.1)	8 (8.3)	
	Infarction	1 (2.1)	2 (4.1)	3 (3.1)	
	Others	10 (21.3)	10 (20.4)	20 (20.8)	NS
	Brain tumor	70 (54.3)	71 (56.3)	141 (55.3)	
	Meningioma	43 (61.4)	39 (54.9)	82 (58.2)	
	Glioma	5 (7.1)	3 (4.2)	8 (5.7)	
	Others	22 (31.4)	29 (40.8)	51 (36.2)	
	Benign	62 (88.6)	56 (78.9)	118 (83.7)	NS
	Malignant	8 (11.4)	15 (21.1)	23 (16.3)	
	Head injury	12 (9.3)	6 (4.8)	18 (7.1)	NS
	Traumatic hematoma	6 (50.0)	1 (16.7)	7 (38.9)	
	Depressed skull fracture	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	
	Cerebral contusion others	5 (41.7)	5 (83.3)	10 (55.6)	
Operation	Hematoma removal	12 (9.3)	2 (1.6)	14 (5.5)	NS
	Removal of tumor	68 (52.7)	64 (50.8)	132 (51.8)	
	Clipping	26 (20.2)	30 (23.8)	56 (22.0)	
	Cranioplasty	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	
	Irrigation of hematoma	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	
	Biopsy	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)	
	Others*	20 (15.5)	26 (20.6)	46 (18.0)	
Operative invasion	Mild	36 (27.9)	46 (36.5)	82 (32.2)	NS
	Moderate	68 (52.7)	66 (52.4)	134 (52.5)	
	Severe	25 (19.4)	14 (11.1)	39 (15.3)	
Preoperative seizure	Seizure free	111 (86.0)	108 (85.7)	219 (85.9)	NS
	Seizures	18 (14.0)	18 (14.3)	36 (14.1)	
	Simple partial	4 (22.2)	9 (50.2)	13 (36.1)	
	Complex partial	4 (22.2)	3 (16.7)	7 (19.4)	
	Secondarily generalized	8 (44.4)	5 (27.8)	13 (36.1)	
	Others	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (8.3)	

ZNS: zonisamide PB: phenobarbital *including polyoperation

有無，術前の発作型などの背景因子において，両剤群間に有意な偏りは認められなかった。したがって，両剤群間は比較し得る集団と判断された。

③ 発作の出現

1. 投薬開始後1カ月以内の痙攣発作の出現

1カ月以内の痙攣発作出現例は，ZNS群6例（4.7%），PB群3例（2.4%）であり，両剤群間に有意差はなかった。

2. 投薬期間中のてんかん発作出現

投薬開始後1カ月以降，1年目までのてんかん発作出

現例数は，ZNS群129例中7例（5.4%），PB群126例中8例（6.3%）であり，両剤群間に有意差はなかった。発作型をみると，部分発作（単純および複雑）はZNS群129例中5例（3.9%），PB群126例中3例（2.4%），また二次性全般化およびその他の発作はZNS群2例（1.6%），PB群5例（4.0%）にみられ，いずれも両剤群間に有意差はなかった（Table 3）。

3. 追跡観察期間中のてんかん発作出現

追跡観察期間中のてんかん発作出現例数はTable 4に示すごとくZNS群112例中8例（7.1%），PB群107例中13例（12.1%）であり，ZNS群の発作出現率は

Table 3 Type of epileptic seizures in the treatment period

	ZNS	PB	Total
No. of cases	129(100.0)	126(100.0)	255(100.0)
Seizures	7(5.4)	8(6.3)	15(5.9)
Partial seizures	5(3.9)	3(2.4)	8(3.1)
simple partial	3	3	6
complex partial	2	0	2
secondarily generalized	2(1.6)	5(4.0)	7(2.7)
others	2	1	3
Seizure free	0	4	4
Seizure free	122(94.6)	118(93.7)	240(94.1)

ZNS: zonisamide PB: phenobarbital

Table 4 Type of epileptic seizures in the follow-up period

	ZNS	PB	Total
No. of cases	112(100.0)	107(100.0)	219(100.0)
Seizures	8(7.1)	13(12.1)	21(9.6)
Partial seizures	0(0.0)	6(5.6)	6(2.7)
simple partial	0	5	5
complex partial	0	1	1
secondarily generalized	8(7.1)	7(6.5)	15(6.8)
others	7	5	12
Seizure free	1	2	3
Seizure free	104(92.9)	94(87.9)	198(90.4)

ZNS: zonisamide PB: phenobarbital Fisher-test: (p=0.013)

PB群の約半数にとどまった (Fisher 直接確率, $p=0.164$). 発作型別にみると, 部分発作 (単純および複雑) は ZNS 群では 112 例中出现症例はなかったのに対して, PB 群では 107 例中 6 例 (5.6%) 中出现し, ZNS 群の部分発作の出現例は PB 群と比較して有意に少なかった (Fisher 直接確率, $p=0.013$). 一方, 二次性全般化およびその他の発作は, ZNS 群では 8 例 (7.1%), PB 群では 7 例 (6.5%) にみられ, 両剤群間に差は認められなかった.

④ 血中濃度とてんかん発作出現率

1. 投薬期間中のてんかん発作と血中濃度

集計対象の 255 例中, 試験期間中に血中濃度が測定された症例は 201 例 (78.8%) であった. なお, てんかん発作出現例は ZNS 群 7 例, PB 群 8 例であり, すべて血中濃度の測定がなされていた. このうち PB 群の 1 例を除いた 14 例の血中濃度は $10\mu\text{g/ml}$ 以上の治療域にあった. PB 群の 1 例は, 2 回の血中濃度測定においていずれも $10\mu\text{g/ml}$ 以下であった.

2. 追跡観察期間中てんかん発作出現例の投薬期間中の血中濃度

追跡観察が可能であった 219 例中, 血中濃度が測定さ

れた症例は 174 例 (79.5%) であった. なお, てんかん発作出現例中 PB 群の 4 例が測定できなかったが, 測定されていたてんかん発作出現症例については ZNS 群の 8 例全例, PB 群の 9 例全例ともに投薬期間中の血中濃度は $10\mu\text{g/ml}$ 以上の治療域にあった.

⑤ てんかん発作出現例の層別解析

1. 投薬期間中の発作出現

対象疾患, 手術内容, 手術侵襲度および術前のてんかん発作の有無別に ZNS 群と PB 群のてんかん発作の出現率を比較したが, いずれも両剤群間に有意差はなかった.

2. 追跡観察期間の発作出現

投薬期間中と同様に, 対象疾患, 手術内容, 手術侵襲度および術前のてんかん発作の有無別に ZNS 群と PB 群のてんかん発作の出現率を比較したが, いずれも両剤群間に有意差はなかった. また, 手術前の意識障害, 神経学的症候別についても層別解析を行ったが, 両剤群間に有意差はなかった. 脳腫瘍の分類別に検討すると, 髄膜腫においては ZNS 群のてんかん発作出現例は 40 例中 1 例 (2.5%) であったのに対し, PB 群のそれは 37 例中 6 例 (16.2%) であり, ZNS 群では PB 群に比べ

ててんかん発作が少ない傾向 (Fisher 直接確率, $p=0.0507$) が認められた。

〔6〕 副作用

全集計症例 255 例中, なんらかの副作用がみられた症例は ZNS 群 39 例 (30.2%), PB 群 30 例 (23.8%) であり, 副作用出現率においては両剤群間に有意差はなかった。副作用の内容をみると, 眠気は ZNS 群に 2 例, PB 群に 7 例と後者に多く, 悪心・嘔吐は ZNS 群に 6 例, PB 群に 2 例と前者に多かったが, いずれの症状項目においても両剤群間に有意差は認められなかった。

考 察

〔1〕 外傷性てんかんおよび術後てんかんの予防的投薬の根拠・有効性と本試験実施の意義

外傷性てんかんは受傷後 1 年まで半数, 2 年までに大半が発症し, 一方, 5 年間を経過すると約半数が寛解する²⁾²³⁾。そこで重症の頭部外傷, 開頭手術後にはてんかんの回避を目的として予防的投薬が行われてきた。予防的投薬についての prospective randomized study の嚆矢は, 第二次世界大戦の戦傷者 100 名を対象とした Hoff & Hoff の研究¹¹⁾である。それによると対照群から 38% のてんかんが発生しているのに対して, PHT 治療群から 4% しか発生しなかったことから, 予防的投薬は有効と結論している。この研究以後, 1980 年ごろまでの研究は概して予防的投薬に肯定的な結論を導き出している²⁹⁾³⁸⁾。ところが 1980 年以降に, 抗てんかん薬の血中濃度をモニターした prospective な二重盲検比較試験が主流となるにつれて, 予防的投薬の効果について否定的な結論が主流を占めるようになった³⁵⁾⁴¹⁾。外傷性てんかんに対する予防的投薬の研究は, ほとんどが PHT をベースとしたものであるが, carbamazepine (CBZ) については Glöezner ら⁸⁾が否定的, PB については Murri ら²²⁾が肯定的, valproate (VPA) については Price²⁷⁾が肯定的な結果を報告している。本邦においては PB について無作為割付比較試験が行われた¹⁹⁾。投薬期間は 2 年間であり, その後 1 年間の漸減期間を含めて足掛け 5 年間追跡された。最終的なてんかん発作出現率はコンプライアンス良好群から 12.3%, 無治療群から 11.1% であり, PB の外傷性てんかんに対する予防的効果はないと結論されている。また, 小林ら¹⁶⁾の報告では慢性期の抗てんかん剤投与の有無にかかわらず, 外傷性てんかんの発生率には差を認めていない。

外傷性てんかんと同様, 開頭術後脳の損傷によりてんかんが発生し得る。術後てんかん発生率は最初の 1 年間で 77%, 2 年間で 92% が発生する⁴⁾。しかし, 術後てんかんは外傷性てんかんよりも複雑な背景を有している。そのため術後に PHT, PB, CBZ を使用した予防的投薬の有効性についてもさまざまな研究がなされているが, 一定の見解は得られていない¹⁾⁵⁾²⁴⁾³⁰⁾³⁶⁾。脳動脈瘤については術後の発作頻度が低いので, 予防的投薬は必要がないといわれている²⁶⁾²⁸⁾。

以上のような歴史的背景を踏まえたうえで, このたび ZNS の術後てんかんに対する予防的投薬の有効性を PB を対照薬とした二重盲検群間比較試験により検討した。PB を対照薬とした理由は, 研究の対象がてんかんの発生の恐れがあるため偽薬を使用するのは倫理上問題があること, 本邦で行われた PB の比較試験¹⁹⁾の結果と対比できること, また, PB は血中濃度が安定しているところからコンプライアンス不良による発作が防ぎやすいこと, 有効血中濃度が ZNS の値と似ているので血中濃度測定値から盲検化が見破られる可能性がないことなどから選択された。今回の試験結果のうち, 特筆されるのは追跡観察期間中の部分発作の出現率は ZNS 群で有意に低く, 部分発作に対する ZNS の抑制効果が明らかになったということである。この事実については次のような理由が考えられる。

①投薬期間中は両剤とも部分発作および二次性全般化に対して抑制効果を発揮したために, 発作出現率は両剤群ともに同程度となった。

②ZNS 群は手術侵襲による epileptogenesis を抑制したために, 追跡観察期間において PB 群に比べて部分発作の発現率が低くなった。なお, 外傷性てんかん対象の比較対照試験では PB の epileptogenesis 抑制効果は否定されている¹⁹⁾。

③追跡観察期間において, 両剤群間の全般化発作の出現率に差がみられなかったのは, 一度形成されてしまったてんかん焦点からの全般化には, 両剤とも影響が及ばなかったためであろう。

以上の結果をまとめると, ZNS は PB に比し明らかに epileptogenesis を抑制している。すなわち, ZNS は術後てんかんに対し真の予防的効果があると推定される。

〔2〕 ZNS が epileptogenesis の抑制に寄与することの実験的根拠

ZNS にはマウスの最大電撃痙攣に対する作用, ネコにおける視覚領皮質電気刺激や皮質凍結, あるいはラッ

トにおけるタングステン酸ゲル皮質適用による実験結果から、痙攣伝播過程を遮断する作用が認められている²¹⁾。また、ネコ皮質の凍結損傷による棘波活動に対してPBやPHTは抑制効果を示さないのにZNSはこれを抑制すること、ラットのタングステン酸ゲル皮質適用による発作間棘波活性を抑制することから、てんかん原性焦点活性の抑制効果も認められている²¹⁾。さらに、皮質、海馬、扁桃核におけるキンドリング現象を抑制することが証明されている¹³⁾。キンドリング現象に有効ということはepileptogenesis抑制に有効ということを示唆している。田中ら³⁴⁾はラット、ネコのカイニン酸誘発てんかんに対してZNSが抑制効果を示すと報告している³³⁾。このことは、ZNSがてんかん焦点から周囲組織および大脳皮質への伝播を抑制する作用があることを示している。Willmoreら³⁷⁾は外傷性てんかんの焦点の形成には鉄イオンによって誘導されるlipid peroxidationが関係することを示し、逆にfree radicalをscavengingすることにより、てんかん焦点の形成が抑制できると主張している。Komatsuら¹⁷⁾はZNSにfree radicalのscavenging作用があることから、外傷性てんかんの治療に有利に働くとしている。これらの研究はZNSが脳損傷に起因するepileptogenesisの形成の抑制に貢献するとする今回の試験結果に対して実験的根拠を与えるものとなる。

③ 脳術後にZNSを使用する利点

術後の早期痙攣の回避、脳保護、epileptogenesisの抑制の観点から、次に示すような理由で抗てんかん薬を積極的に用いた方がよいと思われる。

1. 早期痙攣の回避

術後早期の痙攣は、脳虚血を誘発し、脳浮腫を増強し、脳実質嵌入(herniation)、意識障害・麻痺などを増悪させ、患者の回復を遅延させるなど、患者に多大な不利益をもたらすので回避することが望ましい。DeutschmanとHaines³⁾は、痙攣発作が致命的な結果をもたらすと予想される場合、積極的な抗てんかん薬の使用を勧めている。術直後や早期の痙攣発作に対する抗てんかん薬の効果を調べたLeeら¹⁸⁾、Franceschettiら⁶⁾の研究では有効と結論している。Temkinら³⁵⁾の外傷性てんかんについての二重盲検でも、PHTは最初の1週間は有用性があると結論している。

2. 脳保護作用

抗てんかん薬は細胞内外の陽イオンの移動を抑制し、膜を安定化させ、低酸素脳や虚血脳に対して脳保護作用を示すことが知られている¹²⁾。Fukudaら⁷⁾はZNSが

マウスの低酸素状態における生存時間、断頭におけるgaspig時間を延長させ、間中の脳震盪モデル²⁰⁾における意識障害を短縮させる効果、および海馬領域の細胞脱落を防止しdelayed neuronal deathを抑制する効果を報告している⁷⁾。Hayakawaら¹⁰⁾はラットの低酸素モデルでZNSが脳梗塞の範囲を有意に縮小する作用を認めている。また、ZNSには実験的にカルシウムチャンネルのブロック作用が認められている³²⁾。この作用はfree radical scavenging作用とともに、脳保護の発現にも関与している可能性がある¹⁵⁾。

3. 細胞免疫性への影響とその他の利点

抗てんかん薬を術後に用いる際には細胞免疫性への影響を無視することができない。一般にPBやPHTなどの抗てんかん薬は細胞免疫性を損なうことが報告されている²⁵⁾、ZNSにはこの抑制作用がないとされる¹⁴⁾。その他、ZNSは長半減期であり(T_{1/2}は62.9±1.4時間)、1日1回投与が可能であること、広い発作型スペクトラムをもつこと、投与量と血中レベルが直線的であることから、脳神経外科術後には最適な抗てんかん薬と思われる³¹⁾。ZNSは注射薬がないことから、急性期の使用には制限があるが、坐剤の使用の試みもあり⁹⁾、今後この方面の発展が期待される。

④ 外傷・術後の抗てんかん薬の使用設計

術後あるいは外傷後、どのような症例に抗てんかん薬を用いた方がよいかは一定の見解がない。Deutschmanら³⁾の術後予防的投薬についての総説では、てんかんのリスクが10～15%の場合、抗てんかん薬の投薬を薦めている。ペンフィールド記念懇話会の研究¹⁹⁾では、外傷性てんかんの発生率は外傷の程度と比例しているという。Yablon³⁹⁾の総説であげるリスクファクターは、早期痙攣、脳内出血や硬膜下血腫の出血、長時間の意識障害、局在神経徴候の存在、脳挫傷、脳内異物・骨片などである。開頭手術の場合は、術前からてんかんが存在する症例、早期痙攣発生例、意識障害や麻痺など神経障害が残る症例、脳にかなりの侵襲が加わると予想される場合には、抗てんかん薬の投薬が望ましい。現在市販されている抗てんかん薬は定常状態に達するまでに時間がかかる。ZNSは血中濃度が定常に達するのに14～17日要するので、遅くとも開頭手術が予定される日の1週間前から投与を開始し、術前に有効血中レベルに達しているのを確認することが望ましい。経管投与あるいは経口投与が不可能な間は、PHT、PBの非経口投与製剤で代替してもよい。ZNSの術後の投与量は新潟大学グループの用量検討比較試験⁴⁰⁾の成績によると、1日200mg

以上が適当と思われる。抗てんかん薬の使用期間については、脳に侵襲がなく手術が終わった場合、数カ月以内に投薬を中止してよい。脳に侵襲が及んだ場合、2年間をめどに投薬し、以後漸減する。

結 論

本研究により、ZNSは脳術後てんかんに対してepileptogenesisを抑制し、発作予防効果を発揮する可能性が示された。このこととZNSが脳保護作用を有することから、脳術後には積極的にZNSを用いた方がよいことを考察した。

本試験の実施に当たり世話人として参画いただきました次の先生方に深謝します(所属は当時)。

米増祐吉教授(旭川医科大学脳神経外科)、阿部 弘教授(北海道大学脳神経外科)、古和田正悦教授(秋田大学脳神経外科)、吉本高志教授(東北大学脳神経外科)、高倉公朋教授(東京女子医科大学附属脳神経センター脳神経外科)、桐野高明教授(東京大学脳神経外科)、坪川孝志教授(日本大学医学部研究所脳神経外科)、中澤省三教授(日本医科大学脳神経外科)、関野宏明教授(聖マリアンナ医科大学脳神経外科)、寺尾栄夫教授(東邦大学病院第一脳神経外科)、杉田虔一郎前教授(故人・名古屋大学脳神経外科)、菊池晴彦教授(京都大学脳神経外科)、早川 徹教授(大阪大学脳神経外科)、榊 寿右教授(奈良県立医科大学第二外科)、大本堯史教授(岡山大学脳神経外科)、堀 智勝教授(鳥取大学脳神経外科)、松本圭蔵前教授(徳島大学脳神経外科)、福井仁士教授(九州大学脳神経外科)、柴田尚武教授(長崎大学脳神経外科)、朝倉哲彦教授(鹿児島大学脳神経外科)、六川二郎教授(琉球大学脳神経外科)

また、長期間にわたり本試験のセンターとして症例の登録、血中濃度の連絡、集計、解析にご協力いただいたコントローラー委員会に感謝します。なお、使用薬剤は大日本製薬株式会社より提供されたものである。

文 献

- Boarini DJ, David W, Beck DW, Van Gilder JC: Postoperative prophylactic anticonvulsant therapy in cerebral gliomas. *Neurosurgery* 16: 290-292, 1985.
- Caveness WF, Meirrowsky AR, Rish BL, Mohr JP, Kistler JP, Dillon JD, Weiss GH: The nature of post-traumatic epilepsy. *J Neurosurg* 50: 545-553, 1979.
- Deutschman CS, Haines SJ: Anticonvulsant prophylaxis in neurological surgery. *Neurosurgery* 17: 510-517, 1985.
- Foy PM, Copeland GP, Shaw MDM: The natural history of postoperative seizures. *Acta Neurochir* 57: 15-22, 1981.
- Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, Johnson AL, Shaw MDM: Do prophylactic anticonvulsant drugs after the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 753-757, 1992.
- Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, Londrini S, Panzica F, Pluchino F, Solero CL, Avanzini G: Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir* 103: 47-51, 1990.
- Fukuda A, Komorita Y, Sato S, Kohama A: Cerebral protective effect of zonisamide. *川崎医会誌* 19: 7-14, 1993.
- Glötzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW: Anfallsprophylaxe mit carbamazepin nach schweren schädelhirnverletzungen. *Neurochirurgia* 26: 66-79, 1983.
- 橋本昌典, 横田 晃, 高橋浩二郎, 江藤精二: Zonisamide坐剤の院内調製と臨床使用. *脳外誌* 5: 128-132, 1996.
- Hayakawa T, Higuchi Y, Nigami H, Hattori H: Zonisamide reduces hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats irrespective of its anticonvulsive effect. *Eur J Pharmacol* 257: 131-136, 1994.
- Hoff H, Hoff H: Fortschritte in der Behandlung der Epilepsie. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 114: 105-118, 1947.
- Hoff JT: Cerebral protection. *J Neurosurg* 65: 579-591, 1986.
- Kamei C, Oka M, Masuda Y, Yoshida K, Shimizu M: Effects of 3-sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole (AD-810) and some antiepileptics on the kindled seizures in the neocortex, hippocampus and amygdala in rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 249: 32-44, 1981.
- 北島具秀, 菊池哲郎, 中村紀夫: 抗けいれん剤AD-810E (zonisamide)の細胞性免疫に対する影響. *脳外速報* 3: 419-424, 1993.
- Kito M, Maehara M, Watanabe K: Antiepileptic drugs-calcium current interaction in cultured human neuroblastoma cells. *Seizure* 3: 141-149, 1994.
- 小林正人, 大平貴之, 石原雅行, 塩原隆造, 河瀬 斌, 戸谷重雄: 外傷性てんかんの危険因子と抗てんかん薬の効果に関する臨床的調査. *脳神経* 49: 723-727, 1997.
- Komatsu M, Okamura Y, Hiramatsu M: Free radical scavenging activity of zonisamide and its inhibitory effect on lipid peroxide formation in iron-induced epileptogenic foci of rats. *Neuroscience* 21: 23-29, 1995.
- Lee ST, Lui TN, Chang CN, Cheng WC, Wang DJ, Heimbürger RF, Lin CG: Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early post-craniotomy seizures. *Surg Neurol* 31: 361-364, 1989.
- Manaka S: Cooperative prospective study on post-traumatic epilepsy: Risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jap J Psych Neurol* 46: 311-315, 1992.
- Manaka S, Sano K: Thyrotropin-releasing hormone tartrate (TRH-T) shortens concussion effects following head impact in mice. *Neuroscience Letters* 8: 255-258, 1978.
- Masuda Y, Karasawa T, Shiraishi Y, Hori M, Yoshida K, Shimizu M: 3-sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug: Pharmacological profile. *Arzneimittelforsch* 30: 477-483, 1980.
- Murri L, Arrigo A, Bonuccelli U, Rossi G, Parenti G: Phenobarbital in prophylaxis of posttraumatic seizures. *Ital J Neurol Sci* 13: 755-760, 1992.
- 中村紀夫: 外傷性てんかんの発症と停止. *脳神経* 21: 11-14, 1969.
- North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor

- WB: Phenytoin and postoperative epilepsy. *J Neurosurg* 58: 672-677, 1983.
- 25) 岡本 裕, 清水恵司, 田村和義, 宮尾康慶, 山田正信, 松井 豊, 津田信幸, 最上平太郎: フェニトインの細胞性免疫への影響. *脳神経* 39: 931-936, 1987.
 - 26) O'Laoire SA: Epilepsy following neurosurgical intervention. *Acta Neurochir* 50 (Suppl): 52-54, 1990.
 - 27) Price DJ: The efficiency of sodium valproate as the only anticonvulsant administered to neurosurgical patients. In Parsonage MJ, Caldwell ADS (eds): *The place of sodium valproate in the treatment of epilepsy*. London, Academic Press, 1980, pp. 23-34.
 - 28) Sbeih I, Tamas LB, O'Laoire SA: Epilepsy after operation for aneurysms. *Neurosurgery* 19: 784-788, 1986.
 - 29) Servit Z, Musil F: Prophylactic treatment of post-traumatic epilepsy: Results of a long-term follow-up in Czechoslovakia. *Epilepsia* 22: 315-320, 1981.
 - 30) Shaw MDM, Foy PM: Epilepsy after craniotomy and the place of prophylactic anticonvulsant drugs: Discussion paper. *J R Soc Med* 84: 221-223, 1991.
 - 31) 清水當尚, 宇野 準, 伊藤継孝, 増田義信, 黒川美貴雄: 新規抗てんかん薬ゾニサミドの開発研究. *薬学雑誌* 116: 533-547, 1996.
 - 32) Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, Watanabe Y, Yagi K, Seino M, Miyamoto K: Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex. *Epilepsy Res* 12: 21-27, 1992.
 - 33) Takano K, Tanaka T, Fujita T, Nakai H, Yonemasu Y: Zonisamide: Electrophysiological and metabolic changes in kainic acid-induced limbic seizures in rat. *Epilepsia* 36: 644-648, 1995.
 - 34) 田中達也, 高野勝信, 橋詰清隆, 牧原真治, 吉田克成, 国本雅之, 米増祐吉: Zonisamideの抗てんかん作用についての基礎的研究. *精神神経薬理* 17: 177-183, 1995.
 - 35) Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR: A randomized double-blind study of phenytoin for prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 323: 497-502, 1990.
 - 36) Wang EC, Geyer JR, Berger MS: Incidence of post-operative epilepsy in children following subfrontal craniotomy for tumor. *Pediatr Neurosurg* 21: 165-173, 1994.
 - 37) Willmore LJ, Triggs WJ: Effect of phenytoin and corticosteroids on seizures and lipid peroxidation in experimental posttraumatic epilepsy. *J Neurosurg* 60: 467-472, 1984.
 - 38) Wohls RNW, Wyler AR: Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg* 51: 507-509, 1979.
 - 39) Yablon SA: Posttraumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil* 74: 983-1001, 1993.
 - 40) 山崎英俊, 亀山茂樹, 竹内茂和, 川口 正, 田中隆一, 江塚 勇, 土田 正, 今野公和, 青木廣市, 外山 孚, 川崎昭一, 渡辺達雄, 大杉繁昭, 佐々木 修, 伊東義一: AD-810E (Zonisamide) の術後けいれんに対する抑制効果の用量比較試験. *臨床医薬* 9: 1605-1075, 1993.
 - 41) Young B, Rapp PR, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR: Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late post-traumatic seizures. *J Neurosurg* 58: 236-241, 1983.

要 旨

開頭術後てんかん発作に対する zonisamide の臨床効果
—二重盲検群間比較試験法による検討—

中村 紀夫 石島 武一 真柳 佳昭 間中 信也

zonisamide (ZNS) の開頭術後てんかんに対する抑制効果を, phenobarbital (PB) を対照薬として多施設共同二重盲検群間比較試験により, 3 年間の試験期間 (投薬期間 1 年, 追跡観察期間 2 年) で検討した. 全国 41 施設から 278 症例を収集し, うち 255 例を解析対象とした.

投薬期間中のてんかん発作出現率は ZNS 群 5.4%, PB 群 6.3% であり, 両群間に有意差はなかった. 追跡観察期間中における ZNS 群の発作出現率 7.1% は PB 群の 12.1% に比べて低率であり, 部分発作 (単純および複雑) の出現率は ZNS 群 0% (0/112) であるのに対して, PB 群 5.6% (6/107) と有意差を認めた (Fisher 直接確率, $p=0.013$). 副作用の出現率は ZNS 群と PB 群との間に有意差はなかった.

以上の試験成績と文献的考察により, ZNS にはてんかん焦点形成に対する抑制効果, すなわち真の術後てんかんの予防的効果があるのではないかと考察した. ZNS は epileptogenesis の抑制効果に加えて, 早期痙攣の予防の観点, 脳保護作用を有すること, および細胞免疫性の抑制がないことなどから, 脳神経外科術後の抗てんかん薬として積極的に使用されるべき薬剤と結論した.

—脳外誌 8: 647-656, 1999—