小児の難治てんかんに対する Zonisamide の 治療効果の検討

Efficacy of Zonisamide for Intractable Epilepsy in Childhood

高橋 泉¹⁾ 山本直樹¹⁾ 古根 淳¹⁾ 麻生幸三郎¹⁾
高江洲悦子²⁾ 根来民子¹⁾ 渡辺一功¹⁾ 松本昭子³⁾
竹内達生³⁾ 袴田 享⁴⁾ 早川文男⁴⁾ 前原光夫¹⁾

要旨：小児の難治性てんかん患者に Zonisamide を投与し、その治療効果、有効血中濃度、副作用について検討した。

(1) 39例中19例(48.7%)で、発作改善が認められ、有効と考えられた。

(2) 有効例19例中9例(47.4%)では、改善は一過性で再発が認められ、薬剤耐性の存在が示唆された。

(3) 有効例の平均血中濃度は 16.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(4) 副作用として、自発力低下、記憶力低下が血中濃度と相関して認められたが、可逆性で、重篤なものはない。

てんかん研究 1987 ; 5 : 100-105

Key Words: Zonisamide, epilepsy, serum concentration, tolerance, side effect.

はじめに

Zonisamide (1,2-benzisoxazole-3-methane sulfonamide, AD 810, CI-912) は、わが国で開発された新しい抗てんかん薬で、benzisoxazole を基本骨格とし、従来の抗てんかん薬とは化学構造をやや異にしている。その抗痙攣作用は PHT に類似し、動物実験では皮質性発作発射の抑制に広く有効性が認められている^{2,4,5,7)}。成人では、部分てんかんでその有効性が報告されている^{4,5,9)}。今回、われわれはこの Zonisamide を小児の難治性

てんかん患者に投与する機会を得たので、その治療効果、有効血中濃度と安全性について検討し報告する。

I. 患者と方法

対象は、名古屋大学医学部附属病院およびその関連病院小児科外来に通院中のてんかん患者41例(男21例、女20例)である。平均年齢は10.0歳(2~18歳)である。てんかん類型は国際てんかん分類に従い、部分てんかん30例(側頭葉てんかん9例、非側頭葉てんかん21例)と、全般てんか

1) 名古屋大学医学部小児科学教室
〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65

2) 現：琉球大学医学部小児科, 3) 愛知県コロー中央病院小児神経科, 4) 安城更生病院小児科
Izumi Takahashi, Naoki Yamamoto, Sunao Furune, Kousaburo Aso, Etsuko Takaesu, Tamiko Negoro, Kazuyoshi Watanabe, Akiko Matsumoto, Tatsuo Takeuchi, Susumu Hakamada, Fumio Hayakawa, Mitsuo Machara

1) Department of Pediatrics, Nagoya University Hospital, 2) Department of Pediatrics, Ryukyu University Hospital, 3) Aichi prefecture Colony Central Hospital, 4) Anjou Kosei Hospital

1987年7月15日受理

Table 1 Seizure frequency

type of seizure	1-4/month	1/7/week	1-/day	total	
SPS	1	2	0	3	
S. CPS	0	0	1	1	SPS: simple partial seizure
CPS	2	5	8	15	S. CPS: simple and complex partial seizure
CPS+pGTC	1	5	1	7	
pGTC	1	3	0	4	CPS: complex partial seizure
GTC	0	0	1	1	pGTC: secondarily generalized partial seizure
Tonic	0	0	9	9	GTC: generalized tonic clonic seizure
Atonic	0	0	1	1	Tonic: tonic seizure
	5	15	21	41	Atonic: atonic seizure

ん 11 例 (Lennox-Gastaut 症候群 9 例, その他の続発全般てんかん 2 例) である。罹病期間 3 年以上の症例は 41 例中 39 例 (95.1%) を占め, 部分てんかんでは CBZ で血中濃度 $10.0 \mu\text{g/ml}$ 以上, または PHT $20.0 \mu\text{g/ml}$ 以上, 全般てんかんでは VPA $100.0 \mu\text{g/ml}$ 以上, または CZP を投与されてもなお発作の抑制が得られなかった難治例である。発作型と発作頻度を Table 1 に示す。これらの患者の両親に薬剤について十分に説明し了解を得たうえで, 原則として併用抗てんかん薬の投与量を変化させずに, Zonisamide を初回 2 mg/kg/日 から漸増し, 最高 10 mg/kg/日 まで投与した。

II. 結 果

1. 発作抑制効果

Zonisamide 投与開始初期に副作用のため投与を中止した 2 例を除いた 39 例について検討した。治療効果を発作抑制の程度により, 発作消失 (発作間隔の 5 倍以上発作が認められなかったもの), 75% 以上の発作減少, 75~50% の発作減少, 50% 以下の発作減少, 一過性の発作減少 (一過性発作消失も含む), 発作増加の 7 段階に分け, 発作型別, てんかん類型別に示した (Table 2, 3)。発作抑制効果は発作型別には一定の傾向は認められなかった。50% 以下の発作減少には, 発作頻度は不変であるが明らかに発作持続時間が短くなったもの, 二次性全般化発作が消失し複雑部分発作のみになったものが含まれている。

経過中, 一過性の発作改善を認めたものが 12 例

(部分てんかん 9 例, 全般てんかん 3 例) あり, そのうちで一時的に発作消失を認めたものは 6 例 (50%) で, 発作消失期間は 2 週間 から 5 カ月間であった。発作消失 6 例中 5 例が部分てんかんで, その中の 3 例では併用抗てんかん薬を中止し, Zonisamide 単剤投与で発作の十分な抑制が得られた。他の 6 例では発作頻度の減少および発作症状の軽快が認められた。全般てんかんでは Lennox-Gastaut 症候群の 1 例に毎日 5~10 回の強直発作が 2 週間消失し, 2 例で発作の軽減が認められた。いずれも発作は 2 週間から 5 カ月で再び増加し, Zonisamide の増量および併用薬の追加あるいは増量によっても, その後の改善は認められなかった。一過性の効果を認めた 12 例について, 調査時点での転帰を Table 4 に示した。発作頻度に比し発作抑制期間が不十分と考えられた症例 8 と, 併用薬の減量により発作が増加したとみなされた症例 7 と症例 9 の計 3 例については最終評価を不変とした。その他 9 例は真の一過性改善と考えられた。

治療効果の最終評価を Table 5 に示した。一過性改善例を含め何らかの改善を示した症例は, てんかん類型別には部分てんかん 28 例中 15 例 (53.6%), 全般てんかん 11 例中 4 例 (36.4%) で全体では 48.7% であった。部分てんかんと全般てんかんの間の有効率には有意差を認めなかった。発作の増加を認めた Lennox-Gastaut 症候群 2 例はいずれも併用薬の減量による影響と考えられ, 最終評価を不変に含めた。

今回 Zonisamide 投与中の脳波上の改善または

Table 2 Seizure control in relation to the type of seizures

type	total	disappeared	reduction				unchanged	aggravated
			>75%	75%-50%	50%>	transient		
SPS	2	1	0	0	0	1	0	0
S. CPS	1	0	0	0	0	0	1	0
CPS	14	0	1	1	2	6	4	0
CPS+pGTC	7	0	1	1	1	1	3	0
pGTC	4	1	0	0	0	1	2	0
GTC	1	0	1	0	0	0	0	0
Tonic	9	0	0	0	0	3	4	2
Atonic	1	0	0	0	0	0	1	0
	39	2 (5.1%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	12 (30.8%)	15 (38.5%)	2 (5.1%)

Table 3 Seizure control in relation to type of epilepsy

diagnosis	total	disappeared	reduction				unchanged	aggravated
			>75%	75%-50%	50%>	transient		
PE: TLE	9	0	1	0	2	4	2	0
NTLE	19	2	1	2	1	5	8	0
GE: LGS	8	0	0	0	0	3	3	2
SGE	3	0	1	0	0	0	2	0
	39	2 (5.1%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	12 (30.8%)	15 (38.5%)	2 (5.3%)

56.4%

PE: partial epilepsy, GE: generalized epilepsy

TLE: tempolal lobe epilepsy, NTLE: non-tempolal lobe epilepsy

LGS: Lennox-Gastaut syndrome, SGE: secondary generalized epilepsy

Table 4 cases with transient improvement

case	seizure type	seizure frequency	duration of improvement	duration of administration	outcome	serum concentration	overall assessment
No. 1	CPS	1-2/w	2 m abolished	5 m	unchanged	11.6 $\mu\text{g/ml}$	transient imp.
No. 2	CPS	3/w	5 m abolished	8 m	unchanged	11.7 $\mu\text{g/ml}$	transient imp.
No. 3	CPS	1/d	4 m abolished	7 m	unchanged	6.5 $\mu\text{g/ml}$	transient imp.
No. 4	SPS	2-3/w	4 m abolished	10 m	>75% imp.	21.7 $\mu\text{g/ml}$	transient imp.
No. 5	CPS	1-2/m	4 m abolished	6 m	unchanged	6.3 $\mu\text{g/ml}$	transient imp.
No. 6	tonic	5-10/d	2 w abolished	5 m	unchanged	14.3 $\mu\text{g/ml}$	transient imp.
No. 7	CPS	0-1/d	2 m improvement	5 m	aggravated	5.0 $\mu\text{g/ml}$	transient imp.
No. 8	pGTC	3-4/w	1 m improvement	3 m	unchanged	12.0 $\mu\text{g/ml}$	unchanged
No. 9	CPS	5-6/w	2 m improvement	7 m	aggravated	9.6 $\mu\text{g/ml}$	unchanged
No. 10	CPS+pGTC	2-3/w	2 m improvement	10 m	50% < imp.	4.2 $\mu\text{g/ml}$	unchanged
No. 11	tonic	15/d	2 m improvement	6 m	unchanged	28.5 $\mu\text{g/ml}$	transient imp.
No. 12	tonic	10-20/d	1 m improvement	6 m	unchanged	?	transient imp.

m: month w: week d: day

Table 5 Final outcome of seizure control

	improved	transient improved	unchanged	total
Partial Epilepsy	9 (32.1%)	6 (21.4%)	13 (46.4%)	28
Generalized Epilepsy	1 (9.1%)	3 (27.3%)	7 (63.6%)	11
total	10 (25.6%)	9 (23.1%)	20 (51.3%)	39

Table 6 Side effects of Zonisamide

Item	number of cases
Drowsiness	14
Decreased activity	1
Decreased short-term memory	2
Ataxia	1
Loss of appetite	4
Weight loss	1
Abdominal pain	1
Increase of salivation	2
Exanthema	2
Liver dysfunction	1
total	29 (21 cases=53.8%)

悪化のいずれも認められなかった。

2. 有効血中濃度

Fig. 1 に、発作改善の程度と血中濃度の関係を示した。改善例の平均血中濃度は $16.5 \mu\text{g/ml}$ ($\pm 12.2 \mu\text{g/ml}$)、不変例では $16.7 \mu\text{g/ml}$ ($\pm 8.6 \mu\text{g/ml}$) で両者に有意差を認めなかった。一過性改善例では発作が最も改善した時点での平均血中濃度は $11.6 \mu\text{g/ml}$ ($\pm 7.6 \mu\text{g/ml}$) で、治療効果の持続した例よりも低値を示していた。なお、一過性改善例では再び発作の増加した時点で投与量を増し、血中濃度が上昇したにもかかわらず発作改善は認められなかった。

3. 副作用

経過中に出現した副作用は延べ 29 件 (21 例) で、全体の 53.8% に認められた (Table 6)。眠気は 14 件と最も多く、投与初期または増量時に出現することが多かったが、その程度は個体差が大きく、殆どが一過性であった。1 例のみ眠気、ふらつきが非常に強く、投薬を中止せざるを得なかつ

Fig. 1 Outcome of seizure control in relation to serum concentration

た。しかし、殆どの例では増量をゆっくりし、または一時減量することによって継続可能であった。多くの副作用が血中濃度と相関を示さなかったが、記憶力低下、意欲低下は比較的高い血中濃度に達して出現し、減量により症状の改善が認められた。

III. 考 察

近年、抗けいれん剤治療によるてんかんの治療成績が向上しているが、なお治療に抵抗する難治例が残されており、新しい抗てんかん薬の開発が待たれている。今回これらの難治例に Zonisamide を投与し、全体の 48.7% に何らかの発作改善を認めた。動物実験によると皮質起源性けいれんに対して著明な抑制作用を示すが、電気刺激による視床起源性けいれんに対しては殆ど作用を示さない^{2,4)}とされているが、われわれの症例では部分てんかんと全般てんかんの治療効果に有意差は認められなかった。

Sackellares ら⁹⁾ は、pilot study として 10 例の成人の難治性部分てんかんに Zonisamide を投与し、9 例で発作減少を認め、残りの 1 例も発作が軽快したと報告している。また、Wilensky ら¹⁰⁾ は、PHT 投与後に各々単剤投与で CBZ との

cross over pilot study を4例で行い、2例で有効、他の2例ではCBZよりやや劣るがPHTよりやや有効であったと報告している。これらの報告は、8週から12週のpilot studyであり、その後の経過については報告されていないが、今回のわれわれの症例では有効と考えられた症例の中に、投与後2週から5ヵ月後に発作の再発または発作増加が認められたものが12例あり、薬剤の慣れの可能性が示唆された。動物実験では連続投与において抗けいれん作用に耐性は発現せず、Phenobarbital 耐性ラットにおいても交差耐性は認められず、臨床において長期連用しても効果の減弱は生じない⁶⁾と考えられていただけに、この結果は注目に価すると思われる。

Zonisamide の経口投与後の吸収は極めて良好で、正常健康人では、平均最高血漿濃度は投与後5.3～6.0時間で得られ、投与量とよく相関し、平均消失半減期は56.7～68.2時間であったとされている³⁾。赤血球中の平均濃度は血漿中濃度より初期に高いが、投与第3～5日目にはほぼ同様の推移をとり、steady state に達すると推測されている。Wilensky ら¹⁰⁾や Sackellares ら⁹⁾の報告した成人例では有効血中濃度は各々20～30 $\mu\text{g/ml}$ 、16～50 $\mu\text{g/ml}$ であった。今回のわれわれの症例では平均16.5 $\mu\text{g/ml}$ (4.2～21.7 $\mu\text{g/ml}$) と小児では有効血中濃度の下限は成人よりやや低いことが示唆された。また、無効例の平均血中濃度(16.7 $\mu\text{g/ml}$)から更に投与量を増量すれば発作抑制効果の得られた症例が含まれていた可能性は残る。

副作用は、投与初期と増量時に眠気が多く認められたが、この中には併用のCBZやPBの血中濃度の上昇による影響と考えられるものも含まれていた。他の報告にも認められる自発力低下や記憶力低下といった皮質機能の抑制¹⁾は投与量、血中濃度との相関が認められた。Wilensky ら¹⁰⁾は、これらの症状は30 $\mu\text{g/ml}$ 以上で認められるが減量により改善したと報告している。

以上、今回は従来の抗てんかん薬によって発作抑制の得られなかった難治例の約半数に Zonisamide の有効性が認められ、今後一般のてんかん症例にもより有効で安全な抗てんかん薬として投与し得ると推測された。

本論文の要旨は第28回日本小児神経学会総会で発表した。

薬剤の提供を受けた大日本製薬株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) Berent S, Giordani B, Sackellares JC, et al. A Preliminary Report of Cognitive Side Effects of Zonisamide (CI-912). *Epilepsia* **1984**; 25: 673.
- 2) Ito T., Hori M., Masuda Y., Yoshida K. 3-Sulfamoyl-1, 2-benzisoxazole, a New Type of Anticonvulsant Drug. *Electroencephalographic profile Arzneimittel-Forschung* **1980**; 30(I), 4: 603-609.
- 3) Ito T, Yamaguchi T, Miyazaki H, Seikine Y. Pharmacokinetic Studies of AD-810, a New Antiepileptic Compound: Phase I trials, *Arzneimittel-Forschung* **1982**; 32(II), 12: 1581-1586.
- 4) Kamei C, Oka M, Masuda Y, Yoshida K. Effects of 3-Sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole (AD-810) and some Antiepileptics on the kindled seizures in the Neocortex, Hippocampus and Amygdala in Rats. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* **1981**; 249(1): 164-176.
- 5) Masuda Y, Utsui Y, Shiraishi Y. Relationships between Plasma concentrations of Diphenylhydantoin, Phenobarbital, Carbamazepine and 3-sulfamoyl-methyl-1, 2-benzisoxazole (AD-810), a New Anticonvulsant Agent and Their Anticonvulsant or Neurotoxic Effects in Experimental Animals *Epilepsia* **1979**; 20: 623-633.
- 6) Masuda Y, Utsui Y, Shiraishi Y. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Tolerance of a New Anticonvulsant Agent (3-sulfamoyl-1, 2-benzisoxazole) Compared to Phenobarbital, Diphenylhydantoin and Carbamazepine in Rats. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* **1979**; 240(1): 79-89.
- 7) 三辺義雄, 和田有司, 山口成良. 3-Sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole (AD-810) の扁桃核発作に対するけいれん効果. *神経精神薬理* **1981**; 3(5): 45-47.
- 8) Ramsay RE, Wilder BJ, Sackellares JK. Multicenter Study on the Efficacy of Zonisamide in the Treatment of Medically Refractory Complex Partial Seizures. *Epilepsia* **1984**; 25: 673.
- 9) Sackellares JK, Donofrio PD. Pilot Study of Zonisamide (1, 2-Benzisoxazole-3-methyl-sulfona-

mide) in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia* **1985**; 26(3): 206-211.

10) Wilensky AJ, Friel PN. Zonisamide in Epilepsy; A Pilot Study. *Epilepsia* **1985**; 26(3): 212-220.

Summary

Efficacy of Zonisamide for Intractable Epilepsy in Childhood

Izumi Takahashi, Naoki Yamamoto, Sunao Furune, Kousaburo Aso,
Etsuko Takaesu, Tamiko Negoro, Kazuyoshi Watanabe, Akiko Matsumoto,
Tatsuo Takeuchi, Susumu Hakamada, Fumio Hayakawa, Mitsuo Maehara

Zonisamide (3-sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole, AD 810, CI-912) is a new anti-convulsant compound, of which properties were demonstrated in several animal models and some adults with medically refractory partial seizures. We studied its effects 39 children with intractable epilepsy. They were between 2 and 18 years of age (mean 10.0 years old) and in most of them (87.8%) their seizures repeated weekly or daily in spite of the maximal therapeutic plasma level of two or three standard antiepileptic drugs. In regard to the seizure type, 28 cases had partial epilepsy (TLE; temporal lobe epilepsy in 9 and NTLE; non-temporal lobe epilepsy in 19) and 11 cases were in secondary generalized epilepsy (LGS; Lennox-Gastaut syndrome in 9 and SGE without LGS in 2). Zonisamide was administered 2-10 mg/kg/day in addition to the previous drug for one to ten months.

Ninety of 39 cases (48.7%), 15 with partial epilepsy and 4 with generalized epilepsy showed an improvement. Nine of them (45%) improved only transiently, suggesting the development of tolerance to the drug. The average serum concentration of patients in whom the agent was effective was 16.5 $\mu\text{g/ml}$, while those who did not respond had an average concentration was 16.7 $\mu\text{g/ml}$. The lower limit of effective concentration was thought to be lower than in adults. Adverse effects such as drowsiness, ataxia, anorexia and liver dysfunction were common to antiepileptic drugs. On the contrary, such side effects as decreased volition and memory seemed to be related to Zonisamide. All side effects were transient or reversible and not severe.

J. Jpn. Epil. Soc. 1987; 5: 100-105