

ドパミンアゴニストからゾニサミドへの切り替えによる パーキンソン病患者の精神症状及び運動症状への影響

阿部 隆志^{1)*} 丸山 秀徳²⁾

要旨：ドパミンアゴニスト (dopamine agonist, 以下 DA と略記) が原因で幻覚・妄想を発現したと考えられるレボドパ服用中のパーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略記) 患者 11 例に対し, DA 減量・中止と同時にゾニサミドを新規投与し, 精神・運動症状への影響を評価した. その結果, MDS-UPDRS Part 1.2 (幻覚と精神症状) 及び Part 3 (運動症状) のベースラインから 12 週後のスコア変化量 (LS Mean \pm SE) はそれぞれ -2.4 ± 0.2 , -5.1 ± 0.9 であり, 共に有意なスコア低下が認められた. 以上の結果から, 幻覚・妄想の発現・増悪への対処として DA の減量・中止した時のゾニサミド追加療法は, PD 患者の精神・運動症状のコントロールに有用な戦略になる可能性が考えられた.

(臨床神経 2021;61:449-455)

Key words : パーキンソン病, ゾニサミド, ドパミンアゴニスト, 幻覚・妄想, 運動症状

1. 前文

パーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略記) は, 中脳黒質ドパミン神経の変性・脱落を特徴とする神経変性疾患であり, 運動緩慢, 振戦, 筋強剛等の運動症状を呈する¹⁾. 更に, 幻覚・妄想, うつ症状, アパシー, 不安, 睡眠障害, 自律神経障害等の非運動症状も併発し¹⁾²⁾, 運動症状と併せて患者・介護者の QOL 低下の要因となるため³⁾, 運動症状の治療と並行して非運動症状への対処も必要となる.

PD の標準的な治療はドパミン補充療法であり, 今日でもその中心はレボドパ含有製剤 (以下レボドパと略記) であるが¹⁾, レボドパは疾患の進行に伴い wearing-off やジスキネジア等の運動合併症を発現するため, レボドパのみでは運動症状がコントロール困難となる⁴⁾. そのため, ドパミンアゴニスト (dopamine agonist, 以下 DA と略記), catechol-O-methyltransferase 阻害剤, Monoamine oxidase B (MAOB) 阻害剤, ゾニサミド, イストラデフィリンの追加が PD 診療ガイドライン 2018 で推奨されている¹⁾. これらのうち, 同ガイドライン治療アルゴリズム¹⁾ で上位に記載されているのが

DA であるが, 特に高齢者においては DA の有害事象として報告がある日中過眠, 突発性睡眠, 幻覚・妄想が問題になる場合があり⁵⁾, 副作用の発現に注意しながら使用することとなる¹⁾.

幻覚・妄想等の精神症状は, PD 自体に起因することに加え, 治療に用いられる薬剤でも誘発されることがある. そのため, 幻覚・妄想が発現した患者においては, 最後に追加した抗 PD 薬の減量・中止, それでも改善しない場合は, 他の抗 PD 薬を順に減量・中止していくが¹⁾, それにより運動症状の悪化, 及び日常生活動作 (activity of daily living, 以下 ADL と略記) の低下が懸念されるため, 患者ごとに調整が必要となる. 幻覚・妄想は認知の低下により誘発されることもあるため, 抗認知症薬の追加も考慮し, それでも幻覚・妄想の軽減が難しいときは抗精神病薬が使用されることがあるが, ドパミン D2 受容体遮断作用に基づく運動症状の悪化の可能性もある. このように, 幻覚・妄想を発現した PD 患者に対し, 運動症状のコントロール及び ADL を維持しつつ, 幻覚・妄想に対処することが PD の治療課題の一つである.

ゾニサミドは PD 及びレビー小体型認知症 (dementia with

*Corresponding author: 医療法人あべ神経内科クリニック [〒020-0878 盛岡市肴町 6-6 熊長ビル 1F]

¹⁾ 医療法人あべ神経内科クリニック

²⁾ 大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

(Received October 6, 2020; Accepted March 1, 2021; Published online in J-STAGE on June 18, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001554

Lewy bodies, 以下 DLB と略記) を対象とした一連の治験^{6)~10)}を経て, 25 mg が PD の運動症状及び DLB のパーキンソニズムの治療薬として, 50 mg が PD の wearing-off の治療薬として日本で承認されている. ゾニサミドの抗パーキンソン作用については, ドパミン系作用 (ドパミン合成促進作用¹¹⁾, MAOB 阻害作用¹²⁾, Tyrosine hydroxylase 活性促進作用¹³⁾, 及び非ドパミン系作用 (T type Ca²⁺ channel 阻害作用¹⁴⁾¹⁵⁾, Na⁺ channel 阻害作用¹⁶⁾, $\delta 1$ agonist 様作用を通じた大脳基底核の間接路抑制作用¹⁷⁾) 等の複数のメカニズムが報告されている. また, ゾニサミドの PD を対象とした治験⁷⁾⁸⁾では, 幻覚・妄想の副作用はプラセボの発現頻度と大きく変わらないことが報告されているが, これはゾニサミドの抗 PD 薬としてのメカニズムが, ドパミン系作用だけでなく, 幻覚・妄想の発現リスクが少ないと考えられる非ドパミン系作用もあることと関係しているのかもしれない. 一方, 幻覚・妄想を有する PD 患者を対象とした研究結果はなく, 既に発現している幻覚・妄想へのゾニサミドの影響は不明である.

そこで著者らは, 「ゾニサミドの追加は, DA の減量・中止による運動症状の悪化及び ADL の低下を防ぎ, なおかつ幻覚・妄想を軽減できる」との仮説を立て, 本研究で, DA により幻覚・妄想が発現している (DA が PD 診療ガイドライン 2018⁹⁾ の幻覚・妄想の治療アルゴリズムにおける「直近にくわえた薬物」に該当する) と考えられるレボドパ服用中の PD 患者に対して, DA 減量・中止と同時にゾニサミド追加を行った際の精神症状, 及び運動症状への影響を探索的に評価した.

2. 対象・方法

2.1 研究対象者

本研究の対象は, 全ての選択基準を満たし, 全ての除外基準に抵触しない PD 患者とした. 選択基準は, (1) レボドパ及び DA を服用中で, 幻覚, 妄想あるいはその両方を有する (Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale [MDS-UPDRS] Part 1.2 [幻覚と精神症状] スコアが 2 以上), (2) 30 歳以上, (3) 研究参加への本人の自由意思による文書同意とした. なお, 幻覚・妄想に関する選択基準を MDS-UPDRS Part 1.2 スコアが 2 以上とし, その症状が軽度の患者も対象としたが, これらの患者は疾患進行に伴う薬剤の増量等により日常生活に影響を与えるレベルである中等度以上に症状が発展するリスクが高いと考えられるため, PD 患者の幻覚・妄想を長期にわたるコントロールには, 症状が軽度の段階から対処する必要があると考えたからである. 除外基準は, (1) 研究開始前 6 ヶ月以内のゾニサミド服用歴, (2) 認知機能障害 (Mini-Mental State Examination [MMSE, 認知機能] スコアが 23 点以下), (3) パーキンソニズムに対する外科的治療歴, (4) 妊婦, 妊娠の可能性があり, あるいは授乳中の女性, (5) 本研究の対象として不適との研究責任者等の判断した患者とした. 登録期間は 2016 年 11 月から 2018 年 6 月までとした.

2.2 研究デザイン, 併用禁止・制限療法

研究デザイン: 試験薬はゾニサミドとし, 承認された用法・用量 (25 mg あるいは 50 mg) で 12 週間経口投与した. また, DA は, 研究開始時 (ゾニサミド投与開始時) から減量又は中止し, 増量及び投与再開は禁止した. なお, DA の減量のスピード, 及び DA を中止するか, 減量に留めるかは, 対象者の症状の状態に応じて主治医が判断することとした. 併用制限療法: 他の抗 PD 薬, コリンエステラーゼ阻害薬及び非定型抗精神病薬は, 研究開始 2 週間前から終了/中止時まで用法・用量を一定とし, 研究開始前から実施しているリハビリテーションは, 内容を変更せずに継続した. 併用禁止療法: PD 外科的治療及び経頭蓋磁気刺激法は実施不可とし, PD 治療目的の抗コリン薬は併用禁止とした.

2.3 評価項目

主要評価項目は, MDS-UPDRS Part 1.2 及び Part 3 のベースラインに対する 12 週後のスコア変化量とした. 副次的評価項目は, MDS-UPDRS Part 1 (非運動症状), Part 2 (ADL), Part 4 (運動合併症), Beck Depression Inventory-II (BDI-II, 抑うつ), Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS, 眠気), MMSE, それぞれのベースラインに対する 12 週後のスコア変化量とした. また, その他の評価では, 各運動症状への影響として, 関連する MDS-UPDRS の下位項目¹⁸⁾を症状ごとに割り振り (振戦: 2.10, 3.15~3.18, 筋強剛: 3.3, 運動緩慢: 3.4~3.8, 3.14, 姿勢保持障害・歩行障害: 2.12~2.13, 3.10~3.12), そのスコア変化量を評価した. 安全性評価項目は, 同意取得後から最終観察終了時までに発現した (1) 有害事象, (2) 副作用とした.

2.4 解析方法

解析対象集団は Full analysis set (FAS) とし, 統計解析ソフトウェアは, SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, US) ver. 9.4 を使用した.

主要評価項目の解析は, MDS-UPDRS Part 1.2 及び Part 3 のベースラインに対するスコア変化量について, 時点を固定効果, ベースラインを共変量とし, 繰り返し測定混合効果モデル (mixed effects models for repeated measures) を用いて最小二乗平均 (least squares mean, 以下 LS mean と略記) \pm Standard Error (SE) を算出し, 有意差検定では有意水準を両側 5% とし, 95% 信頼区間 (confidence interval, 以下 CI と略記) 及び *P* 値を算出した. 副次的評価項目及びその他の評価は, 各評価項目のスコア変化量を主要評価項目と同様に解析した.

本研究は, 「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則, 研究計画書を遵守し, 「ICH-GCP ガイドライン」に準拠, 「人を対象とする医学系研究倫理指針」に基づいて実施し, 研究対象者から文書による同意を取得した. また, 本研究は病院合同倫理審査委員会の承認を得て実施した (管理番号: 14000050.20160916-4030, 承認日: 2016 年 9 月 16 日) (UMIN 試験 ID: UMIN000024859).

Table 1 Patient characteristics.

	N = 11	
Age (years), mean \pm SD	73.4 \pm 8.1	
\geq 65, n, %	10	90.9%
Gender, Male, n, %	1	9.1%
Duration of Parkinson's disease (years), mean \pm SD	7.98 \pm 6.35	(N = 10)
Hoehn and Yahr Severity Score at on-time, mean \pm SD	2.0 \pm 0.0	
Wearing off, n, %	5	45.5%
Combined medications, n, %		
Levodopa/DOPA-decarboxylase inhibitor	11	100%
Dopamine agonist (of which, dose reduction/cancellation)	11 (11)	100% (100%)
Ropinirole hydrochloride	7 (7)	63.6% (63.6%)
Rotigotine	4 (3)	36.4% (27.3%)
Pramipexole hydrochloride hydrate	1 (1)	9.1% (9.1%)
Other antiparkinsonian medications		
Entacapone (including combination drugs)	2	18.2%
Istradefylline	2	18.2%
Selegiline hydrochloride	1	9.1%
Baseline score, mean \pm SD		
MDS-UPDRS Part 1	19.3 \pm 8.0	
MDS-UPDRS Part 1.2	2.7 \pm 0.5	
MDS-UPDRS Part 2	18.2 \pm 12.8	
MDS-UPDRS Part 3	31.5 \pm 7.2	
MDS-UPDRS Part 4	1.7 \pm 2.1	
Motor symptoms		
Tremor	5.8 \pm 2.9	
Rigidity	7.2 \pm 1.6	
Bradykinesia	15.5 \pm 3.3	
PIGD	4.5 \pm 3.6	
BDI-II	15.4 \pm 10.2	
JESS	10.1 \pm 7.3	
MMSE	27.0 \pm 1.2	

BDI-II, Beck Depression Inventory-II; JESS, Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; PIGD, postural instability and gait disturbance; SD, standard deviation.

3. 結果・成績

3.1 研究対象者

本研究に 11 例が登録され、全例が研究を完了、FAS として採用した。ゾニサミドの用量は、全例 25 mg であり、PD 患者の運動症状改善 (DA の減量・中止による運動症状悪化への対処) を目的に 25 mg を選択した。Table 1 に患者背景を示す。年齢 (平均 \pm Standard Deviation [SD]) は 73.4 \pm 8.1 歳、65 歳以上は 10 例、男性は 1 例、PD 罹病期間 (平均 \pm SD) は 7.98 \pm 6.35 年であった。また、ベースライン MDS-UPDRS Part 1.2 及び Part 3 スコア (平均 \pm SD) は、それぞれ 2.7 \pm

0.5, 31.5 \pm 7.2 であった。減量・中止された DA は、ロピニロール塩酸塩 7 例、ロチゴチン 3 例、プラミベキソール 1 例であり、12 週後には 5 例が投与中止、6 例が減量であった (Table 1)。抗 PD 薬の併用状況は、レボドパ、DA 以外では、エンタカポン、イストラデフィリンが各 2 例、セレギリン塩酸塩が 1 例であった。

3.2 有効性評価

主要評価項目である MDS-UPDRS Part 1.2 スコアは、2 週後よりベースラインに比して有意な低下を示し、更に 12 週後まで低下した (Fig. 1)。12 週後のスコア変化量 (LS mean

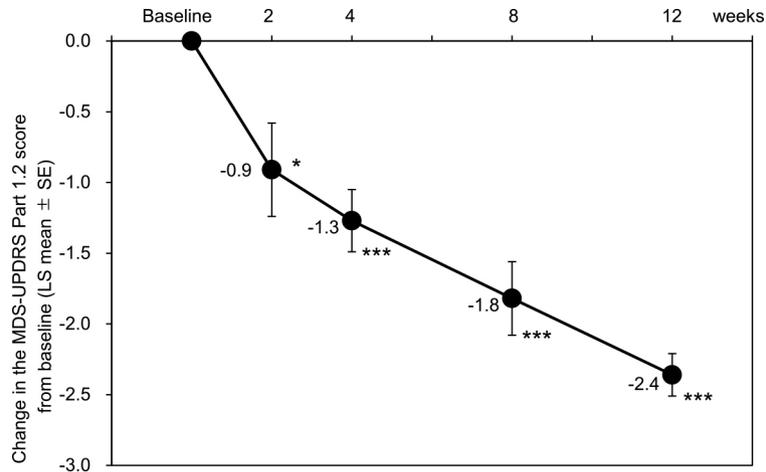


Fig. 1 Change in the MDS-UPDRS Part 1.2 score from baseline.

The MDS-UPDRS Part 1.2 (Hallucinations and Psychosis) score significantly decreased 2 weeks from baseline and continued to decrease until week 12, suggesting that the patients experienced continued improvement in terms of hallucinations and psychological symptoms. *: $P < 0.05$, ***: $P < 0.001$ (vs. baseline) calculated with an MMRM.

LS mean, least squares mean; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMRM, mixed-effect model for repeated measures; SE, standard error.

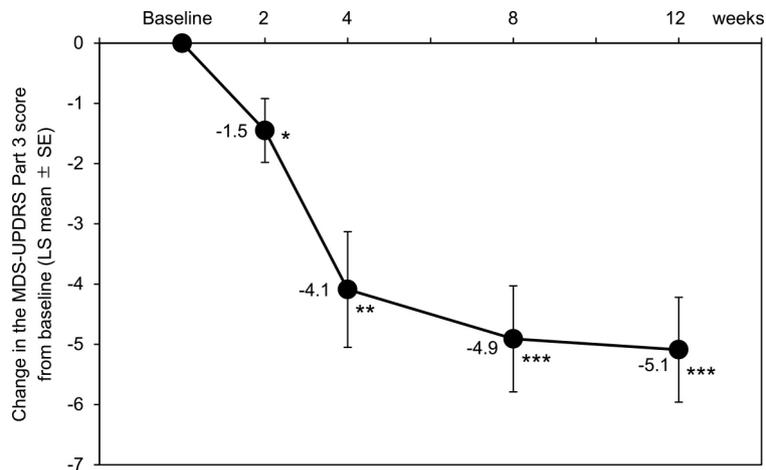


Fig. 2 Change in the MDS-UPDRS Part 3 total score from baseline.

The MDS-UPDRS Part 3 (Motor Examination) total score significantly decreased 2 weeks from baseline and continued to decrease until week 12, suggesting that the patients experienced continued improvement in terms of motor symptoms. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ (vs. baseline) calculated with an MMRM.

LS mean, least squares mean; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMRM, mixed-effect model for repeated measures; SE, standard error.

± SE) は -2.4 ± 0.2 (95% CI -2.7 to -2.0 , $P < 0.0001$) であり、ベースラインに比して有意にスコアが低下した。

他方の主要評価項目である MDS-UPDRS Part 3 スコアは、2 週後よりベースラインに比して有意な低下を示し、更に 12 週後まで低下した (Fig. 2)。12 週後のスコア変化量 (LS mean ± SE) は -5.1 ± 0.9 (95% CI -7.0 to -3.1 , $P = 0.0002$) であり、ベースラインに比して有意にスコアが低下した。

各運動症状は、振戦、筋強剛、運動緩慢、それぞれの 12 週後のスコアはベースラインに比して有意な低下を認め、姿勢保持障害・歩行障害スコアは有意な変化を示さなかった (Table 2)。

MDS-UPDRS のその他のスコアは、Part 1 がベースラインに比して 12 週後に有意な低下を認め、Part 2, Part 4 は有意な変化を示さなかった (Table 2)。MDS-UPDRS の下位項目

Table 2 Score changes at 12 weeks from baseline for each endpoint.

	Score changes at 12 weeks from baseline			
	N	LS Mean	SE	P value
MDS-UPDRS Part 1	11	-6.0	1.3	0.0009 *
MDS-UPDRS Part 1.2	11	-2.4	0.2	<0.0001 *
MDS-UPDRS Part 2	11	0.2	1.5	0.9045
MDS-UPDRS Part 3	11	-5.1	0.9	0.0002 *
MDS-UPDRS Part 4	11	-0.2	0.1	0.0668
Motor symptoms				
Tremor	11	-3.7	0.4	<0.0001 *
Rigidity	11	-0.8	0.3	0.0308 *
Bradykinesia	11	-0.4	0.2	0.0412 *
PIGD	11	-0.5	0.3	0.1911
BDI-II	11	-1.2	1.9	0.5578
JESS	11	-1.7	1.6	0.2925
MMSE	11	-0.6	0.3	0.1467

*: $P < 0.05$ (vs. baseline) calculated with a mixed-effect model for repeated measures. BDI-II, Beck Depression Inventory-II; JESS, Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale; LS mean, least-squares mean; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; PIGD, postural instability and gait disturbance; SE, standard error.

のスコア変化量は Supplementary Table 1 に示す。

その他, BDI-II, JESS, MMSE, それぞれのスコアは有意な変化を示さなかった (Table 2)。BDI-II, JESS, MMSE, それぞれの下位項目のスコア変化量は Supplementary Table 2~4 に示す。

3.3 安全性評価

有害事象「気管支炎」が1例1件発現 (試験薬との因果関係なし) し, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象は認められなかった。

4. 考察

本研究は, 幻覚・妄想の軽減と運動症状の維持を同時に行う治療方法の探索を目的に実施し, 幻覚・妄想を発現している PD 患者に DA の減量・中止と同時にゾニサミドを新たに追加することにより, 幻覚・妄想及び運動症状が改善した結果が得られた。ベースライン MDS-UPDRS Part 1.2 及び Part 3 の平均スコアがそれぞれ 2.7 ± 0.5 , 31.5 ± 7.2 であったことから考えると, 対象者は軽度から中等度の幻覚を発現し, かつ運動症状の治療が不十分な PD 患者と考えられた。また, 追加解析で示されたベースラインでの平均レボドパ用量は 354.5 mg , 平均1日レボドパ換算量 (levodopa equivalent daily dose, 以下 LEDD と略記)¹⁹⁾ は 764.9 mg であり, これは日本の診療実態²⁰⁾ と比較してレボドパ用量は少なく, LEDD は高い傾向を示した。追加解析により算出した, レボドパ,

LEDD 及び DA のベースライン及び12週後の平均用量を, Supplementary Table 5 に示した。

幻覚・妄想の改善は, 作用メカニズムからはゾニサミドがその原因とは考えにくいため, 「DA 減量・中止」が主な原因と考えられた。本研究の対象者は著者が幻覚・妄想の発現あるいは悪化の原因として DA が最も可能性が高いと考えた患者であることから, 幻覚・妄想の改善は妥当な結果であり, 改めて幻覚・妄想の原因が何であるかを正確に見立て, その原因への対処 (原因が薬剤であると考えられる場合は減量・中止) することが重要であると考えられた。

本研究では, 上述の幻覚・妄想の改善に加え, 運動症状も改善し, また, ADL 低下及び wearing-off 現象の悪化も認められなかった。よって, DA の減量・中止を行ったにもかかわらず, ゾニサミドを追加することで運動症状がコントロールできたと考えられた。追加解析の結果, 平均 LEDD はベースライン時 764.9 mg から, 12 週後 585.8 mg に減少し, これは DA 減量・中止による変化であった。ゾニサミドの LEDD の報告はないものの, 今回の結果ではゾニサミドの追加により平均約 180 mg LEDD の DA を減量することができた。なお, ゾニサミドの LEDD を導き出すためには, 複数の研究結果を元とした詳細な検討が必要である。

各運動症状では, 運動緩慢, 振戦及び筋強剛のスコアが低下し, 姿勢保持障害・歩行障害のスコア変化は認められなかった。よって, いずれの運動症状もゾニサミド追加により改善し, あるいは悪化することなく, 各運動症状がコントロールできていたと考えられた。また, これらの運動症状のうち,

筋強剛や運動緩慢のスコア変化は大きくなかったのに対し、振戦のスコア変化は大きく、特に姿勢時振戦のスコア低下が顕著であった (Supplementary Table 1)。これは、前治療により残存していた姿勢時振戦が、ゾニサミドにより改善したとも考えられた。姿勢時振戦はレボドパの反応性が低いとの報告²⁴⁾があることから、ゾニサミドによる姿勢時振戦の改善には、ドパミン補充療法とは違う非ドパミン系の作用が関与しているのかもしれない。

本研究では、幻覚・妄想が発現した PD 患者を対象としたにもかかわらず、ゾニサミドによる精神症状に関する有害事象は認められなかった。DA 減量・中止の影響を差し引いて考えなければならないものの、ゾニサミドは幻覚・妄想を悪化させるリスクは少ないと考えられた。更に、BDI-II, JESS 及び MMSE の評価結果から、ゾニサミドはうつ症状、眠気、認知機能に対しても悪影響を与えないと考えられた。なお、本研究において DA の離脱症候群は認められず、主治医が患者の症状変化に注意を払いながら DA の減量・中止を行ったことがその理由と考えられた。いずれにしても、今回のような DA の減量・中止を行う際は離脱症候群の発現に注意を払い対処すべきである。

本研究には限界が複数存在する。(1) 選択バイアスとして、対象者に適格基準を設けたため本研究に登録できる患者のみが対象であったこと、及び単施設での実施であったこと。(2) 試験薬投与期間が 12 週間と短期間であったこと。(3) 試験デザインがシングルアームであり、対照群を設定しなかったこと。(4) 対象者は大部分が女性であり、男性は 1 例のみであったこと。本研究の結果は、これらの限界を考慮した上で評価する必要があり、今後の検討として対象者を増やした長期間の評価等が必要と考えられる。

以上により、幻覚・妄想への対処として DA の減量・中止した時のゾニサミド追加療法は、PD 患者の精神症状及び運動症状のコントロールに有用な戦略になる可能性があると考えられた。

Supplementary Table 1: Change in MDS-UPDRS item score from baseline

Supplementary Table 2: Change in BDI-II item score from baseline

Supplementary Table 3: Change in JESS item score from baseline

Supplementary Table 4: Change in MMSE item score from baseline

Supplementary Table 5: Dose of combined medications

謝辞：本研究にご協力いただきました患者様、ご家族の皆様に深謝いたします。また、本稿執筆にあたり、大日本住友製薬株式会社及び EP クルーズ株式会社よりメディカルライティングに関する支援を受けました。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
本研究は大日本住友製薬株式会社が資金提供を行い実施した。また、大日本住友製薬株式会社は研究計画立案に参加したが、データの管理、モニタリング、統計・解析及び監査には関与しなかった。丸山秀徳は大日本住友製薬株式会社の社員である。

文 献

- 1) 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編。パーキンソン病診療ガイドライン 2018。東京：医学書院；2018。
- 2) Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.
- 3) Santos-García D, de la Fuente-Fernández R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013;332:136-140.
- 4) Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, et al. The evolution and origin of motor complication in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:S13-S20.
- 5) 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班編。高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015。東京：株式会社メジカルビュー社；2015。
- 6) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;68:45-50.
- 7) 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.
- 8) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2015;30:1343-1350.
- 9) Murata M, Odawara T, Hasegawa K, et al. Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism: a randomized double-blind phase 2 study. *Neurology* 2018;90:e664-e672.
- 10) Murata M, Odawara T, Hasegawa K, et al. Effect of zonisamide on parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: a phase 3 randomized clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;76:91-97.
- 11) Okada M, Kaneko S, Hirano T, et al. Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilepsy Res* 1995;22:193-205.
- 12) Sonsalla PK, Wong LY, Winnik B, et al. The antiepileptic drug zonisamide inhibits MAO-B and attenuates MPTP toxicity in mice: clinical relevance. *Experimental Neurology* 2010;221:329-334.
- 13) Murata M. Novel therapeutic effects of the anticonvulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:687-693.
- 14) Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, et al. Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex. *Epilepsy Res* 1992;12:21-27.
- 15) Yang YC, Tai CH, Pan MK, et al. The T-type calcium channel as a new therapeutic target for Parkinson's disease. *Eur J Physiol* 2014;466:747-755.
- 16) Schauf CL. Zonisamide enhances slow sodium inactivation in Myxicola. *Brain Res* 1987;413:185-188.

- 17) Yamamura S, Ohoyama K, Nagase H, et al. Zonisamide enhances delta receptor-associated neurotransmitter release in striato-pallidal pathway. *Neuropharmacology* 2009;57:322-331.
- 18) Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-954
- 19) Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-2653.
- 20) 藤本健一, 村田美穂, 服部信孝ら. 大規模患者調査で明らかになったパーキンソン病の薬物治療の実態—2008年と2013年の大規模患者調査結果の比較. *Brain Nerve* 2016;68:1087-1098.
- 21) Dirkx MF, Zach H, Bloem BR, et al. The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology* 2018;90:e1095-e1103.

Abstract

Effects of switching from dopamine agonists to zonisamide on psychiatric and motor symptoms in patients with Parkinson's disease

Takashi Abe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hidenori Maruyama, MSc.²⁾

¹⁾ Abe Neurology Clinic, Iwate, Japan

²⁾ Medical Affairs, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan

In 11 patients with Parkinson's disease (PD) who were using levodopa and had hallucinations and/or delusions considered to be attributed to use of dopamine agonists (DAs), we reduced or discontinued DAs and added zonisamide, and we then evaluated the effects of this treatment on psychiatric and motor symptoms. As a result, changes in the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part 1.2 (Hallucinations and Psychosis) and Part 3 (Motor Examination) scores 12 weeks from baseline were -2.4 ± 0.2 and -5.1 ± 0.9 (least-squares mean \pm standard error), respectively, with the score reductions being statistically significant. These results indicated that zonisamide switching therapy is a useful strategy for managing psychiatric and motor symptoms in patients with PD when DAs are reduced or discontinued to avoid the onset or exacerbation of hallucinations and delusions.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:449-455)

Key words: Parkinson's disease, zonisamide, dopamine agonist, hallucinations/delusions, motor symptoms