

レビー小体病予備群に対するゾニサミドの効果を検証 ～今後の先制・予防治療実現に向けた臨床試験設計への示唆～

【本研究のポイント】

- ・レビー小体病は、パーキンソン病とレビー小体型認知症を含む疾患概念であり、国内患者数は約 100 万人にのぼる。
- ・有効な疾患修飾療法(進行抑制・予防薬)はいまだ存在せず、運動症状や認知機能障害が出現した時点では神経変性がすでに高度に進行している。
- ・本研究は、便秘・レム睡眠行動異常症・嗅覚低下などの前駆症状(プロドローマル症状)を有し、ドーパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT-SPECT)または MIBG 心筋シンチグラフィで異常を示すレビー小体病発症ハイリスク者(予備群)29 名を対象に、抗パーキンソン病薬ゾニサミドの疾患修飾効果を検証した。
- ・ゾニサミド群(14 名)とプラセボ(偽薬)群(15 名)に無作為に割り付け、96 週間のプラセボ対照二重盲検多施設共同第Ⅱ相臨床試験(NaT-PROBEi 試験)を実施した。
- ・主要評価項目(DaT-SPECT による線条体ドーパミントランスポーター集積率の 96 週変化量)で、ゾニサミド群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。
- ・副次評価項目で、ゾニサミド群では非運動症状(うつ・QOL など)の悪化傾向がみられた一方、プラセボ群では 2 名がパーキンソン病を発症した。
- ・本試験ではゾニサミドの疾患修飾効果は明らかに示されなかったが、対象者の層別化の必要性、長期観察や代替バイオマーカーの重要性など、今後の先制・予防治療に向けた臨床試験デザイン構築のための重要な知見が得られた。
- ・本成果は、神経変性疾患における「発症前介入」の実現可能性を検証する国際的研究の流れの中で、本邦発のエビデンスとして大きな意義を有する。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野 雅央 教授、医学部附属病院脳神経内科の平賀 経太 医員(筆頭著者)らの研究グループは、国立長寿医療研究センター、名古屋市立大学大学院医学研究科との共同研究により、神経変性疾患^{*1}のひとつであるレビー小体病の発症前段階(プロドローマル期)に対する初の薬物介入試験を実施しました。

レビー小体病は、パーキンソン病^{*2} とレビー小体型認知症^{*3} を含む疾患概念で、国内患者数は約 100 万人にのぼります。発症時にはすでに神経変性が進行しており、進行を抑える疾患修飾療法はいまだ存在しません。このため、便秘やレム睡眠行動異常症^{*4}、嗅覚低下などの前駆症状(プロドローマル症状)がみられる発症前の段階で治療介入することが重要と考えられています。

本研究では、勝野教授らの研究グループが開発した、アンケートによるレビー小体病発症リスク検出法(Hattori et al. *J Neurol.* 2020; Hattori et al. *NPJ Parkinsons Dis.* 2023)を用いて抽出したハイリスク者(予備群)29 名を対象に、抗パーキンソン病薬ゾニサミドの疾患修飾効果を検証しました。被験者をゾニサミド群(14 名)、プラセボ(偽薬)群(15 名)に無作為に割り付け、96 週にわたるプラセボ対照二重盲検多施設共同第Ⅱ相臨床試験(NaT-PROBEi 試験)を実施しました。

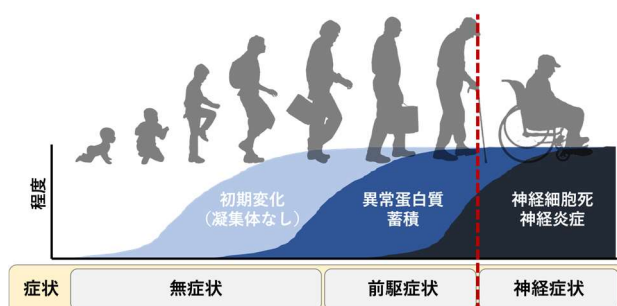
主要評価項目であるドーパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT-SPECT)^{*5} による線条体ドーパミントランスポーター集積率の 96 週変化量において、ゾニサミド群とプラセボ群の間に有意差はみられませんでした。副次評価項目である運動・認知機能の 96 週変化量においても差はみられませんでした。ゾニサミド群では非運動症状(うつや QOL など)の悪化傾向がみられた一方、プラセボ群では 2 名がパーキンソン病を発症しました。

本試験の結果はゾニサミドの発症抑止効果を示すものではありませんでしたが、対象者層別化の重要性、長期観察期間や代替バイオマーカーの必要性など、今後の先制・予防治療に向けた臨床試験デザイン上の課題を明確化する重要な知見が得られました。

本研究成果は、2025 年 12 月 1 日付(日本時間 12 月 1 日 19 時)米国科学雑誌『npj Parkinson's Disease』に掲載されました。

1. 背景

認知症を含む神経変性疾患では異常タンパク質の蓄積が臨床症状の発症に 20 年以上先行して生じることが明らかになってきており、発症前に病態を抑制することが重要と考えられています(図 1)。レビー小体病は α -シヌクレイン^{*6} の神経細胞内蓄積を病理学的特徴とする神経変性疾患であり、パーキンソン病とレビ



ー小体型認知症を含む疾患概念です。パーキンソン病は運動緩慢などの運動症状と認知

機能障害を呈し、国内患者数は約 20 万人と推定されます。一方、レビー小体型認知症は国内患者数が約 60～90 万人とされ、アルツハイマー型認知症^{*7}に次いで頻度が高い認知症であり、幻視や注意力の変動などの認知機能障害とパーキンソン病に類似した運動症状を呈します。近年、レビー小体病の前駆症状(プロドローマル症状)として、便秘などの自律神経障害、レム睡眠行動異常症、嗅覚低下などが、運動症状や認知機能障害の発症 10～20 年前からみられることが知られ、将来発症する人を未病段階で発見することの重要性が注目されています。

私たちはこれまでに、プロドローマル症状に関するアンケート調査に基づくレビー小体病発症ハイリスク者コホート(NaT-PROBE コホート)を構築してきました(図 2)。50 歳以上の健診受診者のうち複数のプロドローマル症状を有するハイリスク者が全体の約 6% 存在し(Hattori et al. *J Neurol.* 2020)、そのうち約 3 分の 1 でド

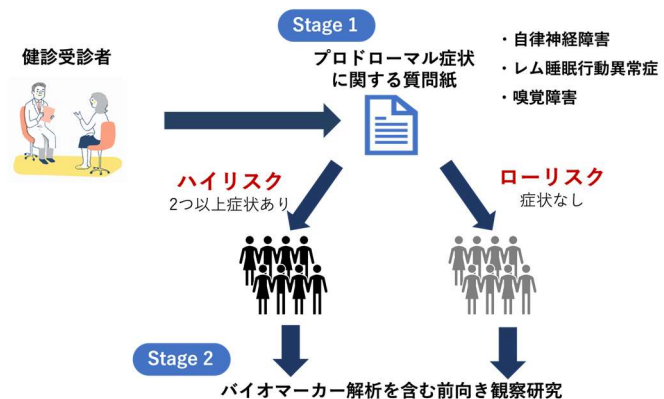


図2 レビー小体病発症ハイリスク者コホート研究

ーパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT-SPECT)または MIBG 心筋シンチグラフィ^{*8}に異常を認め(Hattori et al. *NPJ Parkinson Dis.* 2023)、さらに神経変性マーカーである血漿ニューロフィラメント軽鎖(NfL)^{*9}が上昇していることを明らかにしました(Hiraga et al. *NPJ Parkinson Dis.* 2024)。

ゾニサミドは、パーキンソン病およびレビー小体型認知症に対して本邦で承認されている抗パーキンソン病薬で、運動症状の改善効果に加え、神経保護効果を有する可能性が複数の基礎研究で示唆されています。また、早期パーキンソン病患者を対象とした観察研究で、ゾニサミド投与により DaT-SPECT の線条体ドーパミントランスポーター集積率(Specific Binding Ratio: SBR)低下が抑制されたとの報告もあり、その疾患修飾効果が期待されています。

本研究では、複数のプロドローマル症状に加え、DaT-SPECT または MIBG 心筋シンチグラフィ異常を有するレビー小体病発症ハイリスク者 29 名を対象に、ゾニサミドの疾患修飾効果を検証するプラセボ対照二重盲検多施設共同第Ⅱ相臨床試験(NaT-PROBEi 試験)を実施しました。

2. 研究成果

被験者をゾニサミド群(14 名)、プラセボ(偽薬)群(15 名)に無作為に割り付け、96 週にわたるプラセボ対照二重盲検多施設共同第Ⅱ相臨床試験を実施しました(図 3)。主要

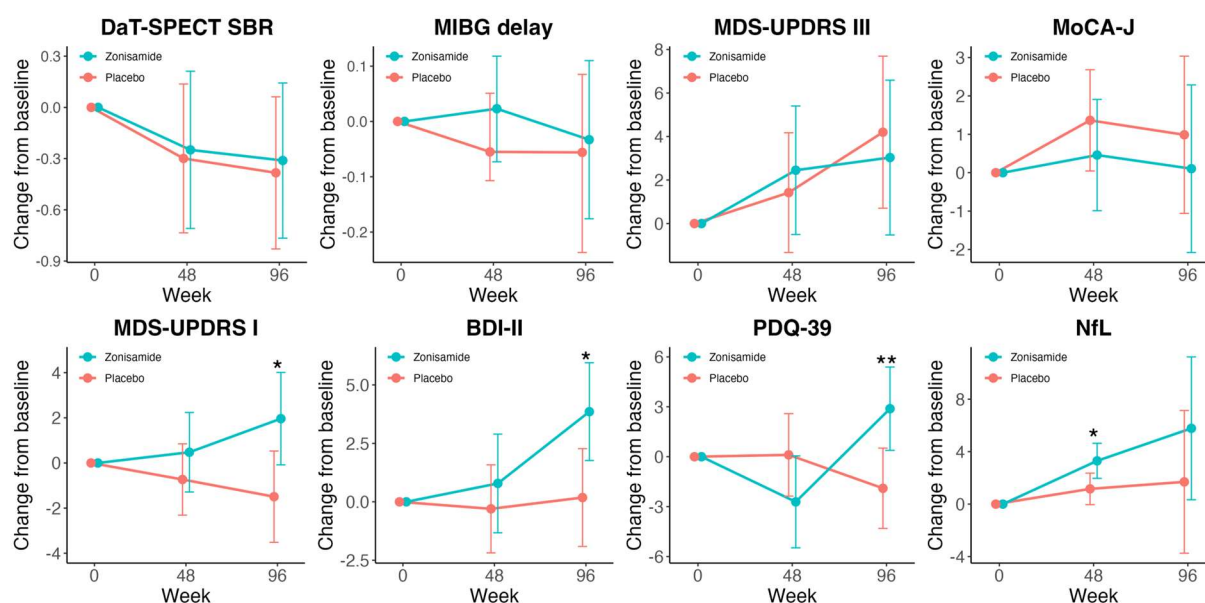


図3 主要評価項目および副次評価項目のベースラインからの変化量

評価項目である DaT-SPECT SBR のベースラインから 96 週変化量において、群間差は認められませんでした。また、副次評価項目である MIBG 心筋シンチグラフィ、運動機能(MDS-UPDRS III)、認知機能(MoCA-J)、神経変性マーカー(血漿 NfL)の 96 週変化量についても有意差を認めませんでした。ゾニサミド群では非運動症状(MDS-UPDRS I)、うつ(BDI-II)、QOL(PDQ-39)について悪化傾向がみられた一方、プラセボ群では 2 名がパーキンソン病を発症しました。主な有害事象として、眠気、疲労感、食欲低下、便秘がみられました。

主要評価項目である DaT-SPECT SBR の変化は予想より小さく、本試験デザインでは検出力が不足していました。ゾニサミドの疾患修飾効果は示されませんでした。対象者層別化の重要性、長期観察期間や代替バイオマーカーの必要性など、今後の先制・予防治療試験設計に向けた課題を明確にしました。

3. 今後の展開

本試験では 96 週試験終了後も 144 週までの継続観察を行い、ゾニサミド群とプラセボ群の間にレビー小体病発症率に差がみられるかを追跡しています。また、NaT-PROBE コホートによる年次観察研究も継続し、将来の臨床試験に向けたリスク層別化モデルの構築を目指しています。

4. 支援・謝辞

本研究は、臨床研究・治験推進研究事業(研究課題名:レビー小体病ハイリスク者に対するゾニサミドの有効性・安全性に関する特定臨床研究)の支援を受けて実施いたしました。

【用語説明】

＊1)神経変性疾患:特定の種類の神経細胞が進行性に変性する(死滅する)疾患の総称。神経変性疾患に共通する病理学的な特徴として、神経細胞の中や周囲に異常なタンパク質が蓄積し、それによって特定の種類の神経細胞が障害されることが知られている。パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症などが神経変性疾患の代表的疾患。

＊2)パーキンソン病:神経細胞内に α -シヌクレインという異常なタンパク質が蓄積し、主に脳内のドーパミン神経に障害を起こすことで、運動緩慢、筋強剛(筋肉や関節が固くなる)、振戦(手足の震え)、姿勢反射障害(転びやすくなる)などのパーキンソン症状を引き起こす進行性の難病。

＊3)レビー小体型認知症:神経細胞内に α -シヌクレインという異常なタンパク質が蓄積することで、幻視を始めとする認知機能障害やパーキンソン病に類似した運動症状を引き起こす進行性の難病。

＊4)レム睡眠行動異常症:レム睡眠(浅い眠り)中に筋肉を抑制する神経の働きが悪くなり、夢の中の行動がそのまま寝言や体動となって現れる病期。

＊5)ドーパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT-SPECT):123I-イオフルパンという物質を注射して脳のドーパミントランスポーターの働きを調べる画像検査。パーキンソン病やレビー小体型認知症の患者では脳内のドーパミン神経が変性・脱落するため、123I-イオフルパンの取り込みが低下する。

＊6) α -シヌクレイン:レビー小体病患者の脳内にみられる異常なタンパク質の凝集体であるレビー小体の主成分。レビー小体病発症の重要な原因タンパク質の1つと考えられている。

＊7)アルツハイマー型認知症:脳内にアミロイド β やタウという異常なタンパク質が蓄積し、もの忘れなど認知機能低下を引き起こす疾患。

＊8)MIBG 心筋シンチグラフィ:123I-MIBGという物質を注射して心臓の交感神経の働きを調べる画像検査。パーキンソン病やレビー小体型認知症の患者では自律神経障害が出現するため、MIBGの心筋への取り込みが低下する。

＊9)ニューロフィラメント軽鎖(NfL):神経細胞に特異的なタンパク質で、神経細胞が軸索の変性や炎症によって破壊されると、軸索から放出され血液中にも移行する。神経細胞のダメージを数値化する指標として多くの神経疾患で研究されている。

【論文情報】

雑誌名:npj Parkinson's Disease

論文タイトル:Phase II pilot randomized trial of zonisamide for disease modification in prodromal Lewy body disease

著者:Keita Hiraga, MD, PhD¹, Makoto Hattori, MD, PhD¹, Daigo Tamakoshi, MD¹, Yuki Satake, MD^{1,2}, Taiki Fukushima, MD¹, Yuki Saito, MD¹, Takashi Uematsu, MD, PhD¹, Takashi Tsuboi, MD, PhD¹, Maki Sato¹, Katsunori Yokoi, MD, PhD³, Keisuke Suzuki, MD, PhD⁴, Yutaka Arahata, MD, PhD³, Yoshino Ueki, MD, PhD⁵, Fumie Kinoshita, PhD⁶, Hiroshi

Matsuda, MD, PhD⁷, Akihiro, Murata⁸, Masayuki Yamamoto, MD, PhD⁹, Masakazu Wakai, MD, PhD¹⁰, Noriyuki Matsukawa, MD, PhD¹¹, Yukihiro Washimi, MD, PhD¹², Masahisa Katsuno, MD, PhD^{1,13}

¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

² Department of Neurology, Daido Hospital, Nagoya, Japan

³ Department of Neurology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan

⁴ Innovation Center for Translational Research, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan

⁵ Department of Rehabilitation Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

⁶ Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

⁷ Drug Discovery and Cyclotron Research Center, Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience, Fukushima, Japan

⁸ Affairs Department, Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Tokyo, Japan

⁹ Kumiai kosei Hospital, Takayama, Gifu, Japan

¹⁰ Chutoen General Medical Center, Kakegawa, Shizuoka, Japan

¹¹ Department of Neurology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

¹² Department of Comprehensive Care and Research on Memory Disorders, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan

¹³ Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI:[10.1038/s41531-025-01198-3](https://doi.org/10.1038/s41531-025-01198-3)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Npj_251201en.pdf