

症例報告

リルゾールにより間質性肺炎を合併した筋萎縮性側索硬化症の1例

竹島 慎一¹⁾ 音成秀一郎¹⁾³⁾ 姫野 隆洋²⁾
高松 和弘¹⁾ 下江 豊¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は74歳女性である。筋萎縮性側索硬化症（clinically possible amyotrophic lateral sclerosis）と診断し、リルゾール（riluzole; RZ）の内服を開始した。約2ヶ月後より呼吸困難が出現し、徐々に悪化し入院した。胸部CT所見などから、間質性肺炎と診断し、ステロイドパルス療法を開始し、RZを中止したところ、呼吸状態は速やかに改善した。RZにより発症した間質性肺炎が考えられた。16ヵ月後、本人の強い希望があり、RZの再投与を行ったところ、投与4日目に同様の間質性肺炎が再発した。RZ投与中の筋萎縮性側索硬化症患者の呼吸困難の原因として、臨床的に極めて重要である。

（臨床神経 2015;55:840-843）

Key words：リルゾール、副作用、間質性肺炎、筋萎縮性側索硬化症

はじめに

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）は、生化学的および遺伝学的研究が進み、多くの疾患からなることが判明し、原因論的にも飛躍的な進歩がみられる¹⁾。しかしながら、いまだ根本的治療法は発見されず、今のところリルゾール（riluzole; RZ）のみが、生存期間や人工呼吸器装着までの期間を延長させる治療薬である²⁾。この薬剤の作用機序は完全には解明されていないが、グルタミン酸遊離阻害、興奮性アミノ酸受容体との非競合的な阻害、電位依存性Na⁺チャネルの阻害等の作用を示し、これらが複合して神経細胞保護作用を発現する³⁾。本剤は比較的副作用は少ない薬剤であるが、ALS患者の本邦及び海外の第III相試験において、重篤な副作用として間質性肺炎（interstitial pneumonia; IP）が報告されている⁴⁾⁵⁾。ALSでは呼吸器感染症などを契機に急激に呼吸機能が悪化する事があり、IPの合併は、ALSそのものの悪化と混同する可能性のある病態でもあり、臨床的に極めて重要である。

症 例

症例：74歳、女性
主訴：呼吸困難
既往歴：肺結核（40歳）。

家族歴：兄、弟に癌。生活歴：喫煙なし、機会飲酒。薬剤アレルギーなし。

現病歴：2011年頃より頸部痛が出現し、その後下肢の筋痙攣と右手握力低下、体重減少が認められ、2012年8月当院へ紹介された。四肢の遠位筋脱力と複数筋で線維束性収縮を認め、MRIで頸椎などの圧迫所見はなく、針筋電図で脳神経を含む4領域で脱神経所見を認めたため、臨床的possible ALSと診断した。8月から投薬中の芍薬甘草湯エキス7.5gに加えて、12月よりRZ 100mg内服を開始した。翌年2月ごろより、咳嗽、倦怠感が出現し、呼吸困難、歩行困難が悪化し、緊急入院となった。

入院時所見：身長163cm、体重51kg、体温37.0°C、血圧136/90mmHg、脈拍97/分・整で、一般内科所見には胸部断続性ラ音以外特記事項はない。

神経学的所見：意識清明、脳神経は異常所見なし。球症状なし。運動系は両側上肢挙上困難で、徒手筋力テストで三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋など近位筋は3程度。上肢遠位筋は3程度で骨間筋には筋萎縮を認め、下肢近位筋は5程度、遠位筋は5ではほぼ正常であった。線維束性収縮は四肢筋で認めた。四肢腱反射は正常範囲内で、病的反射も認めない。感覚異常もない。歩行は息切れのため歩行困難であった。検査所見：血算は異常なく（好酸球4.3%）、生化学で肝酵素AST 209IU/l、ALT 263IU/l、LDH 856IU/lと上昇していた。軽度の炎症反応（CRP 0.63mg/dl）を認めた。動脈血ガス分析（room

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 大分赤十字病院神経内科

³⁾ 現：広島大学脳神経内科

(Received May 7, 2015; Accepted June 23, 2015; Published online in J-STAGE on September 19, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000763

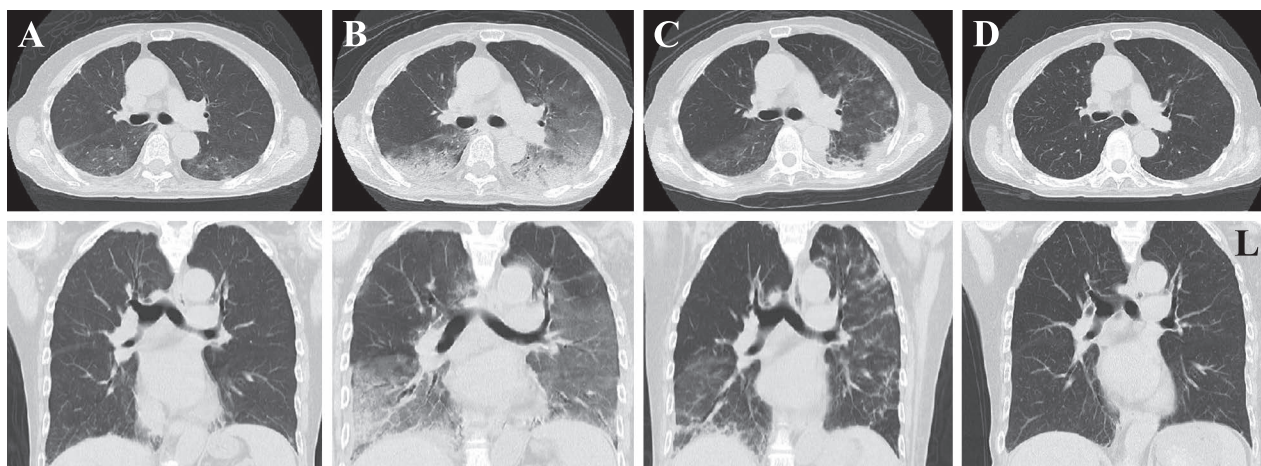


Fig. 1 Chest CT scan images.

A; On admission. B; The 7th day after admission. CT image showed increased dorsal dominant ground glass opacity and consolidation in bilateral lower lungs. After starting prednisolone treatment, these findings improved gradually. C; one week later after treatment. D; two months later after treatment.

air) は pH 7.45, pCO₂ 36.2 mmHg, pO₂ 58.0 mmHg, HCO₃⁻ 24.9 mol/l, BE 1.7 mol/l で AaDO₂ = 46.3. 呼吸機能検査は, %VC 66%, %FVC 73%, FEV1.0% 86% で拘束性障害を認めた。胸部 CT で両下肺野に, 軽度スリガラス様陰影を認めたが, 換気運動減少による影響と考えた (Fig. 1A)。

入院後経過: 入院時は微熱, 軽度の炎症所見, 画像所見に乏しいことから, ウイルス性肺炎と推測し, 補液と安静を中心に経過観察した。しかし, 徐々に呼吸苦が悪化し, 体動困難となり, 非侵襲的陽圧呼吸 (non invasive positive pressure ventilation; NPPV) を導入した。入院 7 日目, 酸素化が更に悪化し, 動脈血ガス分析で, pCO₂ 35.8 mmHg, pO₂ 42.1 mmHg となったため, 再度胸部 CT を行った。両側肺野に浸潤影およびスリガラス影をみとめ IP と診断した (Fig. 1B)。即日, ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1g/日 × 3日) および抗菌薬 (メロベネム水和物 4g/日, パズフロキサシン 1g/日) の併用を開始した。KL-6 は 2,074 U/ml と上昇していた。IP の原因として, 細菌・真菌感染, 肺結核などを考えプロカルシトニン, β-D グルカンや喀痰培養など検査を行ったが, いずれも陰性であった。RZ および芍薬甘草湯の副作用の可能性も考え, 入院 10 日中止し, 呼吸状態も画像所見上も速やかに改善した (Fig. 1C)。また, プレドニゾロン 40 mg/日の後療法を行い漸減した。全身状態も落ち着き血中肝酵素等も正常化し 3 月末退院した。以後, RZ および芍薬甘草湯の投与は行わず自宅静養で外来通院を行った。また通院中に RZ による薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST) を行ったが陰性であった。

本人も非常に熱心に治療法をインターネットで検索し, 16 か月後 RZ の再投与を希望された。RZ に対する DLST は陰性であったが, 再投与で再度 IP など副作用反応が発現する可能性を十分に説明したが, RZ 以外の薬がないことを熟知されて

おり, 再投与を強く希望された。2014 年 7 月, かかりつけ医とも連絡を取り, RZ 投与開始した。開始 4 日目に, 頭痛が出現, RZ を中止した。しかしその後呼吸困難と発熱が出現し, かかりつけ医を介して, 近医総合病院に緊急入院した。両肺野にスリガラス様陰影が出現し, 初回と同様の所見であった。KL-6 は 400 U/ml で上昇はなかった。RZ 中止とステロイドの投与で, 3 週間後に軽快退院した。その後, 再び当院受診され, RZ による DLST を再度施行したが, 結果は陰性であった。その後も, 当院, かかりつけ医とで RZ 投与なしで, 経過観察を行っている。

考 察

RZ の副作用における IP 発生頻度は製薬会社の資料では 0.1%, 日本の治験では 98 例中 1 例, 外国での治験では 77 例中 1 例で呼吸困難 (IP とは明記されていない) と報告され比較的稀である⁴⁾⁵⁾。しかし, ALS の症状の悪化でも呼吸困難を呈するため, その鑑別が極めて重要である。過去の報告例では, 2003 年に Cassiman D らが初めて報告⁶⁾して以来, 学会報告の抄録のみの症例まで含めると 6 例である (Table 1)^{6)~10)}。69~83 (平均 73) 歳の高齢者に多く, 咳や呼吸困難で発症し, 3~8 週間で症状が増悪, ステロイドが奏功する事が類似点である。また DLST は施行された 2 例で陽性, 2 例で陰性であった。発症機序は, RZ の投与量に依存する薬毒性⁷⁾, RZ の代謝経路のチトクローム p450 1A2 が共通の併用薬により RZ の血中濃度が上昇する機序⁶⁾などが推測されているが, 明確には解明されていない。治療は, 本例も含め, 報告された全症例でステロイドが効果的であり IP そのもの予後は良好である。アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration) には, RZ 関連肺炎という名称で, 2004 年以来 20 症例が登録されて

Table 1 Clinical characteristics of the reported cases.

Case	Author	Year	Age yrs	Sex	Onset	Symptoms	*Duration of riluzole	DLST	Treatment	Response to steroid
1	Cassiman D.	2003	69	M	subacute	dry cough	21M	/	steroid 32 mg/D for 2M	+
2	Kakuta T.	2012	69	F	acute	dyspnea, general fatigue	1W	+	steroid 30 mg/D for 9M	+
3	Kakuta T.	2012	83	F	acute	dry cough	3W	-	steroid 20 mg/D for 2M	+
4	Anesaki T.	2004	61	F	acute	dyspnea	2M	+	steroid puls	+
5	Kato M.	2004	71	M	acute	dyspnea	?	/	discontinued riluzole	?
6	Kawasaki M.	2010	76	F	acute	dyspnea	1M	-	steroid 40mg/D	+
7	Our case		74	F	acute	dyspnea, general fatigue	2M	/	steroid puls + steroid 40 mg/D for 2M	+

DLST: drug induced lymphocyte stimulation test, +: positive, -: negative, /: not examined, M: month, W: week, D: day. *Duration of riluzole; duration until the presentation of the clinical symptoms after treatment with riluzole.

いる。そのうち 11 例が ALS で (米国では ALS 以外多系統萎縮症, 脊髄性筋萎縮症などにも投与されている), 7 例の転帰は死亡であるが, IP という診断や治療内容についての記載はなく, 詳細は不明である。これまで RZ による IP の合併例で IP による死亡症例の報告はない。しかし, ALS 症例の肺炎による死亡例の一部には, RZ による IP ないし薬剤性肺炎が関与している可能性があるかと推察される。

本症例は, 臨床経過, 肺画像所見から, RZ による IP が強く推測された。初回 DLST は陰性で, 2 度目の投与は結果的には, チャレンジテスト的となったが, この時も DLST は陰性であった。一般に DLST の陽性率は, 40~60%と報告されている¹¹⁾。初回は RZ 投与 2 ヶ月で発症し, 芍薬甘草投与を併用しており, 相互作用も推測されたが, 2 度目は RZ のみの再投与 4 日目であり, アレルギー反応を含め急性の薬物反応と考えられた。RZ による IP は, 早期に治療を行えば回復が可能である。RZ 導入後, 呼吸困難を訴える場合, 副作用である IP の合併も念頭におくことが重要である。RZ による IP は, ステロイドが奏功するので, ALS 診療で注意すべき臨床事項として再度喚起を促したい。

本論文の要旨は第 31 回神経治療学会総会 (平成 25 年 11 月 23 日) で発表した。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

アメリカ食品医薬品局 (FDA) に関する情報は, 以下のインターネット情報である。

[cited 2014 Feb 26] http://www.druginformer.com/search/side_effect_details/Riluzole/pneumonia.html

文 献

- 1) Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:248-264.
- 2) Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994; 330:585-591.
- 3) Bellingham MC. A review of the neural mechanisms of action and clinical efficiency of riluzole in treating amyotrophic lateral sclerosis: what have we learned in the last decade? *CNS Neurosci Ther* 2011;17:4-31.
- 4) 柳澤信夫, 田代邦夫, 東儀英夫ら. 日本における筋萎縮性側索硬化症患者に対する Riluzol の二重盲検比較試験. *医のあゆみ* 1997;182:851-866.
- 5) Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1996;347: 1425-1431.
- 6) Cassiman D, Thomeer M, Verbeken E, et al. Hypersensitivity pneumonitis possibly caused by riluzole therapy in ALS. *Neurology* 2003;61:1150-1151.
- 7) Kakuta T, Hirata H, Soda S, et al. Riluzole-induced lung injury in two patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Intern Med* 2012;51:1903-1907.
- 8) 姉崎利治. リルゾール投与により間質性肺炎をきたし, ステロイド療法により改善した筋萎縮性側索硬化症の 1 例 (会). *臨床神経* 2004;44:407.
- 9) 加藤昌昭, 中島一郎, 三須建郎ら. Riluzole 内服中に間質性肺炎を合併した ALS の一例 (会). *臨床神経* 2004;44:482.
- 10) 川崎元樹, 藤田 明, 高森幹雄ら. リルゾールが原因と疑われた薬剤性間質性肺炎の 1 例 (会). 2010 : 第 575 回日本内科学会関東地方会.
- 11) 馬庭 厚, 田口善夫. 薬剤性肺炎の臨床と画像. *画像診断* 2005;25:24-34.

Abstract**Riluzole-induced interstitial pneumonia in a case with amyotrophic lateral sclerosis**

Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾, Shuichiro Neshige, M.D.¹⁾³⁾, Takahiro Himeno, M.D.²⁾,
Kazuhiro Takamatsu, M.D.¹⁾, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

²⁾Oita Red Cross Hospital

³⁾Present Address: Department of Clinical Neuroscience & Therapeutics, Hiroshima University

A 74-year-old woman was clinically diagnosed with possible amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and was administered 100 mg/day of riluzole. After 2 months, she developed dyspnea and experienced gradual difficulty walking. Chest computed tomography revealed ground-glass opacity and consolidation in the lower lobes of both the lungs, thereby suggesting a diagnosis of interstitial pneumonia. Because the condition was suspected to be drug-induced, riluzole administration was discontinued and steroid (methylprednisolone) pulse therapy (1,000 mg/day, 3 days) was started. Her symptoms and radiological findings improved immediately. At 16 months later, she wanted to take riluzole again. She had the similar interstitial pneumonia on the 4th day of the re-administration. Drug (riluzole)-induced lymphocyte stimulation tests (DLST) were negative two times. The symptoms of interstitial pneumonia, a rare adverse effect of riluzole, are very similar to worsening symptoms of ALS; therefore, patients with ALS receiving riluzole therapy should be carefully monitored.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:840-843)

Key words: riluzole, adverse effect, interstitial pneumonia, amyotrophic lateral sclerosis
