



日本神経学会治療ガイドライン

ALS治療ガイドライン2002

X. 薬物療法（リルゾール）

ALSに対するリルゾール（リルテック）治療の報告

ALSに対するリルゾール治療の報告は国内外で120以上の論文がある。ALS全体に対する効果についての報告のほか、投与量と効果の関係、特定症状に対する効果、副作用、患者の同意、などについての報告があるが、総説も多い。

効果

欧米で施行された最初の臨床試験（155例、Bensimon *et al.* 1994）では、ALS患者の生存期間が延長し、とくに球型でより明らかであった。また筋力低下の進行速度が遅延したとの知見もえられた。その後実施されたより大規模の試験（959例、Lacomblez *et al.* 1996a）では、球型・四肢型ともに生存期間の有意な延長がみとめられた。ただし徒手筋力やNorris scaleなどの機能評価では増悪速度の遅延は確認できなかった。同じ研究グループによるメタアナリシス（Lacomblez *et al.* 1996b）では投与量と効果の関係を検討し、1日量50mgよりも100mg、200mgでより有効であった。生存率が80%、70%、60%になるまでの期間をみると、リルゾール100mg・200mg投与でいずれも約3ヵ月延長した。同じ症例をもちいたADLに注目した重症度解析（Riviere *et al.* 1998）では、重症者には明らかな効果がなかったが、軽症例では重症化への進行が遅れたという結果がえられた。

一方、日本人患者を対象にした臨床試験（195例、柳澤、他 1997a）がおこなわれたが、生存期間は全体としても、また臨床型別・投与量別に検討してもplacebo群との間にまったく差はなく、有意な効果はみとめられなかった。欧米、日本の不適当症例を除いた100mg投与の全患者を対象にしてメタアナリシス（828例、柳澤、他 1997b）がおこなわれ、生存期間の有意な延長が確認された。ただし重症度別に解析すると、high risk群でのみ生存期間の延長が確認された。

いずれの臨床試験も一次評価項目は死亡や気管切開までの期間などであり、実質的な生存期間が評価された。試験結果の違いについては、患者の重症度や評価の感受性などの問題のほか、治療・ケア体制、家族の対応、などの要素も考慮に入れる必要がある。

副作用

すべての臨床試験を通じて、重篤な副作用はみられない。比較的頻度の高いものとして、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振などの消化器症状、眠気、無力感、めまい、錯感覚などの神経症状、検査では肝機能障害（GOT、GPT）、貧血などが報告されている。臨床試験に参加した症例のもっとも多いLa-

comblez *et al.* の報告（959例）を下記に示すが、その他の報告でもほぼ同様の結果である（柳澤、他 1997a、Roch-Torreilles *et al.* 2000、Pongratz *et al.* 2000、Scelsa *et al.* 2000）。

消化器症状はplacebo群でも数%～10数%の頻度でみられたが、50mgではほとんど変化がなかった。嘔気、嘔吐は100mgでplacebo群にくらべて増加（それぞれ約20%、5%）、200mgでも差はなかった。食欲不振、下痢は200mgで増加したが10%未満である。

神経症状は傾眠、しびれが100mg以上で出現し、200mgでは更に増加したが、200mgでも数%以下であった。めまいは200mgで10数%みられた。

検査所見ではGPT増加（正常上限の5倍以上）は50mgで5%、100mg 7%、200mg 12%と投与量と共に増加した。GOTには明らかな増加（正常上限の3～5倍以上）はみられなかった。貧血（Hbで10g/dl以下）は50mgで1%以下、100mg 3%、200mg 6%とやはり投与量と共に増加した。

患者の同意

リルゾール治療についての患者の同意の問題が報告されている（46例、Rudnicki 1997）。リルゾール治療について、寿命延長効果は平均3ヵ月であること、筋力・呼吸などの進行は変わらないこと、さらに必要経費、副作用について説明したあと、治療に同意するかどうかを調査された。その結果、治療に同意した人17例（37%）、同意しなかった人29例（63%）であった。同意しなかった人の第一の理由は効果が乏しいことだった。

調査は米国でおこなわれたもので、病名告知についての日米の差を考慮する必要があるが、リルゾールの効果はかなり限定されたものであること、重篤とはいえないが副作用はおこる可能性があることから、リルゾール治療についての患者の同意は必要であろう。

リルゾール治療のガイドライン

1. 治療の妥当性

治療することが望ましい。

ただし効果は顕著ではない。その旨を伝えた上での患者の同意が必要。

努力性肺活量が60%以下の患者では効果が期待できないので投与しない（厚生労働省）。

2. 標準投与量

100mg/日。

200mg/日の効果は100mg/日とはほぼ同様であり、副作用は

200mg で増える.

3. 禁忌

リルゾールに対するアレルギーを有する患者

4. 副作用

重篤な副作用なし.

頻度の比較的高いもの

消化器症状：嘔気，嘔吐，下痢，食欲不振

神経症状：無力感，めまい，錯感覚

検査異常：肝機能障害 (GOT, GPT)，貧血，好中球減少

5. 使用上の注意

治療前および治療中に定期的に血算，肝機能検査をおこなう.

肝障害をおこしえる薬剤の併用に注意する.

肝・腎機能障害，感染症患者は慎重な投与が必要.

文 献

1. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, et al.: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 1994; 330: 585—591 (Ib, 155 例)
2. Galer BS, Twilling LL, Harle J, et al.: Lack of efficacy of riluzole in the treatment of peripheral neuropathic pain conditions. *Neurology.* 2000; 55: 971—975 (Ib, 43 例)
3. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al.: Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 1996a; 347: 1425—1431 (Ib, 959 例)
4. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al.: A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. *ALS/Riluzole Study Group-II. Neurology.* 1996b; 47: S42—50 (Ia, 959 例)
5. Pongratz D, Neundörfer B, Fischer W: German open label trial of riluzole 50 mg b. i. d. in treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol Sci* 2000; 180: 82—85 (919 例)
6. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, et al.: An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998; 55: 526—528 (Ia, 959 例)
7. Roch-Torreilles I, Camu W, Hilaire-Buys D: Adverse effects of riluzole (Rilutek) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Therapie* 2000; 55: 303—312 (153 例)
8. Rudnicki: Factors influencing a patient's decision regarding riluzole: an early experience. *J Neurol Sci* 1997; 152: S80—81 (46 例)
9. Scelsa SN, Khan I: Blood pressure elevations in riluzole-treated patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 2000; 43: 224—227 (35 例)
10. 柳沢信夫, 田代邦雄, 東儀英夫, 他: 日本における筋萎縮性側索硬化症患者に対する Riluzole の二重盲検比較試験. *医学のあゆみ* 1997a; 182: 851—866 (Ib, 195 例)
11. 柳沢信夫, 田代邦雄, 東儀英夫, 他: 筋萎縮性側索硬化症に対する Riluzole のメタアナリシス. *医学のあゆみ* 1997b; 182: 867—878 (Ia, 828 例)