

## 症例報告

# レナリドマイドによる皮疹に対して少量ステロイド、 抗アレルギー剤、グリチルリチン酸製剤併用療法が 有用であった難治性多発性骨髄腫の1例

松隈雅史, 高橋 徹, 中村裕幸, 平松澄恵, 山口 卓, 山下浩司, 畑尾克裕

総合病院 社会保険徳山中央病院血液内科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

**Key words :** レナリドマイド, 薬疹, グリチルリチン酸製剤, 多発性骨髄腫

### 和文抄録

症例は61歳, 男性. IgG- $\kappa$ 型骨髄腫 (Durie-Salmon分類IIIA期, 国際スコアリングシステム3期) に対して, 多剤併用化学療法, 自家末梢血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法を行い, 部分寛解を得るも再燃. その後に試みたサリドマイド療法, ボルテゾミブ+デキサメタゾン (DEX) 療法は副作用にて継続できなかった. 難治性骨髄腫に対してレナリドマイド (LEN) 療法を開始したところ, LEN投与2日後に四肢, 体幹に掻痒のない蕁麻疹様紅斑が出現した. LEN投与開始早期の発症であることから薬疹を考え, LENを中止して抗アレルギー剤, グリチルリチン酸製剤, 低用量ステロイド剤の投与を開始した. これにより皮疹は速やかに消退したため, 抗アレルギー剤のみ継続投与してLENを単独で再開した. しかし, 再開3日目に同様の皮疹が出現したため, LENを再び中止してステロイド剤を同量で再開した. 皮疹の速やかな消退を得た後に三度LENを再開したところ, やはり再開2日後に皮疹の再燃をみた. これに対し, グリチルリチン酸製剤を経口薬として併用したところ, 以後は皮疹の増悪はなく, 完全に消失はしないものの軽度で経過し, LEN1コースの投与が可能であった. 以降のLEN投与時には, ステロイド剤, 抗アレルギー剤, グリチルリチン酸製剤の3剤を併用

した. 皮疹の出現はごく軽度にとどまり, LEN投与を中断することなく治療可能であった. LEN投与により貧血は改善し輸血依存を脱し, かつ5コース後にはIgG値も5883 mg/dlから1184 mg/dlと減少し, 治療効果は良好であった.

LENによる皮疹に対してのグリチルリチン酸製剤の使用報告はこれまでにないが, 本例では皮疹のコントロールにグリチルリチン酸製剤の追加投与が有用であった. このような副作用対策を講じることでLEN投与が継続可能となった意義は大であった.

### 緒 言

再発性あるいは難治性多発性骨髄腫に対する新規治療薬剤としてその有効性が1990年代にはじめて報告されたサリドマイドに続いて, サリドマイド誘導体として開発されたレナリドマイド (LEN) には, サリドマイドを凌駕する治療効果が期待され, 現在では難治・再発性骨髄腫に対する救済療法において重要な位置づけにある<sup>1, 2)</sup>. LENは, 本邦においては2010年8月に保険薬として承認, 市販されているが, 実臨床での副作用マネジメントについては未だ模索段階でもある.

我々は, LENによる皮疹の副作用に対して, 少量ステロイド剤と抗アレルギー剤に加え, グリチルリチン酸製剤の投与が有効であった症例を経験したため報告する.

## 症 例

患者：61歳，男性。

現病歴と経過：2008年3月に腰椎圧迫骨折を契機にIgG- $\kappa$ 型骨髄腫（Durie-Salmon分類IIIA期，国際スコアリングシステム3期）を発症した。VAD（ビンクリスチン，アドリアマイシン，デキサメタゾン（DEX））療法3コースにて部分寛解を得た後，シ

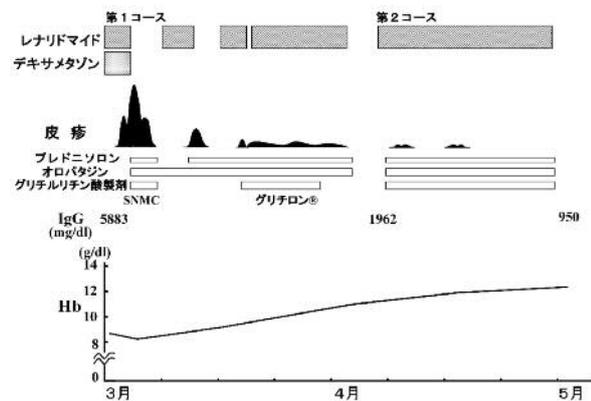


図1 レナリドマイド療法2コース目までの臨床経過  
SNMC：強力ネオミノファーゲンシー®

クロフォスファミド大量療法にて自家末梢血幹細胞採取を行い，同年8月に自家末梢血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法を施行した。治療効果が部分寛解にとどまったため，その後にMP（メルファラン，プレドニソロン（PSL））療法を行うも口内炎と血球減少が遷延するため継続的な投与が困難であった。引き続き試みたサリドマイド療法も嘔気のために内服が困難であった。2010年7月よりボルテゾミブ+DEX療法を行うも治療効果は少なく，末梢神経障害による四肢のしびれ感と疼痛が出現したため3コースで中止せざるを得なかった。その後しばらくは無治療で経過観察がなされたが，IgG値は5883 mg/dlと漸増し，貧血の進行により赤血球輸血依存となったため，2011年2月にLEN投与を行うこととなった。LEN治療前の血清アルブミン値は3.1 g/dl，血清 $\beta$ 2-ミクログロブリン値は4.9 mg/lであった。腎機能，血清カルシウム値は正常であった。

LEN投与後の経過を図1に示す。RD療法（LEN 25 mg/日，DEX 40 mg/日）として投与を開始したところ，LEN投与2日後に四肢，体幹に掻痒の



図2 レナリドマイドによる皮疹  
四肢，体幹に掻痒や疼痛のない蕁麻疹様紅斑が出現し，皮疹は手掌と足底に強く出現し，治療により数日で消退した。

ない蕁麻疹様紅斑が出現した(図2)。皮疹の程度は有害事象共通用語基準v4.0日本語訳JCOG版<sup>3)</sup>によればGrade 2であった。末梢血好酸球の増多はなかった。RD療法開始早期に発症したことから薬疹を考え、LENおよびDEXをともに中止し、オロパタジン、グリチルリチン酸製剤(強力ネオミノファゲンシー®)、PSL 10mg/日の投与を開始した。これにより皮疹は数日で速やかに消退したため、オロパタジンのみ継続投与してLENを単独で再開した。しかしながら、再開3日目に同様の皮疹が出現したため、LENを再び中止しPSLを同量で再開した。皮疹の速やかな消退を得た後に三度LENを再開したところ、やはり再開2日後に皮疹の再燃をみた。これに対し、グリチルリチン酸製剤を経口薬(グリチロン®)として併用したところ、皮疹は増悪せず完全に消失はしないものの軽度で経過し、LEN1コース(延べ21日間)の投与が可能であった。治療後のIgG値は1962 mg/dlと低下がみられた。

2コース目以降はLEN投与開始時よりPSL、オロパタジン、経口グリチルリチン酸製剤の3剤を併用した。皮疹の出現はごく軽度にとどまり、LEN投与を中断することなく継続可能であった。また、治療経過中に皮疹以外の臨床的に問題となる副作用は認めなかった。IgG値は2コース後に950 mg/dlとさらに減少し、5コース後も1184 mg/dlと低値で維持された。貧血も1コース後より徐々に改善し輸血依存から脱したことから、LENの治療効果は良好であった。また、LEN投与に伴って骨髄抑制、腎障害など皮疹以外の副作用は認めず、末梢神経障害の増悪もなかった。

## 考 察

本症例においては、RD療法開始後に皮疹が出現した時点でLENとDEXの両剤に加えて支持療法として投与していたST合剤やアロプリノールも被疑薬として同時に中止した。LENを用いたリンパ球刺激試験は施行しなかったが、LENの単独再開時に皮疹が再燃した経過からは、LENの副作用であることは臨床的に確実であった。

LENによる皮疹は約16%の症例に認められる比較的頻度の高い副作用であり、典型例では数日から数週で改善し、self-limitingな経過をたどるとされ

る<sup>2)</sup>。皮疹の種類では、麻疹様紅斑や蕁麻疹様紅斑の報告が多い<sup>4)</sup>。皮疹の治療には抗アレルギー剤や低用量ステロイド剤(PSLにて10-20mg/日)の投与が一般的である<sup>2, 5)</sup>。しかしながら、本例ではPSL 10 mg/日と抗アレルギー剤の併用でも症状のコントロールは不十分であり、グリチルリチン酸製剤の追加投与により皮疹のコントロールが可能であった。グリチルリチン酸製剤の抗アレルギー作用は知られているが、LENによる皮疹に対しての使用報告はこれまでにない。グリチルリチン酸製剤は静注剤でも内服剤でも同様に奏効しており、内服剤型の使用により外来でのLEN治療が可能であった。本例では、オロパタジン以外の抗アレルギー剤の使用や併用でも治療効果を期待できたかもしれない。しかし、グリチルリチン酸製剤には偽アルドステロン症以外に臨床的に大きな問題となるような副作用はほとんどないため、ステロイド剤と抗アレルギー剤で治療に苦慮する皮疹例には追加投与を試みやすい治療薬とも考えられた。

本症例は、LEN以外の有望な治療選択肢がない難治性骨髄腫であったため、このような副作用対策を講じたことでLEN投与が継続可能となった意義は大であった。

本例でLEN療法に併用したステロイド剤はPSL 10mg/日と少量であったものの、骨髄腫治療効果は良好であった。今回、皮疹の治療目的で投与した低用量のPSLが骨髄腫に対して抗腫瘍効果を発揮したかどうかは判断できなかった。LEN単剤療法よりもDEXを併用した場合の方が奏効率が高いことは知られているが、当初報告されたRD療法(LEN 25 mg/日、第1-21日、DEX 40 mg/日、第1-4, 9-12, 17-20日)に比較してDEXを減量したRd療法(LEN 25 mg/日、第1-21日、DEX 40 mg/日、第1, 8, 15, 22日)の遜色ない治療効果とより低い毒性も報告されている<sup>6)</sup>。LEN療法に併用すべき至適なステロイド量は定まっておらず、この点については多数例での解析など、今後のさらなる検討が必要であろう。

## 引用文献

- 1) Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1046-1060.

- 2) Palumbo A, Dimopoulos M, San Miguel J, Harousseau JL, Attal M, Hussein M, Knop S, Ludwig H, von Lilienfeld-Tol M, Sonneveld P. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Rev* 2009 ; 23 : 87-93.
- 3) JCOG. 有害事象共通用語基準v4.0日本語訳 JCOG版. JCOG. [http : //www.jcog.jp/](http://www.jcog.jp/)
- 4) Sviggum HP, Davis MD, Rajikumar SV, Dispenzieri A. Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 1298-1302.
- 5) Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev suppl* 2010 ; 36 (Sup) : S25-S33.
- 6) Rajkumar SV, Jacobus S, Callender NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma : an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 ; 11 : 29-37.

## Efficacy of Combination Therapy with Glycyrrhizinate, Antiallergic Agent, and Low Dose Steroid for Lenalidomide-induced Skin Eruptions in a Patient with Refractory Multiple Myeloma

Masafumi MATSUGUMA, Toru TAKAHASHI, Hiroyuki NAKAMURA, Sumie HIRAMATSU, Takashi YAMAGUCHI, Koji YAMASHITA and Katsuhiko HATAO

Department of Hematology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Syuunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

### SUMMARY

A 61-year-old man with refractory myeloma was treated using lenalidomide (LEN) as salvage therapy. Three days after initiating LEN therapy, skin eruptions appeared on his limbs and extremities. The eruptions rapidly disappeared on discontinuing LEN and initiating therapy with low-dose prednisolone (10 mg/day), olopatadine, and intravenous glycyrrhizinate. The eruptions recurred at the time that LEN was readministered and did not disappear on administering only prednisolone and olopatadine. Additional therapy with oral glycyrrhizinate effectively controlled the eruptions, and therefore, the patient was allowed to continue LEN therapy.