

多発性骨髄腫治療におけるレナリドミドによる皮膚障害のリスク因子解析
と脱感作療法

Risk Factors for Lenalidomide-induced Skin Rash and Desensitization Therapy
in Patients with Multiple Myeloma

令和3年度 論文博士申請者 杉 富行 (Sugi, Tomiyuki)

レナリドミド (LEN) は免疫調節薬の1つである。LENは移植適応の有無に関わらず、多発性骨髄腫 (Multiple myeloma: MM) の初発例、再発・難治例に関わらず用いられる MM 治療のキードラッグである。しかし、LENは他の免疫調節薬と比べ皮膚障害の発現率が高いことが知られており、重度の皮膚障害が発現した場合には、患者の Quality of Life (QOL) の低下だけでなく、治療が中止となることで MM 治療の選択肢が限定され、患者の長期予後にも影響を与える可能性が考えられている。

臨床上、治療の際に頻度が高いまたは治療継続に関わる副作用のリスクは、治療薬選択や入院か通院で治療するかなどの治療方針にも影響を与えるため、事前にリスク因子を把握することは重要である。しかしながら、LENによる皮膚障害のリスク因子は未だ明らかになっていない。また、重度の皮膚障害を認めた患者への LEN 再導入の手段として脱感作療法の有効性が報告されているが、これまでに報告された脱感作のプロトコールが複雑なため高齢者での適応が難しいものであった。そのため本研究は、LENによる皮膚障害のリスク因子を探索し、さらには脱感作療法の簡易な新規プロトコールを作成し、LEN再投与により患者の長期予後の改善に繋げることを目的とした。

I. 多発性骨髄腫患者におけるレナリドミド誘発性皮膚障害のリスク因子解析¹⁾

対象は2010年5月から2019年5月までに永寿総合病院においてLENを投与したMM患者とし、LEN誘発性皮膚障害の発現状況（時期、重症度など）を調査し、皮膚障害発現に対するリスク因子の解析を行うため、症例対照研究を実施した。なお、本研究は永寿総合病院倫理審査委員会（承認番号：2020-9）及び明治薬科大学研究倫理審査委員会（承認番号：202013）の承認を得て実施した。対象患者は144名で、皮膚障害の発現は64名（44.4%）、発現時期は治療開始後4週以内で34.7%、特に1週以内では20.1%と治療開始早期に認められた（Figure 1）。

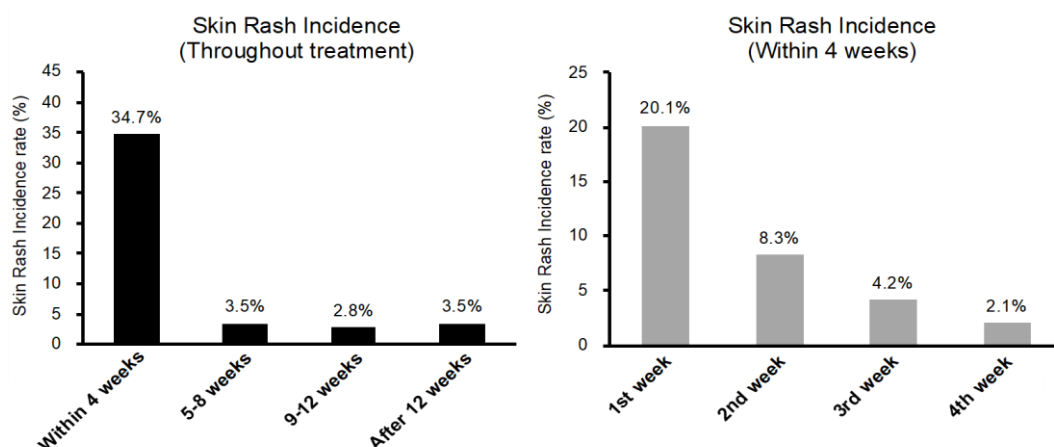


Figure 1. 皮膚障害発現時期

また、リスク因子解析では年齢70歳以上、MMの免疫グロブリン型がBJP型、化学療法歴が無いことが統計的に有意となり、LEN誘発性皮膚障害のリスク因子と検出された（Table 1）。

Table 1. 皮膚障害発現に対する多変量解析

Variable	Odds ratio	95% Confidence interval	p Value
Age (≥ 70 years)	2.93	1.30 - 6.92	< 0.01
Myeloma subtype (BJP)	4.20	1.55 - 12.63	< 0.01
No prior chemotherapy	3.14	1.37 - 7.53	< 0.01
LEN dosage (≤ 10 mg)	1.04	0.95 - 4.34	0.07

LEN 誘発性皮膚障害は細胞性免疫による機序が考えられている。高齢でオッズ比が高くなった原因としては、高齢者での治療の選択にあたり、先行した治療の強度が不十分な状態、すなわち十分な免疫機能低下を伴わない早期の段階で LEN の投与が行われたことや、高齢により細胞傷害性 T 細胞の数が相対的に増えるという報告があること、また、皮膚の脆弱性による皮膚症状が出現しやすいことなど複合的な要因による可能性が考えられる。先行した化学療法がある場合は、化学療法による免疫機能低下状態にあることで皮膚障害の発現が抑制された可能性がある。

II. レナリドミド誘発性皮膚障害発現に対するボルテゾミブ投与の影響²⁾

MM による腎機能低下によって LEN が導入しづらい患者には、LEN 投与前にボルテゾミブ (BOR) が投与されることがある。さらには、このような LEN 投与前の BOR 投与に関して、BOR による細胞性免疫低下により、その後の LEN 導入による皮膚障害の発現が低下する可能性が報告されていた。しかし、BOR による細胞性免疫低下には投与開始から発現までに一定の期間を要することや、BOR 投与終了から期間が空くことにより免疫機能が回復することが予測され、LEN 投与前の BOR 投与状況により皮膚障害発現に差が生じる可能性が推察された。そこで、LEN 投与前の BOR 投与期間と、BOR 投与終了から LEN 開始までの期間 (休薬期間) に関して LEN 誘発性皮膚障害発現との関連について調査するために症例対照研究を行った。なお、本研究は永寿総合病院倫理審査委員会 (承認番号: 2020-26) 及び明治薬科大学研究倫理審査委員会 (承認番号: 202038) の承認を得て実施した。対象は 2010 年 5 月から 2020 年 12 月までに永寿総合病院にて LEN 投与前に BOR を投与した MM 患者 81 名とした。BOR 投与期間については BLd lite 療法 (BOR+LEN+デキサメタゾン) 1 サイクルの 35

日，休薬期間については International Myeloma Working Group の提言を参照に 30 日で区切った．全体の患者において，患者因子に対し皮膚障害の有無で単変量解析を行い， p 値が 0.05 未満であった免疫グロブリン型が BJP 型，BOR 投与期間が 35 日より長い，休薬期間が 30 日未満の 3 因子で多変量ロジスティック解析を行った．その結果，3 因子とも有意であり，LEN 投与前の BOR の投与期間が 35 日より長いこと，休薬期間が 30 日未満の場合で LEN 誘発性皮膚障害の発現頻度が低下することが示された (Table 2) ．

Table 2. 皮膚障害発現に対する多変量解析

Variable	Odds ratio	95% Confidence interval	p Value
Myeloma subtype (BJP)	8.27	2.12 – 37.51	< 0.01
BOR administration period (More than 35 days)	0.19	0.05 – 0.68	< 0.01
BOR and LEN interval period (Less than 30 days)	0.09	0.02 – 0.31	< 0.01

この結果から，単に BOR の投与歴が LEN 誘発性皮膚障害の発現率の低下に関与しているのではなく，BOR により細胞免疫が低下した状態で LEN を投与した場合において皮膚障害の発現が低下するものと考えられる．

Ⅲ. LEN 誘発性皮膚障害患者に対する脱感作療法^{3,4)}

LEN の脱感作療法は，重度の LEN 誘発性皮膚障害を認めた患者への LEN 再導入の手段としての有効性が報告されている．これまでに報告された脱感作プロトコールは抗がん剤である LEN の脱カプセルによる調製者の被曝の問題や，プロトコールが複雑なため高齢者で適応が難しいものなどであった．そこで，永寿総合病院では高齢患者でも通院治療を行いながら行える簡易なプロトコールを作成し (Table 3) ，永寿総合病院倫理審査委員会 (承認番号：16-21) の承認を得て，重度の皮膚障害を認めた患者に対し診療上必要と判断された患者で実施された．本研究では重度の

皮膚障害を認めた 5 名の患者へ行った脱感作療法の有効性，安全性について調査を行った。なお，本研究は永寿総合病院倫理審査委員会（承認番号：2020-10）及び明治薬科大学研究倫理審査委員会（承認番号：202012）の承認を得て実施した。

Table 3. 脱感作プロトコール

	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday
cycle 1	Week 1	2.5 mg					
	Week 2	2.5 mg		2.5 mg			
	Week 3	2.5 mg		2.5 mg		2.5 mg	
	Week 4(-5)*						
cycle 2	week 1-3	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
	week 4(-5)*						
cycle 3	week 1-3	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
	week 4(-5)*						

*BLD lite regimen is two weeks off, other regimen is one week off.

その結果，5 名中 4 名は 75 歳以上であり，内 4 名は通院治療にて行ったが，全員が脱感作プロトコールからの逸脱なく，治療は成功であった。本プロトコールは他の脱感作療法と比べ，LEN の目標投与量に達するまで期間を有するが，Partial response (PR) が 3 名，Very good partial response (VGPR) 以上が 2 名と治療奏功も良好な結果であった (Table 4)。

Table 4. 脱感作療法の結果

Patient	Inpatient or outpatient	LEN -based Regimen	Initial PSL dose (mg)	Result	Final LEN dose	Number of treatment cycles after desensitization	Response
1	outpatient	CLd	20	Success	15	8	PR
2	outpatient	BLd lite	15	Success	5	10	sCR
3	inpatient	DaraLd	20	Success	5	4	PR
4	outpatient	BLd lite	10	Success	15	7	VGPR
5	outpatient	BLd lite	10	Success	10	8	PR

CLd; carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone, BLd; bortezomib/lenalidomide/dexamethasone, DaraLd; daratumumab/lenalidomide/dexamethasone, PR; partial response, sCR; stringent complete response, VGPR; very good partial response

IV. 総括

本研究で LEN 誘発性皮膚障害が治療早期に発現し，年齢 70 歳以上，MM の免疫グロブリン型が BJP 型，化学療法歴が無いことがリスク因子として

初めて示された。また、BORの投与期間・休薬期間と皮膚障害発現の関連を初めて明らかにした。さらには、重篤な皮膚障害が発現した高齢患者でも通院治療可能で簡易な脱感作プロトコールを作成し、脱感作を行った全例で完遂でき、LENが再導入された。リスク因子がある患者ではLEN治療導入時は入院にて、注意してモニタリングを行うなどの対応が考えられ、高齢で重度の皮膚障害を認めた患者でも、本研究で作成した脱感作療法を用いることにより、LENの再投与が可能となり、MM治療の治療選択肢を減らすことなく、患者の長期予後の改善につながることを期待される。

《参考文献》

- 1) Sugi T., Nishigami Y., Saigo H., Hanai H., Takabatake K., Mita M., Ohara S., Ide S., Uchida T., Inoue M., Hagihara M., *Leuk Lymphoma.*, **62**, 1405-1410 (2021).
- 2) Sugi T., Mita M., Yasu T., Kubo K., Kushi R., Hanai H., Ohara S., Uchida T., Inoue M., Hagihara M., *J Clin Pharm Ther.*, in press, doi: 10.1111/jcpt.13568.
- 3) Sugi T., Mita M., Yasu T., Ohara S., Uchida T., Inoue M., Hagihara M., *J Clin Pharm Ther.*, **46**, 1792-1795 (2021).
- 4) 杉 富行, 安 武夫, 三田充男, 高畠啓輔, 萩原政夫, 日病薬誌, **57**, 881-885 (2021).