現代産婦人科　Vol.70 No.1，2021 年，pp.165–169

重症皮膚筋炎に対するシクロフォスファミドを用いた化学療法中にGnRHアゴニストにより卵巣保護を行った１例

小西　晴久[1)]・関根　仁樹[2)]・益野　麻由[1)]・平野　章世[1)]
平井雄一郎[1)]・張本　姿[1)]・寺岡　有子[2)]・藤本　英夫[1)]

１）市立三次中央病院　産婦人科
２）広島大学病院　産科婦人科

A case of dermatomyositis with ovarian protection by GnRH agonist for chemotherapy using cyclophosphamide

Haruhisa Konishi[1)]・Masaki Sekine[2)]・Mayu Masuno[1)]・Fumiyo Hirano[1)]
Yuichiro Hirai[1)]・Shina Harimoto[1)]・Yuko Teraoka[2)]・Hideo Fujimoto[1)]

１）Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital
２）Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University Hospital

若年女性のがんや自己免疫疾患患者において，化学療法により性腺機能不全に陥る可能性が問題となる。今回，重症の皮膚筋炎に対する化学療法に並行して，卵巣の内分泌機能保護目的にGonadotropin-Releasing Hormone（GnRH）アゴニスト療法を行った１例を経験したので文献的な考察を加えて報告する。症例は35歳，０妊。主訴は手掌紅斑，上下肢関節腫脹，筋力低下，発熱。近医内科や皮膚科，整形外科を受診，初発症状出現から約40日後に皮膚筋炎と診断された。SpO_2 90－92%と拘束性換気障害を伴う間質性肺炎や嗄声，心筋炎なども認めた。重症の間質性肺炎合併皮膚筋炎に対して，副腎皮質ステロイドに加え，免疫抑制剤として，タクロリムスおよびシクロフォスファミドによる治療が早急に開始された。産婦人科より原疾患治療と並行し，卵巣の内分泌機能保護目的にGnRHアゴニスト療法を行った。シクロフォスファミドは合計７ヶ月，8400mg/bodyで終了となり現在，副腎皮質ステロイド，タクロリムスによる維持療法中である。GnRHアゴニストはシクロフォスファミド投与期間に合計７回投与した。特記すべき有害事象は認めなかった。GnRHアゴニスト最終投与後12週の受診時に14mmの卵胞と血中エストラジオール値は193.8pg/mLとなり，15週後に月経再開，月経再開から２回目の月経以降は基礎体温は２相性に回復した。自己免疫疾患はがん患者に比べて症例数も少なく，化学療法中の卵巣保護作用に対するGnRHアゴニスト療法は，がん患者の症例にもまして未だ一定の見解は得られていない。今後さらなる症例の蓄積によるエビデンス構築が求められる。

Chemotherapy can lead to hypogonadism in young women with cancer and autoimmune diseases. We report here a case of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist therapy used for endocrine function protection of the ovary in parallel with chemotherapy for severe dermatomyositis. The patient was 35 years old and had zero pregnancies. The complaints were palmar erythema, swelling of the upper and lower limb joints, muscle weakness, and fever. When she was diagnosed with dermatomyositis, interstitial pneumonia with restrictive ventilatory impairment was also observed (SpO_2 of 90%–92%). Treatment with cyclophosphamide, corticosteroids, and tacrolimus was initiated immediately. GnRH agonist therapy was administered in parallel with the treatment. Cyclophosphamide was completed at 8400 mg/body over 7 months, and the GnRH agonist was administered seven times. No notable adverse events were observed. Blood estradiol was 193.8 pg/mL at 12 weeks after the last GnRH agonist, and menstruation resumed at 15 weeks. GnRH agonist therapy has not yet gained widespread recognition for having a protective effect on the ovaries during chemotherapy. Building evidence by accumulating more cases is required.

キーワード：卵巣保護，GnRHアゴニスト，皮膚筋炎，化学療法
Key words：ovarian preservation, GnRH agonist, dermatomyositis, chemotherapy

緒　　言

がんなどの悪性疾患や関節リウマチ，Systemic lupus erythematosus（SLE）などの自己免疫疾患に対する薬物療法の進歩はめざましく，原疾患治療後のQuality of Life（QOL）の維持や晩期合併症への対策なども重要となっている。若年女性に対して卵巣毒性の強い薬物療法が行われる際には，早発卵巣不全や不妊症を引き起こす可能性が高く，原疾患の治療開始前より卵巣機能の保護を行うことが大切である[1)]。今回，重症の皮膚筋炎に

対してシクロフォスファミドを用いた治療に並行してGonadotropin-Releasing Hormone（GnRH）アゴニスト療法を行い月経および排卵の再開を認めた１例を経験したので文献的な考察を加えて報告する。

症　　例

患者：35歳，身長163cm，体重78kg，既婚
主訴：手掌紅斑，上下肢関節腫脹，筋力低下，発熱
妊娠分娩歴：０妊
月経歴：28日周期　整　過多月経なし　月経困難症あり
既往歴：特記事項なし
家族歴：特記事項なし
現病歴：手掌に掻痒を伴う紅斑が出現し，約10日間持続するため近医皮膚科受診，外用薬処方されるも無効であった。両手両足関節，膝関節の腫脹および疼痛が出現し近医整形外科を受診した。血液検査にて炎症反応の上昇などは認めなかったため，ロキソプロフェンの内服にて経過観察となったが，筋力低下と口内炎，38度までの発熱が出現した。当院内科にて皮膚筋炎が疑われ，初発症状出現から約40日後広島大学病院リウマチ・膠原病内科に紹介受診された。
検査および理学所見：室内気ではSpO_2 90－92%，呼吸機能検査では% VC 63%と拘束性換気障害を認めた。理学所見としてはヘリオトロープ疹，ゴットロン徴候，メカニクスハンド，Vサイン，ショールサイン，爪周囲紅斑，爪郭部血管異常，爪上皮出血点を認めた。血液生化学検査では，CK 498IU/L，KL-6 926U/mL，CRP 0.73mg/L，AST 208IU/L，ALT 117IU/L，抗MDA5抗体陽性であった。胸部CT検査にて間質性肺炎を認めた。その他声帯炎に伴う嗄声，心筋炎に伴い左室駆出率51%の左室壁運動低下を認めた。
産婦人科受診時の現病歴：上記より重症の間質性肺炎合併皮膚筋炎と診断され，シクロフォスファミド大量療法の治療適応であり，並行した卵巣の内分泌機能保護目的に産婦人科にリウマチ・膠原病内科より紹介受診された。子宮前壁に３cmの筋層内筋腫を認め月経困難症の原因と考えられた。その他の異常は認めなかった。
治療経過：原疾患の治療として，副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン１g/日３日間後に75mg/日その後漸減），免疫抑制剤（タクロリムス４mg/日），シクロフォスファミド900mg/body ２週毎を開始となった。原疾患の治療と並行し，当科にてリュープロレリン酢酸塩1.88mgを４週毎に投与した。

状態は安定し，在宅酸素療法を確立し，シクロフォスファミド２サイクル投与後にシクロフォスファミドは４週毎投与となり，自宅へ退院，外来治療継続となった。治療開始より３ヶ月で酸素は不要となり，その他の理学的所見も消失した。シクロフォスファミドは合計７ヶ月で10サイクル，8400mg/bodyで終了となり，現在プレドニゾロン５mg/日，タクロリムス２mgで維持療法中で再燃は認めていない。

表１　血中ホルモン値

	治療前	GnRH アゴニスト終了４週	GnRH アゴニスト終了 12 週
E2(pg/mL)	31	10 以下	193.8
FSH(mIU/mL)	7.7	7.5	9.4

12 週での採血は卵胞期後期と思われるため参考値

リュープロレリン酢酸塩はシクロフォスファミド投与期間に合計７回投与した。内科よりスルファメトキサゾール・トリメトプリム，オルメサルタンメドキソミル・アゼルニジピン配合剤，エソメプラゾールマグネシウム水和物，アレンドロン酸ナトリウム水和物，エルデカルシトールの処方があり日和見感染，高血圧，胃潰瘍，骨量減少の対策はされていた。治療開始前後のDual Energy X-ray Absorptiometry（DEXA）法による骨塩定量は基準範囲であり，その他特記すべき有害事象は認めなかった。リュープロレリン酢酸塩投与中～最終投与後８週での受診時は，子宮内膜は菲薄化し卵胞の発育は認めなかったが，最終投与後12週受診時には，子宮内膜は木の葉状に10mmに，また14mmの卵胞を認めた。その３週後に月経が再開し，月経再開２回目より基礎体温は２相性に回復した。採血時期は卵胞初期と限らず参考値であるがE2およびFSHの血液検査結果を表１に示す。

考　　案

皮膚筋炎/多発性筋炎は，筋組織のリンパ球やマクロファージ浸潤を伴う自己免疫性の炎症性筋疾患で主に体幹や四肢近位筋，頸筋，咽頭筋などの筋力低下を来す疾患である[2)]。なかでも典型的な皮疹を伴うものを皮膚筋炎と呼ぶ。男女比は１：３で，発症ピークは５～９歳と50歳代にある。間質性肺炎を伴うことがあり，特に急速進行例には，呼吸不全となって死に至る病型がある。また，不整脈，心不全などがみられることがある。一般人口と比して皮膚筋炎では約３倍悪性腫瘍を伴いやすいため，悪性腫瘍検索を十分に行い，治療することも大切である。治療は副腎皮質ステロイド薬投与が第一選択で，急速進行性の間質性肺炎を合併する症例では，免疫抑制薬（タクロリムスやシクロフォスファミドなど）を併用する[3)]。特に，嚥下障害，急速進行性間質性肺炎症例，悪性腫瘍を合併する症例では，約10%は死の転機を迎えるなど予後は悪く，救命のため，強力かつ速やかに治療を開始する必要がある[2)]。

今回，免疫抑制薬として抗がん剤であるシクロフォスファミドを用いた加療がなされ，それに対して卵巣内分泌機能の保護目的にGnRHアゴニストを投与した。抗がん剤による卵巣毒性のメカニズムとして，①原始卵胞に

直接ダメージを与える，②PI3K/PTEN/Akt経路を介して原始卵胞の活性化を加速させる，③発育した卵胞において，顆粒膜細胞のアポトーシスや卵胞閉鎖を誘導する，④顆粒膜細胞における抗ミュラー管ホルモン産生を抑制することで原始卵胞の活性化を加速させる，⑤卵巣の間質組織を傷害し供給血流を低下させる，⑥卵巣局所での酸化ストレスや炎症反応を惹起する，などが推測されている[4)]。その毒性は，70%以上が無月経に陥る高リスク群，30～70%が無月経に陥る中リスク群，30%未満が無月経に陥る低リスク群に分類[5)]されており（表２），中～高リスクの症例には妊孕性温存，卵巣内分泌機能の保護が望ましいとされている。

卵巣内分泌機能保護目的の薬物療法の中で，ヒトへの使用実績があるのはGnRHアゴニスト，GnRHアンタゴニスト，タモキシフェンであり[6－7)]，データがもっとも蓄積されているのは悪性腫瘍患者に対するGnRHアゴニスト併用療法[8)]である。GnRHアゴニストの卵巣内分泌機能保護作用が期待される根拠としては，①子宮および卵巣血流を一時的に低下させることで卵巣毒性を減らすこと，②FSHの産生抑制により，抗がん剤によりダメージを受けやすい成熟卵胞への誘導が抑制され，原始卵胞の喪失を減少させること，③顆粒膜細胞などの細胞分裂を行う細胞のアポトーシスを抑制させること，などが考えられている。

悪性腫瘍患者に対するGnRHアゴニスト併用療法として2019年のコクランレビュー[7)]には乳癌，卵巣癌，ホジキンリンパ腫に対するメタ解析で，抗がん剤治療後１年以内の月経再開がGnRHアゴニスト使用群61.7%に対して非使用群が50%（$P=0.006$），排卵再開が使用群74.5%に対して非使用群が25%（$P=0.001$），早発卵巣不全が使用群10.7%に対して非使用群が25.3%（$P<0.001$）で，その他にも早発卵巣不全の予防効果があると結論づけている報告がある[8)]。一方，GnRHアゴニストによる上記の予防効果に関して否定的なstudy[9－10)]や，30歳以上の患者に限り早発卵巣不全を減らすといった報告[11)]もあり，ASCOガイドライン2018では積極的推奨には至っていない[12)]。

悪性腫瘍患者に対するGnRHアゴニスト併用療法は多くの報告がある一方で，自己免疫疾患に限定した報告は少ない。しかし，性腺毒性が高いシクロフォスファミドを悪性腫瘍より大量に使用することの多いSLE症例での検討で，GnRHアゴニストを併用した群が併用していない群に対して，原疾患治療後の抗ミュラー管ホルモンが高く保たれ，１年以内の月経再開率が高く，早発卵巣不全の割合が低かったことからGnRHアゴニスト併用療法の有用性が報告されている[13－15)]。自己免疫疾患に対しても上記の悪性腫瘍患者と同様の対応をすることは許容されると考えられる。

次に，妊孕性温存に関する現在の位置付けとして，ASCO2018および小児，思春期，若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2017年版での第一選択は，パートナーがいる場合には胚凍結保存，いない場合には未受精卵子凍結保存である[5) 12)]。しかし，排卵誘発による卵巣刺激が必要となり原疾患の治療の遅延が問題となる。もう一つの卵巣組織凍結保存に関しては，施行可能な施設が限定されていることや卵巣摘出の手術が必須となり身体への侵襲が高いことが問題である。本症例も含め，原疾患の治療において適応や時間的猶予の問題で上記の妊孕性温存ができない場合や，胚・卵子凍結保存した後に卵巣のダメージ軽減を期待してGnRHアゴニスト療法を行うことは臨床上ありうる。しかし，妊娠率に関してはGnRHアゴニスト使用群９%に対して非使用群が6.3%（P＝0.09）で有効性は示されておらず[7)]，GnRHアゴニスト療法の現在の位置付けや限界を把握しておく必要がある。

今回の症例は36歳で月経困難症を伴う子宮筋腫を認めたこと，抗がん剤治療に伴う骨髄抑制・血小板減少のため過多月経の出現も危惧されたこと，また原疾患の治療開始の遅延が許容できる状況ではなかったことから，GnRHアゴニストの併用療法を行い，その投与期間は原疾患の治療に順じて７ヶ月に及んだ。通常の子宮筋腫や子宮内膜症の治療同様６ヶ月が限度と考えられるが，本症例では７ヶ月でシクロフォスファミドが終了予定となっていたこと，また更年期症状や骨量減少はなく，ビタミンDなどの支持療法も並行して行っていたことから７サイクル投与を行うこととした。しかし，症例によっては抗がん剤治療期間が６ヶ月を大きく超えることはしばしばあり，GnRHアゴニスト療法後の維持療法が必要になる可能性も十分に考えられる。Tsuyoshi et al. は動物実験にてジエノゲストが抗がん剤治療に伴う卵巣保護作用を検討し，雌ラットにシクロフォスファミドを投与

表２　化学療法および放射線療法の性腺毒性別リスク

リスク	治療	因子
高リスク	全身照射	
	アルキル化薬+骨盤照射	
	シクロフォスファミド総量	5g/m² (>40歳)
		7.5g/m² (<20歳)
	プロカルバジンを含むレジメン	MOPP>3 サイクル
		BEACOPP>6 サイクル
中間リスク	シクロフォスファミド総量	5g/m² (30-40歳)
	乳癌に対する AC 療法	4 サイクル+DC(<40 歳)
	モノクローナル抗体	ベバシズマブなど
	シスプラチンを含むレジメン	
	FOLFOX4	
	腹部、骨盤照射	10-15Gy(思春期前)
		5-10Gy（思春期後）
低リスク	アルキル化薬以外のレジメン	
	低レベルのアルキル化薬のレジメン	
	シクロフォスファミドを含む	
	乳癌に対するレジメン	

ASCO2013 および文献５)より抜粋、改変

すると卵巣内で原始卵胞数が著しく減少したがジエノゲスト同時投与により原始卵胞喪失が有意に抑制され，また，生殖能もよく保たれていたことからジエノゲストが卵巣保護作用を有する可能性を報告している[16]。一方経口避妊薬での有効性は非常に低いとする報告がある[17]。

今回皮膚筋炎に対する化学療法施行中にGnRHアゴニスト併用療法を行った１例を経験した。原疾患の治療法の進歩により予後が改善し，近年は長期的なQOLを考えて治療を開始することが大切である。大きな有害事象がなくQOLが高まる可能性のある併用治療の選択肢を提示できることは患者にとって大きなメリットであったと考えている。しかし，当然，今回の症例報告のみではGnRHアゴニストにより卵巣内分泌機能がどの程度保護されるのか評価するのは困難である。自己免疫疾患はがん患者に比べて症例数も少ないため，がんの症例にもまして今後さらなる症例の蓄積によるエビデンス構築が求められる。

文　献

1）Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, Gracia CR. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. Cancer 2015; 15: 1532–1539.

2）難病情報センター．皮膚筋炎/多発性筋炎（指定難病50）．2020, https://www.nanbyou.or.jp/entry/4080.［2021.07.20］

3）多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン（2020年暫定版）．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業．自己免疫疾患に関する調査研究班．http://www.aid.umin.jp/achievement/PMDMGL2020.pdf.［2021.07.20］

4）Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. Hum Reprod Update 2019; 25: 673–693.

5）日本癌治療学会編．小児，思春期，若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2017年版．東京：金原出版，2017.

6）Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. Hum Reprod Update 2014; 20: 759–774.

7）Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2019; 3.

8）Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. J Clin Oncol 2018; 36: 1981–1990.

9）Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease（HD）. Hematology 2007; 12: 141–147.

10）Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, Casasnovas O, Neste EV, Dechen J, Maertelaer VD, Bron D, Englert Y. No evidence for the benefit of gonadotropin-releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: Final long-term report of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2016; 34: 2568–2574.

11）石田憲太，伊藤美幸，舩冨爽子，谷洋彦，堀江昭史，万代昌紀．Gonadotropin-Releasing Hormone Agonistは30歳以上の患者において化学療法による早発卵巣不全を減らす．日本がん・生殖医療学会誌 2020；３：42–47.

12）Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. Clin Oncol 2018; 36: 1994–2001.

13）Koga T, Umeda M, Endo Y, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Fukui S, Nishino A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Murakami N, Kitajima M, Kawakami A. Effect of a gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation after intravenous cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus patients: a retrospective inception cohort study. Int J Rheum Dis 2018; 21: 1287–1292.

14）Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature

ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. Arthritis Rheum 2005; 52: 2761–2767.
15) Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, Christman GM, Somers EC. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. Gynecol Endocrinol 2012; 28: 624–627.
16) Tsuyoshi H, Orisaka M, Fukuda S, Hattori K, Tsang BK, Yoshida Y. Protective effect of dienogest on chemotherapy-induced reduced fertility in female rats. Steroids 2015; 93: 1–7.
17) Blumenfeld Z, Eckman A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. J Natl Cancer Inst Monogr 2005; 34: 40–43.

【連絡先】
小西　晴久
市立三次中央病院産婦人科
〒728-8502　広島県三次市東酒屋町10531番地
電話：0824-65-0101　FAX：0824-65-0150
E-mail：haru.konishi@gmail.com