

## 子宮頸癌の腫瘍随伴症候群として皮膚筋炎を合併した患者に 同時化学放射線療法を行った1例

市川瑠里子・日比野佑美・横山 貴紀・藤本 悦子  
坂井 美佳・大亀 真一・竹原 和宏

国立病院機構四国がんセンター 婦人科

### Concurrent chemoradiotherapy for a patient with dermatomyositis as a paraneoplastic syndrome of cervical cancer: A case report

Ruriko Ichikawa・Yumi Hibino・Takanori Yokoyama・Etsuko Fujimoto  
Mika Sakai・Shinichi Okame・Kazuhiro Takehara

Department of Gynecologic oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

皮膚筋炎は筋力低下や典型的な皮疹を認める膠原病で、成人患者の約10%に悪性腫瘍を合併する。腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎は、悪性腫瘍の進展と皮膚筋炎の病勢に相関が見られる症例が存在するため、皮膚筋炎治療を待てる場合は先に悪性腫瘍の治療を検討すべきと考えられている。

今回皮膚筋炎を合併した子宮頸癌ⅢC1r期(cT3bN1M0)患者に対して、強度変調放射線療法(intensity modulated radiation therapy: IMRT)を用いた同時化学放射線療法(concurrent chemoradiotherapy: CCRT)を施行し、早期有害事象をコントロールでき治療完遂した症例を経験したので報告する。

症例は51歳、不正性器出血を主訴に受診し子宮頸癌ⅢC1r期の診断で当院紹介となった。筋原性酵素や炎症反応上昇を認め、上下肢近位筋の筋力低下、嚥下障害の自覚があった。ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候も確認され、子宮頸癌に伴う皮膚筋炎と診断した。皮膚筋炎に対してプレドニゾロンの内服を行いながら、IMRTを開始した。腎機能低下を認めたためネダブラチンを用いてのCCRTを行った。Grade2の貧血と血小板減少を認めたがその他の有害事象なく経過し、腫瘍は83%の縮小を認めた。

近年、放射線治療の精度が向上し、疾患転帰に有意差なく有害事象発生を抑えられたとの報告が見られる。かつては放射線治療により膠原病の炎症や線維化を増悪させるため禁忌と考えられていたが、有害事象発生に留意すれば膠原病合併患者においてもIMRTなどによる放射線治療は許容されることが示唆される。一方で晩期有害事象については有意に増加したとの報告もあり、本症例においても今後長期的に経過をみる必要があると考えられる。

Dermatomyositis is a collagen disease with muscle weakness and a typical skin rash, and is associated with malignancy in approximately 10% of adult patients. Various complications have been reported with radiotherapy in patients with collagen disease. In this study, we report a case of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) using intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in a patient with cervical cancer complicated by dermatomyositis. In this case, early adverse events were controlled and the treatment was completed.

It has been reported that improved precision and options for radiation therapy have reduced the incidence of adverse events with no significant differences in disease outcomes. Radiation therapy was once considered contraindicated because it exacerbated inflammation and fibrosis in collagen disease; however, recent studies suggest that IMRT and other forms of radiation therapy are acceptable if the incidence of adverse events is considered. However, there have been reports of a significant increase in the incidence of late adverse events. Therefore, careful follow-up is required.

キーワード：皮膚筋炎、腫瘍随伴症候群、放射線治療、子宮頸癌

Key words: dermatomyositis, paraneoplastic syndrome, radiotherapy, cervical cancer

### 緒 言

皮膚筋炎は筋力低下や典型的な皮疹を認める膠原病で、成人患者の約10%に悪性腫瘍を合併するとされる<sup>1)</sup>。悪性腫瘍や間質性肺炎の合併が予後規定因子とな

り<sup>2)</sup>、腫瘍随伴性の場合は悪性腫瘍の進展と皮膚筋炎の病勢に相関が見られる症例が存在する。そのため、皮膚筋炎治療を待てる場合は先に悪性腫瘍の治療を検討すべきと考えられている。

以前は膠原病患者に対する放射線治療は膠原病の増悪

や有害事象増加の可能性から禁忌と考えられていたが、近年では膠原病合併患者においても放射線治療の認容性があることが示唆されている。今回皮膚筋炎を合併した子宮頸癌患者に対して強度変調放射線療法 (intensity modulated radiation therapy: IMRT) を用いた同時化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) を施行し、早期有害事象をコントロールでき治療完遂した症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：51歳，閉経未

主訴：不正性器出血

妊娠分娩歴：1妊1産（1回経膈分娩）

既往歴：甲状腺機能低下症

家族歴：母 胃癌

内服薬：レボチロキシナトリウム水和物87.5mg/日

現病歴：X-2月より上肢の紅斑出現を認めており、近医にてアトピー性皮膚炎として加療されていた。X-1

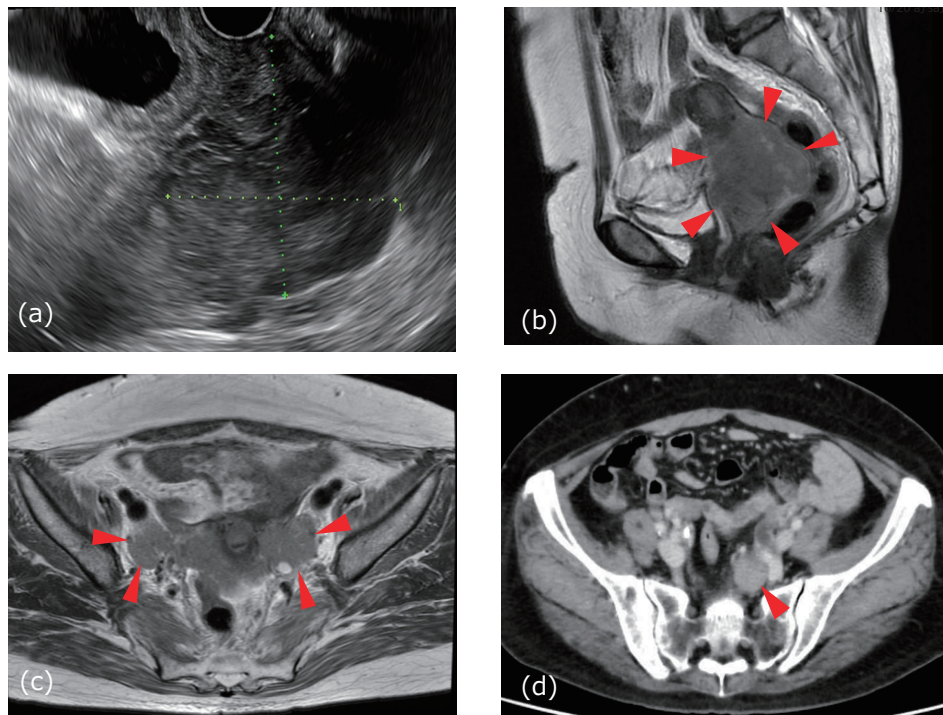


図1 治療前画像所見

- (a) 経膈超音波断層法：子宮頸部に6.5cm大の腫瘤影を認める。  
 (b) 骨盤部MRI (T2強調像矢状断)：子宮頸部に長径7.5cmの腫瘤影を認める。  
 (c) 骨盤部MRI (T2強調像水平断) 両側卵巢転移：右長径26mm，左長径28mm  
 (d) 骨盤部造影CT (水平断) 左内腸骨リンパ節転移

<b>【血算】</b>	<b>【生化学】</b>	<b>【腫瘍マーカー】</b>
WBC 6380/ $\mu$ L	AST 108 U/L $\uparrow$	SCC 2.2 ng/mL $\uparrow$
RBC 287 $\times 10^4$ / $\mu$ L $\downarrow$	ALT 37 U/L $\uparrow$	CEA 1.6 ng/mL
Hb 9.5 g/dL $\downarrow$	LDH 582 U/L $\uparrow$	
Plt 10.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L $\downarrow$	ALP 56 U/L	<b>【自己抗体】</b>
	$\gamma$ GT 29 U/L	抗ARS抗体 (-)
	T-Bil 0.79 mg/dL	抗MDA-5抗体 (-)
	CK 619 U/L $\uparrow$	抗Mi-2抗体 (-)
	Na 135 mmol/L $\downarrow$	抗TIF1- $\gamma$ 抗体 (+)131
	K 3.9 mmol/L	
	Cl 102 mmol/L	
	BUN 23.4 mg/dL $\uparrow$	
	Cre 0.99 mg/dL $\uparrow$	
	eGFR 46.9 mL/min/1.73m <sup>2</sup> $\downarrow$	
	UA 6.8 mg/dL $\uparrow$	
	CRP 1.97 mg/dL $\uparrow$	
	KL-6 344 U/mL	

図2 血液検査所見

月より大腿の筋肉痛，上肢挙上困難，嚥下困難を自覚し，徐々に症状増悪を認めていた。同時期に上記主訴にて近医を受診し，子宮頸癌ⅢC1r期squamous cell carcinomaの診断にて加療目的にX月に当院紹介受診した。なお前医での精査中に両側水腎症，左腎被膜下血腫を認め，尿管ステント留置施行されていた。

初診時理学所見：身長163cm，体重63.0kg，BMI 23.7kg/m<sup>2</sup>，血圧108/76mmHg，脈拍85回/分，酸素飽和度97%（室内気）

内診所見：骨盤壁に達する両側の子宮傍組織浸潤と1/2までの腔壁浸潤を認めた。

経膈超音波断層法：子宮頸部に長径6.5cm大の腫瘤影を認めた（図1）。

子宮頸部組織診：squamous cell carcinoma

MRI・CT検査：子宮頸部に長径7.2cmの腫瘤，両側卵巣転移，左内腸骨リンパ節転移を認めた（図1）。肺病変は見られなかった。

血液検査：筋原性酵素上昇，腎機能障害，軽度炎症反応上昇を認めた。また皮膚筋炎における自己抗体のうち，悪性腫瘍の併発が多いとされるTIF1- $\gamma$ 抗体が陽性であった（図2）。

皮膚所見：全身性に赤褐色斑あり，上眼瞼には浮腫を伴った紅斑であるヘリオトロープ疹を認めた。指節関節伸側には隆起を伴う紅斑であるゴットロン丘疹，肘およ

び膝関節には鱗屑を伴い局面を形成するような紅斑であるゴットロン徴候を認めた（図3）。

徒手筋力テスト（右/左）：手関節屈曲・進展4/4，前腕回内・回外3/3，肘関節屈曲・伸展2/2，肩関節屈曲2/2と上肢近位筋優位に筋力低下を認めた。

以上より子宮頸癌ⅢC1r期，cT3bN1M0，squamous cell carcinomaと診断し，標準治療としてCCRTを行う方針とした。また皮膚所見や筋症状，血液検査所見から皮膚筋炎の診断基準<sup>3)</sup>を満たし，腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎と診断した（図3）。

放射線治療は皮膚や腸管への線量を極力下げることが望ましいと考え，IMRTおよび遠隔操作式照射法（remote after loading system: RALS）を行う方針とした。化学療法については，シスプラチン（CDDP）が推奨されるが<sup>4)</sup>，水腎症や腎被膜下血腫によると考えられる腎機能低下を認めていたため，ネダプラチン（NDP）を選択した。入院時Performance Status（PS）3と筋力低下が著しく，プレドニゾロン（PSL）50mg/日の内服を行いながらCCRTを開始した。Grade2の貧血と血小板減少を認めたが，その他の有害事象はなく経過した。腫瘍縮小に伴い皮膚筋炎症状や血液検査所見は徐々に改善し，PSLは漸減可能であった。併せてリハビリ介入を行い，CCRT終了時にはPS1まで改善を認めた。予定通りIMRT56Gy/28回およびRALS12Gy/2回，

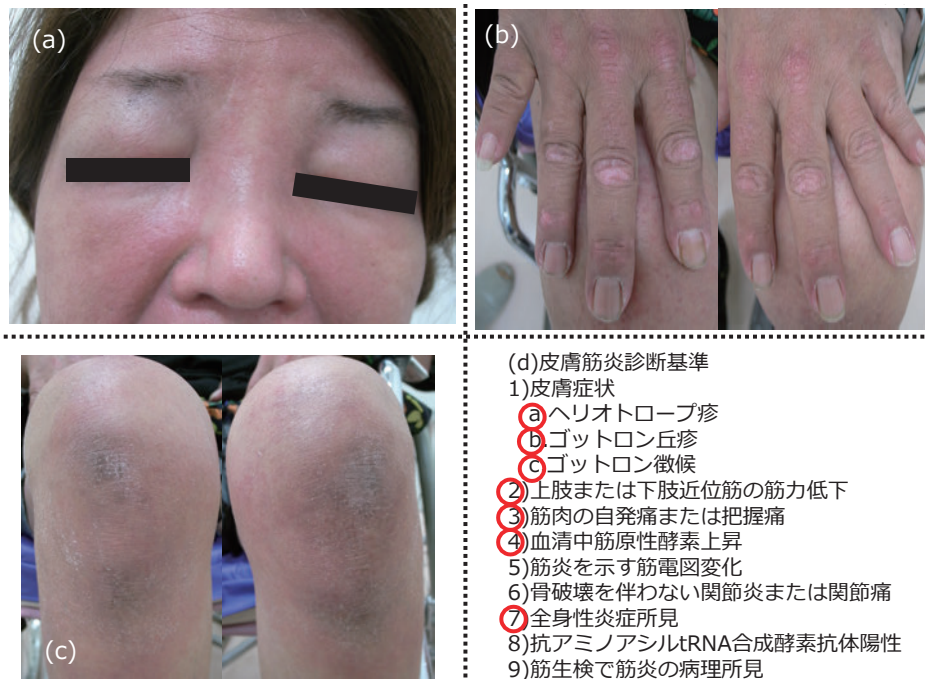


図3 皮膚所見・皮膚筋炎診断基準

- (a) ヘリオトロープ疹  
(b) ゴットロン丘疹  
(c) ゴットロン徴候  
(d) 皮膚筋炎診断基準：18歳以上で発症したものは1)皮膚症状で1項目以上を満たし，かつ2)～9)の項目中4項目以上を満たすものを皮膚筋炎と診断する。



NDP30mg/m<sup>2</sup>/週を5サイクル施行し、治療終了時点でいずれの病変も縮小を認めており、83%の縮小で部分奏功 (partial response: PR) と判断した (図4)。皮膚筋炎症状の再燃もなく経過しており、PSLはさらに減量し経過観察の方針である。

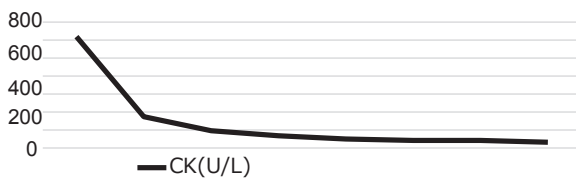
### 考 案

皮膚筋炎は自己免疫により筋肉や皮膚、肺などに炎症を来す膠原病であり、特徴的な皮疹や筋症状を認める。悪性腫瘍や間質性肺炎の併発が予後規定因子であ

り<sup>2)</sup>、皮膚筋炎診断時に悪性腫瘍は約10%、間質性肺炎は約50%の症例で認められる<sup>5)</sup>。腫瘍随伴性皮膚筋炎は筋炎診断前後3年以内に悪性腫瘍が診断されるものとされ<sup>6)</sup>、皮膚筋炎診断時から診断後数年以内は悪性腫瘍のスクリーニングを行う必要がある。特に卵巣癌、肺癌、膵臓癌、胃癌、大腸癌と強く関連するとされている<sup>7)</sup>。

腫瘍随伴性皮膚筋炎の治療については明確な指針はないが、悪性腫瘍の進展と筋炎の病勢に相関が見られる症例が存在する。腫瘍治療のみで筋炎が寛解する例や悪性腫瘍について未治療で筋炎治療を行っても反応性が悪い

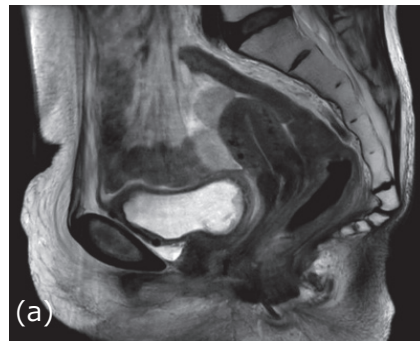
<治療経過>



全身の皮疹	.....>	皮疹は消退傾向
立ち上がり困難	.....>	立ち上がり可能
	.....>	歩行器使用
	.....>	室内独歩
肩・肘関節屈曲困難	.....>	肘関節屈曲可能
嚥下困難の自覚	.....>	嚥下困難改善
PS3	.....>	PS1

入院週数  
1週目 2週目 3週目 4週目 5週目 6週目 7週目 8週目 9週目

<治療効果>



- 子宮頸部腫瘍 : 不明瞭化
- 左卵巣転移 : 長径8 mm
- 右卵巣転移 : 不明瞭化
- 左内腸骨リンパ節転移 : 不明瞭化

図4 治療経過・治療後画像所見

(a) 治療後骨盤部MRI (T2強調像矢状断) : 子宮頸部腫瘍は不明瞭化した。

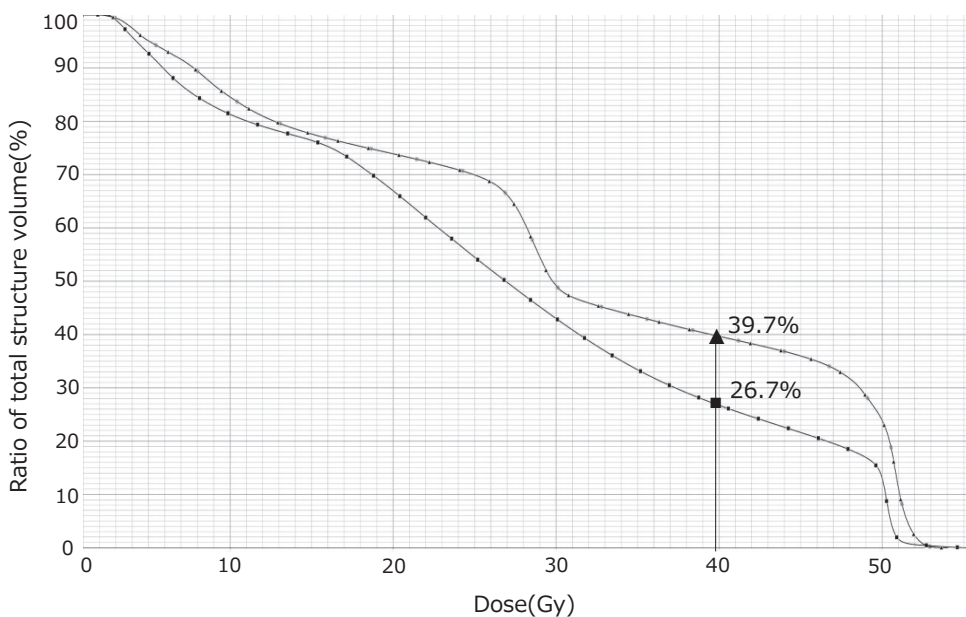


図5 bowl bag dose volume histogram

▲ : 3D-CRT, ■ : IMRTを示す。40Gyで比較すると3D-CRTで39.7%, IMRTで26.7%であった。

という例があり、ガイドラインでは皮膚筋炎の治療を待てる場合は悪性腫瘍の治療をまず試みてよいとされている。しかし、高度な筋炎や嚥下機能障害、呼吸筋障害など重篤な症状が見られる場合には、悪性腫瘍の治療途中であっても筋炎治療を開始する必要がある<sup>3)</sup>。本症例においては筋力低下が著しく、嚥下障害や皮膚所見の増悪も認めていたため早期の治療介入が必要と判断し、CCRTの準備を行いながら先にPSL投与を開始した。CCRT開始後は腫瘍縮小に伴い順調に症状改善を認め、PSLは漸減できた。一般的に皮膚筋炎治療には副腎皮質ステロイドが用いられるため、手術や化学療法の際に創傷治癒遅延や感染症のリスクについて十分検討する必要があると考えられる。

以前は膠原病患者に対する放射線治療は、膠原病の炎症や線維化を増悪させるため禁忌と考えられていた。放射線照射により血管内皮細胞が損傷し基底膜が露出することで、自己抗体が形成され炎症が惹起される。さらにサイトカイン産生が刺激され組織線維化が起こることで、膠原病の病勢コントロールや有害事象出現に影響すると考えられている<sup>8)</sup>。しかし近年、膠原病患者に対する放射線治療の有害事象について報告されるようになり、以前考えられていたほど重篤な有害事象は多くない可能性が指摘されている。Lin et al.は膠原病患者でのGrade3以上の有害事象発生率は早期11.7%、晚期6.1%と報告している<sup>9)</sup>。これらは1960年代および1970年代に治療された患者も対象を含むメタアナリシスであり、放射線治療の精度が向上しIMRTのような高精度治療が用いられるようになったことで、さらに有害事象発生は減少していることが予想される。Gürsel et al.は2010年から2020年に自施設で放射線治療を行った膠原病合併患者において、Grade3以上の有害事象発生はなく全例で治療完遂したと報告しており、適切な治療の選択を行えば膠原病合併患者においても放射線治療の認容性がある可能性を指摘している<sup>10)</sup>。膠原病は多様な病態を呈し、放射線治療の照射部位や線量、化学療法併用の有無などにより有害事象発生頻度にはばらつきが見られるため、個々の症例に応じて検討が必要であると思われる。

今回選択したIMRTでは照射野内に放射線の強弱をつけることができ、従来行われている三次元原体照射(three dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT)と比較し周囲組織への影響を少なく、腫瘍部分により集中的に照射をすることができる。Osborne et al.は腹部傍大動脈リンパ節領域を含めたextended-field radiation therapyにIMRTを用いることで有害事象が減少したことを報告しており<sup>11)</sup>、また、高線量照射を行った場合もIMRTを用いた方が3D-CRTと比較してリスク臓器の有害事象は軽減したとする報告がなされている<sup>12)</sup>。本症例での治療シミュレーションで3D-CRTを実

施した場合、40Gyが照射される腸管体積の割合は39.7%であるのに対して、IMRTでは26.7%であった(図5)。IMRTを選択することで、周囲臓器への影響を抑えた治療が可能であると考えられる。治療効果については3D-CRTと比較してIMRTでは3年後の疾患転帰に有意差なく、慢性下痢や尿毒症が著しく減少したと報告されており<sup>13)</sup>、膠原病患者においても有害事象発生に留意すればIMRTなどによる治療は許容されることが示唆される。一方で晩期有害事象については膠原病患者で有意に発生率が高いとの報告もあり<sup>14)</sup>、本症例においても今後長期的に経過をみていく必要があると考えられる。

## 結 語

皮膚筋炎を合併した子宮頸癌ⅢC1r期患者についてPSLによる皮膚筋炎管理およびIMRTとNDPによるCCRTを行うことで早期有害事象をコントロールでき、治療完遂した症例を経験した。IMRTなどが選択されることで、膠原病患者における放射線治療は許容されるが、腫瘍の根治性および膠原病管理について個別に考慮する必要がある。

## 文 献

- 1) 佐藤慎二. 多発性筋炎・皮膚筋炎. 医と薬学 2019; 76: 1419-1427.
- 2) 五野貴久, 寺井千尋. 多発性筋炎・皮膚筋炎の診療における最近のとらえ方. 日内会誌 2016; 105: 2251-2258.
- 3) 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. 多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン(2020年暫定版). 2020, <http://www.aid.umin.jp/achievement/PMDMGL2020.pdf>. [2022.12.08.]
- 4) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮頸癌治療ガイドライン 2022年版. 東京: 金原出版, 2022.
- 5) Tomimitsu H, Ohta A, Nagai M, Nishina M, Ishihara S, Kohsaka H. Epidemiologic analysis of the clinical features of Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis. Mod Rheumatol 2016; 26: 398-402.
- 6) 松崎敬彦, 安達博, 織田愛美, 藤井良将, 合田真優子, 伊賀健太郎, 小林光紗, 鈴木貴士, 小林浩治. 皮膚筋炎を契機として診断された子宮体癌の一例. 静岡産婦会誌 2022; 11: 91-96.
- 7) Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Evans SR, Felson DT. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001; 357: 96-100.

- 8) Wo J, Taghian A. Radiotherapy in setting of collagen vascular disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1347-1353.
- 9) Lin D, Lehrer EJ, Rosenberg J, Trifiletti D, Zaorsky NG. Toxicity after radiotherapy in patients with historically accepted contraindications to treatment (CONTRAD): An international systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019; 135: 147-152.
- 10) Gürsel ÖK, Yılmaz BD. Radiotherapy for patients with cancer and connective tissue disease. *Eur Arch Med Res* 2022; 38: 56-60.
- 11) Osborne EM, Klopp AH, Jhingran A, Meyer LA. Impact of treatment year on survival and adverse effects in patients with cervical cancer and paraortic lymph node metastases treated with definitive extended-field radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 165-173.
- 12) 白井克幸, 赤羽佳子, 川原正寛, 高橋侑大. 高精度化する放射線治療. *杏林医会誌* 2020 ; 51 : 123-126.
- 13) Yeung AR, Deshmukh S, Klopp AH, Gil K, Wenzel L, Westin SN, Koski AA, Gaffney KD, Small W, Thompson JS, Doncals DE, Cantuaria G, Souza DP, Chang A, Kundapur V, Mohan DS, Haas M, Kim YB, Ferguson CL, Pugh SL, Kachnic LA, Bruner D. Intensity-modulated radiation therapy reduces patient-reported chronic toxicity compared with conventional pelvic radiation therapy: Updates Results of Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3115-3119.
- 14) Lin A, Abu-sa E, Griffith K, Josef EB. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 2008; 113: 648-653.

---

**【連絡先】**

市川瑠里子  
国立病院機構四国がんセンター婦人科  
〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160  
電話：089-999-1111 FAX：089-999-1100  
E-mail：r.ichikawa0725@gmail.com