

酢酸リユープロレリン皮下注射による皮下硬結形成の検討

福井 真二, 中井 靖, 松本 吉弘

影林 頼明, 三馬 省二

奈良県総合医療センター泌尿器科

INVESTIGATION OF INCIDENCE AND RISK FACTORS
OF SUBCUTANEOUS GRANULOMAS INDUCED
BY INJECTION OF LEUPRORELIN ACETATE

Shinji FUKUI, Yasushi NAKAI, Yoshihiro MATSUMOTO,

Yoriaki KAGEBAYASHI and Shoji SAMMA

The Department of Urology, Nara Prefecture General Medical Center

We investigated the incidence of granuloma and its related factors in 180 patients with prostate cancer who showed subcutaneous granuloma formation during androgen deprivation therapy with subcutaneously administered leuporelin acetate. A granuloma was defined as a persistent induration over 30 mm in diameter in the injected portion. Small indurations which often developed and disappeared after every injection were excluded. The survey was performed using a questionnaire after receiving written informed consent. Among the 180 patients with prostate cancer, 21 (11.7%) developed a granuloma at the injection portion, and subsequently the injection of leuporelin acetate had to be discontinued. Eighteen of the 21 patients alternatively received goserelin acetate. Three patients had high-grade granulomas with ulcer and abscess formation, and were successfully treated with oral antibiotics. The average duration between the first injection of leuporelin acetate and granuloma formation was 20.2 months (range: 4 to 62 months). There was no association between granuloma formation and patient backgrounds, such as allergic predisposition and past history. Twenty-one of the 180 prostatic cancer patients developed subcutaneous granuloma induced by the injection of leuporelin acetate. The investigation showed an unexpectedly high incidence of granuloma formation. We must explain the risk of developing subcutaneous granuloma to the patients before introducing leuporelin acetate.

(Hinyokika Kiyo 61 : 55-59, 2015)

Key words : Prostate cancer, Subcutaneous granuloma, Leuporelin acetate

緒 言

酢酸リユープロレリンは前立腺癌などの性ホルモン依存性疾患の治療に用いられる¹⁾が、酢酸リユープロレリンの投与部位における硬結の形成や、潰瘍や膿瘍を伴うような重症の皮下硬結の形成が報告されている²⁾。しかし、その原因を明らかにした報告はない。今回われわれは、前立腺癌に対する酢酸リユープロレリン投与後の皮下硬結形成の頻度およびその危険因子について検討した。

対 象 と 方 法

2012年12月から2013年8月までの間に、奈良県立奈良病院（現・奈良県総合医療センター）泌尿器科で治療していた前立腺癌患者のうち、酢酸リユープロレリンを用いた内分泌療法の治療歴がある患者を対象とした。酢酸リユープロレリンの皮下注射に伴う皮下硬結形成の有無および頻度、皮下硬結出現までの投与期間などについて後方視的に検討し、さらに、皮下硬結形

成の有無と患者背景因子との関連について、本研究の目的を患者本人に説明し、同意を得られたものに対し、患者本人に文書でアンケート調査 (Fig. 1) を行った。患者背景因子としては、以下の項目を調査した。

1) アレルギー性疾患・過敏性素因：気管支喘息、アレルギー性結膜炎または鼻炎、アトピー性皮膚炎、花粉症、テープかぶれ、薬物および食物アレルギーの有無。

2) 合併症：糖尿病、高血圧、膠原病、ケロイド体質の有無。

3) 嗜好歴：喫煙歴、飲酒の有無。

皮下硬結は、直径が 30 mm を超え、かつ局所炎症による発赤や疼痛を伴うものとした。自然消退を繰り返す小結節は除外した。また、重症皮下硬結は、皮下硬結に加え膿瘍や潰瘍を伴うものと定義した。皮下硬結が発生した患者については、各担当医の判断で酢酸リユープロレリン以外の luteinizing-hormone releasing hormone (LH-RH) アゴニスト製剤への変更、または

調査シート

ID :
 名前 :
 年齢 (シート記載時) : 歳
 臨床病期 : Stage ()
 LH-RH 治療期間 : ケ月
 LH-RH 前治療 : あり (), なし
 LH-RH 製剤 : 1, 3 カ月製剤
 投与部位 : 上腕, 腹部, でん部, その他 ()
 硬結形成 : あり (出現までの投与回数 ;), なし
 潰瘍・腫瘍形成 :
 あり (出現までの投与回数 ;), なし
 上記皮膚副作用に対する治療 : あり (), なし
 上記皮膚副作用によるリユープリン中止あるいは薬剤変更 :
 あり (変更薬剤 ;), なし

気管支喘息 : あり, なし
 アトピー性皮膚炎 : あり, なし
 花粉症 : あり, なし
 テープかぶれ : あり, なし
 食物アレルギー : あり (), なし
 糖尿病 : あり, なし
 高血圧 : あり, なし
 膠原病 : あり (), なし
 ケロイド体質 : あり, なし
 ケロイド体質の家族歴 : あり, なし
 その他の合併症 : あり (), なし
 喫煙歴 : あり, なし
 飲酒歴 : あり, なし

Fig. 1. The questionnaire to evaluate the relationship between allergic predisposition or past history of the patients with prostate cancer and injection-site granuloma induced by subcutaneous injection of leuporeline acetate.

休薬を行った。酢酸リユープロレリンの投与部位は上腕外側皮下とし、両側の上腕中枢側と末梢側の計4カ所を、2名の熟練した外来看護師が毎回穿刺部位を変えながら投与した。統計学的解析は、Prism 5 (Graph Pad Software, USA) を用いて解析した。硬結形成の有無の群間比較では Mann-Whitney test を用い、危険因子の検討では Fisher' exact test を用いた。p 値 < 0.05 を統計学的に有意差ありとした。

結 果

解析可能であった前立腺癌患者は180例であった (Table 1)。それらの患者の前立腺癌診断時年齢は平均74.5歳で、診断時 PSA は 4.0~3,770 ng/ml (中央値 24.4 ng/ml) であった。11例が前立腺全摘除術後の PSA 再発症例で、7例が放射線外照射療法後の PSA 再発症例であった。観察期間内に使用していた酢酸リユープロレリンは、1カ月製剤 (3.75 mg) が21例 (11.7%)、3カ月製剤 (11.25 mg) は159例

Table 1. Characteristics of the patients with prostate cancer administered leuporeline acetate for androgen deprivation therapy

診断時年齢	74.5 ± 6.3歳 (57-92)
診断時 PSA	4-3,770 ng/ml (中央値24.4)
診断時病期	
限局癌	82例
局所浸潤癌	67例
転移癌	31例
前治療	
前立腺全摘	11例
放射線外照射	7例
前治療なし	162例
LHRH 製剤	
酢酸リユープロレリン	
3.75 mg	21例 (11.7%)
11.25 mg	159例 (88.3%)
投与期間	37.6 ± 31.6カ月

(88.3%) で、平均投与期間は37.6 ± 31.6カ月であった。

180例中21例 (11.7%) で酢酸リユープロレリン皮下注射に伴う皮下硬結の形成が認められた。21例全例で酢酸リユープロレリンの皮下注射を中止し、うち18例は注射剤をゴセレリン酢酸塩に変更し、3例は患者との相談のうえ、LH-RH アゴニスト製剤の投与を中止した。皮下硬結を形成した21例中、1カ月製剤が2例で、3カ月製剤が19例で皮下投与されていた。2例で、皮下硬結が出現後に投与部位を上腕部から腹部皮下に変更したが、両症例とも腹部投与部で上腕部と同様の皮下硬結を形成した。21例中3例では潰瘍・膿瘍を伴う重症皮下硬結を形成した。

酢酸リユープロレリンを用いた内分泌療法の開始から皮下硬結の形成までの投与期間は、平均20.2カ月、中央値22カ月で、最短が4カ月、最長が62カ月で皮下硬結を形成した。1カ月製剤で皮下硬結が発生した2例では、投与開始後6カ月目と7カ月目であった。酢酸リユープロレリンの投与開始から硬結形成までの期間に一定した傾向は認められなかった。重症皮下硬結を形成した3例全例が、抗生剤の内服を行うことにより、平均9日間で硬結が軽快した。残る18例では無治療経過観察により皮下硬結は軽快した。注射剤の変更や中止で、新たな皮下硬結を形成した症例は認められなかった。

皮下硬結形成と患者背景因子との関連について、診断時年齢、診断時 PSA 値、酢酸リユープロレリンの投与期間、アレルギー性疾患や過敏性素因の有無、合併症の有無、嗜好歴の有無の項目について検討を行ったが、いずれの項目においても有意な差は認められなかった (Table 2, 3)。また、皮下硬結形成が早期であった症例 (投与期間 < 22カ月) と長期であった症例

Table 2. Characteristics of the patients with prostate cancer with or without injection-site granuloma induced by subcutaneous injection of leuporeline acetate

	硬結あり (21例)	硬結なし (159例)	p 値
診断時年齢 (平均±SD)	76.3±5.8歳	74.3±6.4歳	0.18 [†]
診断時 PSA (平均±SD)	81.4±101.3 ng/ml	156±497 ng/ml	0.19 [†]
前治療の有無 (あり/なし)	4 [*] /17例	14 ^{**} /145例	0.23 [*]

*：放射線外照射 4 例，**：前立腺全摘11例，放射線外照射 3 例，[†]：Mann-Whitney test，*：Fisher's exact test.

Table 3. Characteristics of the patients with prostate cancer with or without injection-site granuloma in terms of allergic predisposition and past history

	硬結あり (21例)	硬結なし (159例)	p 値*
気管支喘息	1/20	11/148	0.71
アレルギー性鼻炎	0/21	4/155	1.0
アトピー性皮膚炎	0/21	5/154	1.0
花粉症	1/20	37/122	0.08
テープかぶれ	2/19	20/139	0.69
食物アレルギー	0/21	3/156	1.0
糖尿病	2/19	30/129	0.38
高血圧	11/10	81/ 78	0.90
膠原病	0/21	2/157	1.0
ケロイド体質	1/20	2/157	0.31
喫煙歴	8/13	43/116	0.31
飲酒歴	14/ 7	89/ 70	0.48
	(あり/なし)	(あり/なし)	

*：Fisher's exact test.

(投与期間≥22カ月)での比較においても、患者背景やアレルギー性疾患、過敏性素因において差は認められなかった。

考 察

酢酸リユープロレリンは LH-RH アゴニスト製剤で、1 カ月製剤 (3.75 mg) と 3 カ月製剤 (11.25 mg) がある。1 カ月製剤は 1992 年に、3 カ月製剤は 2002 年に市販された。1 カ月製剤は、乳酸グルコール酸共重合体を基剤とする約 20 μm のマイクロカプセルで、皮下投与後約 4 週間で緩徐に吸収される。一方、3 カ月製剤では、基剤が乳酸高分子重合体に変更されており¹⁾、投与間隔が 12 週間に延長される。LH-RH の約 100 倍の活性をもつ LH-RH アゴニスト製剤が持続的に生体に吸収される状態をつくることにより、視床下部において LH-RH 受容体の down regulation が起こるため LH-RH の分泌が抑制され、結果的に精巣での男性ホルモン生成が抑制される。

LH-RH アゴニストの副作用には、性機能障害、ほてりや発汗などのいわゆる更年期障害、肥満、骨粗鬆症などがあるが、酢酸リユープロレリンに特徴的な皮膚症状として、投与部の皮下硬結の形成がある³⁻⁵⁾。この皮下硬結は、1999 年に撫養³⁾により初めて報告された。酢酸リユープロレリンの皮下注射に伴う通常反応として、皮下投与されたマイクロカプセルが異物と認識され、マイクロカプセル周囲にマクロファージや異物巨細胞が集まり肉芽腫が形成されることがある⁶⁾が、この場合には肉芽腫形成後も酢酸リユープロレリンは一定の速度で徐々に放出され、マイクロカプセルが完全に吸収されると肉芽腫も消失する。一方、異物除去の過程でマクロファージが類上皮細胞となり、マイクロカプセルを取り囲むように肉芽腫を形成することがあり⁷⁾、類上皮細胞主体の肉芽腫では、比較的サイズが大きく消失に時間がかかる場合や、局所の炎症による疼痛や発赤、稀に膿瘍や潰瘍を形成することがある。

今回、われわれは、酢酸リユープロレリンを用いた内分泌治療歴のある前立腺癌患者において、自然消滅を繰り返すような皮下注射部位での小結節の形成ではなく、局所の炎症による疼痛や発赤を伴う注射部位の皮下硬結、さらには潰瘍や膿瘍を形成する重症皮下硬結を形成した症例の頻度や患者背景との関連について検討した。皮下硬結の発生頻度は、添付文書に記載されている市販後調査によると、酢酸リユープロレリン (1 カ月製剤) で 5 % 未満、酢酸リユープロレリン徐放性製剤 (3 カ月製剤) では 7.7 % (11,003 例中 852 例) とされている。溝口⁸⁾は酢酸リユープロレリンによる皮膚肉芽腫症例に対し、酢酸リユープロレリン 1 および 3 カ月製剤、酢酸ゴセレリン、乳酸グルコース酸共重合体、乳酸高分子重合体をそれぞれ皮内テストしたところ、基剤のみの投与と比べ酢酸リユープロレリンでは、1, 3 カ月製剤ともに皮下脂肪までの強い炎症所見を、酢酸ゴセレリンでは真皮までの炎症所見を認め、さらに 3 カ月製剤の注射部位に紅斑や潰瘍の形成を認めた。このことから、皮下硬結形成の原因として酢酸リユープロレリンそのものに対する遅延型アレルギー反応が原因と考えられるとしている。一方、Monasco ら⁹⁾は、マイクロカプセルのみの注射で肉芽腫の形成を認めたことから、マイクロカプセルとして用いられている乳酸グルコール酸共重合体や乳酸高分子重合体の基剤に対するアレルギー反応としている。一方、穿刺に伴う感染の関与が影響している¹⁾とする説もあり、原因が完全に解明されていないのが現状である。

今回の検討では、局所の炎症による疼痛や発赤を伴う皮下硬結の発生頻度は 180 例中 21 例 (11.8 %) で、1 カ月製剤の 21 例中 2 例 (9.5 %)、3 カ月製剤の 159

例中19例（11.9%）であった。市販後調査での皮下硬結の定義が不明瞭であるため、今回の結果と市販後調査での皮下硬結の発生頻度を単純に比較することは困難である。しかし、今回の検討では直径が30 mmを超え、かつ局所炎症による発赤や疼痛を伴うような、グレードの高いものを皮下硬結と定義したにも関わらず、11.8%に皮下硬結が発生していたことから、皮下硬結の発生頻度は一般に認識されているよりも高いと考えられる。酢酸リユープロレリンの投与開始から投与部局所に皮下硬結が形成された期間は、平均20カ月であった。また、3例（全体の0.02%、皮下硬結形成例の14.2%）で潰瘍や膿瘍を形成するような重症皮下硬結を形成した。主剤の量や基剤の種類が異なること、使用頻度が異なることが3カ月製剤で皮下硬結の発症頻度が高い傾向にあるとされている¹⁰⁾が、今回のわれわれの検討では1カ月製剤と3カ月製剤で皮下硬結の発症頻度に差は認められなかった。また、酢酸リユープロレリンの投与開始から硬結形成までの期間に一定した傾向はなく、このことは、注射局所の主剤もしくは基剤とのアレルギー反応が皮下硬結形成の原因ではなく、それ以外の要因の可能性を示唆しているのかもしれない。しかし、症例数が少なく、さらなる検討が必要である。

酢酸リユープロレリンによる皮下硬結の形成は、欧米からはほとんど報告されていない。欧米での投与方法は筋肉注射であるが、日本では皮下注射が原則とされており、皮膚から浅い部位に投与することと皮下硬結形成が関連している可能性はある。今回の検討でも、上腕で皮下硬結を形成した症例のうち、2例で腹部皮下に投与部位を変更したが、両症例とも腹部皮下投与部に同様の皮下硬結を形成した。このことから、皮下硬結形成と投与部位の皮膚からの距離との関連は否定はできない。今回は後方視的な研究であったため、BMIは検討項目に入れていないが、今後さらなる検討が必要である。

皮下硬結形成の原因としてアレルギー反応の可能性が示唆されている^{8,9)}ことから、本研究では、患者背景因子と皮下硬結形成の関連の有無について検討した。アレルギー性疾患・過敏性素因として気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、花粉症、テープかぶれ、食物アレルギーの有無、合併症として糖尿病、高血圧、膠原病、ケロイド体質の有無、嗜好歴として喫煙歴、飲酒の有無を、患者本人に対する文書でのアンケート調査を行ったが、いずれの患者背景因子においても、皮下硬結形成群と形成しなかった群で、有意な差は認められなかった。

酢酸リユープロレリンによる皮下硬結形成の局所反応が認められた思春期早発症の小児症例では、治療効果が減弱したと報告されている^{11,12)}が、原因として、

反応部位での薬剤の吸収が阻害される可能性が示唆されている。しかし、われわれが調査した皮下硬結を形成した前立腺癌患者では、皮下硬結形成後にLH-RHアゴニスト製剤を変更もしくは中止したものの、全例で前立腺癌の進行はなく、今回の検討では皮下硬結形成例での治療効果の減弱は認められなかった。

21例中18例で、LH-RHアゴニスト製剤としてゴセレリン酢酸塩に変更したが、全例が皮下硬結を形成することなく経過した。酢酸ゴセレリンでの皮下硬結形成の報告は1例のみ¹³⁾で、酢酸リユープロレリンと比較して頻度は圧倒的に少ない。ゴセレリン酢酸塩は、乳酸・グリコール酸と酢酸ゴセレリンとの薬物・共重合体混合物を加熱・加圧して円柱状固形物とした徐放性注射剤¹⁰⁾である。製剤の基剤の違いが投与部位の皮下硬結形成頻度の差であると考えられるが、今後の研究が待たれるところである。

本検討は後方視的な検討であるとともに、硬結部の病理組織学的な検索を行っていないため、酢酸リユープロレリンによる皮下硬結形成の原因を完全に解明することは困難である。しかし、今回の検討において、酢酸リユープロレリン投与による皮下硬結形成が11.8%（180例中21例）と高率に認められた。本剤の投与にあたっては注意を払う必要があることが再認識された。

結 語

今回の検討では症例数が少なく、また皮下硬結の病理組織学的検討は行っていないが、11.8%（180例中21例）の症例で酢酸リユープロレリン投与による皮下硬結の形成が認められ、治療薬の変更もしくは中止を余議なくされたことが判明した。アレルギー素因・過敏性因子、合併症、嗜好歴などの患者背景因子と皮下硬結形成については有意な関連は認められなかったものの、注射剤を投与する際には、皮下硬結の形成の有無につき注意を払う必要があることが再確認された。

文 献

- 1) 戸口 始, 小川泰亮, 岡田弘晃, ほか: 酢酸リユープロレリン徐放性注射剤. 薬誌 **111**: 397-409, 1991
- 2) 大田和道, 赤沢善弘, 伊野部拓治, ほか: 酢酸リユープロレリン徐放性製剤により生じた潰瘍形成を伴う皮下肉芽腫の1例. 西日泌尿 **68**: 267-269, 2006
- 3) 撫養宗信, 滝尻珍重, 白濱茂穂: 酢酸リユープロレリン皮下注射により生じた肉芽腫の2例. 臨皮 **53**: 801-803, 1999
- 4) Shiota M, Tokuda N, Kanou T, et al.: Incidence rate of injection-site granulomas resulting from the administration of luteinizing hormone-releasing hormone

- analogues for the treatment of prostatic cancer. *Yonsei Med J* **48**: 421-424, 2007
- 5) 奥田実穂, 宮山士朗, 小西章太, ほか：酢酸リュープロレリン皮下注射による肉芽腫の1例. *臨放線* **54**: 673-678, 2009
- 6) 中井洋一, 中村裕行, 茶谷文雄, ほか：TAP-144-SR のウサギにおける皮下刺激試験. *薬理と治療* **18**: 13-170, 1990
- 7) 青木 類, 原田和俊, 島田眞路：異物（薬剤, 化学物質など）と肉下腫. *MB Derma* **204**: 45-51, 2013
- 8) 溝口協子, 濱崎洋一郎, 片山一朗, ほか：酢酸リュープロレリン（3カ月持続除放射性製剤）により生じた肉芽腫の1例. *日皮会誌* **114**: 163-167, 2004
- 9) Manasco P: Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty. *J Pediatr* **123**: 334-335, 1993
- 10) 海老原 全：酢酸リュープロレリン（リュープリン®）による皮膚障害. *皮膚臨床* **54**: 1491-1495, 2012
- 11) Neely EK, Hintz RL, Parker B, et al.: Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr* **121**: 634-640, 1992
- 12) Tonini G, Marinoni S, Forleo V, et al.: Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. *J Pediatr* **126**: 159-160, 1995
- 13) Shiota M, Tokuda N, Kanou T, et al.: Injection-site granulomas resulting from the administration of both leuporelin acetate and goserelin acetate for the treatment of prostatic cancer. *J Nippon Med Sch* **74**: 306-308, 2007
- (Received on June 18, 2014)
(Accepted on October 3, 2014)