

ゴセレリン酢酸塩デポ製剤皮下注射による 巨大皮下血腫で出血性ショックが 生じた前立腺癌の1例

田代康次郎^{1,2}, 木村 章嗣¹, 成岡 健人¹

古田 希¹, 額川 晋²

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院泌尿器科, ²東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科

GIANT SUBCUTANEOUS HEMATOMA WITH HEMORRHAGIC SHOCK INDUCED BY GOSERELIN ACETATE INJECTION FOR PROSTATE CANCER: REPORT OF A CASE

Kojiro TASHIRO^{1,2}, Shoji KIMURA¹, Takehito NARUOKA¹,
Nozomu FURUTA¹ and Shin EGAWA²

¹The Department of Urology, (the) Third Hospital of Jikei University School of Medicine

²The Department of Urology, Jikei University School of Medicine

A 87-year-old man was diagnosed with prostate cancer (cT2aN0M0 Gleason score 4 + 4 with initial prostate specific antigen of 23.4 ng/ml). Prostate cancer was treated with combined androgen blockade (goserelin acetate plus flutamide). He was administered goserelin acetate depot injection without any complications as an outpatient. However, 5 hours after he left the hospital, he came back to the hospital, complaining of lower abdominal pain. Abdominal computed tomography revealed a giant subcutaneous hematoma in the lower abdomen. Hemoglobin was 6.9 g/dl and blood pressure was lower than 80 mmHg. He was admitted and given a blood transfusion. Because of pre-disseminated intravascular coagulation score 6, it was hard to antagonize warfarin by Vitamin K (he had taken warfarin because of atrial fibrillation). Arteriography was performed and injury to a branch of the lower epigastric artery was found. Transcatheter arterial embolization was performed at the same time. Injecting goserelin acetate may cause severe arterial injury.

(Hinyokika Kyo 60 : 455-458, 2014)

Key words : Goserelin, Hematoma, Epigastric arterial injury

緒 言

前立腺癌治療におけるホルモン治療の際、LH-RH製剤は広く使用されている注射剤の1つである。ゴセレリン酢酸塩デポ 10.8 mg は14ゲージの比較的太い注射針が使用されている。LH-RH 製剤で、注射方法が不適切であると、重篤な血管損傷を惹き起こす可能性があり、十分な解剖学的な理解が必要である。今回、われわれはゴセレリン酢酸塩デポ 10.8 mg 製剤の使用で、下腹壁動脈損傷による巨大皮下血腫および出血性ショックが生じた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 87歳, 男性

主 訴 : 下腹部痛, 下腹部膨隆

既往歴 : 弁膜症 (ワーファリン 2 mg/day 内服中)

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 1998年4月, PSA 23.4 ng/ml にて当科初

診となり、精査の結果、gleason score 4 + 4, pT2aN0M0の前立腺癌と診断された。年齢・本人の希望もあり同年7月よりビカルタミド+ゴセレリン酢酸塩によるホルモン治療 (CAB) が開始された。外来の定期的通院にて治療は継続され、2009年8月からはPSA上昇に伴いビカルタミドをフルタミドに変更した。2010年10月、来院時 PSA 0.13 ng/ml と経過良好で治療継続とした。右下腹部にゴセレリン酢酸塩デポ 10.8 mg を皮下注射し、止血を確認後に帰宅したが、5時間後に下腹部痛と下腹部膨隆が生じたため救急外来受診となった。来院時ショックバイタルであり、急速輸液および昇圧剤を使用し緊急で腹部CTを施行した。下腹部皮下に巨大な血腫を認め、血液検査にて貧血を認めたため精査加療目的に緊急入院となった。

来院時現症 : 身長 172 cm, 体重 58 kg, 意識レベル : JCS I-2, 血圧 : 79/46 mmHg, 脈拍98/分, 体温 36.9°C, SpO₂ 97%, 眼球結膜 : 貧血様, 視診上明らかに皮下血腫と思われる腹部膨隆を認めた。

来院時血液検査：WBC 5,000/ μ l, Hb 7.9 g/dl, PLT 82×10^3 / μ l, PT-INR 1.94, AST 22 IU/l, ALT 8 IU/l, LDH 232 IU/l, ChE 194 U/l, T-Bil 1.2 mg/dl, γ -GT 54 IU/l, TP 6.9 g/dl, Alb 4.1 g/dl, BUN 32 mg/dl, Cr 1.43 mg/dl, Na 139 mmol/l, K 3.9 mmol/l, C 197 mmol/l, CRP <0.1 mg/dl.

画像所見：腹部単純 CT で下腹部皮下に $14 \times 15 \times 7$ cm の内部不均一な出血塊を認めた (Fig. 1).

入院後経過：ワーファリンにより PT-INR の延長していたためビタミン K を投与したが、PT-INR は 2.06 と延長したままであり DIC が疑われた。PLT 71×10^3 / μ l, FDP 13 であり DIC スコアは 6 点の pre-DIC 評価であった。入院時に Hb 6.9 g/dl まで低下し、赤

血球 (RCC-LR) 8 単位、および新鮮凍結血漿 (FFP) 4 単位を投与したが、血圧の維持、出血コントロールが困難であった。また、弁膜症が背景にあり心予備機能が悪く、大量の補液および輸血により心不全の管理が必要なため ICU 管理とした。その後も輸血を繰り返し、第 3 病日にバイタルサインが安定したため、動

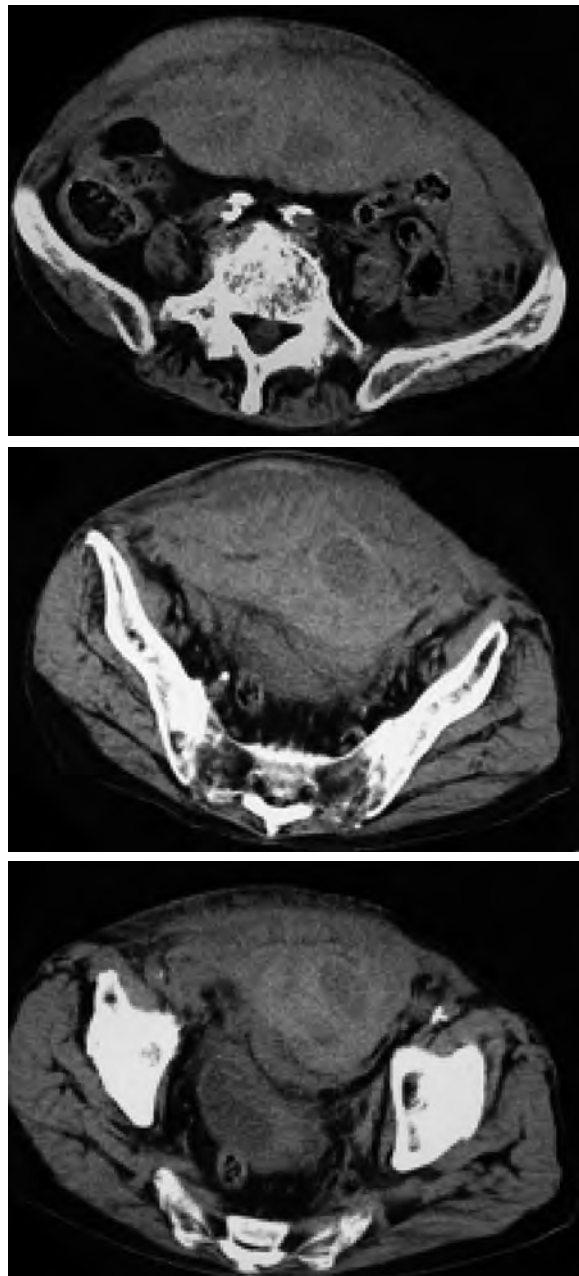
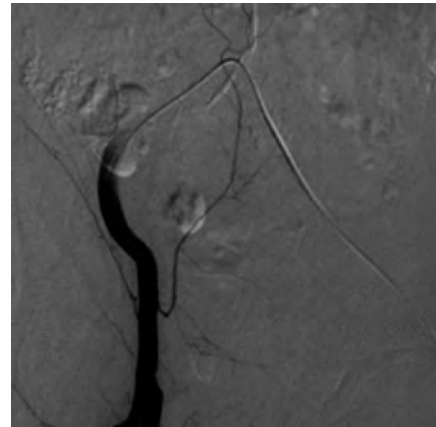


Fig. 1. Abdominal CT image shows giant subcutaneous hematoma.



A



B

Fig. 2. Arteriography. (A) Right external iliac artery branch to epigastric artery. (B) Arrow indicates peripheral right epigastric artery bleeding.



Fig. 3. TAE. Right epigastric artery filled with gelfoam and coil.

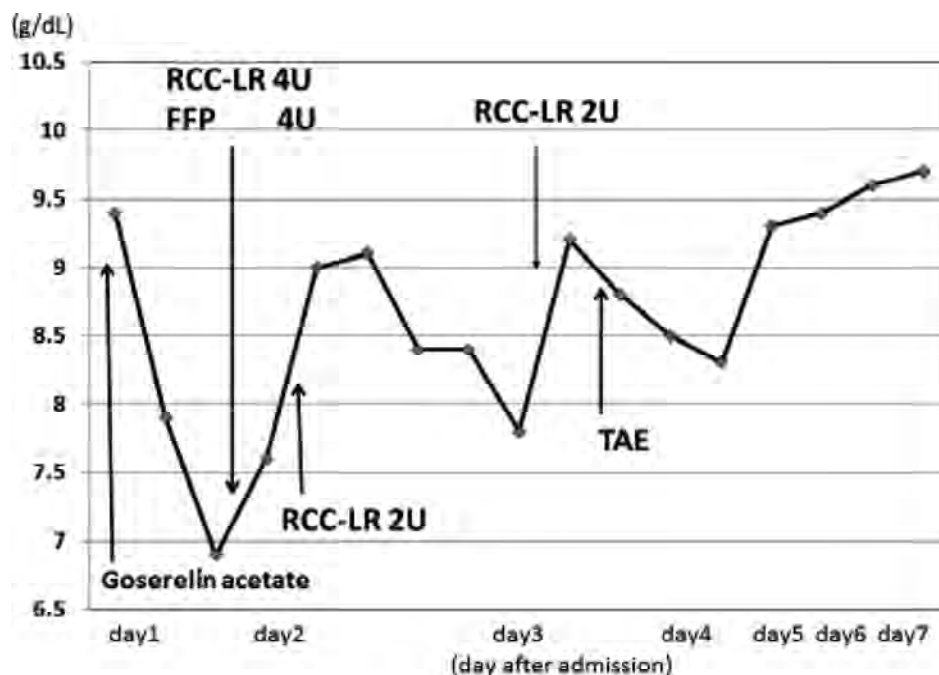


Fig. 4. The progress of hemoglobin.

脈造影および塞栓術を施行した (Fig. 2, 3)。

造影所見: 右下腹壁動脈の抹梢に出血点を認め、ジェルフォームとコイルを使用し、下腹壁動脈の塞栓術を施行した。

塞栓術により止血が得られ、第6病日に一般病床へと移動した (Fig. 4)。第8病日より体温 37°C 台と軽度上昇していたが、血腫の吸収時にしばしば認められる発熱が考えられたため経過観察していた。しかし、第9病日に体温 38°C となり、CRP 24.8 mg/dl まで上昇を認めたため緊急に腹部 CT を施行した。CT 上、血腫は縮小傾向にあったが、内部に隔壁を伴った iso density area を認めたため、膿瘍化が疑われ血腫の穿刺を行った。穿刺液は 20 ml 黒褐色で、細菌培養の結果、*S. epidermidis* が検出された。穿刺および抗生剤 (セフトゾラン) の投与により速やかな解熱が得られ、第13病日には CRP 8.2 mg/dl まで改善を認めた。患者はリハビリテーションを経て第33病日に退院となった。その後の外来では、患者の要望も踏まえて肩部にリユプロレリン酢酸塩の注射を行っている。現在のところ血腫形成などの有害事象は認めていない。

考 察

LH-RH 製剤は1984年にデポ製剤の開発が報告され¹⁾、以来前立腺癌、乳癌の治療に幅広く使用されてきた。ゴセリン酢酸塩デポ 10.8 mg (ゾラデックス LA[®]) は 14 G (内径 1.5 mm) と比較的太い注射針が使用される。薬剤添付文書には「血管損傷の少ない部位を選択すること」と記載があるが、これまでにゴセリン酢酸塩投与による血管損傷 (出血や血腫) の報

告は散見され²⁾、その発生率は0.1~5%未満とされる³⁾。本剤は下腹壁に注射されることが多いが、その注射方法によっては重篤な血管損傷を来す可能性がある。最も損傷の可能性が高いのは下腹壁動静脈である。下腹壁動静脈は外腸骨動静脈より分岐し、腹横筋筋膜の後面を走行し、上前腸骨棘付近の高さで腹直筋後面に入り、弓状線より上では腹直筋内を走行する。安全を考えた投与部位は、この走行を踏まえた上で、ゾラデックス[®]投与マニュアルに「下腹壁動静脈は臍と上前腸骨棘とを結ぶ線の内 1/3 と 中 1/3 との境界点を通るので、穿刺は一般にこの線の中点、あるいは外 1/3 と 中 1/3 の境、あるいは正中線上で臍と恥骨結合のはほぼ中間で行われる」と記載されている⁴⁾ (Fig. 5)。一般に腹直筋内へ針が刺入される可能性は低いが、非常に痩せた症例では腹直筋の厚みがなく、皮下脂肪も薄く下腹壁動脈を損傷する可能性は十分に考えられる。推奨される投与方法は皮下を十分に広くつまみ、皮下組織に注射を行うことである。その際に仰臥位になり両下肢を屈曲させるなどの工夫が必要である。また、注射時の疼痛軽減に圧迫や冷却が効果的という報告もある^{5,6)}。注射部位のほかに、①抗血小板薬や抗凝固薬の内服例、②肝炎、肝硬変などの肝疾患のある症例、③虫垂切除術後や人工肛門増設術後の症例、には注意が必要である。①では出血傾向となり止血が困難となる。②では血小板減少や静脈腹側血行路の発達により損傷のリスクが上がる。③手術瘢痕付近では皮下の可動性が悪く、反対側で投与するなどの工夫が必要である。自験例では痩せ型、抗凝固薬内服下といったリスクがあり、また高齢による結合組織の脆

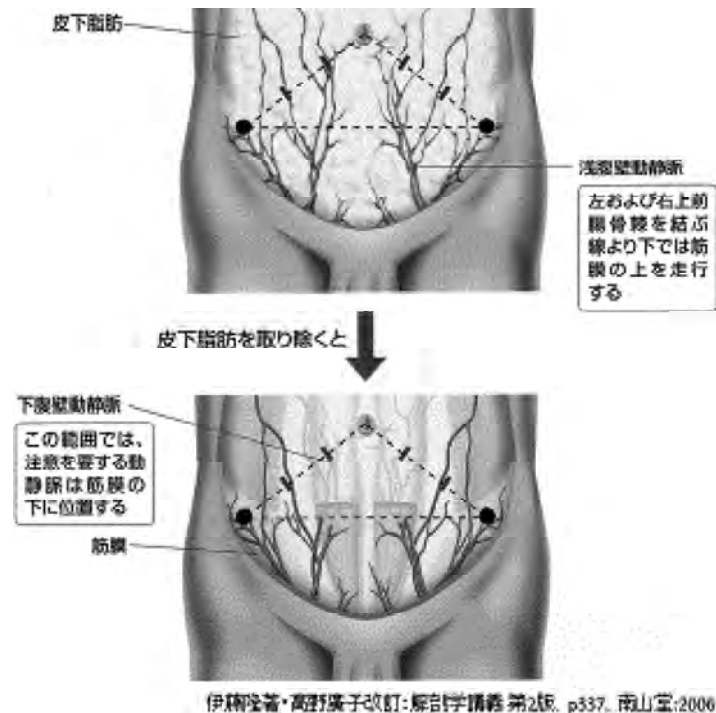


Fig. 5. Anatomy of lower abdominal artery.

弱性により血腫の拡大を防げなかったことが大きな皮下血腫を形成した要因と考えられた。本症例の今回の注射部位は臍と右上前腸骨棘をつなぐ線と腹直筋外縁の交わる点より、やや内側であった。筆者は最も安全な注射部位は臍下と考える。また、抗凝固薬を内服している症例には、より針の細い LH-RH 製剤の選択を考慮することが薦められる。Paul らの報告によると下腹壁動脈損傷例の殆どは凝固障害（血小板減少、抗凝固治療）がある患者における医原性なものであるとし、開腹による出血源の同定は困難なことが多く、塞栓術による止血を推奨している^{7,8)}。さらに造影 CT で明らかな出血源の同定ができない症例の80%は動脈造影にて出血部位を指摘できると報告している⁷⁾。動脈造影は出血部位を同定するのみでなく、塞栓術による治療へ移行することが可能であり、今回のように保存的治療で出血コントロールが困難な症例において推奨される検査・治療方法と考えられた。

結 語

ゴセレリン酢酸塩投与による巨大な皮下血腫を形成した1例を経験した。注射投与の際には血管損傷を回避すべく腹壁皮下の血管の解剖学的理解、注射部位、注射方法、患者背景に十分な配慮が必要である。また、動脈損傷が疑われる際の動脈造影は、出血部位の同定のみならず、塞栓術による治療を行うことも可能で有用な検査・治療方法と考える。

文 献

- 1) Redding TW, Schally AV, Tice TR, et al.: Long-acting delivery system for peptides: inhibition of rat prostate tumors by controlled release of [D-Trp6] luteinizing hormone-releasing hormone from injectable microcapsules. *Proc Natl Acad Sci USA* **81**: 5845-5848, 1984
- 2) Schneider HJ and Payne JG: Rectus sheath hematoma resulting from subcutaneous injection with goserelin. *Br J Urol* **80**: 685-686, 1997
- 3) ゼラデックス® LA 10.8 mg デポ 薬剤添付文書 2011年2月改訂（第13版）
- 4) 伊藤 隆著, 高野廣子改訂: 解剖学講義 第2版, p 337, 南山堂, 2006
- 5) Kinoshita H, Kawa G, Hiura Y, et al.: Effectiveness of skin icing in reducing pain associated with goserelin acetate injection. *Int J Clin Oncol* **15**: 472-475, 2010
- 6) 近藤礼子, 岡村武彦: 痛みと出血を防ぐ酢酸ゴセレリンの注射方法. *臨泌* **59**: 1049, 2005
- 7) Sobkin PR, Bloom AL, Wilson MW, et al.: Massive abdominal wall hemorrhage from injury to the inferior epigastric artery: a retrospective review. *J Vasc Interv Radiol* **10**: 327-332, 2008
- 8) Park SW, Ko SY, Yoon SY, et al.: Transcatheter arterial embolization for hemoperitoneum: unusual manifestation of iatrogenic injury to abdominal muscular arteries. *Abdom Imaging* **36**: 74-78, 2011

(Received on January 29, 2014)

(Accepted on May 10, 2014)