

LH-RH アゴニストによる注射部位反応と内科的去勢困難により 前立腺全摘除術に至った前立腺癌の一例

NHO 岡山医療センター泌尿器科

木山満就*・和田里章悟・栗原侑生・徳永素・窪田理沙
久住倫宏・市川孝治

(受付日: 2026 年 6 月 3 日, 受理日: 2026 年 7 月 27 日)

抄録:

症例は 60 代, 男性。X-5 年に PSA 6.90 ng/mL と高値で当科紹介。前立腺針生検で悪性所見なく PSA フォローとしたが, X-1 年 12 月に PSA 9.68 ng/mL へ上昇し再生検, cT2aN0M0, GS 3+3 の前立腺癌と診断した。前立腺全摘除術を提案したが術後尿失禁を懸念され, X 年 7 月よりリュープロレリンによるホルモン療法を開始。初回投与前の PSA は 11.16 ng/mL, 1 カ月後には 5.312 ng/mL へ低下, 3 カ月製剤に切り替え X+1 年 4 月には 0.656 ng/mL まで低下した。しかし, 3 カ月製剤の第 4 回投与から 1 カ月後に右下腹部に潰瘍を伴う硬結を認め, 皮膚科の治療を要した。局所注射反応と考え上腕投与に変更したが, 再び 5 cm 大の皮下嚢胞を形成した。PSA は上昇傾向を示し, 血清テストステロン値は正常範囲であった。薬剤をゴセレリンへ変更したが, 注射部位反応は認めなかったものの内科的去勢は得られず, X+2 年 1 月にロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術を施行した。術後病理は ypT2N0cM0, GS 3+3 で viable cell の残存を認めた。以後再発なく良好に経過している。本症例のように LH-RH アゴニスト投与部位へ局所反応を繰り返し, 薬剤変更後も内科的去勢を得られなかった症例は稀である。免疫応答による薬剤間の交差反応の可能性も踏まえて振り返り, 今後の診療に資する症例として報告する。

(西日泌尿. 89 : 35-40, 2026)

キーワード: 前立腺癌, アンドロゲン遮断療法, 局所注射部位反応

緒 言 症 例

前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法（以下ホルモン療法）は、標準的治療として広く用いられている。その際に使用される LH-RH アゴニスト製剤には副作用として、硬結、皮膚潰瘍、膿瘍形成などの局所注射部位反応が報告されている。

多くの場合、投与部位の変更や他の LH-RH アゴニスト製剤への切り替えにより治療継続が可能であるとされているが、今回、リュープロレリン投与部位に硬結を形成し、投与部位の変更および他剤 LH-RH アゴニスト製剤への変更後も十分な薬効が得られなかった一例を報告する。

患者 60 代, 男性

現病歴 X-5 年に PSA 6.90 ng/mL と高値を指摘されるも、経直腸前立腺生検で悪性所見を認めず、PSA フォローの方針となった。X-1 年 12 月に PSA 9.68 ng/mL へ上昇したため、経直腸前立腺生検を再度施行し、Gleason Score 3+3（生検コア 12 本中 3 本陽性）の Adenocarcinoma が検出された。骨シンチグラフィ、CT 画像検査で転移所見はなく cT2aN0M0 の前立腺癌と診断された。若年であり前立腺全摘除術や放射線治療などの根治的治療を説明した。前立腺全摘除術については、知人が術後尿失禁で苦慮されていた印象が強く、患者は手術に消極的であった。また、放射線治療についても、その有効性と急性期、晩期有害事象も含めた説明をおこなったが、患者は希望されなかった。以上より、患者本人の希望を踏まえ、X 年 7 月よりリュープロレリン

* 〒701-1192 岡山県岡山市北区田益 1711-1
TEL 086-252-9911, FAX 086-294-9255
E-mail mkuro8work@gmail.com

の下腹部皮下投与によるホルモン療法を開始した。

既往歴 高血圧症、脂質異常症、気管支喘息、逆流性食道炎

内服 アムロジピン、ピタバスタチン、レルベア、ラベプラゾール

家族歴 兄：前立腺癌、膀胱癌 母：胃癌

アレルギー 特記事項なし

嗜好歴 喫煙・飲酒なし

臨床経過 PSA の推移及び治療経過を Fig. 1 に示す。X 年 5 月に測定した治療開始時 PSA は 11.16 ng/mL であったが、リュープロレリン 1 カ月製剤投与後には 5.312 ng/mL へ低下した。3 カ月製剤に切り替えて投与継続し、X+1 年 4 月には 0.656 ng/mL まで低下した。同日にも 3 カ月製剤を投与したが、1 カ月後の X+1 年 5 月、投与部位である右下腹部に皮下硬結を伴う潰瘍を形成した (Fig. 2)。患者は当院の皮膚科を受診し、潰瘍ポケットの切開および壊死組織のデブリードマンが施行された。摘出した壊死組織の病理像では異物肉芽腫を認めた (Fig. 3)。当科で局所反応の発生を把握したのは X+1 年 7 月の当科再診時であり、その際の PSA は 2.508 ng/mL へ上昇を認めた。投与部に硬結を形成し、さらに皮膚科での切開・デブリードマンにより薬剤徐放製剤が除去され、十分な治療効果が得られなかった可能

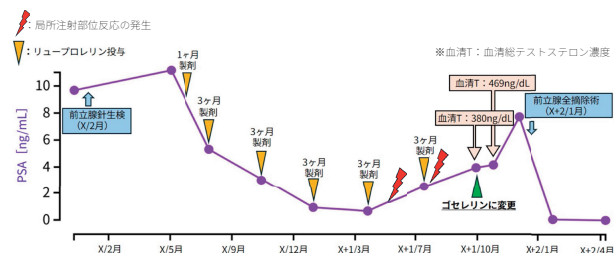


Fig. 1 治療経過



Fig. 2 リュープロレリン3ヶ月製剤の第4回投与から1ヶ月後に、注射部位である右下腹部に潰瘍を伴う硬結を形成した。

性が考えられた。そこで、投与部位を左上腕へ変更し同製剤を継続とした。しかし、3カ月後には新たな注射部位の皮下に5 cm 大の嚢胞を形成した (Fig. 4)。嚢胞の穿刺では暗赤色で混濁した内容液を認め、内容液の細菌培養検査は陰性であった。X+1 年 10 月の PSA は 3.948 ng/mL とさらに上昇し、血清総テストステロン濃度も 380 ng/dL と当施設での基準値内であり、去勢域への低下が得られていなかった。2 度の局所注射部位反応を起こしたためリュープロレリンの続行は困難と判断し、患者のホルモン療法の希望を再確認した上で、ゴセレリン製剤へ変更した。製剤変更後、局所反応こそ認めなかったものの PSA はさらに上昇し、血清テストステロン値は依然として基準値内であり、内科的去勢が得られていない状況であった。他の治療選択肢についても一度患者と相談の上でホルモン療法は終了とし、X+2 年 1 月、ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術および骨

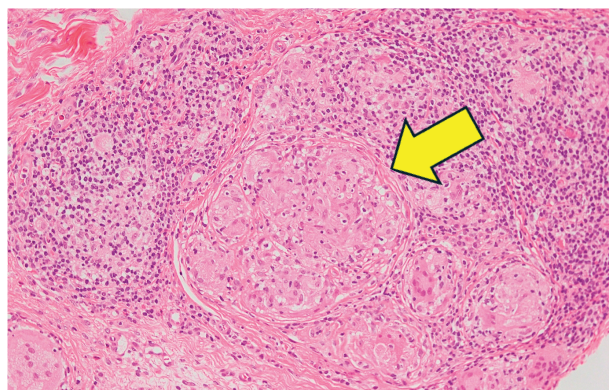


Fig. 3 硬結をデブリードマンし、摘出された組織の病理画像。黄色矢印は多核巨細胞を含む異物肉芽腫を示す。

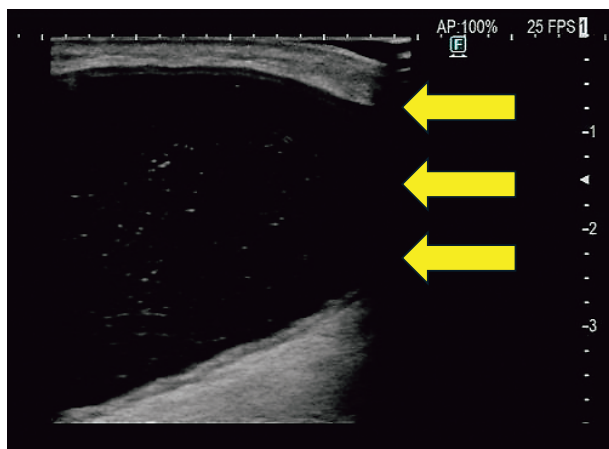


Fig. 4 リュープロレリン投与部位を左上腕へ変更した3ヶ月後、同部位に5 cm 大の嚢胞形成が確認された（超音波検査画像）。黄色矢印は嚢胞を示す。

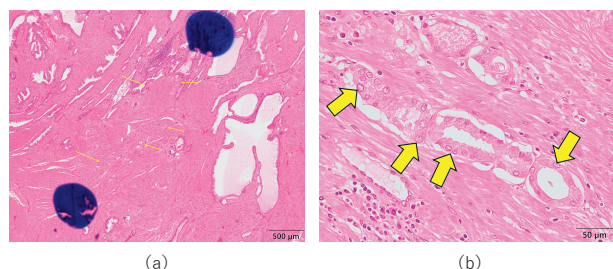


Fig. 5 摘出された前立腺の病理画像。黄色矢印に残存した癌の viable cell を示す。

盤内リンパ節郭清が施行された。術前に再検した前立腺 MRI では前立腺癌病変は同定されず、撮像範囲内にリンパ節腫大や骨転移を疑う所見も認めなかった。さらに、骨痛やリンパ節腫脹など転移を示唆する臨床所見は認めず、ゴセレリン無効判明時の PSA も 4.159 ng/mL と比較的 low 値であったことから遠隔転移の可能性は低いと判断し、術前の転移検索のための画像検査の追加は不要とした。

組織学的所見 摘出された前立腺の一部には小型腺管の集簇が見られ、Gleason score 3+3 の Adenocarcinoma 相当であり、ホルモン療法後の viable cell の残存と考えられた (Fig. 5)。被膜外浸潤、精嚢浸潤、脈管侵襲、リンパ節転移はなく、断端陰性で、前立腺癌取り扱い規約第 5 版に基づき、ypT2N0cM0, ypStage II の前立腺癌と診断された。

術後経過 術後約 1 カ月後の X+2 年 2 月には PSA は 0.073 ng/mL へ低下した。X+2 年 5 月には PSA は検出感度未満 (< 0.008 ng/mL) まで低下、尿失禁パッド枚数も 1 枚 / 日程度であり、その後現在まで再発なく経過している。

考 察

本症例では、リュープロレリン投与部位に皮下硬結を認め、投与部位変更後にも皮下嚢胞を生じ、内科的去勢状態が得られなかった。さらに、ゴセレリンへの切り替え後には硬結や嚢胞形成といった局所反応こそ認めなかったものの、同じく去勢状態は得られず、前立腺全摘除術を施行するに至った。摘除後の標本では viable cell が認められ、ホルモン療法が不十分であった事を示唆する所見であった。

前立腺癌に対するホルモン療法施行中に PSA 上昇を認めた場合、去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC) への移行を鑑別の一つとして考慮する必要がある。CRPC と診断するにあたり、前立腺癌診療ガイドライン 2023 では、血清テストステロ

ン値が去勢域 (50 ng/dL 未満) であることが条件に含まれる。本症例において PSA 上昇を認めた際の血清テストステロン値は 380 ng/dL であり、去勢域には達していなかった。そのため、本症例は CRPC の定義を満たさず、PSA 上昇はホルモン療法中であつたにもかかわらず十分な内科的去勢状態が得られていなかったことに起因すると考えられた。その原因としては薬剤投与間隔の逸脱や薬剤吸収不良などによる薬効低下が考えられる。本症例では投与間隔の逸脱はなく、投与部位の局所反応に伴う薬剤吸収不良やデブリードマンによる薬剤除去が PSA 上昇の一因となった可能性が考えられた。ホルモン療法中の PSA 上昇の原因としては他に前立腺炎などの炎症性疾患や治療開始初期のフレアアップ現象も考慮する必要があるが、本症例においてはその可能性は低いと考えられた。

LH-RH 製剤による硬結形成の機序は完全には解明されていないが、リュープロレリン投与部の硬結では、基材であるマイクロカプセルやポリマー (乳酸-グリコール酸共重合体) の残存に加え、多核巨細胞や肉芽腫性炎症を伴う像が報告されており^{1,2)}、異物反応が主要因と考えられている。本症例の病理像でも異物肉芽腫を認めておりこの機序と矛盾しない。注射部位変更後に同様の硬結や嚢胞を繰り返す症例は複数報告されている。その免疫学的背景は十分に検証されていないが、製剤成分に対する感作と免疫記憶を介した遅延型アレルギー反応の関与が考えられる。溝口らがリュープロレリンに対する硬結を形成した症例に対して、リュープロレリン、ゴセレリン、基材である乳酸-グリコール酸共重合体の 3 剤を用いた皮内テストを施行した結果を報告している。リュ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確認された他、ゴセレリン投与部位でも紅斑や硬結は形成せずとも、真皮内に炎症細胞浸潤や多核巨細胞が確認された³⁾。この結果は、リュープロレリンに対する免疫応答がゴセレリンに対しても交差反応を起こす可能性がある事を示唆する。既報ではリュープロレリン投与により硬結を形成し、ゴセレリンへ薬剤変更後も同様に投与部位へ硬結が形成される経過をたどった症例も報告されている⁴⁾。したがって、本症例でゴセレリンへ変更後も去勢が得られなかった点については、リュープロレリン投与を契機とした免疫応答がゴセレリンに対して交差反応を生じ、局所の炎症反応を介して薬剤吸収が低下した可能性が考えられる。一方で、基材であるマイクロカプセル単独に対しても肉芽腫形成を認めた報告もあり⁵⁾、2 つの薬剤に共通する基材成分に対する免疫応答であった可能性も否定はできない。

ホルモン療法が施行できない場合、その後の治療選択は患者因子、期待余命、および有害事象リスクを総合的に勘案し、個々の症例に応じて決定していくこととなる。本症例については、Gleason Score 3+3（生検コア 12 本中 3 本陽性）、cT2aN0M0、診断時の PSA 9.68 ng/mL であったが、治療方針の決定に時間を要し、治療開始時 PSA は 11.16 ng/mL に上昇していたため、治療開始時の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) リスク分類に基づき、予後良好な中リスク前立腺癌に該当する。NCCN ガイドラインにおいて、予後良好な中リスク限局性前立腺癌に対する初期治療としては、根治的前立腺全摘除術、放射線治療、監視療法が標準的選択肢として提示されている。一方、日本泌尿器科学会の「前立腺癌診療ガイドライン 2023」における監視療法の適応は、陽性コア本数 2 本以下かつ PSA 10 ng/mL 以下が条件に含まれ、本症例はこれらの基準を満たさなかった。そのため、手術または放射線治療などの根治的治療を治療選択肢として検討した。

根治的前立腺全摘除術は前立腺癌診療ガイドライン 2023 において、期待余命 10 年以上が見込まれる低～中リスク症例に対し推奨されている。本症例は年齢および全身状態から十分な期待余命が見込まれ、手術適応を満たしていた。前立腺全摘除術の利点として、摘出標本による正確な病理学的評価が可能となる点が挙げられる。これにより正確な Gleason Score、病理学的病期の評価が可能となり、術後補助療法や救済放射線療法の適応判断をより精緻に行うことができる。一方で、尿失禁や勃起機能障害といった術後の QOL 低下のリスク、ならびに外科的侵襲がデメリットとして存在するため患者がデメリットに対して納得が得られるよう事前に十分な説明が必要である。本症例においては、尿失禁に関して知人が困っている印象があり、これが手術を受ける上での大きな心理的障壁となっていた。

ロボット支援下前立腺全摘除術は、開腹手術、腹腔鏡手術などの従来術式と比較して術後早期の尿禁制回復が良好であり、術後 12 カ月の尿禁制率も高いことが報告されている^{6,7)}。これらの知見に基づき説明を行い、手術の同意を得た。結果として、術後の尿禁制は良好に経過した。

ホルモン療法継続の選択肢としては、LH-RH アゴニストから LH-RH アンタゴニストであるデガレリクスへの変更が考慮される。しかし、デガレリクスは LH-RH アゴニストと比較して注射部位反応の頻度が高いことが報告されている^{8,9)}。また、長期使用における心血管イベントの発生リスクが増加する可能性も指摘されている

¹⁰⁾。これらの点を踏まえるとデガレリクスへの変更を積極的に選択すべき状況とは言い難いと判断した。なお、注射製剤によるホルモン療法継続が困難な場合、外科的去勢も去勢状態を得るための選択肢となり得る。しかし、外科的去勢は根治的治療ではなく、不可逆的な去勢状態をもたらす。本症例は限局性前立腺癌であり、年齢および全身状態から根治的前立腺全摘除術が可能と判断されたため、外科的去勢ではなく根治的前立腺全摘除術を優先して推奨した。放射線治療も同様に限局性前立腺癌の標準治療であり、手術と比較して侵襲性が低く、外来通院で完結可能である点が利点である。しかし、長期的には放射線膀胱炎、放射線直腸炎、尿道狭窄などの有害事象が生じうるため、長期生命予後が期待できる症例に対しての注意が必要となる。以上を総合的に検討し、長期予後が期待される中リスク限局性前立腺癌であることから、腫瘍の全体像を評価し、その後の治療戦略を最適化できる点を重視し、根治的前立腺全摘除術を患者に推奨した。ホルモン療法の継続は局所反応の再発リスクが高く、放射線治療は長期予後が期待される中で有害事象の影響が懸念されると判断した。凍結療法や高密度焦点式超音波療法などの局所療法も選択肢として考慮可能であるが、施行できる施設が限られていること、根治的治療と比較した有効性や安全性のエビデンスや再発予測因子が確立途上にある現状を踏まえ、本症例では推奨できる選択肢とはしなかった。

本症例報告においては、リュープロレリン投与開始後に PSA は低下を認めているものの、投与開始初期の血清テストステロン値は測定していなかったため、リュープロレリン開始早期に去勢レベルが達成されていたか否かについては評価できない。また、実際に免疫学的検査や皮内テストを施行しておらず、注射部位反応の機序や剤間の交差反応について直接的な検証はできていない。ゴセレリンに不応であった機序についても既報を踏まえた推測にとどまっている。

結 語

リュープロレリン投与で局所反応を認めた症例では、ゴセレリンへ変更しても薬効を得られない可能性があり、両製剤に共通する基材や成分への免疫反応による交差反応の関与を考慮する必要がある。

文 献

- 1) Watanabe, T. et al.: A morphological study of granulomas induced by subcutaneous injection of leuporelin acetate. J Cutan Pathol. **36**(12): 1299–

- 1302, 2009.
- 2) Thway, K. et al.: Foreign body granulomas induced by intramuscular leuporelin acetate injection for prostate cancer: Clinical mimics of soft tissue sarcoma. *Case Rep Oncol Med.* **2015**: 947040, 2015.
- 3) 溝口協子・他: 酢酸リユープロレリン (3 カ月持続除放性製剤) により生じた肉芽腫の 1 例. *日皮会誌.* **114**: 163-167, 2004.
- 4) Shiota, M. 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.
- 5) Manasco, P. K. et al.: Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty. *J. Pediatr.* **123**: 334-335, 1993.
- 6) Ambrosini, F. et al.: Robot-assisted vs open retropubic radical prostatectomy: a propensity score-matched comparative analysis based on 15 years and 18,805 patients. *World J Urol.* **42**: 131, 2024.
- 7) Geraghty, K. et al.: Systematic review on urinary continence rates after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Ir J Med Sci.* **193**: 1603-1612, 2024.
- 8) Klotz, L. et al.: The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* **102**: 1531-1538, 2008.
- 9) Abufaraj, M. et al.: Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes in patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol.* **79**: 44-53, 2021.
- 10) Patel, S. et al.: Comparative cardiovascular safety of gonadotropin-releasing hormone antagonists and agonists among patients diagnosed with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of real-world evidence studies. *Eur Urol Oncol.* **8**(2): 510-519, 2025.

A CASE OF PROSTATE CANCER REQUIRING RADICAL PROSTATECTOMY DUE TO INJECTION-SITE REACTIONS TO LH-RH AGONISTS AND FAILURE OF MEDICAL CASTRATION

MITSUNARI KIYAMA, SHOGO WATARI, YUKI KURIHARA,
MOTO TOKUNAGA, RISA KUBOTA
NORIHIRO KUSUMI AND TAKAHARU ICHIKAWA

Department of Urology: National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan

Abstract :

A man in his 60s was referred to our department with an elevated PSA level of 6.90 ng/mL at year X-5. Initial prostate biopsy was negative for malignancy, and PSA was subsequently monitored. In December of year X-1, PSA increased to 9.68 ng/mL, and repeat biopsy revealed prostate cancer (cT2aNOM0, Gleason score 3+3). Although radical prostatectomy was recommended, the patient declined due to concerns regarding postoperative urinary incontinence, and androgen deprivation therapy with leuporelin was initiated in July of year X. PSA decreased from 11.16 ng/mL at baseline to 5.312 ng/mL after one month, and further declined to 0.656 ng/mL by April of year X+1 after switching to a 3-month depot formulation. However, one month after the fourth depot injection, a subcutaneous induration with ulceration developed at the right lower abdomen, requiring dermatological treatment. The injection site was changed to the upper arm, but a subcutaneous cyst measuring 5 cm recurred. PSA subsequently increased, and serum testosterone levels remained within the normal range. The agent was switched to goserelin. Although no injection-site reactions were observed, medical castration was not achieved, and

robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy was performed in January of year X+2. Pathological examination revealed ypT2cN0M0, Gleason score 3+3, with residual viable tumor cells. The postoperative course has been uneventful without recurrence. This case is notable for repeated injection-site reactions to LH-RH agonists and failure to achieve medical castration even after switching agents. We report this case considering immunologically mediated cross-reactivity to inform future clinical practice.

(Nishinoh J. Urol. **89**: 35-40, 2026)

key words: Prostate cancer, Androgen deprivation therapy, Injection site reaction
