

悪性との鑑別を要したリュープリン肉芽腫の1例

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾, 皮膚科²⁾, 病理診断科³⁾, 泌尿器科⁴⁾

竹崎 大輝¹⁾, 濱田 利久²⁾, 芦田日美野²⁾, 細川洋一郎²⁾, 蓮井 謙一²⁾,
池田 政身²⁾, 香月奈穂美³⁾, 神野 真理³⁾, 辻岡 卓也⁴⁾

要 旨

症例は73歳男性。前立腺癌に対するホルモン療法としてリュープリンSR®の皮下注射を施行していた。両上腕に腫脹・発赤・圧痛を伴う皮下結節を自覚し当科を紹介受診した。左上腕の皮下注射部位に一致して5cm×5cmの皮下結節がみられ、経過からはリュープリン肉芽腫を疑った。同部位より行った皮膚生検では、リュープリン肉芽腫の組織像に加え、悪性との鑑別が必要な形態を示す上皮の増生を真皮内に認めた。検討の結果、皮膚付属器の腺組織を由来とする上皮が、真皮内で反応性に過形成を示したことによる変化と考えられた。リュープリン皮下注射でみられる皮下結節において、本例のように悪性との鑑別が必要な上皮集塊が出現する場合があります留意が必要と考えられた。

キーワード

Leuprorelin, 肉芽腫, マイクロカプセル

はじめに

リュープリン®は黄体形成ホルモン放出ホルモンの誘導体であるリュープロレリン酢酸塩にマイクロカプセル化を施した注射用徐放製剤である。主に前立腺癌の治療薬として使用されており、皮下注射部位に肉芽腫を形成することが報告されている。今回、我々は悪性との鑑別が必要な上皮の増殖を伴ったリュープリン肉芽腫を経験したため報告する。

症 例

患者：73歳、男性

主訴：両上腕皮下結節

既往歴：左小脳腫瘍、肺結核、気管支喘息、慢性呼吸不全

アレルギー歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：X年1月、血液検査でPSA値10.070ng/mlであったため当院泌尿器科にて前立腺生検を行った。14か所中1か所でGleason score 3+3=6点の低悪性度の前立腺癌の所見が認められた。骨転

移、遠隔転移はなかったが、呼吸機能が悪いため手術適応ではないと判断し、ホルモン療法を開始した。同年2月ホルモン療法としてリュープリンSR®を左上腕に皮下注射した。同年5月、7月にそれぞれ右上腕および、左上腕に皮下注射を行い、計3回リュープリンSR®の投与を施行した。1回目の投与時より左上腕の皮下結節が出現し、経過観察していたが、改善することなく両上腕の皮下注射部位に一致した皮下結節が認められるようになったため、精査目的に当科を紹介受診した。

現症：左上腕：5×5cm大の発赤腫脹および圧痛を伴う皮下結節（図1）と右上腕：4×3cm大のやや紅暈を伴う皮下結節を触れる。

治療および経過

臨床経過から、皮下結節はリュープリン肉芽腫を疑い、左上腕の皮下結節の部位より4mmパンチ生検を施行した。当科紹介時よりリュープリンSR®の投与は中止し、前立腺癌に対する治療はゾラデックス®投与に切り替え継続した。リュープリン注射を中止後約2か月で皮疹は消退し、新たな皮疹の出現は認めなかった。



図1 臨床像
左上腕に5×5 cm大の発赤腫脹および圧痛を伴う皮下結節

病理学的所見（皮下結節の生検）

真皮から皮下組織にかけて炎症細胞浸潤（図2 a）と肉芽腫を形成する組織球や巨細胞の集簇がみられ、巨細胞の中には液胞形成が認められた（図2 b）。加えて、真皮内には不規則な上皮集塊がみられ、これらはリュープリン肉芽腫で一般的に報告されている形態とは異なり、組織学的には浸潤性の扁平上皮癌との鑑別が必要な像であった（図2 c,d）。免疫染色の結果、真皮内の上皮集塊はAE1/AE3, CK5/6, 34β E12, EMAが陽性で、CK7, CK19, Ber-EP4, CK-CAM5.2には一部陽性であった。Ki67とp53の発現は低かった（図3）。

考 察

リュープリン®はLH-RHアゴニストであり前立腺癌、閉経前乳癌の治療薬として使用されている。製剤には1か月製剤（3.75mg製剤：商品名リュープリン®）、3か月製剤（11.25mg製剤：商品名リュープリンSR®）、6か月製剤（22.5mg製剤：リュープリンPRO®）が存在する。それぞれリュープロレリン酢酸塩をマイクロカプセルに含有することで徐放性を示しているが、マイクロ

カプセルの基材に違いがあり、1か月製剤では乳酸・グリコール酸共重合体が、3か月製剤と6か月製剤では乳酸重合体が使用されている¹⁾。Ouchiらの報告では肉芽腫内の液胞の大きさがマイクロカプセルの大きさと一致しており、肉芽腫を形成する原因としてはマイクロカプセルによる異物反応の結果と考察されている²⁾。また、同報告では1か月製剤と3か月製剤を比較し、肉芽腫形成をした症例の約70%が3か月製剤であり、かつ1か月製剤よりも早期に肉芽腫形成をみとめることが示されている。これは1か月製剤よりも3か月製剤のほうがマイクロカプセルの重さ、量ともに多いことに起因していると考えられている。他の原因としてリュープロレリン酢酸塩自体へのアレルギー性の局所反応の可能性も示唆されている³⁾。また6か月製剤は2015年に発売開始され、本邦では2018年に初めて野村らにより同様の肉芽腫形成が報告された⁴⁾。

3か月製剤でのリュープリン肉芽腫の一般的な組織像としては、リュープリン®に対する異物反応として肉芽腫を形成する組織球や巨細胞が認められ、その細胞内に液胞を形成すること、また著明な炎症細胞浸潤が認められることが報告されている^{2) 3) 5) -8)}。1例報告ではあるが、6か月製剤も同様に皮下脂肪組織で多核巨細胞の増生とその内部の空胞形成、巨細胞周囲の線維化とリンパ球・形質細胞主体の炎症反応浸潤がみられている⁴⁾。しかし調べ得た限りでは、自験例のように浸潤性の扁平上皮癌と鑑別が必要になった上皮集塊を認めた報告はない。免疫染色で上皮集塊は表皮や付属器、特に皮脂腺や汗腺の上皮細胞で陽性を示すAE1/AE3, CK5/6, 34β E12, EMAが陽性であり、さらにエクリン汗腺やアポクリン汗腺で陽性になるとされるCK7, CK19, Ber-EP4, CK-CAM5.2にも一部で陽性を示した。悪性の指標とされるKi67とp53の発現は低かった。これらの結果から浸潤性の扁平上皮癌と鑑別が必要になった上皮集塊は、皮膚付属器の腺組織由来の上皮と推測され、リュープリン注射に伴う反応性変化と考えられた。臨床経過も良好でリュープリンSR®投与中止後皮疹は約2か月で消退した。

おわりに

リュープリン®は前立腺癌や閉経前乳癌のホルモン療法のため使用されている。リュープリン皮下注射の皮膚病変として、リュープリン肉芽腫の

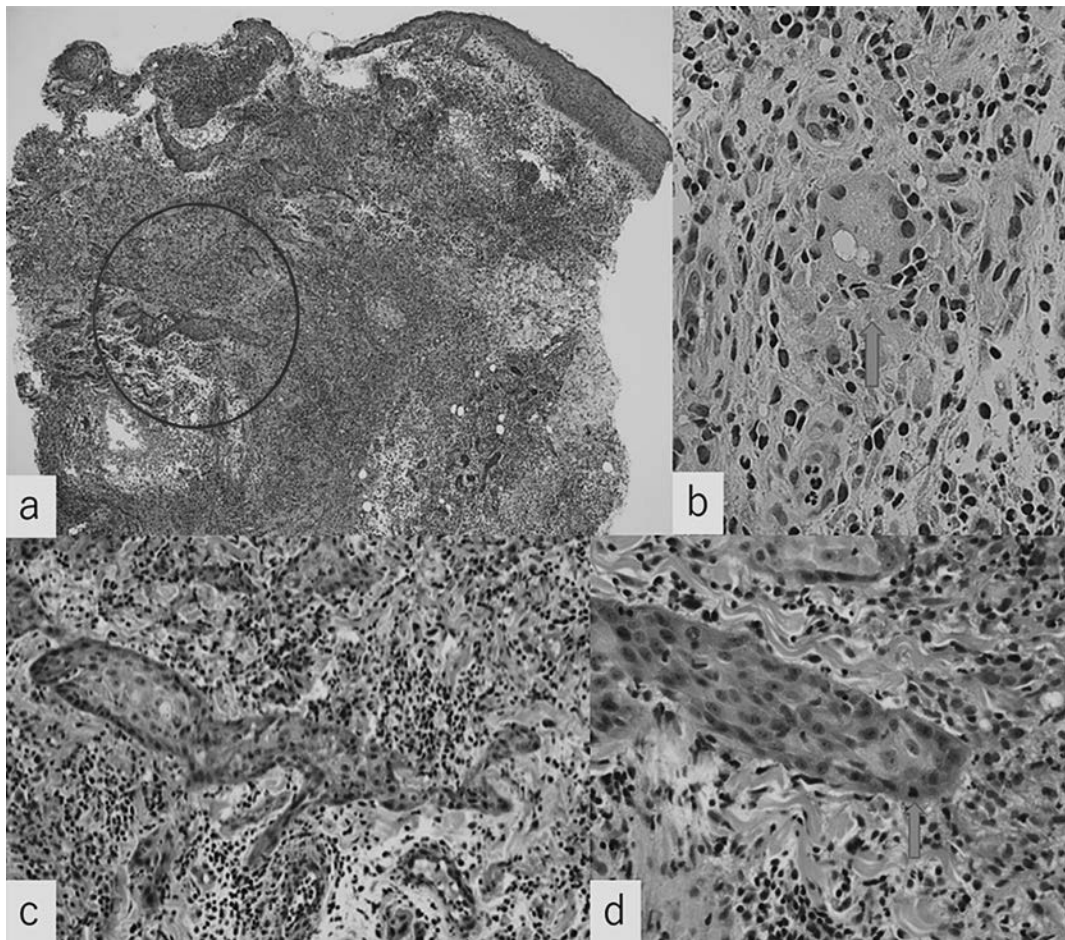


図2 皮下結節より4 mmパンチ皮膚生検, HE染色 a: × 100, 真皮から皮下組織にかけて炎症細胞浸潤を認める. 真皮内に不規則な上皮集塊を認める (○で囲んだ領域). b: × 400, 肉芽腫を形成する組織球や液胞をもった巨細胞を認める. c: × 200, 不規則な配列を示す上皮集塊. 高度の細胞異型や極性の乱れはない. d: × 400, 核分裂像を認める.

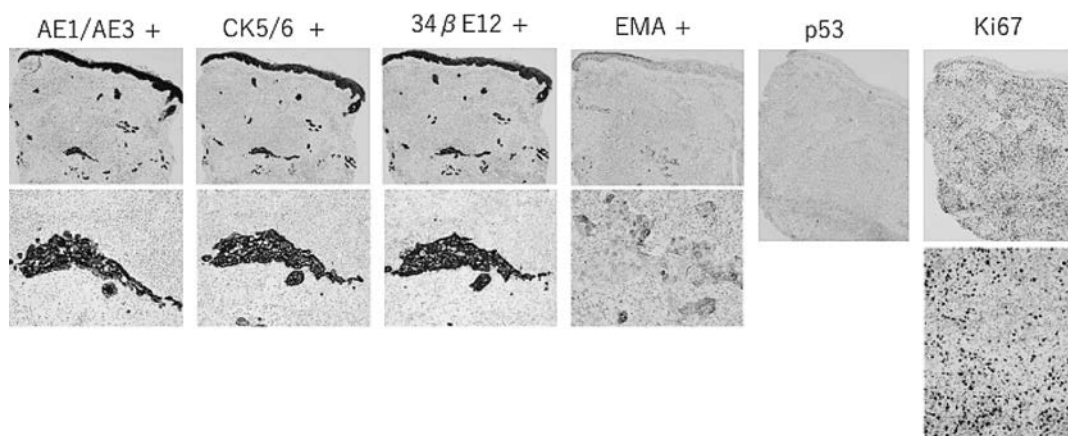


図3 免疫染色 上段は弱拡大, 下段は皮膚付属器の強拡大像
 AE1/AE3, CK5/6, 34βE12, EMA: 真皮内の上皮集塊と汗腺系の皮膚付属器に陽性.
 p53, Ki67: 不規則な配列を示す真皮内の上皮集塊には高い発現はみられない.

他に, 本例のように癌と鑑別が必要になる組織像を呈する皮下結節が出現する場合があります留意が必要と考えられた.

●文献

- 1) 武田製薬工業株式会社, リュープリン®注射用 製品概要, <https://www.takedamed.com/medicine/leuplin/> [accessed2019年6月25日]

- 2) Ouchi T, Koyama T, Miyata N, et al: Granuloma caused by subcutaneous injection of leuporelin acetate product; case report and histopathological findings. *The Journal of Dermatology* 33 (10) : 719-21, 2006.
- 3) 溝口協子, 濱崎洋一郎, 片山一朗, 他: 酢酸リュープロレリン (3か月持続性徐放性製剤) により生じた肉芽腫の1例. *日本臨床皮膚科学会雑誌* 114 (2) : 163-167, 2004
- 4) 野村彩, 吉村順子, 今門純久: リュープロレリン酢酸塩6か月製剤の皮下注射による肉芽腫形成の1例. *皮膚臨床* 60 (8) : 1308-1309, 2018
- 5) Watanabe T, Yamada N, Yoshida Y, et al: A morphological study of granulomas induced by subcutaneous injection of leuporelin acetate. *Journal of Cutaneous Pathology* 36 : 1299-1302, 2009
- 6) Yasukawa K, Sawamura D, Sugawara H, et al: Leuporelin acetate granulomas: case reports and review of the literature. *British Journal of Dermatology* 10 : 365-2133, 2005
- 7) Lee BI, Lee JY, Kim HO, et al: Foreign Body Granuloma Secondary to Leuporelin Acetate. *Ann Dermatol* 26 : 254-255, 2014
- 8) Ferran M, Giménez-Arnau A, Toll A, et al: Depot Leuporelin Acetate-induced Granulomas Manifested as Persistent Suppurative Nodules. *Acta Dermato-Venereologica* 86 : 453-455, 2006