前立腺がん患者に対する LH-RH アナログ注射剤投与時の疼痛緩和を目的とした注射部位冷却法の有効性に関する検討

中川達夫^{*1}, 平岡陽一¹, 木藤一美¹, 長井昭人¹, 真鍋明子²,
橋本隆信¹, 福森知治⁴, 飯原清隆³, 須藤泰史³
つるぎ町立半田病院薬剤科¹, 同看護部², 同泌尿器科³,
徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科⁴

Study of Effectiveness of Cooling Injection Site for Pain Relief when Injecting LH-RH Analogues into Prostate Cancer Patients

Tatsuo Nakagawa^{*1}, Yoichi Hiraoka¹, Kazumi Kitou¹, Akito Nagai¹, Akiko Manabe²,
Takanobu Hashimoto¹, Tomoharu Fukumori⁴, Kiyotaka Iihara³ and Yasushi Sutou³

*Department of Pharmacy¹, Nursing², Urology³, Tsurugi Municipal Handa Hospital,
Department of Urology, Institute of Health Biosciences,
The University of Tokushima Graduate School⁴*

[Received September 27, 2010
Accepted December 21, 2010]

We examined the effectiveness of cooling the injection site with refrigerants to alleviate pain during injection of the LH-RH analogues goserelin and leuprorelin. Effectiveness was evaluated in 61 prostate cancer patients using the Face Scale and Visual Analogue Scale (VAS). Cooling achieved a significant reduction in pain at injection sites for both a group being treated with goserelin and one being treated with leuprorelin. However, there was no significant difference in the degree of pain between the 2 treatment groups regardless of whether cooling was used or not. On the other hand, the proportion of all patients who wished the injection site to be cooled in future was 42.6% while that for goserelin was significantly higher at 73.1%. This suggested that cooling was more effective for injection of goserelin.

Key words prostate cancer, LH-RH analogues, goserelin acetate, leuprorelin acetate, cooling method, pain relief

緒 言

近年、人口の高齢化や食生活の欧米化、診断技術の進歩に伴い、前立腺がんの罹患患者数も増加傾向にある。前立腺がんはホルモン感受性が高く、男性ホルモン依存性がんであることが知られており、その主な治療として内分泌療法が広く行われている。前立腺がんに対する内分泌療法にはいくつかの選択肢があるが、その中でも LH-RH アナログ注射剤を用いた治療法が全体の 7 割以上を占めている¹⁾。

わが国では、前立腺がんに対してゴセレリン酢酸塩(Zoladex[®], アストラゼネカ(株))あるいはリュープロレ

リン酢酸塩(Leuplin[®], 武田薬品工業(株))を主成分とした LH-RH アナログ注射 4 製剤が臨床応用されているが、ゴセレリン製剤においては注射針が 14 G あるいは 16 G と太く^{2,3)}、投与時に痛みを訴える患者も少なくない。長期にわたる前立腺がん内分泌療法において、注射に伴う疼痛は患者の QOL を低下させる要因ともなり得るため、われわれ薬剤師はファーマシューティカルケアを提供する上で、投与時の疼痛を軽減するための工夫についても検討していく必要がある。すでに、LH-RH アナログ注射剤投与時の疼痛を緩和する方法として、局所麻酔剤を用いたさまざまな手法による表面麻酔法が報告されているが⁴⁾、近年、ゴセレリン製剤に対しては、より簡便で経済的かつ低侵襲な方法として、氷片や保冷材を

* 徳島県美馬郡つるぎ町半田字中敷 234 1

^a 平山きふ, 鴨井和美, 藤原淳, VAS(visual analogue scale)を用いた LH-RH アナログ注射の疼痛評価, 第 55 回日本泌尿器科学会中部総会講演要旨集, p.111(2005).

用いた局所冷却法が試みられている^{5,6)}。これまでの報告は、その多くが医師主導による臨床研究であり、また、リュープロレリン製剤に対する冷却法の有効性を検討した文献的報告は未だ存在しないことから、今回われわれは、前立腺がん患者を対象にリュープロレリン製剤を含む LH-RH アナログ注射 4 製剤に対する冷却法の疼痛緩和効果について評価した。

方 法

1. 調査対象

つるぎ町立半田病院泌尿器科外来において、2008 年 5 月から 2008 年 8 月までの 4 カ月間に LH-RH アナログ注射剤を投与した前立腺がん患者(ABCD 分類; 病期 B~D, Performance Status; 0~3)のうち、本研究の目的、方法、自由意思による同意、プライバシーの保護について事前に説明し、同意が得られた患者 61 名を対象とした。

2. 調査方法

LH-RH アナログ注射剤を投与する直前に注射部位を一定時間冷却し皮下注射した。LH-RH アナログ注射剤として、ゴセレリン酢酸塩の徐放性 1 カ月製剤(以下、Goselerin-1 M と略す)または 3 カ月製剤(以下、Goselerin-3 M と略す)、リュープロレリン酢酸塩の徐放性 1 カ月製剤(以下、Leuprorelin-1 M と略す)または 3 カ月製剤(以下、Leuprorelin-3 M と略す)のいずれかを使用した。注

射部位の冷却には、家庭用冷凍冷蔵庫の冷凍庫で凍結させた保冷材を使用した。冷却時間は、注射剤の準備時間に相当する 20 秒間とした。注射部位は、ゴセレリン製剤は腹部皮下、リュープロレリン製剤は上腕部または腹部皮下とした。疼痛の評価には、Face Scale および 100 mm VAS を用いた。対象患者に対し、LH-RH アナログ注射剤投与前および投与直後に図 1 に示したアンケート調査用紙への記入を依頼した。調査用紙には、投与前にこれまでの無処置による投与時の疼痛評価を、投与直後に今回の冷却法を用いた場合の投与時の疼痛評価を記入するように依頼した。また、「今後も冷却法を希望するか」について質問し、その回答の理由についても意見を求めた。

3. 統計学的処理

データは平均値±標準誤差としてあらわした。パラメトリックな検定には Student の対応のあるまたは対応のない t 検定を、ノンパラメトリックな検定には Wilcoxon の符号付き順位和検定または Mann-Whitney の U 検定を適用した。また、割合の検定には Pearson のカイ二乗検定を用いた。有意水準は危険率 5% 未満とした。

結 果

対象患者 61 名の内訳は、ゴセレリン製剤投与群が 32 名(Goselerin-1 M が 3 名、Goselerin-3 M が 29 名)、リュープロレリン製剤投与群が 29 名(Leuprorelin-1 M が

調査用紙	患者番号	イニシャル	年齢	才	・Goselerin-1M ・Goselerin-3M ・Leuprorelin-1M ・Leuprorelin-3M
<p>◆ ホルモン注射を受けたときの痛みについて3つご質問します。</p> <p>1. 注射を受けたときの痛みを、下の絵で表わすとどれにあたりますか？ 冷却した時を赤で、冷却しなかった時を青で番号を囲んでください。</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>2. 注射を受けたときの痛みは、下の“ものさし”のどの辺にあたりますか？ 冷却した時を赤で、冷却しなかった時を青で該当する場所に線を引いてください。</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>3. 注射する場所を前もって冷やす処置を“冷却法”と呼びますが、今後ホルモン注射をする場合、“冷却法”を希望されますか？</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>① 冷却法を希望する</p> <p>② 冷却法を希望しない</p> <p>③ どちらでも良い</p> </div> <div style="width: 45%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> コメント欄： </div> </div>					

図 1. 患者に向けたアンケート調査用紙

10名, Leuprorelin-3 Mが19名)であった。各群の平均年齢は,それぞれ78.6歳(± 7.8), 79.3歳(± 6.5)であった。

対象患者をゴセレリン製剤投与群とリュープロレリン製剤投与群の2群に割り付けた場合は,両群ともにFace ScaleおよびVASにおいて冷却法による有意なスコアの減少を認めた(図2A, B, C, D)。4製剤の中では, Goserelin-3 M投与群のみが冷却法によりFace Scale, VASともに有意なスコアの減少を認めた(図2A, B)。Leuprorelin-1 M投与群はVASのみで(図2D), Leuprorelin-3 M投与群はFace Scaleのみで冷却法による有意なスコアの減少を認めた(図2C)。Goserelin-1 M投与群はFace Scale, VASともに冷却法により顕著なスコアの減少を認めたが,症例数が3例と少なかったため有意差は

得られなかった(図2A, B)。

一方,ゴセレリン製剤投与群とリュープロレリン製剤投与群の2群間の比較においては,冷却法の有無に関わらず,Face Scale, VASともに有意差を認めなかった(図3A, B)。

また,「今後も冷却法を希望するか」との質問に対し,希望すると回答した患者は26名(42.6%),希望しないが12名(19.7%),どちらでも良いが23名(37.7%)であった(表1A)。冷却法を希望する理由としては,「痛みが全くなかった」,「痛みが全然違う」,「痛みが少し違う気がする」等,希望しない理由としては「保冷材が冷たすぎる」,「もともとあまり痛くないので必要がない」等があげられた。冷却法希望者は,ゴセレリン製剤を使用中の

A) ゴセレリン製剤投与群 Face Scaleの比較

B) ゴセレリン製剤投与群 VASの比較

C) リュープロレリン製剤投与群 Face Scaleの比較

D) リュープロレリン製剤投与群 VASの比較

図2. 冷却法実施前と実施後における Goserelin 製剤投与時の Face Scale および VAS の比較

A) Face Scaleの比較

B) VASの比較

図3. 冷却法実施前または実施後における Goselerin 製剤と Leuprorelin 製剤の Face Scale および VAS の比較

表1. アンケート調査の質問3に対する回答結果

A) 各製剤における冷却法希望者と非希望者の割合

使用薬剤	質問3に対する回答		
	希望する	希望しない	どちらでも良い
Goselerin	19 / 32	5 / 32	8 / 32
Goselerin-1M	3 / 3	0 / 3	0 / 3
Goselerin-3M	16 / 29	5 / 29	8 / 29
Leuprorelin	7 / 29	7 / 29	15 / 29
Leuprorelin-1M	3 / 10	3 / 10	4 / 10
Leuprorelin-3M	4 / 19	4 / 19	11 / 19
Goselerin + Leuprorelin	26 / 61 (42.6%)	12 / 61 (19.6%)	23 / 61 (37.7%)

B) ゴセレリン製剤投与群とリュープロレリン製剤投与群における冷却法希望者の割合の比較

使用薬剤	希望者	P値*	非希望者**
Goselerin	19 / 26 (73.1%)	P<0.05	13 / 35 (37.1%)
Leuprorelin	7 / 26 (26.9%)		22 / 35 (62.9%)

* Chi-square test, ** 非希望者には『どちらでも良い』と回答した患者(23名)を含む。

患者が希望者全体の73.1%と有意に多かった(表1B)。冷却法希望者は、ゴセレリン製剤投与群、リュープロレリン製剤投与群いずれにおいても冷却法によりFace ScaleおよびVASの有意なスコアの減少を認めた(図4

A, B, C, D)。また、冷却法実施前のFace ScaleおよびVASのスコアは、リュープロレリン製剤投与群におけるFace Scaleの比較を除いて、冷却法希望者が非希望者に比べ有意に高かった(図4A, B, D)。さらに、冷却法実施前

図4. 冷却法希望者と非希望者の実施前における Face Scale および VAS の比較

***非希望者には『どちらでも良い』と回答した患者を含む。

と実施後の Face Scale および VAS のスコア変化量も、両群ともに冷却法希望者が非希望者に比べ有意に大きかった(表2)。

一方、冷却法により Face Scale または VAS のスコアが増加した患者は6名(9.8%)、また、冷却に伴う疼痛を訴えた患者が5名(8.2%)存在した。スコアの増加を認めたすべての患者が今後は冷却法を希望しないと回答したが、冷却に伴う疼痛を訴えた患者は全例において冷却法による Face Scale または VAS のスコアの減少を認めており、冷却法を希望すると回答した患者と希望しないと回答した患者がそれぞれ1名含まれていた。なお、本研

究において、冷却による他覚的な皮膚への合併症は認めなかった。

考 察

前立腺がんはその性格上、治療経過が長期にわたることも多く、治療が患者の QOL(quality of life)に与える影響についても十分に考慮する必要がある。前立腺がんに対する内分泌療法の副作用として、テストステロンの低下に起因する hot flash や性欲・性機能の低下、骨密度の低下等が報告されているが⁷⁻⁹⁾、LH-RH アナログ注射

表 2. 冷却法希望者と非希望者の冷却法実施前後における Face Scale および VAS のスコア変化量の比較

Face Scale のスコア変化量					VAS のスコア変化量	
	症例数	平均値 (Mean±S.E.)	P値*		平均値 (Mean±S.E.)	P値**
ゴセレリン製剤投与群						
希望者	19	-1.7 ± 0.2	< 0.05	]	-28.3 ± 4.3	< 0.001
非希望者***	13	-0.5 ± 0.2			-5.2 ± 2.7	
リュープロレリン製剤投与群						
希望者	7	-1.1 ± 0.2	< 0.05	]	-14.1 ± 5.1	< 0.05
非希望者***	22	-0.2 ± 0.1			-2.8 ± 1.7	

* Mann-Whitney U-test, ** Student's t-test, ***非希望者には「どちらでも良い」と回答した患者(23名)を含む。

剤を用いた内分泌療法においては、投与時の疼痛も QOL に影響を及ぼす重要な因子になると考えられる。LH-RH アナログ注射剤投与時の疼痛を緩和する方法として、局所麻酔剤を用いたさまざまな手法による表面麻酔法が報告されている。川上らは、閉経前乳がん患者を対象にゴセレリン製剤注射部位への 4% キシロカイン局所麻酔剤の噴霧を行ったところ、64.7% の患者において疼痛が軽減されたと報告している⁴⁾。また、平山らは、前立腺がん患者を対象としてゴセレリン製剤投与部位に貼付型局所麻酔剤または 1% キシロカイン局所麻酔剤を用いた前処置を行ったところ、前者による疼痛緩和効果は乏しかったが、後者ではその有効性を認めたと報告している^a。近年は、より簡便で経済的かつ低侵襲な方法として、氷片や保冷材を用いた局所冷却法が試みられており、木下らは前立腺がん患者を対象として、また、池田らは閉経前乳がん患者を対象として、ゴセレリン製剤投与時の冷却法の有効性について報告している^{5,6)}。しかし、リュープロレリン製剤に対する冷却法の有効性については未だ報告がないため、今回われわれは、前立腺がん患者を対象にリュープロレリン製剤を含めた LH-RH アナログ注射 4 製剤に対する冷却法の有効性について検討した。

本研究では、冷却法によりゴセレリン製剤投与群、リュープロレリン製剤投与群いずれにおいても Face Scale, VAS とともに冷却法による有意なスコアの減少を認めた。本研究結果から、冷却法はゴセレリン製剤のみならずリュープロレリン製剤に対しても投与時の疼痛を緩和する有効な手段であると考えられた。4 製剤の中では、Goserelin-3 M 投与群のみが冷却法により Face Scale, VAS とともに有意なスコアの減少を認めたが、Goserelin-1 M 投与群においても、症例数が少なく有意差は得られなかったものの Face Scale, VAS とともに冷却法による顕著なスコアの減少を認めており、また、冷却

法を今後も希望すると回答した患者の約 7 割がゴセレリン製剤を投与中の患者であったことから、冷却法はゴセレリン製剤に対してより効果的な方法であることが示唆された。実際、木下らの研究においても、ゴセレリン製剤投与時に注射部位を氷で 30 秒間冷却することにより 68.8% の患者において疼痛の軽減を認めたと報告している⁵⁾。また、池田らも、ゴセレリン製剤投与時に注射部位を保冷材で 1 分間冷却することにより、無処置群に比べ有意に疼痛が軽減されたと報告している⁶⁾。

LH-RH アナログ注射剤の針の太さは、製剤設計上の理由から、Goserelin-1 M は 16 G, Goserelin-3 M は 14 G, Leuprorelin-1 M は 25 G, Leuprorelin-3 M は 23 G と各製剤により異なっている^{2,3,10,11)}。ゴセレリン製剤は注射針が太いため、リュープロレリン製剤に比べ投与時の疼痛が強いと予想されたが、本研究では、ゴセレリン製剤投与群とリュープロレリン製剤投与群の 2 群間の比較において、冷却法の有無に関わらず、Face Scale, VAS とともに有意差を認めなかった。Montgomery らは、盲検下でゴセレリン製剤(16 G)あるいはリュープロレリン製剤(23 G)を投与した結果、両製剤間で投与時の疼痛に有意差を認めなかったと報告している¹²⁾。また、末金らの研究においても、ゴセレリン製剤投与群とリュープロレリン製剤投与群の間で投与時の疼痛に有意差を認めなかったと報告している¹³⁾。これらの知見は本研究結果を支持するものと考えられる。一方で、ゴセレリン製剤はリュープロレリン製剤に比べ注射に伴う疼痛が強いとする報告もあり¹⁴⁾ a, 本研究において冷却法がゴセレリン製剤に対しより効果的な方法であることが示唆されていることから、ゴセレリン製剤投与患者に対しては冷却法の適応を積極的に検討すべきであると考えられた。

また、冷却法希望者は、冷却法実施前の Face Scale および VAS のスコアが非希望者に比べ高い傾向がみられた。さらに、冷却法実施前と実施後の Face Scale および

VAS のスコア変化量も冷却法希望者が非希望者に比べ有意に大きかったことから、冷却法希望者は、注射に伴う痛みの感じ方が強く、冷却法によりその疼痛が大きく改善された結果、冷却法を希望したと考えられた。

一方、冷却法により疼痛が増強した患者が 6 名(9.8%)存在した。木下らおよび池田らの研究においても、冷却法により 11.1～14.6% の患者において疼痛の増強を認めている^{5,6)}。また、冷却そのものによる疼痛を訴えた患者が 5 名(8.2%)存在したが、全例において冷却法による疼痛の軽減を認めており、その中には冷却法希望者が 1 名含まれていたことから、注射に伴う疼痛と冷却に伴う疼痛のどちらをより苦痛に感じるかは患者個人によって異なり、冷却に伴う疼痛が必ずしも冷却法を中止する理由にはならないと考えられた。本研究では、先の冷却法に関する研究よりも冷却時間を 10～40 秒短縮し^{5,6)}、その有効性を示すことができたが、さらなる時間の短縮が冷却に伴う疼痛の軽減に繋がる可能性も考えられる。冷却法による疼痛緩和効果と冷却に伴う疼痛の双方を考慮した最適な冷却時間については今後さらなる検討が必要であると考えられる。また、リュープロレリン製剤においては、上腕部、腹部あるいは臀部皮下への投与が認められているが、本研究では患者の多くが上腕部皮下への投与を希望したため、投与部位の違いが注射時の疼痛や冷却法による疼痛緩和効果に与える影響については今後も検討を重ねていく必要があると考えられる。なお、本研究において、冷却そのものによる疼痛は一過性であり、他覚的な皮膚への合併症も認めなかったことから、冷却に伴う疼痛は許容できる範囲内であると考えられた。

長期にわたる前立腺がん内分泌療法において、注射に伴う疼痛は患者の治療に対する苦痛を増大させ、治療への意欲を低下させる要因ともなり得る。本研究結果から、冷却法は LH-RH アナログ注射剤の種類を問わず投与時の疼痛を緩和する効果が期待できると考えられた。冷却法は、保冷材やそれに代わる氷片等が準備できる環境下であれば、施設の規模を問わず行うことが可能であり、汎用性にも非常に優れた方法である。痛みの感じ方は患者個人により大きく異なるが、LH-RH アナログ注射剤投与時の疼痛に苦しむ患者に対しては、その疼痛緩和法として簡便性や経済性にも優れた冷却法が選択肢の一つになり得ると考えられた。

引用文献

- 1) 宮北英司, 前立腺癌内分泌療法の現状, 日本臨牀, **63**, 305-308 (2005).
- 2) ゴラデックス®3.6 mg デボ, 総合製品情報概要, アストラゼネカ株式会社, 2010 年.
- 3) ゴラデックス®LA 10.8 mg デボ, 総合製品情報概要, アストラゼネカ株式会社, 2009 年.
- 4) 川上浩司, 座波久光, 稲嶺進, 富山鉄男, 与那覇俊美, 大城直人, 武島正則, 平安山英義, 酢酸ゴセレリン投与方法の検討, 日本臨床外科学会雑誌, **64**, 412 (2003).
- 5) 木下秀文, 河源, 地崎竜介, 日浦義人, 松田公志, 前立腺癌患者に対する Goserelin(Zoladex®)投与時の疼痛に対する工夫, 日本癌治療学会誌, **42**, 729 (2007).
- 6) 池田克実, 小川佳成, 永原央, 張翔, 櫻井克宣, 福岡達成, 徳永伸也, 西口幸雄, 保冷剤を用いた冷却法による酢酸ゴセレリン投与時の疼痛緩和の検討, 癌と化学療法, **37**, 291-293 (2010).
- 7) 賀本敏行, 内分泌療法と QOL 対策, 日本臨牀, **60**, 299-303 (2002).
- 8) 吉田正貴, 稲留彰人, 高橋渡, 宮本豊, 杉山豊, 桑原朋広, 上田昭一, 前立腺癌の内分泌療法が QOL に及ぼす影響, 西日本泌尿器科, **66**, 263-271 (2004).
- 9) 酒井英樹, 井川掌, 金武洋, 林幹男, 岩崎昌太郎, 齋藤泰, 草場泰之, 進藤和彦, 計屋紘信, 原種利, 前立腺癌内分泌療法における QOL に関する縦断的研究, 西日本泌尿器科, **66**, 272-278 (2004).
- 10) リュープリン®注射用 1.88, リュープリン®注射用 3.75, リュープリン®注射用キット 1.88, リュープリン®注射用キット 3.75, 医薬品インタビューフォーム, 武田薬品工業株式会社, 2009 年.
- 11) リュープリン®SR 注射用キット 11.25, 医薬品インタビューフォーム, 武田薬品工業株式会社, 2009 年.
- 12) B.S.I.Montgomery, J.P.Borwell, D.M.Higgins, Dose needle size matter? Patient experience of luteinising hormone-releasing hormone analogue injection, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **8**, 66-68 (2005).
- 13) 末金茂高, 野口正典, 角間辰之, 松岡啓, 前立腺癌患者に対する各種 LHRH アゴニスト投与時の QOL, 疼痛及び去勢状態に関する無作為比較試験, 西日本泌尿器科, **69**, 146 (2007).
- 14) G.William, S.Lindsay, W.G.Bowsher, Randomised crossover trial to assess the tolerability of LHRH analogue administration, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **6**, 187-189 (2003).