

BCG 膀胱内注入療法後生じたライター症候群の1例

八尾徳洲会総合病院泌尿器科 (部長: 高寺博史)
芝 政宏, 藤井 孝祐, 高寺 博史

REITER SYNDROME AFTER INTRAVESICAL BACILLUS
CALMETTE-GUERIN (BCG) IMMUNOTHERAPY: A CASE REPORT

Masahiro SHIBA, Takahiro FUJII and Hiroshi TAKATERA
From the Department of Urology, Yao Tokusyukai General Hospital

A 56-year-old man who had previously undergone transurethral resection and intra-arterial chemotherapy for bladder cancer developed irritable bladder, bilateral conjunctivitis and arthritis including the knees, ankles and sacroiliac joints after starting intravesical Calmette-Guerin bacillus (BCG) immunotherapy. These symptoms were in agreement with the features of Reiter syndrome. One month after cessation of the intravesical BCG immunotherapy and initiation of the treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), he was not complaining of symptoms. Reiter syndrome is an uncommon complication after intravesical BCG immunotherapy. Nevertheless, since the prolonged arthritis has a possibility to cause joint deformity, we must pay serious attention to this side effect.

(Acta Urol. Jpn. 49: 599-601, 2003)

Key words: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy, Reiter syndrome

緒 言

2000年1月にBCG膀胱内注入療法の重大な副作用としてイムノブラダー®の添付文書にライター症候群が追加された。関節炎が遷延化すれば関節変形をきたす可能性のある重大な副作用である。今回BCG膀胱内注入療法後生じたライター症候群の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 57歳, 男性

主訴: 関節痛

既往歴: 肺結核 (13歳時)

家族歴: 特記事項なし

現病歴および臨床経過: 2000年5月19日膀胱癌に対し経尿道的切除術を施行。診断は移行上皮癌, grade 2, T2N0M0 および上皮内癌であった。同年5月23日より動注化学療法 (シスプラチン 70 mg/m² とアドリアマイシン 30 mg/m² を3週間毎に動注) を2コース施行 (総投与量: シスプラチン 220 mg, アドリアマイシン 100 mg) 後, 同年7月21日より上皮内癌に対しBCG膀胱内注入療法 (イムノブラダー® 80 mg と生理食塩水 40 ml を週1回膀胱内に注入) を開始した。注入2回目終了後5日目より膀胱刺激症状と右膝関節, 足関節, 仙腸関節痛が出現したが, NSAIDにて症状の緩和を認めたため, NSAIDを併

用しながら膀胱内注入療法を計6回施行した。膀胱内注入療法終了後約1カ月でそれらの症状は消失した。膀胱癌の治療効果判定では癌の完全消失を認めた (Fig. 1A)。以降外来経過観察としていたが, 2001年4月2日膀胱内局所再発を認め経尿道的切除術を施行。診断は移行上皮癌, grade 2>3, T1N0M0であった。再発予防のため同年4月20日より再度BCG膀胱内注入療法を開始した。注入2回目終了後3日目より両側結膜炎症状が出現。3回目終了後1日目より膀胱刺激症状が, 2日目より両側膝関節, 足関節, 仙腸関節痛が出現。症状が強いため膀胱内注入療法を一時中断した。膝関節穿刺液の一般細菌と結核菌培養はともに陰性であった。中断後約1週間で両側結膜炎症状は消失し, 約3週間で膀胱刺激症状と関節痛が軽減したため膀胱内注入療法を再開したところ翌日より結膜炎症状が出現したため計4回の注入で中止とした。中止後結膜炎症状は約1週間で消失したが膀胱刺激症状と関節痛が消失するにはさらに約1カ月を要した (Fig. 1B)。BCG膀胱内注入療法中止後にライター症候群と診断する結果となり診断時には大半の症状はNSAIDの投与にてすでに消失しており, 血液検査上でも異常は認めなかった。以降は外来経過観察中であるが結膜炎や関節痛は認めていない。ただ右膝関節の可動域は理学療法が有効でありほぼ回復したが現在も軽度制限されている。膀胱癌再発は認められず治療後完全消失している。

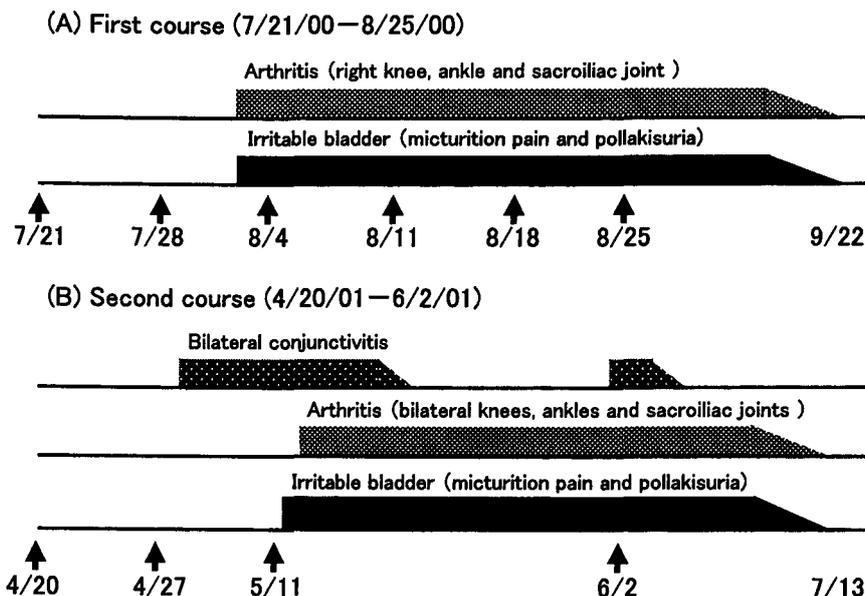


Fig. 1. Symptoms and signs during intravesical BCG immunotherapy (arrow: date of BCG instillation). (A) First course (7/21/00-8/25/00) and (B) Second course (4/20/01-6/2/01) of intravesical BCG immunotherapy.

考 察

BCG 膀胱内注入療法の重大な副作用としてイムノブラダー®の添付文書では2000年1月にライター症候群が追加された。2001年7月には間質性肺炎が追加され、播種性 BCG 感染、間質性肺炎、全身性遅延型過敏性反応、萎縮膀胱、精巣上体炎、ライター症候群の6項目が重大な副作用として記載された。

ライター症候群とは関節以外の部位の微生物感染後に起こる無菌性、非化膿性関節炎であり、反応性関節炎の1疾患と考えられている。また、関節炎、非淋菌性尿道炎、結膜炎が古典的3徴とされており、非淋菌性尿道炎(子宮頸管炎)後に発生する型と細菌性腸炎後に発生する型とに分類される。病因は微生物感染を契機とした自己免疫性疾患であると考えられており、臨床症状としては典型的な末梢性関節炎、結膜炎、非感染性尿道炎に加え虹彩炎や粘膜皮膚病変、稀に心病変を示す^{1,2)}

発生頻度は稀で Lamm の報告³⁾では2,602例中12例(0.5%)に難治性関節炎を認め、赤座らの報告⁴⁾では70例中1例(1.4%)に同症状を認めている。Clavelらの報告⁵⁾では BCG 膀胱内注入療法後の関節炎の特徴としては治療開始後平均10.5日で発症し、多発性関節炎の頻度が70%と高い。当症例では初回の BCG 膀胱内注入療法時には治療開始後12日目に多発性関節炎を発生し、9カ月後の2度目の BCG 膀胱内注入療法時には治療開始後10日目に結膜炎が先行発症し、16日目に多発性関節炎が発症した。また、当症例では検査していないが HLA-B27 との関連性も示唆されており、一般の陽性率は欧米では8%、日本では1%以下

と報告⁶⁾されているが、Clavelらの報告⁵⁾した BCG 膀胱内注入療法後の関節炎例では56%が陽性であった。治療には NSAID が有効であるが関節炎の強い症例ではスルファサラジン、メトトレキセート、ステロイドなどの投与が必要となる場合もある。Clavelらは NSAID の投与で発生後2年以内に寛解すると報告⁵⁾している。一方、小林らは20%が慢性持続性の関節炎、脊椎炎に移行すると報告²⁾しており、手指変形をきたした症例も報告⁷⁾されている。当症例では NSAID の投与により約1カ月で症状の改善を認めた。

今回はライター症候群と診断がつかず関節炎発症後も BCG 膀胱内注入療法を継続したが、早期診断のもとで BCG 膀胱内注入療法を一度中断し、消炎後 BCG 注入継続の是非を検討する必要があると反省している。しかし、結果として膀胱癌に対する治療効果判定では完全消失を認めた。BCG 膀胱内注入療法後生じたライター症候群あるいは多発性関節炎の報告^{4,7-10)}は当症例を含めて本邦10例目である。

結 語

BCG 膀胱内注入療法後生じたライター症候群の1例を経験した。頻度は低いが大なる合併症であり注意を要する。

本論分の要旨は第175回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Sieper J and Kingsley G: Third international

- workshop on reactive arthritis: an overview. *Ann Rheum Dis* **55**: 564-567, 1996
- 2) 小林茂人, 橋本博史: 反応性関節炎 (Reiter 症候群など). *日臨* **32**: 518-520, 2000
 - 3) Lamm DL: Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am* **19**: 565-572, 1992
 - 4) 赤座英之, 亀山周二, 小磯謙吉, ほか: 膀胱移行上皮内癌および表在性膀胱癌に対する BCG (Tokyo 172 株) 膀胱内注入療法効果の解析. *日泌尿会誌* **80**: 167-174, 1989
 - 5) Clavel G, Grados F, Cayrolle G, et al.: Polyarthritis following intravesical BCG immunotherapy: report of a case and review of 26 cases in the literature. *Rev Rhum* **66**: 115-118, 1999
 - 6) 山田照夫: 強直性脊椎炎. *内科学*, 第 6 版: 1125-1127, 1995
 - 7) 矢部裕一朗, 金子浩史, 寺本 隆, ほか: BCG 膀胱内注入後発症した多発性関節炎の 1 例. *中部リウマチ* **31**: 60-61, 2000
 - 8) 相野谷慶子, 友部光郎, 佐藤 健, ほか: BCG 膀胱内注入療法により生じたライター症候群の 2 例. *BCG・BRM 療法誌* **24**: 61-65, 2000
 - 9) 工藤真哉, 対馬伸晃, 澤田善章, ほか: 膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法における副作用—われわれが経験した重篤な合併症—. *日泌尿会誌* **82**: 1594-1602, 1991
 - 10) 島崎修行, 山崎一郎, 鎌田雅行, ほか: BCG 膀胱内注入療法に伴う局所および全身過敏反応にステロイドパルス療法が奉効した 2 例. *泌尿紀要* **47**: 281-284, 2001

(Received on March 11, 2003)

(Accepted on July 9, 2003)