

BCG 膀胱内注入療法後に生じた反応性関節炎に対して サラゾスルファピリジンを使用した1例

高橋 嶺央¹, 木名瀬聡華¹, 柳橋 亮太¹, 石塚竜太郎¹
遠藤 剛¹, 小國 英智², 堤 雅一¹

¹株式会社日立製作所日立総合病院泌尿器科

²株式会社日立製作所ひたちなか総合病院リウマチ科

A CASE OF REACTIVE ARTHRITIS AFTER BCG INTRAVESICAL INFUSION THERAPY SUCCESSFULLY TREATED WITH SALAZOSULFAPYRIDINE

Reo TAKAHASHI¹, Satoka KINASE¹, Ryota YANAGIHASHI¹, Ryutaro ISHITSUKA¹,
Tsuoyoshi ENDO¹, Hidetomo OGUNI² and Masakazu TSUTSUMI¹

¹The Department of Urology, Hitachi General Hospital

²The Department of Rheumatology, Hitachinaka General Hospital

The patient was a 70-year-old woman who underwent transurethral resection of bladder tumor in May 2020. She was diagnosed with urothelial carcinoma (high grade, pT1 by pathology). We started bacillus Calmette-Guerin (BCG) intravesical infusion (80 mg Tokyo strain) in August of the same year after a second transurethral resection. Pain during urination persisted during the administration of BCG, and it worsened after the completion of six doses. The patient was hospitalized with back and neck pain and difficulty in physical movement. At the time of admission, bilateral conjunctivitis was observed. The patient was diagnosed with reactive arthritis associated with BCG intravesical injection therapy, as three typical symptoms were observed (bilateral conjunctivitis, urethritis, polyarthritis). The patient was treated with prednisolone and non-steroidal anti-inflammatory drugs for arthritis, but the symptoms did not improve. We administered salazosulfapyridine and her reactive arthritis improved.

(Hinyokika Kyo 68 : 145-148, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_5_145)

Key words : Bladder cancer, Intravesical BCG instillation, Salazosulfapyridine, Reactive arthritis

緒 言

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 膀胱内注入療法は筋層非浸潤性膀胱癌の治療および再発予防として標準療法となり広く普及している。BCG 膀胱内注入療法の副作用として尿道炎・関節炎・結膜炎を3徴とした反応性関節炎が知られており、本邦では約2%の頻度で認めると報告されている¹⁾。中でも関節炎は時に重篤化する場合があります、NSAIDsに加えプレドニゾン(PSL)を併用する場合も多い。今回、PSL開始後も遷延する関節炎に対してサラゾスルファピリジン(SASP)の追加投与が有効であった1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 70歳, 女性
主 訴 : 全身の関節痛による体動困難
既往歴 : 高血圧
現病歴 : 2020年5月, 膀胱癌に対してTURBTを施行し, 病理診断がUC, high grade, pT1であった

ため, 同年7月に2nd TURBTを施行した。2nd TURBTの病理診断はNon-invasive urothelial carcinoma(アーチファクトのためgradeの判定は困難)であった。したがって, 同年8月よりBCG膀胱内注入療法を80mgで4回施行し, 排尿時痛が遷延したため40mgへ減量したものを2回施行した。6回目の投与後, 3日目より腰痛・頸部痛を自覚した。徐々に関節痛が増悪し, 6日目に体動困難となり当科を受診した。

入院時現症 : 両側眼球結膜充血, 排尿時痛, 頸部・左腰背部痛, 両手関節・膝関節・足関節に発赤・腫脹・熱感を認めた (Fig. 1)。

入院時バイタル所見 : 体温 37.4°C, 血圧 128/82 mmHg, 心拍数78回/分, SpO2 99%, 呼吸数16回

検査所見 :

血液一般 : WBC 9,600/ μ l, RBC 457×10^4 / μ l, Hb 14.3 g/dl, Plt 21.7×10^4 / μ l, CRP 5.24 mg/dl, 赤沈 67 mm/hr, AST 17 U/l, ALT 17 U/l, RF 2 IU/ml (基準値 : 0~15 IU/ml)

尿所見 : 定性 比重 1.016, pH 6.0, 糖 (+), 蛋

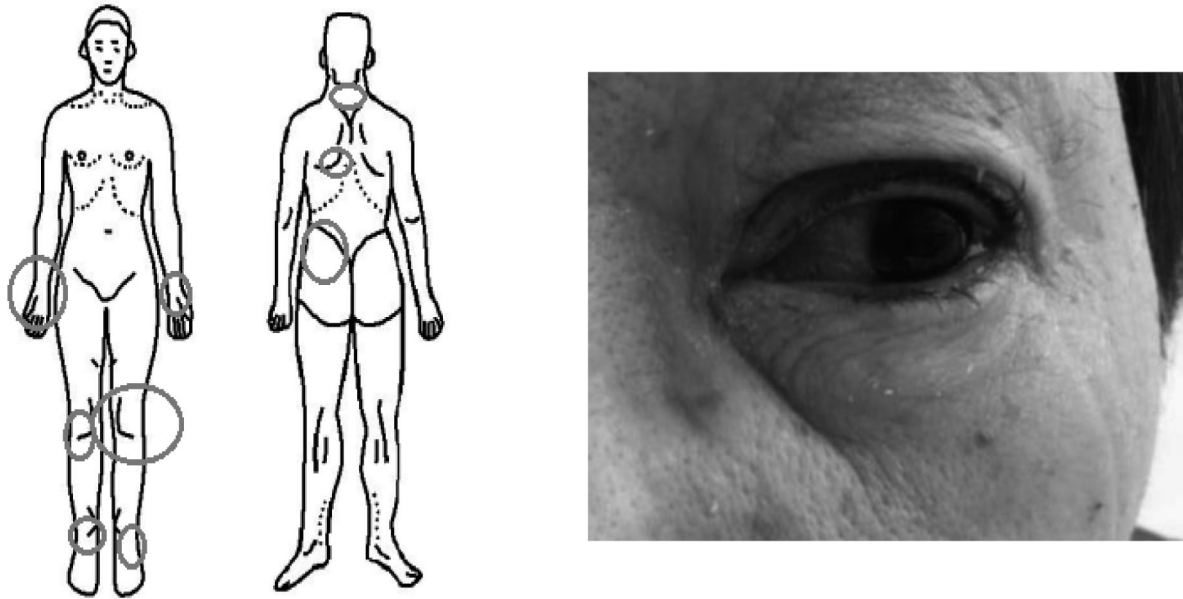


Fig. 1. Physical examination showed pain in neck, back, hand, knee, and ankle, and conjunctival congestion.

白 (+), 潜血 (2+), ケトン (-), ビリルビン (-), ウロビリノーゲン (±), 沈渣 RBC <1/HPF, WBC >100/HPF, 扁平上皮細胞 1~4/HPF, 尿路上皮細胞 1~4/HPF, 円柱 (-), 細菌 (-)

血液培養 : 2 セット陰性

尿一般細菌培養 : *Staphylococcus haemolyticus* MRS

尿抗酸菌培養 : 陰性

経過 : 排尿時痛・眼球結膜充血・多関節痛などの症状と臨床経過から BCG 膀胱内注入療法に伴う反応性関節炎と診断した。関節症状に対してはロキソプロフェン 180 mg/日, 結膜炎に対しては眼科医の診察の

下でステロイド点眼を開始した。また, 排尿時痛がみられたため膀胱炎の併発を疑い, セフトリアキソンも併用した。治療開始後も関節症状の改善は乏しく, PSL 20 mg/日・イソニアジド (INH) 300 mg/日に 2 病日から変更した (INH は尿中結核菌 DNA が陰性であることを確認し終了した)。変更後も症状の改善は乏しく, PSL 投与開始後 2 日目に 25 mg/日に増量した。PSL 増量後, CRP は低下するものの, 関節痛が遷延した。当院にはリウマチ科医が不在のため, 15 病日に近医リウマチ科を受診した。関節炎に対する治療強化のため, 同日より SASP 1,000 mg/日の併用およ

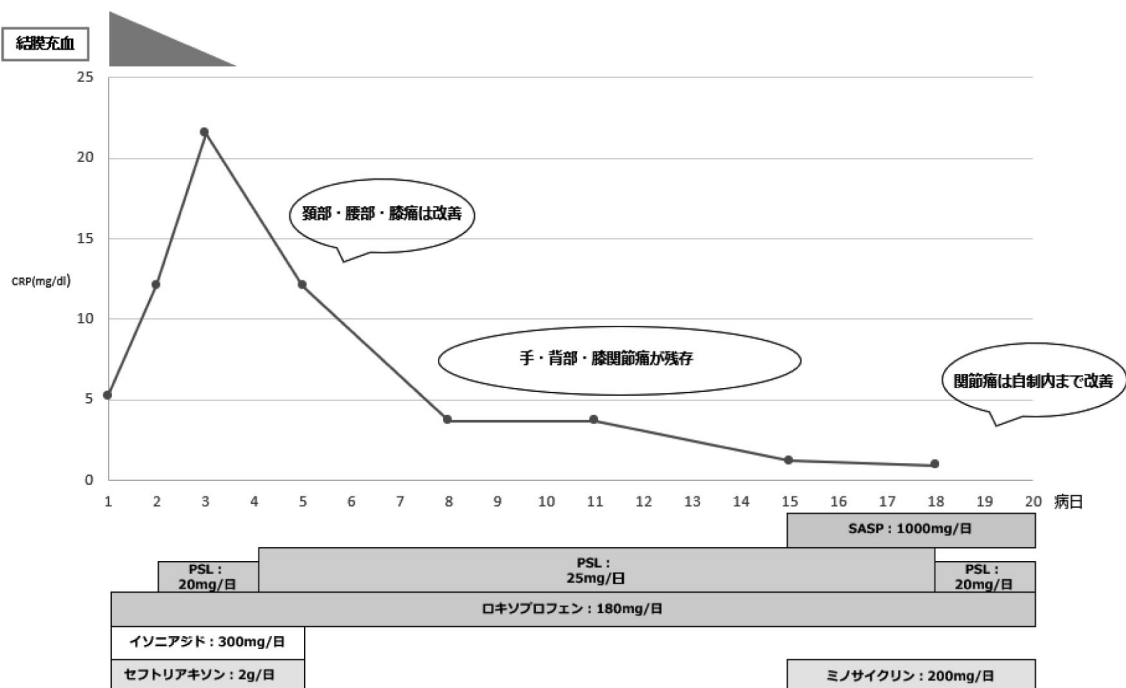


Fig. 2. Post-hospitalization progress.

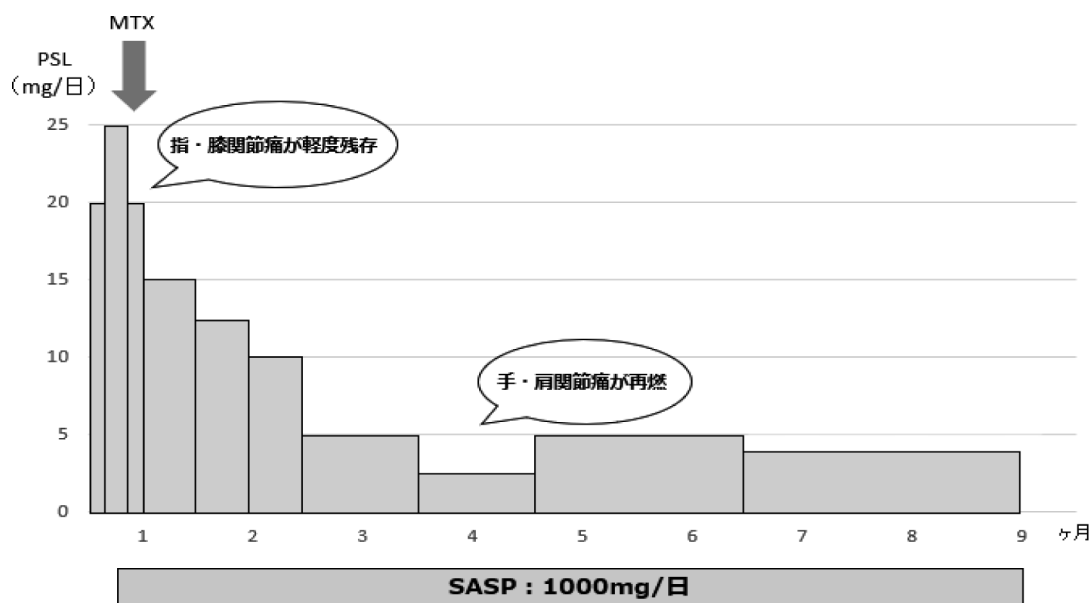


Fig. 3. Clinical course.

びミノサイクリン 200 mg/日を開始した。その後、関節痛は自制内まで改善し、18病日より PSL 20 mg/日へ減量した。PSL 減量後も関節痛の再燃はなく、20病日に退院となった。退院後は近医リウマチ科とともにフォローする方針となった。2020年11月には左第5 MP 関節・両膝関節に圧痛が残存したため、治療強化のためにメソトレキサート (MTX) を導入し、同時に PSL 15 mg/日へ減量した。しかし MTX 開始後に呼吸困難感が出現し、MTXによる気管支肺炎と考へ、MTX は中止した。以後 SASP を継続しながら、PSL の漸減を進めた。PSL 2.5 mg/日まで減量した時点で手・肩関節痛の再燃を認めたため、再度 PSL 5 mg/日まで増量が必要となったが、現在 PSL 4 mg/日で維持している。なお2021年7月現在、膀胱癌は再発を認めていない。治療経過と反応性を最も反映した CRP の変化・退院後も含めた治療経過を図に示した (Fig. 2, 3)。

考 察

反応性関節炎は微生物感染 (赤痢菌, サルモネラ, カンピロバクター, エルシニア, クラミジアなど) の後に起こる無菌性・非化膿性関節炎である²⁾。反応性関節炎は強直脊椎炎や乾癬性関節炎と同様にリウマトイド因子陰性の脊椎および仙腸関節炎を主体とする血清反応陰性脊椎関節症の1つであり、現在は脊椎関節炎 (spondyloarthritis : SpA) と総称されている³⁾。それぞれ脊椎炎をはじめ、末梢関節炎や多彩な臓器 (眼・心臓・尿道・皮膚など) に渡る症状を呈する。反応性関節炎の典型的な症状の経過としては眼症状が関節炎に先行し、関節症状は非対称性かつ下肢優位に多いとされている^{1,4)}。また関節炎ではなく付着部炎

が多いことも特徴である。

治療方法としては、結膜炎については無治療でも数週間以内に自然軽快するとされているが、ぶどう膜炎や網脈絡膜炎を合併する場合もあり、眼科医の診察の下でステロイド点眼が使用される⁵⁾。関節炎については発症部位によっては著しく QOL を損ない、重症化すると本症例の様に入院加療が必要となる。NSAIDs で治療開始され、初期治療が奏効しない場合に少量の PSL が使用される場合が多い⁶⁾。また治療期間は少なくとも3カ月程度必要とされ⁷⁾、PSL を使用する場合には長期投与に伴う副作用が懸念される。中でも難治症例に対しては Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) が使用され、特に SASP や MTX が頻用されるが標準治療として確立してはいない⁶⁾。SASP は抗菌薬であるスルファピリジンとサリチル酸の合剤で免疫抑制作用および抗炎症作用を有する⁸⁾。海外では反応性関節炎に対して SASP の有用性が報告されている⁹⁾。

また、BCG 膀胱内注入療法に伴う反応性関節炎においても、小池らは本邦での101例の内、94%で NSAIDs が使用され、55%で PSL が必要となったと報告している⁴⁾。NSAIDs および PSL を使用することで約6カ月以内に改善することが多いと報告されているが¹⁰⁾、本症例のように治療抵抗性を示すものや慢性関節炎へと移行するものには DMARDs が使用される場合がある。BCG 膀胱内注入療法に伴う反応性関節炎に対して DMARDs を使用した本邦での報告は非常に少なく、われわれが調べた限りでは SASP を使用した報告が2例、MTX を使用した報告が4例であった^{11,12)}。池内らは NSAIDs および PSL 15 mg/日を使用し一旦軽快するも、治療開始から約2週間程度

で再燃した関節痛に対して MTX が有効であったと報告している¹¹⁾。また、平松らは治療開始から約1年程度経過し、PSLの維持投与中にも関わらず関節痛が再燃した症例に対して SASP が有効であったと報告している¹²⁾。なお DMARDs 不応の場合には関節リウマチや他の脊椎関節炎に準じて治療が検討される。Kwan らは治療抵抗性を示す BCG 膀胱内注入療法後の反応性関節炎に対して、抗 IL-6 抗体であるトシリズマブが著効したと報告している¹³⁾。本症例では高齢かつ中等量の PSL が使用されている時点での治療強化が必要であったため、易感染性の副作用なども考慮して SASP を追加投与することで症状の改善を得た。また、ミノサイクリンには炎症性サイトカインの産生を抑制することで抗炎症作用を有することが知られており¹⁴⁾、PSL や SASP に伴う予防投与とともに抗炎症作用を期待して併用した。

BCG 療法後の反応性関節炎は稀な合併症ではあるが、時に重症化する場合もあり、他診療科と連携しながらの治療が重要と考えられた。

結 語

BCG 療法後の治療に難渋した反応性関節炎に対して SASP を使用し、症状の改善を得た1例を経験した。NSAIDs や PSL での改善が乏しい場合には SASP などの DMARDs 使用が有効になりえると考えられた。

文 献

- 1) Taniguchi Y, Nishikawa H, Karashima T, et al.: Frequency of reactive arthritis, uveitis, and conjunctivitis in Japanese patients with bladder cancer following intravesical BCG therapy: a 20-year two-center retrospective study. *Joint Bone Spine* **84**: 637-638, 2017
- 2) 谷口義典, 小林茂人: 反応性関節炎(扁桃炎, 結核, 膀胱 BCG 注入に伴う関節炎を含む). *日臨* **78**: 1337-1346, 2020
- 3) 高崎芳成: 血清反応陰性脊椎関節症. *日内会誌* **99**: 2439-2446, 2010
- 4) 小池蘭美, 夏山隆夫, 松崎香奈子, ほか: 尿路上皮癌 BCG 膀胱内注入療法による Reiter 症候群—自験例6症例を加えた本邦過去13年間の症例報告のまとめ—. *日泌尿会誌* **106**: 238-242, 2015
- 5) 溝口 晋, 住岡孝吉, 雑賀司珠也: 典型的な経過を得た Reiter 症候群の1例—A case of Reiter syndrome with a typical course—. *眼科* **58**: 107-110, 2016
- 6) Jubber A and Moorthy A: Reactive arthritis: a clinical review. *J R Physicians Edinb* **51**: 288-297, 2021
- 7) Lucchino B, Spinelli FR, Perricone C, et al.: Reactive arthritis: current treatment challenges and future perspective. *Clin Exp Rheumatol* **37**: 1065-1076, 2019
- 8) 天野宏一: 薬物療法の実例—抗リウマチ剤(DMARDs)—. *総合リハ* **38**: 233-236, 2010
- 9) Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al.: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome): A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* **39**: 2021-2027, 1996
- 10) Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D, et al.: Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* **12**: 1150-1159, 2013
- 11) 池内亮介, 砂田拓郎, 吉川武志, ほか: BCG 膀胱内再注入療法施行中に反応性関節炎を呈し, Methotrexate 投与を要した1例. *泌尿紀要* **63**: 329-332, 2017
- 12) 平松一平, 青木悠介, 下山博史, ほか: BCG 膀胱内注入療法後に生じた Reiter 症候群に対しサラズスルファピリジンが著効した1例. *泌尿器外科* **31**: 1075-1077, 2018
- 13) Kwan K, Bharadwaj S and Inderjeeth G: Response to treatment with tocilizumab of reactive arthritis induced by intravesical bacillus Calmette-Guérin unresponsive to DMARDs. *Int J Rheum Dis* **15**: 73-75, 2012
- 14) Smith CJ, Sayles H, Mikuls TR, et al.: Minocycline and doxycycline therapy in community patients with rheumatoid arthritis: prescribing patterns, patient-level determinants of use, and patient-reported side effects. *Arthritis Res Ther* doi: 10.1186/ar3491: 2011

(Received on November 1, 2021)
(Accepted on December 28, 2021)