BCG 膀胱内注入後に発生した不完全型 Reiter 症候群の 1 例

野々村大地，片山　欽三，真殿　佳吾，嘉元　章人
森　　直樹，関井謙一郎，吉岡　俊昭
住友病院泌尿器科

INCOMPLETE REITER SYNDROME CAUSED BY BCG INSTILLATION: A CASE REPORT

Daichi Nonomura, Kinzo Katayama, Keigo Madono, Akihito Kamoto, Naoki Mori, Kenichiro Sekii and Toshiaki Yoshioka
Sumitomo Hospital Urology

A 91-year-old man was treated for upper urinary carcinoma in situ via intravesical bacillus Calmette Guérin (BCG) therapy using a double-J catheter. After the fourth infusion, he experienced fever of ＞38°C, multiple arthralgia, and back pain. One week after cessation of intravesical BCG immunotherapy and initiation of antibiotic treatment, he continued to complain of symptoms. Reiter's syndrome was diagnosed, and subsequently, an antitubercular agent, a nonsteroidal antiinflammatory drug and a corticosteroid were administered. His symptoms improved 17 days after onset. Reiter syndrome is an uncommon complication after intravesical BCG immunotherapy. Nevertheless, side effects may be severe and must be closely monitored.

(Hinyokika Kiyo **59**: 235-237, 2013)

Key words: Reiter syndrome, BCG

緒　　言

BCG 膀胱内注入療法は尿路上皮癌に対する有効な治療法として広く行われている．しかし，重篤な副作用を生じることがある．今回われわれは稀な合併症である Reiter 症候群の 1 例を経験したので報告する．

症　　例

患者：91歳　男性

主訴：発熱，背部痛，右膝関節痛

既往歴：前立腺肥大症

家族歴：特記事項なし

現病歴：2002年 5 月，膀胱腫瘍に対し，TURBT を施行した．病理結果は UC，CIS であった．術後，BCG（東京株：80 mg）膀胱内注入を 1 週間ごとに 6 回施行した．このときは特に大きな問題なく治療は終了した．その後，外来フォローを続けていたところ，2010年 7 月の尿細胞診で class V であった．同年10月経尿道的膀胱生検，両側腎盂尿採取した．膀胱生検では悪性所見認めなかったが，右腎盂尿細胞診 class V，左腎盂尿細胞診 class II であった．右上部尿路 CIS と診断し，2 週間後より右 Double-J カテーテル留置の上，BCG（コンノート株：81 mg）膀胱内注入を 1 週間ごとに開始した．BCG は生理食塩水 40 ml に溶解し注入した．内圧測定は施行しなかった．4 回目の BCG 注入から 7 日後に 38°C 台の発熱，背部痛，関節痛を認め，BCG 注入を中止の上，精査加療目的に入院となった．

身体所見：体温 38.3°C，背部痛あり．咽頭痛，呼吸器症状なし．腹痛，下痢なし．眼瞼結膜は充血認めなかった．

血液検査所見：白血球 10,600/μl，赤血球 416×10^4/μl，Hb 12.6 g/dl，Hct 39.0%，Plt 27.5×10^4/μl，BUN 22 mg/dl，Cre 1.26 mg/dl，AST 18 IU/l，ALT 10 IU/l，CRP 3.87 mg/dl，Na 139 mEq/dl，K 4.1 mEq/dl.

尿検査：混濁，pH 5.0，潜血（3＋），糖（－），ケトン体（－），WBC 反応（3＋），インフルエンザ抗原陰性，尿培養陰性，尿抗酸菌培養陰性，尿細胞診 class II.

入院後経過:入院時検査所見より，尿路感染症を疑い，抗生剤セフタジジムを開始した．非ステロイド性抗炎症薬を発熱，疼痛時頓用として使用した．その後，肝障害が出現し，抗生剤の副作用と考えられたため，第 6 病日アンピシリン・スルバクタムに変更した．抗生剤治療を継続していたが，発熱，炎症反応の改善を認めず，関節痛も持続していた．尿培養，尿抗酸菌培養が陰性であったため，尿路感染症は否定的で

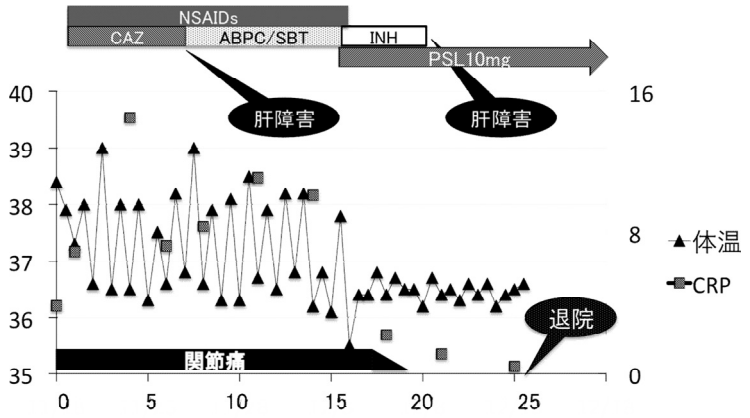


Fig. 1. Course of treatment.

あると判断し，この時点でReiter症候群と診断した．第15病日より，プレドニゾロン 10 mg＋イソニアジド 300 mg を投与開始した．その後，速やかに解熱，関節痛も改善した．第19病日になって，イソニアジドによると考えられる肝障害出現し，イソニアジド中止．その後，ステロイド治療を継続し，症状は改善，肝障害も改善し，第24病日退院となった（Fig. 1）．その後，プレドニゾロン漸減していき，発症から7カ月でプレドニゾロン中止．発症11カ月目の現在，症状増悪は認めていない．

考　　察

Reiter症候群とは，関節以外の部位への微生物感染後に生じる無菌性，非化膿性関節炎で，反応性関節炎の1疾患である．関節炎，結膜炎，尿道炎を3主徴とする[1]．

Reiter症候群の発生機序として，ヒトと細菌の heat shock protein の交差反応が，関節炎などの臨床症状を起こすと考えられている[2]．遺伝因子として HLA-B27 陽性が指摘されており，抗原ペプチドと HLA-B27 の結合により，それらの細胞障害性T細胞への抗原提示が増幅されることが証明されている[2]．HLA-B27 の一般での陽性率は欧米では8％，日本では0.4％程度とされているが，BCG 注入後の関節炎例では56％が陽性であったとする報告がある[3]．

Table 1 に Reiter 症候群の診断基準を示す[4]．このうちの一部の症状でも，不完全型 Reiter 症候群として，同様の疾患と考えられている[5]．本症例は関節炎症状のみであり，不完全型 Reiter 症候群と診断した．

全国使用成績調査によると，BCG を膀注した3,431例中3例（0.1％）に Reiter 症候群が合併したされている[6]．しかし，関節痛のみの合併は，全国使用成績調査の集計では25例（0.9％）に認めたとの報告があり，関節炎のみを合併した不完全 Reiter 症候群は，より多く認められていることが考えられる．BCG 注入後に発症した Reiter 症候群の症例は，調べえた限りでは本症例含め27例あった（Table 2）[2,3,7~10]．病型は完全型：不完全型が21：6と完全型が多かった．これは不完全型 Reiter 症候群の診断がついていないことが多いためと考えられる．年齢は38～91歳，中央値60.6歳．膀胱腫瘍の治療開始年齢を反映して，20～30歳台が好発年齢とされる一般の Reiter 症候群よりも高齢である傾向が見られた．性別は男性：女性が22：5であった．発症までの期間は BCG 初回注入後2～8週で，中央値は5.1週であった．

治療は，BCG 膀胱内注入療法を直ちに中止し，非ステロイド性抗炎症薬を第一選択薬とした治療を開始する．治療に抵抗性がある場合は，ステロイド製剤が

Table 1. Diagnostic criteria of Reiter's syndrome

1．典型的な末梢性関節炎
　下肢に多い，非対称性，小関節炎
2．感染症の既往
　(a) 4週間以内の下痢または尿道炎の既往．検査による証明が望ましい．
　(b) 感染症の既往が明らかでない場合，検査結果で感染症の既往が証明される．
上記の1と2を満たす症例を反応性関節炎（Reiter 症候群）と診断する．
除外疾患：明らかな仙腸関節炎，細菌性関節炎，結晶誘発性関節炎，ライム病，連鎖球菌による反応性関節炎

Table 2. Twenty-seven reported cases of Reiter's syndrome

男女比	22：5
年齢	38-91歳（中央値60.6）
株	コンノート：東京：不明 9：2：16
発症までの期間	2－8週（中央値5.1週）
治療	NSAIDs：7例，NSAIDs＋INH：7例，NSAIDs＋ステロイド：4例，NSAIDs＋INH＋ステロイド：9例
病型 完全型：不完全型	21：6

用いられる．尿路への慢性的な BCG 感染による免疫反応が存在していた可能性があるため，BCG 感染が疑われる症例や，他剤の効果が不十分である症例には，抗結核薬の使用が検討されるべきである[6]．今回の集計では，非ステロイド性抗炎症薬のみが 7 例，非ステロイド性抗炎症薬とイソニアジドとの併用が 7 例，非ステロイド性抗炎症薬とステロイドの併用が 4 例，非ステロイド性抗炎症薬，ステロイド，イソニアジドの併用が 9 例であった．

Reiter 症候群は BCG 注入療法の合併症としては頻度の高いものではないが，関節症状は高齢者ではよく見受けられる症状である．本症例でも入院直後は尿路感染による症状と判断してしまい，診断に時間を要した．診断および治療開始までに時間を要した場合，症状が重篤化する症例も報告されている[11]．BCG 注入療法開始後に多発性関節症状が見られた場合は，十分な留意が必要である．

結　　語

ステロイド投与により，すみやかに改善した Reiter 症候群の 1 例を経験した．Reiter 症候群は，稀ではあるが，重大な有害事象であり，BCG 注入中に関節炎などの症状が見られた際には念頭に置く必要がある．

文　　献

1）Reiter H：Ueber eine bisher unerkannte Spirochaeteninfekiton. Dtsch Med Wochenschr **42**：1535–1536, 1916
2）相野谷慶子，友部光朗，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 療研会誌 **24**：61–65，2000
3）芝　政弘，藤井孝祐，高寺博史：BCG 膀胱内注入療法後に生じたライター症候群の 1 例．泌尿紀要 **49**：599–601，2003
4）Kingsley G and Sieper J：Third international workship on reactive arthritis. Ann Rheum Dis **55**：564–584, 1996
5）Fan RT and Yu DTY：Reiter syndrome. The textbook of Rheumatology. 4th ed. Philadelphia：WB Saunders Co, pp 961, 1993
6）イムノブラダー全国使用成績調査
7）望月秀樹，石光　広，森山浩之，ほか：BCG 膀胱内注入療法後に生じた Reiter 症候群の 1 例．西日泌尿 **64**：564–568，2002
8）新井浩樹，福井辰成，黒田昌男：BCG 膀胱内注入療法により Reiter 症候群を発症した表在性膀胱癌の 1 例．日生病院医誌 **31**：188–190，2003
9）岡本恒平，浜野達也，川口拓也：BCG 膀胱内注入療法後に生じた Reiter 症候群の 1 例．泌尿紀要 **56**：111–113，2010
10）高松正武，大枝忠史：BCG 膀胱内注入療法後に生じたライター症候群の 2 例．西日泌尿 **66**：498–502，2004
11）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

(Received on February 28, 2012
Accepted on December 3, 2012)