

症例報告

23価肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV23)接種後に発症した関節リウマチ

長尾 菜摘^{1,2)} 矢部 寛樹^{1,2)} 原口裕美子²⁾ 渡邊 萌理¹⁾ 小橋川 剛¹⁾
 八子 徹¹⁾ 南家 由紀¹⁾ 小竹 茂¹⁾

¹⁾ 自治医科大学附属さいたま医療センター リウマチ膠原病科
 (〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847)

²⁾ さいたま市民医療センター 内科
 (〒331-0054 埼玉県さいたま市西区鳥根299-1)

要 約

症例は72歳男性。当院リウマチ外来受診1か月前に前医で肺炎球菌ワクチン(23価肺炎球菌多糖体ワクチン: PPSV23)の接種を左上腕外側に受け、翌日に接種部位の腫脹と両股関節痛を生じた。翌々日、近医整形外科を受診し、C反応性蛋白(CRP)値9.0 mg/dLの炎症所見を指摘されたが、リウマチ因子(RF)陰性であった。接種5日後に両肩関節と両膝痛を自覚し、次第に寝返りやベッドからの起き上がりが困難となった。接種2週後に左手関節の痛みと腫れを生じ、当院内科を紹介受診した。ワクチンの副反応が疑われロキソプロフェンを処方されたが関節痛は改善せず、当院リウマチ外来を受診した。左手及び両足に浮腫と多数の圧痛関節を認め、RFは弱陽性ながら陽転化しており、ワクチン接種を契機とし新たに関節リウマチ(RA)を発症したと考えた。プレドニゾロン(PSL)内服治療(15 mg/日)を開始し、CRP値および病勢は次第に低減した。PSLはメトトレキサート併用のもと漸減中止され、RAの臨床的寛解は維持された。

(キーワード: 肺炎球菌ワクチン, PPSV23, 副反応, 関節リウマチ, プレドニゾロン, メトトレキサート)

緒言

23価肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV23)は1988年に本邦に導入され、2014年10月から65歳以上の高齢者への定期接種が開始され、心臓、腎臓もしくは呼吸器機能障害などによる免疫機能障害を有するハイリスク患者においても接種が推奨され、疾病予防および集団予防の見地からも肺炎球菌ワクチンの重要性は増している¹⁾。PPSV23の副反応として5%以上程度に注射部位の局所反応(疼痛、熱感、腫脹、発赤)を生じるとされ、頻度不明ながら副反応としてアナフィラキシー、血小板減少、Guillain-Barré症候群の記載があるが、重篤な有害事象は極めて稀であり、PPSV23は比較的安全性の高いワクチンである²⁾。

これまで肺炎球菌ワクチン接種後に単関節炎や全身性炎症反応を生じたとする報告は散見されるが³⁻⁶⁾、多関節炎の報告は稀である。今回、肺炎球菌ワクチン接種後に多関節痛を生じ関節リウマチ(RA)を発症したと考える症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症例

患者: 72歳, 男性

主訴: 多関節痛, 左手および両足の腫れ

既往歴: 48歳 冠攣縮性狭心症

家族歴: 特記すべきことなし

薬剤歴: ロキソプロフェン 180mg/日, ランソプラゾール 15mg/日

生活歴: 喫煙なし, 飲酒なし, アレルギーなし

現病歴: 当院リウマチ外来受診1か月前に前医で23価肺炎球菌多糖体ワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23)の接種を左上腕外側に受け、翌日に接種部位の腫脹と両股関節痛を生じた。翌々日、近医整形外科を受診し、C反応性蛋白(CRP) 9.0 mg/dLを指摘されたが、リウマチ因子(RF)は12 U/mLと陰性であり、原因不明とされた。接種5日後に両肩関節と両膝痛を自覚し、次第に寝返りやベッドからの起き上がりが困難となった。接種2週後に左手関節の痛みと腫れを生じ、当院内科を紹介受診し、ロキソプロフェンを処方されたが関節痛は改善せず、当院リウマチ専門外来を受診した。

初診時身体所見: 血圧111/70 mmHg, 脈拍77回/分(整), 体温36.1℃。咽頭および扁桃に異常なく、頸部リン

関節腫大なし，呼吸音は清で左右差なく，心拍は正常で心雑音を認めなかった。四肢所見において左手背と両足背に著明な圧痕性浮腫があり，両肩挙上は痛みを伴い制限されていた（図1）。多関節痛があり，左手指および手関節，両足趾MTP関節に多数の圧痛関節を認め，RAの病勢評価に用いられるDAS28-CRPは5.98であり高疾患活動性（>4.1）が示された（図2）。左手指屈曲は困難であり，指尖手掌間距離（Tip-palm distance：TPD）は5 cmであった。

初診時検査所見：血液検査では白血球数 11,100/ μ L（Neut 83%，Lym 8.7%，Mono 6.8%，Eosino 1.2%，Baso 0.3%），赤沈 92 mm/時間，CRP 16.6 mg/dLであり，白血球数高値，著明な炎症所見を認めた。免疫学的検査において抗核抗体40倍未満，抗環状シトルリン化ペプチド（CCP）抗体陰性であったが，リウマチ因子（RF）は18.0 U/mLであり弱陽性ながら陽転化しており，マトリックスメタロプロテイナーゼ-3（MMP-3）は246.6 ng/mLと著明高値を示した（表1）。感染症検査では β -Dグルカンおよび結核菌

Tスポットは陰性であった。画像検査では胸部X線上，右下肺にわずかに索状影を認めていた（図3）。手関節単純X線では明らかな骨びらん，関節裂隙狭小化はなく（図4A），骨盤および足部X線においても明らかな異常を認めなかった。左手部単純MRIでは冠状断像にて手根中央関節，豆状骨周囲および遠位橈尺関節の炎症所見を認め（図4B，図5A），水平断像にて中手骨頭レベルでの手背部皮下組織および伸筋腱周囲の浮腫，手根骨背側の水腫を示す所見を認めた（図5B-C）。

臨床経過：左手および両足の浮腫を認め，手足小関節での圧痛関節数は20か所であり，ワクチン接種を契機とした多関節炎および腱炎の病態と考えた。RF陽性，炎症所見亢進を認め，American College of Rheumatology/European League against Rheumatic Diseases（ACR/EULAR）の関節リウマチ（RA）分類基準（2010）において8点であることから急性発症のRAと診断した。プレドニゾン（PSL）内服（15 mg/日）による治療を開始し，



図1：上肢および手足の写真（初診時）

左手背と両足背に著明な圧痕性浮腫があり，両肩挙上は痛みを伴い制限されている。

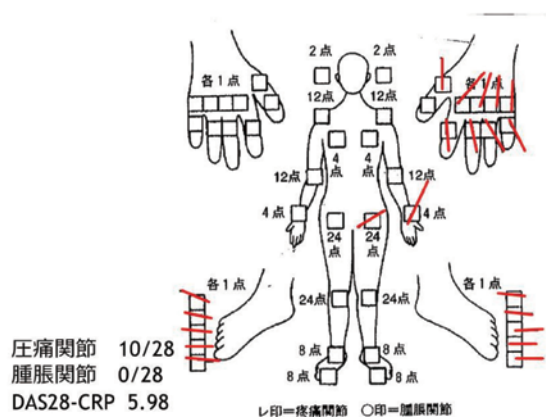


図2：関節所見（初診時）

左手指MP関節およびPIP関節，左手関節，左股関節，両足趾MTP関節に多数の圧痛関節を認め，DAS28-CRPは5.98であり，高疾患活動性を示した。

表1 血液検査所見

| 血算 | | ESR | | 免疫 | |
|--------|---|---------------|------------|--------|-------------|
| WBC | 11,100 / μ L | 60分 | 92 mm/hr | CRP | 16.6 mg/dL |
| RBC | 346 \times 10 ⁴ / μ L | 120分 | 124 mm/hr | ANA | <40 倍 |
| Hb | 10.9 g/dL | 生化学 | | | |
| Ht | 33.8 % | TP | 6.8 g/dL | RF | 18.0 U/mL |
| MCV | 97.7 fL | Alb | 2.8 g/dL | 抗CCP抗体 | 1.5 U/mL |
| MCH | 31.5 pg | AST | 18 U/L | MMP-3 | 246.6 ng/mL |
| MCHC | 32.2 g/dL | ALT | 22 U/L | | |
| Plt | 49.7 \times 10 ⁴ / μ L | LDH | 126 U/L | | |
| 白血球分類 | | ALP | 313 U/L | | |
| Neut | 83 % | γ -GTP | 41 U/L | | |
| Lym | 8.7 % | CK | 23 U/L | | |
| Mono | 6.8 % | BUN | 16.7 mg/dL | | |
| Eosino | 1.2 % | Cre | 0.72 mg/dL | | |
| Baso | 0.3 % | 血糖 | 102 mg/dL | | |

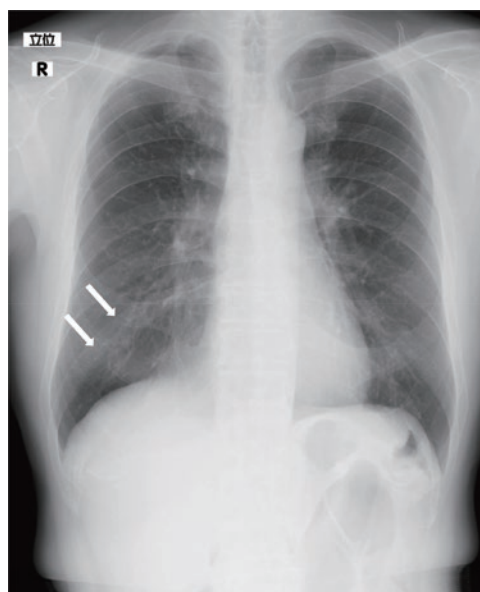


図3：胸部X線所見（初診時）

両肺野のX線透過性は良好であったが，右下肺の矢印で示す部位にわずかに索状影と粒状影を認めた。



図4：左手関節単純X線および左手部MRI STIR像（初診時）
 A：手関節単純X線では手関節や手指MP関節に明らかな骨びらんや関節裂隙狭小化を認めなかった。
 B：手部MRI 冠状断STIR像において手指関節や手根骨に骨びらはなく、手根中央関節に炎症を示唆する帯状高信号域を認める。

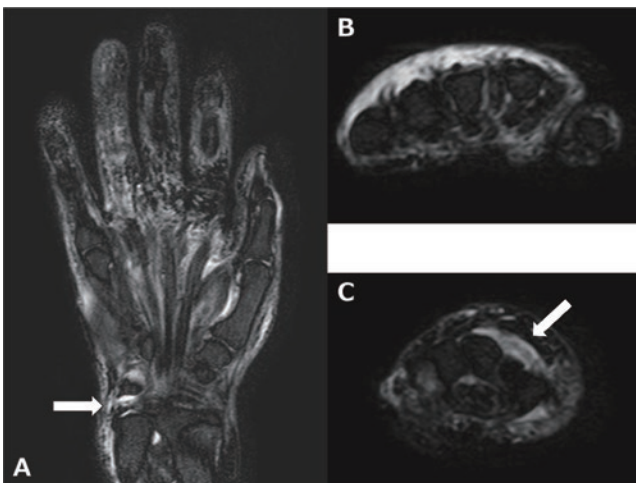


図5：左手部MRI所見（初診時）
 A：冠状断STIR像において豆状骨周囲および遠位橈尺関節の炎症所見を認める。
 B：水平断STIR像（中手骨頭レベル）にて手背部皮下および伸筋腱周囲に高信号域があり皮下組織の浮腫および伸筋腱炎が示唆される。
 C：水平断STIR像（手根骨レベル）にて手根骨背側に高信号域があり水腫を示す所見を認める。

少量ステロイド内服治療にともない左手背と両足背の腫脹は消退し、受診1ヶ月後にはCRP値は0.4 mg/dLまで低下したが、両手のこわばりと両手指MP関節に数か所の腫脹を認め、メトトレキサート（MTX）8 mg/週を併用し、PSL漸減を進めた。なおも関節腫脹が残存し、受診3か月後のDAS28-CRPは3.5であり、中疾患活動性（ $4.1 \geq \sim \geq 2.7$ ）を有していたため、スルファサラジン（SSZ）1000 mg/日を併用し、MTX 12 mg/週へ増量した。受診4か月後よりMTX 14 mg/週としたのちDAS28-CRPは3以下となり、受

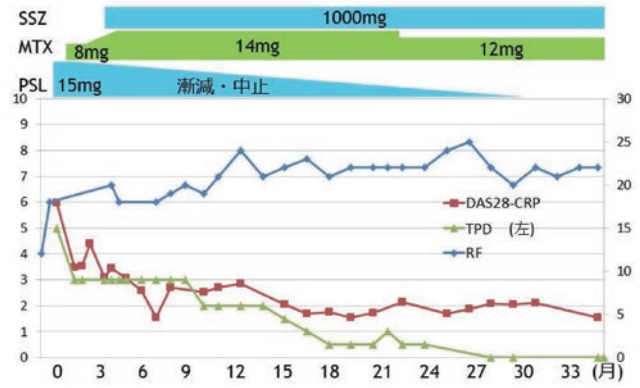


図6：臨床経過表

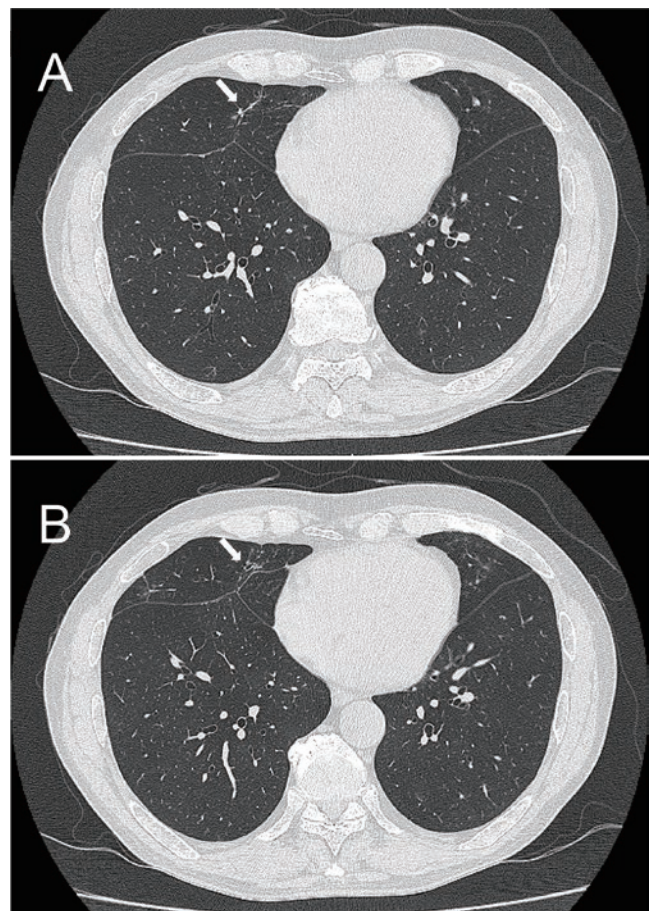


図7：胸部CT所見（受診1年9か月）

高分解能CTにおいて右肺中葉舌区に索状影があり（A）、別の高位でわずかな気管支拡張影と粒状影を認める（B）。

診1年2か月以降、疾患活動性は寛解（DAS28-CRP：2.3）が維持され、左手の把握も可能となった（図6）。受診1年9か月後、健診で胸部X線上下肺の淡い索状影を指摘、胸部CTを撮像され、右肺中葉舌区にわずかに索状影、気管支拡張影および粒状影を認めた（図7）。当院でMycobacterium avium complex（MAC）抗体を検査し、陽性と判明したため、呼吸器内科コンサルトの上、非結核性好酸菌（NTM）症が疑われた。1年10か月後よりMTX 12 mg/週へ減量し、同年10月の胸部CTにて陰影拡大なく、

定期的な胸部X線写真による経過観察において陰影に変化はないため、MTXは同量で継続した。以降もRAの疾患活動性は寛解を維持し、受診3年後に近医へ転院した。

考察

本例では、接種翌日に局所の腫れと両股関節痛を認め、それに続く多関節炎および腱炎を生じており、CRPおよび赤沈値の著明亢進、RF陽性よりワクチン接種を契機とし新たにRAを発症したと考えた。

本例をRAとするか、もしくはワクチン誘発性関節リウマチ様関節炎とするかについては議論を生じ得るが、初診時MRIで左手関節炎および手指伸筋腱炎を示す陰影があり、治療経過中に両手のこわばりと両手部を中心とする複数の関節炎所見を認めたことから、RAもしくは高齢発症RA (EORA) に最も近い病態と考えられた。

2013年4月～2018年8月までのPPSV23副反応疑い報告状況によると医療機関および製造販売業者からの総計1132件のうちRAを3件において認めたとされているが、ワクチン接種との因果関係を含め、その詳細は不明である⁷。RAは100-200人に1人の発症率であり、比較的頻度の高いリウマチ膠原病疾患であることから、本例が偶発的にRAを発症した可能性を否認しない。しかしながらPPSV23接種から多関節炎発症までの時間が近接している点とRF陽性化からワクチン接種とRA発症には関連性はあると推測した。なお、当院初診時のRF値 (18 U/mL) は基準値 (≦15 U/mL) を若干上回る程度であり、前医と当院では検査機器も異なるため有意な差があるとは言い切れない。今後、同様の症例の蓄積による詳細な調査が望まれる。

これまで肺炎球菌ワクチン接種後に単関節炎を発症したとする報告は散見される (表2)³⁻⁵。既報3例では比較的短時間に注射部位に隣接する非化膿性肩関節炎を発症しており、本例においても既報同様にWBCおよびCRP高値を認めたが、接種後1か月にかけて注射部位から離れた部位にも多関節炎や腱炎を生じており、発症様式は既報と異なっていた。なお肺炎球菌ワクチンが右肩関節腔に注射され同側の肩関節炎を生じた報告では、肺炎球菌ワクチンが多価抗原であるため著明な炎症反応を誘発するのではないかとする仮説を論じている³。

PPSV23以外のワクチンとRA発症との因果関係についてはB型肝炎ワクチンとインフルエンザワクチンで検討されたが、明らかな関連性は指摘されていない⁸。また、炭疽

菌ワクチン接種後のRA発症例が報告されているが⁹、その後の米国軍人に対する症例対照研究において両者の関連性はないとされている¹⁰。

RAではHLA shared epitopeなどいくつかの遺伝的な要因のもと、未知の原因によりマクロファージ、T細胞およびB細胞による免疫異常と炎症が生じて滑膜の増殖が起こり、骨関節炎を生じる^{11, 12}。PPSV23ではヘルパーT (Th) 細胞非依存的にB細胞を活性化するとされているため^{13, 14}、PPSV23接種のみによるRA発症への関与は考えにくい。本例では経過フォロー中に健診の胸部X線写真にてNTM症を疑う陰影を指摘され、初診時X線写真においても同様の陰影を認めていたことから、RA治療前に肺NTM症が疑われる病態を有していたと考えられる。肺NTM症は一般人に比しRAで多く認められ、気管支拡張症など既存の気道病変を母地とするとされている¹⁵。本例におけるRA発症機序は不明であるが、NTMの感染防御において中心となるマクロファージやTh1細胞を主体とした細胞性免疫の賦活化¹⁶、HLAなど遺伝的背景による影響、PPSV23によるB細胞の活性化などいくつかの要因が重なることによりRAを発症した可能性を推測する。

本例では多関節痛に対し非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 内服では症状改善は得られず、疼痛のため離床困難や不眠といった著しいADL低下を来していた。NSAIDs処方に加え、多関節炎および腱炎に対する更なる治療が必要であった。局所の炎症所見が顕著であったことからPSL 15 mg/日内服治療を開始し、PSL漸減目的にMTXを併用した。2016年改訂のEULAR recommendationにおいても、早期関節炎のうち、診断未確定関節炎で持続もしくはびらん性関節炎に進展するリスクがある場合、禁忌が無ければMTXでの治療開始が推奨され、初期治療における短期間の低用量副腎皮質ステロイド剤併用、1から3か月ごとの疾患活動性の厳格なモニタリングが勧められている¹⁷。

ワクチン接種後の関節炎の病態生理は依然として不明であるが、関節炎を生じたケースにおいては、鎮痛薬で経過をみられるかりスク因子や活動性を十分評価し、関節炎進行が予測される場合には、更なる治療薬開始を遅らせないことが機能予後の改善につながると考える。

利益相反の開示：著者全員は本論文の内容について、報告すべき利益相反を有さない。

表2 肺炎球菌ワクチン接種後に関節炎を発症した過去の報告例と自験例

| 報告者 | McColganら [3] | Floydら [4] | 宗盛ら [5] | 自験例 |
|--------------|---------------|----------------|---------|-------------------|
| 症例 | 73歳 女性 | 59歳 女性 | 83歳 女性 | 72歳 男性 |
| ワクチンの種類 | PPSV23 | PPSV23 (2回目接種) | PPSV23 | PPSV23 |
| 症状 | 右肩痛 | 左肩痛・可動域制限 | 右肩痛 | 多関節痛、左手・両足腫脹 |
| 注射部位 | 右肩 | 左肩 | 右肩峰下 | 左上腕 |
| 関節炎の部位 | 右肩関節 | 左肩関節 | 右肩関節 | 左手関節、両手指MP関節 |
| 発症時間 | 5時間 | 2時間 | 1時間 | 1日 |
| 受診までの期間 | 5時間 | 3日 | 1日 | 30日 (リウマチ外来受診) |
| WBC (/μL) | 14,000 | 12,125 | 17,400 | 11,100 |
| CRP値 (mg/dL) | 不明 | 18.1 | 19.4 | 16.6 |
| 既往歴、併存症 | 関節リウマチ | 気管支喘息 | 特になし | 冠攣縮性狭心症、肺NTM症 (疑) |

PPSV23: 23価肺炎球菌多糖体ワクチン、NTM: 非結核性好酸菌

謝辞：本論文の作成に当たり有益な助言とサポートを賜りましたさいたま市民医療センター内科の松本建志先生に感謝いたします。

the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 ; **76** : 948-959.

文献

1. 渡辺 彰. 肺炎球菌ワクチンの過去・現在・未来. *日本内科学会雑誌* 2015 ; **104** : 2297-2300.
2. 嵯峨知生, 廣川 誠. 肺炎球菌ワクチン 接種法, 副反応と対処. *日本内科学会雑誌* 2015 ; **104** : 2336-2342.
3. McColgan BP, Borschke FA. Pseudoseptic arthritis after accidental intra-articular deposition of the pneumococcal polyvalent vaccine : a case report. *Am J Emerg Med* 2007 ; **25** : 864.e 1 -3.
4. Floyd MW, Boyce BM, Castellan RM, et al. Pseudoseptic arthritis of the shoulder following pneumococcal vaccination. *Orthopedics* 2012 ; **35** : e101-3.
5. 宗盛 優, 中邑祥博, 谷本佳弘菜 他. 肺炎球菌ワクチンが肩峰下滑液腔に注射され肩関節炎を生じた1例. *中国・四国整形外科学会雑誌* 2018 ; **30** : 87-90.
6. von Elten KA, Duran LL, Banks TA, et al. Systemic inflammatory reaction after pneumococcal vaccine : a case series. *Hum Vaccin Immunother* 2014 ; **10** : 1767-1770.
7. 23価肺炎球菌ワクチンの副反応疑い報告状況について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000504807.pdf>. [Accessed October 16, 2019]
8. Ray P, Black S, Shinefield H, et al. Risk of rheumatoid arthritis following vaccination with tetanus, influenza and hepatitis B vaccines among persons 15-59 years of age. *Vaccine* 2011 ; **29** : 6592-6597.
9. Vasudev M1, Zacharisen MC. New-onset rheumatoid arthritis after anthrax vaccination. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; **97** : 110-112.
10. Bardenheier BH, Duffy J, Duderstadt SK, et al. Anthrax Vaccine and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus in the U.S. Military : A Case-Control Study. *Mil Med* 2016 ; **181** : 1348-1356.
11. 小竹 茂, 山中 寿. 自己免疫疾患・炎症性疾患の免疫異常 関節リウマチ. *Medicina* 2013 ; **50** : 420-423.
12. 藤井隆夫. 免疫と内科疾患 その病態と治療最前線 関節リウマチの病態と治療の最前線. *日本内科学会雑誌* 2014 ; **103** : 2111-2115.
13. 明田幸宏, 生田和良. 次世代肺炎球菌ワクチン. *日本内科学会雑誌* 2015 ; **104** : 2351-2356.
14. 川上和義. 肺炎球菌感染症の発症病態とワクチンの免疫機序. *日本内科学会雑誌* 2015 ; **104** : 2307-2313.
15. 徳田 均. Refresher Course 関節リウマチの肺病変. *画像診断* 2019 ; **39** : 233-243.
16. 石井幸雄. 非結核性抗酸菌症の病態形成と免疫機構. *THE LUNG-perspectives* 2017 ; 25 : 363-368.
17. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of

Rheumatoid arthritis development after 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23)

Natsumi Nagao^{1,2)}, Hiroki Yabe^{1,2)}, Yumiko Haraguchi²⁾, Eri Watanabe¹⁾, Tsuyoshi Kobashigawa¹⁾, Toru Yago¹⁾, Yuki Nanke¹⁾, Shigeru Kotake¹⁾

¹⁾ Division of Rheumatology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, 1-847 Amanuma-cho, Omiya-ku, Saitama City, 330-8503, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Saitama Citizens Medical Center

Abstract

One month before a rheumatology outpatient visit, a 72-year-old male received a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) in the lateral aspect of his upper arm from a former physician. The next day, the inoculation site was swollen, and the patient had bilateral hip pain. Two days after vaccination, he visited a local orthopedic clinic, where he was found to have an elevated CRP value of 9.0 mg/dL and a negative finding for rheumatoid factor (RF). Five days after the vaccination, he became aware of bilateral shoulder and knee pain and found it gradually more difficult to turn over or get up from bed. He was referred to our hospital two weeks later, since he continued to have pain and swelling of the left wrist. Suspecting side effects to the vaccine, the patient was prescribed loxoprofen. However, since his joint pain did not improve, he visited the rheumatology outpatient clinic. Clinical evaluation revealed edema and many tender joints in the left hand and both feet, along with positive conversion of RF. Hence, we suspected newly developed rheumatoid arthritis (RA) with vaccination as the trigger and commenced oral prednisolone (PSL) therapy at 15 mg/day, which led to a gradual decrease in his CRP levels and disease activity. The dose of PSL was tapered and discontinued, along with combined use of oral methotrexate, which resulted in sustained clinical remission of RA.

(Key words : pneumococcal vaccine, PPSV23, adverse reaction, rheumatoid arthritis, prednisolone, methotrexate)