

●症 例

両側胸水を認めた黄色爪症候群の1例

渡部 悦子 望月 吉郎 中原 保治 河村 哲治 佐々木 信

要旨：症例は68歳女性。平成18年8月頃から労作時呼吸困難が出現し徐々に増強するため、10月に近医受診。胸部単純X線写真にて胸水貯留を指摘され、11月当科紹介入院となった。リンパ球優位、ADA高値の両側胸水を認め、血清中sIL-2Rは高値を示した。両側胸水に加え、両側下腿浮腫、両手指爪の黄変が認められた。黄色爪、肺病変（胸水）、下腿浮腫の3徴候を呈していること、胸水あるいは浮腫をきたす他疾患は否定的なことなどから黄色爪症候群に伴う胸水と診断した。

キーワード：黄色爪症候群、胸水、下腿浮腫

Yellow nail syndrome, Pleural effusion, Edema of lower extremities

緒 言

黄色爪症候群は黄色爪、下腿浮腫、肺病変（慢性気管支炎、気管支拡張、胸膜癒着、肺炎など）を3徴候とする比較的稀な症候群である。われわれはリンパ球優位、ADA高値の両側胸水を認め、血清中sIL-2R高値を示した黄色爪症候群の1例を経験したので報告する。

症 例

68歳、女性、主婦。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：平成10年（60歳時）頃より黄色爪を自覚していたが、医療機関で指摘されたことはなかった。平成15年（65歳時）の胸部レントゲン写真では異常は指摘されず。平成18年8月頃から労作時呼吸困難が出現、その後下腿浮腫も見られるようになり、徐々に増強するため、10月に近医受診。胸部単純レントゲン写真にて右胸水を指摘され、11月紹介入院となった。

既往歴：59歳～高血圧。61歳～副鼻腔炎にて近医加療中。

生活歴：飲酒歴なし。喫煙歴なし。

家族歴：母、姉：脳血管障害、兄：腎癌、胃癌。

入院時身体所見：身長153cm、体重49kg、血圧142/78mmHg、脈拍70/min、体温36.3度、SpO₂97% (room air)、貧血・黄疸なし、表在リンパ節触知せず、心音：雑音なし、右下肺呼吸音減弱、腹部異常なし。下腿にpitting edemaあり。下肢静脈瘤なし。両手指、足趾に黄



Fig. 1 A photograph showing yellowish finger nails.

色爪あり (Fig. 1)、ばち指なし。神経学的所見異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では可溶性IL-2レセプター（以下sIL-2R）が上昇していたが、その他、異常所見は認めなかった。胸水はリンパ球優位の滲出性胸水であり、ADA高値を示していたが、抗酸菌は塗抹、PCR、培養ともに陰性であった。細菌培養は陰性、異型細胞も認めなかった。

入院時画像所見 (Fig. 2)：胸部単純写真、胸部CTでは右優位に両側胸水の貯留を認めたが肺野に異常所見は認めず、縦隔リンパ節腫大も見られなかった。

心臓超音波検査：壁運動は良好であり、I度の三尖弁逆流（圧較差19.5mmHg）を認めるのみであった。

胸膜生検（コープ針にて）：リンパ球を主体とした炎症性細胞浸潤のみで非特異的なものであり、肉芽腫性病変は認められなかった。

臨床経過 (Fig. 3)：胸水中ADAが高値であり、血中

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Pleural effusion (right)	
WBC	3,600/ μ l	TP	7.2 g/dl	Color	yellow
Neu	72%	Alb	3.9 g/dl	Gravity	1.040
Eos	1%	T-Bil	0.6 mg/dl	Cell populations	
Lym	23%	GOT	19 IU/L	Neu	4%
Mo	4%	GPT	13 IU/L	Lym	71%
RBC	433×10^4 / μ l	LDH	142 IU/L	His	14%
Hb	13.2 g/dl	BUN	15 mg/dl	Protein	5.6 g/dl
Plt	25.9×10^4 / μ l	Cr	0.5 mg/dl	Glu	107 mg/dl
		ChE	278 IU/L	LDH	89 IU/L
				ADA	58.5 IU/L
Serology		Tumor markers		Cytology	negative
CRP	0.88 mg/dl	CEA	1.6 ng/ml	Culture	negative
		sIL-2R	877 IU/ml	Mycobacteria	culture (-)
				PCR	(-)
Endocrinology		Coagulation		Urinalysis	
TSH	1.82 μ IU/ml	PT	12.8 sec	Pro	(-)
FT3	3.1 pg/ml	APTT	26.9 sec	Occult Blood	(2+)
FT4	1.1 ng/dl				
BNP	30.6 pg/ml				

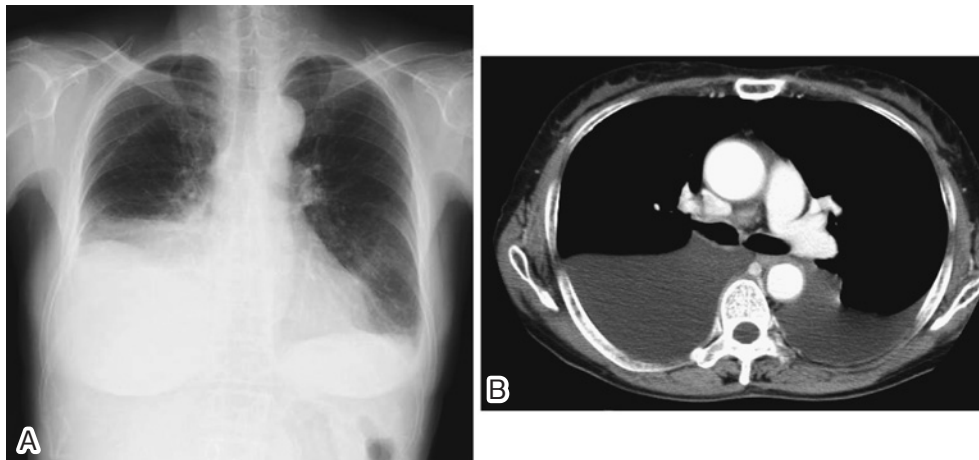


Fig. 2 (A) A chest radiograph and (B) Chest CT (mediastinal view) on admission showing bilateral pleural effusion.

sIL-2R, 胸水中リンパ球の増多を認め、当初結核性胸膜炎が疑われた。ツベルクリン反応は陰性であった。胸膜生検で肉芽腫性病変が見られず、診断的治療としてINH, RFP, EBにて約7カ月間結核治療を行ったが、胸水減少を認めず治療無効であった。結核治療後の胸水中ADA 53.6IU/L, 血中sIL-2R 861IU/mlといずれも依然高値で改善を認めなかった。黄色爪, 下腿浮腫と両側胸水を認めること, 結核, および胸水あるいは浮腫をきたす他疾患が否定的なことより最終的に黄色爪症候群と診断した。両側胸水が増加傾向であり、適宜胸水穿刺を行っている。経過で肺内病変は認めていない。

考 察

黄色爪症候群 (Yellow nail syndrome, 以下 YNS) は1964年にSammanら¹⁾によって提唱された疾患概念で、成長遅延した黄色爪, リンパ管浮腫を特徴とする。その後Emerson²⁾によって胸水合併症例が、Hillerら³⁾によって気管支拡張症, 肺炎, 慢性副鼻腔炎などの呼吸器病変合併例が報告された。現在では成長遅延した黄色爪, リンパ管浮腫, 呼吸器病変がYNSの3主徴とされ、このうち少なくとも2つの症状が存在することが必要とされる。

YNSの原因としては、Sammanら¹⁾がリンパ管造影で

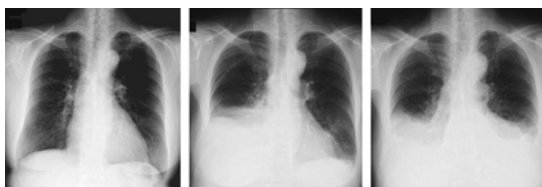
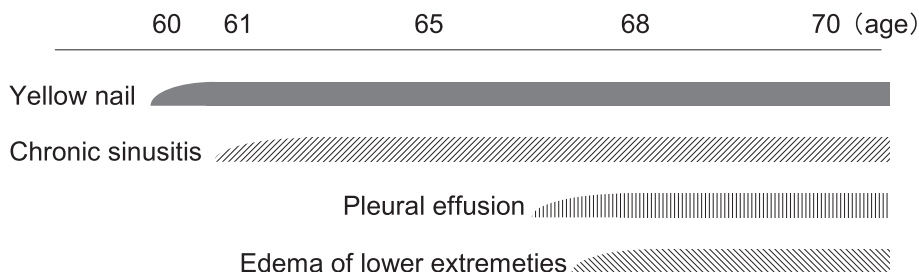


Fig. 3 Clinical course

Table 2 Differential diagnosis of yellow nail

① Diseases of the nail tinea unguium, pseudomonas aeruginosa infection, onychogryposis, pachyonychia
② Diseases of the nail wall nail wall flame, erythroderma, pyoderma
③ Oral medicine tetracycline
④ The adhesion of the medicine nicotinic acid, glutaraldehyde, acrinol hydrate, picric acid
⑤ Others hypothyroidism, nephrotic syndrome

の異常を指摘したことからリンパ管系の異常が最も重視されている。リンパ管造影にて充盈遅延、造影困難、部分的狭窄、拡張などリンパ管形成不全の所見が認められることが多いことから、先天性のリンパ還流異常が基礎に存在し、後天的に感染などを契機としてリンパ液の還流量が増加、還流障害が助長されることによりリンパ管浮腫や胸水が顕在化すると考えられている⁴⁾。

Maldonado らは YNS 41 例について、平均年齢は 61 歳、男女比はほぼ同等であり、合併症はリンパ浮腫 63%、慢性咳嗽 56%、胸水 46%、気管支拡張症 44%、慢性副鼻腔炎 41%、肺炎再発 22% と報告した⁵⁾。また本症例において症状出現に数年の隔たりがあったように 3 徴候は必ずしも同時期に出現するとは限らず、3 徴候すべてが揃っている症例は 40~63% に留まるとされている⁴⁾⁶⁾。

黄色爪は爪の成長速度が遅れる原発性と爪の成長速度が正常の続発性に分類される⁷⁾。正常人は爪の成長が 0.5~1.2mm/週であるのに対し、原発性黄色爪では 0.2 mm/週以下と極端に遅くなる。更に爪は黄色調となり、

爪甲は肥厚する⁴⁾。原発性黄色爪のうち、肺病変やリンパ浮腫を伴うものを YNS と呼び、黄色爪のみのものや、続発性黄色爪のものは YNS に含めない。続発性黄色爪を呈する疾患を Table 2⁶⁾ に示すが、黄色爪となる機序は解明されていない⁷⁾。YNS はこれらの疾患を除外した上で診断する必要があると考える。本症例では鑑別として挙げた薬剤の内服や付着はなく、爪の所見については皮膚科受診にて感染症などの所見はなく YNS として矛盾しないと判断された。黄色爪、肺病変（胸水）、リンパ浮腫の 3 徴候を呈していること、結核、心不全、低アルブミン血症、ネフローゼ症候群、腎不全、甲状腺機能異常、肝硬変などの胸水あるいは浮腫をきたす他疾患は否定的なことなどから最終的に YNS との診断に至った。リンパ管の異常に関しては、下肢リンパ管造影での充盈遅延、造影困難、部分的狭窄・拡張、リンパ管外への造影剤漏出や造影剤排出遅延、リンパ節シンチでのリンパ節への集積の低下などからリンパの鬱滞を証明する方法もあるが、本例では施行していない。

黄色爪形成の機序については不明な点が多い。一般的に後爪郭部が後退すると爪甲が肥厚し成長遅延することが知られている⁸⁾。YNS では後爪郭部の炎症が起こることによって同部位のリンパ管閉塞が増悪し、後爪郭部が後退する。これにより爪甲が肥厚し成長遅延が起こるといわれている。また爪甲は適度に水分を含むことで透明に保たれており、爪甲の表面からの水分喪失量は爪甲の厚さに反比例している⁹⁾。そのため厚くなった爪は不透明となると考えられる。また大熊¹⁰⁾は、黄色爪は爪の肥厚や黄色色素の沈着と関連があると報告している。

また YNS では一般にリンパ球優位の滲出性胸水を呈し、胸膜生検も慢性炎症の所見のみで診断意義が乏しい

とされているため、本症例のように ADA 高値を示す場合には結核性胸膜炎として診断的治療が行われる可能性がある。本症例は胸水中の ADA、血清中の sIL-2R の上昇が認められた。ADA はプリン体の異化に関わる酵素であり、結核性胸膜炎などリンパ球が増加する状況で活性化・増加すると考えられている¹¹⁾。胸水中の ADA が高値であれば結核性胸膜炎を疑われるが、結核性胸膜炎以外に胸水中 ADA 高値を示す疾患としては膿胸、慢性関節リウマチ・悪性疾患・冠動脈バイパス術後などがあげられている¹²⁾。

また、sIL-2R は一般に抗原により活性化された T 細胞が IL-2R を発現させるときに細胞外にその可溶性部分が遊離したものとされている。病巣局所での免疫担当細胞の活性化の状態を反映しており、胸膜病変を呈しうる疾患では悪性リンパ腫、癌などの腫瘍性疾患や結核、サルコイドーシス、関節リウマチなどで上昇することが知られている¹³⁾。YNS における胸水 ADA 値は言及されている論文が少なく、検索できた 2 例の症例報告において正常範囲内 (<20IU/L) であったとの記載があるのみである¹⁴⁾¹⁵⁾。また、YNS の sIL-2R については検索できた範囲で報告がなかった。本症例では胸水中の ADA、血清中の sIL-2R の上昇を認めたことから YNS の胸水貯留のメカニズムとしてリンパ管のうっ滞とは別に胸水中および血中リンパ球の活性化が関与している可能性がある。結核患者は体内のリンパ球が活性化した状態であることが知られているが、抗結核薬での治療後に黄色爪が改善した肺結核症例も報告されており¹⁶⁾、この例では結核治療によってリンパ球の活性が低下したことで黄色爪が改善したとも考えられる。この点については今後症例の蓄積が必要と考える。

YNS の治療としてビタミン E の内服¹⁷⁾やステロイドの局所注入¹⁸⁾、クラリスロマイシン内服⁶⁾が有効であったとの報告があるが未だ確立されたものはない。胸水に対して胸膜切除術や胸膜癒着術が施行された例も報告されているが、あくまでも対症療法である。前述の Maldonado ら⁵⁾の報告において 37 例の黄色爪症候群の生存期間中央値は 132 カ月で、確認できた 25 人のうち 14 人 (56%) の症例は黄色爪の改善を見たとしている。このうち 9 例は無治療で経過、5 例はビタミン E を内服しており、ビタミン E についての効果は不明としている。

以上、両側胸水で発見された YNS の 1 例を報告した。日常臨床において原因不明の胸水をしばしば経験するが、鑑別診断として本症を念頭におくことが重要であると考えられた。

引用文献

- 1) Samman PD, White WF. The yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 1964; 76: 153—157.
- 2) Emerson PA. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. *Thorax* 1966; 21: 247—253.
- 3) Hiller E, Rosenow EC III, Olsen AM. Pulmonary manifestation of the yellow nail syndrome. *Chest* 1972; 61: 452—458.
- 4) 大川 司, 刀裨 毅, 衛藤 光, 他. Yellow nail 症候群. *皮膚病診療* 1992; 14: 447—450.
- 5) Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, et al. Yellow nail syndrome: Analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008; 134: 375—381.
- 6) 土井理左, 岡本祐之, 堀尾 武. 3 徴候と副鼻腔炎と伴う yellow nail 症候群の 1 例. *日皮会誌* 2002; 112: 261—265.
- 7) 大熊守也. Yellow nail 症候群. *日本臨床別冊* 1987; 45: 1255.
- 8) 東 禹彦. 爪甲における横溝形成の機序. *臨皮* 1977; 31: 785—790.
- 9) Spruit D. Neasurement of water vapor loss through human nails in vivo. *J Invest Dermatol* 1971; 56: 359—361.
- 10) 大熊守也, 堀内喜高, 小宮久尚, 他. 続発性黄色爪と黄色爪症候群について. *近大医誌* 1983; 8: 535.
- 11) Light RW. *Pleural diseases* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 214—215.
- 12) Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, et al. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 356—361.
- 13) Rubin LA, Nelson DL. *The Soluble Interleukin-2 Receptor: Biology, Function, and Clinical Application*. *Ann Intern Med* 1990; 113: 619—627.
- 14) Yamagishi T, Hatanaka N, Kamemura H, et al. Idiopathic Yellow Nail Syndrome Successfully Treated with OK-432. *Internal Med* 2007; 46: 1127—1130.
- 15) 桂 浩, 中川勝裕, 岩崎輝夫, 他. 難治性胸水に対する胸腔鏡補助下, 胸腔・腹腔シャント術の経験: 黄色爪症候群症例の 1 例. *日呼外会誌* 2007; 21: 565—570.
- 16) Pang SM. Yellow nail syndrome resolution following treatment of pulmonary tuberculosis. *Int J Dermatol* 1993; 32: 605—606.
- 17) Ayres S Jr, Mihan R. Yellow nail syndrome: response to vitamin E. *Arch Dermatol* 1973; 108: 267—268.
- 18) Gupta AK, Davies GM, Haberman HF. Yellow nail syndrome. *Cutis* 1986; 37: 371—374.

Abstract**A case of yellow nail syndrome with bilateral pleural effusion**

Etsuko Watanabe, Yoshiro Mochiduki, Yasuharu Nakahara, Tetsuji Kawamura and Shin Sasaki

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Himeji Medical Center

A 68-year-old woman, suffering from dyspnea on exertion, was admitted to our hospital. She had noticed her nails become yellow 8 years previously. She had mild bilateral effusion. Examination of the pleural fluid revealed exudates which were lymphocyte-rich, a high concentration of adenosine deaminase (ADA) and elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptors. These confirmed the diagnosis of yellow nail syndrome.