

乾癬における爪症状と関節炎との 関連についての検討

背景・目的：乾癬において、皮疹が重症なほど爪症状を有することが多く、爪症状と関節炎の関連も示唆されている。乾癬の爪症状が、関節炎の有無とその重症度、皮疹の重症度などどのような関連をもつかを検討した。

対象・方法：2013年4月から2018年12月に当院皮膚科を受診した爪症状のある乾癬患者を対象とし、後ろ向きにカルテから情報を収集し検討した。初診時の乾癬患者の爪症状の重症度（NAPSIスコア）、皮疹の重症度（PASIスコア）、関節炎の重症度（DAS-28）、白血球数、好中球数、血清MMP-3値、血清CRP値を調べ、統計解析を行った。

結果：48例が対象となり、男性38例、女性10例、平均初発年齢40.4歳であった。病型の内訳は尋常性乾癬29例、乾癬性関節炎14例、膿疱性乾癬5例であった。NAPSIスコア

は PASI スコア、DAS-28、白血球数、好中球数、MMP-3、CRP のいずれとも相関がなかった。また関節炎がある患者は関節炎のない患者と比較し点状陥凹、爪甲剥離、爪下過角化、油滴状の変化が多かったが有意差はなかった。また NAPS I スコアの各項目と関節炎の有無の関連を検討したところ、感度が高いのは点状陥凹の 72%、特異度が高いのは爪甲白斑 70%、爪甲半月の紅斑 80%、裂片状出血 70%、爪下過角化 83% であった。

結論：点状陥凹は関節炎の除外診断、爪甲白斑、爪甲半月の紅斑、裂片状出血、爪下過角化は関節炎の確定診断に有用かもしれないが、症例数を増やしての検討が必要である。

(580 字 / 600 字 以 内)

はじめに

乾癬とは浸潤を伴い鱗屑を付す紅斑が全身に出現し、時に融合して局面を呈する皮膚慢性炎症性疾患であり、患者のQOLを著しく障害することが知られている¹⁾。また、乾癬は関節炎を合併することもあり、皮膚だけの病気ではなく全身性炎症性疾患として近年認識されている²⁾。皮疹が重症なほど爪症状を有することが多く、爪症状と関節炎の関連も示唆されている^{3, 4, 5)}が、乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis、以下PsAと略記) の患者に限らず、乾癬患者において爪症状を詳しく調べたものはこれまで報告されていない。

爪症状の評価には爪乾癬重症度指数 (nail psoriasis severity index [以下NAPSIと略記] スコア) が良く使用される。NAPSIスコアとは評価する爪を4等分に分割し、各領域において点状陥凹、爪甲白斑、爪甲半月の紅斑、爪崩壊、爪甲剥離、裂片状出血、爪下過

角化、油滴状の変化の8項目のいずれかがあれば1点、なければ0点とし、1指において合計32点、両手で合計320点を最高点として評価する方法である。

爪症状が起こる機序を示す。点状陥凹、爪甲白斑、爪甲半月の紅斑、爪崩壊は爪母の炎症による変化である。爪甲半月の紅斑は爪母に炎症が起こり、それによる血管拡張などを見ていと考えられる。点状陥凹は爪母の近位部に不全角化細胞の塊が形成され、それが爪甲が伸びるとともに爪甲表面から剥脱することで陥凹が形成される。爪甲白斑は爪母の中位から遠位部に乾癬の炎症が生じると、不全角化細胞の塊が爪甲内に閉じ込められた状態で爪甲が伸び、その部分が白色調を呈する。これらの現象が広く連続して生じた場合に、もろく崩れやすい爪甲が形成され、爪崩壊と呼ばれる状態になる。

爪甲剥離、裂片状出血、爪下過角化、油滴状の変化は爪床の炎症による変化である。爪

床の遠位部から爪上皮に不全角化が生じると、その部分の爪甲は爪床から剥がれた状態になる。爪床から爪上皮の過角化が顕著になると、爪下過角化と呼ばれる状態になる。裂片状出血は爪床の真皮乳頭内の出血を見ている。油滴状の変化は沈着した糖蛋白質に由来する色調と考えられている⁶⁾。

NAPSIスコアの項目にないが、乾癬で注目すべき爪症状で横溝と呼ばれるものがある。短期間で強い炎症が爪母に加わることにより、点状陥凹が連続して横溝のようにみえる所見である。Beau linesとして報告され、健常人にも見られる⁷⁾。爪乾癬患者の10～30%にこの症状を認め、疾患活動性にも関連すると報告されている^{7,8)}。PsA患者での報告は少なく、NAPSIスコアの項目にないため見過ごされている可能性がある。

本研究では、乾癬患者の爪症状を評価して重症度を判定し、爪症状が、関節炎の有無とその重症度、皮疹の重症度などとどのような

関連をもつかを検討した。

方法

1) 対象

2013年4月から2018年12月までに帝京大学医学部附属病院皮膚科を受診した爪症状のある乾癬患者を対象とした。

2) 調査項目

後ろ向きにカルテから情報を収集した。診断名、乾癬性関節炎の有無、手の遠位指節間関節 (distal interphalangeal joint、以下DIP関節) 炎の有無、初診時の乾癬患者の爪症状の重症度 (NAPSIスコア)、皮疹の重症度 (psoriasis area and severity index [以下PASIと略記]スコア)、関節炎の重症度 (disease activity score in 28 joints [以下DAS-28と略記])、白血球数、好中球数、血清matrix metalloproteinase-3 (以下MMP-3と略記) 値、血清CRP値について検討した。乾癬性関節炎 (またはDIP関節炎) は、関節

部（DIP関節部）に腫脹、疼痛のいずれかまたは両方を有する患者に、X線検査・MRI検査を施行し診断した。

3) 統計学的解析

病型ごとのNAPSIスコアの比較にはKruskal-Wallis test、Dunn's multiple comparison testを用いた。

各項目の相関関係の検討においてはSpearmanの相関係数を用いた。

関節炎あり患者群と関節炎なし患者群の各爪症状の出現割合においては、2群間の比較はFisher's exact probability testを用いた。 $p < 0.05$ を有意差ありとした（両側）。

連続変数は平均±標準偏差、カテゴリカル変数は値（頻度%）と表記した。

統計解析にはGraphPad Prism 8.4.3（GraphPad Software, San Diego, CA）を用いた。

結果

48例が対象となり、男性38例、女性10例、平均初発年齢40.4歳±19.2歳であった。病型の内訳は尋常性乾癬（psoriasis vulgaris、以下PsVと略記）患者29例と、PsA患者14例と、膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis、以下GPPと略記）患者5例であった。平均PASIスコアは13.2±8.9であった。

爪症状がある指の集計に関しては、右母指34例（70.8%）、右示指32例（66.7%）、右中指31例（64.6%）、右環指39例（81.3%）、右小指33例（68.8%）、左母指37例（77.1%）、左示指34例（70.8%）、左中指36例（75.0%）、左環指40例（83.3%）、左小指29例（60.4%）と両手ともに環指が多かった。（図1）

次に爪乾癬患者の乾癬性関節炎の有無を集計した。48例中、関節炎あり（PsA、GPPを含む）が18例（37.5%）、そのうちDIP関節炎を含むのは7例（38.9%、全体の14.6%）であった。

病型ごとのNAPSIスコアは、PsVは34.2±26.7、PsAは23.8±23.8、GPPは33.6±24.1

であった。有意差はなかった。3群間において Kruskal-Wallis test を行ったところ $p=0.782$ と有意差はみられなかった。Dunn's multiple comparisons test にて PsV vs. PsA, PsV vs. GPP, PsA vs. GPP のいずれも $p>0.999$ であった。

NAPSI スコアと各種項目において、相関があるか検討した。NAPSI スコアと PASI スコア、DAS-28、白血球数、好中球数、MMP-3、CRP のいずれとも相関がなかった。(図 2)

同様の項目を、関節炎の有無で分けて相関を調べた。DAS-28 は関節炎の評価ツールであり、関節炎を有する患者のみしか評価していないため、除外した。NAPSI スコアと PASI スコア、白血球数、好中球数、MMP-3 との間には、関節炎の有無にかかわらず相関がなかった。NAPSI スコアと CRP との間には関節炎がある患者で負の相関あり ($r=-0.534$ 、 $p=0.033$)、関節炎のない患者では相関がなかった。(図 3) 関節炎の有無による相互作用を

Two-way ANOVA で検定したところ $p=0.180$ であり、相互作用の可能性が示唆された。しかし、関節炎のある患者における NAPS I スコアと CRP の相関の臨床的意義を考えたとき、関節炎のある患者において爪症状が重症なほど CRP が低値となる解釈が困難であり、さらには関節炎のある群における CRP の値も 1 例を除き 0.5 以下と低値であり炎症としてどこまで有意ととらえていいのか困難である。今回、統計学的検討を試みたものの、臨床的意義のある結果を得ることはできなかった。

次に NAPS I スコアの各項目及び横溝を、関節炎の有無でわけ、有病率を調べた。関節炎がある患者の中で点状陥凹がある割合は 72.2% と高いが、関節炎がない患者での割合も 68% と高く、有意差がなかった。爪甲白斑、爪甲半月の紅斑、爪崩壊では関節炎がない患者で割合が高くなったが有意差はなかった。爪甲剥離、裂片状出血、爪下過角化、油滴状の変化は両群でほぼ差はなく、横溝は関節炎

がない患者での割合が高いが、有意差は認められなかった。(図 4)

次に NAPSI スコアの各項目及び横溝を、DIP 関節炎の有無でわけ、有病率を調べた。点状陥凹は両群で有病率が高く、爪甲白斑、爪甲半月の紅斑、爪崩壊では DIP 関節炎がない患者で割合が高くなったが有意差はなかった。爪甲剥離、油滴状の変化は DIP 関節炎がある患者で割合が高くなったが、有意差はなかった。裂片状出血、爪下過角化、横溝ではほぼ差がなかった。(図 5)

さらに NAPSI スコアの各項目、横溝について、関節炎に関する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を算出した。点状陥凹の感度、爪甲白斑、爪甲半月の紅斑、裂片状出血、爪下過角化の特異度が比較的高いという結果であった。(表 1)

考察

NAPSI スコアは皮疹の重症度や炎症とは相

関がなかった。NAPSIスコアの性質上、4領域に少しずつ所見がある場合と、全範囲にびまん性に所見がある場合、明らかに後者が重症に見えるが、スコアは同様に4点となってしまい、差が出ない。また爪が伸びるのには時間がかかるように、爪母・爪床の炎症が爪症状として出現するまで時間がかかることから、現在の皮疹の状態と解離するのではないかと考えた。

関節炎を有する患者（PsA、GPP含む）18例によく見られる爪症状は①点状陥凹、②油滴状の変化、③爪甲剥離だった。関節炎のない患者（PsV、GPP含む）30例によく見られる爪症状は①爪崩壊、②点状陥凹、③油滴状の変化だった。（表2）

関節炎あり患者は関節炎なし患者と比較し、点状陥凹、爪甲剥離、爪下過角化、油滴状の変化が多いが有意差は無かった。横溝は関節炎なし患者で多い傾向があった。過去には、PsA患者はPsV患者と比較し爪崩壊、爪甲

剥離、裂片状出血、横溝が有意に多いという報告がある⁹⁾。本研究との違いについて、本研究では対象の患者数が少ないこと、GPPが含まれることが挙げられる。また皮疹は関節症状より先行することが多く、我々がPsVと診断している中に今後PsAに移行する症例が存在している可能性が考えられる。

DIP関節炎あり患者7例によく見られる爪症状は①爪甲剥離、油滴状の変化、②点状陥凹だった。DIP関節炎なし患者41例によく見られる爪症状は①点状陥凹、②爪崩壊、③油滴状の変化だった。(表3)

DIP関節炎あり患者はDIP関節炎なし患者と比較し爪甲剥離、油滴状の変化が多いが有意差はなかった。爪崩壊はDIP関節炎なし患者で多い傾向があった。過去には、DIP関節炎と爪甲剥離が関連したとの報告¹⁰⁾や、DIP関節炎と横溝が関連したという報告⁹⁾がある。DIP関節炎があるからといって、爪母の炎症による症状が多いわけではないことがわか

った。症例数が少ないため、今後も症例の蓄積が必要であると考える。

NAPSI スコアの各項目と関節炎の有無の関連では、感度が高いのは点状陥凹の 72.2%、特異度が高いのは爪甲白斑 70.0%、爪甲半月の紅斑 80.0%、裂片状出血 70.0%、爪下過角化 83.3%であった。点状陥凹がなければ PsA である可能性が低い（除外診断）、爪甲白斑、爪甲半月の紅斑、裂片状出血、爪下過角化があれば PsA である可能性が高い（確定診断）と言えるかもしれないが、症例数を増やしての検討が必要である。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました帝京大学医学部皮膚科学講座の多田弥生教授に心より謝意を表します。また、直接ご指導頂きました帝京大学医学部皮膚科学教室の鎌田昌洋准教授に深謝致します。データの収集などに関する御協力を頂きました、帝京大学医学部皮膚科学講座講座員の先生方

に心からの御礼を申し上げます。

参考文献

- 1) Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-503.
- 2) Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, *et al.* Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2015; 42: 1439-42.
- 3) Wilson FC, Icen M, Crowson CS, *et al.* Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(2): 233-9.
- 4) Acosta Felquer ML, LoGiudice L, Galimberti ML, *et al.* Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021; [annrheumdis: 2021-220865](#). Online ahead of print. (2021/10/6 accessed)
- 5) Gisondi P, Bellinato F, Targher G, *et al.* Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2021; [2021-219961](#). Online ahead of print. (2021/10/6 accessed)
- 6) 齋藤昌孝. 治療に難渋する病態への対応. *皮膚科の臨床* 2018; 60(10): 1517-1023.
- 7) Klaassen KM, Peter CM, Maarten T, *et al.* Scoring Nail Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(6): 1061-1066.
- 8) Baran RL. A Nail Psoriasis Severity Index. *Br J Dermatol* 2004; 150(3): 568-569.
- 9) Yukari Zenke, Yuri Ohara, Daiki Kobayashi, *et al.* Nail Findings in Patients With Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study With Special Reference to Transverse Grooves. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(5): 863-7.
- 10) M Rouzaud, M Sevrain, AP Villani, *et al.* Is There a Psoriasis Skin Phenotype Associated With Psoriatic Arthritis? Systematic Literature Review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(5): 17-26.

表 1: NAPSI スコアの各項目と横溝の関節炎に関する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を示す。NAPSI: nail psoriasis severity index

表 2: NAPSI の各項目と横溝の有病率を、関節炎の有無で分け示す。

表 3: NAPSI の各項目と横溝の有病率を、DIP 関節炎の有無で分け示す。

図 1 : 爪症状がある指の集計を示す。両手ともに環指がやや多い。

図 2 : NAPSI スコアと各種項目 (PASI、DAS-28、白血球数、好中球数、MMP-3、CRP) における相関関係を示す。NAPSI: nail psoriasis severity index

図 3 : 関節炎の有無で分け、NAPSI スコアと各種項目 (PASI、白血球数、好中球数、MMP-3、CRP) における相関関係を示す。

図 4 : NAPSI の各項目と横溝の有病率を、関節炎の有無で分け示す。

図 5 : NAPSI の各項目と横溝の有病率を、DIP 関節炎の有無で分け示す。

Investigation on association of nail manifestation with arthritis in patients with psoriasis

Background: In psoriasis, the more severe the skin eruption is, the more frequent nail symptoms are, and the relationship between nail symptoms and arthritis has been suggested. However, no detailed investigation has been reported to date. We investigated the relationship between psoriasis nail signs and the severity of arthritis or the severity of skin eruptions.

Methods: We analyzed psoriasis patients with nail symptoms who visited Teikyo University Hospital from April 2013 to December 2018. We examined the severity of nail symptoms (NAPSI score), severity of skin manifestation (PASI score), severity of arthritis (DAS-28), white blood cell count, neutrophil count, serum MMP-3 level, and serum CRP level retrospectively.

Results: The study included 29 cases of psoriasis vulgaris (PsV), 14 cases of psoriatic arthritis (PsA), and five cases of generalized pustular psoriasis (GPP). There was no correlation of the NAPSI score with PASI score, DAS-28, white blood cell count, neutrophil count, serum MMP-3 level, nor serum CRP level. Our study revealed that PsA patients tended to have pitting, onycholysis, subungual hyperkeratosis, and oil-drop discoloration more frequently than PsV patients, although it was not significant. Pitting (72%) showed highest sensitivity, while leukonychia (70%), red spotted lunula (80%), splinter hemorrhages (70%), and subungual hyperkeratosis (83%) exhibited high specificity.

Conclusion: Our study indicates that pitting may be useful for exclusion diagnosis and leukonychia, red spotted lunula, splinter hemorrhages, and subungual hyperkeratosis for definitive diagnosis. However, a larger number of cases need to be analyzed in order to elucidate clinical significance of nail symptoms in patients with psoriasis.

(257 語/300 語程度)

表1

	感度(%)	特異度(%)	陽性的中率(%)	陰性的中率(%)
点状陥凹	72.2	33.3	39.4	66.7
爪甲白斑	27.8	70.0	35.7	61.8
爪甲半月の紅斑	5.6	80.0	14.2	58.5
爪崩壊	50.0	30.0	30.0	50.0
爪甲剥離	61.1	43.3	39.3	65.0
裂片状出血	27.8	70.0	35.7	61.8
爪下過角化	22.2	83.3	44.4	64.1
油滴状の変化	66.7	36.7	38.7	64.7
横溝	11.1	63.3	15.4	54.3

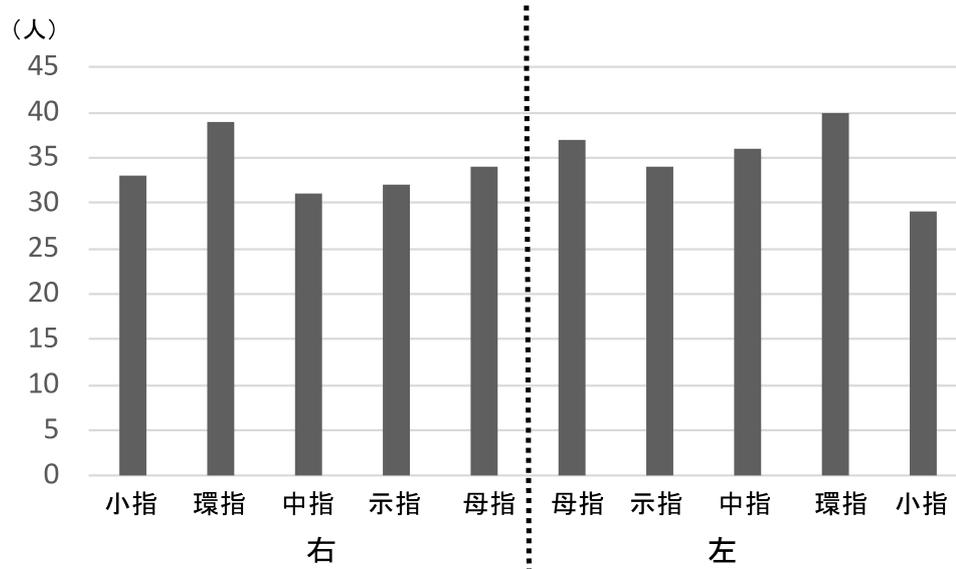
表2

	関節炎あり(n=18) (PsA、GPP含む)	関節炎なし(n=30) (PsV、GPP含む)	P
点状陥凹	13(72.2%)	20(66.7%)	0.757
爪甲白斑	5(27.8%)	9(30.0%)	> 0.999
爪甲半月の紅斑	1(5.6%)	6(20.0%)	0.231
爪崩壊	9(50.0%)	21(70.0%)	0.222
爪甲剥離	11(61.1%)	17(56.7%)	> 0.999
裂片状出血	5(27.8%)	9(30.0%)	> 0.999
爪下過角化	4(22.2%)	5(16.7%)	0.711
油滴状の変化	12(66.7%)	19(63.3%)	> 0.999
横溝	2(11.1%)	11(36.7%)	0.092

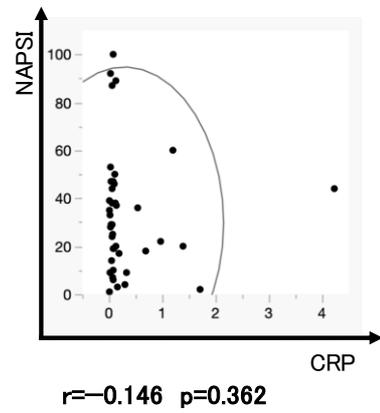
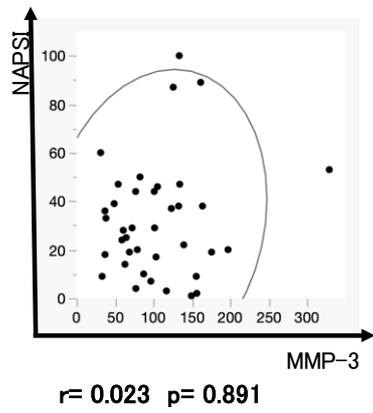
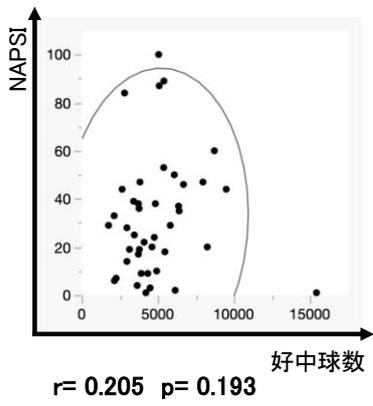
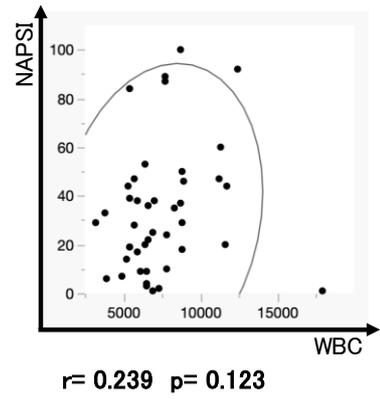
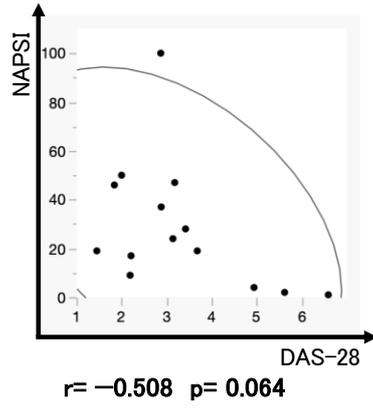
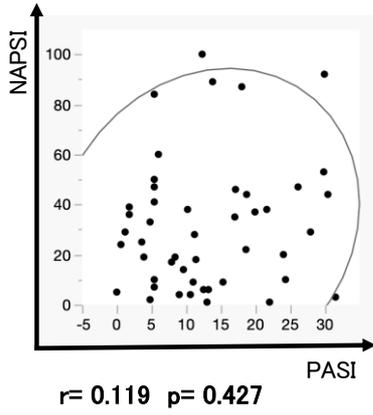
表3

	DIP関節炎あり (n=7)	DIP関節炎なし (n=41)	P
点状陥凹	5(71.4%)	29(70.7%)	> 0.999
爪甲白斑	1(14.3%)	13(31.7%)	0.227
爪甲半月の紅斑	0(0%)	7(17.1%)	0.573
爪崩壊	2(28.6%)	27(65.6%)	0.097
爪甲剥離	6(85.7%)	22(53.7%)	0.214
裂片状出血	2(28.6%)	13(31.7%)	> 0.999
爪下過角化	1(14.3%)	8(19.5%)	> 0.999
油滴状の変化	6(85.7%)	24(58.5%)	0.231
横溝	0(0%)	11(26.8%)	0.179

図1



☒2



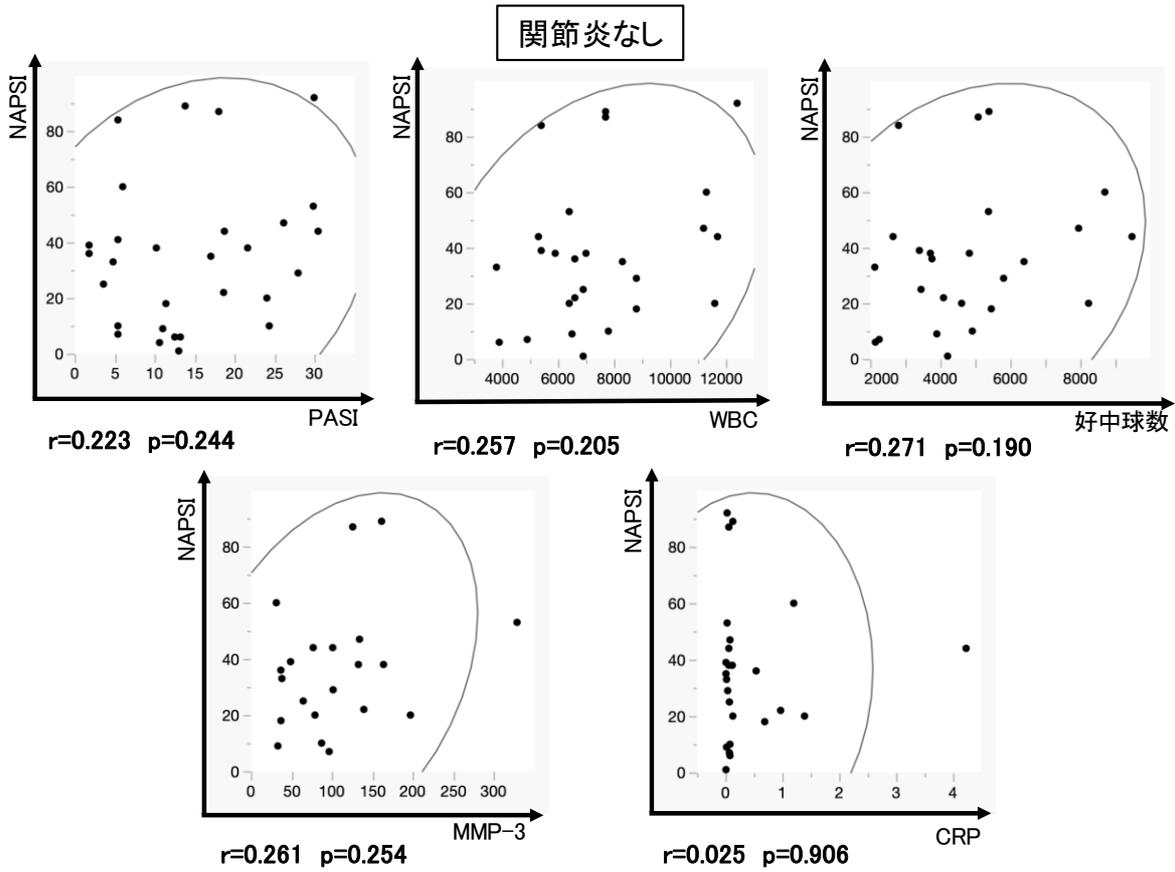
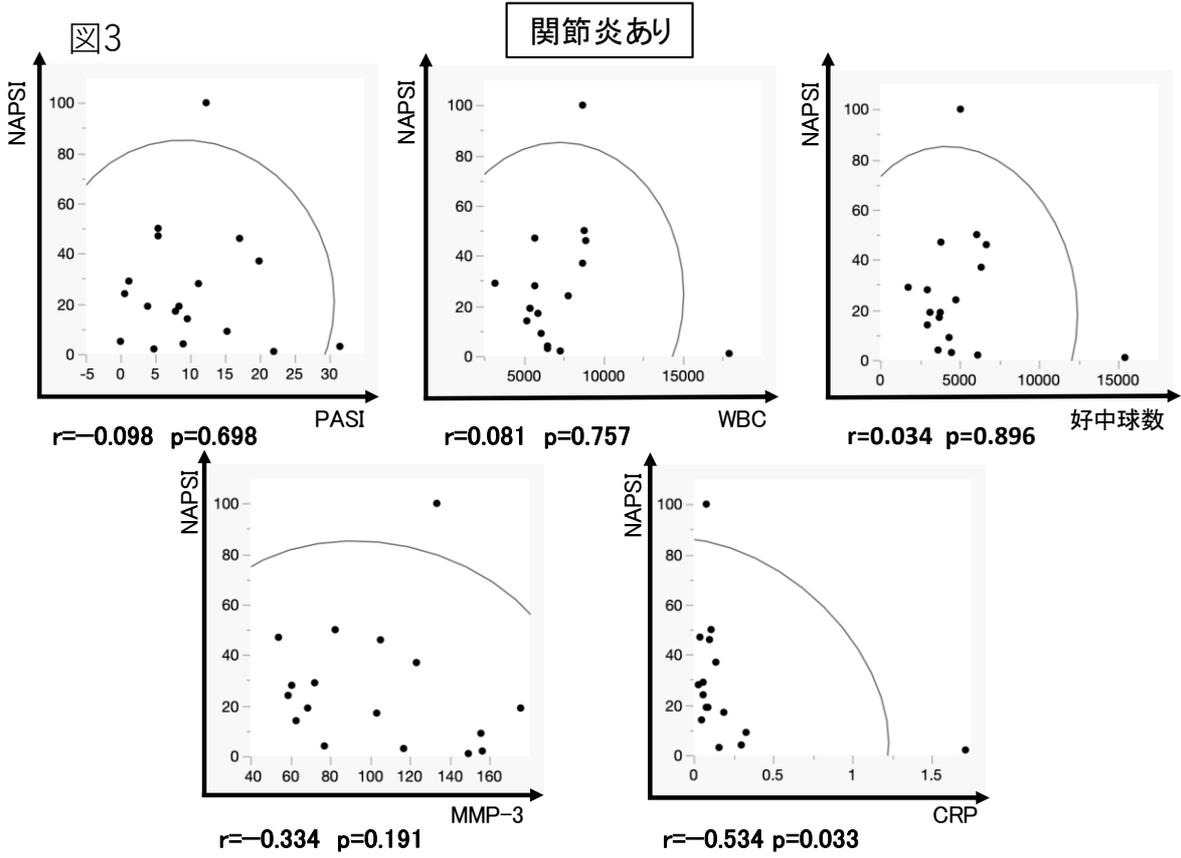


図4

