

●症 例

手掌・足蹠の皮疹を契機に胸腺腫が判明したBazex症候群の1例

川井 隆広 林 康之 恒石 鉄兵
橋本 教正 岩坪 重彰 西村 尚志

要旨：症例は62歳男性。20XX-1年12月頃より乾性咳嗽を認めた。20XX年2月頃に手掌・足蹠に皮疹を認め当院皮膚科を受診した。急性発症の乾癬様皮疹から悪性腫瘍のデルマドロームの一つであるBazex症候群が疑われた。また、胸部造影CTで胸腺腫瘍が疑われた。胸腔鏡下縦隔腫瘍生検術を施行し、胸腺腫WHO分類type B2, 正岡病期分類IVa期と診断された。化学放射線治療を施行し、乾癬様皮疹は著明に改善した。その後、皮疹の再燃や胸腺腫の増悪は認めなかったが細菌性肺炎を発症した。広域抗生剤で治療を行ったが改善せず、死亡した。

キーワード：胸腺腫, Bazex症候群, 手掌・足蹠皮疹

Thymoma, Bazex syndrome, Palm and footpad eruption

緒 言

Bazex症候群は悪性腫瘍に伴い手掌・足蹠の角化性紅斑や頭頸部・四肢などに乾癬様紅斑を示す症候群として報告された¹⁾。半数以上は悪性腫瘍の診断に先立ち、四肢末端に初発する乾癬様皮疹が出現すると言われている²⁾。今回、我々は手掌・足蹠の皮疹を契機に胸腺腫が判明したBazex症候群を経験したので文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

患者：62歳，男性。

主訴：乾性咳嗽，手掌・足蹠の皮疹，左肩の疼痛。

家族歴：父 食道癌，母 肺癌，妹 肺癌。

既往歴：なし。

生活歴：喫煙歴；20本/日（42年程度），飲酒歴；350mL缶ビール5本/日，職業；左官職，粉塵曝露歴；なし，結核罹患歴；なし。

現病歴：20XX-1年12月頃より乾性咳嗽が出るようになり，徐々に増悪した。20XX年2月頃に左肩の疼痛と手掌・足蹠に皮疹を認め，同年3月に当院皮膚科を受診した。両側手掌・足蹠に乾癬様皮疹（図1A）を認めてお

り，急性発症の経過からBazex症候群が疑われ，悪性腫瘍の検索のため当科を紹介された。胸部造影CTで前縦隔左側に腫瘤，左胸膜肥厚を認め（図1B），胸腺腫瘍が疑われた。胸腔鏡下縦隔腫瘍生検術を施行し，胸膜播種をきたしていた（図2A）。生検標本からWHO分類の胸腺腫type B2と診断された（図2B）。Positron emission tomography（PET），胸腹部造影CTから胸膜播種以外に遠隔転移を認めておらず，正岡病期分類ではIVa期に分類された。腫瘍は上行大動脈や肺動脈と密に接しており，完全切除困難と考えられ，化学療法と放射線治療を行う方針とし，治療目的に同年5月に当科入院となった。

入院時現症：身長171cm，体重59.9kg，体温36.8℃，血圧136/88mmHg，脈拍76回/分，呼吸数18回/分，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）97%（室内気）。眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし，頸部リンパ節腫脹圧痛なし。心音整，雑音なし。肺音清，ラ音なし。腹部平坦・軟，腸管蠕動音正常，圧痛なし。四肢；両側手掌・足蹠に乾癬様皮疹あり（図1A）。神経学的所見；左手掌と左肩感覚障害あり，筋力低下なし。

入院時血液検査所見（表1）：CYFRA，SCCの軽度上昇あり。抗アセチルコリン受容体抗体は陰性であった。

入院時（治療開始前）胸部造影CT（図1B）：前縦隔左側に石灰化を伴う約6.5cmの腫瘤を認め（白矢印），上行大動脈，肺動脈，左前胸壁に接していた。腫瘤内部には不均一な造影効果を認めた。左胸膜にびまん性に不整な肥厚を認め（赤矢印），また左胸水貯留を認めた。リンパ節腫大は認めなかった。

臨床経過：化学療法としてドキシソルビシン（doxorubicin，

連絡先：川井 隆広

〒615-8256 京都府京都市西京区山田平尾町17

京都桂病院呼吸器センター呼吸器内科

(E-mail: kawaitakahiro@katsura.com)

(Received 19 Jun 2018/Accepted 13 Sep 2018)

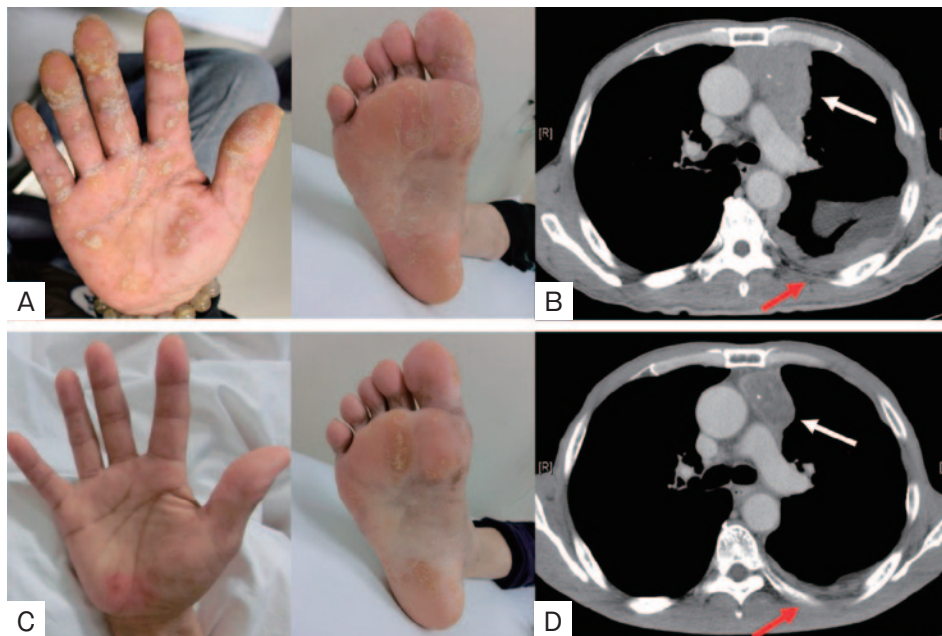


図1 乾癬様皮疹および胸部画像所見. (A) 治療開始前. 手掌と足蹠に乾癬様皮疹を認めた. (B) 治療開始前. 胸部造影CTで前縦隔左側に石灰化を伴う約6.5cmの腫瘤を認め (白矢印), 上行大動脈, 肺動脈, 左前胸壁に接していた. 腫瘤内部には不均一な造影効果を認めた. 左胸膜にびまん性に不整な肥厚を認め (赤矢印), また左胸水貯留を認めた. リンパ節腫大は認めなかった. (C) ADCC 1コース, 放射線治療終了後. 手掌と足蹠に認めた乾癬様皮疹は改善した. (D) ADCC 1コース, 放射線治療終了後. 胸部造影CTで前縦隔左側の腫瘤 (白矢印), 左胸膜肥厚 (赤矢印) は改善を認めた.

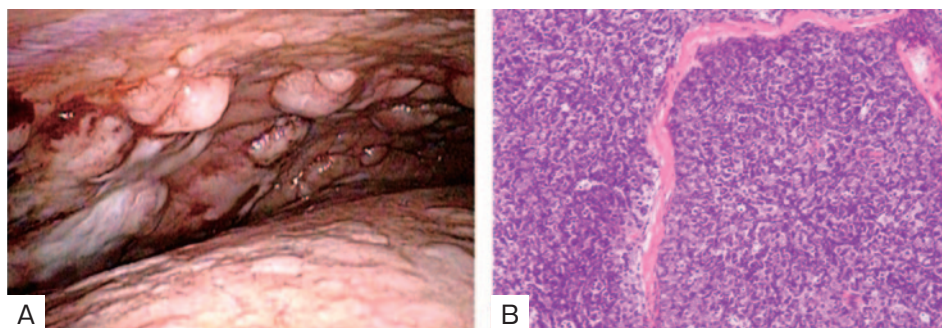


図2 胸腔鏡所見および胸腔鏡下縦隔腫瘍生検所見. (A) 胸腔鏡所見. 壁側胸膜全体に胸膜肥厚を認め, 敷石状の隆起性病変が多発していた. (B) 縦隔腫瘍生検の病理組織所見: Hematoxylin-eosin (HE) 染色 ($\times 200$). 細胞異型は乏しいが, 大型で明瞭な核小体を有する上皮細胞の増殖を認め, 腫瘍内には線維性隔壁を認める. また被膜浸潤を認める. WHO分類で胸腺腫 type B2に分類される.

40mg/m², day 1)+シスプラチン (cisplatin, 50mg/m², day 1)+ビンクリスチン (vincristine, 0.6mg/m², day 3)+シクロホスファミド (cyclophosphamide, 700mg/m², day 4)によるADCC療法³⁾を施行した. また左肩の疼痛, 左手掌の感覚障害を認めていたが, 胸部造影CTで左肺尖部にまで腫瘍があり, 胸壁浸潤による左上腕神経叢麻痺をきたしていると考えられたために, 放射線治療は左肺尖から縦隔にかけて総照射量60Gyを30分割で施行し, オキシコドン (oxycodone) を10mg/日で内服開

始した. 第17病日の血液検査でgrade 4の好中球減少を認めたが, 他に有害事象は認めなかった. 放射線治療は第43病日に終了し, 全身状態も安定しているため同日退院とした. 放射線治療, ADCC療法1コース施行後の胸部造影CTでは胸腺腫, 播種病巣ともに縮小傾向を認めた (図1D). また入院時に認めていた乾性咳嗽, 両側手掌・足蹠の乾癬様皮疹の改善を認め (図1C), 左肩疼痛, 左手掌の感覚障害も消失した. 以後, 外来でADCC療法を4コース施行し, 部分奏効 (partial response: PR) を

表1 入院時血液検査

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,710/ μ L	CRP	0.2mg/dL
Neut	52.8 %	TP	6.6 g/dL
Lym	42.6 %	Alb	3.8 g/dL
Mon	4.6 %	UN	12mg/dL
RBC	413×10^4 / μ L	Cr	0.6mg/dL
Hb	13 g/dL	T-bil	0.6mg/dL
Ht	36.8 %	AST	20 U/L
Plt	19.3×10^4 / μ L	ALT	12 U/L
		LDH	194 U/L
		CPK	137 U/L
		γ -GTP	20 U/L
		ALP	243 U/L
		Na	141 mmol/L
		K	4.1 mmol/L
		Cl	107 mmol/L
		Ca	8.9 mmol/L
		ProGRP	45.6 pg/mL
		CEA	4.2 ng/mL
		CYFRA	8.4 ng/mL
		SCC	4.4 ng/mL
		抗アセチルコリン受容体抗体	≤ 0.2 nmol/L
		ANA	<40 倍

得た。その後、外来で定期的に画像検査を行い、胸腺腫の再増悪や皮疹の再燃は認めなかったが、化学療法開始15ヶ月後に発熱、膿性痰、咳嗽の症状を認め、胸部造影CTで両側下葉に浸潤影を認めた。臨床症状や画像所見から細菌性肺炎と診断し、広域抗生剤治療を行ったが、状態は改善せず、死亡された。

考 察

1965年にBazexらは咽頭の扁平上皮癌を合併した60歳男性の四肢末端、耳介、鼻、頬部に生じた過角化や紅斑などの皮疹が咽頭癌の治療後に軽快した症例を報告した¹⁾。Bazexらはその後同様の症例を集積して1980年にBazex症候群という疾患概念を提唱し、①40歳以上の男性に多い、②咽頭、喉頭、肺、食道に原発する悪性腫瘍あるいは頸部リンパ節への転移性悪性腫瘍に合併することが多い、③鼻部、耳介、四肢末端部などに始まる左右対称性の乾癬様紅斑および手掌・足蹠の過角化性紅斑を呈する、④悪性腫瘍の組織型は扁平上皮癌が多い、⑤外用薬による加療は無効であり、悪性腫瘍を治療することにより皮疹が軽快するという特徴を報告している⁴⁾。自験例でも上記の特徴のように胸腺腫の治療により皮疹が著明に改善した。

また森らは合併する悪性腫瘍の発生部位は欧米では喉頭、肺、食道の順に多く、組織型は扁平上皮癌が圧倒的多数を占めるが、わが国では胃と食道がほぼ同数で、肺、

肝臓と続き、組織型は扁平上皮癌と腺癌がほぼ同割合で認められると報告している⁵⁾。

今回、Bazex症候群の胸腔内腫瘍の報告例を2018年5月時点において検索した限りでは、わが国では自験例も含めて10例^{6)~12)}(表2)が報告されている。胸腔内腫瘍においては、腺癌と扁平上皮癌はほぼ同割合で、小細胞肺癌の症例も存在したが、胸腺腫のBazex症候群の報告例は非常に稀であった。また早期癌においてもBazex症候群を呈しており、進行癌や広範囲に進展した腫瘍だけではなく、早期癌においてもBazex症候群をきたすことが示唆された。

発生機序は腫瘍から放出される物質に対するアレルギー反応、腫瘍抗原とケラチノサイトの交叉反応、腫瘍産生性サイトカインの作用などが考えられている¹¹⁾が、明らかなことはまだわかっていない。また胸腺腫はさまざまな自己免疫疾患を合併することがあり、Bernardらの報告¹³⁾によると、85人の胸腺腫の患者のうち、47人が自己免疫性疾患を合併し、皮膚症状をきたす自己免疫疾患は扁平苔癬2例、全身性エリテマトーデス2例、天疱瘡1例であった。自験例では測定した範囲内では自己抗体の異常は認めてはいないが、胸腺腫による自己免疫疾患により皮疹が発生したかどうかは明らかではなかった。

Bazex症候群の臨床経過は悪性腫瘍の進展度を反映することが知られている。I期では皮疹は手指、足趾、耳介、鼻梁に乾癬様の紅斑を認めるが、原発腫瘍による臨

表2 わが国での胸腔内腫瘍を合併したBazex 症候群

年度	報告者	年齢	性別	悪性腫瘍	病期	治療	皮疹の分布	治療経過
1988	高崎ら*	62歳	男性	小細胞肺癌	Stage IVB	Best supportive care	体幹, 四肢, 頭部	コルチコステロイド軟膏の外用で皮疹は軽快. 初診から約1ヶ月で死亡.
2001	長谷川ら*	74歳	男性	肺腺癌	詳細不明	手術	手掌, 足趾	術後約1ヶ月で皮疹は消失.
2001	磯村ら*	72歳	男性	肺腺癌	詳細不明	手術	体幹, 四肢	術後7ヶ月で皮疹はほぼ完全に消失.
2011	細川ら ⁷⁾	78歳	男性	肺扁平上皮癌	Stage IIIA (cT2N2M0)	化学放射線治療後手術	体幹, 手掌, 足趾, 下肢	化学放射線治療後, 皮疹は軽快. 術後も皮疹の再燃なし.
2012	猿渡ら ⁸⁾	71歳	男性	肺扁平上皮癌	詳細不明	手術	体幹, 手掌, 足趾, 顔面, 耳介	術後約1ヶ月ですべての皮疹は消失.
2015	小林ら ⁹⁾	77歳	男性	小細胞肺癌	Stage IIIA	化学放射線治療	体幹, 四肢	治療開始後, 皮疹は軽快. 以後, 多発脳転移をきたし, 皮疹も再燃した.
2016	Amano M, et al ¹⁰⁾	82歳	男性	肺扁平上皮癌	詳細不明	手術	手掌, 足趾	術後, 皮疹は劇的に改善した.
2016	結城ら ¹¹⁾	61歳	男性	肺腺癌	詳細不明	化学放射線治療	手掌, 足趾	治療開始後, 皮疹は軽快. 以後, 肺癌の再燃をきたし, 皮疹も再燃した.
2018	篠原ら ¹²⁾	77歳	男性	肺扁平上皮癌	Stage II A (pT2bN0M0)	手術	手指, 頸部, 顔面	術後4日目には皮疹は劇的に改善した.
2018	自験例	62歳	男性	胸腺腫	正岡病期分類 IVa期	化学放射線治療	手掌, 足趾	治療開始後, 皮疹は軽快.

*引用文献6に掲載.

床症状は認めない. II期には乾癬様紅斑は手指足趾から手足全体に拡大し, 手掌・足趾の角化は進行し, 足趾の過角化のため歩行困難を訴えることもある. II期においては原発腫瘍による局所的あるいは全身症状が出現してくる. III期では皮疹はさらに拡大し, 四肢全体に及び, 体幹にも乾癬様紅斑が現れる. 自験例では, 手指足趾から手足全体に皮疹が拡大しており, II期に相当すると考えられた.

また胸腺腫に対しての化学療法は臨床病期IV期胸腺腫や手術後に再発し根治手術が困難な例が対象となるが, これまでに胸腺腫を対象とした化学療法のランダム化比較試験はなく, 化学療法を行うことが予後をどれくらい改善できるかは不明であるとされている¹⁴⁾. そのなかで胸腺腫に対してのADOC療法は奏効率92%, 無増悪生存期間12ヶ月, 生存期間中央値15ヶ月であったと報告³⁾されており, 化学療法による症状緩和の効果を期待できると考えられ, 今回胸腺腫に対してADOC療法を施行した. 自験例ではADOC療法を4コース施行し, 乾性咳嗽, 手掌・足趾の角化性皮疹は著明に改善し, 症状緩和を得ることができた.

また胸腺腫に対してADOC療法を4コース施行後, 腫瘍の増大は認めず経過し, 皮疹の再燃も認めなかった. 腫瘍が再発すると, 改善していた皮膚所見が再燃する症例も報告¹⁵⁾されており, 皮膚所見の改善後も, 注意して経過観察する必要があると考えられた.

Bazex 症候群の予後は, 現在のところ報告されてい

ない. 自験例では胸腺腫の再増悪や皮疹の再燃は認めず, 細菌性肺炎で死亡しており, Bazex 症候群は予後に影響していなかったと考えられた.

Bazex 症候群の半数以上は悪性腫瘍の診断に先立ち, 皮膚症状が出現していると報告²⁾されている. 自験例でも手掌・足趾の乾癬様皮疹が胸腺腫の発見につながった. 急性発症の手掌・足趾の角化性皮疹を認めた場合にはBazex 症候群を考慮し, 悪性腫瘍の全身検索をする必要があると考えられた.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) Bazex A, et al. Hyperkeratosis of the extremities-like paraneoplastic syndrome: healing after treatment of a larynx epithelioma. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1965; 72: 182.
- 2) Viteri A, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) preceding the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 711-2.
- 3) Fornasiero A, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. Cancer 1991; 68: 30-3.
- 4) Bazex A, et al. Acrokeratosis paraneoplastica — a new cutaneous marker of malignancy. Br J Dermatol

- 1980; 103: 301-6.
- 5) 森 志朋, 他. 食道癌を伴ったBazex症候群の1例. 臨皮 2013 ; 67 : 461-4.
 - 6) 森 志朋, 他. Bazex症候群. 皮膚診療 2008 ; 30 : 1225-8.
 - 7) 細川洋一郎, 他. Bazex症候群の1例. 皮膚臨床 2011 ; 53 : 1281-6.
 - 8) 猿渡 浩, 他. 肺扁平上皮癌に合併したBazex症候群. 皮膚診療 2012 ; 34 : 281-4.
 - 9) 小林圭介, 他. 肺小細胞癌を合併したBazex症候群. 皮膚診療 2015 ; 37 : 1195-8.
 - 10) Amano M, et al. Bazex syndrome in lung squamous cell carcinoma: high expression of epidermal growth factor receptor in lesional keratinocytes with Th2 immune shift. Case Rep Dermatol 2016; 8: 358-62.
 - 11) 結城大介, 他. 内臓悪性腫瘍に伴った手足の角化性病変の5例. 臨皮 2016 ; 70 : 1020-6.
 - 12) 篠原周一, 他. 肺癌完全切除により角化性紅斑が改善したBazex症候群の1例. 日呼外会誌 2018 ; 32 : 123-8.
 - 13) Bernard C, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. Autoimmun Rev 2016; 15: 82-92.
 - 14) 日本肺癌学会. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版. 2016 : 314.
 - 15) Lawrence N, et al. A palmar dermatosis linked to occult carcinoma of the upper thorax, head and neck: Bazex's syndrome and tripe palm. Laryngoscope 1990; 100: 1323-5.

Abstract

Bazex syndrome with thymoma in a patient with palm and footpad eruptions: a case report

Takahiro Kawai, Yasuyuki Hayashi, Teppei Tsuneishi,
Michinobu Hashimoto, Shigeaki Iwatsubo and Takashi Nishimura
Department of Respiratory Medicine, Kyoto Katsura Hospital

A 62-year-old male presented with palm and footpad eruptions in February 20XX. The patient also reported having had a dry cough since December 20XX-1. Based on the acute eruptions resembling psoriasis, Bazex syndrome – a skin manifestation of internal disorders caused by malignant tumors – was suspected. Chest computed tomography revealed the presence of tumors on the left side of the anterior mediastinum. In addition, pleural thickening was observed; a thymic tumor was therefore suspected. Video-assisted thoracoscopic biopsy of the mediastinal tumor was performed. The patient was diagnosed with type B2 and Stage IVa thymomas according to the World Health Organization and the Masaoka staging system classifications, respectively. Chemoradiation treatment was implemented. Following the treatment, the aforementioned clinical symptoms showed a marked improvement. Although exacerbation of the eruptions or thymomas was not observed, the patient developed bacterial pneumonia. Despite the administration of broad-spectrum antibiotic therapy, the patient's physical state deteriorated and he died. We experienced a case of Bazex syndrome with thymoma, which was identified on the basis of palm and footpad eruptions.