

# 沖縄の風土病である高齢者頭部血管肉腫の病態解析 - 南の島、沖縄から世界に発信可能なウイルス研究への展開を目指して -

琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）

教授 藤田 次郎

## はじめに

沖縄県は日本最南端の県であり、かつ島嶼圏として存在する。この島嶼圏という環境により、様々な感染症の地域性を生み出している。例えば同じ沖縄県内であっても、沖縄本島、および八重山諸島にはヒトT細胞性白血病ウイルス1型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）の感染率が極めて高く、宮古島においては低い。逆にD型肝炎ウイルスは、沖縄本島、および八重山諸島ではその頻度は低いものの、宮古島においては頻度が極めて高い。さらにエイズに伴う悪性腫瘍としては、human herpesvirus 8 (HHV-8) によるKaposi肉腫が有名であるが、これとは別に、同じHHV-8に起因するものの、エイズに関連しない古典型Kaposi肉腫の存在が知られている。この古典型Kaposi肉腫は高齢者の男性の手足に極めて稀に発生する血管肉腫であり、イスラエル、ギリシャ、イタリア、および東ヨーロッパのユダヤ人に多い病気である。この稀有な古典型Kaposi肉腫は、沖縄県、特に宮古島において多発している。

以上の様々な事例で示されるように、感染症学上も特異な背景を有する沖縄県においては、高齢者に風土病とも取れるような、頭部血管肉腫が多く観察されている（症例呈示：図1、図2）。本疾患の好発年齢は70歳台で、やや男性に多い。高齢者の頭部に発生し（図1）、早期から、肺に転移し、血・気胸を合併し（図2）、多くは2年以内に死亡する。



図1 高齢者に認められた頭部血管肉腫

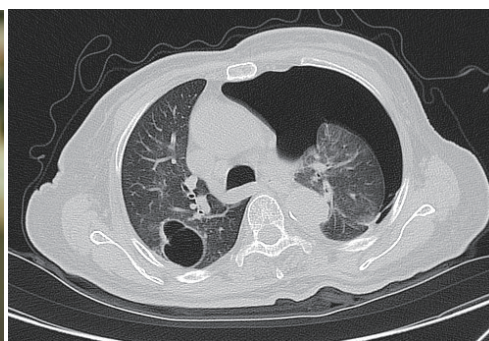


図2 肺転移による血・気胸

## 研究成果

平成22-23年度の研究を通して、我々はすでに48症例を集積し、他県と比較して際立って沖縄県に多いと認識している。症例の特色を以下のTable 1に示す。

表1 集積した症例の臨床学的特色（全48症例）

	No. of Pts.	%
<b>Maximal tumor size (cm)</b>		
0-4.9	22	45.8
5-10	21	43.8
10-	5	10.4
<b>ECOG Performance status</b>		
0	17	35.4
1	11	22.9
2	9	18.8
3	11	22.9
<b>Age (years)</b>		
-70	5	10.4
70-79	24	50.0
80-89	14	29.2
90-	5	10.4
<b>Ulceration in primary tumor</b>		
Yes	17	35.4
No	31	64.6
<b>Nodule in primary tumor</b>		
Yes	32	66.7
No	16	33.3
<b>Tumor site</b>		
Scalp	46	95.8
Face	2	4.2
<b>Gender</b>		
Female	19	39.6
Male	29	60.4
<b>Clinically positive neck lymph nodes</b>		
Absent	45	93.8
Present	3	6.2
<b>Number of tumor</b>		
Single	28	58.3
Multifocal	20	41.7
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Unk = unknown		

さらに我々これらの48症例を対象にその予後因子（表2）を解析した。

表2 集積された48症例の予後因子の解析結果

	No. of Pts.	Univariate analysis	
		OS, 2- year rate (%)	<i>p</i> value
Age (years)			
< 80	29	30.3	0.2473
≥ 80	19	10.5	
Gender			
Female	19	15.8	0.6229
Male	29	26.2	
Maximal tumor size (cm)			
< 5	22	25.6	0.4459
≥ 5	26	19.2	
ECOG Performance status			
0-1	28	38.5	<b>0.0010</b>
2-3	20	10.0	
Ulceration in primary tumor			
Yes	17	11.8	0.0124
No	31	27.0	
Nodule in primary tumor			
Yes	32	26.9	0.1476
No	16	12.5	
Tumor site			
Scalp	46	23.1	0.5066
Face	2	0	
Clinically positive neck lymph nodes			
Absent	45	21.3	0.7741
Present	3	33.3	
Number of tumor			
Single	28	34.6	<b>0.0002</b>
Multifocal	20	0.5	
Chemotherapy use			
Yes	19	36.1	<b>0.0455</b>
No	29	13.8	
Radiotherapy use			
Yes	42	25.3	<b>0.0008</b>
No	6	0	
Immunotherapy use			
Yes	35	25.7	0.1457
No	13	15.4	
Surgery			
Yes	19	40.7	<b>0.0021</b>
No	29	10.4	

OS = overall survival

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CA19-9 = carbohydrate antigen 19-9

予後因子として、患者の performance status、腫瘍の数、および化学療法の実施、放射線療法の実施、および手術の施行が、予後に影響することが示された。免疫療法は予後の改善に寄与していなかった。また本疾患は高齢者に発症し重篤な疾患であるものの、化学療法によりある程度予後を改善できるこ

と（図1）、および外科療法と放射線療法を組み合わせた治療が可能であった例のみが長期生存が可能であること（図2）、を示した。

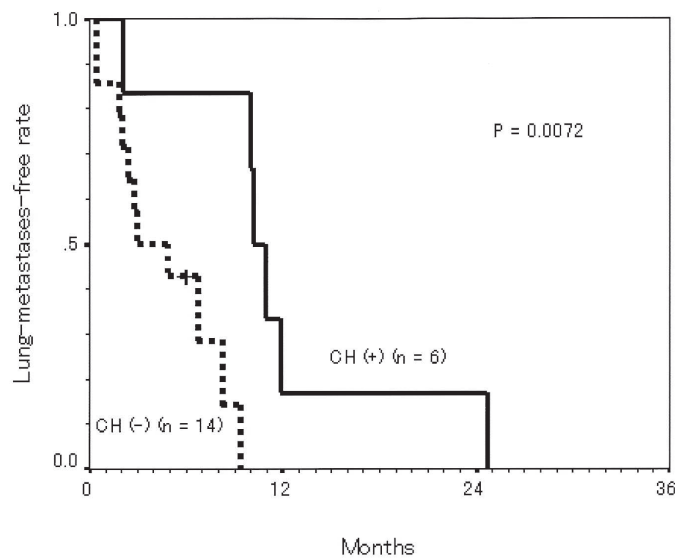


図1 化学療法（CH）を実施しえた症例と実施できなかった症例との予後の比較

化学療法（CH）を実施しえた症例においては、実施できなかった症例に比較して明らかに予後が改善している。しかしながら最終的には全例死亡する重篤な疾患であることも示されている。

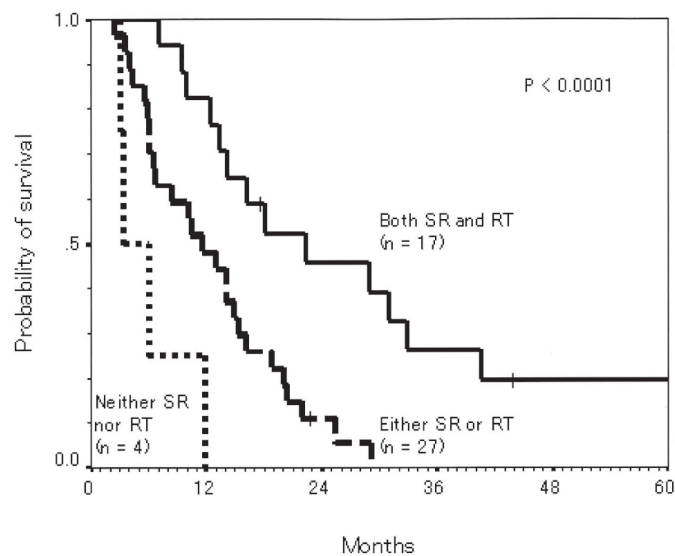


図2 外科療法（SR）、放射線療法（RT）、またはその両者を実施した症例との予後の比較

外科療法（SR）、または放射線療法（RT）を実施しえた症例においては、実施できなかった症例に比較して明らかに予後が改善している。また両者を実施しえた症例において、約20%の症例において、長期生存が得られている。

さらに我々は、これらの症例のうち、胸部 CT が施行されている症例に関して、その画像診断上の特色を明らかにした（表 3）。

表 3 胸部CT所見が解析された症例の画像所見のまとめ

CT finding	Number (%)
cystic lesion	15 (51.7)
nodular shadow	11 (37.9)
mass like lesion	2 (6.9)
grand glass shadow	12 (41.4)
patchy like shadow	4 (13.8)
consolidation	2 (6.9)
pleural effusion	24 (82.8)
pneumothorax	12 (41.4)

同時に集積された病理検体を用いて、組織からのウイルスの検出を試みたものの、現在のところ、HHV-8 を始めとする既存ウイルスは検出されていない。また新たなウイルスの検出に関しては、現在、遺伝子解析を実施中である。

## 考 察

悪性血管肉腫（angiosarcoma）は血管やリンパ管内皮由来の悪性腫瘍であり、全ての軟部組織腫瘍の 2% をしめるといわれている。日本皮膚外科学会アンケート調査 2000 年 -2008 年で 399 例が解析されている。集計解析による平均生存期間は 17.8 ヶ月で、5 年生存率は 9%。最長生存例は手術と化学療法の併用で 23.4 ヶ月であると報告されている。

本邦では、血管肉腫を多数集積している 4 施設からの症例数は、京都府立医大：1988 年～ 2008 年（21 年間）で 20 例、岡山大学：過去 15 年に 18 例、国立がんセンター中央病院：最近 25 年間に 40 症例以上、および北里大学：1987 年～ 2008 年までの 21 年間 55 例の症例、を集積しえたとの報告がある。我々の解析はこれらの解析の症例数と比較しても、沖縄県という比較的人口の少ない島嶼圏としては、多くの症例が集積されたといえる。また単独施設でこのように多数の症例を集積できたことは一定の成果であると考えられた。また沖縄県のような島嶼圏においては、患者さんの移動も少ないことから、厳密な予後調査を実施することが可能であり、貴重な成績が得られたと考える。

本疾患は、極めて予後不良の腫瘍で皮膚、特に頭皮に発症することから、頭皮原発悪性肉腫とも呼ばれ、一般に皮膚科医が治療責任を負うことが多い。また治療法には外科療法、放射線療法、化学療法、免疫療法があり、これらを駆使して治療に当る必要がある。今回の予後調査において、外科療法と放射線療法の両者が実施しえた症例のみに長期生存例が得られることが明らかになった。

本疾患の病態として、我々はウイルス感染が関与するとの仮説を立てている。例えば HHV-8 が Kaposi 肉腫を形成すること、また 2008 年に 7 番目のヒト腫瘍ウイルスとして発見された Merkel

cell polyomavirus (MCPyV) が皮膚がんを惹起することなどから、本疾患も新たなウイルス (+ 紫外線の影響) によるものである可能性が高いと考えている。本疾患は、主として頭部に発生することから、検体が容易に得られるという利点があり、本疾患の病態に迫るための解析手法としては、正常組織と、肉腫部分との対比 (電子顕微鏡を用いた形態学的な精査、Differential display 法、ゲノム解析など) を実施中である。

## 要 約

今回の沖縄県における疫学調査により、短期間に、高齢者頭部血管肉腫の症例を多数、集積することが可能であった。この症例数は過去の報告と比較しても多く、沖縄県において、この疾患が集積している可能性が示唆された。今後、本疾患の病態生理に関する解析を加える予定である。

## 文 献

### 1) 呼吸困難を主訴に来院した 85 歳女性

臨床の勘と画像診断力を鍛える コレクション呼吸器疾患 第 13 回

藤田次郎、宮城征四郎

JIM 20: 710-716, 2010 (医学書院)

### 2) Ogawa K, Uezato H, Yamamoto Y, Iraha S, Yagi N, Asato Y, Yogi A, Haranaga S, Fujita J, Murayama S. Treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: a retrospective analysis of 48 patients (submitted for publication) .