

# 沖縄県・琉球諸島に多い、稀な皮膚病

琉球大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授 高橋 健造

## 【要旨】

沖縄・琉球諸島では、東南アジアに近い地理や人類学的な特徴、アメリカナイズされた食生活と車社会を背景として、他府県では稀な特徴的で独自の皮膚疾患が多くみられます。

血管肉腫、薬剤抵抗性アタマジラミ症は県全域に発症し、家族性の背部弾性線維腫は世界的に見てもフィンランドの寒村とともに粟国諸島に集中します。宮古島ではカポジ肉腫が頻発します。人類学的にも興味深いことに、本邦では沖縄県外では北海道に多くカポジ肉腫は確認されます。カポジ肉腫と同様に血管内皮細胞の悪性腫瘍である、高齢者の頭部に発症する血管肉腫は県外や国外の数倍の頻度で発症し、治療法の確立が急務となっています。また、スミスリンが効かないアタマジラミ症の蔓延は沖縄県の学童の公衆衛生上の課題となっております。

日本の中で群を抜いて高い肥満度と関与する皮膚病である尋常性乾癬や乾癬性関節炎、化膿性汗腺炎の患者も多く、重症度も高い印象があります。

## 【1. カポジ肉腫】

沖縄県、中でも宮古諸島の高齢男性に古典型カポジ肉腫が好発します。足底や足趾に生じ歩行時の疼痛などで高齢者のQOLを大きく阻害します。カポジ肉腫はヒトヘルペス8型ウイルス(HHV-8)によって生じる血管系腫瘍であり、沖縄に多いのは古典型カポジ肉腫でAIDS随伴型のカポジ肉腫ではありません。世界的には、非AIDS関連カポジ肉腫はシシリー島、サルディニア島など地中海沿岸や、ペルー、イスラエルのアシュケナジー系ユダヤ人、さらに中国西部の新疆ウイグル自治区に好発します。

そこで、沖縄県および宮古諸島と県外本邦におけるカポジ肉腫の実際の発症数と発症率、さらに沖縄での高発症の原因を大学院生が探求いたしました。

過去30年ほどで人口約130万人の沖縄県に60例の非エイズ型カポジ肉腫症例が確認され、うち30人は宮古諸島の出身者でありました。

隣接する八重山諸島出身者では4名の発症のみです。一方、同じ期間内に日本本土からは79例のみが報告されていきました。50歳以上の人口比率を考慮した上での古典型カポジ肉腫の発症率は、宮古島高齢男性は県外の日本人男性の約1,000倍、女性でも約450倍の高率となります。ここ最近では沖縄県全体で約2.5倍、宮古諸島では約7倍と発症数が近年さらに増加していることもわかりました。日本全体では発症報告数に増加傾向はありません。宮古諸島は男女とも、世界でもサルディニアやシシリー島に匹敵する高発症地域である事がわかりました。

次にカポジ肉腫の発症に必須であるHHV8の感染率を、宮古島で調査いたしました。世界的にHHV8の感染率には大きな地域差が知られています。宮古島での既感染率は男女差なく約15.4%で、東京や那覇市の1.4%に比較し、約11倍高いウイルス感染率が確認されました。しかし、この感染率だけで、1,000倍ほ



どの高発症率を説明しきれないわけではありませ  
ん。HHV8 キャリアからの発症率は、宮古諸島  
や沖縄諸島は大きな違いがなく、宮古諸島とそ  
の他の沖縄諸島のカポジ肉腫の発症率の違い  
は、HHV8 の感染率のみで説明が付くようで  
すが、沖縄県と県外の発症率の違いや、男性が女  
性よりも数倍発症しやすい傾向は説明しきれま  
せん。

次に、宮古島に流布する HHV8 ウイルスの  
特徴を知るために、宮古島や沖縄本島出身のカ  
ポジ肉腫患者の腫瘍組織より、HHV8 ウイルス  
ゲノムの全長 138kbp を幾つかの断片に分けて  
PCR 増幅し、次世代シーケンサーを使用し  
遺伝子配列の比較をしました。この全塩基配列  
をもとにしたゲノム系統樹を作成しますと、東  
京や宮古島に流布する HHV8 ゲノムは、欧米  
やアフリカ由来の HHV8 とは異なるクラスター  
を形成していました。さらに、宮古・沖縄地方  
に流布する HHV8 は互いに共通しており、世  
界的にも新規の 8 つの変異を有していました。  
これら 8 つの変異アミノ酸を含め、HHV8 ウイ  
ルスの発癌性に関しては、これから解析が必要  
な課題です。

稀ではありますがカポジ肉腫の中には、家  
族性カポジ肉腫や小児発症カポジ肉腫として  
遺伝性の発症型が知られており、原因遺伝子と  
して、OX40、TNFRSF4、STIM1、STAT4、  
INFG1、CD40L、WAS などの主に免疫に関  
する遺伝子群が同定されています。

沖縄県のカポジ肉腫患者のフルエクソーム解  
析において、これら既知の原因遺伝子に病因と  
なる遺伝子変異は確認できませんでした。しか  
し、現時点では同定できていませんが、沖縄の  
島民ゲノムに、カポジ肉腫に罹患しやすい遺  
伝的背景が存在すると考えています。その理由  
として、本邦でのカポジ肉腫患者の報告例の沖  
縄県以外での地域的偏りがあげられます。先  
の本邦で沖縄県外より報告された 79 症例の  
非エイズ型カポジ肉腫の中、23 症例が北海  
道からの報告でありました。琉球民族と北  
海道のアイン民族は、古くは縄文人と言わ  
れる古来日本人の系譜に近く、これら縄文  
人系譜に何らかのカポ

ジ肉腫への疾患感受性背景が存在するのでは  
ないかと、今も解析を継続しております。

現時点で考える宮古諸島でのカポジ肉腫の  
高発症には、①原因ウイルスである HHV8 の  
感染率の高さ、②沖縄県に流布する HHV8  
ウイルスの独自進化、③琉球民族ゲノムに存  
在するかも知れない疾患感受性遺伝子、この  
3 点が関与するかと考えています<sup>1)</sup>。



図 1：高齢男性の下腿のカポジ肉腫

## 【2. 血管肉腫】

頭部血管肉腫は、カポジ肉腫と同様に血管  
内皮細胞を発生母地とする悪性腫瘍であり、  
やはり沖縄県全域に好発します。沖縄県の高  
齢者では、県外や国外の約 4～8 倍の頻度  
で、発生していると計算されます。そして血  
管肉腫もその発症率は沖縄県では近年、特  
に 2005 年以降に上昇しております。カポ  
ジ肉腫がゆっくりと下肢に拡大する点とは  
異なり、頭部血管肉腫は高齢者の頭部や顔  
面に好発し、極めて進行が早く、組織を破  
壊し、醜形を呈する予後の悪い悪性腫瘍で  
あります。皮膚科医の印象としては人の固  
形がんの中でも最も予後の悪い悪性腫瘍の  
1 つに思えます。放射線治療にタキサン系  
の化学療法を組み合わせた集学的治療を行  
いますが、血管肉腫患者の多くは診断後 1  
年半程で死亡します。免疫チェックポイント  
阻害薬も使用します

が、現時点での ICI 薬剤では限定的な効果のみで満足のいく効果は、この頭部血管肉腫には実感できません。血管肉腫の病態の理解と共に、良い治療法を模索しています。2 枚の写真の様に、一見、普通の内出血や打ち身に見えるわずかな紫斑が初期症状で、数ヶ月程度のあつという間に頭部から顔面を覆う腫瘍塊を形成し出血が止まらなくなりますので、注意が必要です<sup>2)</sup>。



図 2, 3：高齢男性の頭部と顔面の血管肉腫の初期像と進行期の臨床像

### 【3. アタマジラミ】

薬剤耐性のアタマジラミ症も沖縄県全域に広がります。児童のアタマジラミの罹患率は国内では沖縄県は群を抜いて高い状況です。これまで、日本ではアタマジラミの治療にはスミスリンローションなどの OTC 薬剤が長年使われてきました。スミスリンは除虫菊の有効成分として金鳥が分離し製品化したピレスロイド系の殺虫剤です。このピレスロイド類は昆虫類の神経細胞に発現する電位感受性ナトリウムチャンネルに作用し、脱分極を持続する事で殺虫します。

哺乳類や鳥類などはこのナトリウムチャンネルを持たないので非常に安全に、蚊やハエ、ゴキブリ、ダニやシラミなど幅広い害虫昆虫に殺菌効果があり、長らく世界中で使用してきました。

しかし、世界を見渡しますと、ピレスロイド系薬剤が現在もアタマジラミ症に有効である地域は、今では沖縄県以外の日本本土のみとなりました。欧米や沖縄県ではスミスリンに代表されるピレスロイド系の殺虫剤は、アタマジラミには全く効きません。10 年以上前の国立感染症研究所の調査でも、沖縄県以外の抵抗性アタマジラミの存在は数%程であるのに対し、沖縄県では 96% が耐性でありました。沖縄県のアタマジラミは実際に世界共通の抵抗性ゲノム変異を持っていることが確認されています。抵抗性アタマジラミのゲノムでは作用遺伝子であるナトリウムチャンネルの 3 箇所にもゲノム変異が生じた結果、スミスリンを含めたピレスロイド系殺虫剤に対する抵抗性を獲得しており、世界中を席卷しています。最近では沖縄県外での被害も目立ってきたようで、他府県の皮膚科医より当方に送って頂いたアタマジラミの虫体をダイレクトシーケンスしますと、これまで全てに耐性遺伝子が確認されています。確実に本州にもスミスリンの効かないアタマジラミが蔓延しつつあります。欧米ではノーベル賞の受賞対象である大村智博士のイベルメクチン製剤と、ジメチコン製剤が数年前より既に抵抗性アタマジラミの治療に応用されています。

そこで、私どもも国内導入へ向けてジメチコンローションの治験を県内限定で実施し、アース製薬の医薬部外品のシラミとりローションとして 3 年前より上市されています。さらに、2025 年秋には科研製薬のイベルメクチンローションの治験を、県内の小児科と皮膚科クリニックの先生達の協力で完了し、PMDA への申請を準備中です。これは医薬品ですので、承認後にはこども医療費助成制度により自己負担なしに県内の子供のアタマジラミ治療が出来ることとなります<sup>3,4)</sup>。

スミスリンは人体やペットなどには影響のない極めて有効で安全な駆虫剤ですので、これま

で世界中で、蚊や蛾、ゴキブリ、シラミ、イエバエ、コナガ、トコジラミの駆除にも頻用されてきました。明治時代より除虫菊として使われ始めたピレスロイド系の殺虫剤ですが、最近ではこれらの昆虫類に、それぞれ独立してピレスロイドに耐性となる変異体の存在が知られています。昆虫は私達と同様に真核生物であり、MRSA や O157 のような原核生物ではありませんので、抵抗性変異がプラスミドで別種の昆虫へ水平伝搬するような耐性獲得はしませんが、やはり昆虫も生きのこるためには迅速に進化しています。世界では耐性化し殺虫剤で駆除できないネッタイシマカが重症型の熱帯熱マラリアやデング熱を伝播しますし、数年前より沖縄県内のホテルでもピレスロイド耐性のスーパートコジラミの被害が出てます。



図4：沖縄県内の小児のアタマジラミはスミスリンでは治らない

#### 【4. 化膿性汗腺炎（臀部慢性膿皮症）】

現在の沖縄の公衆衛生上の課題は生活環境の米国化があげられます。長寿国と言われてきた沖縄でしたが、今では全国一の肥満率です。大学病院内でも BMI25 以上の肥満の範疇に入らないのは学生や女医さんくらいで、患者さんは勿論、男性医師、事務、コメディカル、みな一様に肥満気味です。

肥満に関係する皮膚疾患として、乾癬や乾癬性関節症が有名ですが、沖縄では化膿性汗腺炎の患者が重症で多い印象です。月に数度は重症の慢性膿皮症への植皮手術を行っております。最近では抗体製剤も使用され、皮疹や疼痛はある

程度はコントロールされますが、今も昔も肥満対策・減量が最も難しく、沖縄の地理と歴史問題とも言える重要課題です<sup>5)</sup>。



図5：腋窩の線維化や破壊の進行した化膿性汗腺炎

#### 【引用文献】

- 1) J Infect Dis. 2017 Oct 17; 216(7):850-858.  
High Prevalence of Distinct Human Herpesvirus 8 Contributes to the High Incidence of Non-acquired Immune Deficiency Syndrome-Associated Kaposi's Sarcoma in Isolated Japanese Islands.  
Awazawa R, Utsumi D, Katano H, Awazawa T, Miyagi T, Hayashi K, Matori S, Uezato H, Takahashi K.
- 2) Cancer Sci. 2025 Apr;116(4):1059-1067.  
A 37-Year Retrospective Analysis Reveals a High Rate of Cutaneous Angiosarcoma of the Scalp in Okinawa, Japan.  
Ohira A, Utsumi D, Awazawa R, Yagi N, Awazawa T, Yamaguchi S, Yanagi T, Takahashi K.
- 3) J Dermatol. 2021 Sep;48(9):1343-1349.  
Efficacy and safety of a dimethicone lotion in patients with pyrethroid-resistant head lice in an epidemic area, Okinawa, Japan.  
Yamaguchi S, Yasumura R, Okamoto Y, Okubo Y, Miyagi T, Kawada H, Takahashi K.
- 4) J Dermatol. 2020 Jul;47(7):720-727  
Efficacy and safety of a combination regimen of phenothrin and ivermectin lotion in patients with head lice in Okinawa, Japan.  
Komoda M, Yamaguchi S, Takahashi K, Yanase K, Umezawa M, Miyajima A, Yoshimasu T, Sato E, Ozeki R, Ishii N.
- 5) J Dermatol. 2020 Aug;47(8):855-862.  
Clinical characteristics of hidradenitis suppurativa patients in Okinawa, Japan: Differences between East Asia and Western countries.  
Omine T, Miyagi T, Hayashi K, Yamaguchi S, Takahashi K.



**問題**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. カポジ肉腫は血管内皮細胞の高度悪性腫瘍であり、サイトメガロウイルスが原因である。
- 問 2. 高齢者の頭部血管肉腫は中等度の悪性腫瘍で、原因ウイルスはヒトヘルペス 8 型 (HHV8) である。
- 問 3. 除虫菊から精製されたピレスロイド系の殺虫剤は、高濃度でもヒトの神経活動に影響を与えない。
- 問 4. ピレスロイド系殺虫剤への耐性遺伝子は、水平伝搬で世界中の蚊やシラミ、ゴキブリに広がっている。
- 問 5. 肥満や喫煙は、尋常性乾癬や化膿性汗腺炎の悪化因子である。

C  
A

**CORRECT ANSWER!**

1月号 (Vol.62)  
の正解

**胃神経内分泌腫瘍の診断と治療方針**

**問題**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. Rindi I 型胃神経内分泌腫瘍は、壁細胞が存在しているにも関わらず機能不全のため胃酸が分泌されないという病態から生じる。
- 問 2. Rindi II 型胃神経内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) に伴うガストリノーマによる高ガストリン血症により、ECL 細胞が腫瘍化したものである。
- 問 3. Rindi III 型胃神経内分泌腫瘍は高ガストリン血症を伴わず、孤発性に発生する。
- 問 4. 壁細胞機能不全症に伴う胃神経内分泌腫瘍は、なんらかの自己免疫機序により胃底腺の壁細胞が破壊される自己免疫性胃炎を背景とする。
- 問 5. 胃神経内分泌腫瘍の治療方針は全て外科的胃切除である。

正解 1.× 2.○ 3.○ 4.× 5.×
------------------------

