

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Hemodynamics and Vascular Histology of Keloid Tissues and Anatomy of Nearby Blood Vessels

ケロイド組織の生理学的血行動態・組織学的血管構造解析

日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野
研究生 江浦 重義

Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, Volume 10, p e4374 2022 掲載
DOI: 10.1097/GOX.0000000000004374

ケロイドは、皮膚の真皮網状層深部まで到達する創傷を契機に発生し、その創傷治癒過程において真皮網状層で慢性炎症がおこり、赤い硬く隆起した病変を呈する皮膚の線維増殖性疾患である。炎症はケロイド辺縁で強く、赤色を呈し、周囲の健常皮膚に波及していくため、血流は相対的に増加していることが示唆されるが、中心部では虚血となっている可能性も指摘されており、実際のケロイドにおける血行動態や、血管構造・分布についての組織学的解析については、いまだ詳細が明らかになっていない。そこでケロイド組織の生理学的血行動態を詳細に解析するために、近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy : NIRS）を用いた解析、マルチスライスCT（multi detector-row CT : MDCT）を用いたケロイドを取り巻く血管の分布解析、さらに血管構造・分布の病理組織学的解析を行った。

まずNIRSを用いて、前胸部ケロイド（ $>20\text{cm}^2$ ）を有する患者のケロイド部分と周囲健常皮膚部分における、組織酸素飽和度（regional saturation of oxygen : 以下 $r\text{SO}_2$ ）および総ヘモグロビン指数（total hemoglobin index: 以下 T-HbI ）を定量し比較検討した（ $n=10$ ）。次に、MDCTを用いて前胸部ケロイド（ $>20\text{cm}^2$ ）を有する患者（ $n=10$ ）およびケロイドを有さない症例（対照群： $n=3$ ）におけるケロイド部を中心とした前胸部の血管分布・構造の解析（数、内腔径、密度）を行った。さらに、ケロイド辺縁部と中心部の血管構造の分布や数を、免疫組織学的に解析（トルイジンブルー染色とCD31抗体による免疫組織化学染色）し、さらに電子顕微鏡を用いて解析した。

NIRSを用いた解析では、ケロイド内部では、全例で周囲健常皮膚と比較し、有意に $r\text{SO}_2$ が低下しており、 T-HbI は増加していることが判明した（ $p<0.05$ ）。すなわち、ケロイドでは血液が滞留（鬱血）し、組織が低酸素状態であることが示された。次にMDCTによる解析では、全例でケロイド中央部に穿通する動脈は細く、 0.5mm 以上の内腔を有する径の太い動脈は少なく、一方ケロイド周囲では多く認めていた（ケロイド内部平均1.2本vsケロイド周囲平均

6.3本)。また、前胸部ケロイドを有する症例は全例内胸動脈の優位な穿通枝は第1肋間から出現し、動脈/静脈の径の平均は1.2mm/1.5mm(対照群は平均0.8mm/0.5mm)であり、対照群に比べ血流が相対的に増大しているとともに、静脈系(静脈性穿通枝および表在静脈)が著明に拡張していること、表層では動静脈シャントの存在があることなどが確認できた。そして、病理組織学的解析では炎症の強いケロイド辺縁の発赤部位に多数の新生血管が認められた一方、ケロイドの中心部では血管数は減少していることがわかり、電子顕微鏡による解析でも、ケロイド周囲の発赤部位では2-3層性の血管構造を有する多数の新生血管が認められ、ケロイドの中心部では多くは内腔が狭窄または閉塞している像が確認された。

今回、NIRSとMDCTを用いた血行動態の解析に加え、血管構造に着目した病理組織学的解析を行い、ケロイドの病態は鬱血と強く関連している可能性が示唆された。これらの知見から、ケロイドの鬱血を改善することが、ケロイドの病変に対する有効な治療戦略となる可能性が考えられた。近年の研究によりケロイド形成に関する理解は大きく進んでいるものの、ケロイドの進展機序および治療標的となりうる分子メカニズムは未だ解明されていないため、本研究はケロイドの病態解明に重要な知見となると考えられた。

二次審査においては、ケロイドの血管新生・酸素需要の関係がよく理解できる臨床的意義のある研究であることが確認された。炎症と血管新生、皮膚伸展による張力の関係についての質問では、最初に炎症が生じ、酸素需要が高まり、血管新生がおこるが、血液が停滞しうっ血を呈し、悪循環が生じるという見解が示された。臨床的に今回の結果を受けてどのような治療法が考えられるかという質問に対しては、圧迫や持続的冷却など炎症の抑制や、将来的には血管をターゲットとした薬剤や、シャントを作成する方法論が示された。また、炎症における血管透過性に関する質問では、ケロイドにおいては組織中に赤血球が漏出するわけではないことが示され、膠原線維が増殖している部位では血管の狭窄を改善することが大切であると回答された。ケロイドの血管構造が伸展刺激によってどのように変化するかという質問に対しては、現時点では詳細な検討は行えておらず、組織を透明化する研究などを行っていきたいとの見解が述べられた。

よって本研究はケロイドの病態解明に留まらず、臨床的発展性のある重要な研究であることが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。