

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Older patients and patients with severe arteriosclerosis are less likely to develop keloids and hypertrophic scars after thoracic midline incision: a survey-based analysis of 328 cases

高齢患者および重症動脈硬化の患者は、胸部正中切開後にケロイドおよび肥厚性癬痕を発症する可能性が低い：328症例の統計学的検討

日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野  
大学院生 杉本 貴子  
Plastic and Reconstructive Surgery 2021年掲載予定

手術患者にはケロイド・肥厚性癬痕といった異常癬痕を発症する者がある。異常癬痕は様々な因子から発生するが、特定の外科手術後の発生率は明らかになっていない。今回、心臓血管外科における胸部正中切開術後の患者を対象に異常癬痕が発生する割合や関与する因子について統計学的解析を行った。

2014年1月1日～2017年5月31日、当院心臓血管外科で胸部正中切開による手術を施行された成人患者548人を抽出し、アンケートを郵送し、返信はがきで回答を得た。臨床写真を提示し、自身の傷跡に最も近い写真を選択してもらい、異常癬痕群と成熟（正常）癬痕群に分け解析した。

その結果、548人のうち住所不明者20人を除いて528名にアンケートを郵送し、371人(70.3%)から回答を得た。その中から匿名の43名を除き、最終的な解析対象者は328人であった。異常癬痕群195人(59.5%)、成熟癬痕群133人(40.5%)であった。

年齢に関しては、異常癬痕群 $65\pm 11$ 歳、成熟癬痕群 $64\pm 9$ 歳( $p<0.01$ )、60歳以上の割合はいずれも70%を超えており、成熟癬痕群は86.5%と高値を示した( $p=0.04$ )。

性別に関しては、異常癬痕群は男性132人(67.7%)、女性63人(32.3%)、成熟癬痕群は男性91人(68.4%)、女性42人(31.6%)であり、各群の割合はいずれもおおよそ男性：女性=2：1であった。

家族歴に関しては、異常癬痕を有する血縁者がいる割合は、異常癬痕群 28人(14.4%)、成熟癬痕群 0人(0%)であった。成熟癬痕群無回答の割合が85.7%と高かったが観察されたデータからは有意差を認めなかった( $p<0.01$ )。

疾患・術式においては、両群とも動脈硬化性疾患に関連する手術が90%を超えていた。冠動脈疾患が約半数を占め、弁疾患、大血管疾患と続いた。それに伴い術式もバイパス術、弁置換術、大動脈手術の順に多かった。

理学所見では、術前のデータBMI、SBP、DBP、喫煙指数(B.I.)、ABI、TG、T-Chol、LDL、HbA1c、Fibいずれも有意差は認めなかった。

動脈硬化に関しては、術前の頸動脈エコーで計測した内膜中膜複合体厚(IMT : Intima Media Thickness)について検討した。総頸動脈における平均値mean IMTは両側に、総頸動脈から内頸動脈における最大値max IMTは右側に有意差を認めた( $p<0.05$ )が左側も $p=0.056$ であった。

本研究では、心臓血管外科で胸部正中切開による手術を受けた患者を対象としたが、59.5%に異常癒痕が発生していることが示された。

60歳以上の占める割合が、有意に成熟癒痕群で多かった原因として、①生活強度の減弱、や②加齢性変化が挙げられる。高齢者は生活強度や炎症反応が減弱することで過剰な創傷治癒が起きにくくなり、異常癒痕を発症しにくくなる傾向を示すことが示唆された。

本研究では、動脈硬化に関連する心疾患は両群ともに90%を超えていた。術前検査として頸動脈エコーで測定した内膜中膜複合体厚(IMT)のうち、mean IMTとmax IMTを検討したところ、IMTが高値を示すと異常癒痕を発生しにくいことが示唆された。

異常癒痕発生要因の1つとしては、細胞外基質 (ECM) が産生される際に生じる膠原線維の過剰沈着が挙げられる。一方、アテローム性動脈硬化は、①脂質沈着、②内皮細胞機能障害による内膜におけるECMの蓄積、③血小板凝集により発生する。ECMは線維芽細胞を生存・遊走・代謝し、血管新生を促進する作用を持ち、プラーク表層の線維性被膜に多量に沈着している。動脈硬化をきたした血管では血管壁は破壊され、血管内皮細胞・血管内皮機能が傷害されている。ECMの産生と分解のバランスが分解に傾くことでプラークは脆弱化し、易破綻性となりプラーク破裂につながる。また、血管内皮機能が破綻すると、全身的にコラーゲンが沈着しにくくなり、異常癒痕は発生しにくくなると考えられた。

二次審査においては、結果が明瞭で、発展性のある研究であることが確認された。高血圧とケロイド・肥厚性癒痕の関係についての質問には、高血圧は悪化因子の1つであるが、動脈硬化が高度になるまで高血圧が悪化すると、ケロイド・肥厚性癒痕はかえって起こりにくくなるという見解が示された。また動脈硬化が重症化すると、創傷治癒自体が進まず、むしろ潰瘍形成に傾くことが報告された。手術症例における、抗凝固薬や抗炎症作用をもつ薬剤の影響はどうか、という質問に対しては手術症例の多くが内服しており、今回の検討では薬剤に注目して統計学的解析を行うのは困難であったが、今後検討する必要がある旨回答された。ケロイド・肥厚性癒痕組織における血管透過性についてどの程度のエビデンスがあるのかについての質問には、電子顕微鏡や光学顕微鏡において組織学的に炎症細胞の漏出や血管内腔の閉塞が確認されていることが報告された。

よって本研究は臨床的な統計解析に留まらず、創傷治癒すべてにおける血管新生研究につながる、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。