

京都大学	博士（医学）	氏名	江野尻 竜樹
論文題目	Beta adrenergic receptor blockers reduce the occurrence of keloids and hypertrophic scars after cardiac device implantation : a single-institution case-control study (βアドレナリン受容体拮抗薬は心臓デバイス植え込み後のケロイド・肥厚性癒痕の発生を抑制する：ケースコントロールスタディー)		
(論文内容の要旨)			
【背景】			
ケロイド・肥厚性癒痕は線維芽細胞と細胞外マトリックスの異常な増殖、蓄積をきたした病態で、臨床的には搔痒や疼痛を伴う赤色隆起病変として認められる。これら異常癒痕に対しては、シリコンシートによる圧迫固定、トラニラストの内服、副腎ステロイド軟膏の外用や同含有テープ剤の貼付、同薬剤の病変内注射など、様々な治療が行われているが、特にケロイドにおいては難治することが多く、新規治療薬の開発が待たれている。われわれは、βアドレナリン受容体拮抗薬（以下βブロッカー）のケロイド・肥厚性癒痕に対する効果を検証するためにケースコントロールスタディーを施行し、その有効性を示唆する結果が得られたため、報告する。			
【対象と方法】			
京都大学医学部附属病院循環器内科で心臓ペースメーカー、植え込み型除細動器、心臓再同期療法ペースメーカーまたは除細動器いずれかのデバイス植え込み手術を施行後、外来通院フォローされていた患者のうち、2016年5月から10月の間にインフォームドコンセントが得られた、術後7～23ヶ月の60人を対象とした。デバイス植え込み術後癒痕のデジタルカメラ写真から、患者をケース（癒痕に赤みのある群）とコントロール（赤みのない群）に分け、両群を比較した。主要評価項目は2群間のβブロッカー内服患者割合の差とした。また副次評価項目を、降圧薬（カルシウムチャンネルブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬）が投与されていた患者割合の2群間差とした。			
【結果】			
対象60患者のうち、ケロイド・肥厚性癒痕の既往または家族歴、β刺激薬の投与および術後感染のいずれかの理由で15患者が除外され、最終的にケース群12例、コントロール群33例となった。年齢以外の患者背景に両群間で有意差はなかった。βブロッカー内服患者はケース群12例中3例、コントロール群33例中15例で、コントロール群で高い傾向にあったが、年齢で調整したロジスティック回帰分析では有意差を認めなかった。しかし、術後期間で区切った層別解析では、術後8～23ヶ月、9～23ヶ月において、ケース群と比較してコントロール群で有意にβブロッカー内服患者が多かった。降圧薬内服治療が行われていた患者の割合は2群間に有意差を認めなかった。			
【考察】			
βアドレナリン受容体刺激によって、末梢血管拡張や血管内皮細胞の増生が起こるが、この系に関与している代表的なメディエーターとして、血管内皮増殖因子(VEGF)がある。これまでに、βブロッカーとケロイド・肥厚性癒痕の直接的な関係を示した論文はないが、ケロイド病変内にVEGFが過剰に発現しているとする報告や、ステロイド局注治療後にケロイド内のVEGFが有意に減少したという報告がみられる。このことから、βブロッカーはVEGFの系を介したケロイド増殖を抑制する可能性があると考えられる。さらに、β受			

容体刺激によって、アポトーシスの抑制、炎症細胞の遊走、細胞増殖が惹起されることが知られているが、これに対する拮抗作用もまたケロイド抑制につながると考えられる。

過去に高血圧がケロイド増悪因子であることを示唆する報告があることから、降圧剤治療の有無を副次評価項目としたが、本検討では2群間に有意差を認めなかった。

術後経過期間が短すぎると、正常癒痕であっても赤みが残存している一方で、期間が長すぎると軽度の肥厚性癒痕の中には消退するものがあると考えられるので、術後1年頃が癒痕の適切な診断時期と考えられる。

【結語】

βアドレナリン受容体拮抗薬はケロイド・肥厚性癒痕の新規治療薬としての可能性を有することが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

ケースコントロールスタディーにより、βアドレナリン受容体拮抗薬（以下βブロッカー）の胸部手術後癒痕のケロイド・肥厚性癒痕化抑制効果を検証した。

心臓デバイス植え込み術後7～23ヶ月の患者45名を対象とし、手術後癒痕を写真判定した。ケロイド・肥厚性癒痕に特徴的な「赤み」を指標とし、患者をケース（癒痕に赤みあり）とコントロール（赤みなし）に分けて比較した。主要評価項目を2群間のβブロッカー内服患者割合の差とした。また副次評価項目を、3種の降圧薬が投与されていた患者割合の2群間差とした。βブロッカー内服患者はケース群12例中3例、コントロール群33例中15例で、コントロール群で高い傾向にあったが、有意差を認めなかった。層別解析では、術後期間8～23ヶ月および9～23ヶ月において、コントロール群で有意にβブロッカー内服患者割合が高かった。降圧薬内服治療が行われていた患者の割合は2群間に有意差を認めなかった。

βブロッカーが手術創のケロイド・肥厚性癒痕化を抑制する可能性を有することが示唆された。βブロッカーによるVEGFを介した癒痕の発赤・肥厚化の抑制作用などが考えられるが、今後ケロイド・肥厚性癒痕の新たな治療薬と認められるためには、効果発現メカニズムの実証と前向き臨床試験を要する。

以上の研究はケロイド・肥厚性癒痕を抑制する新たな経路の解明に貢献し、既存の医薬品を用いたケロイド・肥厚性癒痕に対する新規治療法の発見に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年8月16日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降