

## 2020年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	<b>皮膚線維腫は腫瘍性疾患ではなく線維増殖性炎症性疾患か？</b> — 疾患スペクトラム仮説：ケロイド～肥厚性瘢痕～皮膚線維腫 —
キーワード	① 皮膚線維腫、②ケロイド、③皮膚病理

### 研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ニシモト アカナ 西本 あかな
配付時の所属先・職位等 (令和2年4月1日現在)	日本医科大学 医学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	日本医科大学 医学部 助教
プロフィール	2010年 北海道大学医学部卒業 以降札幌・北九州にて形成外科臨床医として経験をつみ、 2018年 日本医科大学武蔵小杉病院 形成外科助教として勤務。 実臨床としては母斑・血管腫に対するレーザー治療、及び小児先天性 外表異常に対する手術治療を専門とする。 2019年 日本医科大学武蔵小杉病院 皮膚病理学研究室に社会人大学院 生として所属。 以降、元々所属の日医大形成外科が全国有数のケロイド治療を広く行 っていることから、「皮膚炎症性組織増殖性疾患」を主軸に皮膚病理に ついて学んでいる。

### 1. 研究の概要

特に皮膚病理学的な観点から、皮膚線維腫とケロイドの関連性について調べる。

### 2. 研究の動機、目的

当院形成外科は日本でも有数のケロイド研究および受診患者の多さで知られており、大学院にて皮膚病理で著名な安齋眞一先生から学び始めた当初よりケロイドと関わりのある領域で研究を行いたいと考えていた。そんな折に、当科教授である小川令先生から、「臨床的に皮膚線維腫とケロイドの関わりについて興味を持ってきた、皮膚病理の側面から研究をしてみてもは？」とのご助言をいただき、研究を開始した。

そもそもの小川先生のアイディアとしては、「ケロイドと皮膚線維腫では発生部位が相反する。これはケロイドの発生原因としてわかっている、ニキビなどの皮膚真皮層での小炎症が、皮膚緊張のかかる部位およびケロイド体質のある患者ではケロイドに発展し、どちらか一方もしくは何の素因もない患者では皮膚線維腫になることがある、ということを示すものは？」とのことであり、この仮説を立証するための研究をデザインした。

研究は2段階に分けた。1つ目は、2140例の安齋先生が診断してこられた皮膚線維腫の病理検体を用い、これを分析してケロイドとの関連性について調べることで、またそもそも皮膚線維腫の分類については従来曖昧なところがあったために、これを私のような皮膚病理初心者でも客観的に評価することができるような指標を導き出すこととした。2つ目は、実臨床とのトランスレーションとして、当院通院中のケロイドを有する患者の皮膚線維腫発生率と、ケロイドのない患者の皮膚線維腫発生率に有意差があるかどうかを調べることでした。ケロイドは多因子の発生原因を持つとされるが、その一つが、小炎症があった場合に皮膚真皮網状層における過剰な膠原線維産生が起こりやすい体質であり、この体質があった場合には体のいずれの部位に毛嚢炎のような小炎症が起きたとしても皮膚線維腫を惹起しやすいと考えたためである。



研究活動の様子

### 3. 研究の結果

#### ① 部位の検討：

2140症例の皮膚線維腫の発生部位を調べたところ、四肢に多く（1408例66%）、腹部や肩部、前胸部など体幹にしかほぼできないケロイドとは相反する結果を裏付けた。これほど多くの症例で発生部位を調べた研究は他にない。

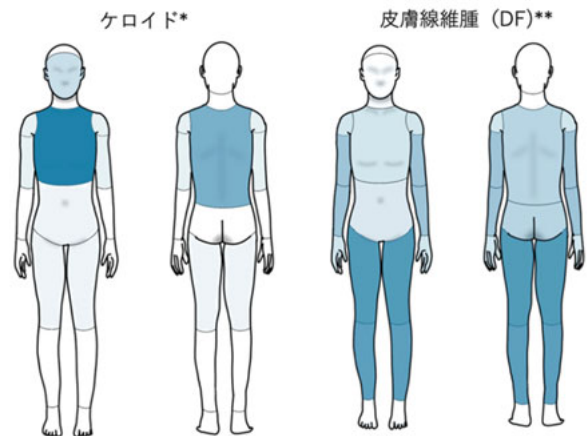
#### ② 毛包との関連性：

全ての皮膚線維腫で、1479例（69%）で皮膚線維腫内及び隣接する部位に毛包の存在を認めた。これはニキビなどの毛包炎から皮膚線維腫が起きている可能性を示唆するものと考えた。これにより、同様の契機から発生しているとされるケロイドとの類似性を認め、ケロイドと発生原因を共通する可能性を裏付けるものと考えられた。

#### ③ 皮膚線維腫の亜型分類：

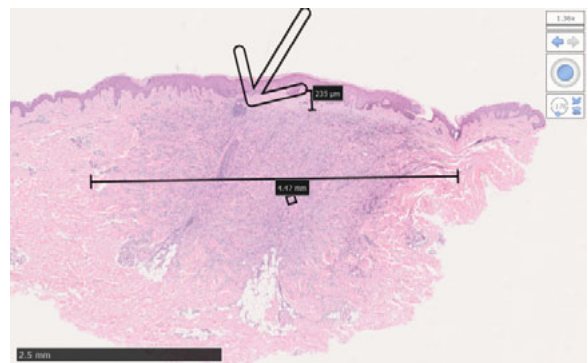
当院での病理診断はバーチャルスライド（浜松ホトニクス社製）を用いており、当初画像解析ソフトを用いた細胞密度解析を予定していたが、種々のソフトを試用するもHE染色での画像解析に向けたものがなく、結局手計算にて細胞密度解析を行いました。結果、今まで経験のある皮膚病理医が主観的に判断していた富細胞型（cellular type）は細胞密度約  $80/10^{-2}mm^2$  以上、疎細胞型（scar-like type）は細胞密度約  $30/10^{-2}mm^2$  以下であることがわかり、今後の客観的な亜型分類に役立つと思われた。

また、従来細胞密度や全体構築、随伴所見から主観的に分類していた亜型を各系統に分けて分類することにより、例えば Cellular はそ



ケロイドと皮膚線維腫の分布の違い

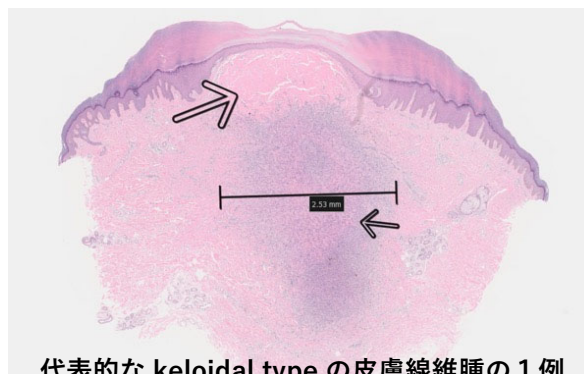
\*Ogawa R, Okai K, Tokumura F, Mori K, Ohmori Y, Huang C, Hyakusoku H, Akaishi S. The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: the important role of mechanical forces in keloid generation. Wound Repair Regen. 2012 Mar-Apr;20(2):149-57. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00766.x. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22332721.  
\*\*本研究結果



毛包を中央部にもち、毛嚢炎が原因として考えられる皮膚線維腫の1例

の所見のみならず、cellular + aneurysmal type, などと各要素に分けて分類することができるようになったことにより、さらに客観的な評価が可能となった。

また、ケロイドと共通する所見を持つ keloidal type は全体のうち 38 例 (1.7%) あり、全体のうち一重型ではあるものの、これらは特にケロイドと皮膚線維腫の関連を示し、皮膚の組織損傷が皮膚線維腫の原因となりうることを示すものであると考えられた。



代表的な keloidal type の皮膚線維腫の 1 例

- ④ 当院通院中のケロイドを有する患者 103 名、ケロイドを有しない患者 93 名にて、皮膚線維腫を有するかどうかを調査し検討した。その結果、有意差を持ってケロイドを有する患者に皮膚線維腫を多く認めることがわかった (OR = 5.47, p = 0.000173)。

これらの結果は、第 17 回癬痕・ケロイド研究会 (2022 年 10 月 23 日@熊本) にて発表予定であり、近日中に論文として発表予定である。

#### 4. 研究者としてのこれからの展望

この研究で得た皮膚病理の知識をベースに、今後は臨床で専門としている母斑・血管腫の研究を進めていきたいと思っています。臨床で年間 1000 人以上の母斑・血管腫症例のレーザー治療を行う中で、レーザーの奏効性が違うためそれを予測したい、悩む患者様が多いことから発生原因を突き止めたい、という思いを常に抱いており、それが今後の自分の研究テーマになっていくかと思っています。いくつか温めているテーマがあるので、それを今回の研究で得た画像解析の知識および病理診断の知識から、研究していきたいと考えています。

#### 5. 支援者 (寄付企業等や社会一般) 等へのメッセージ

この度は本研究のために研究費の助成をいただき、本当にありがとうございました。私は臨床医として過ごしてきた期間が長く、研究を開始した者としては日が浅かったために、本研究費が取得できた初めての研究費になります。研究を行うための設備や書籍、学会発表のための費用などをこの研究費から支出することができ、研究者としてやっと一歩を踏み出せたという心持ちです。

また若手・女性研究者を対象とした助成金であることに触れますと、本研究中に 3 人目の子供を出産いたしました。周囲の手厚いサポートがあり、現在も臨床・研究を継続することができています。妊娠・出産に伴う遅々とした研究の進みに付き合ってくださいました指導者の先生方、支援者の皆様方に深く感謝申し上げます。

コロナ禍は学会の中止や受診患者の減少など、様々なマイナスの傷跡を残しましたが、同時に我々女性研究者にとっては良い影響ももたらしました。具体的には、オンラインミーティングの普及やテレワークの一般化、ハイブリッド学会の実現などです。実際に本研究中にも、指導者が異動となり、全ての研究へのアドバイスなどをオンラインで受けるようになりましたが、オフラインとあまり変わらないクオリティでミーティングを行っていると感じています。

また、私の研究は病理や画像解析など、環境さえ整えば自宅でも可能なものであり、産休中に自宅でも継続することができました。また、オンライン発表を許容するハイブリッド型の学会は、移動にかかる手間やコストを削減でき、小さな子供がいる場合でも移動や宿泊の手間を考慮せず発表・聴講を可能にしました。

以上のような変遷は、地方と首都圏との環境の違い、および育児のある医師とない医師との狭間をフラットにするのにとっても良い変化であったと感じています。今後、私のような悩みを持つ女性研究者からも、良い視点・研究が生まれる可能性があることと思います。本研究助成金の仕組みが長く続き、より多くの若手・女性研究者が研究をあきらめず、継続可能な社会となることを切に望みます。