

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09845

研究課題名(和文)人工乳房周囲におこる生体反応の分子組織学的検討と長期的カプセル拘縮の病態解明

研究課題名(英文) Investigation of Biological Reactions around Silicon Breast Implant and etiology of Long-Term Capsule Contraction

研究代表者

渡部 聡子 (Watanabe, Satoko)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：20379803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：乳房の形成手術で使用する人工物の表面に形成される線維性被膜(以下カプセル)の組織学的、分子組織学的特徴と患者背景及び臨床経過との因果関係を明らかにし、長期的なカプセル拘縮の発生要因とは具体的に何かを解明する。研究実施計画：本研究の適格基準を満たした過去の症例から、規定の臨床情報と同一症例の保存検体から、カプセル周囲組織のタンパク質抽出と各種サイトカイン測定及び解析を行なった。得られた情報のうち規定した因子(患者背景、臨床所見、術後経過)、サイトカイン濃度、被膜拘縮との因果関係を調査した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

すべての線維化病態に共通するイベントとして、何らかの原因により組織修復過程で異常が生じて線維芽細胞の活性化が持続するため慢性炎症となり組織障害が持続して線維化が生じるとされている。異物を生体内に留置することにより線維化を起こすことは免れないが、背景因子、環境因子、さらに生体内での炎症反応や線維化を起こす過程でのあらゆるバイオマーカー等のデータを蓄積することで、カプセル拘縮あるいはBIA-ALCLの病態解明の糸口となりうる可能性があり、また将来的にカプセル形成の予防法や治療法が開発された際にその有効性を示す指標となりうる。

研究成果の概要(英文)：To clarify the causal relationship between the histological and molecular histological characteristics of the fibrous capsule (hereafter referred to as "capsule"), which is formed on the surface of the prosthesis used in breast plastic surgery, and the patient background and clinical course, and to clarify what exactly is the cause of long-term capsular contracture. Research plan: Protein extraction and various cytokine measurements and analyses of pericapsular tissues were performed from stored specimens of the same patients with defined clinical information from past cases that met the eligibility criteria for this study. Among the information obtained, we investigated the causal relationship between the specified factors (patient background, clinical findings, and postoperative course), cytokine concentrations, and capsular contracture.

研究分野：形成再建外科学

キーワード：被膜拘縮 シリコンプレストインプラント synovial dysplasia BIA-ALCL 線維化 バイオフィルム  
慢性炎症 テクスチャードタイプ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、乳がん患者における乳房再建術で広く使用されるシリコンプレストインプラント (SBI) に関連して発生する合併症であるカプセル拘縮の原因究明と、その改善策を明らかにすることである。SBI は乳がん患者における乳房再建術に使用される人工乳房であり、その手術件数は年々増加している。SBI は自家組織を用いた再建と異なり、身体のうち乳房以外への手術侵襲加わらず、手術時間が短く社会復帰が早い利点がある一方で、長期的な乳房変形や乳房インプラント関連大細胞型リンパ腫 (以下 BIA-ALCL) 発生のリスクも存在する。

乳房変形の主な要因の 1 つは、SBI 周囲に形成される線維性被膜 (以下カプセル) である。これまでの研究では、カプセル表層にはマクロファージと線維芽細胞が存在し、局所血流障害や感染、術後放射線治療などの炎症や、その他複数の要因による影響を受け、次第に肥厚して拘縮 (以下カプセル拘縮) と呼ばれる現象が起こることがわかっている。カプセル拘縮は乳房変形を引き起こし、カプセル切除術を行なってもしばしば再発する。

また、SBI の表面の凹凸構造がカプセル拘縮や乳房インプラント関連大細胞型リンパ腫 (BIA-ALCL) のリスクと関連していることが明らかになっている。特に表面が凹凸に加工されたテクスチャード型 SBI は BIA-ALCL の発生頻度が明らかに高いため回収勧告が行われ、スムーズ型あるいはそれに近い表面構造の SBI のみが現在使用されている。

しかし、SBI 周囲で起こる組織像や生体反応の詳細やカプセル拘縮と BIA-ALCL の発生メカニズムについては十分に理解されておらず、有効な治療法や改善策を評価するための客観的な指標も不足している。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、これまで当院で過去に行った乳癌患者における SBI による乳房再建術後患者から得られた SBI 周囲のカプセル組織の保存検体から、炎症反応および線維化の指標となるバイオマーカーを測定し、あわせて患者背景、臨床所見などの複合的なデータを収集し、今後新たに開発される治療法の有効性を示す指標となりうるデータを見出すことである。また、この探索的に得られたバイオマーカーを指標として、新たに適用となったスムーズ型のデバイスを使用した少数例の被験者に対してその短期予後を観察することである。

## 3. 研究の方法

本研究は岡山大学病院倫理委員会の承認を受けて行われた (承認番号: 研 2103-035)

研究のデザイン

岡山大学病院単施設、後ろ向きおよび観察研究 (コホート研究)

研究対象者の選定方針

1) 選択基準

2013 年 8 月 1 日 ~ 2021 年 3 月 31 日の間に TE/SBI を用いた一次あるいは二次二期乳房再建術を施行した症例のうち、岡山大学バイオバンクへの検体保存に同意され、カプセル組織を保存している

2) 除外基準

なし

評価の項目及び方法

- ・ 組織標本におけるカプセル組織の厚さ
- ・ カプセル組織中の炎症関連サイトカイン濃度 (IL6, IL8, IL10, GM-CSF, TNF )
- ・ 重症度別カプセル拘縮の発生頻度

統計解析方法

本研究では、TE 挿入後に TE 周囲で形成されるカプセルの組織学的特徴、患者背景、治療背景、有害事象等を調査し、長期的なカプセル拘縮の重症度によって比較を Fisher 正解確率検定、Mann-Whitney 検定により統計学的解析を行なった。有意水準は  $p=0.05$  とした。

本研究は探索的試験であり、探索的な解析を適宜追加した。

カプセル組織の保存が不可能であった場合あるいは、保存状態が不良であった場合は本研究から除外した。

調査項目

- 患者背景: 年齢、BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )、喫煙歴、術前乳房下垂度
- 臨床病期
- 手術関連項目: 乳房切除術式、腋窩リンパ節郭清、TE および SBI 種類、SBI 入れ替え時の漿液貯留有無

- 補助療法  
化学療法（術前／術後／なし）ただし既往は除く  
放射線療法（術前の既往／SBI 入れ替え前／SBI 入れ替え後／なし）  
ホルモン療法
- 術後30日以内の有害事象：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.5.0 および JCOG 術後合併症基準 (Clavien-Dindo 分類) ver.2.0 に基づき次の項目について定義内容にもっとも近いものに grading した  
出血、漿液腫、創部離開、創部感染、皮膚壊死、乳輪乳頭部壊死
- カプセル拘縮関連  
術後乳房正面写真あるいは対面診察によるカプセル拘縮を Baker 分類の定義に最も当てはまる項目で評価

#### 4. 研究成果

##### 1) 患者背景、治療背景、有害事象

全患者133例の年齢中央値（範囲）44歳（23-75歳）、BMI 中央値（範囲）21.0 kg/m<sup>2</sup>（17.3-31.5 kg/m<sup>2</sup>）であった（表1）。経過観察不能により脱落となった6例を除く127例で Baker 分類を行い、Class1 及び2は97例、Class3 及び4は30例であった。患者背景因子のうち年齢、腋窩リンパ節郭清、エキスパンダー及びインプラント表面構造の種類、化学療法、放射線療法はカプセル拘縮の重症度に関連性を認めた（表2）。有害事象のうち TE 挿入術後の術後漿液腫、術後感染でカプセル拘縮重症度と関連性をみとめた（表3）。SBI 挿入術後の有害事象のうち創部離開、皮膚壊死及び乳頭壊死は認められず、術後出血、術後漿液腫及び術後創部感染とカプセル拘縮重症度と関連性は認められなかった（表4）。TE 表面構造の種類の間には経過観察期間に明らかな有意差を認めた（表5）。

表1 患者背景

	n=133
年齢(yr) 中央値(範囲)	44(23-75)
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) 中央値(範囲)	21(17.3-31.5)
喫煙歴	
あり	16(12.0%)
なし	117(88.0%)
下垂度	
0	94(70.7%)
1	24(18.0%)
2	9(6.8%)
3	6(4.5%)
病期	
stage2 以下	124(93.2%)
stage3 以上	2(1.5%)
RRM	3(2.3%)
再発	4(3.0%)
乳房切除術式	
NSM	57(42.9%)
SSM	73(54.9%)
Bt	3(2.3%)
リンパ節郭清	
あり	31(23.3%)
なし	102(76.7%)
TE	
textured	106(79.7%)
smooth	27(20.3%)
SBI	
textured	102(76.7%)
smooth	31(23.3%)
化学療法	
術前	3(2.3%)
術後	45(33.8%)
なし	85(63.9%)
放射線療法	
SBI 入れ替え前	1(0.8%)
SBI 入れ替え後	26(19.5%)
既往	7(5.3%)
なし	99(74.4%)
ホルモン療法	
あり	90(67.7%)
なし	43(32.3%)
経過観察期間(日) 中央値(範囲)	1131.5(20-2407)

BMI, body mass index; RRM, risk reducing mastectomy

NSM, nipple-sparing mastectomy; SSM, skin-sparing mastectomy

Bt, total mastectomy; TE, tissue expander; SBI, silicone breast implant

表2 患者背景と Baker 分類

	Baker 分類		p value
	Class1/2 (n=97)	Class3/4 (n=30)	
経過観察期間 中央値 (範囲)	1128(20-2386)	1041(184-2407)	0.198
年齢 中央値 (範囲)	43.3(23-75)	47.5(30-69)	0.038
BMI 中央値 (範囲)	21.4(17.5-31.5)	20.4(17.3-29.0)	0.153
喫煙歴			
あり	10(10.3%)	4(13.3%)	0.431
なし	87(89.7%)	26(86.7%)	
下垂度			
Grade 0-1	88(90.8%)	26(86.7%)	0.367
Grade 2-3	9(9.3%)	4(13.4)	
乳房切除術式			
NSM	39(40.2%)	15(50.0)	0.554
SSM	56(57.7%)	14(46.7%)	
Bt	2(2.1%)	1(3.3%)	
リンパ節郭清			
あり	18(18.6%)	11(36.7%)	0.039
なし	79(81.4%)	19(63.3%)	
TE			
textured	73(75.3%)	29(96.7%)	0.010
smooth	24(24.7%)	1(3.3%)	
SBI			
textured	70(72.2%)	28(93.3%)	0.016
smooth	27(27.8%)	2(6.7%)	
化学療法			
あり <sup>1)</sup>	29(29.9%)	15(50.0%)	0.043
なし	68(70.1%)	15(50.0%)	
放射線療法			
あり <sup>2)</sup>	16(16.5%)	17(56.7%)	0.002
なし	81(83.5%)	13(43.3%)	
ホルモン療法			
あり	62(63.9%)	23(76.7%)	0.141
なし	35(36.1%)	7(23.3%)	

BMI, body mass index (kg/m<sup>2</sup>); NSM, nipple-sparing mastectomy  
SSM, skin-sparing mastectomy; TE, tissue expander  
SBI, silicone breast implant

表4 SBI 挿入術後30日以内の有害事象と Baker 分類

	Baker 分類		p value
	Class1/2 (n=97)	Class3/4 (n=30)	
術後出血			
あり	0	1(3.3%)	0.236
なし	97(100%)	29(96.7%)	
術後漿液腫			
あり	4(4.1%)	3(10.0%)	0.211
なし	93(95.9%)	27(90.0%)	
術後創部感染			
あり	1(1.0%)	1(3.3%)	0.418
なし	96(99.0%)	29(96.7%)	

SBI, silicone breast implant

表5

	TE		p value
	Textured (n=93)	Smooth (n=27)	
経過観察期間 中央値 (範囲)	1355.5 (139-2407)	517(20-930)	p<0.001

TE, tissue expander

表6

pg/mL	TE		p value
	Textured (n=93)	Smooth (n=27)	
IL6	5.36(0-28.3)	2.77(0-44.92)	0.16
IL8	9.33(0-109.4)	6.87(0-61.21)	0.26
IL10	5.17(0-23.57)	6.17(0-20.2)	0.87
GM-CSF	5.55(0-59.48)	7.14(0-24.83)	0.32
TNF	6.22(0-17.68)	6.295(0-18.86)	0.41

中央値 (範囲)

TE, tissue expander

## 2) 組織学的検討

バイオバンクに保存されたカプセル組織のうち、パラフィン包埋の形態ではカプセル組織の厚さを計測するのに不適切な状態であり計測不能であった。同じく凍結保存検体の状態はタンパク質抽出に問題なく、この検体から蛋白抽出を行いカプセル組織中の炎症関連サイトカイン濃度を測定し得たが、結果的に TE 表面構造の違い(Textured/Smooth)によるサイトカイン濃度に明らかな有意差は認められなかった (表6)。

今回の調査項目内では患者背景としては年齢、手術関連項目ではリンパ節郭清、TE 及び SBI 表面構造(Textured/Smooth)、治療背景では化学療法、放射線療法、有害事象では TE 挿入後の漿液腫、術後感染が癒痕拘縮との関連性が示唆され、過去に同様の研究結果は複数報告されている<sup>1)</sup>。本研究で高度カプセル拘縮が Textured type で多く認められたことについては、Textured type で観察期間が長かったことが影響していると考えられた。

炎症性サイトカインに関しては、過去の報告で IL6 は拘縮カプセルから単離した制御不全となったカプセル内の T 細胞で明らかに発現し、IL8 は mRNA とたんぱく質の両方で、明らかに拘縮し

表3 TE 挿入術後30日以内の有害事象と Baker 分類

有害事象	Baker 分類		p value
	Class1/2 (n=97)	Class3/4 (n=30)	
TE 周囲漿液腫 <sup>*</sup>			
あり	39(52.7%)	16(61.5%)	0.436
なし	35(47.3%)	10(38.5%)	
不明	23	4	
術後出血			
あり	4(4.1%)	1(3.3%)	0.662
なし	93(95.9%)	29(96.7%)	
術後漿液腫			
あり	19(19.6%)	14(46.7%)	0.003
なし	78(80.4%)	16(53.3%)	
術後創部離開			
あり	1 (1.0%)	1(3.3%)	0.418
なし	96 (99.0%)	29(96.7%)	
術後創部感染			
あり	1(1.0%)	3(10.0%)	0.041
なし	96(99.0%)	27(90.0%)	
術後皮膚壊死			
あり	16(16.5%)	5(16.7%)	0.589
なし	81(83.5%)	25(83.3%)	
術後乳頭壊死 <sup>2)</sup>			
あり	10(18.5%)	2(13.3%)	0.487
なし	44(81.5%)	13(86.7%)	
N/A	43	15	

\* 術中初見

TE, tissue expander; N/A, not applicable

たカプセルにおいて制御不全である事が報告されている。また TNF は組織炎症のキーマediatorであるが、カプセル拘縮組織の免疫染色で TNF の発現が増加し、Baker 分類のグレードが高いほど認められ、拘縮の重症度と関連しているとされている。IL10 は免疫制御および抗線維化サイトカインの効果があり、これにより真皮線維芽細胞におけるコラーゲンタイプ1の産生が抑えられ、直接線維化が抑えられる。拘縮したカプセルの線維芽細胞は高い前炎症/前線維化の拘縮カプセル線維芽細胞の形態をとることが示されており、これは抗炎症サイトカイン IL10 のダウンレギュレーションによってさらに増強するとされている<sup>3) 4)</sup>。しかし、本研究においてこれら炎症性関連サイトカイン濃度は、少なくとも TE 周囲に形成されたカプセル組織においては、カプセル拘縮重症度の間で明らかな有意差は認められなかった。本研究における蛋白抽出方法に問題があった可能性もあり、サイトカイン検出方法においても精度を高める必要があると思われる。

- 1) Ribuffo D, Monfrecola A, Guerra M, Di Benedetto GM, Grassetto L, Spaziani E, Vitagliano T, Greco M. Does postoperative radiation therapy represent a contraindication to expander-implant based immediate breast reconstruction? An update 2012-2014. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jun;19(12):2202-7. PMID: 26166643.
- 2) Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G. Capsular contractures: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Dec;124(6):1808-1819. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181bf7f26. PMID: 19952637.
- 3) Kyle DJ, Bayat A. Enhanced Contraction of a Normal Breast-Derived Fibroblast-Populated Three-Dimensional Collagen Lattice via Contracted Capsule Fibroblast-Derived Paracrine Factors: Functional Significance in Capsular Contracture Formation. *Plast Reconstr Surg*. 2015 May;135(5):1413-29. doi: 10.1097/PRS.0000000000001177. PMID: 25919257.
- 4) Marques M, Brown SA, Rodrigues-Pereira P, Natália M, Cordeiro DS, Morales-Helguera A, Cobrado L, Queirós L, Freitas R, Fernandes J, Correia-Sá I, Rodrigues AG, Amarante J. Animal model of implant capsular contracture: effects of chitosan. *Aesthet Surg J*. 2011 Jul;31(5):540-50. doi: 10.1177/1090820X11411475. PMID: 21719867.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------