

令和元年8月30日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10465

研究課題名(和文) 乳癌治療時の遊離真皮脂肪片(FDFG)移植に関する基礎的・臨床的研究

研究課題名(英文) Clinical and basic research of implantation of free dermal fat graft for breast cancer patients

研究代表者

喜島 祐子(Kijima, Yuko)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：60381175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：対象症例での周術期合併症について、多施設共同研究では周術期合併症のリスクファクターとして宿主因子(喫煙)および臨床因子(術者の経験、手術時間、術中出血量、移植片のサイズ、摘出乳腺サイズ)があげられた(Kijima et al. Gland Surgery 2015)。実臨床ではこれらの明らかになったリスクを回避した症例を抽出して患者選を行ったため本手技による優越性を見出すことは困難であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

対象症例での周術期合併症について、多施設共同研究では周術期合併症のリスクファクターとして宿主因子(喫煙)および臨床因子(術者の経験、手術時間、術中出血量、移植片のサイズ、摘出乳腺サイズ)があげられた(Kijima et al. Gland Surgery 2015)。実臨床ではこれらの明らかになったリスクを回避した症例を抽出して患者選を行ったため本手技による優越性を見出すことは困難であった。同時期に実施した整容性を考慮した乳房温存術時の手術介入については、乳房下垂の有無別に実施したvolume replacement, volume displacementが有用であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We implanted FDFG for patients with early breast cancer on upper-inner quadrant area indicative for breast conserving surgery followed by immediate breast reshaping using FDFG. According our former research (Kijima Y, et al. JPRAS 2007)(Kijima Y, et al. Gland Surgery 2015), caused of perioperative complications resulted in those two factors. First is host factor (smoking) and a clinical factor (experience of the practiced hand, operative time, intraoperative bleeding, size of the free dermal fat graft, resected breast size). In clinical practice, we selected adequate patients for breast conserving surgery followed by immediate FDFG implantation. So that, it was difficult to find out any patients group adequate for FDFG with CAL or platelet. On the other hand, it became clear that volume replacement for patients without ptotic breasts using FDFG or thoracodorsal adipofascial cutaneous flap, and volume displacement for patients with ptotic breasts are also useful for Japanese patients.

研究分野：乳腺外科

キーワード：乳癌 乳房温存手術 整容性 遊離真皮脂肪片 乳房縮小手術

1. 研究開始当初の背景

(1) これまでの研究成果

1) 日本人女性に対する Oncoplastic Breast Surgery (OBS)の展開

1990年代にヨーロッパを中心に広がってきた Oncoplastic Breast Surgery (OBS)とは乳癌の外科治療時に腫瘍制御と整容性の保持という二つの大きな目的を同時に成立させる新しい治療概念である。乳房温存術時の OBS には、整容性を保持する手法として Volume replacement: 乳腺の部分欠損を周囲乳腺組織や乳房外組織の授動・充填する方法[Kijima Y, et al. The Breast(2009) 18:126-9][Kijima Y, et al. The Breast(2011) 20:454-7][Kijima Y, et al. Modern Plastic Surgery(2013) 3:43-6][Kijima Y, et al. Surg Today(2013) 43(4):456-60]と Volume displacement: 乳房縮小・固定手技を導入し、余剰な皮膚・組織を乳癌組織とともに合併切除し新しい乳房マウンドを作成し、場合によっては乳頭乳輪位置を修正する手法[Kijima Y, et al. Surg Today(2008);38: 335-9] [Kijima Y, et al. Surg Today (2011)41:390-5][Kijima Y, et al. Surg Today (2011)41:1461-5][Kijima Y, et al. Case Report in Surgery (2011) doi: 10.1155 /2011/12198] [Kijima Y, et al. Breast Cancer(2011)18:273-81][Kijima Y, et al. Surg Today(2013) 43(8):946-953][Kijima Y, et al. Modern Plastic Surgery (2013) 3:57-64][Kijima Y, et al. Surgery Today (2014) 44: 1783-88][Kijima Y, et al. Surgery Today (2014) 44:2098-2105][Kijima Y, et al. Breast Cancer(2014) 21(3):375-8][Kijima Y, et al. Breast Cancer (2014) 21:375-8][喜島祐子, 他. PEPARS(2011); 52:24-33][喜島祐子, 他. 乳癌の臨床(2012);27(1): 45-56][喜島祐子, 他. 乳腺腫瘍学. 金原出版株式会社. 日本乳癌学会編. 第1版(2012);171-182][喜島祐子, 他. 日本臨床(2012);2012年9月増刊号. 日本臨床社. 大阪市. 505-510]とに分けられる。我々はこれまでの手技のうち、とくに、local flap による volume replacement が困難な部位の OBS として遊離真皮脂肪片(free dermal fat graft:FDFG)移植による手技に関する研究を行い、良好な結果を報告してきた [Kijima Y, et al. JPRS(2007)60,495-502] [喜島祐子他. 日本臨床外科学会雑誌(2005)17(1)7-12][Kijima Y, Surgery Today(2011) 41:477-89][喜島祐子, 他. PEPARS(2013); 84: 25-35, 全日本病院出版会, 東京都][Kijima Y, et al. Surgery (2012);151(3):444-455][Kijima Y, et al. Int Canc Conf J(2013);82:101-106]。全国の複数の施設より臨床データを集積し、国内で実施されている本手技を用いた OBS を解析し、臨床面における早期合併症のリスクファクターを世界で初めて明らかにした[Kijima Y, et al. Gland Surgery(2015);4(2):179-194]。

2) FDFG 移植モデルによる基礎的検討

動物モデルを作成し、真皮を付着させない遊離脂肪片との移植群との経時比較を行い、科学的に遊離真皮脂肪片生着機序を明らかにした。ラットにおけるこの実験系では、真皮を付着させた遊離真皮脂肪片移植群において移植早期のアポトーシスが有意に少なく、移植後長期にわたり VEGF 陽性細胞が多く出現していることが明らかとなった[Mizoguchi T, Kijima Y, et al. Breast Cancer (in press)]。これらのことより、付着させた真皮は脂肪片生着過程において、血管新生とアポトーシス防止という二重の側面から重要な役割を果たしていることが予測された。

2. 研究の目的

本研究は乳房温存術時にインプラントを用いない自家組織による遊離真皮脂肪片移植手技を発展させ、血小板含有血漿成分の添加や脂肪幹細胞含脂肪の添加により、自然の乳房に近い硬度の遊離真皮脂肪片の作成と安全な手術手技の確立を目的とする。

3. 研究の方法

基礎的検討

1) 血小板含有血漿成分を用いた新たな FDFG 移植

基礎実験として、血小板含有血漿成分を担癌状態・周術期の症例より採取する。FDFG 移植例に対する付加前の臨床研究として成分分析血小板含有血漿成分の生化学分析を行う。血中遊離癌細胞の存在を否定するために、PCR, Cell Search System を用いて、添加予定血小板含有血漿成分の安全性を確認するためのシステムを構築する。

2) 脂肪幹細胞含脂肪による新たな FDFG 移植

FDFG コントロール群の手術時に発生する、ドナー部位(下腹部)の破棄予定の脂肪組織より細胞付加型脂肪移植(Cell Assisted Lipotransfer : CAL)に必要な、脂肪細胞・脂肪幹細胞の分離を行う。従来、下腹部や側腹部、大腿より吸引管を用いて採取していたこれらの組織を、手術の際に破棄する余剰組織を細砕することで細胞付加型脂肪移植(Cell Assisted Lipotransfer : CAL)に可能な比率の脂肪細胞と脂肪幹細胞含有成分に分離することが可能かどうか実施する。

臨床的検討

- 1) 血小板含有血漿成分と脂肪幹細胞含脂肪の移植
採取された 1) 血小板含有血漿成分 2) 細胞付加型脂肪を FDFG 移植適応と判断された乳癌症例への付加・FDFG 移植を行う。
- 2) インフォームド・コンセント (IC)
以下のような十分な IC を得る。(1)乳房の整容性に着目した新しい手技である。(2)乳房腫瘍の切除のための創とは別に、脂肪片採取による創が下腹部に形成される。(3)脂肪片採取・再建を行うため手術時間が長くなる。(4)残存乳房への照射療法の整容的への影響は予測できない。(5)CAL は乳癌治療後の乳房変形に実施されている方法であるが、血小板含有血漿成分や細胞付加型脂肪の付加が乳癌の局所再発に影響するかどうかは不明である。
- 3) 手術手技の確立
適応となる患者に対し、下腹部より採取した遊離真皮脂肪片を乳腺欠損部に移植する(コントロール群)、血小板含有血漿成分付加群では FDFG 移植の際に 抹消血より分離した血小板含有血漿成分を直ちに付加する。細胞付加型脂肪付加群では FDFG 移植の際に余剰組織より分離した脂肪・脂肪幹細胞成分を直ちに付加する。癌の根治性評価・術後の残存乳腺への照射適応、術後補助化学内分泌療法の適応は従来どおりとする。
- 4) 術後早期の評価
手術時間・出血時間・切除乳腺重量(体積)・移植真皮脂肪片重量(体積)と術後早期の整容性についての評価を客観的・主観的(患者アンケートによる)に行う。

4. 研究成果

血小板含有血漿成分と細胞付加型脂肪を FDFG 移植適応と判断された乳癌症例への付加・FDFG 移植を実施した。通常の FDFG 移植での周術期合併症(Kijima et al. JPRAS 2007)と比較を試みた。対象症例での周術期合併症について、多施設共同研究では周術期合併症のリスクファクターとして宿主因子(喫煙)および臨床因子(術者の経験、手術時間、術中出血量、移植片のサイズ、摘出乳腺サイズ)があげられた(Kijima et al. Gland Surgery 2015)。実臨床ではこれらの明らかになったリスクを回避した症例を抽出して患者選別、ICを行った。そのため本手技による優越性を見出すことは困難との基礎的臨床的評価に至った。同時期に実施した整容性を考慮した乳房温存術時の手術介入については、乳房下垂の有無に着目して選択実施した遊離真皮脂肪片移植や胸背脂肪筋膜弁を用いた volume replacement, および volume displacement が有用であることが明らかとなった。

We implanted FDFG for patients with early breast cancer on upper-inner quadrant area indicative for breast conserving surgery followed by immediate breast reshaping using FDFG. According our former research (Kijima Y, et al. JPRAS 2007)(Kijima Y, et al. Gland Surgery 2015), caused of perioperative complications resulted in those two factors. First is host factor (smoking) and a clinical factor (experience of the practiced hand, operative time, intraoperative bleeding, size of the free dermal fat graft, resected breast size). In clinical practice, we selected adequate patients for breast conserving surgery followed by immediate FDFG implantation. So that, it was difficult to find out any patients group adequate for FDFG with CAL or platelet. On the other hand, it became clear that volume replacement for patients without ptotic breasts using FDFG or thoracodorsal adipofascial cutaneous flap, and volume displacement for patients with ptotic breasts are also useful for Japanese patients.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

1. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Shinden Y, Nakajo A, Arima H, Kurahar H, Ishigami S, Arigami T, Okumura H, Natsugoe S. Therapeutic mammoplasty combining partial mastectomy with nipple-areola grafting for patients with early breast cancer : a case series. *Surgery Today* . 46(10):1187-1195, 2016, 査読有
2. Shinden Y, Kijima Y, Hirata M, Arima H, Nakajo A, Tanoue K, Maemura K, Natsugoe S. Clinical significance of the histoculture drug response assay in breast cancer. *Anticancer Research* . 36(11): 6173-6178, 2016, 査読有
3. Jinno H, Inokuchi M, Ito T, Kitamura K, Kutomi G, Sakai T, Kijima Y, Wada N, Ito Y, Mukai H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for surgical treatment of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer* . 23(3):367-377, 2016, 査読有

- 4 . Shinden Y, [Kijima Y](#), Hirata M, Nakajo A, Tanoue K, Arigami T, Kurahara H, Maemura K, Natsugoe S. Clinical characteristics of breast cancer patients with mental disorders. *The Breast* . 36:39-43, 2017 , [査読有](#)
- 5 . Shinden Y, Nakajo A, Arima H, Tanoue K, Hirata M, [Kijima Y](#), Maemura K, Natsugoe S. Intraoperative Identification of the Parathyroid Gland with a Fluorescence Detection System. *World Journal of Surgery* . 41(6):1506-1512, 2017 , [査読有](#)
- 6 . Nakajo A, Arima H, Hirata M, Yamashita Y, Shinden Y, Hayashi N, Kawasaki Y, Arigami T, Uchikado Y, Mori S, Mataka Y, Sakoda M, [Kijima Y](#), Uenosono Y, Maemura K, Natsugoe S. Bidirectional Approach of Video-Assisted Neck Surgery (BAVANS): Endoscopic complete central node dissection with craniocaudal view for treatment of thyroid cancer. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* . 10(1):40-46. 2017 , [査読有](#)
- 7 . Shinden Y, Sugimachi K, Tanaka F, Fujiyoshi K, [Kijima Y](#), Natsugoe S, Mimori K. Clinicopathological characteristics of disseminated carcinomatosis of the bone marrow in breast cancer patients. *Molecular and Clinical Oncology* . 8(1):93-98 , 2018 , [査読有](#)
- 8 . Toda H, Kurozumi S, [Kijima Y](#), Idichi T, Shinden Y, Yamada Y, Arai T, Maemura K, Fujii T, Horiguchi J, Natsugoe S, Seki N. Molecular pathogenesis of triple-negative breast cancer based on microRNA expression signatures: antitumor miR-204-5p targets AP1S3. *J Hum Genet*. 2018 Dec;63(12):1197-1210. doi: 10.1038/s10038-018-0510-3. Epub 2018 Sep 18. [査読有](#)
- 9 . Shinden Y, [Kijima Y](#), Hirata M, Nakajo A, Tanoue K, Arigami T, Kurahara H, Maemura K, Natsugoe S. Clinical characteristics of breast cancer patients with mental disorders. *Breast*. 2017 Dec;36:39-43. doi: 10.1016/j.breast.2017.08.010. Epub 2017 Sep 21. [査読有](#)
- 10 . [Kijima Y](#), Hirata M, Shinden Y, Utsumi T, Morise Z, Natsugoe S. Clinical experiences for oncoplastic breast surgery improve a cosmetic outcome and reduce postoperative complications. *Clinics in Surgery* 2018; 3: Article20145 [査読有](#)
- 11 . Nakajo A, Arima H, Hirata M, Yamashita Y, Shinden Y, Hayashi N, Kawasaki Y, Arigami T, Uchikado Y, Mori S, Mataka Y, Sakoda M, [Kijima Y](#), Uenosono Y, Maemura K, Natsugoe S. Bidirectional Approach of Video-Assisted Neck Surgery (BAVANS): Endoscopic complete central node dissection with craniocaudal view for treatment of thyroid cancer. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 10(1):40-46 , 2017 , [査読有](#)
- 12 . [Kijima Y](#), Hirata M, Shinden Y, Utsumi T, Morise Z, Natsugoe S. Breast Cancer. Oncoplastic breast surgery combining partial mastectomy with immediate breast reshaping using multiple local flaps for a patient with slim body. 2019 Jan 25. doi: 10.1007/s12282-019-00948-5. [Epub ahead of print] [査読有](#)
- 13 . Nomoto Y, Yoshinaka H, Ohi Y, Hayashi N, Nagata A, Sueyoshi K, Eguchi Y, Shinden Y, [Kijima Y](#), Natsugoe S. Apocrine papillary lesion: comparison of pathological findings from 22 years previously and the present. *Breast Cancer*. 2018 Dec 5. doi: 10.1007/s12282-018-00936-1. [Epub ahead of print] [査読有](#)
- 14 . Nomoto Y, [Kijima Y](#), Shinden Y, Hirata M, Eguchi Y, Yoshinaka H, Kitazono I, Hiraki T, Tanimoto A, Natsugoe S . wo cases of radiation-associated angiosarcoma of the breast. *Surg Case Rep*. 2018 Nov 13;4(1):132. doi: 10.1186/s40792-018-0539-8. [査読有](#)

〔学会発表〕(計9件)

1. 喜島祐子, 平田宗嗣, 新田吉陽, 江口裕可, 野元優貴, 中条哲浩, 有馬豪男, 吉中平次, 夏越祥次. 乳房縮小手技を導入した Oncoplastic breast surgery: - 健側乳房縮小術実施例の検討 - . パネルディスカッション 12 乳房再建手術 - 自家組織 vs 人工物: コツと技 【Video】第 116 回日本外科学会学術総会. 名古屋市, 4月 14-16 日, 2016 年.
2. 喜島祐子, 平田宗嗣, 新田吉陽, 江口裕可, 野元優貴, 中条哲浩, 有馬豪男, 吉中平次, 夏越祥次. 下垂乳房症例に対する乳房縮小手技を導入した Oncoplastic breast surgery. 第 24 回日本乳癌学会学術総会, 東京都, 7月 16-18 日, 2016 年.
3. 喜島祐子. 乳房縮小手技を導入した OBS と乳頭乳輪の re-centralization ~ NAC-recentralization の工夫とコツ 2~ . 教育セッション 3. 第 4 回日本オンコプラスチックサージャリー学会総会, 浦安市, 10月 6-7 日, 2016 年
4. 喜島祐子, 平田宗嗣, 新田吉陽, 江口裕可, 野元優貴, 中条哲浩, 有馬豪男, 吉中平次, 夏越祥次. 乳房縮小手技を導入した Oncoplastic Breast Surgery-健側乳房縮小手技実施例の検討-第 78 回日本臨床外科学会学術集会. 11月 23-25 日, 東京都, 2016 年.
5. 喜島祐子, 平田宗嗣, 新田吉陽, 江口裕可, 野元優貴, 中条哲浩, 有馬豪男, 吉中平次, 夏越祥次. 乳房縮小手技を導入した Oncoplastic breast surgery: - 健側乳房縮小術実施例の検討 - . ポスター討論. 第 25 回日本乳癌学会総会. 福岡市. 7月 13-15 日, 2017 年.
6. 山本豊, 西村 令喜, 成井 一隆, 喜島祐子, 穂積 康夫, 池田 雅彦, 高尾 信太郎, 大谷 彰一郎, 岩瀬 弘敬. AI 抵抗性の進行・再発乳癌を対象とした高用量トレミフェンとフルベストラントの無作為化第二相試験. 第 25 回日本乳癌学会学術総会, 厳選口演, 福岡市, 7月 13-15 日, 2017 年
7. 喜島祐子, 新田吉陽, 江口裕可, 中条哲浩, 田上聖徳, 平田宗嗣, 吉中平次, 夏越祥次. 脂肪筋膜弁を用いた乳房温存術時の一次欠損部補填法 (volume replacement) の後向き検討. サージカルフォーラム. 第 118 回日本外科学会総会. 東京都, 4月 5-7 日, 2018 年.
8. 喜島祐子, 新田吉陽, 江口裕可, 野元優貴, 中条哲浩, 田上聖徳, 林直樹, 平田宗嗣, 吉中平次, 夏越祥次. 乳房縮小手技を導入した Oncoplastic breast surgery (1 施設での 10 年間の結果報告). 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 京都市, 5月 16-19 日, 2018 年.
9. 喜島祐子, 新田吉陽, 江口裕可, 野元優貴, 平田宗嗣, 吉中平次, 夏越祥次. E 領域乳癌に対する Oncoplastic Breast Surgery. 第 6 回日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会, シンポジウム 2 「領域別の oncoplastic surgery - 整容性確保のための工夫 - 」, 大阪市, 9月 20-21 日, 2018 年.

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 平田 宗嗣

ローマ字氏名: HIRATA MUNETSUGU

所属研究機関名: 鹿児島大学

部局名: 附属病院

職名：医員
研究者番号（8桁）：00649072

研究分担者氏名：中条哲浩
ローマ字氏名：NAKAJO AKIHIRO
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域附属病院
職名：講師

研究者番号（8桁）：20404486

研究分担者氏名：新田 吉陽
ローマ字氏名：SHINDEN YOSHIAKI
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：附属病院
職名：医員
研究者番号（8桁）：20725733

研究分担者氏名：夏超 祥次
ローマ字氏名：NATSUGOE SHOJI
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学系
職名：教授
研究者番号（8桁）：20725733

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。