

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17024

研究課題名(和文) 脂肪移植による放射線照射後の乳房皮膚の改善度調査

研究課題名(英文) Investigation of the improvement of breast skin after radiation with fat grafting

研究代表者

武藤 真由 (MUTO, Mayu)

横浜市立大学・医学研究科・共同研究員

研究者番号：10723348

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)：5例の患者(培養脂肪幹細胞付加脂肪注入：4例、純脂肪注入：1例)が本研究に含まれた。現時点で手術回数は3回が2例、2回が2例、1回が1例であり、再建完了2例、完了見込み2例、治療途中1例であった。粘弾性測定結果は、1例を除く4例は、脂肪注入により放射線照射後の皮膚の張りは増し、弾力性は増し、皮膚疲労効果は小さくなる傾向にあった。また体積測定に関しては、測定完了1例のみであるが、51.8ccの増加を認めた。しかし、健側の生検後の凹みに対しても脂肪注入を行ない、視診上明らかに形態の改善を認められているが、-8.8ccと体積が減少しているため、測定機器の誤差があり、より多い体積増加の可能性も考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線照射後の皮膚は、晩期障害として微小血管の閉塞や過剰な線維化が起こることにより、乳房皮膚が硬く乾燥し、創傷治癒機序が正常に働かない状態となっている。本研究では、培養脂肪幹細胞付加脂肪または純脂肪による脂肪注入により、放射線照射後の皮膚の張りは増し、弾力性は増し、皮膚疲労効果は小さくなる傾向にあった。乳癌術後・放射線照射後の症例に対する脂肪注入による乳房再建は、乳房体積を増しつつ、乳房皮膚の状態が改善する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Five patients (cultured adipose stem cell-added fat grafting: 4, pure fat grafting: 1) were included in the study. At present, the number of surgeries was 3 in 2 cases, 2 in 2 cases, and 1 in 1 case. 2 cases of reconstruction were completed, 2 cases were expected to be completed, and 1 case was in the middle of treatment. The results of viscoelasticity measurements showed that in all but one of the four cases, fat grafting tended to increase the tension and elasticity of the post-irradiation skin and reduce the skin fatigue effect. As for the volume measurement, an increase of 51.8 cc was observed in only one completed case. However, fat grafting was also performed on the concave area after biopsy on the healthy side, and although the breast shape was clearly improved visually, the volume decreased by -8.8 cc, so there was an error in the measurement equipment, and the possibility of a larger volume increase was considered.

研究分野：乳房再建

キーワード：乳房再建 脂肪注入 放射線照射後

### 1. 研究開始当初の背景

乳房への脂肪移植は、豊胸の合併症として巨大石灰化や嚢腫形成が多発した歴史や、石灰化が乳癌との鑑別に与える影響等の問題により、1987年にアメリカ形成外科学会により行うべきではないとの見解がなされていたが、注入技術の進歩や画像診断技術の向上、脂肪の生着メカニズムの解明や体外式組織拡張器の併用などにより、脂肪の生着率が向上し、現在は肯定的なガイドラインが作成されている。

当科では、国内でも一早く、2012年より脂肪移植による乳房再建を開始し、その治療経験や成績に関して積極的に学会発表や論文発表を行ってきた。現在、放射線照射歴のない、乳癌術後に比較的皮下脂肪が温存されているような乳房全切除術(Bt)後や皮下乳腺全切除術(NSM,SSM)後の症例は、体外式乳房拡張器を併用し、1回につき150-400cc程度の脂肪移植を、2-4回行うことにより、比較的良好な結果を得ている。

しかし、放射線照射後の乳房再建に関しては、同様の方法で脂肪移植を行っても、生着率が非常に悪く、またそれ以上の大容量の脂肪を注入すると同等の結果を得ることができないどころか、脂肪壊死や石灰化の原因となってしまう、乳房温存治療後の小さな変形であっても治療に難渋している状況である。その原因は晩期障害として微小血管の閉塞や過剰な線維化が起こることにより、乳房皮膚が硬く乾燥し、創傷治癒機序が正常に働かない状態となっているためと考えられる。

そこで、放射線照射後の乳房再建の場合、まずは組織の肥沃化を図ることが重要と考えられる。その方法として、脂肪幹細胞を付加した脂肪を注入することで、放射線照射後の乳房皮膚の改善を図るとする試みは行われており、当科でも2016年より開始している。しかし費用が高額であるにも関わらず、全手術回数や費用、そしてその効果がまだ不明確であるため、治療を受けられる患者層が限られている点が非常に大きな問題である。

そこで、乳房全切除後や皮下乳腺全切除術後、乳房温存術後に後療法として放射線照射が行なわれている症例に対し、幹細胞治療より安価に提供できる通常の脂肪を少量頻回注入することで、放射線晩期障害を受けている乳房皮膚の肥沃化をはかることができるのではないかと予測した。

### 2. 研究の目的

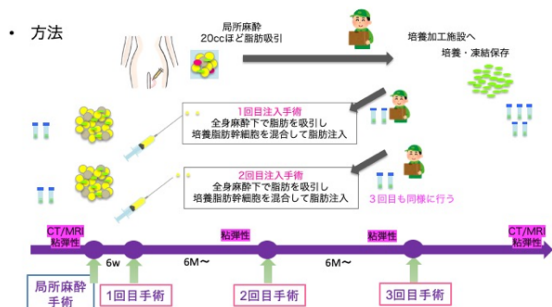
放射線照射後の脂肪移植による乳房再建は、乳房温存術後の小さな変形であっても非常に治療困難で、その原因は晩期障害として微小血管の閉塞や過剰な線維化が起こることにより、乳房皮膚が硬く乾燥し、創傷治癒機序が正常に働かない状態となっているためと考えられる。そこで、乳房全切除後や皮下乳腺全切除術後、乳房温存術後に後療法として放射線照射が行なわれている症例に対し、脂肪を少量頻回注入することで、放射線照射後の皮膚障害を改善させると予測し、正常な皮膚の状態へ戻るための具体的な脂肪移植量や注入回数を調査し、最終的に脂肪移植での放射線照射後乳房再建を可能にすることが目的である。

### 3. 研究の方法

本研究の遂行を計画中の、2019年1月に、当科では、培養・凍結保管などの細胞加工を他社に委託する、培養細胞幹細胞を付加した脂肪注入を開始するに至り、大幅なコストダウンが可能となった。そのため幹細胞治療を受けることを希望する患者が増えた。そこで本研究では、培養脂肪幹細胞付加脂肪注入による乳房再建を行なった患者を中心に、脂肪注入による放射線照射後の皮膚の改善度を調査する方針に変更した。乳癌術後かつ放射線照射後で、培養脂肪幹細胞付加脂肪注入または純脂肪による脂肪注入による乳房再建を希望した患者5名(培養脂肪幹細胞4名、純脂肪注入1名)を対象とした。術前にCutometer dual MPA580を用いて、乳房皮膚ABCD領域で粘弾性測定を行いR0(皮膚の張り、硬さ)、R2, 5, 7(弾力性)、R9(皮膚疲労 効果)で評価した<sup>1)</sup>。またCTまたはMRI検査、VECTRA(3D立体画像装置)で、術前の体積評価を行った。脂肪注入術後6ヶ月の時点で、乳房皮膚の粘弾性を再度計測した。皮膚粘弾性測定は各手術毎に行い、評価を行った。

脂肪注入手術を半年以上の間隔をあけて繰り返した。組織が硬いと判断した際は1年間隔を開けた。健側と同等体積、または本人が満足する大きさになった時点で手術完了とした。最終手術完了後半年で再度体積評価を行った。

#### 【手術方法】



\*培養脂肪幹細胞付加脂肪注入の場合

- ① 注入手術の約6週間前に、局所麻酔下に吸引した脂肪20ccを、セルソース株式会社(特定細胞加工物製造許可施設番号:FA3160006)へ委託し、幹細胞の抽出・培養(継代回数は4回まで)・凍結を行った。
- ② 注入手術は全身麻酔下で行い、腹部・大腿より吸引した脂肪を72G/4分で遠心分離後、解凍洗浄処理後の培養ASCを、注入用脂肪200ccあたり通常 $1.0 \times 10^7$ cells混合し、再建部の大胸筋下/内/皮下に、コールドマンテックを用いて注入した。
- ③ 手術は6ヵ月以上の間隔をあけて再建完了まで繰り返し、術前後は体外式乳房拡張器を1ヵ月間併用した。

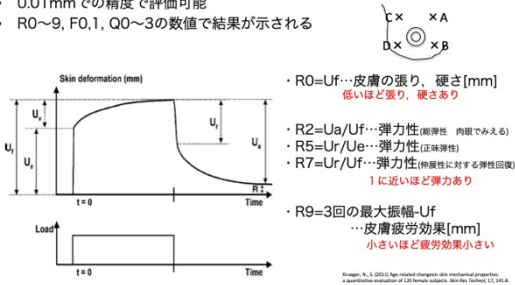
\*純脂肪の場合

上記方法で培養細胞幹細胞は付加せず行なった。

【粘弾性測定方法】

Cutometer dual MPA580

- ・皮膚表面に直径2mmのプロープを当てて、3秒間(オンタイム)450mbarの吸引圧(真空)をかけ、オフタイム3秒間で、繰り返し3回行う
- ・0.01mmでの精度で評価可能
- ・R0~9, F0,1, Q0~3の数値で結果が示される



4. 研究成果

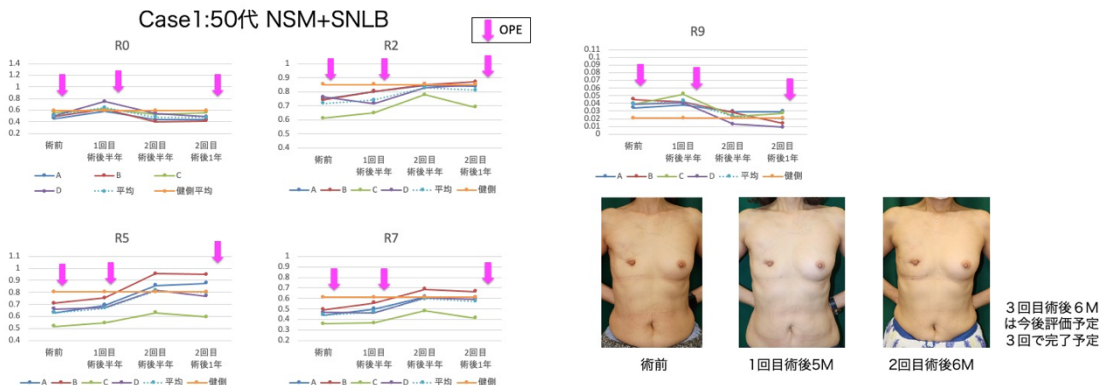
5例の患者(培養脂肪幹細胞付加脂肪注入:4例、純脂肪注入:1例)が本研究に含まれた。現時点で手術回数は3回が2例、2回が2例、1回が1例であり、再建完了2例、完了見込み2例、治療途中1例であった。患者詳細は表1の通りである。

(表1)

	年齢	乳癌術式	再建手術日 (基準日:1回目手術)	FG量 (ml)	再建手術日 (基準日:1回目手術)	FG量 (ml)	付加ASC濃度 (cells/ml)
Case1	50代	NSM+SNLB (Bp後再発)	1年3ヶ月前	培養ASC 付加FG	①- ②7ヶ月後 ③1年8ヶ月後	203 192 197	$5.4 \times 10^4$ $5.4 \times 10^4$ $5.4 \times 10^4$
Case2	50代	Bt+Ax	2年7ヶ月前	培養ASC 付加FG	①- ②7ヶ月後	120 114	$7.6 \times 10^4$ $7.9 \times 10^4$
Case3	40代	Bt+Ax	2年前	培養ASC 付加FG	①- ②1年後 ③1年8ヶ月後	162 161.5 132	$6.8 \times 10^4$ $6.5 \times 10^4$ $7.1 \times 10^4$
Case4	50代	Bt+Ax	9年5ヶ月前	培養ASC 付加FG	①-	173	$6.1 \times 10^4$
Case5 L	50代	L:Bp+Ax	8年2ヶ月前	純FG	①- ②8ヶ月後	103 66	— —
Case5 R		R:SSM+SNB RADなし	-(再建手術と同日)	一次純FG	①- ②8ヶ月後	150 184	— —

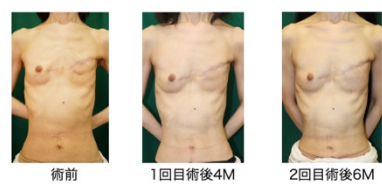
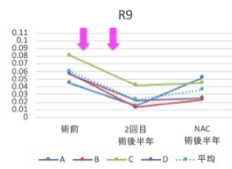
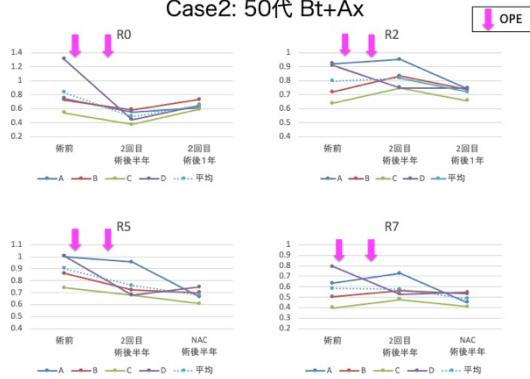
結果の症例は以下の通りである。

症例1



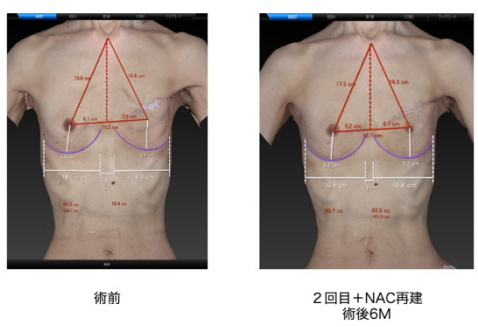
症例 2

Case2: 50代 Bt+Ax



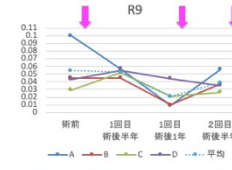
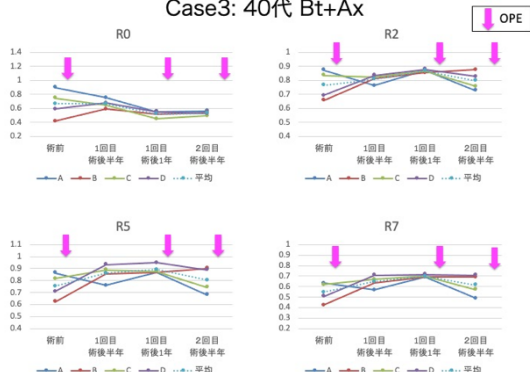
NAC再建し、再建完了

ベクトラ体積評価



症例 3

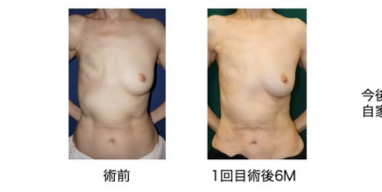
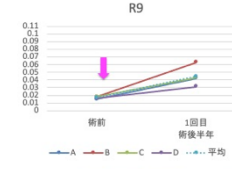
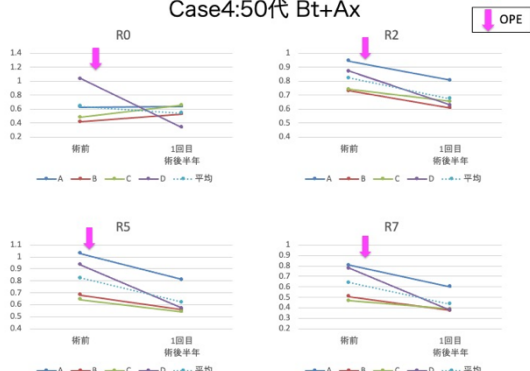
Case3: 40代 Bt+Ax



3回目術後6Mは今後評価予定  
3回で完了予定

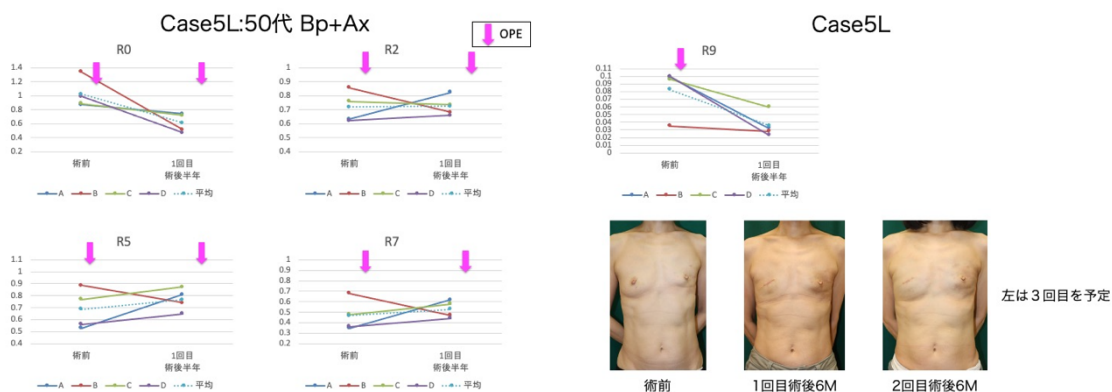
症例 4

Case4:50代 Bt+Ax



今後はTE挿入後に自家組織再建予定

## 症例 5



まだ治療途中の患者が多いが、症例 4 を除く 4 名の患者では、R0（低いほど張りあり）は減少、R2, 5, 7（1 に近いほど弾力あり）は増加、R9（小さいほど疲労効果小さい）は減少傾向にあった。よって脂肪注入により放射線照射後の皮膚の張りは増し、弾力性は増し、皮膚疲労効果は小さくなる可能性が示唆された。また体積測定に関しては、測定完了している患者は 1 名であるが、51.8cc の増加を認めた。しかし、健側の生検後の凹みに対しても部分的に脂肪注入を行ない、視診上明らかに形態の改善を認めているが、-8.8cc と体積が減少している結果が出ているため、51.8cc より多い体積増加の可能性も考えられた。Limitation として、本研究には、Bt 患者が 3 人含まれており、乳がん手術の際に乳房皮膚が切除されているが、脂肪注入により内部のボリュームが増すことで物理的にも皮膚が伸展されるため、粘弾性測定に影響を与えている可能性が考えられた。また、ベクトラは、呼吸性の変動や肩の位置などによっても乳房体積に影響が出るため、正確な体積評価が難しい可能性が考えられた。今後、症例を増やし、培養脂肪幹細胞を付加した脂肪注入と付加しない脂肪注入（純脂肪）で変化があるかなど、検討していきたい。

## 参考文献

- 1) Krueger, N., S. (2011) Age-related changes in skin mechanical properties: a quantitative evaluation of 120 female subjects. *Skin Res Technol*, 17, 141-8.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦
2. 発表標題 乳房再建の新たな選択肢 再生医療の応用
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会, 神奈川, 2020, 5. ランチョンセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 小林耕大, 本間有貴, 岡本茉希, 中園美紗子, 角田祐衣, 堀弘憲, 黄聖琥, 廣富浩一
2. 発表標題 当科における脂肪注入による全乳房再建の治療戦略.
3. 学会等名 第63回日本形成外科学会総会・学術集会, 愛知, 2020, 8.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤真由, 角田祐衣, 黄聖琥, 廣富浩一, 佐武利彦
2. 発表標題 当科における脂肪注入による全乳房再建の治療戦略.
3. 学会等名 第8回日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会総会, 岡山, 2020, 10. シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦
2. 発表標題 乳房再建の新たな選択肢 再生医療の応用
3. 学会等名 第8回日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会総会, 岡山, 2020, 10. ランチョンセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 小林耕大, 本間有貴, 岡本茉希, 中園美紗子, 角田祐衣, 堀弘憲, 黄聖琥, 廣富浩一
2. 発表標題 培養脂肪幹細胞付加脂肪注入による乳房再建.
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会, オンライン, 2020,10.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 増田由茉, 角田祐衣, 中園美紗子, 青木宏信, 堀弘憲, 廣富浩一
2. 発表標題 ドナーの整容性に配慮した皮弁採取法～最近の我々の取り組み～.
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会, 北海道, 2019,5.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mayu Muto, Satake T, Yuma M, Yui T
2. 発表標題 Lateral Thoracic Vessel as an Alternative of Conventional Recipient Vessels in Immediate Autologous Breast Reconstruction.
3. 学会等名 World Society for Reconstructive Microsurgery Annual Meeting, Italy, 2019, 6. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 成井一隆
2. 発表標題 当院における内視鏡下皮下乳腺全切除及び脂肪注入による一次乳房再建術 ～最小の傷跡を目指して～
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会, 東京, 2019,7.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 小林耕大, 本間有貴, 岡本茉希, 中園美紗子, 角田祐衣, 堀弘憲, 黄聖琥, 成井一隆, 廣富浩一
2. 発表標題 当科における脂肪注入による乳房再建～保険適応に向けて～.
3. 学会等名 第7回日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会総会, 大阪, 2019, 10. ビデオシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 小林耕大, 本間有貴, 岡本茉希, 中園美紗子, 角田祐衣, 堀弘憲, 黄聖琥, 成井一隆, 廣富浩一
2. 発表標題 Donor siteも美しく ドナーの整容性に配慮した皮弁採取法～最近の我々の取り組み～
3. 学会等名 第7回日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会総会, 大阪, 2019, 10. 教育セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 小林沙彩, 奥山智輝, 吉田優, 中園美紗子, 黄聖琥, 成井一隆, 廣富浩一
2. 発表標題 脂肪注入による乳房再建における生着率向上のための工夫
3. 学会等名 第61回日本形成外科学会総会・学術集会, 福岡, 2018, 4. シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 小林沙彩, 奥山智輝, 吉田優, 中園美紗子, 筋師優佳, 廣富浩一
2. 発表標題 人工物乳房再建後の合併症に対する自家組織による再再建の治療経験
3. 学会等名 第61回日本形成外科学会総会・学術集会, 福岡, 2018, 4. パネルディスカッション
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 成井一隆
2. 発表標題 脂肪注入を駆使した乳房再建
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会, 京都, 2018,5.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 増田由茉, 角田祐衣, 中園美紗子, 青木宏信, 堀弘憲, 黄聖琥, 成井一隆, 廣富浩一
2. 発表標題 乳房再建と脂肪注入
3. 学会等名 第3回神奈川乳房再建セミナー, 神奈川, 2018,8
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 増田由茉, 角田祐衣, 中園美紗子, 青木宏信, 堀弘憲, 黄聖琥, 成井一隆, 廣富浩一
2. 発表標題 症例から学ぶ脂肪注入による乳房再建
3. 学会等名 第6回日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会総会, 埼玉, 2018,9.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Muto M, Satake T, Yuma Masuda, Seiko Ko, Kazutaka Narui.
2. 発表標題 Endoscopic Nipple/Skin-sparing Mastectomy with Immediate Multi-Stage Fat Grafting for Total Breast Reconstruction: A New Combination for Minimal Scar Breast Cancer Surgery.
3. 学会等名 PRS KOREA 2018, Seoul, 2018, 11. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 黄聖琥, 渋谷麻衣, 菅原順, 成井一隆, 廣富浩一
2. 発表標題 自家組織による乳房再建と健側乳房への対称性手術.
3. 学会等名 第2回横浜ベイサイド形成・美容外科サテライトセミナー, 神奈川, 2018,11.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 増田由茉, 角田祐衣, 中園美紗子, 青木宏信, 堀弘憲, 黄聖琥, 成井一隆, 廣富浩一
2. 発表標題 ドナーの整容性に配慮した皮弁採取法～最近の我々の取り組み～
3. 学会等名 第45回日本マイクロサージャリー学会学術集会, 大阪, 2018,12.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Muto M, Satake T, Kou S, Maegawa J.
2. 発表標題 External Breast Expander-Assisted Fat Grafting to the Autologous Reconstructed Breast.
3. 学会等名 2017 American Society for Reconstructive Microsurgery Annual Meeting, Hawaii, 2017, 1. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 佐治詩保子, 本間有貴, 芳賀祥子, 長谷川佳子, 青木宏信, 前川二郎
2. 発表標題 腹部以外を採取部とする自家組織乳房再建【対称性の獲得を目的とした皮弁選択・乳房マウンド作成・修正術】
3. 学会等名 第60回日本形成外科学会総会・学術集会, 大阪,2017,4. シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 長谷川佳子, 菅原順, 黄聖琥, 前川二郎
2. 発表標題 Nipple-Sparing Mastectomy後の脂肪移植による二次乳房再建の工夫.
3. 学会等名 第60回日本形成外科学会総会・学術集会, 大阪, 2017, 4.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 長谷川佳子, 菅原順, 黄聖琥, 前川二郎
2. 発表標題 Nipple-Sparing Mastectomy後の脂肪移植による二次乳房再建の工夫.
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会, 福岡, 2017, 7.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 成井一隆
2. 発表標題 ビデオセッションNSM-TEまで.
3. 学会等名 第1回神奈川乳房再建セミナー, 神奈川, 2017, 8
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 小林沙彩, 奥山智輝, 吉田優, 中園美紗子, 小池智之, 菅原順, 黄聖琥, 廣富浩一
2. 発表標題 当科における脂肪組織由来再生幹細胞を用いた乳癌術後の乳房再建の経験.
3. 学会等名 第5回日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会総会, 東京, 2017, 9.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 黄聖琥, 渋谷麻衣, 菅原順, 成井一隆, 廣富浩一
2. 発表標題 乳房再建におけるVECTRAの活用法.
3. 学会等名 第27回日本シミュレーション外科学会. 神奈川, 2017,11.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Muto M, Satake T, Yoshida Y.
2. 発表標題 Lateral Thoracic Vessel as an Alternative of Conventional Recipient Vessels in Immediate Autologous Breast Reconstruction.
3. 学会等名 PRS KOREA 2017, Seoul, 2017, 11. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武藤真由, 佐武利彦, 小林沙彩, 奥山智輝, 吉田優, 中園美紗子, 小池智之, 菅原順, 黄聖琥, 廣富浩一
2. 発表標題 一次一期乳房再建における移植床血管としての外側胸動静脈の有用性.
3. 学会等名 第44回日本マイクロサージャリー学会学術集会, 宮崎, 2017,12.
4. 発表年 2017年

〔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
---------	---------