

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18923

研究課題名（和文）乳房再建後における被膜拘縮発生機序の解明および制御法の開拓

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism and control of capsular contracture after breast reconstruction after breast reconstruction

研究代表者

高木 尚之（Takagi, Naoyuki）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30569471

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：乳房再建手術時に採取した被膜組織を二重染色法と電子顕微鏡を用いてバイオフィルム形成の有無について解析を行った。症例は23例で、43検体を採取した。検体採取時の使用デバイスは全例TEであり、平均挿入期間は10.2ヶ月であった。採取した43検体中バイオフィルムが検出されたのは22例でバイオフィルム検出率は約51%であった。また、症例としてバイオフィルムが検出されたのは14例でバイオフィルム保有率は約60%という結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳房再建による人工物再建において半数を超える症例でバイオフィルムを保有するという結果が得られた。これは当科での慢性創傷におけるバイオフィルム検出率と同等であり、無菌操作下で施行し、比較的短い挿入期間での症例が多い本研究において予想を上回る検出率であった。重篤な合併症である被膜拘縮については発生メカニズムが解明されておらず、これらの発生に關与する因子の解析は急務であるものの、本邦においてこれらとバイオフィルムの關連を詳細に解析している研究は少ない。バイオフィルムと被膜の免疫学的反応の關連性が示唆されれば、予防法の樹立および生体に安全なシリコンの開発へとつながり、社会的意義は大きいものとなる。

研究成果の概要（英文）：The capsular tissues collected during breast reconstruction surgery were analyzed for the presence of biofilm formation using double staining and electron microscopy. There were 23 cases and 43 specimens were collected. The device used at the time of specimen collection was TE in all cases, and the average insertion period was 10.2 months. Of the 43 specimens collected, biofilm was detected in 22 cases, and the biofilm detection rate was about 51%. In addition, biofilm was detected in 14 cases, resulting in a biofilm retention rate of about 60%.

研究分野：乳房再建、シリコンインプラント、被膜拘縮

キーワード：乳房再建 被膜拘縮 異物反応 シリコンインプラント

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

#### 1. 研究開始当初の背景

乳癌術後の乳房再建手術において、組織拡張器(Tissue Expander; TE)や人工乳房(Silicone Breast Implant; SBI)といったシリコン製の人工物再建が 2013 年に本邦で保険適応となり、手術症例数が急激に増加してきている。これら人工物による乳房再建手術の合併症として、感染などの急性期合併症は 5%以下とされているが、晩期の合併症として抜去などの再手術の原因となりうる深刻な合併症に被膜拘縮が挙げられる。人工物周囲には正常な生体反応として線維性の被膜が形成されるが、被膜拘縮とは形成された被膜組織が肥厚および拘縮を起こし、結果として疼痛や再建乳房の変形を引き起こす重篤な合併症である。被膜拘縮の発生率は 10~30%と高頻度に発生するといわれ本邦でも今後報告が増加していくことが予想される。また、それらはシリコン表面に微細な凹凸のある textured type に比べ、表面平滑な smooth type で発生が多いとされているが、被膜拘縮発生のメカニズムや予防法は解明されておらず、過剰な免疫反応やバイオフィーム形成との関連性が指摘されているものの、明確な原因ははっきりしていないのが現状である。

#### 2. 研究の目的

本研究は、臨床研究によりバイオフィーム形成とシリコンに対する被膜組織の関連性を明らかにするとともに、バイオフィーム形成の有無が被膜に与える影響について検討する事で、被膜拘縮発生のメカニズムの解析を目的とした。

#### 3. 研究の方法

サンプル採取、バイオフィーム同定：TE または SBI 入替え手術施行時に被膜組織を採取し凍結固定する。薄切後、live and dead 染色にて生菌を染色、ConcanavalinA にて多糖体を染色し、共焦点のレーザー操作顕微鏡(LSM800)にて検鏡、同定した。

#### 4. 研究成果

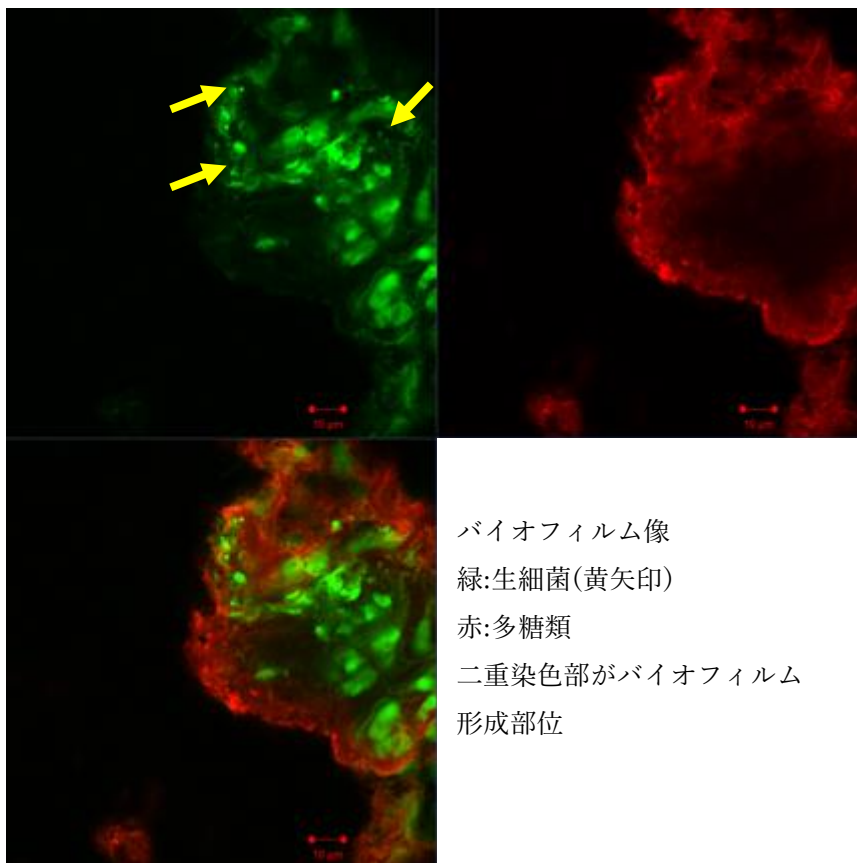
対象患者 23 名、43 検体を採取した。検体採取時の使用デバイスは全例 TE であった。デバイスの平均挿入期間は 10.2 ヶ月であった。

採取した 43 検体中バイオフィームが検出されたのは 22 例であり、バイオフィーム検出率は約 51%であった。また、症例としてバイオフィームが検出されたのは 14 例であり、バイオフィーム保有率は約 60%という結果であった(表 1、図 1)。バイオフィームが検出された症例は全例 textured type の TE を使用していたが、期間中に使用した TE は 1 例を除き全例 textured type であったため、表面形状の違いによるバイオフィーム形成の相違については今後検討が必要である。また、同一症例から採取した検体でも採取部位によって検出結果が異なる症例を認めたことから、バイオフィームはデバイス全体ではなく、局所的に形成される可能性が示唆された。さらに、乳癌手術時に同時に TE を挿入した一次再建症例からのみバイオフィームが検出されたことから、手術時間や術者の数などデバイス自体の要因以外の contamination の原因となる因子に対する対策も重要であると考えられた。

表 1

検体	年齢	再建	切除量 g	TE	再建材料	採取部位	バイオフィルム
1	41	二次	不明	FX-13	SBI	筋側	×
2	47	一次	140	MV-11	SBI	筋側	○
3	59	一次	130	PMT φ 12.5	SBI	筋側	×
4	41	二次	不明	MX-12	SBI	胸壁	×
5						筋側	×
6	50	一次	150	MV-11	SBI	胸壁	○
7						筋側	○
8	32	一次	390	MX-12	SBI	胸壁	×
9						筋側	○
10	63	一次	420	MX-13	SBI	胸壁	○
11						筋側	○
12	44	一次	120	MV-11	SBI	胸壁	×
13						筋側	○
14	51	一次	310	MX-12	SBI	胸壁	○
15						筋側	○
16	48	一次	255	MX-12	SBI	胸壁	○
17						筋側	○
18	33	二次	不明	MX-11	SBI	胸壁	×
19						筋側	×
20	47	一次	200	MX-12	SBI	胸壁	○
21						筋側	○
22	50	一次	180	MV-11	SBI	胸壁	○
23						筋側	○
24	48	一次	210	MX-12	SBI	胸壁	×
25						筋側	×
26	34	一次	105	MV-11	抜去	胸壁	×
27	42	一次	380	MX-13	DIEP	胸壁	×
28	54	一次	350	FX-13	LD	胸壁	○
29						筋側	○
30	46	一次	298	MX-11	LD	胸壁	×
31						筋側	×
32	45	一次	189	MV-12	LD	胸壁	○
33						筋側	×
34						筋側	×
35	45	一次	195	MX-12	LD	胸壁	○
36						筋側	×
37						筋側	×
38	46	一次	167	MV-11	LD	筋側	×
39	64	一次	210	MV-13	SBI	胸壁	○
40						筋側	×
41						筋側	○
42	52	一次	288	MX-12	SBI	胸壁	○
43						筋側	×

図 1



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 1 件、投稿中）

1. 著者名 Shoji M, Kanno E, Tanno H, Yamaguchi K, Ishi S, <u>Takagi N</u> , Ishii K, Hara H, Imai Y, Saijo S, Iwakura Y, Kawakami K, Tachi M:	4. 巻 投稿中
2. 論文標題 CARD9-mediated macrophage responses and collagen fiber capsule formation caused by textured-type breast implants.	5. 発行年 投稿中
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 投稿中
掲載論文の DOI 投稿中につきなし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとして掲載予定	国際共著 該当しない

〔学会発表〕（計 2 件）

1. 発表者名 庄司未樹
2. 発表標題 シリコンに対する生体反応とバイオフィルムとの関連性-炎症反応の解析からみえること-
3. 学会等名 第 28 回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019 年

1. 発表者 庄司未樹
2. 発表標題 当院におけるシリコン形状に対する生体反応の解析-何が慢性炎症に繋がるのか?-
3. 学会等名 第 29 回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020 年

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名)	所属研究期間・部局・職	備考
研究協力者	川上 和義 (KAWAKAMI, Kazuyoshi)		
研究協力者	菅野 恵美 (KANNO, Emi)		

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 庄司未樹
2. 発表標題 シリコンに対する生体反応とバイオフィルムとの関連性
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 庄司未樹
2. 発表標題 当院におけるシリコン形状に対する生体反応の解析-何が慢性炎症に繋がるのか？-
3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020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
研究協力者	川上 和義  (Kawakami Kazuyoshi)		
研究協力者	菅野 恵美  (Kanno Emi)		

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
---------	---------