

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461986

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) Experimental and clinical study for free dermal fat grafting technique during breast conserving surgery in patients with breast cancer.

研究代表者

喜島 祐子(Kijima, Yuko)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：60381175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：動物モデルを作成し、科学的に遊離真皮脂肪片(FDFG)生着機序を明らかにした。FDFG群では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た[Mizoguchi T, et al. Breast Cancer (2015);22]。FDFG群では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。

多施設研究を実施し、FDFG移植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)]。

研究成果の概要(英文)： We made an rat model and clarified free dermis fat single (FDFG) survival mechanism scientifically. [Mizoguchi T, et al. Surgery Today (2014);22]. There was significantly fewer apoptosis and more VEGF-positive cells in the FDFG group. Attached dermis would play an important role in a vascularization and the prevention of apoptosis.

We revealed the risk factor of postoperative complication in FDFG implanted cases. [Kijima Y, et al. Gland Surgery 2015(4)]. This study were clinically done as a multi-institutional joint research in Japan and it is the first report in the world to discuss the risk factor and indication for this operation using multi-institutional data.

研究分野：医歯薬学

キーワード：乳癌 乳房温存手術 遊離真皮脂肪片 整容性

1. 研究開始当初の背景

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

1980年代より、乳癌に対する乳房温存療法は根治性・整容性の面より広く認識され早期乳癌に対する標準術式として定着している。しかし、整容性を重視するあまり、十分な安全域を確保しないで乳房温存術を行うと断端陽性率は高くなる。一方、乳癌術後QOLを比較した研究によると、乳房温存術や乳房再建術は女性の精神活動面に大きく貢献し、さらに、患側乳房の整容性が優れている程心理的により影響をもたらすことが報告されている。乳房温存術において、欠損部の補填を行わずに局所切除のみを行った場合、約1/3の症例で、乳房の変形をきたすという報告がある。日本人女性を対象とした申請者らのこれまでの研究では、少容量の乳腺欠損部は周囲乳腺の授動による補填で整容性を保つことが可能である [Kijima Y, et al. The Breast (2009)18:126-9] [Kijima Y, et al. The Breast (2011)20:464-67] [Kijima Y, et al. Am J Surg (2007)

193:789-791] [Kijima Y, et al. Surg Today (2012) in press]。一方、**下垂乳房の症例では余剰な皮膚を合併切除するOBSにより良好な結果を得られる**ことを明らかにした。 [Kijima Y, et al. Surg Today, 38:335, 2008他]。しかし、**日本人女性の乳房は一般に欧米人に比較すると小さいため、乳房温存療法後の乳腺欠損量が残存乳腺に比べ大きくなりやすい**とくに乳房内側、乳頭直下に存在する病変に対する乳房温存術では、簡単な手技であると整容性に良好な結果は得られず、経皮弁を用いた手技では整容性に優れるものの手術時間・体位変換・術中出血量等を考慮すると非常に煩雑な手技となる。ことが単一施設の後向き研究により明らかとなった [Kijima Y, et al. Surg Today. 41:477, 2011]。日本人女性に対するOBSのひとつとして、申請者らは**部分的乳腺欠損部にDFDG移植を用いて補填する新たな基礎的・臨床的研究を行った**

[Kijima Y. et al. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 60:495, 2007]。

2) DFDG 移植モデルによる基礎的検討これまでの研究で我々は、大胸筋に裏打

ちされた乳房上内外領域、乳頭直下の欠損部分の補填材料として最適で、それほど乳房の厚みがない部分であるため FDFG により容易に補填されること、裏面が大胸筋であるため真皮面が常に血流の豊富な組織に囲まれていること、乳房の左右対称性を得るために丸みや柔らかさを求めなくてもよい部位である点などを明らかにした。

2. 研究の目的

臨床例で移植片の経時的変化に関して、CT による理学的・客観的評価法を用いた整容性評価とともに、DFDG の針生検サンプルの病理学的評価を行った。移植片のサイズ(幅)は移植後徐々に減少し、術後5年で移植時の50%となること、移植片の厚みは移植後6か月でいったん移植時の125%へと増加しその後減少し、術後5年で100%と保たれていること、針生検サンプルの病理検査では脂肪構造は術後1年以内の症例では76%、1-4年経過例では63%、術後4年以上の経過例では54%となることを明らかにした。日本乳癌学会沢井班による評価法を用いた整容性評価(12点満点)では、1例がexcellent(12点)、17例がgood(9-11点)、1例がfair(6点)であった。整容性評価項目の“乳房の硬さ”を除くと良好な結果が得られることを報告した [Kijima Y, et al. Surgery (2012)151:444-55]。これらの研究より、臨床症例を対象に組織を採取し経時的な変化を観察するには制限があることを得とくした。遊離真皮脂肪片の生着機序を解明するには、再現性の高い動物モデルを作成することが必須であると考えられた。作成した実験モデルを用いて移植された遊離真皮脂肪片の経時的変化を観察することによって、その生着機序を分子病理学的に明らかにしていくこと(目的1)、術後5年以上経過した臨床経験より明らかとなった合併症や問題点を解決すること(目的2)、他領域で安全性と有用性が確立されている全血より分離した血小板含有血漿成分に着目し、本成分をDFDG移植時に添加する群(血小板含有血漿成分群)では無添加のコントロール群と比較して移植片の生着・形態・病理像が変化しているかどうかを検討すること(目的3)を、研究の目的とした。

3. 研究の方法

1) 体重600g超の皮下脂肪を有するラットを用い、臨床例と同様に側腹部より遊離真皮脂肪片を採取する。ラットを仰臥位とし、大胸筋表面を露出させ、ひとつの大胸筋にひとつの遊離真皮脂肪片を移植する。移植に際しては、真皮面が大胸筋表面に接する向きに遊離真皮脂肪片

を設置し、全周性に大胸筋へ真皮辺縁を縫着する。いっぽう、コントロール群では、側腹部から採取した遊離脂肪片（真皮付着なし）を採取し、同様の方法で大胸筋表面に固定を行う。術後1, 2, 4, 8, 16週後にラットを安楽死させ大胸筋・皮膚に包まれた遊離真皮脂肪片または遊離真皮片を採取する。ホルマリン固定後、移植片のサイズ（厚み）HE染色による脂肪含有割合 抗 VEGF 抗体陽性細胞出現割合 アポトーシス細胞の割合（TUNNEL 法）を各観察期間、遊離真皮脂肪片群・遊離脂肪片群で比較を行う。

2) 本邦 14 施設からの臨床データ（多施設共同研究）を解析し、遊離真皮脂肪片移植後の合併症に対するリスクファクター因子を決定する。

3) 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。DFDG 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。血小板含有血漿成分を用いた新たな DFDG 移植を考慮する。

4. 研究成果

1) DFDG 移植ラットモデルを作成し、免疫学的病理学的検査を行った。その結果、基礎実験では、ラットを用いた大胸筋表面への DFDG 移植モデルを作成し、経時的な変化を観察できる DFDG 移植片を採取・固定・病理検索できることを明らかにした。DFDG 生着には移植後早期から、IL-6, VEGF が関与し真皮を付着させていない脂肪片を移植したコントロール群より、さらに DFDG 内部でみると大胸筋・真皮側により近い辺縁でより、高発現していることが明らかになった。CD31 の発現はコントロール群では移植後徐々に減少していくのに対し、DFDG 移植群では CD31 発現は移植後持続的に発現・上昇をしていた。DFDG 移植片内部では、CD31 の発現は高い順に、大胸筋側、体表面側、水平方向辺縁、中央となっていて、より血流の多い部位からの血管新生によって DFDG のボリュームが維持されていることが推察された（Mizoguchi T, Kijima Y, et al. Breast Cancer 22:578-585, 2015）。

2) 上記で作成したラットモデルを用いることで（コントロール）血小板含有血漿成分を用いた DFDG 移植実験を実施することが可能となった。

3) 国内 14 施設で実施された早期乳癌に対する DFDG 移植症例の臨床データを後

ろ向きに解析した。その結果、喫煙者・全身合併症有病者では術後合併症が高いことが明らかとなった。移植にかかわる因子としては、形成時間（長）、術中出血量（多）、切除乳腺のサイズ、重量、移植 DFDG のサイズ、重量が術後合併症のリスクファクターとなっていた。その他、施設間格差、執刀医の経験年数も挙げられた。他に類を見ない研究で、今後の臨床研究に有益な結果を得ることができた。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Kijima Y, Koriyama C, Fujii T, Hirokaga K, Ishigure K, Kaneko T, Kayano S, Miyamoto S, Sagara Y, Sakurai T, Sakurai T, Sotome K, Ueo H, Wakit K, and Watatani M. Immediate breast volume replacement using a free dermal fat graft after breast cancer surgery: Multi-institutional joint research of short-term outcomes in 262 Japanese patients. Gland Surgery 4(2):179-194, 2015. (査読有)
2. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Nakajo A, Arima H, Shinden Y, Ijichi T, Eguchi Y, Okumura H, Uenosono Y, Kurahara H, Ishigami S, Natsugoe S. Impaired wound healing and expansion of a large ulcer in a patient with skin metastases on the anterior chest wall from breast cancer after an injection of bevacizumab with paclitaxel. Surg Today 45(4):498-502, 2015, (査読有)
3. 喜島祐子. 内下領域乳癌病変に対して Horizontal reduction mammaplasty 手技を導入した乳

- 房部分切除を実施した1例(和文にて解説).「Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Ueno S, Natsugoe S. Oncoplastic surgery in a Japanese patient with breast cancer in the lower inner quadrant area: partial mastectomy using horizontal reduction mammoplasty. Breast Cancer. 2014 May;21(3):375-8. より紹介 .」症例から学ぶ乳癌最新治療ストラテジー .メディカルレビュー社 .2014年3月20日刊行 .
4. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Arima H, Nakajo A, Shinden Y, Uenosono Y, Okumura H, Ishigami S, Natsugoe S. Oncoplastic surgery combining partial mastectomy and immediate volume replacement using a thoracodorsal adipofascial cutaneous flap with a crescent-shaped dermis. Surgery Today 44:2098-2105, 2014 , (査読有)
 5. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Arigami T, Okumura H, Natsugoe S. Oncoplastic breast surgery combining partial mastectomy with immediate breast reshaping using key hole shaped skin-glandular flap for Paget ' s disease. Surgery Today 44: 1783-1788, 2014. (査読有)
 6. Kijima Y, Yoshinaka H, Shinden Y, Hirata M, Nakajo A, Arima H, Okumura H, Kurahara H, Ishigami S, Natsugoe S. Oncoplastic breast surgery for centrally located breast cancer: a case series. Gland Surgery 3(1):62-73, 2014 . (査読有)
 7. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Ueno S, Natsugoe S. Oncoplastic surgery in a Japanese patient with breast cancer in the lower inner quadrant area: partial mastectomy using horizontal reduction mammoplasty. Breast Cancer 21:375-378, 2014 , (査読有)
 8. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Arima H, Nakajo A, Ueno S, Natsugoe S. Immediate reconstruction using a modified inframammary adipofascial flap after partial mastectomy. Surg Today. 2013 Apr;43(4):456-60 , (査読有)
 9. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Arigami T, Okumura H, Natsugoe S. Immediate volume replacement using modified free dermal fat graft from lateral abdomen for a patient with early breast cancer. Int Canc Conf J. 2013;82:101-106 , (査読有)
 10. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Nakajo A, Arima H, Ishigami S, Ueno S, Natsugoe S. Histological findings of a local adipofascial flap that was implanted during breast conserving surgery. Modern Plastic Surgery, 2013;3:43-46.

(査読有)

11. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Takaaki Arigami, Hiroshi Okumura, Natsugoe S. Oncoplastic breast surgery combining periareolar mammaplasty with a crescent shaped cutaneous flap for early breast cancer in the upper quadrant area. Surg Today. 2013;43(8):946-53, (査読有)
12. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Shinden Y, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Arigami T, Okumura H, Natsugoe S. Spindle shaped-resection with excessive skin for early breast cancer on upper quadrant area in Japanese patients with ptotic breasts. Modern Plastic Surgery, 2013;3:57-64, (査読有)

[学会発表](計10件)

1. 平田宗嗣、喜島祐子、中条哲浩、有馬豪男、浦田正和、新田吉陽、江口裕可、野元優貴、義岡孝子、吉中平次、夏越祥次：パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法にて長期生存が得られた癌性髄膜症の1例、第23回日本乳癌学会学術集会、東京国際フォーラム(東京都千代田区)7月2-4日、2015年
2. 喜島祐子、吉中平次、平田宗嗣、新田吉陽、江口裕可、野元優貴、中条哲浩、有馬豪男、夏越祥次。乳房縮小手技を導入した Oncoplastic Breast Surgery: Free grafting of Nipple-areola. 第76回日本臨床外科学会学術集会(ワークショップ)。郡山市市民文化センター(福島県郡山市)11月20-22日、2014年。
3. 喜島祐子、平田宗嗣、中条哲浩、有馬豪男、新田吉陽、吉中平次、夏越祥次。乳房縮小手技を導入した Oncoplastic Breast Surgery: Free grafting of Nipple-areola. 第2回日本乳房オンコプラスチックサージェリー学会総会、10月2-3日。東京都、2014年。
4. 喜島祐子、吉中平次、平田宗嗣、新田吉陽、江口裕可、野元優貴、中条哲浩、有馬豪男、夏越祥次。乳房縮小固定手技を導入した Oncoplastic breast surgery (乳腺部分切除+乳房縮小固定術)。第22回日本乳癌学会学術総会、大阪国際会議場(大阪府大阪市)7月10-12日、2014年。
5. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Nakajo A, Arima H, Eguchi Y, Nomoto Y, Shinden Y, Natsugoe S. Oncoplastic breast Surgery combining partial mastectomy with reduction mammaplasty for Japanese patients with ptotic breasts, 3rd international breast cancer symposium, April 24-25, Jaju, Korea, 2014.
6. 喜島祐子、吉中平次、平田宗嗣、新田吉陽、中条哲浩、有馬豪男、夏越祥次。下垂乳房の乳癌症例に対する Oncoplastic breast surgery (乳腺部分切除+乳房縮小固定術)。一般口演。第114回日本外科学会学術総会。国立京都国際会館(京都府京都市)、4月3-5日、2014年。
7. 喜島祐子、吉中平次、平田宗嗣、中条哲浩、有馬豪男、夏越祥次。外側領域乳癌に対する Oncoplastic Breast Surgery (OBS) 胸背脂肪筋膜弁による一期的欠損充填法 第

75 回日本臨床外科学会学術集会 . ビ
デオワークショップ ,11 月 21-23 日 ,
名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市) ,
2013 年 .

8. 喜島祐子 , 平田宗嗣 , 吉中平次 , 新田吉陽 , 野元優貴 , 江口裕可 , 中条哲浩 , 有馬豪男 , 夏越祥次 . 乳房下垂の有無に着目した乳房温存療法時の Oncoplastic Surgery (Oncoplastic breast surgery for a patient receiving breast conserving surgery) . 第 51 回日本癌治療学会 , ポスターセッション , 10 月 24 日-26 日 . 国立京都国際会館 (京都府京都市) , 2013 年 .
9. Kijima Y , Yoshinaka H , Nakajo A , Arima H , Shinden Y , Arigami T , Okumura H , Ishigami S , Natsugoe S . Oncoplastic surgery combining partial mastectomy and immediate volume replacement using a thoracodorsal adipofascial cutaneous flap with a crescent-shaped dermis , 3rd international meeting of ORBS , 23-25 September , Nottingham , UK , 2013 .
10. 喜島祐子 , 平田宗嗣 , 中条哲浩 , 有馬豪男 , 新田吉陽 , 吉中平次 , 夏越祥次 . 乳房下垂の有無に着目した Oncoplastic Surgery の実践 乳房外組織補填術と乳房縮小固定手技の導入 - . 第 1 回日本乳房オンコプラスティックサージェリー学会総会 , シンポジウム 4 . 9 月 19-20 日 . グランドハイヤット福岡 (福岡県福岡市) , 2013 年 .

[その他]

1. 喜島祐子 : 日本人女性に対する Oncoplastic Surgery の実践 - 腫瘍占居部位別補填手技・乳房縮小固定手技を導入した乳房部分切除 - .

第 13 回よこはま乳癌シンポジウムハイライト . リノ・メディカル株式会社 , 東京都 , 2-3 , 2013 年 .

2. 喜島祐子 . 特集 : 女性として , 研究者として , 臨床科として . 「女性には簡単には自分を肯定できない仕組みになっている」 . 鹿児島大学医学部医師会報 . 第 34 号平成 26 年度 . 39-40 , 2015 年 .
3. 喜島祐子 . 「病気かも ? その前に知っておこう ! からだの Q & A . 第 22 回」乳がん . 南日本新聞生活情報誌 ていーたいむ Vol.175 , 10 月 . pp14 , 2015 年 .

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

喜島 祐子 (KIJIMA YUKO)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部
附属病院・講師

研究者番号 : 60381175

(2) 研究分担者

平田 宗嗣 (HIRATA MUNETUGU)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部
附属病院・医員

研究者番号 : 00649072

中条哲浩 (NAKAJO AKIHIRO)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部
附属病院・助教

研究者番号 : 20244486

夏越 祥次 (NATSUGOE SHOJI)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号 : 70237577

新田 吉陽 (SHINDEN YOSHIAKI)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部
附属病院・医員

研究者番号 : 20725733

有馬 豪男 (ARIMA HIDEO)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部
附属病院・助教

研究者番号 : 90418856