

登録コード 010355

欧文タイトル

Breast reconstruction with autologous fat grafting

欧文著者名

Kotaro YOSHIMURA, M.D.¹⁾, Yuko ASANO, M.D.²⁾

和文所属名

1) 東京大学形成外科

2) セルポートクリニック横浜

タイトル

脂肪注入移植法を用いた乳房再建

著者名

吉村浩太郎、浅野裕子

キーワード：

脂肪吸引、脂肪前駆細胞、脂肪幹細胞、放射線、自家組織

校正送付先（職場）

113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学形成外科

吉村浩太郎

電話 03-5800-8948

FAX03-5800-8947

E-mail: kotaro-yoshimura@umin.ac.jp

サマリー（400字以内）

脂肪注入法は以前は、移植後の嚢胞形成や石灰化など移植組織が壊死を起こすことによる問題点が多く指摘されていた。しかし、最近の技術的な進歩により海外においても乳房再建の重要な一選択肢とみなされるようになってきた。形態修正の自由度が高く、少量であれば日帰りの手術が可能であり、適切に行われれば、十分な移植組織の永久生着により自然な組織に近い柔らかな脂肪組織が再現可能である。組織の予備能を著しく毀損する放射線照射を伴う温存療法が増加している現状では、人工物単独による治療に限界が見られるが、脂肪移植を併用することにより、カプセル拘縮による変形、硬化、皮膚の阻血などの人工物による合併症を改善することが可能である。基礎的研究が進み、臨床的技術進歩が著しい脂肪移植法は、組織を量的だけでなく、質的に(予備能、血行)改善する1つの方法として普及し始めており、今後の治療法のさらなる改良、標準化が期待されている。

サイドメモ（400 字以内）

脂肪幹(前駆)細胞

脂肪組織は他の臓器と同様にターンオーバーしており、脂肪細胞の寿命はおよそ 10 年とされる。次世代の脂肪細胞は、脂肪組織内に存在する脂肪幹（前駆）細胞から供給される。この細胞は線維芽細胞様の間葉系細胞で、脂肪細胞間を走る毛細血管に血管壁細胞のように存在するとされ、その一部の細胞は多方向に分化できる多能性を保持しており、脂肪幹細胞と呼ばれるようになった。

乳房再建における脂肪注入移植術

我が国における乳がんの発生率は欧米諸国に比べると2～3倍低いですが、近年の統計では日本女性のがんの中では最も発生率が高いものとなった。年間でおよそ4万人近くの乳がん患者が新たに診断を受けている。一方では、海外と異なり乳房再建手術は健康保険の適応が一部の手術に限られていることもあり、乳がん切除後に乳房再建を行う患者の割合は5%程度と非常に低いのが現状である。

最近の乳がん治療の進歩により、以前よりも身体への侵襲が小さい治療法が多くなってきている。化学療法、放射線療法を駆使して、最小限の組織の摘出にとどめるような治療も多い。しかし、乳房インプラントのような定型的な人工物を使う場合は個別の乳房変形にはオーダーメイドでの対応が難しいうえ、放射線治療を行うと、皮膚や軟部組織の阻血、変性、線維化などのために、人工物による乳房再建における合併症が増えることが知られている。したがって、乳癌の温存療法には、自家組織を用いた再建が適している。

自己組織を用いる場合は、広背筋や腹直筋部の皮弁、筋皮弁や脂肪弁などの遊離皮弁を用いて再建をする場合と吸引した破碎脂肪組織を注入移植して再建する方法(脂肪注入法)がある。遊離皮弁を使う場合は、侵襲が大きく、採取部に瘢痕や変形を残し、技術的にも難度の高い技術と経験が求められる。

脂肪注入移植法とその改良

脂肪注入法は以前は移植技術が悪く、移植後の嚢胞形成や石灰化など移植組織が壊死を起こすことによる問題点が多く指摘されていた。しかし、最近15年の技術的な進歩により海外においても乳房再建の重要な一選択肢とみなされるようになってきた。この方法では2-4mmのカニューレを通して採取した吸引脂肪組織を材料として、18Gなどの注射針で移植するために、瘢痕をほとんど残さない利点がある。少量であれば日帰りの手術が可能であり、適切な方法で行われれば、十分な移植組織の永久生着により自然な組織に近い柔らかな脂肪組織が再現可能である。また、注射であるために形態修正の自由度も高い。さらに人工乳房と併用することにより、カプセル拘縮による変形、硬化、皮膚の阻血などの人工物による合併症を改善することが徐々に明らかになり、その有用性が見直されてきた。すなわち、比較的侵襲が低く、自己組織の優位性を享受できる方法である。しかしながら、まだ技術発展の途上であり、治療効果は症例の条件に左右されると共に医療者側の技量によるところもまだ残されている。

脂肪幹細胞を利用した次世代脂肪移植法

脂肪組織はその体積の多くを占める巨大な脂肪細胞の間に毛細血管などが密に存在し、血管周囲に存在する脂肪幹細胞(広く脂肪前駆細胞、間質血管細胞とも呼ばれる)が非常にゆっくりとした(数年から10年で置換される)脂肪組織のターンオーバーを司っていることが近年明らかにされてきた[1]。

脂肪移植に用いられる吸引脂肪組織は強い陰圧によって回収された破碎組織であり、大きな血管を含んでおらず、単位体積当たりの含有前駆細胞も少ない[2,3](図1)。こうした組織の欠点を補うために、脂肪幹細胞を含んだ間質血管細胞群を余分に採取した吸引脂肪組織から単離したのち、従来の移植用脂肪組織に加えて前駆細胞の比率を高くして移植し

ようとする試みが行われている (Cell-assisted lipotransfer) [4-6] (図2)。目的は、術直後の血管新生を促し創傷治癒を早め生着率を上げること、また術後に起こることが知られている移植脂肪の長期的萎縮を防ぐこと、である。

酵素処理により手術中に数十分で単離される間質血管細胞群は脂肪幹細胞を含む CD34陽性の多能性脂肪間質細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、白血球などを含んだ新鮮細胞群である[7] (図2)。この細胞群は大量採取が可能であるため(500mlの吸引脂肪から億単位の細胞が採取可能)、培養は行われず、移植用組織とともにただちに体内に戻されるため、ある意味原始的であり安全性を重視した治療設計である。

乳房再建における脂肪注入移植法の手術適応と治療戦略

1) 乳腺全摘：皮膚を多く切除されている、瘢痕による皮膚の癒着がある、など大半の症例では、はじめにティッシュエキスパンダーを挿入して癒着をはがして皮膚を伸展したのちに二期的に脂肪移植を行うほうが望ましいことが多い。しかし、健側乳房のボリュームがある場合は、再建乳房の大きさが不足するため、①数回の注入手術を行う、②①にさらに Brava® (体外に装着する陰圧式乳房吸引器) を術前・術後に併用する、③人工乳房を挿入し、同時にもしくは二期的に脂肪注入移植を併用する (図3)、などの選択肢が必要となる。人工乳房を被覆する皮下組織に脂肪注入をすることにより、皮下組織が厚くなるとともに、皮膚の血行も良くなり、人工乳房周辺部の変形・段差などの形態的欠点を改善するとともに、人工乳房による合併症を軽減することが可能である。

2) 乳房温存療法 (放射線治療併用)：放射線照射を受けている場合は自家組織による再建が望ましい。組織不足量も小さいことが多いため、1回もしくは2回の脂肪注入移植で十分な改善が認められることが多い (図4)。放射線照射後、急性症状が落ち着いた以降に移植が可能である。

放射線照射は癌細胞だけでなく、分裂している組織の幹細胞・前駆細胞にも傷害を与えるため、組織の予備治癒能を棄損するとともに、長期的には組織の萎縮、線維化、阻血をもたらす。究極的には組織壊死 (骨髄炎、潰瘍形成) をもたらす。脂肪細胞は10年という長い寿命を持つため、次の世代に代わる数年後から組織の破綻現象がみられ始めることが予想される。従って、組織幹細胞を含む自家組織を移植することは、本質的に組織の予備能を回復させることが期待できる。

我々が行う移植法の実際

患者の体型や希望から吸引部位 (腹部、腰部、大腿など) を選択する。全身麻酔化でツメセント液 (生理食塩水 1L にアドレナリン 1ml：局所麻酔薬の添加も可能) を注入し、予測される注入量 (多くの症例で 180ml から 250ml の範囲が注入予定量となる) と持続陰圧式の吸引器を用いて、脂肪を採取する。可能であれば注入予定量とほぼ同量の吸引脂肪組織を余計に採取して、酵素処理により脂肪由来幹 (前駆) 細胞 (ASC) を含む間質血管細胞群 (stromal vascular fraction, 以下 SVF) を採取する。この過程に約 80 分間を要する。注入移植用の吸引脂肪組織は 700g (3 分間) の遠心処理を行って、水分、オイル、血液成分などを除去して濃縮する。SVF を採取した場合は、遠心脂肪組織と混ぜて接着させ、注入する。注入には微量ずつの正確な注入を可能とするスクリー式のシリンジと、

150mm の 18G 鋭針を用いている。注入は乳腺を避け、皮下組織および大胸筋を含む乳腺下組織など乳房全体に、接着表面積を最大限にするようにできるだけ瀰漫性に移植する。

癒着に伴う癒着などにより、皮膚の移動に制限がある場合は、18G の針などを使って皮下切開（subcision）を行って、癒着を剥離・解除したのちに脂肪移植を行う。外側から持続陰圧をかけて組織を拡張させる装具（Brava®）も癒着解除や組織伸展に有効で、夜間の就寝時に術前 4 週間使用させる。

採取部位は術直後より 1~2 週間、ストッキングや腹帯などで圧迫する。注入移植部位は適切なサイズのスポーツブラで適度に固定する。激しい運動や採取部位のマッサージは 1 か月間、乳房のマッサージは 3 か月間禁止する。

臨床経過および治療効果

治療後は移植部の安静に留意するが片側の再建であれば 3 日ほどで仕事に復帰することが可能である。移植部、採取部に当初は腫脹や皮下出血がみられるが 2 週間程度で安定する。移植組織はおよそ 2 か月で安定し、移植が適切に行われていればそれ以後の体積の変化はほとんどない。個人差が大きいですが、移植量の 40-80% 程度の組織増大効果が期待できる[4-6]。2 回目の移植を行う場合は、最低 6 か月、できれば 1 年の間隔をあけて行う。

おわりに

乳房再建手術は術前の変形や既往治療がさまざまであるため、個別の条件に適切に対応した治療選択が求められる。最近では、人工乳房による再建に、Alloderm®(ヒト死体由来の無細胞真皮)や脂肪移植を補助的に利用することも、海外では積極的に行われている。組織の予備能を著しく毀損する放射線照射を伴う温存療法が増加している現状では、人工物単独による治療に限界が見られる。自家組織はその侵襲性や術後癒着などが問題となる。基礎的研究が進み、臨床的技術進歩が著しい脂肪移植法は、組織を量的だけでなく、質的に(予備能、血行)改善する1つの方法として普及し始めており、今後の治療法のさらなる改良、標準化が期待されている。

参考文献

- 1) Yoshimura K, et al. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. Regen Med 4: 265-73, 2009.
- 2) Matsumoto D, et al.: Cell-assisted lipotransfer (CAL): supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. Tissue Eng. 12: 3375-3382, 2006.
- 3) Eto H, et al. Characterization of adipose tissue structure and cellular components: Differences between aspirated adipose tissue and excised adipose tissue. Plast Reconstr Surg, in press.
- 4) Yoshimura, K., et al: Cell-assisted lipotransfer (CAL) for cosmetic breast augmentation -supportive use of adipose-derived stem/stromal cells-. Aesthe. Plast. Surg. 32: 48-55, 2008

- 5) Yoshimura, K., et al.: Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol. Surg.* 34: 1178-1185, 2008.
- 6) Yoshimura K, et al. Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications, *Breast J.* 16: 169-175, 2010.
- 7) Yoshimura K, et al.: Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J. Cell. Physiol.* 208: 64-76, 2006.

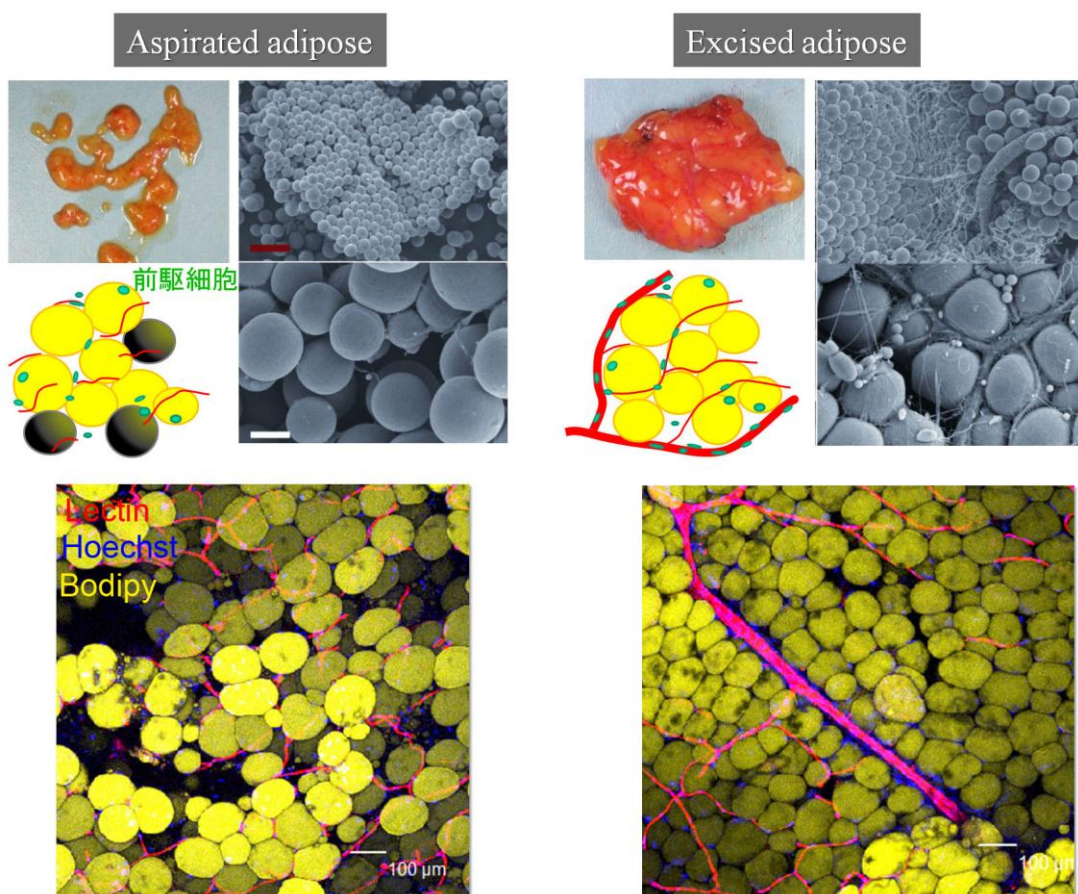


図1. 吸引脂肪組織と切除（正常）脂肪組織の形態学的比較（ともに同一患者の腹部より採取して比較）（文献 3 より転載改変）

上段は、マクロ写真、模式図、および走査電顕標本の弱拡大と強拡大。基本構造はどちらもほぼ同様であるが、吸引脂肪には大血管が非常に少ない。吸引脂肪の場合は、細かいカニキュレにより大血管や神経を傷つけないように採取されていることによると思われる。下段は、Whole-mount 染色組織の共焦点顕微鏡像。脂肪細胞は黄色(Bodipy)に、核は青色(Hoechst)に、血管は赤色(Lectin)に描出されている。吸引脂肪組織は、脂肪細胞、毛細血管ともに傷害により一部破壊、断裂している。

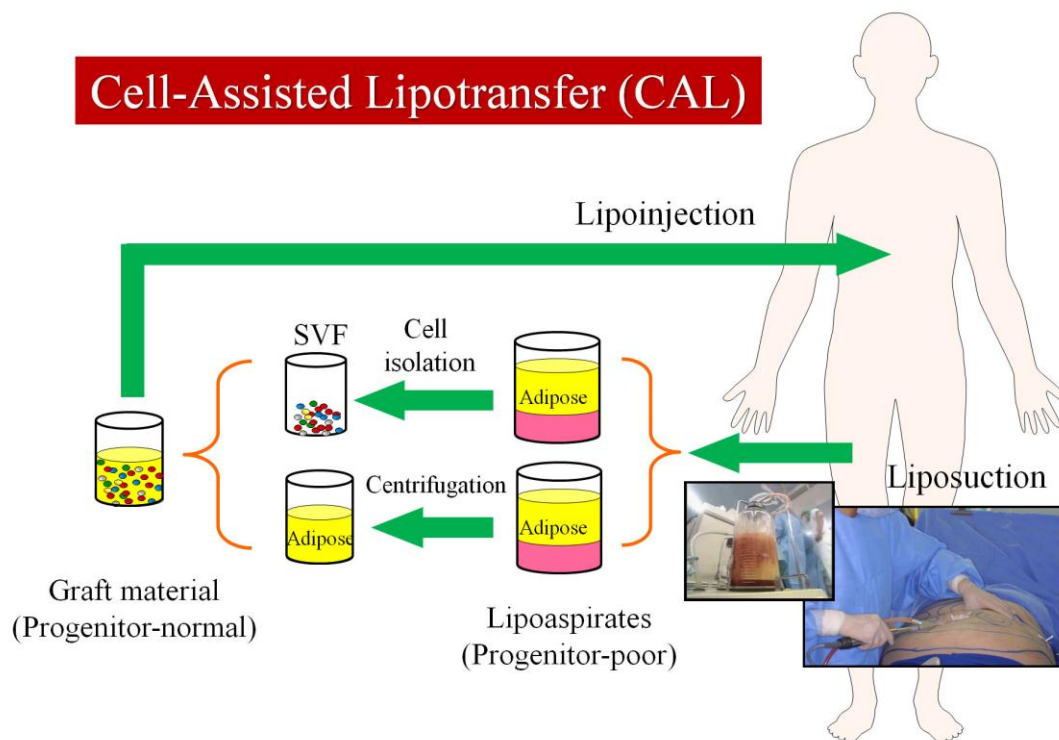


図2. Cell-Assisted Lipotransfer (CAL 法)の基本概念

吸引脂肪組織は切除脂肪組織に比し、含まれている脂肪間質前駆細胞 (ASC) の数が少ない (文献 2,3)。前駆細胞が相対的に欠乏している吸引脂肪組織を scaffold とみなして前駆細胞を加えて接着させることにより、前駆細胞を正常程度まで増やした脂肪組織を移植材料とする。実際には前駆細胞を含んだ間質血管細胞群 (SVF) を加えている。



図3. 54歳、女性。乳がん全摘後の変形 (写真左) に対して、ティッシュエキスパンダーを挿入して組織の癒着をはがすと同時に組織を拡張し (写真中)、エキスパンダーの抜去と同時に、インプラント (200ml) の挿入および脂肪移植 (右に 220ml、左に 30ml、ともに CAL 法) を行った。写真右は術後 6 カ月の状態。

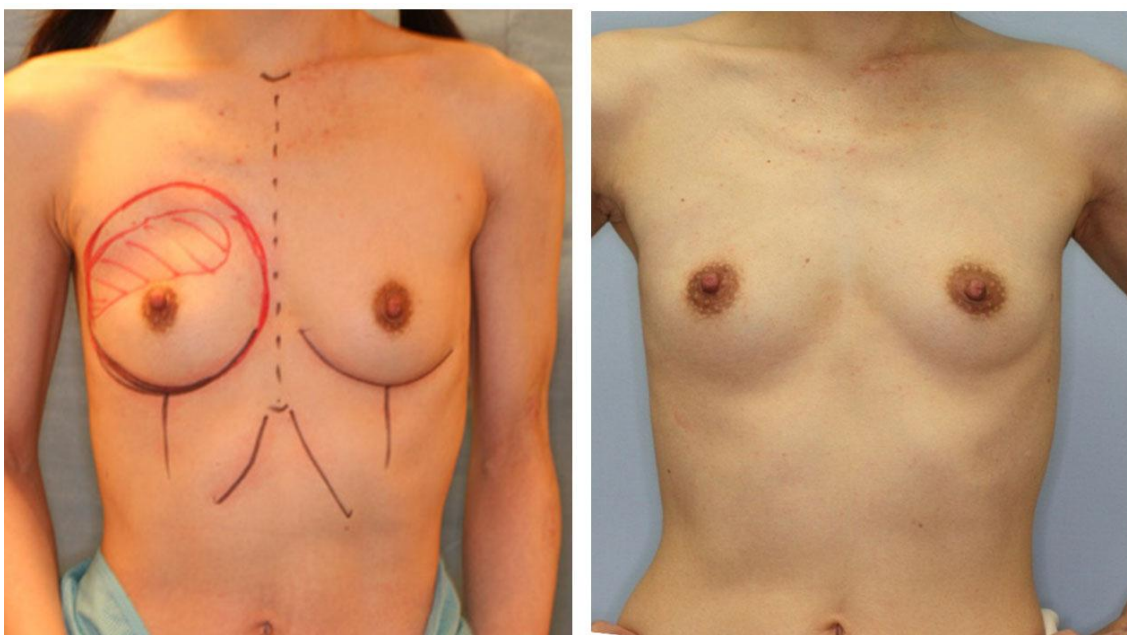


図4. 37歳、女性。乳がん温存切除術後の変形があり、放射線治療も行っている(写真左)。右乳房に220mlの脂肪移植術(CAL法)を行い、18か月後の状態(写真右)。