

3. 脂肪移植を用いた乳房再建*

吉村浩太郎**

〔要旨〕脂肪組織は、その内包する幹細胞の効能で、注入移植することにより移植部位の形態、大きさだけでなく、組織の血行や治癒能を改善することができる。複数回の手術とはなるが、適切に行われれば、放射線治療後の虚血組織や人工物の弱点を補い、自家組織ならではの効能があり、乳房再建において欠かせない重要な手法である。一方、適切な手法でなければ脂肪壊死から嚢胞形成し、長期的な後遺症となる。

はじめに

乳癌に対する治療技術の進歩により、以前より身体への侵襲が小さい、乳房組織の欠損量が小さい治療も可能になっている。一方では、長期的には組織が質的に(しなやかさや血流など)劣化することもみられる。組織の欠損が小さい場合にはカスタムメイドの治療が必要となり、放射線療法や化学療法による組織障害が出た場合は、皮膚や皮下軟部組織の幹細胞欠乏を伴う虚血、変性、線維化などのために、インプラントやティッシュエキスパンダー(TE)のような人工物をはじめ、多くの外科的治療が制限を受けることになる。

自家脂肪移植(脂肪注入)法は、従来は移植した脂肪組織の壊死による嚢胞形成や石灰化など、多くの問題点が指摘されていた。しかし、最近の研究や技術的な進歩により、美容的な治療はもとより、むしろ乳房再建や虚血組織の治療などの病的組織に対する効能が評価されるようになった。

I. 脂肪組織とその注入移植

脂肪組織には1gあたり400~500万個の細胞が存在し、その体積の90%以上を占める脂肪細胞(約100万個)以外に、同等数の脂肪幹(前駆)細胞や血管内皮細胞に加え、周皮細胞やマクロファージなど多くの細胞が存在する¹⁾。脂肪細胞以外の細胞群は間質血管細胞群(stromal vascular fraction: SVF)と呼ばれ、脂肪組織を酵素処理することにより、分離することができる(図1)。

移植した脂肪組織は、表面から100~300 μ mの脂肪細胞は周囲組織からの拡散で生存可能であるが、それ以上の脂肪細胞はすべて壊死する(図2)²⁾。しかし、3日以内に血管新生により微小環境が改善されれば、幹細胞により新世代の細胞が供給され、組織は部分的に再生される。しかし、3日以内に血管が届かない中心部は、幹細胞も死んで、その部分は組織壊死となる。再生可能なのは表面からせいぜい1~1.5mm程度であり、すなわち移植組織の大きさと周囲の微小環境が重要で

キーワード：脂肪吸引、脂肪幹細胞、放射線、脂肪壊死

* Breast reconstruction with fat grafting
** K. Yoshimura (講師)：東京大学形成外科。

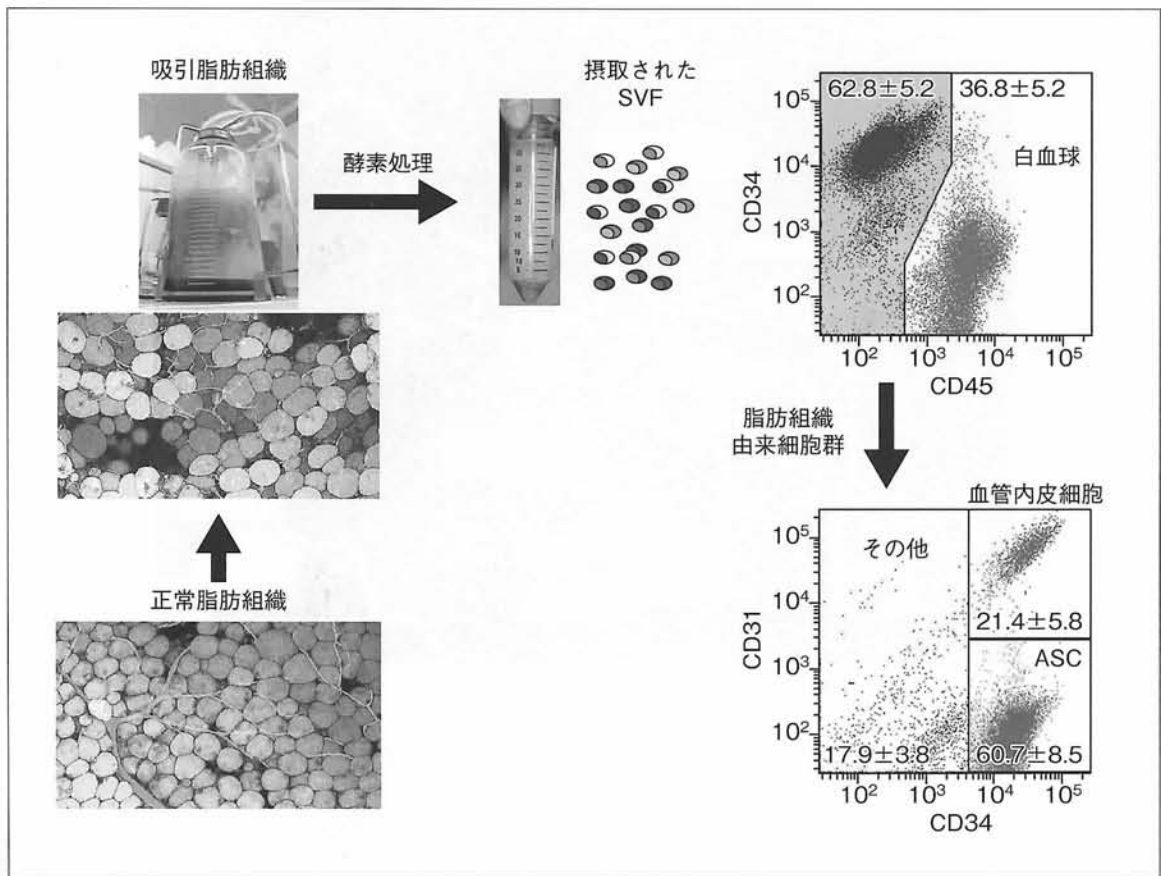


図1. 吸引脂肪組織から採取されるSVFのフローサイトメトリ解析

脂肪吸引によって採取される吸引脂肪組織は、正常脂肪組織に比べて血管や間質が乏しく、脂肪間質細胞(ASC)が少ない。吸引脂肪組織を酵素処理することで、脂肪細胞以外の細胞集団、すなわちSVFを回収することができる。SVFは不均一な細胞集団で、脂肪由来細胞(CD45-)と末梢血由来細胞(CD45+)からなる。血液由来細胞の割合は術中の出血量に左右される。CD31、CD34、CD45の発現により、SVFを4種類に分類できる。脂肪組織由来細胞の多くはCD34陽性で、CD34陽性細胞はASC(CD31-)と血管内皮細胞(CD31+)に分けることができる。SVFを接着培養することにより、ASCを精製、増殖させることができる。

ある³⁾。

II. 脂肪移植の臨床的効能

脂肪注入移植の利点は、①比較的低侵襲で、瘢痕を残さず自己組織の優位性を享受できること、②形態形成の自由度が高いこと、③びまん性に組織の質(治癒能、血流、線維化、浮腫、痛みなど)を改善できることなどであり、欠点は、①医療者側の技量に左右されること、②大きな壊死を起こすと嚢胞を形成し、異物反応を伴い長期的に問題になること、③複数回の治療が必要になることなどがあげられる。

脂肪注入は、元来は組織を大きくすること

(volumization)が目的であったが、移植組織に脂肪幹細胞が含まれているために、幹細胞が欠乏した組織に移植するとその移植部位の予備能(治癒能)を高め、血流をよくしたり、痛みや浮腫を取ったりする効能(fertilization/revitalization)がみられることが経験的にわかってきた。さらに、幹細胞には炎症を認識し抑える機能があるため、人工物に伴うカプセル拘縮などの長期的な合併症を軽減すること(immuno-modulation/harmonization)も示唆されている。これらの効果はほかの治療オプションでは得られないものであり、脂肪注入は乳房再建に欠かせない治療技術であるとみなされるようになってきた。

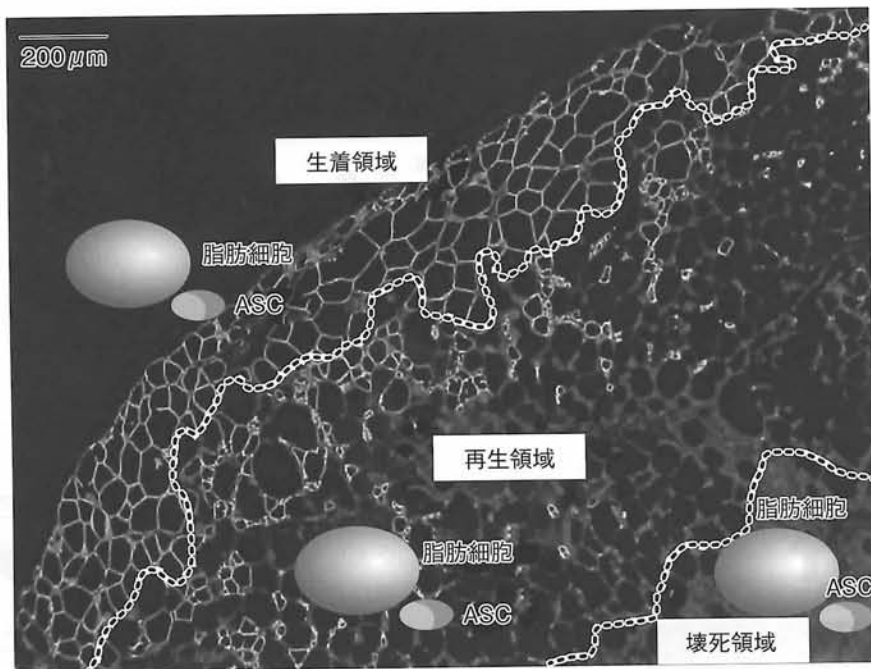


図2. 移植脂肪組織の生着の3パターン(文献2, 3より引用改変)

成熟脂肪細胞および脂肪由来幹細胞の生死によって移植後の生着過程が異なる。これらの領域は移植後数日で決定される。表層より100～300 μmの生着領域は成熟脂肪細胞を含めて多くの細胞がそのまま生存する。再生領域は移植床の状態など微小環境によって範囲が大きく変化し(通常は表層より600～1,200 μm)、成熟脂肪細胞は細胞死し、脂肪由来幹細胞は生存しており、部分的に再生される。壊死領域では成熟脂肪細胞・脂肪由来幹細胞ともに細胞死に陥り、組織再生は行われず、吸収されるか部分的には瘢痕組織となる。

Ⅲ. 脂肪移植の技術的進歩

脂肪注入移植は血流のない組織移植であり、組織生着・再生(壊死した脂肪細胞は組織内に含まれる幹細胞の活性化により部分的に修復される)のために必要な知識と技術がある。概略を下記にまとめる。

1. 診断法

視診、触診、超音波(もしくはMRI, CT)などで総合的に診断する。術前には、乳房の残存皮膚および軟部組織の量と硬さを測定し、瘢痕や癒着の程度、放射線照射の影響の程度・症状などを評価する。被覆皮膚(skin envelop)は組織増大時に制限要因となるので、その余剰の評価は重要である。さらに、脂肪採取部のそれぞれの部位から、どの程度の脂肪組織が安全に採取可能かを診断する。これらの総合評価から、何回の手術で何を組

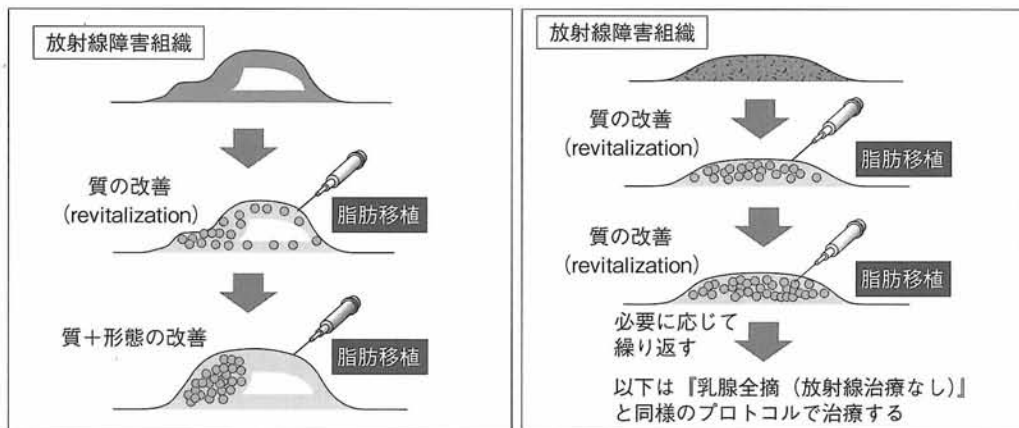
み合わせて再建をしていくかの治療プラン(治療対象別プラン概要は後述)を、患者の意向もふまえて決定する。

2. 採取法

吸引器やシリンジの陰圧を利用した脂肪吸引法を用いる。脂肪移植のためには水流、超音波やレーザーなどはないほうが無難である。外径3 mm(内径2.5 mm)以下の細いものを使用し、腰背部、大腿(全周)、腹部などから5 mmの皮膚切開を介して採取する。

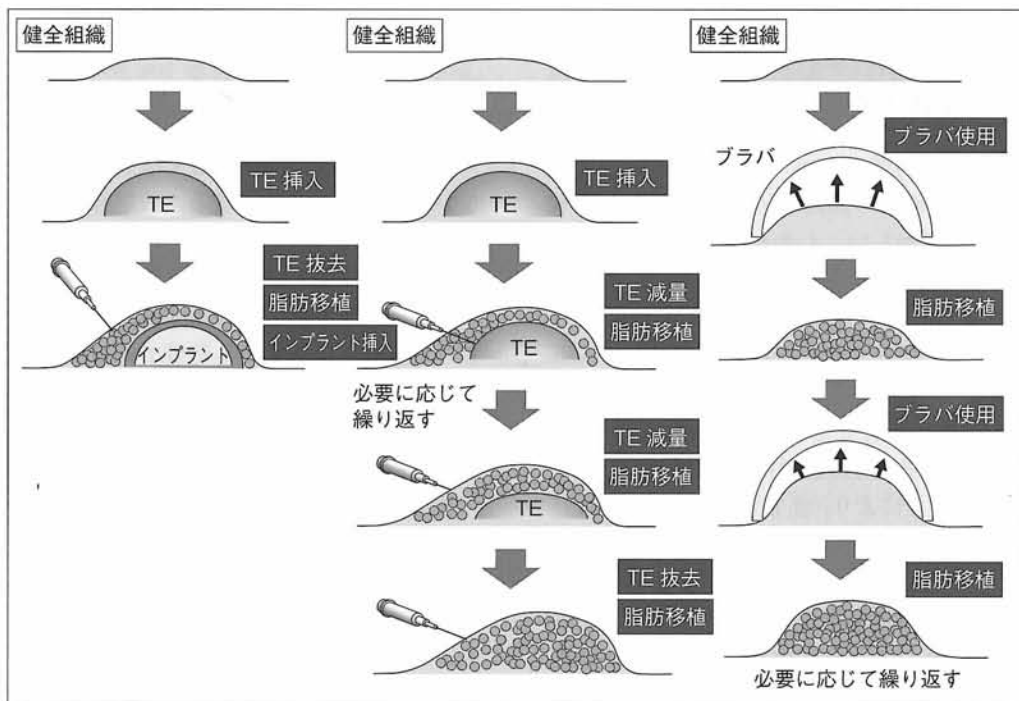
3. 濃縮法

まずは吸引物から不要な水分、油分、血液などを可及的に取り除く。そのために、洗浄、静置、陰圧下フィルター、遠心法などを用いる。脂肪量に余裕があれば、過重遠心法や脂肪幹細胞付加などの方法で、さらに濃縮(体積を減らすとともに、幹細胞の割合を増やす)することも可能である^{4,5)}。



a. 部分切除 (放射線治療あり)

b. 乳腺全摘 (放射線治療あり)



c. 乳腺全摘 (放射線治療なし)

図3. 脂肪移植を使った乳房再建の典型的な治療プロトコル

放射線治療がある場合は、まずは1〜3回の脂肪移植で組織の質(血流、線維化、伸展性、予備能、治癒能など)の改善をめざす。十分な改善がみられたら次の段階に入る。脂肪移植の間隔は6ヵ月以上開けることが原則である。

4. 移植法

基礎研究からも、2〜3mmを超える部分の組

織は条件がよくても壊死することが明らかになっており³⁾、いかに短時間で適切に大量の移植を行

えるかが結果を左右する。残存乳腺内への注入を避け、細いヌードル状に、皮下・軟部組織内(筋肉内も可)に塊をつくらないようにびまん性に注入する。そのためのデバイス(15 cm長のカニューレ、2.5 ml/専用シリンジなど)が成否の鍵となる。瘢痕や皮膚の癒着がある組織では、蜂窩状に小さい穴を開ける技術(subcision, rigottomyなどと呼ばれる)が重要である。

5. 術前、術後ケア

被覆皮膚を伸ばすためには、術前に外的〔ブラバ(Brava社)〕・内的(TE)組織拡張が必要であるが、放射線治療後の場合は機能しないので、反復脂肪移植により組織の正常化(revitalization)を先に行う必要がある。術後は、植皮術同様に患部の安静が重要で、特にはじめの2週間の肩関節を含めた患部安静、その後乳房の安静に努める。

IV. 乳房再建において脂肪注入をいかに利用するか

あらゆる乳房再建をすべて脂肪移植だけ(ブラバ併用)で行う欧米の医師もいるが、やせた日本人患者ではむずかしい。しかし、脂肪移植と人工物だけで、すべての乳房再建をカバーすることも実際は可能である。そのための基本的な考え方は、①放射線を照射した組織は、原則として人工乳房、外的(ブラバ)・内的(TE)組織拡張を使用しない。放射線照射をしていない場合は利用する、②放射線を照射した組織は、脂肪移植を(1~複数回)行うことにより、正常化させる⁶⁾。複数回行う場合は間隔を6ヵ月以上開けて、組織を大きくすることは考えず、初回は少量の脂肪移植から始める、③脂肪移植を行うことで組織が正常化されたとみなされたら、人工物や外的・内的組織拡張を利用してもよいの3点である。この原則に基づいて、下記に対象別の再建法を概説する(図3)。

1. 部分切除後(放射線治療あり)の再建における脂肪移植

放射線治療の直後ではなく、一定の期間をおいた後に再建を行う。移植床組織は正常より劣るため、控えめの量の脂肪注入(revitalization)を行う。必要があれば瘢痕癒着部に蜂窩状皮下切開を加える。移植は欠損部を中心に、乳房全体の皮下組織にびまん性に移植する。最低6ヵ月の間隔において、2回目の脂肪移植を行う。2回目は1回目

と同様であるが、より多くの量を注入するとともに、形態の改善をもめざす(revitalization + volumization)。2回目(もしくは3回目)以降は術前にブラバを使用してもよい。欠損の大きさにより、必要があればさらに繰り返す(図3a)。

2. 乳腺全摘術後(放射線治療なし)の再建における脂肪移植

一次再建でも二次再建でも、原則として胸筋下のTEを使用する。被覆乳房皮膚の不足の程度に応じて拡張を行い、安定したら二期的に脂肪移植術を行う(図3c)。乳房全体にわたる皮下組織、筋肉内にびまん性に可及的に移植する。通常は1回の脂肪移植だけでは完成できないので、この時点で、①TEを抜去してインプラント(ラウンド)を挿入する、もしくは、②TEを維持するが、脂肪移植量程度の水を抜く。①の場合は6ヵ月以降に、必要があればインプラント周囲を中心に脂肪移植を追加する。②の場合は、6ヵ月以降に脂肪移植+TEの一部水抜きを同様にを行う。これを繰り返し、最終的にはTEを抜去して、人工物のない再建乳房を完成させる。放射線治療がない場合は、TEのかわりにブラバで皮膚を伸展することも可能である。夜間のみ4週間使用して、直前の3日間は24時間継続使用する。繰り返して脂肪移植だけで完成させることも可能であるし、途中でインプラントを使用することもできる。

3. 乳腺全摘術後(放射線治療あり)の再建における脂肪移植

まずはrevitalizationを目的に脂肪移植を2~4回(6ヵ月間隔)行う。組織が十分に正常化したら、その後は乳腺全摘術後(放射線治療なし)と同様の治療プランに入る(図3b)。

おわりに

脂肪移植は正しく行われれば、皮弁移植や人工物では得られない効能があり、放射線障害組織を賦活化させる可能性をもっている。脂肪移植によって、乳癌手術・加療後に伴う痛みや浮腫が改善することも多く報告されている⁷⁾。一方では、複数回の手術を要したり、適切に行われなければ逆に炎症を伴う油液嚢胞を残すなどの後遺症もある⁸⁾。やせた患者が多い日本人では、診断時に慎重に適応を確認し、採取部についても複数回の治療を計画的に行うことが重要になってくる。今

後、乳房再建における人工物の利用が普及すれば、長期的な合併症への対応も求められることから、さらに人工物を守るためにも脂肪移植を要する場面が増えることも想像にかたくない。放射線潰瘍や骨髄炎の治療などにも欠かせない治療オプションとして、わが国でも基本的な知識や手技から少しずつ普及することが期待される。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D 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
- 2) Eto H, Kato H, Suga H et al : The fate of adipocytes after non-vascularized fat grafting ; evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast Reconstr Surg* **129** : 1081-1092, 2012
- 3) Kato H, Mineda K, Eto H et al : Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting ; dynamic total tissue remodeling during the first three months. *Plast Reconstr Surg* **133** : 303e-313e, 2014
- 4) Yoshimura K, Suga H, Eto H : Adipose-derived stem/progenitor cells : roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen Med* **4** : 265-273, 2009
- 5) Kølbe SF, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB et al : Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival ; a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **382** : 1113-1120, 2013
- 6) Salgarello M, Visconti G, Barone-Adesi L : Fat grafting and breast reconstruction with implant ; another option for irradiated breast cancer patients. *Plast Reconstr Surg* **129** : 317-329, 2012
- 7) Caviggioli F, Maione L, Forcellini D et al : Autologous fat graft in postmastectomy pain syndrome. *Plast Reconstr Surg* **128** : 349-352, 2011
- 8) Mineda K, Kuno S, Kato H et al : Chronic inflammation and progressive calcification as a result of fat necrosis ; the worst end in fat grafting. *Plast Reconstr Surg* **133** : 1064-1072, 2014

* * *

nkd



■乳房超音波検査の所見はチェックできるが、レポートのまとめ方がよく分からないという方のための実例集。

所見の書き方がまねできる 乳房超音波検査レポート実例集

監修 位藤 俊一
著 尾羽根範員

■新書判・212頁 2009.5. ISBN978-4-524-25046-2
定価 (本体 3,000 円+税)

臨床対話
外科