

contents

研究要旨 1(91)

A 研究の背景 6(96)

B 研究目的 7(97)

C 研究方法 7(97)

D 研究結果 美容医療診療指針

第1章 シミ

日光黒子(老人性色素斑)・肝斑に対するレーザー治療

基礎知識 11(101)
CQ1-1-1 シミ, 日光黒子(老人性色素斑)にレーザーや光治療(IPL)は有効か? 13(103)
CQ1-1-2 シミ(肝斑)にレーザーや光治療(IPL)は有効か? 16(106)

第2章 シワ・タルミ

第1節 シワ・タルミに対するレーザー等の機器による治療

基礎知識 20(110)
CQ2-1-1 フラクショナルレーザー療法(FLSR)はシワ, タルミに有効か? 21(111)
CQ2-1-2 高周波(RF)によるシワ, タルミ治療は有効か? 23(113)
CQ2-1-3 高密度焦点式超音波治療法(HIFU)による治療はシワ, タルミに有効か? ... 25(115)

第2節 シワ・タルミに対する吸収性フィラー(充填剤)による治療

基礎知識 26(116)
CQ2-2 顔のシワ治療に, ヒアルロン酸製剤注入は勧められるか? 27(117)

第3節 シワ・タルミに対する非吸収性フィラー(充填剤)による治療

基礎知識	29(119)
CQ2-3 顔のシワ治療に、非吸収性フィラー製剤の注入は勧められるか？	30(120)

第4節 シワ・タルミに対するボツリヌス菌毒素製剤による治療

基礎知識	32(122)
CQ2-4 ボツリヌス菌毒素製剤は顔面の表情シワの改善に有効か？	33(123)

第5節 シワ・タルミに対する多血小板血漿(PRP)療法

基礎知識	34(124)
CQ2-5-1 顔面のシワとタルミに対する多血小板血漿(PRP)療法の効果と合併症は？	35(125)
CQ2-5-2 顔面のシワとタルミに対するヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)添加多血小板血漿(PRP)療法の効果と合併症は？	38(128)

第3章 乳房増大

第1節 乳房増大に対するフィラー(充填剤)による治療

基礎知識	40(130)
CQ3-1 乳房増大を希望する患者に、非吸収性充填剤の注入は勧められるか？	42(132)

第2節 乳房増大に対する脂肪注入治療

基礎知識	43(133)
CQ3-2-1 乳房増大術に脂肪注入は有効か？	46(136)
CQ3-2-2 脂肪注入による乳房増大術後の画像検査によるフォローアップは、脂肪壊死の診断や乳癌との鑑別に有用か？	47(137)

E 考察・まとめ	49(139)
-----------------	---------

研究者一覧

厚生労働行政推進調査事業費補助金 (厚生労働科学特別研究研究事業) 令和元年度 分担研究報告書 美容医療における合併症実態調査と診療指針の作成

研究分担者

山田 秀和	近畿大学奈良病院 皮膚科
橋本 一郎	徳島大学医学部 形成外科学
吉村浩太郎	自治医科大学 形成外科学

研究代表者

大慈弥裕之	福岡大学医学部 形成外科学
-------	---------------

診療指針作成委員

日本美容外科学会(JSAPS)・日本形成外科学会

青木 律	グリーンウッドスキンクリニック立川
朝戸 裕貴	獨協医科大学 形成外科学
浅野 裕子	亀田総合病院 乳腺センター乳房再建外科
飯尾 礼美	飯尾形成外科クリニック
岩城佳津美	いわきクリニック形成外科・皮フ科
大城 貴史	大城クリニック
小川 令	日本医科大学 形成外科学
清川 兼輔	久留米大学医学部 形成外科・顎顔面外科学
楠本 健司	関西医科大学 形成外科学
河野 太郎	東海大学医学部 外科学系形成外科学
小室 裕造	帝京大学医学部 形成・口腔顎顔面外科学
佐武 利彦	富山大学医学部 形成再建外科・美容外科学
鈴木 芳郎	ドクターSPA・クリニック
征矢野進一	神田美容外科形成外科医院
武田 啓	北里大学医学部 形成外科・美容外科学
富田 興一	大阪大学医学部 形成外科学
西田 美穂	Beauty Tuning Clinic 美容調律診療所
野本 俊一	日本医科大学 形成外科学
林 寛子	Jóia Clinic Kyoto
原岡 剛一	神戸大学医学部附属病院 美容外科
平井 隆	渋谷イースト・クリニック

舟山 恵美	北海道大学医学部 形成外科学
古山 登隆	自由が丘クリニック
水野 博司	順天堂大学医学部 形成外科学
三鍋 俊春	埼玉医科大学総合医療センター 形成外科・美容外科
宮田 成章	みやた形成外科・皮ふクリニック
矢永 博子	Yanaga CLinic
山下 理絵	湘南藤沢形成外科クリニック R

日本美容皮膚科学会・日本皮膚科学会

秋田 浩孝	藤田医科大学ばんだね病院 皮膚科
朝山 祥子	日本医科大学 皮膚科学
磯貝理恵子	近畿大学奈良病院 皮膚科
今泉 明子	今泉スキンクリニック
遠藤 英樹	近畿大学医学部 皮膚科学
尾見 徳弥	クイーンズスクエア皮膚科・アレルギー科
加藤 篤衛	浦安皮膚科
上中智香子	和歌山県立医科大学 皮膚科学
川田 暁	近畿大学医学部 皮膚科学
関東 裕美	東邦大学医療センター大森病院 皮膚科
菊地 克子	廣仁会仙台たいはく皮膚科クリニック
木村有太子	順天堂大学医学部医学部附属 皮膚科
小林 美和	こばやし皮膚科クリニック
須賀 康	順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科
大日 輝記	香川大学医学部 皮膚科学
坪井 良治	東京医科大学 皮膚科学
中野 俊二	中野医院
乃木田俊辰	新宿南口皮膚科
乗杉 理	けやきひふ科
林 伸和	虎の門病院 皮膚科
船坂 陽子	日本医科大学 皮膚科学
古村 南夫	福岡歯科大学 皮膚科学
森脇 真一	大阪医科大学 皮膚科学
山本 有紀	和歌山県立医科大学 皮膚科学

日本美容外科学会(JSAS)

鎌倉 達郎	聖心美容クリニック
酒井 直彦	銀座 S 美容形成外科クリニック
真崎 信行	真崎医院

公益社団法人 日本医師会

松本 吉郎	常任理事
-------	------

研究要旨

わが国では、主に市中の美容医療クリニック(美容外科, 美容皮膚科)で美容医療が行われているが、自費診療が中心となるため、ともすれば診療内容や診療費等の実態が不明となりがちである。わが国の美容医療の課題として、1)合併症の実態把握に関する信頼性の高い調査が行われていない、2)未承認医薬品、材料および医療機器が数多く使用されているが、質を担保し重大な合併症を回避するための共通の診療指針がない、ことが挙げられる。本研究事業は、美容医療による合併症の実態を把握し、安全な美容医療を適用するための診療指針づくりを研究の目的としている。

本研究事業の実施にあたっては、美容医療に関わる主要な学術団体である日本美容外科学会(JSAPS)と日本美容皮膚科学会(JSAD)、およびそれぞれの基盤学会である日本形成外科学会(JSPRS)と日本皮膚科学会(JDA)、さらに、日本美容外科学会(JSAS)と公益法人日本美容医療協会(JAAM)が初めて合同で協力した研究事業である。

なお、本分担研究は、事業の2つの目的のうち、美容医療診療指針の作成を目的とした。

本指針では、未承認医薬品・材料・機器を使用する頻度の高い顔面若返り治療と乳房増大術(豊胸術)について検討することとし、「非手術療法における安全な美容医療を提供するための診療指針」を作成することにした。最終的には、顔面若返り治療に関して6項目、乳房増大術2項目、計8項目について、それぞれ基礎知識とクリニカルクエスチョン(CQ)を作成した。

診療指針作成委員は、項目毎に有効性と安全性の観点からクリニカルクエスチョン(CQ)を設定し、文献検索を行ってエビデンスレベルを区分けした。推奨度および推奨文は、美容医療施術による利益のアウトカムと不利益のアウトカムのバランスを考慮して委員総意の下に決定した。特にリスクの高い施術に対しては、「行わないことを強く推奨する」等の表現で注意を喚起することにした。また、各項目には「基礎知識」を設け、美容医療を施術する医師が共有すべき内容を記述した。

令和元年度美容医療診療指針

第1章 シミ 日光黒子(老人性色素斑)・肝斑に対するレーザー治療

CQ
1-1-1

シミ, 日光黒子(老人性色素斑)にレーザーや光治療(IPL)は有効か?

推奨度 1 (治療を希望する患者には, 強く推奨する)

推奨文 日光黒子(老人性色素斑)の治療にレーザー, 光治療は有効である. ただし, 長期にわたる検討や他の治療法との比較が十分ではない.

CQ
1-1-2

シミ(肝斑)にレーザーや光治療(IPL)は有効か?

推奨度 2 (条件によっては, 行うことを弱く提案する)

推奨文 レーザーやIPL照射は, 遮光, 美白剤外用や内服などの保存的治療を行って, 十分な効果の得られない場合に併用療法として行っても良い. 施術者は, 各々の機器の特性について習熟し, 十分な説明と同意のもとに治療を行う必要がある.

第2章 シワ・タルミ

第1節 シワ・タルミに対するレーザー等の機器による治療

CQ
2-1-1

フラクショナルレーザー療法(FLSR)はシワ, タルミに有効か?

推奨度 2 (治療を希望する患者には, 行うことを弱く推奨する)

推奨文 効果は外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが, 瘢痕形成は稀であり体内に異物を残さないため, 非外科的な方法でシワ, タルミの改善を希望する患者の選択肢の1つとして行うことを弱く推奨できる.

CQ
2-1-2**高周波(RF)によるシワ、タルミ治療は有効か？**

推奨度 2 (治療を希望する患者には、行うことを弱く推奨する)

推奨文 効果は外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが、癒痕形成は稀で、体内に異物を残さないため、非外科的な方法でシワ、タルミの改善を希望する患者の選択肢の1つとして行うことを弱く推奨できる。

CQ
2-1-3**高密度焦点式超音波治療法(HIFU)による治療はシワ、タルミに有効か？**

推奨度 2 (治療を希望する患者には、行うことを弱く推奨する)

推奨文 効果は外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが、癒痕形成は稀で、体内に異物を残さないため、合併症の危険性が低く、タルミ治療の選択肢の1つとして行うことを弱く推奨できる。

第2節 シワ・タルミに対する吸収性フィラー(充填剤)による治療**CQ**
2-2**顔のシワ治療に、ヒアルロン酸製剤注入は勧められるか？**

推奨度 1 (治療を希望する患者には、行うことを強く推奨する)

推奨文 ヒアルロン酸製剤注入により、顔のシワの改善が期待できる。

ただし注入による皮膚壊死や失明などの重篤な合併症の報告があるため、十分な注意が必要である。

第3節 シワ・タルミに対する非吸収性フィラー(充填剤)による治療**CQ**
2-3**顔のシワ治療に、非吸収性フィラー製剤の注入は勧められるか？**

推奨度 1 (行わないことを強く推奨する)

推奨文 非吸収性フィラー製剤の注入を推奨しない。

晩期合併症の危険性があり、除去が困難である。長期経過での安全性が確立されていない。

第4節 シワ・タルミに対するボツリヌス菌毒素製剤による治療

CQ
2-4

ボツリヌス菌毒素製剤は顔面の表情ジワの改善に有効か？

推奨度 1 (治療を希望する患者には、行うことを強く推奨する)

推奨文 ボツリヌス菌毒素製剤注入により、顔面の表情ジワの改善が期待できる。

第5節 シワ・タルミに対する多血小板血漿(PRP)療法

CQ
2-5-1

顔面のシワとタルミに対する多血小板血漿(PRP)療法の効果と合併症は？

推奨度 2 (治療を希望する患者には、行うことを弱く推奨する)

推奨文 顔面のシワとタルミに対して、PRP 単独療法の効果は50%未満であるが、重篤な合併症はなく比較的安全な治療である。PRP 単独療法は弱く推奨される。

CQ
2-5-2

顔面のシワとタルミに対するヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)添加多血小板血漿(PRP)療法の効果と合併症は？

推奨度 2 (行わないことを弱く推奨する)

推奨文 bFGF(トラフェルミン)を添加した自家由来 PRP の注入療法は安易には勧められない。注入部の硬結や膨隆などの合併症の報告も多く、bFGF の注入投与は適正使用とは言えない。

第3章 乳房増大

第1節 乳房増大に対するフィラー(充填剤)による治療

CQ
3-1

乳房増大を希望する患者に、非吸収性充填剤の注入は勧められるか？

推奨度 1 (行わないことを強く推奨する)

推奨文 過去に繰り返されてきた非吸収性充填剤による健康被害を考慮すると、乳房増大を希望する患者に非吸収性充填剤は勧められない。

第2節 乳房増大に対する脂肪注入治療

CQ 3-2-1

乳房増大術に脂肪注入は有効か？

推奨度 1 (治療を希望する患者には、行うことを強く推奨する)

推奨文 脂肪注入は乳房増大に有効である。適切な患者選択、術前評価、経験を有した術者による丁寧な手術手技、術後フォローアップを着実にを行うことで、合併症を回避しつつ有効な結果が期待できる。

CQ 3-2-2

脂肪注入による乳房増大術後の画像検査によるフォローアップは、脂肪壊死の診断や乳癌との鑑別に有用か？

推奨度 1 (行うことを強く推奨する)

推奨文 脂肪注入による乳房増大術後の画像検査によるフォローアップは、脂肪壊死の診断や乳癌との鑑別に有用である。

考察・まとめ

美容医療診療指針作成の趣旨は、JSAPS, JSAD, JSPRS, JDA, JSASの各理事会で承認され、各学会の推薦により研究協力者が診療指針作成委員として選出された。公益社団法人日本医師会からも1名研究協力者が加わった。研究代表者と研究分担者、さらに研究協力者が集まり、スタートアップ会議となる班会議を開催して、診療指針の作成方針を決定した。

診療指針案は、研究分担者と研究協力者の協議の下に作成し、最終案は班会議での合意の下に作成した。本最終案は、JSPRSとJDAのガイドライン委員会、およびJSAPS, JSAD, JSASの理事会で意見聴取を行い、提出された意見を反映させ最終版とした。最終版は全理事会から承認を得た。

診療指針については、美容医療を提供する医師への周知と活用状況の確認が今後の課題となる。今回、リスクの高い施術に対しては、「行わないことを強く推奨する」等の表現で注意喚起することにしたが、有害性の明らかな施術に対しては禁止や制限するなどのより強いメッセージを示すことも検討したい。

本研究事業は、わが国の美容医療にとって極めて意義深いものとなった。今後も、関連学会が連携し、行政とも協力して合併症実態調査と診療指針作成事業を継続することが、わが国の美容医療を健全な方向に導くために重要と考える。

A

研究の背景

わが国では、主に市中の美容医療クリニック(美容外科, 美容皮膚科)で美容医療が行われているが、自費診療が中心となるため、ともすれば診療内容や診療費等実態が不明となりがちである。

わが国における美容医療は100年以上の歴史がある。それは充填剤(注入剤またはフィラー)注入の歴史とも重なる。1940年代後半からパラフィンやワセリン, オルガノーゲン, シリコンオイルといった非吸収性物質が、美容目的で乳房や顔面に注入された。やがて、それらは硬結や変形などの後遺障害を生じ、専門医学会においてこれらの治療は否定され行われなくなった。

しかし、これは過去の歴史の話ではない。当時注入治療を受けた患者は、半世紀以上経った現在でも後遺障害に悩み専門施設を受診して摘出術などの救済治療を受けている。

1990年代から2000年代にかけて、再び非吸収性物質による注入治療が国内の美容医療施設で広まった。材料は主にポリアクリルアミドハイドロジェル(PAAG)で、ウクライナと中国で開発され日本にも輸入された。当初有効性と安全性が謳われたが、しばらくして異物反応に由来する有害事象が国内外で報告されるようになり、2006年には製造販売していた中国においても使用が禁止された。しかし、わが国ではそもそも未承認材料であったため、国や学会等は実態を把握することも使用を禁止することもできなかった。

米国FDA(食品医薬品局)は、豊胸術(乳房増大術)にDermal Filler(皮膚充填剤)を用いることを許可していない。米国に限らず諸外国においても、未承認材料を生体に注入することは原則禁止されている。

美容医療における注入治療は、近年、むしろ増加が著しい。日本美容外科学会(JSAPS)が毎年調査している全国美容医療実態調査によると、2018年の全施術合計1,707,363件中、8.2%に相当する139,295件が充填剤を用いた注入治療であった。特に豊胸術では、充填剤注入治療が47%を占めていた。充填剤注入療法は、外科的手技に比べ侵襲が少なくダウンタイムも短い低リスク治療であると説明されている。しかし、充填剤による感染や硬結、変形などの合併症リスクがあり、中には皮膚壊死や脳梗塞、失明、死亡といった重篤な有害事象の発生も報告されている。

わが国において、美容医療に関わる主要な学術団体は、日本美容外科学会(JSAPS)、日本美容皮膚科学会(JSAD)、およびそれぞれの基盤学会である日本形成外科学会(JSPRS)と日本皮膚科学会(JDA)、さらに、美容医療クリニックが主体となっている日本美容外科学会(JSAS)の5学会である。現在に至るまで、これらの学会が連携して美容医療の合併症や製品に関する情報を集積したことはなく、診療の基準となる指針も共有されたものがなかった。

JSAPSは関連学会や立法府、行政とも連携して美容医療健全化に向けた活動を行ってきた。2019年4月25日には、JSAPS、JSAS、JSPRS、および公益社団法人日本美容医療協会が「非吸収性充填剤注入による豊胸術に関する共同声明」を発表した。この共同声明発表に連動して厚生労働省・消費者庁が美容医療注意喚起チラシを改訂通達するなど、行政からも美容医療問題に対して積極的な支援をいただいた。

2018年と2019年の日本美容皮膚科学会において、JSAPSはJSADと協議を行い、美容医療健全化に向けた合併症調査ならびに診療指針作成について、協力の合意を得た。加えて、JSAD

からの働きかけにより JDA 理事会からも今回の研究事業に対する理解と協力を得ることができた。

B 研究目的

わが国の美容医療の課題として、1)合併症の実態把握に関する信頼性の高い調査が行われていない、2)未承認医薬品、材料および医療機器が数多く使用されているが、質を担保し重大な合併症を回避するための共通の診療指針がない、ことが挙げられる。

本研究事業は、美容医療による合併症の実態を把握し、安全な美容医療を提供するための診療指針の作成を、関連5学会が合同で行うことを目的とした。

本研究は、美容医療の安全保障体制への基盤研究としての意義も有すると同時に、平成29年公布の医療法改正に伴う附帯決議に記載されている、美容医療における死亡事例を含む事故の把握と、必要な措置の実施に対応することが可能である。

本研究は、2つの事業の内、美容医療診療指針の作成について行った。

C 研究方法

診療指針は、美容医療関連5学会から推薦された診療指針作成委員(共同研究者および研究協力者を含む)により作成した。

1. 研究班構成

第1章 シミ

主担当：山田秀和 **副担当**：山下理絵

基礎知識：主：船坂陽子，副：山下理絵

CQ委員：林 伸和，宮田成章，小林美和，船坂陽子，山下理絵，山本有紀，大城貴史，磯貝理恵子，関東裕美，乃木田俊辰，中野俊二，乗杉 理，菊地克子，須賀 康，秋田浩孝，坪井良治，川田 暁，森脇真一

第2章 シワ・タルミ

第1節 シワ・タルミに対するレーザー等の機器による治療

主担当：須賀 康 **副担当**：河野太郎

基礎知識：主：須賀 康，副：河野太郎，中野俊二，宮田成章

CQ 委員：宮田成章，中野俊二，大日輝記，遠藤英樹，秋田浩孝，山下理絵，大城貴史

第2節 シワ・タルミに対する吸収性フィラー(充填剤)による治療

主担当：小室裕造 **副担当**：今泉明子

基礎知識：主：今泉明子，副：岩城佳津美

CQ 委員：原岡剛一，古山登隆，野本俊一，青木 律，征矢野進一，岩城佳津美，加藤篤衛，尾見徳弥

第3節 シワ・タルミに対する非吸収性フィラー(充填剤)による治療

主担当：野本俊一 **副担当**：小川 令

基礎知識：主：野本俊一，副：小川 令

CQ 委員：青木 律，野本俊一，平井 隆，原岡剛一

第4節 シワ・タルミに対するボツリヌス菌毒素製剤による治療

主担当：青木 律 **副担当**：今泉明子

基礎知識：主：青木 律，副：朝山祥子

CQ 委員：矢永博子，西田美穂，征矢野進一，尾見徳弥，朝山祥子

第5節 シワ・タルミに対する多血小板血漿(PRP)療法

主担当：楠本健司 **副担当**：鎌倉達郎

基礎知識：主：楠本健司，副：鎌倉達郎

CQ 委員：矢永博子，水野博司，飯尾礼美，林 寛子，鎌倉達郎

第3章 乳房増大

第1節 乳房増大に対するフィラー(充填剤)による治療

主担当：三鍋俊春 **副担当**：真崎信行

基礎知識：主：三鍋俊春，副：真崎信行，原岡剛一

CQ 委員：原岡剛一，富田興一，武田 啓，野本俊一，真崎信行，酒井直彦，鎌倉達郎

第2節 乳房増大に対する脂肪注入治療

主担当：佐武利彦 副担当：酒井直彦

基礎知識：主：佐武利彦，副：酒井直彦

CQ 委員：吉村浩太郎，佐武利彦，浅野裕子，武藤真由，矢永博子，真崎信行

2. 令和元年度美容医療診療指針の作成方針

本指針では、未承認医薬品・材料・機器を使用する頻度の高い顔面若返り治療と乳房増大術（豊胸術）について検討することとし、「非手術療法における安全な美容医療を提供するための診療指針」を作成することにした。最終的には、顔面若返り治療に関して6項目、乳房増大術2項目、計8項目について、それぞれ基礎知識とクリニカルクエスチョン(CQ)を作成した。

診療指針作成委員は、項目毎に有効性と安全性の観点からクリニカルクエスチョン(CQ)を設定し、文献検索を行ってエビデンスレベルを区分けした。推奨度および推奨文は、美容医療施術による利益のアウトカムと不利益のアウトカムのバランスを考慮して委員総意の下に決定した。特にリスクの高い施術に対しては、「行わないことを強く推奨する」等の表現で注意を喚起することにした。また、各項目には「基礎知識」を設け、美容医療を施術する医師が共有すべき内容を記述した。

診療指針案は、研究分担者と研究協力者の協議の下に作成し、最終案は班会議での合意の下に作成した。本最終案は、JSPRSとJDAのガイドライン委員会、およびJSAPS、JSAD、JSASの理事会で意見聴取を行い、提出された意見を反映させ最終版とした。本最終版は全理事会から承認を得た。

3. 令和元年度美容医療診療指針の記載事項

1. 用語

- 本指針においては「きめ」、「くすみ」、「しみ」、「しわ」、「たるみ」、「はり」、「くま」をそれぞれ、キメ、クすみ、シミ、シワ、タルミ、ハリ、クマと記載する。
- 「リフトアップ」は主に外科的治療(スレッドリフト含む)での効果に対して用いる。

2. 記載項目

- 基礎知識
- CQ文
- 推奨度

利益のアウトカムと不利益のアウトカムのバランスを考えて決定した。

1：(治療を希望する患者には・条件によって)行うことを強く推奨する。

または、行わないことを強く推奨する。

推奨した治療によって得られる利益が、治療によって生じ得る害や負担を明らかに上回

る(あるいは下回る)と考えられる。

2: (治療を希望する患者には・条件によって)行うことを弱く推奨する(提案する)。
または、行わないことを弱く推奨する(提案する)。

推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または治療によって生じ得る害や負担と拮抗していると考えられる。

0: 決められない

現時点では、有効性と安全性に関する根拠が不十分であり、治療によって得られる利益が生じ得る害や負担を上回るかどうか、決められない。

- 推奨文:

- 有効性・安全性・承認状況

有効性: あり・なし・不明

安全性: 比較的安全である・安全性を保証できない。

国内承認(薬機法)状況: 承認機器(品)がある・承認機器(品)はない。

- エビデンスレベル: 下記の A, B, C のレベルに当てはまる文献数を記載した。

A: 臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済の検査評価項目を設定した無作為化臨床試験

B: 臨床的エンドポイントを設定した、適正にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究

C: 専門家の意見

- 解説文

- 文献

臨床試験でない文献には各文献の最後に「非臨床試験」と記載した。

4. 利益相反の申告

研究代表者、共同研究者、研究協力者の全てにおいて、それぞれの担当項目に関して申告すべき利益相反はなかった。

参考資料: 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス

期間は3年間(2017~2019年)とした。

- 1) 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職としての収入(100万円以上/企業/年)
- 2) 株の保有と、その株式からの利益収入(全株式の5%以上/企業あるいは100万円以上/企業/年)
- 3) 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料受領(100万円以上/企業/年)
- 4) 企業や営利を目的とした団体が提供する寄付講座への所属

D

研究結果

美容医療診療指針

第1章 シミ
日光黒子(老人性色素斑)・肝斑に対するレーザー治療

基礎知識

シミは一般的用語として用いられる。本来の医学用語では、後天性のメラニン色素沈着症を指し、日光黒子(老人性色素斑)、肝斑、雀卵斑、真皮メラノサイトーシス(両側性遅発性太田母斑)、炎症後色素沈着症などがあり、これらが混在することも多い。この中で最も多く見られるのが日光黒子である。また再発・難治性で治療に難渋するのが肝斑である。そこで、本診療指針では、日光黒子(CQ1)と肝斑(CQ2)について検討することとした。

1. 日光黒子(老人性色素斑)¹⁾

主として40歳以上で、日光露光部である顔、手背、前腕などに加齢とともに出現する。境界が不鮮明で斑状の色素沈着症である。褐色からやや黒色で、直径が数mmから1cmを超えるものまであり、小斑型、大斑型、白斑黒皮型がある。鑑別診断として、肝斑、真皮メラノサイトーシス(両側性遅発性太田母斑)、色素性母斑、カフェオレ斑、悪性黒子、脂漏性角化症、雀卵斑、日光角化症などがある。最も問題となるのは、悪性腫瘍との鑑別である。疑いのある症例ではレーザー治療前にダーモスコピーおよび生検による精査を考慮する必要がある。不適切なレーザー治療によりダーモスコピー像を修飾してしまい、悪性腫瘍の診断を困難にする危険性があるからである。

日光黒子の治療法としては液体窒素療法、メラニンを標的とするレーザー治療、光治療(IPL:intense pulsed light)が挙げられる。適切なレーザー治療ならびに光治療(IPL)は、表皮のメラニン増加を特徴とする色素斑に使用されている。過去には炭酸ガスレーザーやアルゴンレーザーが使用されていたが、表皮全層が焼却されることにより、照射後に色素沈着や色素脱失が生じるため使用されなくなった。一般的には、メラニンを標的とした波長、熱の拡散が周囲に及ばないパルス幅の機器が適している²⁾。

2. 肝斑

肝斑は主として両頬に対称性に生じる後天性の色素異常症である。肝斑の治療では診断が重要である。特に、両側性遅発性太田母斑(真皮メラノサイトーシス)との鑑別が難しい。他にリール黒皮症や炎症後色素沈着症、光接触皮膚炎などとの鑑別も必要になる。また日光黒子(老人性色素斑)など他の色素異常症との合併もみられる。重症度の判定には、MASI(melasma area and severity index)などが使われる。紫外線曝露および女性ホルモンが主たる悪化因子であることが知られており、特に紫外線曝露が発症要因として重要である³⁾。毛細血管拡張症の合併例や皮膚バリア機能の不全例の報告もある。肝斑は、光老化を基盤として寛解増悪を繰り返す難治性の色素異常症であることを認識して治療にあたる⁴⁾。

肝斑の対処法としては遮光に留意することが必須で、この指導が最も重要である。そのうえ

でメラニンの生成抑制および排出促進を狙った美白剤やピーリング作用を有する薬物・化粧品を用いた治療が行われる⁵⁾。近年では治療効果と安全性のメタ解析により、トラネキサム酸が肝斑の治療に有効であると報告されている⁶⁾。しかしながらこれらの外用療法や内服療法のみでは改善しない症例や副作用が問題となる症例などでは、レーザーや光治療(IPL)が治療に用いられている⁵⁾。

日光黒子などの治療に広く用いられている高フルエンスでのQスイッチルビーレーザーやQスイッチアレキサンドライトレーザー照射では、強い炎症が惹起されて肝斑が悪化することが知られている⁵⁾。細胞障害が少なくメラノソームを選択的に破壊することができる低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザーやIPL、真皮を再構築、あるいは外用美白剤の浸透性を高めることにより肝斑の改善を求めたフラクショナルレーザー、肝斑の血管病変を標的とした色素レーザーやIPLなどが、古典的な肝斑治療との併用でどのように用いられるかの位置づけが現在課題となっている⁷⁾⁸⁾。

3. 治療機器

Qスイッチレーザー(ナノ秒レーザー)は光パルス持続時間がナノ秒を示すものを言う。メラノソームの熱緩和時間(ターゲットの温度が加熱後に周囲温度に戻るのにかかる時間:メラノソームでは10~500 ns)内での照射によって選択的光熱融解を生じさせる。一般的にはターゲットに損傷を与えるには十分な加熱が必要だが、周囲の組織へのダメージを最小にするパルス持続時間が選択されるもので、現在の主流の機種である。この機種の出現で太田母斑の治療が可能になった²⁾。694 nm Qスイッチルビー、755 nm Qスイッチアレキサンドライト、および532 nm QスイッチNd:YAGレーザーが、色素斑の治療に用いられている。

ピコ秒レーザーは、1ナノ秒未満の光パルス持続時間を作り出し、短いパルス幅と大きなピークパワーによってより選択的な破壊を生じさせる。光熱効果よりも多くの光音響効果を示す⁹⁾¹⁰⁾。ピコ秒レーザーでは、532 nm、755 nm、および1064 nmを含む様々な波長の機器が発売されている¹¹⁾。

IPLの光源はキセノンフラッシュランプであり、フィルターをかけて多色光のパルスを作成する。IPLが放射する光は可視から近赤外の範囲(400~1200 nm)にあり、血管病変と色素病変の両方の治療ができる。光老化の治療に使われている¹²⁾。

ロングパルスレーザーは光パルス持続時間がミリ秒と長いもので、主にレーザー脱毛に用いられる¹³⁾¹⁴⁾。

治療のパラメーターについて、選択的光熱融解の基本的要素は、光の波長、パルス持続時間、フルエンス(空間単位あたりに供給される光エネルギーの量)であるが、放射照度、スポットサイズも結果に重要な影響を与えるので、パラメーターの決定は、安定した治療効果を得てさらにリスクを避ける上で重要である。

フラクショナルレーザーでは光エネルギーを用いて、レンズなどで、スポットを細かく分けて照射する¹⁵⁾¹⁶⁾。日光黒子では通常使われない。

文献

- 1) Goorochurn R, Viennet C, Granger C, et al. Biological processes in solar lentigo: insights brought by experimental models. *Exp Dermatol*, **25**(3): 174-177, 2016.
- 2) Watanabe S, Takahashi H. Treatment of nevus of Ota with the Q-switched ruby laser. *N Engl J Med*, **331**(26): 1745-1750, 1994.
- 3) Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*, **65**(4): 689-

- 697, 2011.
- 4) Kang WH, Yoon KH, Lee ES, et al. Melasma : histopathological characteristics in 56 Korean patients. Br J Dermatol, **146**(2) : 228-237, 2002.
 - 5) Sheth VM, Pandya A. Melasma : a comprehensive update : part II. J Am Acad Dermatol, **65**(4) : 699-714, 2011.
 - 6) Zhang L, Tan WQ, Kuang MJ, et al. Tranexamic acid for adults with melasma : a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int, **6** : 1683414, eCollection 2018.
 - 7) Halachmi S, Haedersdal M, Lapidoth M. Melasma and laser treatment : an evidenced-based analysis. Lasers Med Sci, **29**(2) : 589-598, 2014.
 - 8) Zhang Y, Zheng X, Chen Z, et al. Laser and laser compound therapy for melasma : a meta-analysis. J Dermatolog Treat, **31**(1) : 77-83, 2019.
 - 9) Ge Y, Yang Y, Guo L, et al. Comparison of a picosecond alexandrite laser versus a Q-switched alexandrite laser for the treatment of nevus of Ota : A randomized, split-lesion, controlled trial. J Am Acad Dermatol, **83**(2) : 397-403, 2020.[Epub 2019 Mar 16]
 - 10) Maisel A, Waldman A, Furlan K, et al. Self-reported patient motivations for seeking cosmetic procedures. JAMA Dermatol, **154**(10) : 1167-1174, 2018.
 - 11) Khetarpal S, Desai S, Kruter L, et al. Picosecond laser with specialized optic for facial rejuvenation using a compressed treatment interval. Lasers Surg Med, **48**(8) : 723-726, 2016.[Epub 2016 Aug 22]
 - 12) Sadick NS, Weiss R, Kilmer S, et al. Photorejuvenation with intense pulsed light : results of a multi-center study. J Drugs Dermatol, **3**(1) : 41-49, 2004.
 - 13) Lu SY, Lee CC, Wu YY. Hair removal by long-pulse alexandrite laser in oriental patients. Ann Plast Surg, **47**(4) : 404-411, 2001.
 - 14) Kono T, Shek SY, Chan HH, et al. Theoretical review of the treatment of pigmented lesions in Asian skin. Laser Ther, **25**(3) : 179-184, 2016.
 - 15) Kono T, Chan HH, Groff WF, et al. Prospective direct comparison study of fractional resurfacing using different fluences and densities for skin rejuvenation in Asians. Lasers Surg Med, **39**(4) : 311-314, 2007.
 - 16) Hunzeker CM, Weiss ET, Geronemus RG. Fractionated CO₂ laser resurfacing : our experience with more than 2000 treatments. Aesthet Surg J, **29**(4) : 317-322, 2009.

CQ
1-1-1

シミ、日光黒子(老人性色素斑)にレーザーや光治療(IPL)は有効か？

推奨度 1 (治療を希望する患者には、強く推奨する)

推奨文 日光黒子(老人性色素斑)の治療にレーザー、光治療は有効である。ただし、長期にわたる検討や他の治療法との比較が十分ではない。

有効性・安全性・承認状況

有効性 : あり

安全性 : 比較的安全性が高い。

承認状況 : 一部承認済み。

エビデンス : A ; 11, B ; 5, C ; 5

解説文

レーザー機器は1980年代から使用され、太田母斑などでは高い有効率を示しており医療承認のもと保険収載されている。レーザー機器の安全基準を遵守して、正しく使用すれば安全性も高い。日本人を含めた有色人種では、炎症後色素沈着や色素脱失などの合併症が起り得るが、

適切なフルエンス、パルス照射時間であれば、癍痕化は起こらない。

Nd:YAG レーザー(KTP)では、Q スイッチ KTP 532 nm ナノ秒レーザーと KTP 532 nm ピコ秒レーザーとの比較を、アジア人上肢の日光黒子を用いて行った結果、2 群間に色素クリアランスの差はなかった¹⁾。しかし、患者満足度では、ピコ秒レーザーの方が優れていた²⁾。

Q スイッチレーザーに関して、手背部の日光黒子を用いて比較検討した結果、Nd:YAG レーザーが最良で、以下、クリプトンレーザー、Q スイッチ KTP 532 nm ナノ秒レーザー、液体窒素の順であった³⁾。

Q スイッチルビーレーザー(QSRL)⁴⁾、Q スイッチアレキサンドライトレーザー(QSAL)^{4)~7)}の有効性がランダム化比較試験でも多く示されている。手背の日光黒子に対する QSRL と CO₂ フラクショナルレーザーの比較では、QSRL の評価が有意に高かった⁸⁾。QSAL と光治療(intense pulsed light : IPL)の比較研究では、照射後の合併症である炎症後色素沈着が IPL の方が少なかった⁶⁾。

Q スイッチ Nd:YAG レーザーの症例集積の報告では低フルエンスの 1~2 J/cm²で 6~10 回ぐらいの繰り返しの照射で 12 人中 7 人(58.3%)の患者が著しく改善、もしくはほぼ完全に改善し、12 人中 3 人(25.0%)が中等度の改善を示した。副作用はなかったと報告している⁹⁾。

Q スイッチ Nd:YAG レーザー(KTP 532 nm, スポットサイズ 2.0 mm, 10 ns)では、日光黒子 37 例に、1 回照射での多施設試験で 2, 3, 4, または 5 J/cm²のフルエンスを照射し、治療後 1 か月および 3 か月で評価を行った。高フルエンスで治療された病変の 60%で、75%を超える色素除去が達成された¹⁰⁾。Chan らは、34 人の中国人を対象に、Nd:YAG レーザーで、ロングパルスと通常のパルス幅との比較を行い、浅黒い肌には、ロングパルス Nd:YAG レーザーの方が良いとした¹¹⁾。なお、Kono らは¹²⁾ロングパルスレーザーについては、脱毛レーザーでのパルス幅 20~30 msec でシミ治療を行うと癍痕形成を惹起する可能性があり、通常は、10 msec 以下の設定を使用するのが良いとしている。

フラクショナル 1064 nm Q スイッチ Nd:YAG レーザーと低フルエンスの従来型 1064 nm Q スイッチ Nd:YAG レーザーを用いた治療では、両レーザーとも光老化に伴う斑状色素沈着(photoaging-associated mottled pigmentation : PMP)およびその他の光老化の徴候に対して中程度の効果があった(n=13)¹³⁾。なお、日光黒子に対して 1064 nm Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療後に線維形成性黒色腫(desmoplastic melanoma : DM)が生じた症例があり、治療前の病理組織検査を推奨している報告例がある¹⁴⁾。

近年、レーザー治療で治療困難な色調の薄い日光黒子に対して併用治療が試みられている。Q スイッチ Nd:YAG レーザー単独治療と、Er:YAG レーザーを用いたマイクロピールを組み合わせた併用療法との比較検討では、併用療法では炎症後色素沈着症(PIH)の発生率が高かった(40%対 73.3%)¹⁵⁾。

シングルパルス 1064 nm Nd:YAG レーザーとデュアルパルス 532 nm, 1064 nm Q スイッチレーザーを比較して、どちらが日光黒子を減らすかを検討したところ、デュアルパルス治療側で、色素斑の改善と高い患者満足度が得られた¹⁶⁾。532 nm および 660 nm Q スイッチ Nd:YAG レーザーの有効性と安全性の比較(n=7)では 660 nm の方が有用であった¹⁷⁾。

1927 nm フラクショナルレーザー(Fraxel[®] Dual 1550/1927 Laser System)では 40 名に対して 3 か月経過を観察し、2 回目の治療後 1 か月で被験者の約 68%、3 か月で被験者の 51%で中程度から非常に良い改善¹⁸⁾が見られている。IPL の有用性については、Bjerring¹⁹⁾のランダム化比較試験以降、日本人では Kawada²⁰⁾、Tanaka²¹⁾らが、発表しており一定の有効性がある。基本原理から見て、安全性が高い。

以上、日光黒子(老人性色素斑)の治療に有効性を示すレーザー機器および光治療が報告されていることから、治療を希望する患者には強く推奨することが可能である。安全性、有効性については、それぞれのレーザー、IPL の特性を考慮しパラメーターを設定して、適切な回数の照射が必要である。

診断を丁寧に行い、特に悪性腫瘍(悪性黒子など)との鑑別に注意を要する。施術者は、各機器の特性について習熟し、合併症や治療期間、費用まで含めた十分な説明と同意のもとに行うことが求められる。

文献

- 1) Ge Y, Yang Y, Guo L, et al. Comparison of a picosecond alexandrite laser versus a Q-switched alexandrite laser for the treatment of nevus of Ota : A randomized, split-lesion, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, **83**(2) : 397-403, 2020.[Epub 2019 Mar 16]
- 2) Vachiramon V, Iamsung W, Triyankulsri K. Q-switched double frequency Nd : YAG 532-nm nanosecond laser vs. double frequency Nd : YAG 532-nm picosecond laser for the treatment of solar lentigines in Asians. *Lasers Med Sci*, **33**(9) : 1941-1947, 2018.[Epub 2018 Jun 5]
- 3) Todd MM, Rallis TM, Gerwels JW, et al. A comparison of 3 lasers and liquid nitrogen in the treatment of solar lentigines : a randomized, controlled, comparative trial. *Arch Dermatol*, **136**(7) : 841-846, 2000.
- 4) Sadighha A, Saatee S, Muhaghegh-Zahed G. Efficacy and adverse effects of Q-switched ruby laser on solar lentigines : a prospective study of 91 patients with Fitzpatrick skin type II, III, and IV. *Dermatol Surg*, **34**(11) : 1465-1468, 2008.[Epub 2008 Sep 15]
- 5) Ho SG, Yeung CK, Chan NP, Y, et al. A comparison of Q-switched and long-pulsed alexandrite laser for the treatment of freckles and lentigines in oriental patients. *Lasers Surg Med*, **43**(2) : 108-113, 2011.
- 6) Wang CC, Sue YM, Yang CH, et al. A comparison of Q-switched alexandrite laser and intense pulsed light for the treatment of freckles and lentigines in Asian persons : a randomized, physician-blinded, split-face comparative trial. *J Am Acad Dermatol*, **54**(5) : 804-810, 2006.
- 7) Wang CC, Chen CK. Effect of spot size and fluence on Q-switched alexandrite laser treatment for pigmentation in Asians : a randomized, double-blinded, split-face comparative trial. *J Dermatolog Treat*, **23**(5) : 333-338, 2012.[Epub 2011 Jul 14]
- 8) Schoenewolf NL, Hafner J, Dummer R, et al. Laser treatment of solar lentigines on dorsum of hands : QS Ruby laser versus ablative CO₂ fractional laser—a randomized controlled trial. *Eur J Dermatol*, **25** : 122-126, 2015.
- 9) Nam JH, Kim HS, Lee GY, et al. Beneficial effect of low fluence 1,064 nm Q-switched neodymium : yttrium-aluminum-garnet laser in the treatment of senile lentigo. *Ann Dermatol*, **29**(4) : 427-432, 2017.[Epub 2017 Jun 21]
- 10) Kilmer SL, Wheeland RG, Goldberg DJ, et al. Treatment of epidermal pigmented lesions with the frequency-doubled Q-switched Nd : YAG laser. A controlled, single-impact, dose-response, multicenter trial. *Arch Dermatol*, **130**(12) : 1515-1519, 1994.
- 11) Chan HH, Fung WK, Ying SY, et al. An in vivo trial comparing the use of different types of 532 nm Nd : YAG lasers in the treatment of facial lentigines in Oriental patients. *Dermatol Surg*, **26**(8) : 743-749, 2000.
- 12) Kono T, Shek SY, Chan HH, et al. Theoretical review of the treatment of pigmented lesions in Asian skin. *Laser Ther*, **25**(3) : 179-184, 2016.
- 13) Won KH, Lee SH, Lee MH, et al. A prospective, split-face, double-blinded, randomized study of the efficacy and safety of a fractional 1064-nm Q-switched Nd : YAG laser for photoaging-associated mottled pigmentation in Asian skin. *J Cosmet Laser Ther*, **18**(7) : 381-386, 2016.
- 14) Cohen L, Nanda S, Zaiac M. Desmoplastic melanoma arising after 1,064 nm q-switched Nd : YAG laser of a suspected solar lentigo. *Case Rep Dermatol Med*, **2019** : 3907671, 2019.
- 15) Jun HJ, Cho SH, Lee JD, et al. A split-face, evaluator-blind randomized study on the early effects of Q-switched Nd : YAG laser plus Er : YAG micropeel(combined therapy) versus Q-switched Nd : YAG alone in light solar lentigines in Asians. *Lasers Med Sci*, **29**(3) : 1153-1158, 2014.

- 16) Bohnert K, Dorizas A, Sadick N. A prospective, randomized, double-blinded, split-face pilot study comparing Q-switched 1064-nm Nd : YAG versus 532-nm Nd : YAG laser for the treatment of solar lentigines. *J Cosmet Laser Ther*, **20**(7-8) : 395-397, 2018.
- 17) Noh TK, Chung BY, Yeo UC, et al. Q-Switched 660-nm versus 532-nm Nd : YAG laser for the treatment for facial lentigines in Asian patients : a prospective, randomized, double-blinded, split-face comparison pilot study. *Dermatol Surg*, **41**(12) : 1389-1395, 2015.
- 18) Brauer JA, McDaniel DH, Bloom BS, et al. Nonablative 1927 nm fractional resurfacing for the treatment of facial photopigmentation. *J Drugs Dermatol*, **13**(11) : 1317-1322, 2014.
- 19) Bjerring P, Christiansen K. Intense pulsed light source for treatment of small melanocytic nevi and solar lentigines. *J Cutan Laser Ther*, **2** : 177-181, 2000.
- 20) Kawada A, Shiraishi H, Asai M, et al. Clinical improvement of solar lentigines and ephelides with an intense pulsed light source. *Dermatol Surg*, **28**(6) : 504-508, 2002.
- 21) Tanaka Y, Tsunemi Y, Kawashima M. Objective assessment of intensive targeted treatment for solar lentigines using intense pulsed light with wavelengths between 500 and 635 nm. *Lasers Surg Med*, **48**(1) : 30-35, 2016. [Epub 2015 Oct 14]

CQ 1-1-2

シミ(肝斑)にレーザーや光治療(IPL)は有効か？

推奨度 2 (条件によっては、行うことを弱く提案する)

推奨文 レーザーや IPL 照射は、遮光、美白剤外用や内服などの保存的治療を行って、十分な効果の得られない場合に併用療法として行っても良い。施術者は、各々の機器の特性について習熟し、十分な説明と同意のもとに治療を行う必要がある。

有効性・安全性・承認状況

有効性：あり

安全性：比較的安全である。

承認状況：国内承認機器がある。

エビデンスレベル：A；3, B；2, C；9(非臨床試験1)

解説文

Halachmi ら¹⁾は 2014 年に、肝斑に対するレーザー・光治療でメタ解析を試みた。10 例以上を解析した前向きのコントロールを伴う研究およびランダム化比較試験を集め、内容を吟味して 7 研究を採用した。うち 2 つはメラニンを標的とするレーザー(フラクショナル Q スイッチルビー、低フルエンス Q スイッチ 1064 nm Nd : YAG レーザー)、5 つはフラクショナルレーザー(1540 nm, 3 件の 1550 nm, 炭酸ガス)であった。レーザーに対する有効性は報告間で一貫しなかった。特に肝斑の重症度が軽い場合に有効性が示される傾向にあった。副作用としては炎症後色素沈着が挙げられた。レーザー治療が単独療法で用いられた場合、治療後一定期間後に再燃することが示されている。必ずしも外用療法よりも良い結果が得られたわけではない。結論として肝斑に対するレーザー療法は単独で行われた場合、安全性や効果に疑問が残る、一般的な外用療法より優るとは結論できないとした。

Zhang ら²⁾は Cochrane, Embase, MEDLINE のデータベースを用い、肝斑に対するレーザーもしくはレーザー複合療法について 2018 年 7 月までに報告された 10 例以上の患者を対象とした全てのランダム化比較試験を調べた。9 つのランダム化比較試験(1550 nm フラクショナル

レーザーと5%ハイドロキノン0.05%トレチノイン0.1%トリアムシノロンアセニド外用の比較, 1550 nm フラクショナルレーザーと70%グリコール酸ピーリングの比較, 低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーと20%アゼライン酸外用の比較, 低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーとグリコール酸ピーリングの比較, 低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーとトラネキサム酸内服の複合療法と低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーの比較, 低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーとJessner液ピーリングの複合療法と低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーの比較, 低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーと光治療(intense pulsed light:IPL)の複合療法とIPLの比較, 低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーとフラクショナルEr:YAGレーザーの複合療法と低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーの比較, 1927 nm ダイオードレーザーと2%ハイドロキノン外用の複合療法と1927 nm ダイオードレーザーの比較)で, 合計346例の患者が抽出された。患者の全体評価(patient global assessment:PGA)において, レーザー療法は薬物療法よりも統計学的に有意に優った。修飾MASI(modified MASI:mMASI)において, レーザー複合療法はレーザー単独療法よりも統計学的に有意に優った。レーザー療法においてみられた副作用は紅斑, 灼熱感, 炎症後色素沈着であるが, 無治療で短期間に改善した。レーザー療法は薬物療法よりも, 短期間で肝斑の面積と重症度を改善させることができる利点を持つ。しかし, 肝斑を根治させる治療法ではなく, 再燃することが多いため, 長期間の使用は推奨されず, 短期間の照射を推奨すると結論づけた。

McKeseeyら³⁾はPubMedを用いて2018年10月までに“melasma”and/or“chloasma”のキーワードでヒットし, ランダム化比較試験およびコントロールを伴う臨床試験で抽出した113論文6,897症例の肝斑治療の検討を行った。このうちレーザー・光治療器で抽出された論文は, IPLが7論文, 低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーが12論文, パルス色素レーザーが1論文, フラクショナルレーザーが6論文, 銅臭化レーザーが1論文, ピコ秒レーザーが2論文であった。IPLについては, IPLと4%ハイドロキノン外用の複合療法>IPL単独, IPLとトリプルクリーム(4%ハイドロキノン0.05%トレチノイン0.01%フルオシノロンアセトニド)外用の複合療法>IPL単独, IPLとトリプルクリーム外用の複合療法>トリプルクリーム外用, IPLと2%トラネキサム酸外用の複合療法>IPL, フラクショナルIPLと低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーの複合療法>フラクショナルIPL, フラクショナルIPL>IPLとの結果で, IPLは効果があるが, ハイドロキノンやトリプルクリーム, トラネキサム酸などの美白剤との併用療法が良いとしている。低フルエンスQスイッチ1064 nm Nd:YAGレーザーの主たるランダム化比較試験については前述のZhangらが報告した通りだが, やや高めのフルエンス(3.0~3.8 J/cm²)で1週ごとに5回照射を繰り返して, 22例中3例において小さな脱色素斑が生じた論文を紹介し注意を喚起している⁴⁾。パルス色素レーザーは肝斑の毛細血管拡張症を治療するのに使われるが, トリプルクリーム単独とトリプルクリームとパルス色素レーザーの併用療法の比較において, 併用療法の方でよりMASIスコアの改善が見られ, 併用療法側では数か月間肝斑の再燃が見られなかった⁵⁾ことより, パルス色素レーザーの併用療法としての有効性に言及している。フラクショナルレーザー単独では, 色素沈着と再燃が見られるため有効ではないとしている。フラクショナルレーザーとトリプルクリームの併用療法, あるいはフラクショナルレーザーとQスイッチアレキサンドライトレーザーの併用療法においてのみMASIスコアが改善したとしている。肝斑全般の治療法としては, 最も有効で十分に検討されてきたのはハイドロキノン単独外用療法とトリプルクリーム外用療法であり, ピーリングとレーザー・IPLの有効性はこれらの外用療法に比べて同等かやや劣り, 副作

用の発現がより高いと結論づけている。したがってレーザーや IPL は遮光、美白剤に次いで用いられるものであり、Fitzpatrick のスキントイプⅣ以上では慎重に治療を行うべきであるとしている。

Passeron ら⁶⁾は欧州皮膚レーザー学会の色素沈着症に対するレーザー治療についてのポジションステイトメント(専門家の意見表明報告書)を出している。PubMed で1983年から2018年4月までのメラニン蓄積に基づく色素異常症のレーザーおよび IPL 治療の論文について抽出し、981の論文を吟味した。このうち肝斑についての治療指針については以下のように述べている。肝斑は光老化であると位置づけ、遮光が最も重要であるとともに、真皮の線維芽細胞や血管内皮細胞が肝斑の病態形成に関与していることから、血管を標的とするパルス色素レーザーや IPL が病態の根本的治療に重要なのではないかと推察している。トラネキサム酸が肝斑の治療に有効なのも血管に作用するからと考えている。3種混合の Kligman's formula などの美白剤治療がゴールドスタンダードであり、次いでケミカルピーリングなどが提唱されるが、後者は炎症後色素沈着に留意し、美白剤とともに使用するのが良く、レーザー治療はこれら治療でうまくコントロールできなかった時にのみ考慮すべきとしている。この中で最も効果の高いのはパルス色素レーザーや IPL だが、その際に美白剤との併用が必要と述べている。また肝斑は寛解増悪を繰り返す疾患なので、長期観察による治療法の評価が重要であるとしている。低フルエンス Q スイッチ 1064 nm Nd:YAG レーザーについては、長期フォローにおいて肝斑は再燃し、炎症後色素沈着の副作用を伴うことがあり、さらに脱色素斑を生じることがある⁴⁾⁷⁾で推奨できないとしている。

わが国においては肝斑に対して IPL の有効性⁸⁾、低フルエンス Q スイッチ 1064 nm Nd:YAG レーザーの有効性^{9)~12)}についての報告がある。いずれも肝斑が難治な色素異常症であり、治療方法の一助としての有効性について述べている。一方で低フルエンス Q スイッチ 1064 nm Nd:YAG レーザーでは脱色素斑発生の副作用についても取り上げられており¹¹⁾¹³⁾、慎重な対応が必要である。脱色素斑の発症要因としては、肝斑は光老化のために基底膜に損傷を受け表皮メラノサイトが真皮側に偏在している¹⁴⁾ために、レーザー治療などで細胞死を起こしやすいためかもしれない。今後これら肝斑の病態生理を把握したうえで、日本人に適したレーザーおよび IPL 治療の照射条件などを検討する必要がある。

以上、シミ(肝斑)に対するレーザーや IPL 照射は、遮光、美白剤外用や内服などの保存的治療を行って、十分効果の得られない場合に併用療法として行うことが弱く推奨される。施術者は、各々の機器の特性について習熟し、十分な説明と同意のもとに治療を行う必要がある。

文献

- 1) Halachmi S, Haedersdal M, Lapidoth M. Melasma and laser treatment : an evidenced-based analysis. *Lasers Med Sci*, **29**(2) : 589-598, 2014.
- 2) Zhang Y, Zheng X, Chen Z, et al. Laser and laser compound therapy for melasma : a meta-analysis. *J Dermatolog Treat*, **31**(1) : 77-83, 2020.[Epub 2019 Jul 24]
- 3) McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma treatment : an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*, **21**(2) : 173-225, 2020.
- 4) Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet(1,064 nm)laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg*, **36**(1) : 76-87, 2010.
- 5) Passeron T, Fontas E, Kang HY, et al. Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream : a prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Arch Dermatol*, **147**(9) : 1106-1108, 2011.

- 6) Passeron T, Genedy R, Salah L, et al. Laser treatment of hyperpigmented lesions : position statement of the European Society of Laser in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **33**(6) : 987-1005, 2019.
- 7) Chan NPY, Ho SGY, Shek SYN, et al. A case series of facial depigmentation associated with low fluence Q-switched 1,064 nm Nd : YAG laser for skin rejuvenation and melasma. *Lasers Surg Med*, **42**(8) : 712-719, 2010.
- 8) 根岸 圭, 竹内かおり, 櫛方暢晴ほか. IPL を用いた肝斑の複合治療についての検討. *日美外報*, **29**(3) : 149-155, 2007.
- 9) Omi T, Yamashita R, Kawana S, et al. Low fluence Q-switched Nd : YAG laser toning and Q-switched ruby laser in the treatment of melasma : a comparative split-face ultrastructural study. *Laser Ther*, **21**(1) : 15-21, 2012.
- 10) Kaminaka C, Furukawa F, Yamamoto Y. The clinical and histological effect of a low-fluence Q-switched 1,064-nm neodymium : yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of melasma and solar lentigenes in Asians : prospective, randomized, and split-face comparative study. *Dermatol Surg*, **43**(9) : 1120-1133, 2017.
- 11) Sugawara J, Kou S, Kou S, et al. Influence of the frequency of laser toning for melasma on occurrence of leukoderma and its early detection by ultraviolet imaging. *Lasers Surg Med*, **47**(2) : 161-167, 2015.
- 12) 堀内祐紀, 山田美奈, 千葉真美ほか. 肝斑に対するレーザートニングの有用性の検討. *Aesthetic Dermatol*, **28** : 307-318, 2018.
- 13) 葛西健一郎. いわゆる肝斑に対する低フルエンス Q-switched Nd : YAG レーザー治療(レーザートニング)の危険性. *日レ医誌*, **36** : 430-435, 2016.
- 14) Kang HY, Bahadran P, Suzuki I, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol*, **19**(8) : e228-e233, 2010.

第2章 シワ・タルミ

第1節 シワ・タルミに対するレーザー等の機器による治療

基礎知識

シワとタルミの改善のために使用される主なレーザー等機器としては、フラクショナルレーザー療法(fractional laser skin resurfacing: FLSR)、高周波治療(radio frequency: RF)、高密度焦点式超音波治療法(high intensity focused ultrasound: HIFU)などが挙げられる。

FLSRは、2004年にMansteinら¹⁾が提唱したfractional photothermolysisの理論に基づいたレーザー治療である。このレーザー治療の特徴は、極めて微細な照射径(0.08~0.3 mm)のレーザー光(micro laser beam)を細かい間隔で照射して、皮膚を円柱状に蒸散、もしくは熱凝固する。この操作で皮膚の内部組織に修復・再生機序を誘導することにより、シワやタルミを改善させる。治療部位における照射後の治癒も早く、色素沈着や瘢痕形成などの合併症を生じるリスクも低くなる²⁾³⁾。

本療法は、1)皮膚内部の組織を円柱状に熱凝固・変性させるだけのEr: glass fiberレーザー(1540/1550/1565 nm)やNd: YAGレーザー(1440 nm)などのnon-ablative laserを使用した非蒸散型と、2)レーザーで皮膚組織を円柱状に蒸散して、一時的に中空にしてしまう炭酸ガス(CO₂)レーザー(10600 nm)、Er: YSGGレーザー(2790 nm)、Er: YAGレーザー(2940 nm)などのablative laserを使用した蒸散型^{2)~4)}の2つに大きく分けられる。

RFはラジオ波とも呼ばれる、おおむね数10 kHz~30 GHz程度の波長領域をエネルギー源として、誘電加熱の原理に基づいて誘電率の高い分子を激しく運動させて皮膚内部を局所的に温め、組織の修復・再生機序を誘導するもので、シワとタルミの改善が期待できる⁵⁾⁶⁾。表面のハリ感や肌質を改善させる機序としては、皮膚膠原線維の軽度の炎症・浮腫(膨化作用)による即時性の反応と、熱破壊に伴う組織の再構築により数か月かけて生じる遅発性の反応によるものが考えられており、実際の臨床では、外見上明らかな改善が見られるのは顔面下外側の変化が大きいと言われている。本療法には、単極方式(モノポーラ)と双極方式(バイポーラ)があり、前者は2002年に眼周囲のシワの改善、2004年にはシワの改善を目的とした美容用のRF治療器として、米国FDA(食品医薬品局)から承認を得ている。また、近年では後者の亜型として極細の微小電極やマイクロニードルなどを使って、小さな照射径の高周波を細かく分散して照射するフラクショナルRFも開発されている⁷⁾。

HIFUは水中での伝播に優れるため、真皮網状層の中層~下層の特異的な深さに十分なエネルギーを与えることができる⁵⁾⁸⁾。高エネルギーの超音波を発生させ、これを高密度に集束させることにより、真皮組織や皮下組織を熱凝固させ⁹⁾、皮膚組織を熱収縮させる¹⁰⁾¹¹⁾。これにより真皮コラーゲン線維やエラスチン線維の新生、表在性筋膜群(superficial musculoaponeurotic system: SMAS)の引き締め¹²⁾などを行い、皮膚のタルミの改善(リフトアップ)やハリ改善(引き締め効果、タイトニング)などを誘導することができる⁹⁾¹³⁾。

文献

- 1) Manstein D, Herron GS, Sink RK, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*, 34(5): 426-438, 2004.
- 2) 宮田成章. イチからはじめる美容医療機器の理論と実践. II. 治療 3. しわやたるみの機器治療. 119-123, 全日本病院出版会, 東京, 2004.

- 3) 須賀 康. 機器を用いたシワの改善. 美容皮膚を日常診療に活かそう～特にシワについて. 皮膚科セミナーウム. 日皮会誌, **126** : 2077-2083, 2016.
- 4) 山田秀和, 中川園子. レーザー, 光治療の現状. フラクショナル機器について. 日美皮会誌, **23** : 89-94, 2013.
- 5) 宮田成章. 【美容皮膚科外来の実際～美容皮膚科領域の治療技術の進歩～】 9. たるみの機器治療. BEAUTY, **1** : 63-70, 2018.
- 6) Alexiades-Armenakas M, Dover JS, Arndt KA. Unipolar radiofrequency treatment to improve the appearance of cellulite. J Cosmet Laser Ther, **10**(3) : 148-153, 2008.
- 7) Hruza G, Taub AF, Collier SL, et al. Skin rejuvenation and wrinkle reduction using a fractional radiofrequency system. J Drugs Dermatol, **8**(3) : 259-265, 2009.
- 8) 河野太郎. 【美容皮膚科外来の実際～美容皮膚科領域の治療技術の進歩～】 2. シワのレーザー・高周波・超音波治療. BEAUTY, **1** : 14-18, 2018.
- 9) Minkis K, Alam M. Ultrasound skin tightening. Dermatol Clin, **32**(1) : 71-77, 2014.
- 10) Gliklich RE, White WM, Slayton MH, et al. Clinical pilot study of intense ultrasound therapy to deep dermal facial skin and subcutaneous tissues. Arch Facial Plast Surg, **9**(2) : 88-95, 2007.
- 11) 宮田成章. 高密度焦点式超音波による顔面たるみ治療. 日美外報, **32**(2) : 64-69, 2010.
- 12) White WM, Makin IR, Barthe PG, et al. Selective creation of thermal injury zones in the superficial musculoaponeurotic system using intense ultrasound therapy : a new target for noninvasive facial rejuvenation. Arch Facial Plast Surg, **9**(1) : 22-29, 2007.
- 13) Gutowski KA. Microfocused ultrasound for skin tightening. Clin Plast Surg, **43**(3) : 577-582, 2016.

CQ 2-1-1

フラクショナルレーザー療法(FLSR)はシワ, タルミに有効か?

推奨度 2 (治療を希望する患者には, 行うことを弱く推奨する)

推奨文 効果は外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが, 瘢痕形成は稀であり体内に異物を残さないため, 非外科的な方法でシワ, タルミの改善を希望する患者の選択肢の1つとして行うことを弱く推奨できる.

有効性・安全性・承認状況

有効性 : あり

安全性 : 色素沈着, 熱傷, 瘢痕形成などの副作用に注意が必要である.

承認状況 : 炭酸ガス(CO₂)レーザーの本体については国内承認が取れているものが多いが, フラクショナル照射に必要なレーザー機器のアタッチメントについては現段階では1種類のみが医療機器として国内承認が取れている.

エビデンス : A ; 3, B ; 6, C ; 5

解説文

フラクショナルレーザー療法(fractional laser skin resurfacing : FLSR)の有用性に関しては, 少なくとも3件のランダム化比較試験が報告されている^{1)~3)}. Dainichi ら¹⁾は痤瘡をもつ12名の日本人に対して, 左右ランダムに片側だけ2セッションの1540 nm フラクショナル Er : glass レーザー(FLSR-Er : glass)を施術し, 4週間後に顔面のイメージング解析を行ったところ, 施術側で統計学的に有意なリフトアップ効果があったことを報告している.

Talasila ら²⁾は17名の患者の眼周囲のシワに対して, FLSR-Er : glass と高密度焦点式超音波

治療法 (high intensity focused ultrasound : HIFU) を用いた半顔無作為化臨床試験 (split-face randomized clinical trial) を行い、照射 1 か月後と 3 か月後で評価したところ、両者とも同等の高い有効性がみられたが、HIFU との有差はみられなかった。また、Lee ら⁴⁾は、25 名の患者で波長 1550 nm の FLSR-Er : glass を使って本療法を施行し、約 80% の患者で中等度以上のシワの改善を認めた。Rerknimitr ら⁵⁾も、患者 20 名の前額半側に FLSR-Er : glass を照射して、4 週間後に反対のコントロール側と比較したところ、有意な効果を認めたが、改善スコアはその後、徐々に低下する傾向があった。

一方、Er : YAG レーザーは水への吸収が非常に高い。Ciocon ら⁶⁾は FLSR-Er : YAG を眼周囲のシワを主訴とする患者 11 名に照射して効果を検討したところ、シワ改善スコアと Fitzpatrick wrinkle score で、統計学的に顕著な改善がみられ、有効性を報告した。また、特記すべき副作用もみられなかった。Borges ら⁷⁾は 18 名の患者に対して、左右ランダムに片側だけに 1 セッションの FLSR-Er : YAG (2940 nm) を施術し、もう片側には 3 回の FLSR-Er : glass (1540 nm) を施術して 3 か月後の結果を比較検討した。その結果、臨床的、組織学的な検討では両者に有意差はなく、FLSR-Er : YAG 1 回の施術は、FLSR-Er : glass 3 回の施術と同等の効果であった。一方では、FLSR-Er : YSGG で加療した顔面の角質水分量の変化は、施術 1 か月後において有意な上昇がみられ、同様に粘弾性 (R2) でも施術 1 か月後の時点で改善が有意にみられた。このように皮膚の生理機能を向上させることも FLSR がシワ、タルミの改善に有効な理由の 1 つであることが示唆された⁸⁾。

CO₂ レーザーも水への吸収率が高いため、組織を蒸散・再生する作用が強い。FLSR-CO₂ は皮膚組織を細かく円柱状に蒸散することにより、皮膚の内部組織に修復・再生機序を誘導するが、Naouri ら⁹⁾によると、本レーザーは治療後の高解像度超音波画像では、真皮のコラーゲン線維の増生が明らかであり、1 回の照射でも真皮の厚さ (dermal thickness) が有意な増加を示した。しかしながら、Karsai ら³⁾が患者 28 名に対して、施術 3 か月後に Fitzpatrick wrinkle score を測定して解析したところ、有意な改善がみられたが、その効果はいずれも限定的なものであった。Kohl ら¹⁰⁾は、FLSR-CO₂ を 24 名の女性患者に照射したところ、患者の Skin-related quality of life, patient satisfaction がともに上昇した。

いずれのレーザーを使用した FLSR の検討でも特記すべき副作用は見られず、安全に施術できたことが報告されている。以上より、FLSR はシワ、タルミ改善のための選択肢の 1 つとして行うことを推奨できる。

■ 文 献

- 1) Dainichi T, Kawaguchi A, Ueda S, et al. Skin tightening effect using fractional laser treatment : I. A randomized half-side pilot study on faces of patients with acne. *Dermatol Surg*, **36**(1) : 66-70, 2010.[Epub 2009 Nov 3]
- 2) Talasila S, Geisler A, Paghдал K, et al. Effectiveness of fractional 1550 nm laser versus focused ultrasound for the treatment of periorbital rhytids : a randomized clinical trial. *Am Soc Laser Med Surg*, **50** : S35, 2018.
- 3) Karsai S, Czarnecka A, Jünger M, et al. Ablative fractional lasers (CO₂ and Er : YAG) : a randomized controlled double-blind split-face trial of the treatment of peri-orbital rhytides. *Lasers Surg Med*, **42**(2) : 160-167, 2010.
- 4) Lee H, Yoon JS, Lee SY. Fractional laser photothermolysis for treatment of facial wrinkles in Asians. *Korean J Ophthalmol*, **23** : 235-239, 2009.
- 5) Rerknimitr P, Pongprutthipan M, Sindhuphak W. Fractional photothermolysis for the treatment of facial wrinkle in Asians. *J Med Assoc Thai*, **93** Suppl 7 : S35-S40, 2010.

- 6) Ciocon DH, Hussain M, Goldberg DJ. High-fluence and high-density treatment of perioral rhytides using a new, fractionated 2,790-nm ablative erbium-doped Yttrium Scandium Gallium Garnet Laser. *Dermatol Surg*, **37**(6) : 776-781, 2011.
- 7) Borges J, Cuzzi T, Mandarim-de-Lacerda CA, et al. Fractional erbium laser in the treatment of photoaging : randomized comparative, clinical and histopathological study of ablative (2940 nm) vs. non-ablative (1540 nm) methods after 3 months. *An Bras Dermatol*, **89**(2) : 250-258, 2014.
- 8) Kimura U, Kinoshita A, Osawa A, et al. Biophysical evaluation of fractional laser skin resurfacing with an Er : YSGG laser device in Japanese skin. *J Drugs Dermatol*, **11**(5) : 637-642, 2012.
- 9) Naouri M, Atlan M, Perrodeau E, et al. High-resolution ultrasound imaging to demonstrate and predict efficacy of carbon dioxide fractional resurfacing laser treatment. *Dermatol Surg*, **37**(5) : 596-603, 2011. [Epub 2011 Mar 29]
- 10) Kohl E, Meierhöfer J, Koller M, et al. Fractional carbon dioxide laser resurfacing of rhytides and photoaged skin—a prospective clinical study on patient expectation and satisfaction. *Lasers Surg Med*, **47**(2) : 111-119, 2015. [Epub 2015 Feb 4]

CQ 2-1-2

高周波(RF)によるシワ、タルミ治療は有効か？

推奨度 2 (治療を希望する患者には、行うことを弱く推奨する)

推奨文 効果は外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが、瘢痕形成は稀で、体内に異物を残さないため、非外科的な方法でシワ、タルミの改善を希望する患者の選択肢の1つとして行うことを弱く推奨できる。

有効性・安全性・承認状況

有効性 : あり

安全性 : 比較的安全であるが、熱傷、瘢痕形成などの副作用に注意が必要である。

承認状況 : 現段階では1種類のみが医療機器として国内承認が取れている。

エビデンス : A ; 0, B ; 3, C ; 7

解説文

高周波治療(radio frequency : RF)の有用性については、1件のランダム化比較試験の報告に留まる¹⁾。この報告は25名の健常人に対して、施術前に両腕の皮膚にPinpoint micro-tattoosを入れることにより、盲検で片腕に1パスのRF照射(6.78 MHz)、反対側には複数パスの照射を2週間の間隔を空けて2回施術し、その前後で皮膚表面に描かれる四角形の4辺の長さの合計値を測定するものである。その結果、合計値に有意差がみられ、RFで皮膚表面の面積が縮小していることを証明した。それ以外にも今回は対象としていない家庭用の市販RFで類似のランダム化比較試験の報告²⁾がある。

モノポーラRFは、表層での誘電加熱を抑え、より深部で加熱させることができ、広範囲の加熱も可能であるため、現在のタルミ治療の主流となっている^{3)~6)}。Taubら⁷⁾は17名の被験者に、スキントイトニングを目的に4MHzのモノポーラRFを使ったコホート研究を行った。6か月で6回の施術を行った結果、客観指標で施術終了直後には約50%の改善率がみられ、さらに最終施術の6か月後でも約30~50%の改善率が維持されていた。

バイポーラRFについては、2つの極をもつ先端部を直接照射部に接触させ、その間に発生した電極によって加熱するため、ごく浅い層が発熱の主体であり、表面的な引き締め効果が中

心となる³⁾⁶⁾。Akitaら⁸⁾は、10名の日本人女性に対してフラクショナルレーザー療法(fractional laser skin resurfacing: FLSR)とバイポーラRFを組み合わせた治療を2か月間行った後に、シワのグレードスコアを用いた画像評価を行ったところ、外眼角外側のシワと下眼瞼のシワでは(* $P < 0.05$)で有意な改善がみられた。また、鼻唇溝については主観的な評価において、60%でシワ(wrinkles)とタルミ(sagging)を安全に改善できたと報告している。同様にLeeら⁹⁾の報告では客観的評価で中等度(26~50%)の改善と肌のキメ、ハリ、明るさ、総合の各評価項目でスコアの改善がみられ、タルミスコアの平均値は5.46から4.05へと低下した。

フラクショナルRFは、小さな照射径のRFを一定の距離間隔で多数照射する仕組みになっており、FLSR¹⁰⁾とは発生する熱の拡散や伝導が異なるため、より深層に熱作用を与えると言われている。極細の直径200 μm のマイクロニードルなどを使用する方法と非侵襲的な微小電極によるものと大きく2つの照射方法があるが、極小範囲に強いラジオ波を流すことにより、シワを改善させる作用がある⁶⁾。Manら¹¹⁾は患者15名、Bloomら¹²⁾は患者25名に対してバイポーラRFを使ったフラクショナル照射を行い、シワ、キメの乱れ、小ジワなどの有意な改善が可能であった。

いずれの機器でも、副作用としては照射時~照射後には、一過性の非持続性の疼痛、軽度の発赤、腫脹、痂皮、紫斑などが出現することがある。熱傷、炎症後色素沈着、瘢痕や壊死などの合併症の頻度は低いが、予防のためには、高い粒子線量(フルエンス)で1回照射するよりも、低いフルエンスで複数回のパスを行う方法が選択される¹⁰⁾。比較的安全な治療法であるため、非外科的にシワ、タルミを改善させたいと思っている患者の選択肢の1つとして推奨できる。

■ 文 献

- 1) Alam M, Pongprutthipan M, Nanda S, et al. Quantitative evaluation of skin shrinkage associated with non-invasive skin tightening: a simple method for reproducible linear measurement using microtattoos. *Lasers Med Sci*, **34**(4): 703-709, 2019.[Epub 2018 Oct 3]
- 2) Nobile V, Michelotti A, Cestone E. A home-based eyebrows lifting effect using a novel device that emits electrostatic pulses containing RF energy, resulting in high frequency, low level transdermal microcurrent pulsations: Double blind, randomized clinical study of efficacy and safety. *J Cosmet Laser Ther*, **18**: 234-238, 2016.
- 3) 須賀 康: 機器を用いたシワの改善. 美容皮膚を日常診療に活かそう~特にシワについて. 皮膚科セミナーウム. 日皮会誌, **126**: 2077-2083, 2016.
- 4) 新橋 武: 高周波(radiofrequency)による non-surgical skin tightening. 日美外報, **26**(4): 169-176, 2004.
- 5) 榎方暢晴, 根岸 圭, 竹内かおりほか. Radio frequency(RF)による Skin tightening 治療の経験. 日美外報, **26**(3): 141-151, 2004.
- 6) 宮田成章. 【美容皮膚科外来の実際~美容皮膚科領域の治療技術の進歩~】9. たるみの機器治療. *BEAUTY*, **1**: 63-70, 2018.
- 7) Taub AF, Tucker RD, Palange A. Facial tightening with an advanced 4-MHz monopolar radiofrequency device. *J Drugs Dermatol*, **11**(11): 1288-1294, 2012.
- 8) Akita H, Sasaki R, Yokoyama Y, et al. The clinical experience and efficacy of bipolar radiofrequency with fractional photothermolysis for aged Asian skin. *Exp Dermatol*, **23** Suppl 1: 37-42, 2014.
- 9) Lee HS, Lee DH, Won CH, et al. Fractional rejuvenation using a novel bipolar radiofrequency system in Asian skin. *Dermatol Surg*, **37**(11): 1611-1619, 2011.[Epub 2011 Aug 29]
- 10) Manstein D, Herron GS, Sink RK, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*, **34**(5): 426-438, 2004.
- 11) Man J, Goldberg DJ. Safety and efficacy of fractional bipolar radiofrequency treatment in Fitzpatrick skin types V-VI. *J Cosmet Laser Ther*, **14**(4): 179-183, 2012.
- 12) Bloom BS, Emer J, Goldberg DJ. Assessment of safety and efficacy of a bipolar fractionated radiofrequency device in the treatment of photodamaged skin. *J Cosmet Laser Ther*, **14**(5): 208-211, 2012.

CQ
2-1-3**高密度焦点式超音波治療法(HIFU)による治療はシワ、タルミに有効か？****推奨度** 2 (治療を希望する患者には、行うことを弱く推奨する)**推奨文** 効果は外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが、癒痕形成は稀で、体内に異物を残さないため、合併症の危険性が低く、タルミ治療の選択肢の1つとして行うことを弱く推奨できる。**有効性・安全性・承認状況****有効性**：あり**安全性**：副作用として癒痕形成，神経麻痺などが挙げられ，十分な注意が必要である。**承認状況**：すべて国内未承認。**エビデンス**：A；3，B；3，C；5**解説文**

高密度焦点式超音波治療法(high intensity focused ultrasound：HIFU)の有用性に関しては、少なくとも3件のランダム化比較試験が報告されている^{1)~3)}。実臨床においては、Alamら¹⁾が35名の患者で検討を行った報告を嚆矢とするが、90日後には86%の患者で著明改善がみられた。また、Leeら²⁾は12名の女性患者で二重盲検法での検討を行ったところ、90%に客観的な改善がみられた。さらに、Jungら³⁾は20名の韓国人患者に対して、2種類のHIFU機器を盲検、split-face studyで照射し、タイトニング(顔面引き締め)の効果を比較検討した。患者と医師の双方で質的な評価と臨床写真を用いた量的な評価が行われたが、照射時の疼痛には有意差がみられたものの、有効性、安全性については2つの機器の間で有意差はみられなかった。それ以外のこれまでの様々なHIFU機器を使用しての検討では、58.1%~91%の患者で臨床的な改善がみられている^{4)~9)}。

Parkら⁸⁾は、シワやタルミ(laxity)を有する韓国人患者20名(女性18名、男性2名)に1回のみHIFUを施行し、3~6か月後に評価した。その結果、下顎ライン、頬部、口囲はHIFUの施術前後で臨床的に有意差が出やすい部位であることが判明した。

本機器では皮膚に施術した際の副作用として、照射時~照射後に、一過性で非持続性の疼痛、発赤、浮腫、紫斑などが出現することがある。Aşiran Serdarら⁹⁾は、施術時に25.3%に疼痛が、6.7%に一過性の発赤が発現したと報告している。また、レーザーのように選択的に組織を破壊することができないため、解剖学的な知識がないと皮下の神経や血管、筋肉などを傷害し、それに対応した副作用を発症する恐れがある。顔面の運動神経麻痺の副作用は症例報告に留まるが¹⁰⁾、Sasaki and Tevez¹¹⁾はHIFU施術後に眼窩上神経の支配領域にしびれや過敏性などの一過性の皮膚異常感覚を生じた3名の患者と、下顎にしびれを生じた4名の患者を報告している。

HIFUは2009年に眉のリフトアップ(タルミ改善)の効能で米国FDA(食品医薬品局)から認可されており、その後には顎下、頸部のリフトアップ、デコルテのシワ改善についても追加承認を受けている。それ以外にも眼の周囲や顔面下側などでも効果がみられる。以上より、合併症の危険性も低いことから、HIFUはシワ、タルミ改善のために行うことを選択肢の1つとして推奨できる。

文献

- 1) Alam M, White LE, Martin N, et al. Ultrasound tightening of facial and neck skin : a rater-blinded prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, **62**(2) : 262-269, 2010.
- 2) Lee HS, Jang WS, Cha YJ, et al. Multiple pass ultrasound tightening of skin laxity of the lower face and neck. *Dermatol Surg*, **38**(1) : 20-27, 2012.
- 3) Jung HJ, Min J, Seo HM, et al. Comparison of effect between high intense focused ultrasound devices for facial tightening : Evaluator-blinded, split-face study. *J Cosmet Laser Ther*, **18**(5) : 252-256, 2016.[Epub 2016 Apr 21]
- 4) Fabi SG, Goldman MP. Retrospective evaluation of micro-focused ultrasound for lifting and tightening the face and neck. *Dermatol Surg*, **40**(5) : 569-575, 2014.
- 5) Suh DH, Shin MK, Lee SJ, et al. Intense focused ultrasound tightening in Asian skin : clinical and pathologic results. *Dermatol Surg*, **37**(11) : 1595-1602, 2011.[Epub 2011 Aug 1]
- 6) Chan NPY, Shek SYN, Yu CS, et al. Safety study of transcutaneous focused ultrasound for non-invasive skin tightening in Asians. *Lasers Surg Med*, **43**(5) : 366-375, 2011.
- 7) Oni G, Hoxworth R, Teotia S, et al. Evaluation of a microfocused ultrasound system for improving skin laxity and tightening in the lower face. *Aesthet Surg J*, **34**(7) : 1099-1110, 2014.[Epub 2014 Jul 2]
- 8) Park H, Kim E, Kim J, et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of wrinkles and skin laxity in seven different facial areas. *Ann Dermatol*, **27**(6) : 688-693, 2015.[Epub 2015 Dec 7]
- 9) Aşiran Serdar Z, Aktaş Karabay E, Tatlıparmak A, et al. Efficacy of high-intensity focused ultrasound in facial and neck rejuvenation. *J Cosmet Dermatol*, **19**(2) : 353-358, 2020.[Epub 2019 May 29]
- 10) MacGregor JL, Tanzi EL. Microfocused ultrasound for skin tightening. *Semin Cutan Med Surg*, **32**(1) : 18-25, 2013.
- 11) Sasaki GH, Tevez A. Clinical efficacy and safety of focused-image ultrasonography : a 2-year experience. *Aesthet Surg J*, **32**(5) : 601-612, 2012.

第2節 シワ・タルミに対する吸収性フィラー(充填剤)による治療

基礎知識

フィラー注入とは、コラーゲン製剤とヒアルロン酸製剤に代表される皮膚充填剤(フィラー)を真皮層～皮下深層に注入し、顔面のシワの改善、骨や脂肪のボリュームロスの補填、形状の補正等を図る施術である。短時間の治療で、シワ・タルミ・形状の改善など、様々な若返り効果を得ることができる。注入する量や部位、注入方法によって、気になるシワを少し目立たなくするなどの微細な変化から、ある程度大きな変化まで得ることが可能である¹⁾。吸収性フィラーは、生理的に吸収されるため、その治療は可逆性であるという大きな特長を有しており、美容治療初心者にも敷居が低い施術と言える。

代表的な吸収性フィラーであるヒアルロン酸は、ムコ多糖類の一種で身体の構成成分の1つである。器官または種特異性を持たないため、理論的にはアレルギー反応のリスクはないと言ってよい²⁾。したがって注入前の皮内テストは不要である。稀に報告されるヒアルロン酸製剤注入を起因としたアレルギー反応³⁾は、製剤の生成過程で含まれる少量のタンパク質や、架橋剤BDDE(1,4-butanediol diglycidyl ether : 1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル)によるものであると考えられている。注入されたヒアルロン酸製剤は、生体内のヒアルロン酸と同様に、体内に存在するヒアルロン酸分解酵素(ヒアルロニダーゼ)により緩徐に分解吸収されるが、吸収までに要する期間は製剤の性質や、生体側の諸条件により変動する。ヒアルロニダーゼ製剤(本邦未承認)を注射することにより、注入されたヒアルロン酸製剤を積極的に分解除去することができるが、その分解程度は製剤によって異なり、分解されにくいものもある。

同じく吸収性フィラーであるコラーゲン製剤は、ウシ由来であるため、約3%に遅延型アレルギー反応を生じる可能性がある⁴⁾。そのために注入前に皮内テストが必要で、4週間の経過観察の後に実際の治療が可能となる。

2020年現在、わが国において医療機器の承認を取得し、販売されているフィラー製剤が数種類ある。これらの製剤は、使用中に障害が起きた場合、生命や健康に重大な影響を与える恐れがあるため適正な管理が必要とされている高度管理医療機器に分類されていることから、第一選択として承認品を選択すべきである。しかしながら承認品だけでは、多様な施術をカバーしきれないことも事実であり、承認外の製剤も使用されている。承認外の製剤については、その成分構成、メーカーの信頼性および安全性に関するデータが豊富であることに加え、米国FDA(食品医薬品局)の承認や欧州連合加盟国基準適合マーク(CEマーク)取得の有無なども考慮し、慎重に使用すべきである。

フィラー注入に伴う合併症は急性期から慢性期まで多種多様であり、施術に際しては、その起こり得る合併症とその対処法について十分理解しておく必要がある。フィラー製剤の重篤な急性期合併症としては血行障害による失明や皮膚壊死、そして晩期合併症としてバイオフィルムや膿瘍形成などが報告されている⁵⁾⁶⁾。血行障害による重篤な合併症を回避するためには、顔面の解剖を理解し、正しい技術を身に付けることが重要である。現在、合併症を完全に回避する方法は存在しないため、フィラー注入に際しては、その期待される効果と合併症についての十分なインフォームドコンセントの上、施術することが求められる。

文献

- 1) 岩城佳津美. フィラー注入による顔面の若返り治療. 日美外報, **38**(3) : 81-91, 2016.
- 2) Larsen NE, Pollak CT, Reiner K, et al. Hylan gel biomaterial : dermal and immunologic compatibility. J Biomed Mater Res, **27**(9) : 1129-1134, 1993.
- 3) Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. Dermatol Surg, **26**(2) : 135-137, 2000.
- 4) Kamer FM, Churukian MM. Clinical use of injectable collagen. A three-year retrospective review. Arch Otolaryngol, **110**(2) : 93-98, 1984.
- 5) Marusza W, Mlynarczyk G, Olszanski R, et al. Probable biofilm formation in the cheek as a complication of soft tissue filler resulting from improper endodontic treatment of tooth 16. Int J Nanomedicine, **7** : 1441-1447, 2012.
- 6) Dumitrașcu DI, Georgescu AV. The management of biofilm formation after hyaluronic acid gel filler injections : a review. Clujul Med, **86**(3) : 192-195, 2013.[Epub 2013 Aug 5]

CQ 2-2

顔のシワ治療に、ヒアルロン酸製剤注入は勧められるか？

推奨度 1 (治療を希望する患者には、行うことを強く推奨する)

推奨文 ヒアルロン酸製剤注入により、顔のシワの改善が期待できる。

ただし注入による皮膚壊死や失明などの重篤な合併症の報告があるため、十分な注意が必要である。

有効性・安全性・承認状況

有効性：あり

安全性：比較的安全である。

承認状況：承認品もあるが、未承認品も広く使用されている。

エビデンス：A；0，B；1，C；4

解説文

ヒアルロン酸製剤注入治療に関しては、観察コホート研究が1件ある¹⁾。ヒアルロン酸製剤は、注射器で目的とする部位に注入するだけで、顔の鼻唇溝(ほうれい線)やその他の部位のシワに対して改善効果が得られる¹⁾。その簡便性から、わが国でも年間14.9万件(2017年)、12.4万件(2018年)と非常に多くの施術がなされており、すでに一般的な施術となっている²⁾。

ヒアルロン酸製剤注入による合併症のほとんどは、腫れや痛み、発赤などの軽微なものとなっている¹⁾。ただし血管内へ誤注入された際には、その支配領域に皮膚壊死などの傷害を引き起こすが、時に支配領域を越えて失明や脳梗塞などの重篤な合併症を生じることが報告されている³⁾。ヒアルロン酸製剤注入施術総数および合併症の発生数の把握が困難なため、発生率や有病率等は明らかでないが³⁾、屍体解剖や動物実験によりその発生機序は解明されつつある。外頸動脈系動脈と内頸動脈系動脈の間に吻合が存在し、ヒアルロン酸製剤が外頸動脈系の顔面の皮下を走行する動脈に誤注入された際に、その吻合を介して内頸動脈系の網膜中心動脈などに閉塞が及ぶと考えられている^{4)~6)}。最近の症例集積研究では、ヒアルロン酸製剤の注入を原因とする失明は鼻部、眉間部、および前額部への注入に集中しており、顎や口唇といった顔面下部へのヒアルロン酸製剤の注入を原因とする失明の発症の報告は少ないことから、顔面内でも危険部位とそうでない部位の存在が明らかになりつつある⁷⁾。一方、ヒアルロン酸製剤に関連する失明に対する治療としては、ヒアルロン酸の分解酵素であるヒアルロニダーゼ製剤(本邦未承認)の投与が、動脈内投与や球後注射などの種々の投与経路で試みられている⁷⁾。有効例も報告されているが⁸⁾、改善した症例数も少なく治療法が確立されたとは言えない。

以上より、合併症についての十分なインフォームドコンセントは必須であるが、顔のシワ治療を希望する患者には、ヒアルロン酸製剤注入治療を行うことを強く勧めることができる。

文献

- 1) Rohrich RJ, Hanke CW, Busso M, et al. Facial soft-tissue fillers conference : assessing the state of the science. *Plast Reconstr Surg*. **127**(4 Suppl) : 22S-S, 2011.
- 2) 日本美容外科学会(JSAPS)：第2回全国美容医療実態調査最終報告書(公表用)。 https://www.jsaps.com/jsaps_explore_2.html
- 3) Chatrtah V, Banerjee PS, Goodman G, et al. Soft-tissue filler-associated blindness : a systematic review of case reports and case series. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, **7**(4) : e2173, 2019.
- 4) Hufschmidt K, Bronsard N, Foissac R, et al. The infraorbital artery : clinical relevance in esthetic medicine and identification of danger zones of the midface. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **72**(1) : 131-136, 2019.[Epub 2018 Sep 27] [非臨床研究]
- 5) Jitaree B, Phumyoo T, Uruwan S. The feasibility determination of risky severe complications of arterial vasculature regarding the filler injection sites at the tear trough. *Plast Reconstr Surg*, **142**(5) : 1153-1163, 2018.[非臨床研究]
- 6) Zheng H, Qiu L, Liu Z, et al. Exploring the possibility of a retrograde embolism pathway from the facial artery to the ophthalmic artery system in vivo. *Aesthetic Plast Surg*, **41**(5) : 1222-1227, 2017.[Epub 2017 Apr 21] [非臨床研究]
- 7) Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, et al. Vision loss associated with hyaluronic acid fillers : a systematic review of literature. *Aesthetic Plast Surg*, **44**(3) : 929-944, 2020.[Epub 2019 Dec 10]

- 8) Carruthers JD, Fagien S, Rohrich RJ, et al. Blindness caused by cosmetic filler injection : a review of cause and therapy. *Plast Reconstr Surg*. 134 : 1197-1201, 2014.

第3節 シワ・タルミに対する非吸収性フィラー(充填剤)による治療

基礎知識

顔面のシワ・タルミの治療において皮膚充填材(フィラー)の皮下注入は、比較的簡便な手技で効果が得られるため全世界で広く普及している。近年の美容医療において患者が非侵襲的治療を希望する傾向は顕著であり、2019年の国際美容外科学会(ISAPS)の調査でも非外科治療患者数が外科手術患者数を上回った。中でもフィラー注入はボトックス注射に次いで人気の高い治療で、毎年増加傾向にある¹⁾。フィラーとしての注入材料には様々な種類があるが、製剤の特性で分類すると吸収性物質と非吸収性物質に大別できる。

吸収性フィラーは、コラーゲンやヒアルロン酸に代表される数か月～1年程度で分解吸収されるものから、カルシウムハイドロキシアパタイトやPoly-L-lactic acid(PLLA)など分解吸収に数年間を要するものまで多岐に亘る。後者に加え、自家脂肪と自己幹細胞を含めて semi-permanent(半永続的) fillers と分類する方法もある²⁾。

非吸収性フィラーは、炭化水素系物質(パラフィン、ワセリン、オルガノーゲン[®])やシリコンゲルが乳房増大術や顔面のシワ取り目的に注入材料として使用された時代があった。近年では、ポリアクリルアミドハイドロジェル(PAAG)に代表される高分子化合物を配合して永続的な効果を期待した注入用製剤が市場に出回っている。代表的な製剤は Aquamid[®] で、2.5%のPAAGと97.5%の水分から組成されるフィラーである³⁾。アクリルアミドの発癌性は特に食品業界では広く知られており、国際がん研究機関(IARC)ではGroup 2A(Probably Carcinogenic)で発癌の可能性は高いものとして分類されている⁴⁾。しかし、実際に生体内でアミド結合が分解されアクリルアミドモノマーにより癌が発生したという報告はまだみられていない。PAAGフィラーには、Aquamid[®] の他にも亜型が多く存在する(Interfall[®], Outline[®], Formacryl[®], Bioformacryl[®], Argiform[®], AmazingGel[®], BioAlcamid[®] など)。

わが国では、全ての非吸収性フィラーは未承認である。米国では、FDAが21歳以上の鼻唇溝の修正もしくは頬部のにきび痕に限定して2006年にArteFill[®]を承認している。これは骨セメントや眼内レンズに使用されるPolymethylmethacrylate(PMMA)のビーズをウシコラーゲン製剤に配合したものである⁵⁾⁶⁾。一般的に非吸収性フィラー(=permanent fillers)として論ずる場合、シリコンゲル、Aquamid[®]、ArteFill[®]が代表的な製剤として挙げられることが多い。

製剤の性質に依らずフィラーの合併症として感染やアレルギー、血管内塞栓など様々な報告がある⁷⁾が、特に非吸収性製剤は長期間異物として体内に残存するために肉芽腫形成や晩期感染など重篤な合併症を生じやすい。また、ヒアルロン酸に対するヒアルロニダーゼのような分解製剤も存在しない。注入異物が組織内に入り込むため、合併症を起こした際の製剤除去治療は困難となる。

ちなみに吸収性フィラーであっても被膜形成や線維化成分の隙間に取り込まれることにより長期残存し、permanent fillersのような振る舞いを見せる場合もある。しかし、今回の治療指針においては理論上分解経路が存在するフィラーについては、あくまでも吸収性物質として扱い、本項目では対象外とする。

文献

- 1) <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-Results-2018-new.pdf>
- 2) Broder KW, Cohen SR. An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg*, **118**(3 Suppl) : 7S-14S, 2006.
- 3) de Cássia Novaes W, Berg A. Experiences with a new nonbiodegradable hydrogel (Aquamid) : a pilot study. *Aesthetic Plast Surg*, **27**(5) : 376-380, 2003.[Epub 2003 Nov 14]
- 4) <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
- 5) <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-soft-tissue-fillers>
- 6) <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-approved-center-devices-and-radio-logical-health#materials>
- 7) Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg*, **34**(Suppl 1) : S92-S99, 2008.

CQ
2-3

顔のシワ治療に、非吸収性フィラー製剤の注入は勧められるか？

推奨度 1 (行わないことを強く推奨する)

推奨文 非吸収性フィラー製剤の注入を推奨しない。

晩期合併症の危険性があり、除去が困難である。長期経過での安全性が確立されていない。

有効性・安全性・承認状況

有効性 : (有害事象を生じなかった場合に限り)有効性あり

安全性 : 安全性を保証できない。

承認状況 : 未承認

エビデンスレベル : A ; 0, B ; 4, C ; 3

解説文

315人の被験者に対して、Aquamid[®]とRestylane[®]を鼻唇溝に注入し、二重盲検、無作為化、多施設、非劣性試験を行い、12か月の追跡期間でその安全性と有効性を検証した研究がある。主要な有効性エンドポイントは6か月時点でのシワ評価尺度(WAS)スコアの平均変化で、主要な安全性エンドポイントは、治療後12か月までの重篤な有害事象の割合とした。結果Aquamid[®]はRestylane[®]と同程度の効果が得られ、有害事象は同じ発生率で発生した。有害事象はほとんどが軽度から中等度で、一時的であり、注射手順に関連していた¹⁾。しかし観察期間が短く、注入後12か月以降の中長期合併症に関しては不明である。

Aquamid[®]を主に鼻唇溝と口唇に注入した251人を多施設前向き研究で5年間追跡した調査では、53件の有害事象(硬結、発赤、疼痛、感染)と2件の重篤な有害事象(膿瘍形成、慢性肉芽腫)が見られた²⁾。

Aquamid[®]を顔面に注入した患者104名に対して後ろ向き調査を行った結果、皮下移動(3%)や浮腫(2%)、疼痛(1%)の後遺症を認めた。これら为了避免するために顔面へ5ml以上の注入を避けるべきだとしている。また12%の女性患者で触知可能なリンパ節腫大を認めたが、これに関してはAquamid[®]注入とは無関係であると結論づけている³⁾。

4年間で顔面へのAquamid[®]注入後合併症の15症例を経験した施設では、短期的合併症とし

て腫脹，血腫，発赤，疼痛，搔痒を，長期的合併症として肉芽腫，輪郭変形，陥凹，皮下移動などの症状を呈していた⁴⁾。

Aquamid[®]，Dermalive[®]，Newfill[®] 注入後の合併症部位または無症候部位(母斑切除やフェイリスリフト時に提供された)に対して組織生検を行った調査では，中長期の合併症として肉芽腫がみられた。これは組織学的にはマクロファージ，異物巨細胞，注入フィラーの混合物を示していた。また炎症性結節は慢性持続性感染によって起こり，注入時針刺入による汚染だけでなく毛包や皮脂腺，汗腺等の細菌叢と注入物の接触により形成される。長期合併症として数年後に疼痛，硬結，変形を繰り返した。これはポリアクリルアミド水素化ゲル(polyacrylamide hydrogel: PAAG)よりもシリコンゲルで多く見られた。シリコンゲルは細胞膜に対して高い親和性を持ち，細網内皮系に沿って所属リンパ節，肝臓，および脾臓に移動する。シリコノーマと言われる炎症性結節を呈すると治療が困難であり，永久的な人体の損傷をもたらす⁵⁾。

Interfall[®] 注入による乳房増大術の長期経過に関する研究(最大8年6か月)では，PAAGは中程度の異物反応を示すものの線維腫の形成は少なかった⁶⁾。

Restylane Perlane[®] と Aquamid[®] の2剤について，ラットに注入して組織反応および生体適合性について調査を行ったところ，フィラー注入後には貪食作用による慢性炎症の結果，被膜を形成することがわかった。ヒアルロン酸フィラーの場合，最小限の細胞浸潤で製剤は均一の薄いカプセルに囲まれたままであったのに対し，PAAG フィラーは非常に組織親和性が高く，周辺組織に浸潤する。長期にわたり炎症反応を誘発し，除去が必要になった場合に手術が困難になることが示された⁷⁾。

2年4か月の間に顔面に Aquamid[®] を注入した世界中の約4万人に対して，製品とともに配布されたアンケートによる合併症に関する調査を行ったところ，55人から有効なデータが得られた。注入から発症までの期間は2~364日と幅広く，中央値は12日であった。腫脹，硬結，潰瘍，麻痺などの症状がみられた⁸⁾。

以上より，非吸収性フィラーの顔面への使用は，異物遺残に由来する合併症リスクが中長期的に高まること，および有害事象発生後の摘出が極めて困難であることから，顔のシワ治療に非吸収性フィラーの注入は勧められない。

■ 文 献

- 1) Narins RS, Coleman WP 3rd, Rohrich R, et al. 12-Month controlled study in the United States of the safety and efficacy of a permanent 2.5% polyacrylamide hydrogel soft-tissue filler. *Dermatol Surg*, **36**(Suppl 3): 1819-1829, 2010.
- 2) Pallua N, Wolter TP. A 5-year assessment of safety and aesthetic results after facial soft-tissue augmentation with polyacrylamide hydrogel(Aquamid): a prospective multicenter study of 251 patients. *Plast Reconstr Surg*, **125**(6): 1797-1804, 2010.
- 3) Breiting V, Aasted A, Jørgensen A, et al. A study on patients treated with polyacrylamide hydrogel injection for facial corrections. *Aesthetic Plast Surg*, **28**(1): 45-53, 2004.[Epub 2004 May 3]
- 4) Ono S, Ogawa R, Hyakusoku H. Complications after polyacrylamide hydrogel injection for soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg*, **126**(4): 1349-1357, 2010.
- 5) Christensen L, Breiting V, Janssen M, et al. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg*, **29**(1): 34-48, 2005.
- 6) Christensen LH, Breiting VB, Aasted A, et al. Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plast Reconstr Surg*, **111**(6): 1883-1890, 2003.
- 7) Fernández-Cossío S, Castaño-Oreja MT. Biocompatibility of two novel dermal fillers: histological evaluation of implants of a hyaluronic acid filler and a polyacrylamide filler. *Plast Reconstr Surg*, **117**(6): 1789-

1796, 2006. [非臨床試験]

- 8) Christensen L, Breiting V, Vuust J, et al. Adverse reactions following injection with a permanent facial filler polyacrylamide hydrogel (Aquamid): causes and treatment. *Eur J Plast Surg*, 28: 464-471, 2006. [Epub 2005 Nov 15]

第4節 シワ・タルミに対するボツリヌス菌毒素製剤による治療

基礎知識

1977年にScottら¹⁾は初めてA型ボツリヌス菌毒素を「斜視」に対して臨床応用した。その後、神経内科領域にて有効な治療とされ²⁾³⁾、1992年Carruthersらは眼瞼痙攣治療の際、表情ジワも消失したことから「眉間の表情ジワ」に対するA型ボツリヌストキシンの効果を報告した⁴⁾。その後、顔面のシワ治療として拡がり、承認状況は各国で異なるものの現在では80か国以上で使用されている。

ボツリヌストキシンは、嫌気性菌であるボツリヌス菌により産生されるタンパク質であり、薬剤としてトキシンの分離や精製・安定化は重要である⁵⁾。異なる菌株から産生された神経毒素は、抗原性の異なるA~G7種類のサブタイプが存在する。ヒト神経組織は、A/B/E/F/G型の5種類に感受性があり、薬剤としてA/B型が使用されている⁶⁾⁷⁾が、主として現在臨床においてはA型ボツリヌス菌毒素(BoNTA)が使用されている。

BoNTAは、ジスルフィド結合した2本鎖(重鎖と軽鎖)のポリペプチドである。注入後、重鎖がコリン作動性運動神経終末に結合し、細胞質内で軽鎖が放出され、タンパク分解酵素としてSNAP-25を切断することでアセチルコリン(Ach)の放出が阻害されるため神経筋伝達が遮断され効果を発現する⁸⁾。効果は、通常2~3日で現れ2~3週間で最大となる。また、個人差はあるが临床上は4~5か月前後持続し、時間経過とともに効果は減弱していく。軸索が新たな神経終末を発芽し再び伝達機構が回復する⁹⁾。

中和抗体産生については様々な見解がある。一般的にBoNTAに対する抗体には毒素部分に結合して生物学的な活性を阻害する中和抗体と非毒素部分に結合し活性を阻害しない非中和抗体に分けられる。临床上問題となるのは毒素部分に結合する中和抗体である。このBoNTAの中和抗体のエピトープは毒素の重鎖領域に含まれている。中和抗体は重鎖に対して産生され神経終末にある受容体へのBoNTAの結合を阻害する。分子構造上、非毒素タンパクが重鎖を覆い、抗原性を持つ重鎖が暴露されていない製剤は中和抗体が産生されにくいとも言われている。日常診療において、中和抗体を産生するリスクを避けるには投与量・投与間隔などに留意する必要がある。

現在、販売されている各製剤は、タンパクの分子量と添加されているアルブミンの量が異なる。未承認製剤を使用する際、各々製剤の投与量・単位は互いに互換性はないことを念頭に置き、臨床試験などを基にしたデータを参考にすることが必要である。

ボツリヌストキシン療法は安全かつ短時間で効果を得られる満足度の高い治療と言えるが、全ての患者が治療に適しているとは限らず適応は厳密に評価されなければならない。

文献

- 1) Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*, 12(12): 924-927, 1973.
- 2) Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery.

- Ophthalmology, **87**(10) : 1044-1049, 1980.
- 3) Scott AB, Keneddy RA, Stubbs HA. Botulinum toxin A injection as a treatment for blepharospasm. Arch Ophthalmol, **103**(3) : 347-350, 1985.
 - 4) Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. J Dermatol Surg Oncol, **18**(1) : 17-21, 1992.
 - 5) Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol, **43**(2 Pt 1) : 249-259, 2000.
 - 6) Baumann L, Slezinger A, Vujevich J, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study of the safety and efficacy of Myobloc(botulinum toxin type-B)-purified neurotoxin complex for the treatment of crow's feet : a double-blinded, placebo-controlled trial. Dermatol Surg, **29**(5) : 508-515, 2003.
 - 7) Dressler D. Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations. Nervenartz, **77**(8) : 912-921, 2006.
 - 8) Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, et al. Botulinum neurotoxins : Biology, Pharmacology, and Toxicology. Pharmacol Rev, **69**(2) : 200-235, 2017.
 - 9) de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning : biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci U S A, **96**(6) : 3200-3205, 1999.

CQ
2-4

ボツリヌス菌毒素製剤は顔面の表情ジワの改善に有効か？

推奨度 1 (治療を希望する患者には、行うことを強く推奨する)

推奨文 ボツリヌス菌毒素製剤注入により、顔面の表情ジワの改善が期待できる。

有効性・安全性・承認状況

有効性 : あり

安全性 : 比較的安全である。

承認状況 : 承認品もあるが、未承認品も広く使用されている。

エビデンスレベル : A ; 2, B ; 4, C ; 0

解説文

ボツリヌス菌毒素は神経のシナプスに作用し、神経伝達物質であるアセチルコリンを遮断することによって効果を発揮する^{1)~4)}。

ボツリヌス菌毒素製剤の注射による副作用の集計としては2005年に報告された米国FDA(食品医薬品局)のもの⁵⁾(美容目的と治療目的の両方の集計)と前述のわが国で行われた2008年のもの⁶⁾(眉間のシワのみ)がある。FDAの集計では重篤な副作用は認められず、最も多かったのは効果が認められなかった(63%)、注射部位の局所反応(19%)、眼瞼下垂(11%)であった。わが国の治験実施時の症例では副作用は認められていない。

効果と副作用に関しては2016年に報告されたエビデンスレベル1aのランダム化比較試験のメタアナリシスの論文が存在する⁶⁾。これによれば眉間のシワに対するボツリヌス菌毒素製剤の治療による副作用発現のプラセボに対する相対リスク(RR)は全体として1.47(95% CI 1.23~1.77; P<0.0001)であり、その内容は著明な頭痛、眼瞼下垂、眼瞼の重さなどであった。

目尻の表情ジワを対象とした(本剤24単位および12単位による)国内臨床試験において、総症例294例中、70例(23.8%)に初回治療後90日以内に有害事象が報告された。これらの有害

事象のうち、副作用と判断されたものはなかった。目尻の表情ジワ(本剤 24 単位または 12 単位)および眉間の表情ジワ(本剤 20 単位)を同時に治療した国内臨床試験において、総症例 100 例中、28 例(28.0%)に初回治療後 90 日以内に有害事象が報告された。本剤 44 単位を投与した被験者によくみられた副作用は眼瞼下垂で、47 例中 4 例(8.5%)に発現した。同様に、本剤 32 単位を投与した被験者では、53 例中 2 例(3.8%)に眼瞼下垂が発現した。海外臨床試験では、目尻の表情ジワと眉間の表情ジワの同時治療においてよくみられた副作用はなかった。

ボツリヌス菌毒素製剤は、短時間で効果を得られる可逆的治療であるためニーズが高くなる一方で、全ての患者に対して適応になるとは限らないため、厳格に適応を見極めていけば顔面の表情ジワの改善に有効であると言える。

以上、ボツリヌス菌毒素製剤は重篤な副作用の報告がなく、また副作用が生じてでも可逆性であることから、安全性の高い治療と言える。ボツリヌス菌毒素製剤注入治療は、治療を希望する患者に強く推奨できると考える。

文献

- 1) Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, et al. Botulinum neurotoxins : Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*, **69**(2) : 200-235, 2017.「非臨床研究」
- 2) Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*, **18**(1) : 17-21, 1992.
- 3) ボトックスビスタ注用 50 単位添付文書
- 4) Harii K, Kawashima M. A double-blind, randomized, placebo-controlled, two-dose comparative study of botulinum toxin type A for treating glabellar lines in Japanese subjects. *Aesthetic Plast Surg*, **32**(5) : 724-730, 2008.
- 5) Coté TR, Mohan AK, Polder JA, et al. Botulinum toxin type A injections : adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol*, **53**(3) : 407-415, 2005.
- 6) Jia Z, Lu H, Yang X, et al. Adverse events of botulinum toxin type A in facial rejuvenation : a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*, **40**(5) : 769-777, 2016.「非臨床研究」

第 5 節 シワ・タルミに対する多血小板血漿(PRP)療法

基礎知識

近年、シワ治療の一環として低侵襲の再生医療である多血小板血漿(platelet rich plasma : PRP)療法が施術されるようになってきているが^{1)~4)}、本法は日本で未承認医療であり、再生医療等安全性確保法の第三種リスクの対象とされ、PRP を用いたシワとタルミの治療を行う場合は、認定再生医療等委員会の審査を経て厚生労働省への届け出が必須要件となっている⁵⁾。PRP とは、自己の全血を採取して遠心分離で濃縮した血小板を含む血漿液である。PRP 療法には、この PRP における血小板を活性化する場合としない場合があるが、PRP を目的部位に注入して血小板から放出される PDGF, TGF- β , VEGF などの多種の細胞増殖因子を高濃度で目的部位の皮膚や皮下脂肪、表情筋、靭帯などに作用させることにより、シワとタルミの改善を目指す治療法である²⁾。

PRP 療法の美容医療への応用は、2009 年の Cervelli ら²⁾による脂肪と PRP の顔への注入によるシワ治療の報告が最も古い。わが国では、2010 年に三宅による顔の主に眼囲のシワへの PRP 注入療法³⁾が最初に発表されている。

顔のシワ・タルミは、眼囲や口囲に生じやすい小ジワ(ちりめんジワ)、より深く固定したシ

ワ(中ジワ), 鼻唇溝や眉間, 前額などの溝様のシワ(陥凹ジワ), 表情に伴い目尻や眼囲, 口囲に生じるシワ(表情ジワ), 軟部組織が緩んで顔全体や顔の一領域に緩みと下垂(垂れジワ/タルミ)が挙げられる。これらの中で, PRP 療法の適応となるシワは, 小ジワ(ちりめんジワ)から中ジワである。陥凹ジワは PRP 単独で改善があるとする報告もあるが, 脂肪注入との混合移植で効果を得ることが多い¹⁾²⁾。表情ジワや垂れジワに対しては, PRP 単独での改善は大きく期待できないことから, 前者にはボツリヌス菌毒素製剤の注射を, 後者にはフェイスリフト手術やスレッドリフトを, 軽微な場合はレーザー治療などが適用されている。

留意点として, PRP 療法は均質なものではなく, 調製法や注入法などの諸条件により作用効果が異なることを, 施術者は十分認識しておく必要がある。具体的には, 全血採取後に得られた血液の血小板数の個人差, 添加する抗凝固剤の有無と量, 遠心分離法, 遠心分離機器, 回収分画, 活性化の有無, 保存の違いにより異なる⁶⁾。PRP 注入では, 使用器具, 注射針, 各種のシワとタルミに対する注入法や注入手技, 注入後の保存治療などにより治療効果が異なってくる。

今後, 美容医療における PRP 療法症例を集積して, 長期観察を行い有効性と安全性について検討することが必要である。今回の美容医療診療指針作成を機に, シワとタルミに対して適正な PRP 療法が行われることが望まれる。

文献

- 1) 楠本健司, 福田 智, 三宅ヨシカズ. 【レーザー・皮膚美容治療のコツ】 PRP による美容医療 PRP 療法によるしわ治療と AGA 治療. 形成外科, **56**: S144-S148, 2013.
- 2) Cervelli V, Palla L, Pascali M, et al. Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg*, **33**(5): 716-721, 2009.
- 3) 三宅ヨシカズ. 美容医療における PRP 療法. 多血小板血漿 (PRP) 療法入門—キズ・潰瘍の治療からしわの美容治療まで—. 楠本健司編. pp70-73, 全日本病院出版会, 東京, 2010.
- 4) Kamakura T, Kataoka J, Maeda K, et al. Platelet-rich plasma with basic fibroblast growth factor for treatment of wrinkles and depressed areas of the skin. *Plast Reconstr Surg*, **136**(5): 931-939, 2015.
- 5) 厚生労働省 再生医療等安全性確保法. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab3649&dataType=0&pageNo=1
- 6) 楠本健司, 福田 智, 三宅ヨシカズほか. 多血小板血漿 (PRP) 療法の原理とその効果—効果の差を生じる可能性がある 10 のポイント—. 日美外報, **33**(2): 71-77, 2011.

CQ 2-5-1

顔面のシワとタルミに対する多血小板血漿 (PRP) 療法の効果と合併症は?

推奨度 2 (治療を希望する患者には, 行うことを弱く推奨する)

推奨文 顔面のシワとタルミに対して, PRP 単独療法の効果は 50%未満であるが, 重篤な合併症はなく比較的 안전한治療である。PRP 単独療法は弱く推奨される。

有効性・安全性・承認状況

有効性: あり

安全性: 比較的 안전한治療である。

承認状況: 未承認, 再生医療等安全性確保法 (再生医療法) 第三種の届け出を要する。

エビデンス: A; 4, B; 3, C; 18

解説文

顔面のシワとタルミに対する多血小板血漿 (platelet rich plasma : PRP) 療法の有効性と安全性評価について PRP 単独療法についてのみ検討した。マイクロニードリング、レーザー治療、脂肪注入、手術療法との併用療法は除外した。PRP の調整法が報告ごとに異なるため抽出した論文の集計はできなかった。

Maisel-Campbell ら¹⁾は、PRP 単独療法を行った 8 つのランダム化比較試験を含む 24 報告のレビューを行った。3 つのランダム化比較試験を含む 14 報告^{2)~15)}で、一時的なものも含め、顔の皮膚の外観、質感、およびシワが改善した。14 報告のうちコホート試験 1、一重盲検 2、二重盲検 2 で、他は症例シリーズであった^{2)~15)}。Split face study は 5 報告^{2)~6)}であった。Fitzpatrick skin type はⅢ~Ⅳが多かったが、スキントypesの記載がないものも多かった。PRP の調製法は 50% が commercial kit を使用していたが、その他は遠心分離法、遠心回数、血小板数も様々であった。治療の間隔は 2~12 週であった。14 報告中 5 例が CaCl₂³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾を、1 例は PRGF (platelet-rich growth factor)¹⁴⁾の活性化剤を添加していたが、PRP の調製法と投与回数は一定していなかった。改善度は、50% 未満であったが、患者は高い満足度を示したと報告されている。PRP 単独療法 13 研究ではいずれも重篤な合併症はなかった^{12)~15)}が、一過性の合併症として発赤、浮腫、熱感、痛み、圧痛、皮下出血、表皮ピーリング、皮膚乾燥感等が認められた。

Leo ら¹⁶⁾は 2014 年までの美容皮膚科における PRP の臨床応用を調査し、そのうち顔面の PRP 単独療法の報告は 4 つで、皮膚の若返りと真皮増大を評価した⁴⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾。Split face study は 1 報告⁵⁾のみで、その他は対照がなかった。下眼瞼のクマ (infraorbital dark circles) や眼頬溝と皮膚色調改善に効果があるという報告⁴⁾¹¹⁾が散見された。

Frautschi ら¹⁷⁾は、美容医療における PRP の使用に関する文献の包括的なレビューを実施した。その中で、レーザー治療などを併用しない老化した皮膚への PRP 単独注入は 5 報告 (16%) であった^{8)10)~12)18)}。研究の大部分 (53%) は、対照のない症例シリーズであった。注入された血小板数またはベースライン血小板の濃度はほとんど明らかにされていなかった (18%)。ほとんどの研究 (95%) は有効性を主張していたが、客観的測定は 17 の研究 (47%) のみでなされていた。PRP の調整および効果判定法に統一性がなく、美容外科領域での PRP 療法は推奨の判断には至らないとした¹⁷⁾。

Redaelli ら¹²⁾は PRP 療法による 23 人の連続した患者を対象にした研究で、3 か月後の結果で、鼻唇溝 24%、皮膚小ジワ 27%、スナップテスト 20%、キメ 33%、ハリ 22.5%、口囲のシワ 30% で改善を示したと報告した¹²⁾。患者の治療満足度は、改善なし 4.3%、軽度改善 30.4%、良好改善 61%、非常に良好改善 4.3%、最良改善 0% であった。全体的に、結果は満足のもの、重大で持続的な副作用はなかった¹²⁾。

Elnehrawy ら¹⁹⁾は顔のシワに対する単回 PRP 皮内注射の有効性と安全性を評価した。20 人の被験者を、シワの重症度評価スケール (WSRS : Wrinkle Severity Rating Scale)、皮膚の均質性および質感スケール、医師評価スケール、および被験者満足度スケールを使用し、8 週間の治療の前後に臨床的に評価した。WSRS (平均値 ± S. D.) は、治療前 2.90 ± 0.91 から治療 8 週後 2.10 ± 0.79 に減少した。最も重要な結果は、鼻唇溝の軽度および中程度のシワ (NLF) を持つ若い被験者において、鼻唇溝 (NLF) は 17 人のうち 14 人で外観が 25% 以上改善した。PRP 治療の副作用は最小限から軽度で、忍容性に優れていた。単回 PRP 皮内注射は忍容性が高く、顔を若返らせ、特に NLF のシワを大幅に矯正できたと結論づけた¹⁹⁾。

Lee ら¹⁵⁾は単回の遠心分離 (single spin 法) により調整した PRP による治療の有効性と患者の満足度を評価した。シワの重症度評価スケール (WSRS) およびグローバル審美性改善スケール

(GAIS : Global Aesthetic Improvement Scale)を使用し、治療前後の写真によって評価した。さらに、FACE-Qを使用した31人の参加者(27~71歳, 中央値38歳, IQR 32-58)に対し、治療後のWSRSスコアは1人の患者でのみ改善した。14人の患者のGAISスコアは審美性の改善を示した。FACE-Qスコアの分析では、参加者の満足度が統計的に有意な増加を示した。頻度の高い合併症は、圧痛23.4%, 顔の圧迫感20.0%, および腫脹20.0%であった。Single spin法は、皮膚の老化と光老化の治療で、わずかに利点ありと結論づけた⁵⁾。

わが国ではPRP単独療法の評価方法は写真撮影によるものが主体で、ランダム化比較試験は行われていない。また、PRPの調製法は血小板の分離濃縮にdouble spin法や市販のPRP調製機器キットが用いられており、投与回数も一定していない。したがって、PRP単独療法の有効性の評価は明確ではない^{20)~25)}。他方、合併症については詳細に書かれていた^{20)~25)}。

楠本らはPRP単独療法の合併症について、皮膚の発赤、皮下出血や溢血斑、皮下硬結を報告している。これらの事象は一過性で、重篤な合併症は認めなかった。皮膚の発赤は数日、皮下出血や溢血斑を生じた場合は色調が改善するまでに1~2週間を要し、術前の説明が重要としている。血腫からの長期の皮下硬結に至ることは稀と報告している²⁵⁾。その他のPRP単独療法の報告においても重篤な合併症は認められなかった^{20)~25)}。

欧米やわが国でも、PRP単独療法による顔面のシワとタルミの効果はいずれも50%未満であるとするものがほとんどであった。また、信頼性の高いランダム化臨床試験でsplit face studyの結果では、対照群の生理食塩水よりも有意に優れた結果は得られなかった。しかしながら、質感、下眼瞼の色調やシワは改善したとの報告が散見された⁴⁾¹¹⁾²⁰⁾²¹⁾²³⁾。

安全性に関しては、いずれの報告例も一過性の軽度の合併症はあるが、継続的、あるいは重篤な合併症はなかった。

以上より、PRP単独療法は、治療効果は弱いものの比較的安全性が高いことから、希望する患者には弱く推奨される治療法であると考えられた。

■ 文 献

- 1) Maisel-Campbell AL, Ismail A, Reynolds KA, et al. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res*, **312**(5) : 301-315, 2020. [Epub 2019 Oct 18]
- 2) Alam M, Hughart R, Champlain A, et al. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photo-aged facial skin : a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, **154**(12) : 1447-1452, 2018.
- 3) Gawdat HI, Tawdy AM, Hegazy RA, et al. Autologous platelet-rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation : a split face study. *J Cosmet Dermatol*, **16**(2) : 258-264, 2017.
- 4) Kang BK, Shin MK, Lee JH, et al. Effects of platelet-rich plasma on wrinkles and skin tone in Asian lower eyelid skin : preliminary results from a prospective, randomized, split-face trial. *Eur J Dermatol*, **24**(1) : 100-101, 2014.
- 5) Sevilla GP, Dhurat RS, Shetty G, et al. Safety and efficacy of growth factor concentrate in the treatment of nasolabial fold correction : split face pilot study. *Indian J Dermatol*, **60**(5) : 520, 2015.
- 6) Abuaf OK, Yildiz H, Baloglu H, et al. Histologic evidence of new collagen formulation using platelet rich plasma in skin rejuvenation : a prospective controlled clinical study. *Ann Dermatol*, **28**(6) : 718-724, 2016. [Epub 2016 Nov 23]
- 7) Cameli N, Mariano M, Cordone I, et al. Autologous pure platelet-rich plasma dermal injections for facial skin rejuvenation : clinical, instrumental, and flow cytometry assessment. *Dermatol Surg*, **43**(6) : 826-835, 2017.
- 8) Sclafani AP. Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol*, **9**(1) : 66-71, 2010.
- 9) Scarano A, Iezzi G, di Cristinzi A, et al. Full-facial rejuvenation with autologous platelet-derived growth

- factors. *Eur J Inflamm*, **10**(1(s2)) : 31-35, 2012.
- 10) Díaz-Ley B, Cuevast J, Alonso-Castro L, et al. Benefits of plasma rich in growth factors (PRGF) in skin photodamage : clinical response and histological assessment. *Dermatol Ther*, **28**(4) : 258-263, 2015. [Epub 2015 Apr 10]
 - 11) Mehryan P, Zartab H, Rajabi A, et al. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. *J Cosmet Dermatol*, **13**(1) : 72-78, 2014.
 - 12) Redaelli A, Romano D, Marcianó AJ, et al. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP) : clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol*, **9**(5) : 466-472, 2010.
 - 13) Everts PA, Pinto PC, Girão L. Autologous pure platelet-rich plasma injections for facial skin rejuvenation : biometric instrumental evaluations and patient-reported outcomes to support antiaging effects. *J Cosmet Dermatol*, **18**(4) : 985-995, 2018.
 - 14) Fedyakova E, Pino A, Kogan L, et al. An autologous protein gel for soft tissue augmentation : in vitro characterization and clinical evaluation. *J Cosmet Dermatol*, **18**(3) : 762-772, 2019.
 - 15) Lee Z-H, Sinno S, Poudrier G, et al. Platelet rich plasma for photodamaged skin : a pilot study. *J Cosmet Dermatol*, **18**(1) : 77-83, 2019.
 - 16) Leo MS, Kumar AS, Kirit R, et al. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol*, **14**(4) : 315-323, 2015.
 - 17) Frautschi BS, Hashem AM, Halasa B, et al. Current evidence for clinical efficacy of platelet rich plasma in aesthetic surgery : a systematic review. *Aesthet Surg J*, **37**(3) : 353-362, 2017.
 - 18) Yuksel EP, Sahin G, Aydin F, et al. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J Cosmet Laser Ther*, **16**(5) : 206-208, 2014. [Epub 2014 Aug 25]
 - 19) Elnehrawy NY, Ibrahim ZA, Eltoukhy AM, et al. Assessment of the efficacy and safety of single platelet-rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol*, **16**(1) : 103-111, 2017. [Epub 2016 Jul 29]
 - 20) 松田秀則, 久保田潤一郎. 【ここが知りたい! 顔面の Rejuvenation—患者さんからの希望を中心に—】 E. Skin Rejuvenation. PRP 注入療法の実際—Skin Rejuvenation 治療としての PRP 治療—. *PEPARS*, **75** : 146-153, 2013.
 - 21) 久保田潤一郎. PRP (自己多血小板血漿) による皮膚の若返り. *皮膚と美容*, **49** : 84-89, 2017.
 - 22) 楠本健司. 【再考! 美容皮膚診療—自然な若返りを望む患者への治療のコツ—】 自己多血小板血漿 (PRP) による皮膚再生. *MB Derma*, **262** : 1-4, 2017.
 - 23) 楠本健司, 福田 智, 三宅ヨシカズ. 【顔のアンチエイジング】 シワ治療と肌質改善のための多血小板血漿 (PRP) 療法. *MB Derma*, **238** : 65-70, 2015.
 - 24) 上野正樹. 自己 PRP (Platelet-Rich Plasma : 多血小板血漿) を利用した顔面の若返り療法について. *日美容外会誌*, **47**(1) : 20-24, 2010.
 - 25) 楠本健司. 【美容医療の安全管理とトラブルシューティング】 I. 各種治療の安全管理とトラブルシューティング. PRP 療法の安全管理とトラブルシューティング. *PEPARS*, **147** : 91-94, 2019.

CQ
2-5-2

顔面のシワとタルミに対するヒト塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 添加多血小板血漿 (PRP) 療法の効果と合併症は?

推奨度 2 (行わないことを弱く推奨する)

推奨文 bFGF (トラフェルミン) を添加した自家由来 PRP の注入療法は安易には勧められない. 注入部の硬結や膨隆などの合併症の報告も多く, bFGF の注入投与は適正使用とは言えない.

有効性・安全性・承認状況

有効性 : あり

安全性：安全性を保証できない。

承認状況：未承認(適応外使用)

エビデンス：A；0, B；0, C；5

解説文

ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor：bFGF)であるトラフェルミン(商品名：フィブラストスプレー[®]，科研製薬)は血管新生作用や肉芽形成促進作用を介した創傷治癒促進により褥瘡や皮膚潰瘍に保険適用となっている医薬品であるが，多血小板血漿(platelet rich plasma：PRP)に bFGF を添加させたものがフィラーに代わるものとして用いられていることがある。

臨床においては，自家末梢血由来PRPにトラフェルミンを添加した混合物を顔面のシワや陥凹変形に対して注入移植するといった大規模症例集積研究等も行われており，患者満足度は高かったとされている¹⁾。しかし，注入後の硬結や過剰な皮膚隆起をきたすことが報告されており²⁾，日本美容外科学会(JSAPS)会員に対するアンケート調査の結果，注入部の硬結や膨隆などの合併症のおよそ4割がPRPとbFGFの混合注入によるものであった³⁾。一方でPRPとbFGFの調整方法(PRPの活性化の有無や方法，bFGFの濃度等)の工夫によっては上記のような合併症を回避できるとの報告もあるものの⁴⁾，bFGFの使用がわが国以外に広く使用されていない状況の中，国外での適切な臨床研究がなされておらず，安全性を担保するだけのエビデンスに基づいたプロトコルが確立されていない¹⁾。また何より同製品のヒトへの注入投与についての有効性・安全性は確立されておらず，適正使用とは言い難い上⁵⁾，万が一硬結が生じた場合には，ステロイドの局所注射による対処が日常的に行われているが²⁾⁴⁾，確実な対処法とは言い切れない。以上より，bFGF添加PRP療法は現時点においては安易には勧めることのできない治療であり，実施するにあたっては厳重な注意を要する。

文献

- 1) Kamakura T, Kataoka J, Maeda K, et al. Platelet-rich plasma with basic fibroblast growth factor for treatment of wrinkles and depressed areas of the skin. *Plast Reconstr Surg*, **136**(5)：931-939, 2015.
- 2) 楠本健司. 【美容医療の安全管理とトラブルシューティング】 I. 各種治療の安全管理とトラブルシューティング. PRP療法の安全管理とトラブルシューティング. *PEPARS*, **147**：91-94, 2019.
- 3) 水野博司, 山下理絵, 宮田成章ほか. 特定細胞加工物および細胞増殖因子を用いた注入療法の現状調査. *日美外報*, **42**(1)：19-26, 2020.
- 4) 林 寛子. 【フィラーの正しい使い方と合併症への対応】PRP(多血小板血漿)療法—b-FGF併用による顔面のaugmentation—. *PEPARS*, **81**：32-39, 2013.
- 5) 科研製薬株式会社. 褥瘡・皮膚潰瘍治療剤「フィブラスト[®] スプレー 250/500」の適正使用に関するお願い. http://fiblast.jp/pdf/tekiseishiyō_140526%20.pdf

第3章 乳房増大

第1節 乳房増大に対するフィラー(充填剤)による治療

基礎知識

乳房充填剤(フィラー)注入による乳房増大術とは、美容を目的として吸収性または非吸収性の充填剤を、乳房内へ注射器で注入する施術である。局所麻酔下にて短時間のうちに施術できる手軽さが特徴である。吸収性充填剤は体内で吸収されて時間が経つと消滅してしまい、非吸収性充填剤はいつまでも体内に残存するものを指す。

歴史的には、乳房への充填剤注入術は1900年前後にヨーロッパで始まった。乳房充填剤として液状のワセリンやパラフィンのような非吸収性充填剤が用いられたが、局所の異物反応や脳梗塞、肺塞栓のような全身合併症のために、使用が禁止された。わが国でも1950年代からゲル状のシリコンが美容目的で用いられ、経過とともに変形、発赤、感染、硬結、石灰化、異物肉芽腫、皮膚浸潤などの合併症が報告され、1960年代中期に袋状のシリコンインプラントが開発され、そちらが主流となった¹⁾。

その後、1990年代後半にウクライナと中国において新しい非吸収性充填剤であるポリアクリルアミドハイドロジェル(polyacrylamide hydrogel: PAAG)が開発され、手軽な方法として行われるようになった²⁾³⁾。当初はPAAGの安全性を示す報告がみられた²⁾³⁾が、その後PAAGの体内移動(migration)、感染、腫瘍形成などの難治性合併症の報告が相次いだ^{4)~11)}。そして2006年には中国でも使用が禁止されるに至り⁶⁾、以降はほとんど用いられることはなくなった。しかしながら現在も晩期合併症が報告され続けている¹¹⁾ことは特筆に値する。

最近わが国でもアクアフィリング(Biomedica. spol. s.r.o, チェコ共和国, 文末に*注釈)が乳房増大に用いられているが、アクアフィリングは2%のコポリアミドと98%の塩化ナトリウム溶液で構成される親水性ゲルで、約8~10年間で吸収される吸収性充填剤と位置付けられている¹²⁾。しかしながら、韓国食品医薬品局(KFDA)に提出された文書では、アクアフィリングの実際の組成は2%のポリ(アクリルアミド-co-N, N'-メチレン-ビスアクリルアミド)および98%の塩化ナトリウム溶液(2% of poly(acrylamide-co-N, N'-methylene-bisacrylamide) and 98% of sodium chloride solution 0.9%)であり¹³⁾、アクアフィリングの主要成分自体はPAAGと同様であり、既存の非吸収性充填剤と違いないと報告されている。そして韓国乳房美容再建外科学会はアクアフィリングに対し、「重大な懸念を表明し、長期安全性の十分な証拠が集積され検証されるまで、豊胸術目的に使用することに明確に反対」するに至った。

実際のところ、アクアフィリングが吸収性充填剤なのか、非吸収性充填剤なのかについての結論は出ていない。しかしながら、近年アクアフィリングによる乳房増大後における合併症の報告が相次いでおり、しかもその合併症がPAAGに類似した体内移動(migration)や感染といった治療に難渋するものであることは現実であり^{14)~16)}、アクアフィリングが吸収性充填剤であったとしても、その長所を十分に享受できていないと言わざるを得ない。わが国では、日本形成外科学会、日本美容外科学会(JSAPS)、日本美容外科学会(JSAS)、日本美容医療協会の4団体が「非吸収性充填剤注入による豊胸術に関する共同声明」を公表し、「充填剤注入による豊胸術に関する過去の経緯を踏まえ、安全性が証明されるまで非吸収性充填剤を豊胸目的に注入することは実施するべきではない。」と警告している¹⁷⁾。

乳房への充填剤注入には、顔面への充填剤注入で問題となる失明や脳梗塞のような血管閉塞による急性期合併症の報告は見当たらない。そのため、重篤な急性期合併症は感染以外には考

えにくく、特に吸収性充填剤であるヒアルロン酸はさらに安全性が高いように思える。しかしながら、乳房増大術においてはたとえ吸収性充填剤であっても、注入が大量であるが故の被膜拘縮や結節形成、乳癌検診への影響、さらには反復注入による持続的な炎症が乳癌発生リスクを高める可能性なども考慮しなければならない^{18)~23)}。実際にこのような理由から、米国FDA(食品医薬品局)は乳房増大に非吸収性だけでなく、吸収性充填剤をも用いることを許可していないことを忘れてはならない²⁴⁾。

***注 釈：**非吸収性フィラーとして本文中に明記されているアクアフィリングは、現在はロスデラインと名称が変更されている。また、同様の組成である製剤アクアリフト(現在はアクティブジェルに名称変更)も、今回の診療指針における非吸収性フィラーと同様に扱うべきと考える。

■ 文 献

- 1) 谷野隆三郎, 山崎明久. 乳房インプラントの歴史的背景. 形成外科, **54**: 1087-1094, 2011.
- 2) Christensen LH, Breiting VB, Aasted A, et al. Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plast Reconstr Surg*, **111**(6): 1883-1890, 2003.
- 3) Lahiri A, Waters R. Experience with Bio-Alcamid, a new soft tissue endoprosthesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **60**(6): 663-667, 2007.[Epub 2007 Feb 9]
- 4) Lin WC, Hsu GC, Hsu YC, et al. A late complication of augmentation mammoplasty by polyacrylamide hydrogel injection: ultrasound and magnetic resonance imaging findings of huge galactocele formation in a puerperal woman with pathological correlation. *Breast J*, **14**(6): 584-587, 2008.
- 5) Manafi A, Emami AH, Pooli AH, et al. Unacceptable results with an accepted soft tissue filler: polyacrylamide hydrogel. *Aesthetic Plast Surg*, **34**(4): 413-422, 2010.[Epub 2009 May 19]
- 6) Luo SK, Chen GP, Sun ZS, et al. Our strategy in complication management of augmentation mammoplasty with polyacrylamide hydrogel injection in 235 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **64**(6): 731-737, 2011.[Epub 2010 Nov 11]
- 7) Wang ZX, Luo DL, Dai X, et al. Polyacrylamide hydrogel injection for augmentation mammoplasty: loss of ability for breastfeeding. *Ann Plast Surg*, **69**(2): 123-128, 2012.
- 8) Wang Z, Li S, Wang L, et al. Polyacrylamide hydrogel injection for breast augmentation: another injectable failure. *Med Sci Monit*, **18**: CR399-CR408, 2012.
- 9) Chen B, Song H. Management of breast deformity after removal of injectable polyacrylamide hydrogel: retrospective study of 200 cases for 7 years. *Aesthetic Plast Surg*, **40**(4): 482-491, 2016.
- 10) Jin R, Luo X, Wang X, et al. Complications and treatment strategy after breast augmentation by polyacrylamide hydrogel injection: summary of 10-year clinical experience. *Aesthetic Plast Surg*, **42**(2): 402-409, 2018.[Epub 2017 Nov 9]
- 11) Rostom M, Brendling L, Stewart K. Bio-Alcamid complications: A 10 year review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **72**(5): 848-862, 2019.[Epub 2019 Jan 8]
- 12) Shin JH, Suh JS, Yang SG. Correcting shape and size using temporary filler after breast augmentation with silicone implants. *Arch Aesthetic Plast Surg*, **21**(3): 124-126, 2015.
- 13) Roh TS. Position statement of Korean Academic Society of Aesthetic and Reconstructive Breast Surgery: concerning the use of Aquafilling[®] for breast augmentation. *Arch Aesthetic Plast Surg*, **22**(1): 45-46, 2016.
- 14) Son MJ, Ko KH, Jung HK, et al. Complications and radiologic features of breast augmentation via injection of Aquafilling Gel. *J Ultrasound Med*, **37**(7): 1835-1839, 2018.
- 15) Jung BK, Yun IS, Kim YS, et al. Complication of AQUAfilling[®] Gel injection for breast augmentation: case report of one case and review of literature. *Aesthetic Plast Surg*, **42**(5): 1252-1256, 2018.[Epub 2018 Feb 27]

- 16) Kim J, Chang H, Park JU. Complication of ruptured poly implant Prothèse® breast implants combined with AQUAfilling® Gel injection : a case report and literature review. *Aesthetic Plast Surg.* **43**(1) : 46-52, 2019. [Epub 2018 Oct 4]
- 17) 日本形成外科学会, 日本美容外科学会(JSAPS), 日本美容外科学会(JSAS), 日本美容医療協会: 非吸収性充填剤注入による豊胸術に関する共同声明. https://www.jsaps.com/docs/info/20190425_hokyo.pdf
- 18) McCleave MJ. Is breast augmentation using hyaluronic acid safe? *Aesthetic Plast Surg.* **34**(1) : 65-68 ; discussion 69-70, 2010.
- 19) Bhat W, Akhtar S, Akali A. Breast augmentation with implants following previous enhancement with Macrolane™ filler injections. *Aesthetic Plast Surg.* **35**(4) : 670-671, 2011.
- 20) Chaput B, Chavoïn JP, Crouzet C, et al. Macrolane is no longer allowed in aesthetic breast augmentation in France. Will this decision extend to the rest of the world? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **65**(4) : 527-528, 2012. [Epub 2011 Oct 20]
- 21) Becchere MP, Farace F, Dessena L, et al. A case series study on complications after breast augmentation with Macrolane™. *Aesthetic Plast Surg.* **37**(2) : 332-335, 2013. [Epub 2013 Jan 14]
- 22) Siebert T, Chaput B, Vaysse C, et al. The latest information on Macrolane™ : its indications and restrictions. *Ann Chir Plast Esthet.* **59**(2) : e1-e11, 2014. [Epub 2014 Feb 6]
- 23) Trignano E, Rusciani A, Armenti AF, et al. Augmentation mammoplasty after breast enhancement with hyaluronic acid. *Aesthet Surg J.* **35**(6) : NP161-168, 2015. [Epub 2015 Apr 24]
- 24) US Food and Drug Administration, Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers)
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/CosmeticDevices/WrinkleFillers/default.htm>

CQ
3-1

乳房増大を希望する患者に、非吸収性充填剤の注入は勧められるか？

推奨度 1 (行わないことを強く推奨する)**推奨文** 過去に繰り返されてきた非吸収性充填剤による健康被害を考慮すると、乳房増大を希望する患者に非吸収性充填剤は勧められない。**有効性・安全性・承認状況****有効性** : あり**安全性** : 安全を保障できない。**承認状況** : 未承認**エビデンスレベル** : A ; 0, B ; 0, C ; 10**解説文**

乳房増大に対する非吸収性充填剤の注入は、1900年前後にヨーロッパで液状のワセリンやパラフィンに始まり、1950年代にわが国で用いられたゲル状シリコンなどが、いずれも様々な局所性の合併症、および全身性の合併症により用いられなくなるという歴史を繰り返してきた¹⁾。

最近では1990年代後半にウクライナと中国でポリアクリルアミドハイドロジェル(polyacrylamide hydrogel : PAAG)の非吸収性充填剤が開発され、乳房増大に用いられた²⁾³⁾。生体親和性の高い非吸収性充填剤として期待されたPAAGであったが、後に腫瘍形成、痛み、変形といった合併症の報告が相次ぎ、安全なものではないことが判明した^{4)~6)}。特に、非吸収性充填剤による乳房増大後の感染は、全身性の感染症や重篤な副作用を引き起こすことも多く、その治療は困難となる⁷⁾。また、PAAGによる乳房増大後、授乳を契機に感染をきたし、その後

の授乳が困難となった報告もある⁸⁾。いずれにせよ一旦合併症を生じた場合、その根治には注入された非吸収性充填剤の外科的な完全切除が必要となるが、そのためには乳房切除および再建が必要となることも多く⁹⁾¹⁰⁾、患者に大きな苦痛を与える。

以上から、益と害のバランスを考慮すると、乳房増大を希望する患者に対して非吸収性充填剤による治療は勧められない。

文献

- 1) 谷野隆三郎, 山崎明久. 乳房インプラントの歴史的背景. 形成外科, **54**: 1087-1094, 2011.
- 2) Christensen LH, Breiting VB, Aasted A, et al. Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plast Reconstr Surg*, **111**(6): 1883-1890, 2003.
- 3) Lahiri A, Waters R. Experience with Bio-Alcamid, a new soft tissue endoprosthesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **60**(6): 663-667, 2007.[Epub 2007 Feb 9]
- 4) Lin WC, Hsu GC, Hsu YC, et al. A late complication of augmentation mammoplasty by polyacrylamide hydrogel injection: ultrasound and magnetic resonance imaging findings of huge galactocele formation in a puerperal woman with pathological correlation. *Breast J*, **14**: 584-587, 2008
- 5) Manafi A, Emami AH, Pooli AH, et al. Unacceptable results with an accepted soft tissue filler: polyacrylamide hydrogel. *Aesthetic Plast Surg*, **34**(14): 413-422, 2010.
- 6) Luo SK, Chen GP, Sun ZS, et al. Our strategy in complication management of augmentation mammoplasty with polyacrylamide hydrogel injection in 235 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **64**(6): 731-737, 2011.[Epub 2010 Nov 11]
- 7) Wang Z, Li S, Wang, L, et al. Polyacrylamide hydrogel injection for breast augmentation: another injectable failure. *Med Sci Monit*, **18**: CR399-CR408, 2012.
- 8) Wang ZX, Luo DL, Dai X, et al. Polyacrylamide hydrogel injection for augmentation mammoplasty: loss of ability for breastfeeding. *Ann Plast Surg*, **69**(2): 123-128, 2012.
- 9) Chen B, Song H. Management of breast deformity after removal of injectable polyacrylamide hydrogel: retrospective study of 200 cases for 7 years. *Aesthetic Plast Surg*, **40**(4): 482-491, 2016.
- 10) Jin R, Luo X, Wang X, et al. Complications and treatment strategy after breast augmentation by polyacrylamide hydrogel injection: summary of 10-year clinical experience. *Aesthetic Plast Surg*, **42**(2): 402-409, 2018.[Epub 2017 Nov 4]

第2節 乳房増大に対する脂肪注入治療

基礎知識

乳房への脂肪注入は、1908年に Hollander が乳房の部分欠損の修復と、胸壁の瘢痕修正に用いたのが最初である¹⁾。1980年中盤には、Fournier や Illouz らにより脂肪吸引の手技が発展し、半液状に採取された脂肪を用いた注入が、新たな美容手術の対象となった²⁾³⁾。

1987年には、Bircoll が脂肪注入による乳房増大術について報告している⁴⁾。しかし同年、米国形成外科学会は、乳房への脂肪注入はほとんど生着せず、石灰化が生じ乳癌との鑑別も困難なため、反対する立場を表明した⁵⁾。わが国でも、1か所に大量に脂肪注入をすることにより合併する嚢腫、卵殻状の石灰化、瘢痕などの症例が報告されている⁶⁾。しかしその後、脂肪注入の手術手技の向上により、良好な臨床成績も報告されるようになった⁷⁾⁸⁾。2009年には Fat Graft Task Force による肯定的なガイドラインも発表され⁹⁾、脂肪注入は乳房増大術をはじめ、乳房の先天異常の治療、乳房再建術に応用されるようになった¹⁰⁾。

脂肪注入による乳房増大術は、脂肪注入のみで行う場合¹¹⁾¹²⁾や乳房インプラントと脂肪注入を併用して行う一次増大術¹³⁾、先に乳房インプラントで増大された症例に対して、抜去と同時

に脂肪注入を行う二次増大術¹⁴⁾に大別することができる。

乳房増大術を脂肪注入で行う場合は、適応として *BRCA1/2* 遺伝子変異がなく、乳癌の家族歴のない患者が望ましい⁹⁾。必要に応じて術前にも画像検査を行い、乳腺組織内の病変(嚢胞、微小および粗大石灰化、腫瘍性病変)の確認や、術後の定期的なフォローアップの際のコントロールとすることが重要である⁹⁾。

合併症発生率を低くして移植脂肪の生着率を向上させるためには、まず経験値の高い術者が丁寧な手術手技を行うことが重要である¹⁵⁾。小口径のカニューレを接続したシリンジを用いた低圧脂肪吸引、遠心分離を行うことが一般的である^{16)~18)}。移植脂肪は小口径カニューレを接続した小さなシリンジに充填し、多層(皮下、大胸筋下、乳腺下)、多方向に脂肪注入を行うが、乳腺組織内には注入しない⁷⁾。また移植脂肪の中心は壊死領域で、最外層が生着領域、中間層が再生領域で、移植脂肪はマイクロトンネルを経由して、直径 2 mm 以下で注入することが望ましい¹⁹⁾。

移植脂肪の生着率を向上させるために、移植床の血行を増やし、容積を拡大させるために、術前後の体外式乳房拡張器(BRAVA[®])の併用²⁰⁾や、脂肪由来幹細胞(ASCs)を含む間質血管細胞群(SVF)を添加した脂肪注入⁸⁾²¹⁾を行う場合もある。

2010 年以降、脂肪注入による乳房増大術の成績、合併症、画像診断、満足度評価などに関連したメタアナリシス、システマティック・レビュー論文が散見されるようになった^{15)~18)}。術後 12 か月~18 か月時点での移植脂肪の生着率は、MRI や 3D 計測システムでは 62.4% (44.7~82.6%)、片側乳房への総注入量が平均 339 cc で術後 12 か月時点での容積増加量が 216.2 cc であった¹⁸⁾。BRAVA[®]を術前後に併用した場合の移植脂肪の生着率は 67.9% であった²⁰⁾。脂肪採取時に、手動式吸引と機械式吸引を行った場合の、移植脂肪の生着率はそれぞれ 79.0%、61.0% で有意差を認めた¹⁸⁾。

合併症については、死亡例などの重篤な合併症は認められなかった。全体の合併症率は 17.2% で、内訳が腫瘍形成 33.3%、疼痛 25%、血腫 16.4%、他であった。画像診断による術後フォローアップでは、マンモグラフィー(MMG)にて微小石灰化を 9%、粗大石灰化を 7% に確認した。患者の 92% が結果を満足と評価した。外科医による術後写真または臨床成績による評価では 89% が満足と回答した¹⁸⁾。

脂肪注入による乳房増大術は、低侵襲で手術手技も比較的容易で、脂肪吸引による瘦身効果も期待できるため、乳房インプラント以外の主要な乳房増大術の選択肢である。移植脂肪の生着率を高め合併症を回避するためには、注入後の移植脂肪の生着に関するメカニズムを理解しつつ、丁寧な手術操作が重要であり、術後に画像検査によるフォローアップを行うことで、脂肪壊死の確認および自身の技術の振り返りを行い、技術の向上に努めるべきである。

脂肪注入による乳房増大術の安全性については、今後も基礎的なデータの集積が不可欠である。これまでに質の高いランダム化比較試験や、その論文も出ていない状況にある。乳癌の発生に着目した長期フォローアップが重要である。

文献

- 1) Hollander E. Die Kosmetische Chirurgie. In : Joseph M, ed. Handbuch der Kosmetik 690-691, Verlag von Veit, Leipzig, 1912.
- 2) Fournier PF. Reduction syringe liposculpturing. *Dermatol Clin*, 8(3) : 539-551, 1990.
- 3) Illouz YG. Surgical remodeling of the silhouette by aspiration lipolysis or selective lipectomy. *Aesthetic Plast Surg*, 9(1) : 7-21, 1985.

- 4) Bircoll M. Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. *Plast Reconstr Surg*, **79**(2) : 267-271, 1987.
- 5) ASPRS Ad-Hoc committee on new procedure : Report on autologous fat transplantation. *Plast Surg Nurs*, **7** : 140-141, 1987.
- 6) Hyakusoku H, Ogawa R, Ono S, et al. Complications after autologous fat injection to the breast. *Plast Reconstr Surg*, **123**(1) : 360-370, 2009.
- 7) Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited : safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*, **119**(3) : 775-785, 2007.
- 8) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation : supportive use of adipo-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg*, **32**(1) : 48-55, 2008.
- 9) Gutowski KA, ASPS Fat Graft Task Force. Current application and safety of autologous fat grafts : a report of the ASPS Fat Graft Task Force. *Plast Reconstr Surg*, **124**(1) : 272-280, 2009.
- 10) Khouri R, Del Vecchio D. Breast reconstruction and augmentation using pre-expansion and autologous fat transplantation. *Clin Plast Surg*, **36**(2) : 269-280, 2008.
- 11) Zocchi ML, Zuliani F. Bicompartamental breast lipostructuring. *Aesthetic Plast Surg*, **32**(2) : 313-328, 2008.
- 12) Coleman SR, Saboeiro AP. Primary breast augmentation with fat grafting. *Clin Plat Surg*, **42**(3) : 301-306, 2015.
- 13) Salibian AA, Frey JD, Bekisz JM, et al. Fat grafting and breast augmentation : a systemic review of primary composite augmentation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, **7** : e2340, 2019.
- 14) Del Vecchio DA. SIEF—Simultaneous implant exchange with fat : a new option in revision breast implant surgery. *Plast Reconstr Surg*, **130**(6) : 1187-1196, 2012.
- 15) Voglimacci M, Garrido I, Mojallal A, et al. Autologous fat grafting for cosmetic breast augmentation : a systematic review. *Aesthet Surg J*, **35**(4) : 378-393, 2015.
- 16) Rosing JH, Wong G, Wong MS, et al. Autologous fat grafting for primary breast augmentation : a systematic review. *Aesthetic Plast Surg*, **35**(5) : 882-890, 2011.[Epub 2011 Apr 1]
- 17) Largo RD, Tchang LAH, Mele V, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue : a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **67**(4) : 437-448, 2014.[Epub 2013 Dec 12]
- 18) Groen JWG, Negenborn VL, Twisk JWR, et al. Autologous fat grafting in cosmetic breast augmentation : a systematic review on radiological safety, complications, volume retention, and patient/surgeon satisfaction. *Aesthet Surg J*, **36**(9) : 993-1007, 2016.[Epub 2016 Jun 21]
- 19) Eto H, Kato H, Suga H, et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting : evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast Reconstr Surg*, **129**(5) : 1081-1092, 2012.
- 20) Khouri RK, Khouri RK Jr, Rigotti G, et al. Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative : results of a 6-year, 81-patient, prospective multicenter study. *Plast Reconstr Surg*, **129**(5) : 1173-1187, 2012.
- 21) Kamakura T, Ito K. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg*, **35**(6) : 1022-1030, 2012.

CQ
3-2-1

乳房増大術に脂肪注入は有効か？

推奨度 1 (治療を希望する患者には、行うことを強く推奨する)

推奨文 脂肪注入は乳房増大に有効である。適切な患者選択、術前評価、経験を有した術者による丁寧な手術手技、術後フォローアップを着実にを行うことで、合併症を回避しつつ有効な結果が期待できる。

有効性・安全性・承認状況

有効性：あり

安全性：比較的安全である。

承認状況：承認機器がある。

エビデンスレベル：A；0，B；4，C；4

解説文

脂肪注入は、低侵襲かつ手術手技が比較的容易で、短時間で施行できるため乳房増大術にも用いられているが、近年ではColemanらのstructural fat graftingなど手術手技の向上により、良好な成績も報告されるようになった^{1)~3)}。

移植脂肪の生着率を向上させるためには、手術手技が重要である。乳房への脂肪注入は多層(皮下、大胸筋下、乳腺下)、多方向に少量ずつ注入することが大切で、乳腺組織内には注入しない²⁾。移植脂肪の生着率を向上させるために、術前後の体外式乳房拡張器(BRAVA[®])の併用や⁴⁾、脂肪由来幹細胞(ASCs)を含む間質血管細胞群(SVF)を添加した脂肪注入³⁾を行う場合もある。

2010年以降、脂肪注入による乳房増大術の成績、合併症などのレビュー論文が報告されている^{5)~8)}。術後12か月~18か月時点での移植脂肪の生着率が62.4%(44.7~82.6%)で、BRAVA[®]を術前後に併用した場合の移植脂肪の生着率は67.9%であった⁴⁾。全体の合併症率は17.2%で、内訳として移植部で触知可能な腫瘍33.3%、持続的な疼痛25%、血腫16.4%、その他の順であった⁸⁾。気胸は0.1%に認められた。

移植脂肪の生着率を高め合併症を回避するためには、注入後の移植脂肪の生着に関するメカニズムを理解しつつ、脂肪吸引、遠心分離、脂肪注入の全行程を丁寧に行うことが重要である。術後の画像評価やフォローアップに関連した患者へのインフォームドコンセントも大切である。

文献

- 1) Coleman SR. Structural fat grafting. Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6th ed. 480-485, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- 2) Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited : safety and efficacy. Plast Reconstr Surg, **119**(3) : 775-785, 2007.
- 3) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation : supportive use of adipo-derived stem/stromal cells. Aesthetic Plast Surg, **32**(1) : 48-55, 2008.
- 4) Khouri RK, Khouri RK Jr, Rigotti G, et al. Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative : results of a 6-year, 81-patient, prospective multicenter study. Plast Reconstr Surg, **129**(5) : 1173-1187, 2012.

- 5) Voglimacci M, Garrido I, Mojallal A, et al. Autologous fat grafting for cosmetic breast augmentation : a systematic review. *Aesthet Surg J*, **35**(4) : 378-393, 2015.
- 6) Rosing JH, Wong G, Wong MS, et al. Autologous fat grafting for primary breast augmentation : a systematic review. *Aesthetic Plast Surg*, **35**(5) : 882-890, 2011.[Epub 2011 Apr 1]
- 7) Largo RD, Tchang LAH, Mele V, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue : a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **67**(4) : 437-448, 2014.[Epub 2013 Dec 12]
- 8) Groen JWG, Negenborn VL, Twisk JWR, et al. Autologous fat grafting in cosmetic breast augmentation : a systematic review on radiological safety, complications, volume retention, and patient/surgeon satisfaction. *Aesthet Surg J*, **36**(9) : 993-1007, 2016.

CQ 3-2-2

脂肪注入による乳房増大術後の画像検査によるフォローアップは、脂肪壊死の診断や乳癌との鑑別に有用か？

推奨度 1 (行うことを強く推奨する)

推奨文 脂肪注入による乳房増大術後の画像検査によるフォローアップは、脂肪壊死の診断や乳癌との鑑別に有用である。

有効性・安全性・承認状況

有効性：あり

安全性：比較的安全である。

承認状況：承認機器がある。

エビデンスレベル：A；1, B；1, C；6

解説文

脂肪注入による乳房増大術は、美容外科領域で現在広く行われ、安全性および有効性について議論されてきた。脂肪注入による乳房増大術の安全性においては、硬結や持続性の疼痛、血腫、気胸などの臨床的な術後合併症だけではなく、脂肪壊死の結果起こる嚢胞、石灰化、腫瘍性病変が、画像検査上で乳癌との鑑別に問題となる可能性についても言及する必要がある。

脂肪注入による乳房増大術後の画像評価としては、超音波検査(ultrasonography：US)、マンモグラフィー(mammograms：MMG)、およびMRIが用いられることが一般的である。脂肪注入後の画像所見としては、嚢胞、石灰化、腫瘍性病変があり、乳房縮小術など他の乳房形成手術後の所見と類似すると報告されている¹⁾。USは嚢胞と充実性腫瘍との鑑別に最も優れており²⁾、辺縁整な楕円形の低エコー所見、内部無エコーで描出される³⁾。MMGは石灰化の評価に優れ、嚢胞壁にある白いカルシウム沈着として、または脂肪壊死の放射線透過性領域を取り囲む粗い不規則な斑点として描出される。これら良性の石灰化所見は、形態、サイズ、および分布に基づいて、多形性微小石灰化の集簇である悪性と区別される⁴⁾⁵⁾。MRIは脂肪壊死による腫瘍性病変を検出するのに優れ、T2強調画像で不均一な高信号として描出される⁶⁾。脂肪壊死の中心は信号強度が低下し、脂肪壊死とは反対に、中心壊死を持つ癌性腫瘍と鑑別するための鍵とされる⁷⁾。

Rubinらは、脂肪注入による乳房増大術後のMMG所見で、嚢胞25.5%、瘢痕17.6%、良性石灰化17.1%、放射線科医が生検を推奨する石灰化4.6%、生検を推奨する腫瘍性病変2.8%であったと報告し、乳房縮小術後と比較しこれらの頻度は低かったものの、脂肪壊死後の画像

所見は、乳癌を疑う可能性があり、悪性腫瘍を除外するためには生検が必要となると述べている¹⁾。

また Groen らは脂肪注入による乳房増大術後の放射線学的安全性等について、22編の文献でシステマティック・レビューを行い、MMGで微小石灰化を9%、粗大石灰化を7%で認め、形成外科医と放射線科医の間に良好なコミュニケーションが存在する限り、悪性腫瘍との鑑別は可能だと述べているが、今後の悪性腫瘍の発生および発見については、より大きなコホート研究や、長い追跡期間での報告が必要だと述べている⁸⁾。

術後に画像検査によるフォローアップを行うことで、脂肪壊死の確認および自身の技術の振り返りを行い、技術の向上に努めることが重要と考える。

■ 文 献

- 1) Rubin JP, Coon D, Zuley M, et al. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction : a blinded study. *Plast Reconstr Surg*, **129**(5) : 1029-1038, 2012.
- 2) Costantini M, Cipriani A, Belli P, et al. Radiological findings in mammary autologous fat injections : a multi-technique evaluation. *Clin Radiol*, **68**(1) : 27-33, 2013.[Epub 2012 Jun 30]
- 3) Kroll SS, Gherardini G, Martin JE, et al. Fat necrosis in free and pedicled TRAM flaps. *Plast Reconstr Surg*, **102**(5) : 1502-1507, 1998.
- 4) Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited : safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*, **119**(3) : 775-785, 2007.
- 5) Pulagam SR, Poulton T, Mamounas EP, et al. Long-term clinical and radiologic results with autologous fat transplantation for breast augmentation : case reports and review of the literature. *Breast J*, **12**(1) : 63-65, 2006.
- 6) Kinoshita T, Yashiro N, Yoshigi J, et al. Fat necrosis of breast : a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imaging*, **26**(4) : 250-253, 2002.
- 7) Devon RK, Rosen MA, Mies C, et al. Breast reconstruction with a transverse rectus abdominis myocutaneous flap : spectrum of normal and abnormal MR imaging findings. *Radiographics*, **24**(5) : 1287-1299, 2004.
- 8) Groen JWG, Negenborn VL, Twisk JWR, et al. Autologous fat grafting in cosmetic breast augmentation : a systematic review on radiological safety, complications, volume retention, and patient/surgeon satisfaction. *Aesthet Surg J*, **36** : 993-1007, 2016.

E 考察・まとめ

今回、美容医療(美容外科、美容皮膚科)に関係する主要な5つの医学会が、美容医療の質向上に向けて連携協働した初めての合同研究事業が実施された。本事業の趣旨は各学会理事会で承認され、各学会から共同研究者と研究協力者が推薦され、本研究事業の研究班が構成された。今回、学会共同で研究事業を行ったことで、美容医療の質や安全性の確保に関して、合同で協議する貴重な機会が得られた。

本指針では、未承認医薬品・材料・機器を使用する頻度の高い顔面若返り治療と乳房増大術(豊胸術)について検討することとし、「非手術療法における安全な美容医療を提供するための診療指針」を作成することにした。診療指針案は、指針作成委員の協議のもとに作成し、最終案は班会議での合意のもとに決定した。最終案は、JSPRSとJDAのガイドライン委員会、およびJSAPS、JSAD、JSASの理事会で意見聴取を行い、提出された意見を反映させ最終版とした。本最終版は全理事会から承認を得た。

本診療指針作成を通して、課題も明らかとなった。「しみ、しわ、たるみ、ほうれい線」など、美容医療で用いられる用語が医学用語として統一されていなかった。次に、美容医療に関する医学論文の量と質が、施術により大きく異なっていた。

そのため、各施術の有効性や安全性に関して、一般的な診療ガイドラインと同じ手法でエビデンスレベルや推奨度を決定することができなかった。特に有害事象に関してエビデンスレベルの高い論文はほとんどなかった。例えば、推奨度を文献ベースだけで決定しようとする、過去に問題を起こしてきた非吸収性充填剤注入による豊胸術が推奨されることにもなりかねない。このことから、本診療指針では、各学会を代表する委員の意見を尊重し、推奨度および推奨文は、美容医療施術による利益のアウトカムと不利益のアウトカムのバランスを考慮して診療指針作成委員総意の下に決定することにした。

委員の間で意見の対立が予想されるクリニカルクエスションも複数あった。しかし、班会議の中で十分な議論ができ、委員の総意として指針をまとめることができた。さらに、関連学会理事会からの総意を得ることができた。

今回の診療指針は美容医療の一部に過ぎず、本研究事業の目的である安全な美容医療を提供するための診療指針作成を完遂させるには、本事業は今後も継続検討されるべきであると考えられる。

診療指針については、美容医療を提供する医師への周知と活用状況の確認が今後の課題となる。今回、リスクの高い施術に対しては、「行わないことを強く推奨する」等の表現で注意喚起することにしたが、有害性の明らかな施術に対しては禁止や制限するなどのより強いメッセージを示すことも検討したい。

本研究事業は、わが国の美容医療にとって極めて意義深いものとなった。今後も、関連学会が連携し、行政とも協働して合併症実態調査と診療指針作成事業を継続することが、わが国の美容医療を健全な方向に導くために重要と考える。

綱 領

1. 私たちは美容外科の実践を通じ文化的な生活を達成するための健康擁護に努めます。
2. 私たちは美的情緒を重んずる科学者として美容外科の進歩に努めます。
3. 私たちは過度の宣伝をいましめ社会倫理を重んじます。

日本美容外科学会
昭和 57 年 9 月 18 日制定

にほんびようげかがっかいかいほう 2020 Vol. 42 特別号
日本美容外科学会会報
びよういりょうしんりょうししん
美容医療診療指針

2020 年 11 月 25 日 第 1 版第 1 刷発行(検印省略)

編 者 いっばんしゃだんほうじん 一般社団法人 日本美容外科学会(JSAPS)

発行者 末 定 広 光

発行所 株式会社 全日本病院出版会

東京都文京区本郷3丁目16番4号7階

郵便番号 113-0033 電話 (03) 5689-5989

FAX (03) 5689-8030

郵便振替口座 00160-9-58753

印刷・製本 三報社印刷株式会社

©日本美容外科学会(JSAPS), 2020.

・ **JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化することは複製に当たり、著作権法上の例外を除き違法です。代行業者等の第三者に依頼して同行為をすることも認められておりません。

ISBN 978-4-86519-278-0 C3047