

**特集2：きず・きずあと（創傷）治療：最近の進歩****アンチエイジング美容医療**

吉村 浩太郎

東京大学医学部形成外科

(平成21年10月30日受付)

(平成21年11月12日受理)

従来はフェイスリフトなどの外科的治療しかなかったアンチエイジング美容治療は、90年代に入り、コラーゲンをはじめとする注入剤 filler の開発、美容を目的としたレーザー・光治療技術の発達、ケミカルピーリングの再評価、そしてボトックスの美容目的使用等により大きな進展を遂げた。ホルモン療法など内科的なアンチエイジング治療や抗アンドロゲン薬を用いた脱毛（薄毛）治療も始まり、近年では細胞療法などの再生医学的アプローチの研究も精力的に行われている。米国では外科的美容治療がほぼ横ばいの成長であるのに対し、非手術美容治療はすでに5倍の施行数があり、さらに増加を続けている。今後の美容医学の発展とともに、非手術療法が成長する傾向は長期的に続くことが予想される。今後アンチエイジング治療が患者からの信頼を伴ってさらに発展していくためにも、治療する医師サイドにおいて各治療法を厳しく評価をしていくことが必要であろう。

**1. 拡大するアンチエイジング美容医療**

美容医療には大きく分けて、変身願望（遺伝的に異なる容貌を求める）を満たすための美容医療（変える美容）と昔の自分の容貌に戻すための美容医療（戻す美容）の2つがある。後者はアンチエイジング美容医療とも呼ばれ、加齢に伴う臓器の機能低下を予防・治療する他のアンチエイジング分野と異なり、見た目のアンチエイジングである。

従来はフェイスリフトなどの外科的治療しかなかったアンチエイジング美容医療は、90年代に入り、コラーゲンやヒアルロン酸をはじめとする注入剤 filler の開発、しみやしわ治療を目的としたレーザー・光治療技術の発達、ケミカルピーリングの再評価、そしてボトックスの美容目的使用などにより、非手術医療が大きな進展を遂げた。肥満や脱毛症（はげ）に対する内科的なアンチエイジング美容治療も始まり、近年では細胞療法などの再生医学的アプローチの研究も精力的に行われて、アンチエイジング美容医療も拡大を続けている。アンチエイジ

ング美容医療に対する患者のニーズはわが国でも増加の一途をたどっており、特に非手術治療の件数が急速に伸びている。

**2. 東洋人のアンチエイジング美容医療**

美容医療においては人種差の影響を十分に考慮する必要がある。東洋人は皮膚のメラニン色が濃く量も多いため、白人に比べて、表皮の基底細胞や真皮が紫外線の影響からより守られている。そのため東洋人では白人に比べて、皮膚癌の発生率が低く、光老化による真皮の菲薄化や血管拡張も少ない。一方、東洋人では皮膚の炎症が紅斑や色素沈着として残りやすく、切った傷痕が目立ちやすくケロイドや肥厚性瘢痕になりやすいという特徴がある。したがって、東洋人の老化皮膚ではシミが多く、白人より小ジワが目立たない傾向がある。一方、皮膚のピーリングやレーザーなど炎症を伴う治療をする場合には色素沈着が残りやすく、シワやタルミの手術をする場合には傷痕が目立ちやすいため、こうした侵襲を伴う治療を行う場合には、人種差を考慮して治療する必要がある。

**3. シミ、イボの治療**

加齢に伴い増えるシミには日光性色素斑（老人性色素斑）、肝斑や脂漏性角化症（老人性疣贅：老人性のイボ）など多くの種類がある。その治療対象に応じて、レーザーやレチノイド外用剤、ヒドロキノン外用剤、ビタミンC外用剤などを駆使して治療を行う（表1, 2）。レチノイドは紫外線による皮膚の老化（光老化）に伴う諸症状を予防・改善するとともに表皮内のメラニンの排出を促すことが知られており、メラニン合成酵素（チロシナーゼなど）阻害剤であるヒドロキノンを併用することによりメラニン色素沈着を短期間で効率的に改善することができる。アスコルビン酸やコエンザイム Q10をはじめとする抗酸化剤の外用については酸化ストレスや炎症に対する予防効果、紫外線による皮脂の酸化抑制などが知

られている。日光性色素斑は、ルビー、アレキサンドライトなどのQスイッチ（超短パルス連続照射）レーザーで、脂漏性角化症や加齢に伴う皮膚の小腫瘍は炭酸ガスレーザーで治療することが多い（表1）。肝斑や炎症後の色素沈着にはレチノイドやハイドロキノン等の外用剤が多く使用される。一方、光老化による血管拡張や老人性血管腫など加齢に伴う皮膚の血管病変の治療には色素（Dye）レーザーが使用される（表1）。

#### 《補足》レチノイドを使ったシミ治療

加齢に伴うシミには、老人性色素斑（日光性色素斑）、肝斑などがある。老人性色素斑はとくに発症からの経過が長い場合は角質が肥厚している場合があり、その場合はQスイッチレーザーの使用が望ましいが、それ以外ではレチノイド（トレチノイン）およびハイドロキノンをを使った外用漂白療法で治療をすることが可能である<sup>1,2)</sup>。トレチノインは表皮のターンオーバーを加速し表皮内メラニンの排出を促す効果がある。一方、ハイドロキノンチロジナーゼ酵素阻害剤でメラニンの産生を抑える。両者をうまく併用することにより、表皮内の色素沈着を短期間で効率的に改善することができる。副作用として、トレチノイン使用中の皮膚炎がみられ、現在トレチノインのナノ製剤を用いた治療法の改良などが試みられている。

表1. 抗加齢美容目的に使用される主なレーザー・光治療機

光治療機の種類	主な波長 (nm)	標的	主な治療対象	備考
Dye(色素)レーザー	585	ヘモグロビン	血管拡張	小皺にも適応。
Rubyレーザー	694	メラニン	シミ	
Alexandriteレーザー	755	メラニン	シミ, 脱毛	パルス幅が長いものは脱毛用。
Diodeレーザー	810	メラニン	シミ, 脱毛	パルス幅が長いものは脱毛用。
Nd:YAGレーザー	532/1064	ヘモグロビン/メラニン	血管拡張/シミ, 脱毛	波長により標的が異なる。
Erbium:YAGレーザー	2940	水	シワ, イボ	脱毛用もある。
CO2(炭酸ガス)レーザー	10600	水	シワ, イボ	

表2. 抗加齢美容治療に使用される主な薬剤

薬剤の名称	剤形	作用	主な治療対象	備考
紫外線吸収剤, 散乱剤	外用 クリーム	紫外線遮断	老化皮膚	光老化の進行を予防する。
セラミド	外用 クリーム	保湿	老化乾燥皮膚	角層内の天然保湿成分の1つ。
アスコルビン酸	外用 ローション	抗酸化作用	小ジワ	リン酸エステル剤が使用されることが多い。
レチノイン酸(トレチノイン)	外用 クリーム(ジェル)	表皮剥離, メラニン排出, 真皮増生	シミ, シワ	未承認であるため, 自家調合か輸入が必要である。
ハイドロキノン	外用 クリーム	メラニン産生抑制	シミ	美白剤として使われる。
αヒドロキシ酸	外用液	表皮剥離	小ジワ	ケミカルピーリング剤
トリクロル酢酸	外用液	表皮剥離	小ジワ	ケミカルピーリング剤
サリチル酸	外用液	表皮剥離	小ジワ	ケミカルピーリング剤
コラーゲン	局所 注射剤	物理的 充填剤	大ジワ	半年から1年で吸収される。
ヒアルロン酸	局所 注射剤	物理的 充填剤	大ジワ, タルミ	半年から1年で吸収される。外用保湿剤の成分としても使用される。
ボツリヌス菌毒素	局所 注射剤	骨格筋麻痺, 交感神経遮断	動きジワ(表情ジワ)	2~8ヶ月で麻痺が回復する。
フィナステリド	内服剤	5αリダクターゼ阻害	男性型 脱毛症(禿髪)	抗アンドロゲン作用

#### 4. シワの治療

シワの治療法は従来はフェイスリフトを中心とする外科的な治療が一般的であったが、近年数多くの小侵襲の治療手技が発達した。皮膚内、組織内に注射して物理的に充填することを目的とした注入充填剤のことをファイラー filler と呼ばれ、その簡便さから90年代後半より急速に普及するに至った。牛由来（国内承認）もしくはヒト由来（未承認）コラーゲン充填剤は細かいシワなどに、ヒアルロン酸充填剤は深いシワを中心に、陥凹部位の充填を目的として使用される。ともに時間とともに吸収されるため、半年から1年で効果は消失するが、安全性が高い特徴がある。合成樹脂などの非吸収性人工物を配合した製品（永続的効果を謳っている）も存在するが、異物反応による後遺症例も多く見られ、長期的安全性に問題がある。表情を作ったときにできる動きジワには、神

経毒であるボツリヌス菌毒素注射剤が使用され、標的とする表情筋（眼輪筋、皺眉筋、鼻根筋など）を選択的に数ヶ月間麻痺させることが可能である（表2）。ちりめんジワや皮膚の張りを回復する目的では、皮膚の保湿外用剤、レチノイド外用剤、ケミカルピーリング、あるいはレーザーやIPL（広帯域パルス光）照射機などの non-ablative 光治療機などが使用されている（表1）。最近では高周波治療器（Radiofrequency: RF）や赤外線照射治療機などの併用も試みられている。皮膚表面を機械的、化学的などの手技で削って皮膚のリモデリングを誘導する手技は skin resurfacing と総称され、皮膚の再生と肥厚を期待する。

## 5. タルミの治療

皮膚のタルミは、加齢に伴う皮膚の菲薄化、皮下軟部組織の委縮、それに伴う皮膚の弛緩により引き起こされる。タルミの治療は、皮膚の表面積を小さくする、もしくは皮下組織の体積を増やすことにより行われる。皮膚表面積を小さくする目的で、skin resurfacing（熱などの障害により真皮を収縮させる）もしくは余剰皮膚を切除する手術が行われる。外科的切除は、余剰皮膚が目立つ上眼瞼、下眼瞼、頬・下顎部、頸部、下垂乳房や下垂前腹部などで行われる。近年はフェイスリフトなどの外科的治療法も侵襲を小さくして回復期間を短くする努力がなされている。皮下軟部組織の体積を増やすことにより皮膚の張りを持たせる手法には、ヒアルロン酸などの充填剤の注入や自家脂肪組織の注入移植術が行われている。

## 6. 禿髪（男性型脱毛症）の治療

Finasteride（プロペシア®）などの抗アンドロゲン療法、ミノキシジルなどの血行改善薬が一定の有効性が確認されている。Finasteride はわが国においても2005年末に生活改善薬の1つとして承認され（健康保険対象外）、4～5ヵ月の内服治療により50数%の患者において有効性が認められている<sup>3)</sup>。禿髪の外科的治療としては自家植毛手術がある。後頭部から1,000本単位の毛髪を採取し、目的の部位に単一毛包、もしくは数本の毛包群を田植えのように手作業で移植する。後頭部の犠牲を必要とするが60-90%程度の移植毛包が生着する。

## 7. アンチエイジング美容治療としての再生医療の取り組み

皮膚のアンチエイジングを目的とした美容を目的とした再生医学的アプローチのターゲットは、大きく分けて、①皮膚、②脂肪（軟部組織）、③毛髪、である。再生医療の領域では、不死化リスクの少ない成人幹細胞を使う

とは言い、培養に伴う諸問題を解決するために治療法の確立にはまだ一定の期間を必要とすると考えられており、とくに美容領域においては培養しない新鮮細胞や基質の利用から少しずつ普及していくと思われる。

### 1) シワ改善を目的とした再生医療

1990年代に入り、シワの治療目的で filler（注入剤）と呼ばれる充填剤が開発された。手術と異なり侵襲が小さいためダウンタイムが無く、非常に重宝されており、わが国でも牛コラーゲンの製品が承認されている。近年、他家新生児培養線維芽細胞から産生されたヒトコラーゲンを抽出して注射剤とした製品がFDAで承認され、ウシ製品に比べてアレルギーが少なく事前のアレルギーテストが不要とされている点が優れている。いずれも時間とともに半年から1年で吸収され消失する。

一方、同様の目的の治療法として、細胞外基質ではなく、細胞を使った製品の開発も進められている。耳の後ろなどから採取した皮膚サンプルから培養自己小片から線維芽細胞を採取し培養して充填した注射剤の臨床研究が米国、欧州、日本などで行われている。体積は小さいため反復注射が必要とされているが移植後の効果が持続することが期待されている<sup>4,5)</sup>。

### 2) 軟部組織増大を目的とした再生医療

先天奇形や後天性変形による陥凹変形を修正する目的で、また美容目的で組織増大を行う場合には、有茎皮弁移植、血管柄付き組織移植や自己脂肪注入、人工物注入などが行われる。美的には傷を残さない注入治療が優れているが、人工物は異物反応、自己脂肪注入は組織壊死が起きやすいという問題点を抱えていた。一方、瘦身目的で行われる脂肪吸引で採取される吸引脂肪には、血管や脂肪などへの分化が期待できる脂肪由来（前駆）細胞群（adipose-derived cells; ADC）が含まれていることがわかり、骨髄に変わる幹細胞源として注目されている<sup>6)</sup>。ADCは主にCD34陽性の間質細胞（adipose-derived stromal cells; ASC）で、血管内皮（前駆）細胞、血管周細胞なども含まれている。ADCは大量採取が可能であるため培養せずに新鮮な状態での臨床応用も可能である。ADCを別に採取し混合して移植することにより、自己脂肪注入の効果を高める治療法が試みられている（Cell-assisted lipotransfer; CAL）<sup>7)</sup>。移植される吸引脂肪はADCの含有数が正常脂肪に比べて少ないこと、またADCは低酸素条件下でVEGFをはじめとする血管新生促進物質を分泌することがわかっている。

### 3) 毛髪再生を目的とした再生医療

表皮幹細胞は表皮、毛包、脂腺など皮膚付属器などに分化することができ、毛包は表皮幹細胞が毛乳頭細胞からのシグナルを受けて形成されることがわかっている<sup>8)</sup>。男性型脱毛症（禿髪）の毛髪再生治療に向けて、動物実験においてはいくつかの実験モデルにおいて細胞移植により安定的な発毛がすでに見られている。しかし、侵襲

性の小さい移植技術の開発, 再生毛の太さや方向の制御, など, 解決しなければならない課題もまだいくつか残されている。正常な機能を維持している自己培養毛乳頭細胞単独で, もしくは自己培養毛乳頭細胞と自己培養表皮幹細胞とを混合して, 禿頭皮膚に移植する形での臨床研究も始まっている。現在臨床で行われている自家植毛と異なり, 極少量の毛包から多数の毛髪を再生することを目的としている。

## 8. おわりに

老化は常に進行中であり, 美容治療により改善されても, 外貌の加齢変化はやはり継続して進行する。すなわち, あらゆるアンチエイジング治療は本来継続的な治療にならざるをえない。生命や機能の維持に直接関わらない美容医療はこれまで軽視されがちであったが, 近年, 美容医療に対する患者ニーズの増大に伴い美容医学の必要性も認知されるようになってきた。研究分野としてはまだ未熟であるが, 将来的には治療技術の大きな進展が予想される領域である。一方で美容医療は生活改善を目指すビジネスの1つとして捉えられやすい。信頼獲得のためにも誇大広告を慎み, 患者に中立で公正な情報を提供し, 患者の自己選択・自己決定を徹底して, 医療の質とモラルの低下を防ぐための努力を続けることが求められている。

## 文 献

- 1) Yoshimura, K., Harii, K., Aoyama, T., *et al.*: Experience of a Strong Bleaching Treatment for Skin Hyperpigmentation in Orientals. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 105 : 1097-1110, 2000
- 2) Kurita, M., Kato, H., Yoshimura, K.: A therapeutic strategy based on histological assessment of hyperpigmented skin lesions in Asians. *J. Plast. Reconstr. Aesthe. Surg.*, 62 : 955-963, 2009
- 3) Kawashima, M., Hayashi, N., Igarashi, A., *et al.*: Finasteride in the treatment of Japanese men with male pattern hair loss. *Eur. J. Dermatol.*, 14 : 247-54, 2004
- 4) Fagien, S.: Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast. Reconstr. Surg.*, 105 : 362-373, 2000
- 5) Homicz, M. R., Watson, D.: Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast. Surg.*, 20 : 21-29, 2004
- 6) Zuk, P. A., Zhu, M., Mizuno, H., *et al.*: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.*, 7 : 211-228, 2001
- 7) Yoshimura, K., Suga, H., Eto, H.: Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen. Med.*, 4 : 265-73, 2009

## *Anti-aging cosmetic medicine*

*Kotaro Yoshimura*

*Department of Plastic Surgery, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan*

### SUMMARY

Although surgical procedures such as facelift surgery had been a main stream for cosmetic facial rejuvenation, non-surgical treatments such as laser, chemical peeling, fillers, and botulinum toxin were developed in 1990's. As less invasive treatments have been more accepted and increased in number, hormonal therapies and regenerative medicine were also applied for cosmetic purposes. The tendency of patients' preference in non-surgical treatments is expected to be preserved for a long period in the future.

Key words : antiaging, phtoaging, laser, botulinum toxin, filler