

美容・アンチエイジング医療の将来展望とボツリヌストキシン治療

東京大学形成外科 吉村浩太郎

1. はじめに一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近づけるための美容医療（戻す美容）の2つがある。後者は、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医療と異なり、見ためのアンチエイジング（アンチエイジング美容医療）である。我が国の高齢化の進行に伴い、アンチエイジング目的の医療は、検診、予防医療、介護医療をはじめ、広い範囲で大きな成長が予想される。

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充填剤（filler フィラー）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、そしてボツリヌストキシン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、脱毛症（はげ）や男性更年期など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。

米国では美容目的のボツリヌストキシン治療の施行数は近年急激に伸びており、2008年には500万件を超えて(米国形成外科学会統計¹⁾より)、最も施術数の多い美容治療である。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おり、その代表がボツリヌストキシンとヒアルロン酸をはじめとするフィラーである。ヒアルロン酸はまだ国内未承認であるが、ボツリヌストキシンは2009年ボトックスビスタ®（グラクソ・スミスクライン社）が美容目的に承認された。

2. 東洋人のアンチエイジング美容医療の特徴

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の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、切った傷痕は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、白人より小ジワは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。

ホルモンの治療に関しても人種差の影響は大きい。東洋人の男性ホルモンは西洋人に比べて有意に低い。また、西洋人では副作用のないホルモン製剤が東洋人では副作用が大きい場合も多く、ここでも東洋人に適した治療法が重要である。ボツリヌストキシンについ

ては、現在までのところ、西洋人と東洋人の間に有意な効能や副作用の相違は認められていない。治療目的では、咬筋肥大治療など東洋人に多い治療対象も見られる。

3. アンチエイジング美容医療の実際

アンチエイジング美容医療の対象は9割が女性で、シミやイボ、続いてしわやたるみに関する要望が多い。愁訴は、さらに脱毛症（はげ）、ボディのたるみ、肥満、男性更年期など多岐にわたる。

①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、ハイドロキノン外用剤、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）阻害剤であるハイ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²⁾。アスコルビン酸やコエンザイムQ10をはじめとする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³⁾。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。

②皺の治療

皺の治療法は従来、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、近年数多くの低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ィラー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皺などに、ヒアルロン酸充填剤は深い皺を中心に、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表情皺には、神経毒であるボツリヌストキシン注射剤が使用され、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。ちりめん皺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。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(mechanical peeling)、化学的(chemical peeling)、レーザー(laser peeling)などの手技で表面から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、皮膚の再生を通して、角質や表皮の正常化と真皮の肥厚を期待する。

③タルミの治療

皮膚のタルミは、加齢に伴う皮膚の菲薄化、皮下軟部組織の萎縮、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 tightening**（熱などの傷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フィラー注入や自家脂肪組織の注入移植術が行われている。

④禿髪（男性型脱毛症）の治療

Finasteride（プロペシア®、万有製薬）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 ヶ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⁴⁾。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。将来の毛髪再生細胞治療に向けた研究も行われている（後述）。頭髪ではないが、睫毛に対する増毛外用剤（プロスタグランジン α 2 製剤）は、未承認ではあるが高い有効性を示している。

⑤ホルモン治療など

女性の更年期症状に対するホルモン補充療法は保険適応になっているが、加齢に伴う男性ホルモン低下による男性更年期についての認知されるようになってきた。男性更年期では、うつ症状、無気力感、筋力低下、性機能低下などが見られる。男性ホルモンや前駆体の補充によって症状を軽減する治療も行われている。ほかにも、キレート、サプリメント補充（DHEA や EPA ほか）、ビタミン大量投与、抗酸化剤投与なども抗加齢目的に施行されているがまだエビデンスが少ない。

4. アンチエイジング美容医療の将来展望

これからのアンチエイジング美容医療は、患者層の裾野が広がる、患者数が増える、低侵襲治療が増える、非手術治療が増える、反復治療でダウンタイムの短い治療が増える、かかりつけ医による治療が一般化する、体型や肉体的活力など美容医療の対象が広がる、再生誘導医療が広がりを見せる、などが予想される。

①低侵襲医療の発展

他の医療分野と同じく、美容医療も低侵襲の医療が選好されていく傾向がみられ、特に我が国では顕著である。実際、治療技術の進歩に伴い、手術件数が減少し、注射の施術数が増えている。皮膚への **ablative** な治療が減り、**non-ablative** な光治療器や電磁波治療器が多く取り入れられてきている。減脂肪効果を目的とした内服薬、注射剤、**non-ablative** な医療機器も数多く開発されてきている。

老化自体は進行性の変化であり、それぞれの治療に、永久、長期間の効能を求めること

自体に無理がある。すなわち、治療間隔の差こそあれ、反復治療は避けられず、そのためむしろ各治療単体の安全性、生活上の負担が重要視される傾向が強くみられる。

肥満や脱毛症は大きな市場を形成しており、製薬企業の研究開発も盛んである。特に肥満はメタボリック症候群、インスリン抵抗性など、高齢社会の医療経済的にも重要視されており、今後、抗肥満薬や治療装具など、新しい技術やさまざまな新概念に基づく治療が出てくることが予想される。

②再生（誘導）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え、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) 皺の改善を目的とした再生医療

フィラーのように細胞外基質の注入剤ではなく、本人の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^{5,6)}。

一方で細胞ではなく、増殖因子などによる再生誘導を目的とした治療も行われている。多（濃縮）血小板血漿（PRP）や白血球含有 PRP（W-PRP）を自己末梢血から調整して皮下に注射したり、bFGF（フィブラストスプレー®、科研製薬）溶液を皮内に注射したり、PRP と bFGF の併用も行われている。また、プラセンタエキス（ラエンネック®、日本生物製剤、ほか）を同様に皮下などに局所注入する治療が行われている。これらはすべて、治癒・再生過程を誘導することによる組織変化を期待するものである。まだ調整プロトコール、治療プロトコールが標準化されておらず、基礎研究が乏しいとともに、臨床における有効性の評価が乏しいのが現状であるが、今後活発な研究が行われることが期待できる。

さらに自家脂肪幹細胞などを培養した培地を同様に皮内や皮下に注射する試みも行われている。低酸素下などで培養することにより HGF や VEGF などの増殖因子を分泌させて局所投与する試みであるが、現状では培地内の培養細胞由来の増殖因子の量はごく微量である。

2) 軟部組織増大を目的とした再生医療

顔面やバスト、体型の若返りを目的として組織増大を行う場合には、美容的には傷を残さない注入治療が優れており、ヒアルロン酸などのフィラーや自家脂肪組織の注入治療が行われる。近年、脂肪吸引で採取される吸引脂肪からは酵素処理を通して採取される血管間質細胞群（stromal vascular fraction: SVF）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 stem/stromal cells: ASC）が含まれていることがわかり、骨髄に変わる再生医療の幹細胞源として注目されている⁷⁾。ASC は寿命が約 10 年とされる脂肪細胞を置換する前駆細胞として脂肪組織の恒常性維持を司っている。ASC 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。ASC 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成果を上げている（Cell-assisted lipotransfer; CAL）⁸⁾。吸引脂肪組織は本来 ASC の含

有数が正常脂肪組織に比べて少ないため、ASC を補填することにより移植後の脂肪組織に見られる萎縮を最小限に抑えることが想定されている。

3) 毛髪再生を目的とした再生医療

毛包幹細胞や表皮幹細胞などの上皮幹細胞は表皮、毛包、脂腺など皮膚付属器などに分化することができ、毛包は上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。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すでに安定的な発毛が見られている。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。

5. ボツリヌストキシン治療の将来展望

ボツリヌストキシンは現在美容目的では皺眉筋、鼻根筋についてのみ適応が認められているが、眼輪筋をはじめ多くの目的で適応外使用されているのが現状である。表情筋麻痺により、前額、眼瞼周囲、上口唇、梅干皺、ガミースマイルなどの治療に利用されており、また継続的麻痺による廃用性萎縮を目的に咬筋や腓腹筋に投与されている。今後の骨格筋投与では、筋緊張性頭痛や肩こり、広く加齢やストレスに基づく関節・骨格筋症状への適応に広がる可能性がある。

一方、ボツリヌストキシンの皮内投与についてはすでに数多くの臨床報告が見られるが⁹⁻¹¹⁾、多汗症を除き¹²⁾まだ有効性も不明確であり、皮内の作用メカニズムについても不明のことが多い。骨格筋弛緩により、癬痕形成、ニキビ痕の凹凸や毛穴に対しての間接的な有効性は示唆されてはいるが、皮内における血管平滑筋、立毛筋、皮脂腺へのボツリヌストキシンの効果はまだ明らかにされていない。すなわち、皮脂分泌抑制、血管収縮、毛穴の改善などこれまでに臨床的に報告されている内容についての臨床的有効性評価、理論的な裏付けはまだ不十分な状態であり、今後の解明が期待されている。

6. 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。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成熟であるが、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、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。

参考文献

- 1) 2008 年度米国形成外科学会統計、
<http://www.plasticsurgery.org/Media/stats/2008-US-cosmetic-reconstructive-plastic-surgery-minimally-invasive-statistics.pdf>
- 2) Yoshimura K, Harii K, Aoyama T, et al.: Experience of a Strong Bleaching Treatment for Skin Hyperpigmentation in Orientals. *Plast Reconstr Surg* 105; 1097-1110, 2000.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Homicz MR, Watson D.: Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast Surg* 20; 21-29, 2004.
- 7) Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al.: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 7; 211-228, 2001.
- 8) 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.
- 9) Shah AR: Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size. *J Drugs Dermatol* 7; 847-850, 2008.
- 10) Chang SP, Tsai HH, Chen WY, et al.: The wrinkles soothing effect on the middle and lower face by intradermal injection of botulinum toxin type A. *Int J Dermatol* 47; 1287-1294, 2008.
- 11) Petchngaovilai C: Midface lifting with botulinum toxin: intradermal technique. *J Cosmet Dermatol* 8; 312-316, 2009.
- 12) Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G, et al.: Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 15; 488-493, 2001.