

# SKIN SURGERY

The Journal of Japanese Society for Dermatologic Surgery



<http://www.jsds.jp/>



日本臨床皮膚外科学会誌

日本臨床毛髪学会

## 目 次

巻 頭 言 .....	鈴木 晴恵	129
総 説		
皮膚と再生医療 .....	赤松 浩彦	130
原 著		
増殖因子(bFGF)投与による手背の若返り治療 — 皮膚粘弾性の改善効果にから見た効果の解析 — .....	小野 一郎 他	137
症 例		
足趾より発生した amelanotic malignant melanoma の2例 .....	備前 篤 他	146
頭部脂腺腫の1例 .....	安倍 徳寿 他	150
炭酸ガスレーザーで治療した多発性有棘細胞癌の1例 .....	吉田 益喜 他	154
プロシーディング		
長期持続型皮膚充填剤「レディエッセ®」による鼻唇溝治療の経験 .....	村上 義之	158
投稿規定 .....		164
投稿前チェック .....		165
会 則 .....		166
住所変更届および退会届について .....		167
会 報 .....		169
編集後記 .....		171

## Contents

Foreword	
.....	Suzuki H 129
Review	
Skin and Regenerative Medicine .....	Akamatsu H 130
Original Articles	
Skin Rejuvenation Therapy on the Dorsum of Hands by Intradermal Administration of a Growth Factor — Evaluation of the Improvement of Skin Viscoelasticity — .....	Ono I, et al. 137
Case Reports	
Two Cases of Amelanotic Malignant Melanoma Involving the Toes.....	Bizen A, et al. 146
A Case of Sebaceoma Occurring in the Parietal Region .....	Abe N, et al. 150
A Case of Multiple Squamous Cell Carcinoma Treated with CO <sub>2</sub> Laser Treatment .....	Yoshida M, et al. 154
Proceeding	
The Use of Calcium Hydroxylapatite Dermal Filler in Japanese Patients .....	Murakami Y 158
Information for the Authors .....	164
Regulations of the Society .....	166
Announcements .....	169

## 巻頭言

常に日本の皮膚外科をリードしてきたJSDSのますますの発展を願って



JSDS 理事  
鈴木晴恵  
(鈴木形成外科)

## ここぞという勝負時に

あわせるかのようにできるニキビ、明日海に行こう、と誘われたときにあわてる無駄毛の処理、私が若い頃にはそんなときに相談に行ける医療施設はありませんでした。大学時代、一色信彦京都大学名誉教授の高知医大への出張講義に感動し、先天奇形で、熱傷で、交通事故で、ゆがんだ顔が、引きつれたきずあとが、美しく甦る、そんな魔法を私もかけられるようになりたい、と云う夢を描き、形成外科医を志しました。腕を磨いて、諸先輩方のようなメス捌きを身に着けたい、と日々研鑽すると同時に、どんな些細に見える相談もちゃんと聞き入れ、解決してあげられる医療をしたい、と常に思っていました。医師になって6年目のそんなときに会ったのがJSDSでした。皮膚科・形成外科・美容外科の若い心を持った医師たちが科の垣根を越えて外来の日常診療で行える皮膚外科治療での工夫を出し合い、理解できなかつたら質問し、理論的におかしいと思ったら、遠慮なく突っ込

む、医師としての経験の浅い自分でも、「参加している」と感じられる会の魅力に、金沢で行われた第1回目の大会からほぼ欠かさず参加して来ました。形成外科専門医を取得したばかりの駆け出しの身で、メディカルエステを考案して実践し、故小林敏男先生に絶縁針電気脱毛を教えていただき、外国からレーザー機器を個人輸入して治療を工夫し、ケミカルピーリング、ボトックス、フィラーなど、次々に取り入れて、自分の思う医療を実践して来られたのも、「慣習に囚われず患者さんにとって本当に利益のある方法を求めよう」という自分と同じような考えで独創的な医療を実践しているJSDSの先生方が居られることが支えとなり、刺激となってきたからです。入会してまだ2年しかたたないときに、松永佳代子先生に背中を押され学会理事に参加し、大学医局にも所属しない弱冠34歳の勤務医であった私が第11回大会会長の大役をこなせたのも、本当にいい経験でした。JSDSが地位や権威など関係なく、でも、いい加減な発表は許さない、斬新でレベルの高い内容が話し合われる会に育ったのも、「理事は50歳が定年」と言って潔く去っていかれた魅力あふれる諸先輩の先生方のおかげです。私もそのタイムリミットがすぐそこまで迫ってきました。諸先輩方に比べ、私はJSDSにどんな貢献ができたか考えると申し訳なくなるばかりです。JSDSが発足して21年の間に時代は大きく移り変わりました。「美容外科に入りするのなら医局を辞めてもらう」「毛抜きが医者のごすることか」と上司に怒られていた時代から、脱毛はもちろん、にきびやしみやしわから毛穴の開きの悩みまで、堂々と医療機関に相談に来られ、いろいろな解決方法を提案してさしあげられる、そのような時代になりました。私が若い頃理想に思っていたことがいつの間にか実現されているのです。このような時代の到来にJSDSが果たした役割は大きいと思います。これからは、さらに新しい、時代に即した考えを持った現在の若い先生方が、JSDSを通じてそれを実践して行ってくれるのでしょうか。いつまでも若いつもりでいたのですが、そろそろ新しい世代を見守っていきつつ、次世代の先生方から学ぶ立場の年代に入ったのかな、とちょっと切ない気持ちになる今日この頃です。

## 皮膚と再生医療

赤松浩彦

**要旨：**再生医療は、幹細胞もしくは幹細胞から治療用の細胞に分化誘導させた細胞を、再生させたい組織に直接移植し、その組織の機能を根本的に修復、再生させる治療法であり、今まで以上に患者のQuality of Life(QOL)の向上が期待できる新しい医療であると考えられている。現在、幹細胞は胚性幹細胞(Embryonic stem cell, ES細胞)、体性幹細胞(Somatic stem cell)、人工多能性幹細胞(Induced pluripotent stem cell, iPS細胞)などいくつかに分類され、各々の幹細胞について再生医療への応用研究が進められている。皮膚に関しては表皮、真皮、皮下脂肪に体性幹細胞が存在することが判明しており、今後さらなる研究の進歩により、この新しい治療法である再生医療が確立されれば、今までに対応できなかった皮膚の疾病や美容目的の治療に対しても効果が期待でき、人々のQOLの向上に対する貢献度は極めて高いと考えられる。

赤松浩彦：Skin Surgery:18 (3) ; 130-136, 2009

キーワード：表皮, 真皮, 皮下組織, 幹細胞

### 1. はじめに

現在までの研究から、組織の再生のメカニズムと、これに大きく関与している細胞が解明されつつあり、その中で最も重要な因子として「幹細胞」が注目されている。この幹細胞には、他の成熟した細胞にはない能力として、自己複製能と、別の細胞に変化する能力、すなわち多分化能があり、これらの能力によりその時々環境に応じて幹細胞自身が必要な組織の細胞に分化することで、根本的な組織の再生を可能としている。

再生医療は、幹細胞もしくは幹細胞から治療用の細胞に分化誘導させた細胞を、再生させたい組織に直接移植し、その組織の機能を根本的に修復、再生させる治療法であり、今まで以上に患者のQuality of Life(QOL)の向上が期待できる新しい医療であると考えられている。現在、幹細胞は胚性幹細胞(Embryonic stem cell, ES細胞)、体性幹細胞(Somatic stem cell)、人工多能性幹細胞(Induced pluripotent stem cell, iPS細胞)などいくつかに分類され、各々の幹細胞について再生医療への応用研究が進められている。本稿では、特に成体に本来備わっている「体性幹細胞」にターゲットを絞り、現在までに行われている皮膚の幹細胞研究について概説するとともに、幹細胞を標的とした皮膚の老化の可能性についても述べたい。

### 2. 皮膚の幹細胞研究について

#### 2-1. 表皮の幹細胞

表皮の幹細胞研究は、1970年代頃より始められている。マウスの表皮を用いた細胞増殖の実験から、基底層において細胞周期が静止期、もしくは極めて遅い細胞周期にある細胞(slow-cycling cell)が散見されて以来、現在ではこの細胞が表皮の幹細胞であると考えられている<sup>1)</sup>。基底層に存在するこのslow-cycling cellは、大きさが小型でかつ未分化な状態であり、この細胞が増殖分化することにより基底層が構成され、さらに分化が進むと上方の層へ移行するにつれて細胞が大きく扁平化し、最終的に鱗屑となって剥がれ落ちる。この工程を繰り返すことで表皮のターンオーバーが行われていると考えられている<sup>2)</sup>。

基底層に存在する幹細胞に関しては、Wattらは表皮の基底層の一部に $\beta 1$ インテグリンを強く発現する細胞があり、これが幹細胞であることを示唆している<sup>3)</sup>。その他にも、P75 Neurotrophin receptor(p75NTR)<sup>4)</sup>やインテグリン $\alpha 6$ <sup>5)</sup>なども基底層に存在する表皮幹細胞マーカーとして有用であるとの報告がある。またこれとは別に毛包の幹細胞として、立毛筋附着部のバルジ領域にCD34などを発現する幹細胞の存在が報告されている。これらの幹細胞の役割としては、基底層の幹細胞は表皮における日常のターンオーバーに大きく関与するのに対し、バルジ領域の幹細胞は、創傷時など皮膚の再生の緊急時により効果的に皮膚を再生すべく働いているのではないかと推測されている<sup>6-8)</sup>。またいず

Hirohiko AKAMATSU, M.D.

藤田保健衛生大学医学部応用細胞再生医学講座教授

〒470-1192 愛知県豊明市春掛町田楽ヶ窪1-98

受理 2009年9月14日

れの幹細胞も、特殊な微小環境下(ニッチ)で生存していることも報告されており、表皮の再生におけるこれら幹細胞とニッチの関係も重要であると考えられる<sup>9)</sup>。

## 2-2. 真皮の幹細胞

近年の研究から真皮にも幹細胞が存在し、真皮の再生に大きく関与している可能性が示唆されている。例えば、Chen F.G.らによると、ヒトの真皮には6.4%の割合で幹細胞が存在することが報告されている<sup>10)</sup>。またMiller F.D.らは、マウスおよびヒトの真皮からEGF, FGF2, B27などの因子を添加した培養液を用いることで、SKPs細胞(Skin-derived precursors cell)と呼ばれる、多分化能を示す幹細胞の培養に成功している<sup>11, 12)</sup>。その他にも骨髄や血液から遊走してくる未分化な細胞として、Fibrocyteの存在が確認されている<sup>13, 14)</sup>。Fibrocyteは主に線維芽細胞の前駆細胞として考えられており、真皮の損傷時に血液により遊走され、真皮に浸潤し、組織の修復に関与していると考えられているが、Fibrocyteと幹細胞の関係については現在のところ不明である。

これまでの報告をまとめると、真皮における幹細胞はnestin, fibronectin, Vimentinなどの特異的なマーカータンパク質を発現していることが示唆されており、また脂肪、骨、平滑筋、肝臓や神経などの細胞への多分化能も確認されている<sup>10~15)</sup>(Table. 1)。

## 2-3. 皮下脂肪の幹細胞

皮下脂肪における幹細胞の存在は2001年にZukらによって報告され、Adipose-derived stromal cells(ASC)と呼ばれており、現在も多くでこのASCについて研究が進められている<sup>16, 17)</sup>。この細胞のいちばんの利点

としては、通常の脂肪吸引手術により摘出され、その後廃棄される脂肪組織より幹細胞を得ることができることであり、このため今まで幹細胞の供給源として研究が進められてきた骨髄に代わる新たな幹細胞の供給源としてより、汎用性が高いものになると考えられ、研究の進展が期待されている。

ASCの多分化能に関しては、すでに脂肪、骨、軟骨、平滑筋や神経などさまざまな細胞へ、さらに骨格筋、心筋、血管、肝臓などの細胞にも分化誘導されることが報告されている<sup>18~25)</sup>。これらの結果は、中胚葉に由来する皮下脂肪に存在する幹細胞が、内胚葉に由来する肝細胞や外胚葉系に由来する神経細胞に分化することを示唆しており、皮下脂肪に存在する幹細胞は、胚葉を超えた多分化能を有している可能性がある。すなわち、皮下脂肪に存在する幹細胞の潜在的な能力は極めて高いものと予想され、多くの組織を再生する能力を備えた細胞であると考えられる。

本邦においても、皮下脂肪に存在する幹細胞を用いて、軟部組織の委縮や加齢に伴うシワの改善などを目的とした再生医療が行われている。吉村ら<sup>26)</sup>は、脂肪吸引手術により得られた幹細胞を用いた軟部組織を再生させる治療法としてCell assisted lipotranfer(CAL)を開発し、神奈川バイオ医療産業特区で乳房再建などを目的として臨床応用を行っている。その他にも創傷治療、血管新生促進、難治性潰瘍治療、骨欠損修復促進、心筋梗塞などに対する脂肪組織の存在する幹細胞を用いた細胞移植治療が報告されている<sup>27)</sup>。

ところで、最近われわれは、皮下脂肪に存在する幹細胞の中で、特に皮膚の再生に関与している幹細胞として、p75NTRを発現している細胞に注目している。この細胞は皮下組織では特に深部に認められ、脂肪、

Table 1 真皮の幹細胞研究

Stem cell in dermis tissue	Source	Differentiation Cells	Marker expression	References
Multipotent dermal cell	human (dermis)	Adipocyte, Osteoblast, Chondrocyte, Nerve cell, Hepatocyte	CD13(+), CD29(+), CD49(+), CD105(+), CD34(+), Nestin(-), Vimentin(+), Stro-1(+), CD45(-), CD106(-), CD133(-)	10)
Skin derived progenitor cells (SKPs)	mouse human (dermis)	Adipocyte, Smooth-muscle cells, Nerve cell (glia cell, shwan cell)	Nestin(+), Fibronectin(+), Vimentin(+), Slug, Snail, Twist, Pax3, Sox9	11, 12)
Dermis derived multipotent stem cell (DMC)	rat (dermis)	Adipocyte, Osteoblast, Chondrocyte, Nerve cell, Pancreas cell, Hepatocyte	CD59(+), CD90(+), CD44(+), VCAM-I(+), ICAM-I(+), CK-19(-), CD31(-), CD45(-), CD34(-), $\alpha$ -SMA(-), Desimin(-), Collagen-Type II(-),	15)
Fibrocyte	human (blood)	Fibroblast	CD34(+), CD11b(+), CD45(+), HLA-DR(+), CD71(+), CD80(+), CD86(+), Collagen-Type-I, III(+), Vimentin(+)	13, 14)

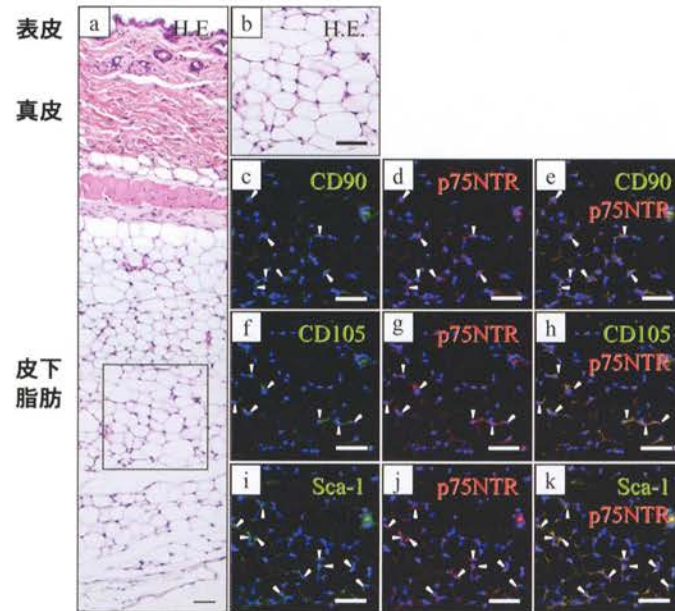
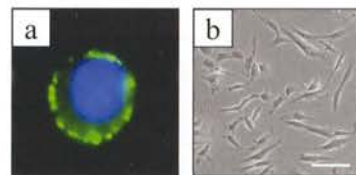


Fig. 1 皮下脂肪に存在する幹細胞の探索(文献28を改編)

皮下脂肪における幹細胞の局在を探索するため、現在までに間葉系幹細胞マーカーとして報告があるCD90、CD105、Sca-1と新規幹細胞マーカー候補としてp75NTRの免疫染色を行った。マウス皮膚組織のHE染色の画像(a)と皮下脂肪部の拡大画像(b)を示した。また、皮下脂肪部におけるCD90陽性細胞(c)、CD105陽性細胞(f)、Sca-1陽性細胞(i)の局在を示し、これら幹細胞マーカーとp75NTRの発現(d, g, j)が同じであることを確認した(e, h, k)。なお、各画像に記した矢頭は、既存の間葉系幹細胞マーカーとp75NTR陽性細胞が共発現している細胞を示している(Bar=50 $\mu$ m)。



皮下脂肪組織由来幹細胞 (p75NTR陽性細胞)

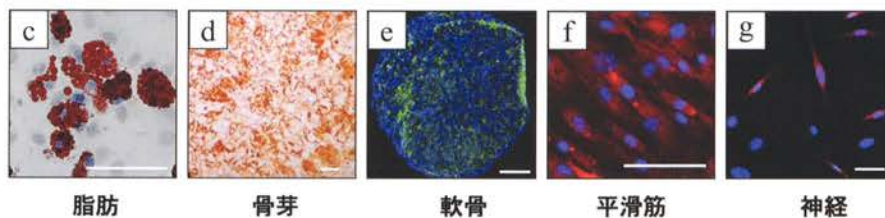


Fig. 2 皮下脂肪組織由来幹細胞(p75NTR陽性細胞)の多分化能の確認(文献28を改編)

マウス皮下脂肪組織よりフローサイトメーターを用いてp75NTR陽性細胞を分離した(a)。分離後2日間培養し、細胞の生着及び増殖能を確認した(b)。その後、p75NTR陽性細胞の多分化能の確認として、脂肪、骨芽、軟骨、平滑筋、神経細胞へ分化誘導を行った。その結果、Oil Red O染色により脂肪細胞(c)、アリザリンレッドS染色により骨芽細胞(d)、type2コラーゲンの免疫染色(緑)により軟骨細胞(e)、 $\alpha$ -SMAの免疫染色(赤)により平滑筋細胞(f)、Neurofilament-Mの免疫染色(赤)により神経細胞への分化を確認した(Bar=100 $\mu$ m)。

骨、軟骨、平滑筋や神経などさまざまな細胞への分化誘導が確認されており、多分化能を有していることが判明している (Fig. 1, 2)<sup>28)</sup>。また、p75NTR陽性細胞は、皮下脂肪以外にも表皮や真皮に存在し、皮膚の総合的な再生に関与している幹細胞ではないかと推測している。皮膚の再生医療に際しては、皮膚に分化し

やすい幹細胞を見つけることが必要不可欠であり、現在、さらに多方面から検討中である。

### 3. 幹細胞を標的とした皮膚の抗老化の可能性について

#### 3-1. 皮膚の老化と幹細胞

皮膚は老化により劇的に変貌する。病理組織学的に

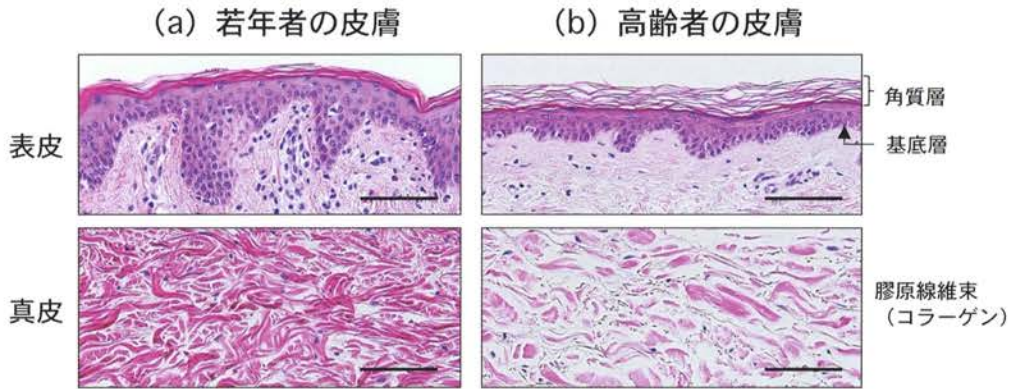


Fig. 3 若年者(20歳代女性)と高齢者(60歳代女性)の非露光部(腹部)の皮膚組織の比較  
 若年者の皮膚(a)と比較すると、高齢者の皮膚(b)では角化細胞が減少し表皮が非薄になり、ターンオーバーが遅延することで角質層が肥厚する様子が、また、表皮突起及び真皮乳頭が消失し基底層の平坦化が観察された。真皮では、膠原線維束(コラーゲンなど)が減少している様子が明らかであった(Bar=100 $\mu$ m)。

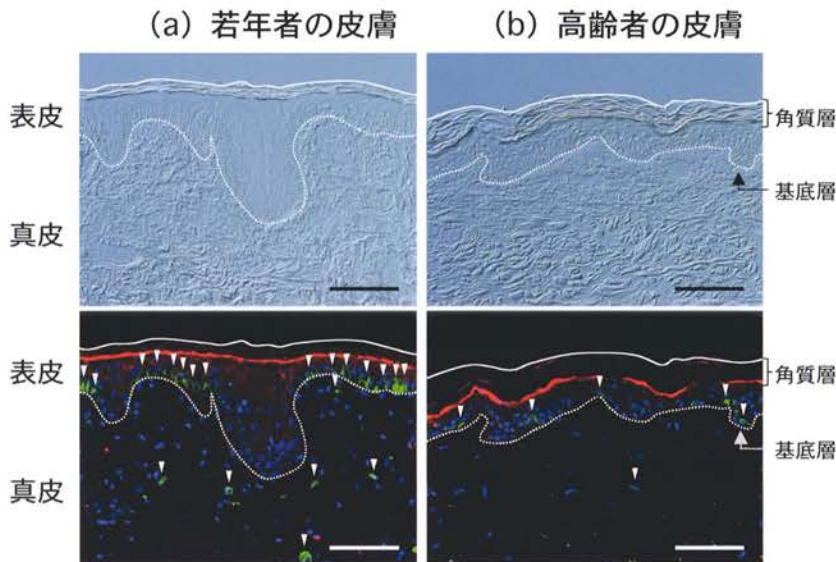


Fig. 4 若年者と高齢者の非露光部(腹部)の皮膚に存在する幹細胞の比較  
 若年者の皮膚(a)では、基底層の表皮突起の浅い部位に幹細胞が存在しており、その数も多かった(矢頭)。これに対して、高齢者の皮膚では、表皮突起が消失し、幹細胞もまばらに存在するようになり、その数も減少していた(矢頭)。また、若年者に比べ高齢者の真皮においても、幹細胞の数が減少している様子が観察された(矢頭)。なお今回は、角化マーカーとしてインボルクリン(赤)、幹細胞マーカーとしてp75NTR(緑)を指標にしている(Bar=100 $\mu$ m)。

みても、若年者の皮膚では表皮と真皮の境界部に存在する基底層の表皮突起が上下に波打つ様子が観察され、真皮の構成成分であるコラーゲンも豊富に存在している。一方、高齢者の皮膚では基底層の表皮突起の上下の波打つ様子が消失し、角化細胞の減少と角質層の肥厚がみられ、コラーゲンも疎な状態となる(Fig. 3)。しかし、このような劇的な変化を遂げる皮膚の老化において、幹細胞がどのような動態を示し、いかなる役割を担っているのかについては未だ不明な点が多い。

われわれはこれまでの研究から、表皮、真皮および皮下脂肪組織において多分化能を有する幹細胞として、p75NTRを発現する幹細胞の存在を確認している。そこでこの幹細胞を標的として、20歳代の若年者と60

歳代の高齢者の非露光部の皮膚における幹細胞の局在変化を解析したところ、加齢により皮膚に存在する幹細胞の数が減少することが明らかとなった(Fig. 4)。幹細胞は本来の役目として、組織の機能を維持、再生するために新しい細胞を一生涯供給しなければならない。このため幹細胞は自己複製能と多分化能の2つの能力を持ち、これらの能力を駆使しながら幹細胞自身を保持しつつ新しい細胞を供給していると考えられている。特に皮膚はターンオーバーが活発であり、加えて外界から紫外線などのストレスを頻繁に受ける組織であるため、幹細胞が皮膚に一定量存在しなければ円滑な皮膚の再生は困難と考えられる。皮膚に存在する幹細胞の数が減少すれば、最終的に皮膚の再生能力の低下を招き、ターンオ



ーバーや創傷治癒に大きな影響を与える可能性が高い。加齢により皮膚の幹細胞が減少していた事実は、幹細胞の減少が皮膚の老化に密接に関連している可能性を示唆するものと考えられる (Fig. 5)。

近年、皮膚以外の組織ではあるが血液や骨髄などにおいても、幹細胞が減少することが報告されており、今まで細胞老化の要因とされてきた活性酸素などのストレスが、幹細胞の減少に関わる原因の一つであることが示唆されている。すなわち、ストレスが幹細胞のテロメア減少やDNA損傷を誘起させることで、幹細胞の減少を促進させると考えられている<sup>29, 30)</sup>。皮膚に関しても、紫外線由来の活性酸素などのストレスを受けやすい組織であることから、同様にこれらストレスにより幹細胞の減少が促進されている可能性は否定できない。

皮膚における老化と幹細胞に関する研究はまだ歴史も浅く、不明な点も多く、今始まったばかりと言っても過言ではない。自然老化、そして光老化も含め、老化と幹細胞の関係が明らかにすることは抗老化を考えたうえでも重要であり、今後の研究の発展が望まれる。

### 3-2. 幹細胞を標的とした皮膚の抗老化

既述したように、これまでの皮膚の幹細胞研究から、加齢による皮膚の老化と幹細胞の関係が少しずつではあるが明らかとなってきた。今後、幹細胞を標的とし

た抗老化を考えた場合、まず重要なことは、われわれの皮膚に存在する幹細胞の能力を見極めることが必要不可欠となる。また、この細胞の持つ組織の再生能力を上手く利用できる技術が開発できれば、根本的な皮膚の若返りが期待できる可能性がある。例えば、皮膚の再生能力が低下する要因として幹細胞の数の減少が大きく関与しているのであれば、数の減少を止める、そして増加させる技術があれば、皮膚の再生能力を改善することができる。また、加齢に伴い角化細胞の減少と角質層の肥厚、真皮でのコラーゲンが疎になる状態となるところを、幹細胞から新しい角化細胞や線維芽細胞への分化を制御することができれば、高い機能を持った細胞を効率よく皮膚に供給でき、いつまでも若々しい皮膚を維持できるかもしれない (Fig. 6)。

このように、幹細胞を標的とした皮膚の抗老化では、分化、成熟した細胞が標的ではなく、皮膚を構成している細胞の起源ともいえる幹細胞が標的となり、この細胞から始まる本来われわれが備えている組織の再生能力を高めることで、組織全体の若返りを図ることが鍵となる。われわれはこのような可能性のもと、幹細胞を標的とした皮膚の抗老化について研究を進めている。今後この新しい抗老化の概念をもとに、われわれの生活における美容と健康に福音をもたらす具体的な形に見える新しい技術確立し、社会に貢献できるよう努力していきたい。

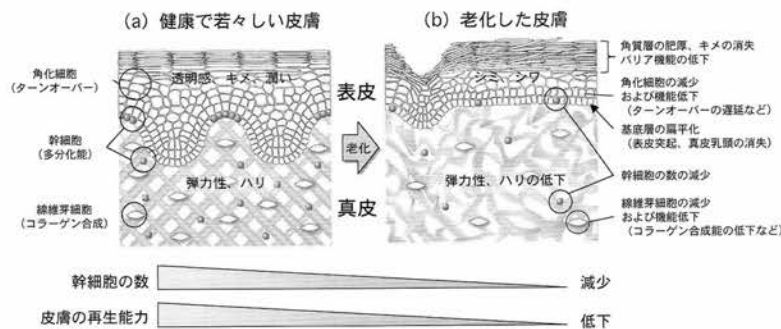


Fig. 5 皮膚の老化と幹細胞

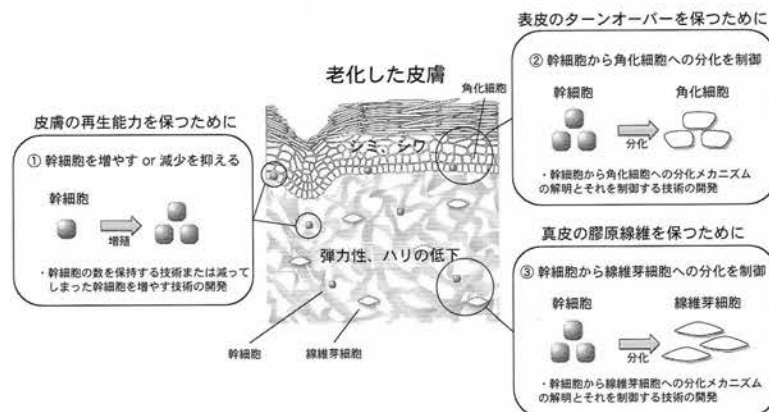


Fig. 6 幹細胞をターゲットにした皮膚のアンチエイジング

## 4. おわりに

皮膚における体性幹細胞研究の現状について、表皮、真皮、皮下組織に分けて概説するとともに、幹細胞を標的とした皮膚の抗老化の可能性についても述べた。皮膚における幹細胞研究はまだ始まったばかりであり、未だ不明な点が多い。再生医療が次世代の医療として昇華できる時代が早期に到来するためにも、今後さらなる研究の進歩が必要不可欠である。

## 参考文献

- 1) Bickenbach JR, McCutcheon J, Mackenzie IC: Rate of loss of tritiated thymidine label in basal cells in mouse epithelial tissues, *Cell Tissue Kinet*, 19: 325-333, 1986.
- 2) Potten CS: The epidermal proliferative unit: the possible role of the central basal cell, *Cell Tissue Kinet*, 7: 77-78, 1974.
- 3) Okumura T, Shimada Y, Imamura M, et al.: Neurotrophin receptor p75 (NTR) characterizes human esophageal keratinocyte stem cells *in vitro*, *Oncogene*, 22: 4017-4026, 2003.
- 4) Tani H, Morris RJ, Kaur P: Enrichment for murine keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97: 10960-10965, 2000.
- 5) Yano S, Ito Y, Fujimoto M, et al.: Characterization and localization of side population cells in mouse skin, *Stem cell*, 23: 834-841, 2005
- 6) Vasioukhin V, Bauer C, Degenstein L, et al.: Hyperproliferation and defects in epithelial polarity upon conditional ablation of alpha-catenin in skin, *Cell*, 104: 605-617, 2001.
- 7) Ito M, Liu Y, Yang Z, et al.: Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis, *Nat Med*, 11: 1351-1354, 2005.
- 8) Levy V, Lindon C, Zheng Y, et al.: Epidermal stem cells arise from the hair follicle after wounding, *FASEB J*, 21: 1358-66, 2007.
- 9) Tumber T, Guasch G, Greco V, et al.: Defining the epithelial stem cell niche in skin, *Science*, 303:359-363, 2004.
- 10) Chen FG, Zhang WJ, Bi D, et al.: Clonal analysis of nestin (-) vimentin (+) multipotent fibroblasts isolated from human dermis, *J Cell Sci*, 120: 2875-2883, 2007.
- 11) Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJL, et al.: Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin, *Nat Cell Biol*, 3: 778-784, 2001.
- 12) Biernaskie JA, Mckenzie IA, Toma JG, et al.: Isolation of skin-derived precursors (SKPs) and differentiation and enrichment of their Schwann cell progeny, *Nat Protoc*, 1: 2803-2812, 2006.
- 13) Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, et al.: Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair, *Mol Med*, 1: 71-81, 1994.
- 14) Quan TE, Cowper S, Wu SP, et al.: Circulating fibrocytes. collagen-secreting cells of the peripheral blood, *Int J Biochem Cell Biol*, 36: 598-606, 2004.
- 15) Shi CM, Cheng TM: Differentiation of dermis-derived multipotent cells into insulin-producing pancreatic cells *in vitro*, *World J Gastroenterol*, 10: 2550-2552, 2004.
- 16) Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al.: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells, *Mol Biol Cell*, 13: 4279-4295, 2002.
- 17) 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.
- 18) Cowan CM, Shi YY, Aalami OO, et al.: Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects, *Nat Biotechnol*, 22: 560-567, 2004.
- 19) Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, et al.: Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells *in vitro* and *in vivo*, *Biochem Biophys Res Commun*, 290: 763-769, 2002.
- 20) Rodriguez AM, Pisani D, Dechesne CA, et al.: Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophin expression in the immunocompetent mdx mouse, *J Exp Med*, 201: 1397-1405, 2005.
- 21) Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al.: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*: 459-465, 2006.
- 22) Planat-Benard V, Menard C, Andre M, et al.: Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells, *Circ Res*, 94: 223-229, 2004.
- 23) Safford KM, Hicok KC, Safford SD, et al.: Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells, *Biochem Biophys Res Commun*, 294: 371-379, 2002.
- 24) Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, et al.: Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives, *Circulation*, 109: 656-663, 2004.
- 25) Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, et al.: Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells, *Circulation*, 110: 349-355, 2004.
- 26) 吉村浩太郎, 松本大輔, 佐藤克二郎: 脂肪前駆細胞の移植医療への臨床応用, *The Lipid*, 19: 71-77,

- 2008.
- 27) 水野 博司: 皮下脂肪 再生医療の新たな細胞源, 日医大医学会誌, 3: 183-186, 2007.
- 28) Yamamoto N, Akamatsu H, Hasegawa S, et al.: Isolation of multipotent stem cells from mouse adipose tissue. *J Dermatol Sci.* 48: 43-52, 2007.
- 29) Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, et al.: Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation. *Blood*, 102, 517-520, 2003
- 30) Nijnik A, Woodbine L, Marchetti C, et al.: DNA repair is limiting for haematopoietic stem cells during ageing. *Nature*, 447, 686-690, 2007.

## Skin and Regenerative Medicine

Hirohiko Akamatsu, M.D.

Department of Applied Cell and Regenerative Medicine

Fujita Health University School of Medicine

1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

The stem cells are classified into embryonic stem cells, somatic stem cells, and induced pluripotent stem cells. Recently, regenerative medicine has been being advanced using these stem cells as the advancing next generation therapy. Somatic stem cells have been proved to be present in the epidermis, dermis, and subcutaneous adipose tissue. If being fully in progress as a novel therapy through the further studies, regenerative medicine can be applied to the skin diseases that are now untreatable and for cosmetic skin surgery. As a result, this new technology appears to markedly improve quality of life in patients.

**Key words:** epidermis, dermis, subcutaneous adipose tissue, stem cells

<原著>

## 増殖因子(bFGF)投与による手背の若返り治療 — 皮膚粘弾性の改善効果から見た効果の解析 —

小野一郎 神谷崇文 桑田依子 肥田時征

**要旨：**女性の顔貌の老化の原因の主体は紫外線に対する暴露であり、皮膚が紫外線に長期間暴露されると照射後の障害として皮膚の老化現象(皺や皮膚のたるみ、色素沈着)が進行し、容貌自体も老人のそれになる。同様な変化は他の露出部、たとえば頸部、手背にも認められ、その根本的な予防は完全な紫外線の遮断と考えられている。顔貌の若返り治療としては外科的治療、コラーゲン、ヒアルロン酸などフィラー、ボツリヌス毒の注入治療やレーザー治療などが主流であるものの、その効果は根本的ではなく、かつ、持続性にも限界があるため、手背の治療法としては最適とは言い難い。また、近年、血小板浮遊液(PRP)注入がその効果から注目されているものの、採血が必要である点、操作が煩雑であることが問題であり、より効果的で安全性が高く、効果が長期間維持できる全く新しい概念の若返りの手法の確立が待望されていた。われわれは増殖因子(bFGF)の真皮内への直接注入により、手背の加齢性変化を是正する試みを自主臨床研究として臨床研究審査委員会の許可の下、治験者の同意の下に実施してきた。その結果、本治療剤の1回の注入により手背では治療部の皮膚に劇的な若返り効果が発現することが明らかとなり、従来のフィラーを含めた治療剤、レーザー治療では期待できないレベルの本質的な若返り効果が発現することを発見した。高齢者でも著しい効果が得られており、今後、複数回の治療追加でさらに効果が発現する余地はあるものと考えている。本稿では手背に対する増殖因子(bFGF)投与による若返り治療の効果を臨床写真とキュートメーターを用いた皮膚粘弾力性の結果から解析し、報告する。

小野一郎, 神谷崇文, 桑田依子, 肥田時征: Skin Surgery:18(3); 137-145, 2009

キーワード: 光老化, 若返り治療, 増殖因子治療, 皮膚粘弾性, 線維芽細胞増殖因子

### はじめに

本邦では女性の平均寿命が87歳を超え、高齢者の健康のみならず顔貌に対するコンシャスネスが高まり、医療行為としてのアンチエイジングや若返り治療への需要、期待が高まっている。そもそも人の美の基準は健康、若さ、精神の安定が基本であり、健康が維持されれば、次いで若さを求めるのは当然の帰結ともいえる。皮膚が紫外線に長期間暴露されると照射後の障害として皮膚の老化現象(皺や皮膚のたるみ、色素沈着)が進行し、容貌自体も老人のそれになる。光老化の根本的な予防は完全な紫外線の遮断と考えられているが、一旦老化した皮膚

を若返らせる手法は確立されていない。このように人間の顔貌の老化は紫外線に対する暴露の結果生じ、皮膚の弾力が低下して、皮膚の皺、ゆるみが進行、下眼瞼の膨隆、カラスの足跡、眉間の皺、深い鼻唇溝の形成、上口唇の縦の長さの延長や縦皺、さらに下口唇のマリオネットラインの形成などで構成されることにより典型的な老人顔貌となる。当然、同様な変化は他の露出部、たとえば頸部、手背にも認められ、皮膚の萎縮、ゆるみ・皺の増加、静脈の突出や腱組織が透見されるようになるなどの変化が、老化が進行するとともに明らかとなる(Fig. 1)。その根本的な予防は顔面と同様、完全な紫外線の遮断と考えられている<sup>1)</sup>。

若返り治療として現在用いられている方法は美容外科手術、表皮剥離(resurfacing)(外科的、レーザー、化学薬品(chemical peeling)他)、skin tightening(レーザー、高周波(RF)、intense pulsed light(IPL)他)、さらに脂肪吸引術、脂肪注入術があげられる。また、充填剤(フィラー: コラーゲン、ヒアルロン酸など)の注入法や神経麻痺剤

Ichiro ONO, M.D.  
Takabumi KAMIYA, M.D.  
Yoriko KUWATA, M.D.  
Tokimasa HIDA, M.D.  
札幌医科大学医学部皮膚科  
〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目  
受理 2009年9月15日

(ボツリヌス毒)による神経麻痺による除皺術もその効果が一時的ではあるものの頻用されている<sup>2-6)</sup>。さらに血小板浮遊液(PRP)注入もその効果から注目されている。しかし、この分野における治療の効果は血小板浮遊液(PRP)注入を除けば根本的ではなく、かつ、効果の持続性にも限界がある点が今後解決されなければならない問題として認識されているのが現状である。また、これらの治療法の多くは手背などの顔面以外の露出部の若返り治療法としては必ずしも適切ではない。また、この分野では厚生労働省の臨床研究の指針やヘルシキ宣言の概念に従った研究、EBMの高い研究成果がなかった点も解決されなければならない点として認識されつつある。

それに対し、私たちが世界に先駆けて開発した手法は老化した皮膚に直接増殖因子を注入して菲薄化し、弾力を失った皮膚を若返らせる手法である。私たちが札幌医科大学付属病院の臨床研究審査委員会の許諾を得たうえで臨床検討した増殖因子治療による若返り治療が劇的な効果をあげることを明らかとし、今後の若返り治療の主流となる可能性が高いと考え既に第一報として顔面に対する効果を報告した<sup>7)</sup>。本稿では手背に対する治療効果に関して報告する。

#### 研究方法と対象

われわれが開発した若返り治療は増殖因子治療剤(塩基性線維芽細胞増殖因子, basic fibroblast growth factor:

bFGF)を希釈して直接老化が認められる部位の皮膚の真皮内に注入する手法である。治療には潰瘍治療薬として既に2001年6月から日本国内で日本厚生労働省の承認の下、市販されているスプレー用GMP gradeの増殖因子製剤を用いている。本臨床研究においては、紫外線障害により老化し萎縮した皮膚の部位に直接bFGF溶液を投与する自主臨床研究として、札幌医科大学付属病院の臨床研究審査委員会の許可の下、2007年11月23日より検討を開始した。治療開始にあたっては、文書と口頭で期待される治療効果と想定される有害事象を説明した後、文書で同意を得たうえで原則として片側手背から試験投与を開始し、効果が確認されるとともに有害事象が認められないことを確認したうえで顔面への試験投与を行った。治療剤としてはbFGF製剤(フィブラストスプレー, 科研製薬, 東京, 日本)500 $\mu$ gを注射用蒸留水50mlで溶解し、10 $\mu$ g/mlの濃度に調整し、1ml毎ポリプロピレン製容器に分注して試験薬とした。分注後は直ちに-70 $^{\circ}$ Cの超低温冷凍庫に保存し、用時溶解して使用、再凍結はしないことを原則とした。本臨床研究においては外来的に、紫外線障害萎縮皮膚の部位に直接試験薬を真皮内に注入する。1回の治療では試験薬の注入量は病変の大きさ1cm<sup>2</sup>あたりbFGF 2 $\mu$ g(試験薬で0.2ml)とし、総量で50 $\mu$ g(5ml)を超えないようにした。その際、皮膚科的に治療部位を注意深く観察し、悪性腫瘍の発生の危険がないことを十分に確認し



Fig. 1 The aging process on the dorsum of hands.



Method to inject test drug.

Fig. 2 Method of injecting the test drug. Immediately before treatment, Xylocaine was injected subcutaneously, and the study drug was then injected into the dermis under complete local anesthesia.

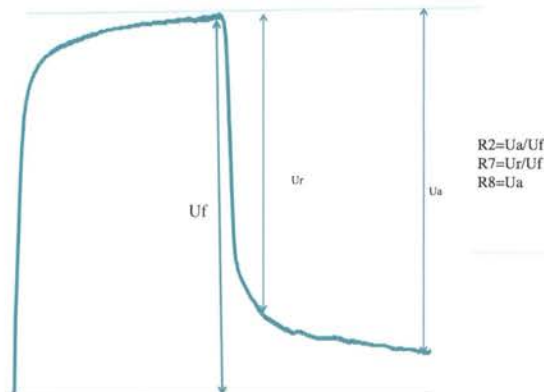


Fig. 3 Results of evaluation of skin viscoelasticity using a Cutometer. The ratio of immediate skin retraction under 300 mbar after 2 seconds of relaxation ( $U_a$ ) to the maximum skin extensibility ( $U_f$ ) at each site was calculated, and the ratios ( $R_2=U_a/U_f$ ) were compared between the treated and untreated hands.

た。同量の投与を原則的に治療効果が得られるまで1ヵ月に1回の間隔で最大，同一部位に6回まで繰り返すことを可能として治療を開始し，治療効果を観察した<sup>7)</sup>。なお，本報告の手背は試験的投与であることも有り，原則的に同一部位に1回の治療を施行した症例のみである。治療にあたっては試験薬を真皮内に投与する際に高度な疼痛が生ずることから治療に先だって1時間キシロカイン含有テープ材を貼付，治療直前に1%局所麻酔用キシロカイン液を治療部位全体の皮下に注射して完全な麻酔下に治療剤を真皮内に注入することとしている (Fig. 2)。

初回の投与後は原則として1週間後に診察し，アレルギーなどの有害事象がないことを確認し，その後は1ヵ月に1度の診察・治療を繰り返した。全ての症例で露出部の完全な遮光(紫外線カット)，保湿剤の外用，ビタミンC内服を励行するように指導している。これらの治療は多くの症例では増殖因子による治療時から開始したが，一部の症例では治療前から数年来これらの治療を行っていた症例も含まれている。

現在までに手背に対して若返り治療した症例は(70症例，平均年齢：55.7歳)。その内，右手背59手，左手背25手で両手背の治療を受けた症例が14例あり，現在まで合計98手を治療している。

#### キュートメーターによる皮膚粘弾力性の検討

本治療前と治療後6ヵ月目の皮膚の粘弾力性をキュートメーター皮膚粘弾力測定装置：キュートメーターMPA580(Courage & Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany)により検討した，本装置を用いた皮膚粘弾力測定は直径2mmの口径の吸引孔を持つハンドピースを用い，その孔から300mbarの陰圧で測定部皮膚を2秒間吸引して維持した後の変位量( $U_f$ )に対する，瞬間的に陰圧を除去した2秒後の変位量( $U_a$ )を測定し，それらの値の比率，つまり経時の変化率( $R_2=U_a/U_f$ )を記録して解析した (Fig. 3)<sup>8)</sup>。今回の比較に先立って10歳代から90歳までの10歳幅の各年齢層の女性230手(1年齢層30手)の $R_2$ 値を予め計測，通常の手背皮膚の粘弾力性の加齢による変化を明らかとした。そのうえで，そのdataから皮膚の粘弾力性( $R_2$ )と年齢の相関関係を回帰多項解析法を用いて明らかとした。その検討結果を基にして治療後6ヵ月経過した症例(59手)の治療前後の粘弾力性を測定して比較するとともにその粘弾力性から回帰曲線計算式を用いて相当する肌年齢を算定，治療後6ヵ月目の値と治療前途の値を比較して治療効果を判定した。なお，これらの統計処理にはStat View (Abacus Concept Inc., Berkeley, CA, USA)を用い，回帰多項解析ならびに対応のあるT検定法を用いて比較検討した。

**結果**

本療法により、一度の薬剤の真皮内投与で徐々に皮膚の柔軟性や張りが改善され、萎縮した皮膚も厚さが改善されるという若返り効果が確認されるという優れた効果が確認された。この結果は従来の余剰皮膚を切除したり、牽引する治療、陥凹部にいわゆるフィラー(充填剤)を注入して皮膚を膨隆させる手法、麻痺剤で麻痺させて除皺する等のいわば非生理的な手法から、皮膚(真皮)自体を若返らせる、より本質的な手法による若返り治療への変換が期待されると確信するに足る程の大きな効果であった。その際、治療直後の腫脹は治療後1ヵ月目まで持続するが、一時消退、その後、治療後6~8ヵ月目まで若返り効果が徐々に進行し、その後はほぼ同様な状態を維持した。特筆すべき点は当初、想像したのと異なり1回のbFGF局所投与で十分な効果が確認され、その効果は治療後1年以上経過した症例でも維持されていることである。効果は全ての

症例で認められるが、治療後6ヵ月以上経過した70手で治療効果を認めないと感じている者が1例認められるのみで69手(98.6%)の症例では効果を実感している。当初は片手だけの治療で開始したが治療後6ヵ月の経過観察期間が終了した後は両手背の治療を希望する症例が多く、実際にも既に両手を14例で施行中である。

**キュートメーターによる皮膚弾力性の検討結果**

キュートメーターによる皮膚弾力性の検討結果、R2値は10歳代では0.9779±0.0177%, 20歳代では0.9618±0.0190%, 30歳代では0.9081±0.0637%, 40歳代では0.8338±0.0769%, 50歳代では0.7594±0.0680%, 60歳代では0.6909±0.0736%, 70歳代では0.6559±0.0875%, 80歳代以上では0.5877±0.1078%(平均±SD)で加齢により次第に減少することが明らかとなった(Fig. 4, 5)。Statviewを用いた多項回帰検討では有意な負の相関関係が認められた[肌年齢=65.293-

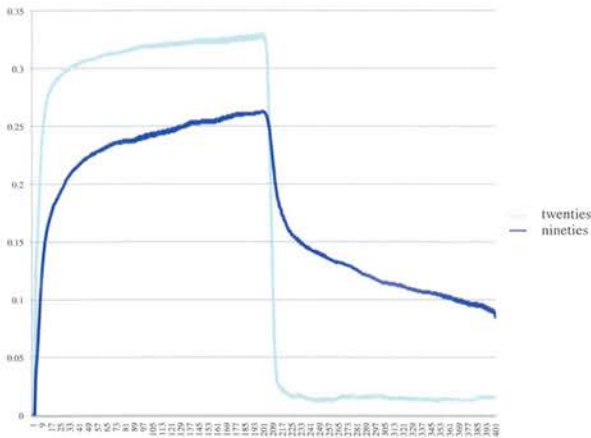


Fig. 4 Using a skin elasticity meter (Cutemeter), skin viscoelasticity was measured in normal subjects, aged twenty and ninety.

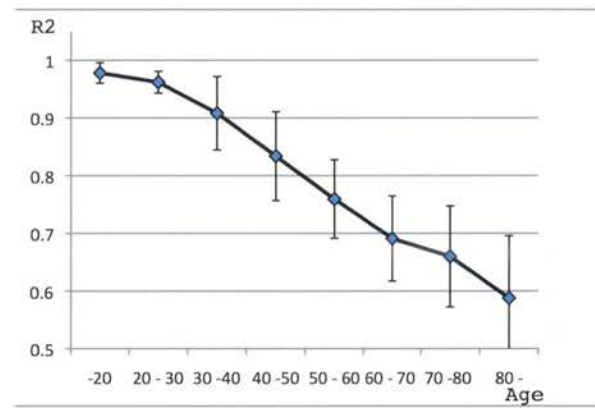


Fig. 5 Correlations between skin viscoelasticity and age (each age group included 30 hands 230 hands in total).

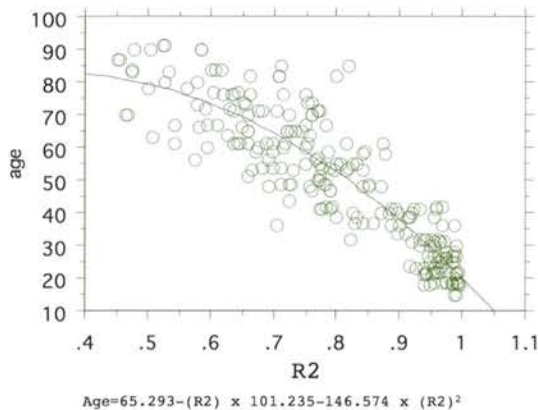


Fig. 6 Correlation between age and skin viscoelasticity measured by Cutemeter. Based on those reference values, we calculated the skin age in the treated group using pre-treatment and post-treatment skin viscoelasticity values and then determined how much the skin was improved (how many years younger the skin appeared to be) following treatment.

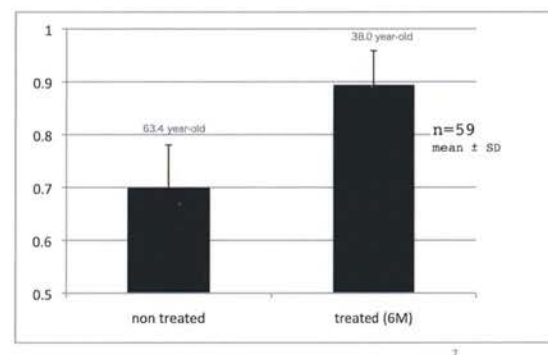


Fig. 7 Evaluation of skin viscoelasticity after bFGF injection using Cutemeter: Compared with the value of 0.6997 ± 0.0805% (equivalent to 63.42 ± 8.22 years of age) in the untreated dorsum of the hand, the skin viscoelasticity of the treated dorsum of hand was 0.8942 ± 0.0644 (equivalent to 38.02 ± 9.65 years of age) 6 months after treatment, indicating that the skin was rejuvenated by about 25 years.

(R2値) × 101.235 - 146.574 × (R2値)<sup>2</sup> (相関係数 R=0.890) (Fig. 6). このいわば手背の正常の老化の変化を踏まえ、59症例における本治療前後のキュートメーターによる皮膚弾力性の検討でも治療前0.6997 ± 0.0805% (63.4 ± 8.2歳相当)であった皮膚粘弾力性が治療後6ヵ月後には0.8942 ± 0.0644 (38.0 ± 9.7歳相当)へと25歳以上の統計学的にも有意な若返り効果 ( $p < 0.0001$ )が確認された(Fig. 7). 治療経過を詳細に観察した結果、治療直後の腫脹や紫斑は治療後2週から1ヵ月目まで持続するが、腫脹は一時消退し、その後、治療後6~8ヵ月目まで若返り効果が進行した. このように通常は1回のbFGF局所投与で十分な効果が確認され、その効果は1年以上持続しており、被験者の満足度も高く、自己評価でも5歳以上若返った自覚があるという症例が治療後6ヵ月以上経過した70例中68例であった(97.1%).

以下代表的な症例を供覧する.

症例1: 51歳女性の右手背に対し、1回の治療剤の注入を行った. 治療8ヵ月後には皮膚の張りが顕著に増加し、静脈や突出が軽快し、若返り効果が明らかである(Fig. 8a, b). その際、治療経過を詳細に観察すると治療

直後の腫脹や皮下出血は治療後1ヵ月目まで持続するが、その後一時消退し、その後、治療後8ヵ月目まで若返り効果が徐々に進行し、その後はその状態が維持されている(Fig. 9). 本症例では治療後6ヵ月後の粘弾性検査で治療前の56.3歳相当から37.1歳相当へと改善されていた.



Fig. 8 Case 1: A 51-year-old woman was treated with a single injection of bFGF into the dorsum of the right hand. a: Condition pre treatment. b: Condition 8 months after a single treatment.



Fig. 9 Detailed clinical course of Case 1.





Fig. 10 Case 2: A 50-year-old woman was treated with injection of bFGF once into the dorsum of the right hand and received laser therapy for senile lentigos. a: Condition pre treatment. b: Condition 8 months after the start of treatment.



Fig. 12 Case 4: A 54-year-old woman was treated with a single injection of bFGF into the dorsum of the right hand and received laser therapy for senile lentigos. a: Condition pre treatment. b: Condition 10 months after the start of treatment.



Fig. 11 Case 3: A 53-year-old woman was treated with a single injection of bFGF into the dorsum of the right hand. a: Condition pre treatment. b: Condition of 7 months after a single treatment.



Fig. 13 Case 5: A 54-year-old woman was treated with a single injection of bFGF into the dorsum of the right hand. a: Condition pre treatment. b: Condition of 10 months after treatment.

症例2：50歳女性の右手背に対し、1回の治療剤の注入および老人性色素斑に対してレーザー治療を行った。治療8ヵ月後には皮膚の張りが顕著に増加し、静脈や腱の突出が軽快し、若返り効果が明らかである (Fig. 10a, b)。本症例では治療後6ヵ月後の粘弾性検査で治療前の64.3歳相当から33.1歳相当へと改善されていた。

症例3：53歳女性の右手背に対し、1回の治療剤の注入を行った。治療7ヵ月後には皮膚の張りが顕著に増加し、静脈や腱の突出がほぼ消失、顕著な若返り効果が認められる (Fig. 11a, b)。本症例では治療後6ヵ月後の粘弾性検査で治療前の53.7歳相当から31.5歳相当へと改善されていた。

症例4：54歳女性の右手背に対し、1回の治療剤の

注入を行った。治療10ヵ月後には皮膚の張りが顕著に増加するとともに厚さも増し、静脈や腱の突出が軽快、伸筋腱の間の陥凹も著しく改善され、若返り効果が明らかである (Fig. 12a, b)。本症例でも治療後6ヵ月後の粘弾性検査で治療前の68.5歳相当から44.1歳相当へと改善されていた。

症例5：59歳女性の右手背に対し、1回の治療剤の注入を行った。治療10ヵ月後の結果では皮膚の張りが顕著に増加するとともに厚さも増し、静脈や腱の突出が大幅に改善され、顕著な若返り効果が認められる (Fig. 13a, b)。本症例でも治療後6ヵ月後の粘弾性検査で治療前の69.3歳相当から43.8歳相当へと改善されていた。

症例6：66歳女性の左手背に対し、1回の治療剤の



Fig. 14 Case 6: A 66-year-old woman was treated with a single injection of bFGF into the dorsum of the left hand and received laser therapy for senile lentigos. a: Condition pre treatment. b: Condition 10 months after the start of treatment.

注入および老人性色素斑に対するレーザー治療を行った。治療9ヵ月後には皮膚の張りが顕著に増加するとともに厚さも増し、静脈や腱の突出が軽快、改善されるなど若返り効果が明らかである (Fig. 14a, b)。本症例でも治療後6ヵ月後の粘弾性検査で治療前の63.4歳相当から29.2歳相当へ改善されていた。

### 考 察

光老化の根本的な予防は完全な紫外線の遮光と考えられているが、一旦老化した皮膚を若返らせる手法は確立されていない。一方、平均寿命が長くなり、QOLを望む需要は極めて高く、効果的で安全性が高く、効果が長期間維持できる若返りの手法の確立が待望されている。人の美の基準は健康、若さ、精神の安定が基本であり、健康が維持されれば、次いで若さを求めるのは当然の帰結ともいえる。若返り治療として現在用いられている物は美容外科手術、表皮剥離 (resurfacing) [外科的、レーザー、化学薬品 (chemical peeling) 他]、skin tightening [レーザー、高周波 (RF)、intense pulsed light (IPL) 他]、さらに脂肪吸引術、脂肪注入術があげられる<sup>2-5)</sup>。また、充填剤 (フィラー: コラーゲン、ヒアルロン酸など) の注入法や神経麻痺剤 (ボツリヌス毒) を用いた神経麻痺による除皺術もその効果が一過的ではあるものの頻用されている。それに対し、スレッドリフト法、ケーブルスーチャー法などの牽引法は術者の技術のみならず糸の材質、糸の刻み方など手術材料の善し悪しでその効果が大きく異なる点や異物反応の問題などからその限界が明らかとなっている。当然、それらの手法に加え、美白剤を中心とした外用剤治療、ホルモン補充療法 (HRT) の効果が確認されているものの既に述べた方法に比較してその効果は必ずしも劇的

なものではない。さらに血小板浮遊液 (PRP) 注入も近年、その効果から注目されているものの、操作が煩雑であることが問題であるうえ、高齢では効果が低いとの指摘もある。このようにこの分野における治療としては外科的治療、コラーゲン、ヒアルロン酸などフィラー、ボツリヌス毒の注入治療やレーザー治療などが主流であるものの、その効果はいずれも根本的ではなく、かつ、持続性にも限界がある点が今後解決されなければならない問題として認識されているのが現状である。また、既に述べたようにこれらの治療法は手背などの顔面以外の露出部の若返り治療法としては必ずしも適切ではないことも大きな問題点として認識され始めている。

この観点から言えば、本治療剤は治療部位に炎症を惹起して皮膚の若返り効果をもたらすもので、本質的な効果を発揮する点で従来の注射用治療剤 (動物由来: コラーゲンやヒアルロン酸など) のいわゆるフィラー、またはボツリヌス毒と比較して、安全性の点、効果の持続性や効果発現の機序自体からも優位性は明らかである。このように治療部位に本質的な若返り効果が得られるにもかかわらず、治療自体は真皮内に直接治療剤を注入するという比較的簡便な手技である点も特徴である。本研究からも明らかのように、従来では脂肪注入法以外に治療法がなかった手背のような部位においても優れた効果が認められ、その用途は顔面のみならず止まらず体幹などにも拡大可能と期待される。本増殖因子治療法の問題点は治療時の疼痛が強い点で、現在は局所麻酔剤を皮下に注入して完全な麻酔下に行う必要がある点と言える。この治療時の疼痛制御の問題点に加え、適切な量の薬剤を均一に注入するには術者の習熟が要求される。そのため、より優れた洗練された注入法の確立が肝要であろうと認識している。また、既に治療開始から1年以上経過している患者でも効果が持続されることが確認されているものの効果の真の持続期間が実際にどの程度であるかを、より長期間の観察で明らかとするのも重要な検討課題である。なお、その治療効果の進展は治療後およそ8~9ヵ月で終了し、その後の完全な紫外線の遮断により比較的長期間維持可能であることも明らかとなっている。この点、われわれは治療後には完全な遮光と抗酸化剤としてビタミンCの内服を勧めており、治療効果のより長期間の維持のためには必須であると考えている。ただし、以前からこれらの治療を老人性色素斑に対するレーザー治療後にも励行するように指導してきた経験から、今回の検討の結果得られた若返り効果の大半が増殖因子の真皮内投与に起因するものであることは明らかであると考えている。さらにわれわれが用いている長パルスアレキサンドライトレーザーによる老人性色素斑の治療は色素斑の存在する部位に限局したものである

点、全くレーザー治療を行っていない症例でも同様の効果が確認されている点から本研究で観察された治療効果がレーザー治療による物とは考えにくい。さらに増殖因子を単回とはいえ皮内に注入することによる悪性腫瘍のリスクがどの程度であるのかという点も注意深く経過観察すべきポイントである。われわれはこの点に関しては、本剤がスプレー剤として2001年から潰瘍治療薬として長年臨床的に用いられているにもかかわらず大きなトラブルがない点、われわれが自主臨床研究として縫合創に癒痕予防効果を期待して真皮内投与をした研究結果<sup>9)</sup>でも発癌を含めた有害事象が1例も生じていない点からもその安全性は極めて高いものと考えている。なお、本治療では当初6回まで同部位に治療する可能性を被験者に説明して研究を開始したが検討の結果、大半の被験者で1部位には基本的に1回の治療薬の投与で極めて優れた若返り効果が観察されたことからその危険性は最小限であるとの認識を持っている。本研究で示された増殖因子の真皮内投与による若返り効果の発現機序については今後の研究で解明する必要があるが、細胞増殖とそれに引き続く膠原線維の新生、線維芽細胞に対するアポトーシスの誘導<sup>10)</sup>、筋線維芽細胞の早期からの消失という種々の現象が関与しているものと推定している。

現状では、本研究に先駆けて施行した縫合創に対する増殖因子の注入治療の効果の検討の際にその投与量の最大量が5ml(bFGFで50 $\mu$ g)であったことと、手背ではおよそその治療剤の量が片側手背が治療可能であることから、最大投与量を5ml(bFGFで50 $\mu$ g)と制限している。今後は、より大量の治療剤による一期的な治療の可能性を検討するとともに、本治療とレーザーやファイラーで代表される従来の若返りの手法との併用により、どれほどの相乗効果が認められるのかという点も興味ある課題であると考えている。さらに局所投与用治療剤の製品化、臨床治験の実施、許認可の実現が待望されている。最後に本剤の適応はあくまでも潰瘍治療薬としてスプレー剤として使用する目的で市販されている製剤であるので、本稿で述べた目的で皮膚に直接注入する場合には当該施設の臨床研究審査委員会の許諾を得たうえで、本学会員のようなこの分野で十分に経験を積み、熟練した医師が製剤の安全性を担保したうえで慎重に行うべきであることは当然である。今後はさらに安全で有効な至適濃度の設定、治療戦略の設定を目指した検討を予定している。

## 結 語

老化した手背皮膚に直接、一度増殖因子を注入して菲薄化し、弾力を失った皮膚を若返らせる手法により徐々に皮膚の柔軟性や張りが改善され、萎縮した皮膚も厚さ

が改善され、皮膚の粘弾性も大幅に改善するという劇的な若返り効果を確認した。この結果は従来の余剰皮膚を切除したり、牽引する治療、陥凹部にいわゆるファイラー(充填剤)を注入して皮膚を膨隆させる手法、麻痺剤で麻痺させて除皺する等のいわば非生理的な手法から、皮膚(真皮)自体を若返らせる、より本質的な手法による若返り治療への変換が期待されると確信するに足る程の大きな効果であり、今後の発展並びに臨床応用のための環境の整備、さらに安全で有効な至適濃度の設定、治療戦略の設定を目指した詳細な検討が期待される。

## 参考文献

- 1) Wollina U, Goldman A, Berger U, Abdel-Naser MB.: Esthetic and cosmetic dermatology. *Dermatol Ther*, 21: 118-130, 2008.
- 2) Dayan SH, Bassichis BA: Facial dermal fillers: selection of appropriate products and techniques. *Aesthet Surg J*, 28: 335-347, 2008.
- 3) Broder KW, Cohen SR: An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg*, 118: 7S-14S, 2006.
- 4) Wahl G: European evaluation of a new hyaluronic acid filler incorporating lidocaine. *J Cosmet Dermatol*, 7: 298-303, 2008.
- 5) Fagien S, Carruthers JD: A comprehensive review of patient-reported satisfaction with botulinum toxin type a for aesthetic procedures. *Plast Reconstr Surg*, 122: 1915-1925, 2008.
- 6) de Arruda LH, Rocha FT, Rocha A: Studying the satisfaction of patients on the outcome of an aesthetic dermatological filler treatment. *J Cosmet Dermatol*, 7: 246-250, 2008.
- 7) 小野一郎, 神谷崇文, 肥田時征: 増殖因子の真皮内投与による若返り治療 — 第一報 —, *日本加齢皮膚科研究会雑誌*, 4: 65-69, 2008.
- 8) Dobrev H. Application of Cutemeter area parameters for the study of human skin fatigue. *Skin Res Technol*, 11: 120-122, 2005.
- 9) Ono I, Akasaka Y, Kikuchi R, et al.: Basic fibroblast growth factor reduces scar formation in acute incisional wounds. *Wound Repair Regen*, 15: 617-623, 2007.
- 10) Akasaka Y, Ono I, Tominaga A, et al.: Basic fibroblast growth factor in an artificial dermis promotes apoptosis and inhibits expression of alpha-smooth muscle actin, leading to reduction of wound contraction. *Wound Repair Regen*, 15: 378-389, 2007.

Skin Rejuvenation Therapy on the Dorsum of Hands  
by Intradermal Administration of a Growth Factor  
— Evaluation of the Improvement of Skin Viscoelasticity —

Ichiro Ono, M.D., Takabumi Kamiya, M.D.,  
Yoriko Kuwata, M.D., Tokimasa Hida, M.D.

Department of Dermatology, Sapporo Medical University School of Medicine  
Minami 1-jo nishi 16-chome, Sapporo, 060-8543, Japan

Chronic exposure of the skin to ultraviolet (UV) light accelerates the progression of skin aging as post-radiation damage, causing premature aging of the face as well as other exposed areas such as the dorsum of the hands. Complete protection from UV light is, in theory, a fundamental approach to the prevention of photoaging, but no fundamental approach to rejuvenation of the skin, once aged, has yet been established. People are looking forward to establishment of a rejuvenation therapy that is safe and effective, as well as showing sustained effects. A new approach we have developed is injection of a growth factor (FGF-2) directly into the aged skin, aiming to rejuvenate skin that has already thinned and lost its elasticity. Our study has demonstrated a dramatic effect that exceeds the limitations of existing therapies such as fillers or laser therapies can be expected from this new approach. We expect that this will surely become an important skin rejuvenation therapy in the future, and herein report results of a study that focused on the dorsum of hands. Alterations in skin viscoelasticity were measured in treated subjects using a skin viscoelasticity meter (Cutometer). Skin viscoelasticity was measured in the treated and untreated dorsum of hands at 6 months after a single treatment, and the viscoelasticity of the treated hand was compared with that of the untreated hands. On average, findings showed that the treated skin appeared 25 years younger (results of 59 hands).

**Key words:** photoaging, rejuvenation therapy, growth factor administration, skin viscoelasticity, basic fibroblast growth factor

## &lt;症例&gt;

## 足趾より発生した amelanotic malignant melanoma の 2 例

備前 篤 田中里佳 鈴木沙知 花井 潮 宮坂宗男

要旨：われわれは、足趾に発生した2例の amelanotic malignant melanoma を報告する。1例目は64歳，男性。左第V趾に径約50mm大の表面平滑な紅色びらんを認めた。2例目は79歳，男性。右第I趾に径約30mm大，辺縁不整の結節性病変を認めた。表面は潰瘍化し湿潤していた。2例とも生検にて amelanotic malignant melanoma の所見を得た。臨床所見からの診断が困難な amelanotic malignant melanoma について，文献的考察を加えて報告する。

備前 篤，田中里佳，鈴木沙知，花井 潮，宮坂 宗男；Skin Surgery:18(3); 146-149, 2009  
キーワード：amelanotic malignant melanoma, 足趾, 悪性黒色腫, 無色素性悪性黒色腫

## はじめに

悪性黒色腫は母斑細胞またはメラノサイトが癌化した腫瘍であり，黒色調を呈する特徴を持つ。悪性腫瘍のなかでも非常に予後不良な腫瘍の1つである。そのなかで amelanotic malignant melanoma (無色素性黒色腫またはメラニン欠乏性黒色腫) はメラニンの形成がほとんど欠如しており，原発巣や転移巣が，部分的または全病巣にわたりメラニン形成を反映する黒色を呈さない。この所見については諸説あるが，チロシナーゼ合成の欠如，供給機能の障害，阻害因子によるチロシナーゼの不活化などの説がある<sup>1-4)</sup>。

Amelanotic malignant melanoma はまれで，欧米でも悪性黒色腫の2%を占めるとされる<sup>5)</sup>。ときに良性病変と類似した臨床像を示すため，確定診断の結果，悪性と診断される事が多い。そのため，早期の臨床診断に難渋する事が多く，不適切な治療が行われている事も多いと考えられる。

今回われわれは足趾に発生した amelanotic malignant melanoma の2例を経験した。症例を供覧し，若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例1

患者：64歳，男性。

初診：2008年6月13日。

主訴：左第V趾外側皮疹。

家族歴・既往歴：特記事項なし。

現病歴：2006年6月より左第V趾外側に角化を伴う皮疹が出現。胼胝様に皮膚が肥厚したため，硬く厚くなる度に自分で削っていた。その後，潰瘍化し疼痛が出現したため2008年5月8日近医皮膚科を受診した。軟膏治療にて改善を認めず，2008年6月13日当院皮膚科を受診。

現症：左第V趾外側に径約50mm大の表面の一部が角化し白色に浸軟した紅色びらん性局面を認めた (Fig. 1)。有棘細胞癌の臨床診断で皮膚生検を施行した。

臨床検査所見：血液一般，尿所見に異常を認めず，表在エコー，頭頸部CT，胸腹部CT，骨盤内CTを施行



Fig. 1 Clinical findings of the left little toe lesion

Atsushi BIZEN, M.D.  
Rica TANAKA, M.D.  
Sachi SUZUKI, M.D.  
Ushio HANAI, M.D.  
Muneo MIYASAKA, M.D.  
東海大学医学部付属病院 形成外科  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143 東海大学病院 8階 形成外科  
受理 2009年8月3日

したが転移等は認めなかった。

病理組織学的所見：病理組織所見では、表皮基底層を中心に結合性の乏しい異型性に富む類円形の腫瘍細胞が個別性ないし胞巣を形成して増殖していた。一部では真皮内にも浸潤していた。これらの細胞はメラニン顆粒に乏しい。免疫染色にて腫瘍細胞はS-100蛋白陽性、HMB-45陽性、Cytokeratin陰性であった。以上より amelanotic malignant melanoma と診断した。Sizeは52×33mm, tumor thicknessは1.0mm, Clark's level IVであった(Fig. 2~4)。

治療および経過：自検例を amelanotic malignant melanoma (T1bN0M0 Stage: IB AJCC / UICC 2002) と診断。2008年8月27日、病変より10mm離して切除し植皮術を施行した。センチネルリンパ節生検は施行していない。術後約6ヵ月では再発等の所見は認めない(Fig. 5)。

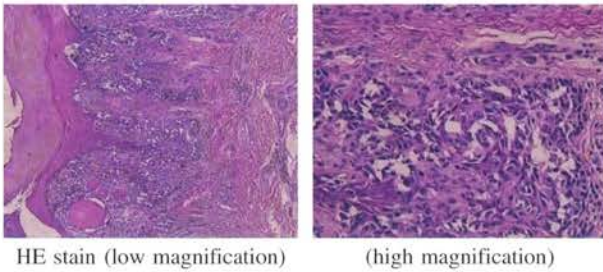


Fig. 2 Histopathological findings

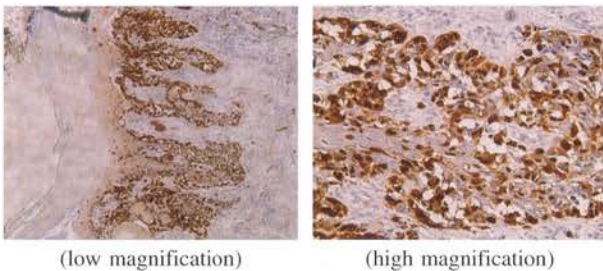


Fig. 3 Histopathological findings  
Tumor cells were strongly positive for S-100 protein.

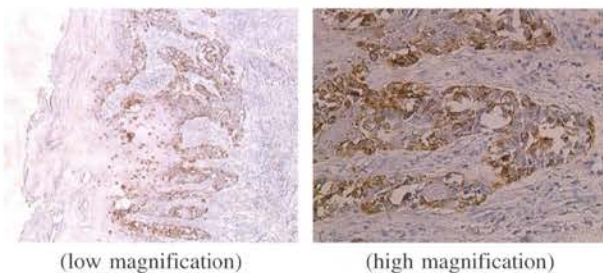


Fig. 4 Histopathological findings  
Tumor cells were strongly positive for HMB-45.

## 症例2

患者：79歳、男性。

初診：2008年1月22日。

主訴：右第I趾皮膚腫瘍。

家族歴・既往歴：特記事項なし。

現病歴：2006年10月頃から右第I趾の爪甲下に発赤を認めた。その後、爪甲中央が隆起し爪甲破壊を生じるとともに、肉芽腫様の結節が出現し増大してきた。2008年1月22日当院皮膚科初診。臨床的に有棘細胞癌を疑い、皮膚生検を施行した。

現症：右第I趾に径約30mm大、辺縁不整の結節性病変を認めた。表面は潰瘍化し湿潤している(Fig. 6)。

臨床検査所見：血液一般、尿所見に異常を認めず、表在エコー、頭頸部CT、胸腹部CT、骨盤内CTを施行したが転移等は認めなかった。

病理組織学的所見：病理組織所見では表皮は欠損し、



Fig. 5 Postoperative findings



Fig. 6 The granulomatous lesion with ulceration on the right toe.

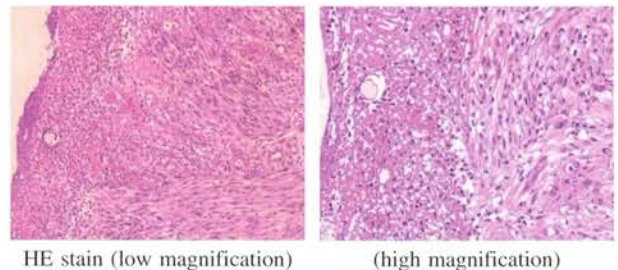
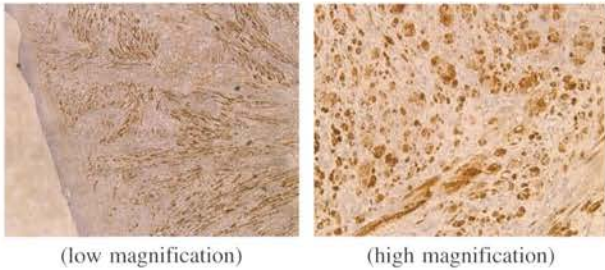
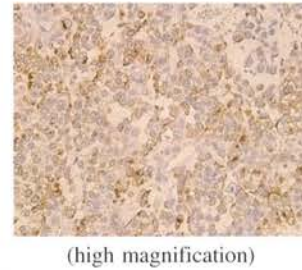


Fig. 7 Histopathological findings  
Downward streaming from the epidermis into the dermis of non pigmented tumor cell



(low magnification) (high magnification)

Fig. 8 Histopathological findings  
Tumor cells were strongly positive for S-100 protein.



(high magnification)

Fig. 9 Histopathological findings  
Tumor cells were strongly positive for HMB-45.

真皮内に紡錘形の腫瘍細胞が不規則な束状構造を呈し浸潤増殖していた(Fig. 7)。また、一部ではN/C比の大きい類円形の異型細胞がびまん性に増殖している部位もみられた。これらの細胞はメラニン顆粒に乏しい。免疫染色では、腫瘍細胞はHMB-45, S-100蛋白で陽性であった(Fig. 8, 9)。以上の所見より amelanotic malignant melanoma と診断した。Sizeは33×33mm, tumor thickness は4.5mmであった。

治療および経過：自検例を amelanotic malignant melanoma (T4bN0M0 Stage: IIC AJCC/UICC 2002) と診断して、2008年2月14日に腫瘍辺縁より20mm離して切除した。骨は中足骨遠位端にて切断し断端形成とした。右鼠径リンパ節郭清を施行したが転移の所見を認めなかった(Fig. 10)。

以降、DAV-Feron療法を3クール施行。しかし2008年10月の健診にて肺転移を認め、再度DAV-Feron療法を3クール施行している。

#### 考 察

10年間に2例の amelanotic malignant melanoma を経験した。2例とも足趾に生じた症例であった。黒色色素を有しないので、一般的な黒色のメラノーマとはまるで様子が異なり、受診が遅れた可能性は否定できない。

また、当施設においては、1998年4月から2008年4月までの過去10年間の全メラノーマの中で amelanotic malignant melanoma は2.5% (80例中2例)であった。諸家の報告によれば統計学的に、全メラノーマ中の amelanotic malignant melanoma の割合は、2~4.5%と報告されている<sup>6)</sup>。当施設でも2.5%を占め、これまでの報告と一致する結果となった。

症例1は臨床的に平坦で紅色びらんを形成し有棘細胞癌の臨床所見に類似した外観を呈していた。発症初期の段階で患者自身が病変部を削っていたというエピソードもあり皮膚悪性腫瘍取り扱い規約の推奨範囲を上回る加療(リンパ節生検・郭清, 化学療法)を計画したが同意を得られず断念している。このような比較的早期の症例では適切な切除治療により5年以上の長期生



Fig. 10 Postoperative findings

存しえた症例が多いものの、Stage IAであってもセンチネルリンパ節生検にて陽性所見を得たとの症例報告もある<sup>7,8)</sup>。したがって、引き続き嚴重な経過観察を要す。

予後について欧米の報告をみると、一般に amelanotic malignant melanoma は悪性黒色腫の中で予後が悪いという報告が散見される。その理由に、腫瘍細胞がより未分化で侵襲性が強い事と、発見が遅れて早期に治療されにくい事が挙げられている<sup>9)</sup>。診断が遅れる可能性が高いのは事実であり、診断の遅れは予後にかかわる事は明らかである。鑑別疾患として、慢性潰瘍、鶏眼、基底細胞癌、有棘細胞癌、胼胝、血管拡張性肉芽腫などがあげられる。このように鑑別診断も多岐にわたり、早期の臨床診断はきわめて困難である。実際、生検の時点で amelanotic malignant melanoma を想定していないケースが大半をしめている。本疾患を鑑別診断に含めることはもちろんであるが、病理検査にて amelanotic malignant melanoma であった場合、2~3週間以内に拡大切除を行える体制を準備しておく必要がある。

日常診療において、よく目にする良性疾患の鑑別疾患の1つとして本症を念頭に置いて診断・治療を行うことが望ましい。

#### 参考文献

- 1) Fitzpatrick TB: Human melanomagenesis: The tyrosinase reaction in pigment cell neoplasms, with particular reference to the malignant melanoma: preliminary

- report, *AMA Arch Derm Syphilol*, 65: 379-391, 1952.
- 2) Watabe H, Valencia JC, Yasumoto K, et al.: Regulation of tyrosinase processing and trafficking by organellar pH and by proteasome activity, *J Biol Chem*, 279: 7971-7981, 2004.
  - 3) Halaban R, Patton RS, Cheng E, et al.: Abnormal acidification of melanoma cells induces tyrosinase retention in the early secretory pathway, *J Biol Chem*, 277: 14821-14828, 2002.
  - 4) 横内麻里子, 小林昌和, 稲積豊子, 他2名: 紅色局面を呈した amelanotic melanoma の1例, *臨皮*, 61: 276-279, 2007.
  - 5) Ariel IM: Amelanotic melanomas: an analysis of 77 patients, *Curr Surg*, 38: 151-155, 1981.
  - 6) 藤沢智美, 神谷秀喜, 松岡百合子, 他2名: Amelanotic Melanoma の1例, *皮膚臨床* 45, 7: 886-887, 2003.
  - 7) 廣瀬寮二, 山岡俊文, 楠本美奈子: リンパ節転移を認めた厚さ0.8mmの悪性黒色腫, *Skin Cancer*, 22: 77-80, 2007.
  - 8) 北畑裕子, 岡田知善, 鈴木啓之, 他3名: 術後1年2ヵ月で多臓器転移を来した表在拡大型悪性黒色腫 (Stage IA) の1例, *Skin Cancer*, 21: 27-30, 2006.
  - 9) Shah JP: Amelanotic melanoma, *Prog Clin Cancer*, 6: 195-197, 1975.

## Two Cases of Amelanotic Malignant Melanoma Involving the Toes

Atsushi Bizen, M.D., Rica Tanaka, M.D., Sachi Suzuki, M.D.,  
Ushio Hanai, M.D., Muneo Miyasaka, M.D.

Department of Plastic and Reconstructive Surgery Tokai University School of Medicine  
143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa, 259-1193, Japan

We report two cases of amelanotic malignant melanoma of the toe with a review of the literature. A 64-year-old male presented with a crimson erosion measuring about 50mm on the toe and a 79-year-old male presented with a nodular lesion measuring about 30mm with marginal asymmetry on the toe.

Biopsied specimens from these tumors showed amelanotic malignant melanoma in both cases.

Amelanotic malignant melanoma accounts only 2% of malignant melanoma cases and the diagnosis is very difficult due to its clinical appearance.

**Key words:** amelanotic malignant melanoma, malignant melanoma, toe



## &lt;症例&gt;

## 頭部脂腺腫の1例

安倍徳寿\* 大塚尚治\* 工藤勝秀\* 大久保文雄\*\*

**要旨:** 60歳, 男性の頭頂部に生じた28×13×15mmの脂腺腫を経験したので, 若干の文献的考察を含めて報告する. 皮膚付属器腫瘍の中で脂腺系良性腫瘍の分類はさまざまあり, 統一されていなかったが, 2006年WHOの分類においては, 脂腺腫と脂腺腺腫の二つに分類されている. 脂腺腫の大きさに関しては, 最大で45×45×33mmの報告があり, 長径20mm以上の報告は本邦で12例であった. 自験例においては長径28mmであり, 比較的大きいと言える. 腫瘍切除後に生じた皮膚軟部組織欠損部は, 2つの回転皮弁を用いて被覆した.

安倍徳寿, 大塚尚治, 工藤勝秀, 大久保文雄: Skin Surgery:18(3); 150-153, 2009  
 キーワード: 脂腺腫, 脂腺腺腫, 脂腺上皮腫, 頭頂部, 局所皮弁

## はじめに

従来, 脂腺への分化を示す新生物については分類上さまざまに解釈されてきたが, 現行のWHO分類(2006年)では脂腺腺腫と脂腺腫に大別されている. 著者らは頭頂部の長径28mmの脂腺腫を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

## 症例

患者: 60歳, 男性.

主訴: 右頭頂部皮膚腫瘍

既往歴: 境界型糖尿病.

家族歴: 特になし.

現病歴: 10年以上前から腫瘤を自覚しており, 緩徐に増大していた. 近医受診し, 切除目的で当科紹介となった.

現症: 右頭頂部に28×13×15mm, 境界明瞭, 半球状, 橙色から紅色, 弾性硬, 表面平滑な隆起性皮膚病変を認め, 腫瘍の表面に一部毛細血管の拡張を認めた(Fig. 1).

CT所見: 腫瘍は高吸収域を示し, 辺縁は分葉状であり, 骨との連続性は認められなかった(Fig. 2).

MRI所見: 皮下脂肪織内に低信号領域を認め, 腫瘍内に嚢胞性変化がみられた. 明らかな骨への直接浸潤

は認めなかったが, 骨膜との連続性を除外しえない所見であった(Fig. 3).

生検所見: 腫瘍細胞はクロマチンの濃い円型から類円形の核で, 少量の胞体を有する小型のN/C比の高い細胞が密集していた. 分裂像は不明瞭であった. 免疫染色においてはTable 1に示すごとくであり, 上皮系の良性腫瘍の可能性が強く示唆された(Table 1).

手術: 生検により, 良性腫瘍であると考えていたが, 基底細胞癌の可能性も考慮し, 腫瘍辺縁から5mmの切除範囲をとり完全切除を目標とした. また, MRIにて骨膜との連続性を除外しがたい所見があったので, 骨膜を含めて切除した. 切除した腫瘍は, 肉眼上骨膜に浸潤していなかった35×35mmの皮膚軟部組織欠損部は二つの回転皮弁を用いて被覆した(Fig. 4).



Fig. 1 Preoperative view.

The tumor was located in the parietal region, 28×13×15mm.

\* Norihisa ABE, M.D.

\* Takaharu OTSUKA, M.D.

\* Katsuhide KUDO, M.D.

\*\* Fumio OHKUBO, M.D.

\* 昭和大学横浜市北部病院形成外科

〒224-8503横浜市都筑区茅ヶ崎中央35-1

\*\* 昭和大学病院形成外科学教室

〒142-8666東京都品川区旗の台1-5-8

受理 2009年9月7日

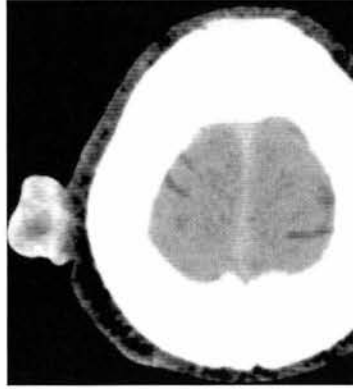


Fig. 2a CT findings. The tumor showed a high density.

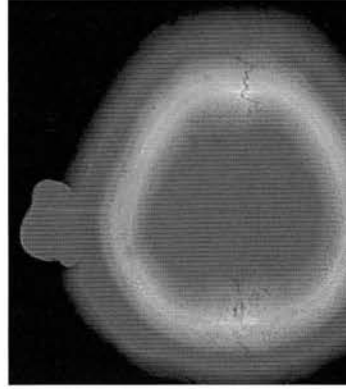


Fig. 2b CT findings, bone window. On bone window, there was no apparent continuity with the bone.

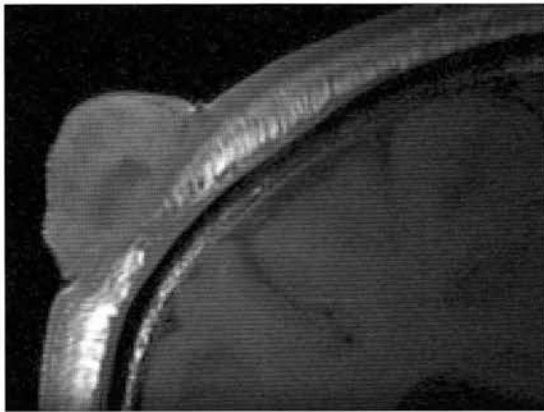


Fig. 3 MRI findings. The tumor showed low intensity, and continuity with the periosteum could not be excluded.

Table 1 Immunostaining in this case.

Widekeratin	Positive
CK7	Partially positive
CK20	Negative
S-100	Negative
Vim	Positive
Chromogranins A	Negative
Grimelius	Negative
SMA	Partially positive
CEA	Negative
MIB-1	Partially positive



Fig. 4 The skin soft tissue defect of 35 × 35mm was reconstructed with two rotation flaps.

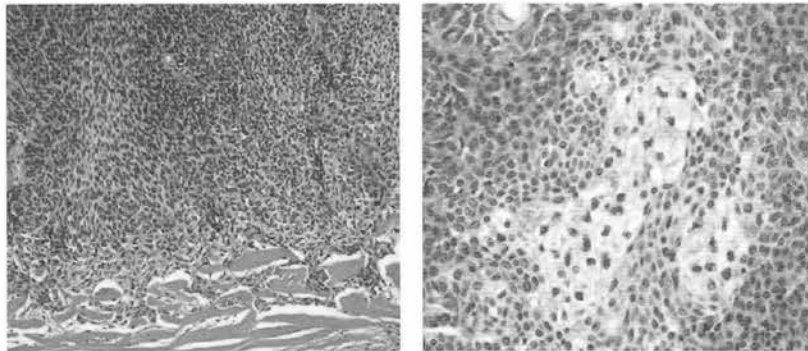


Fig. 5 Histological findings (hematoxylin-eosin). Basal cell-like germens increased and sebaceous gland cells showed a bubble shape.



Fig. 6 Postoperative view after six months. The scar was not severe.

病理組織学的所見：真皮内を中心とする多結節性の病変で，基底細胞様の胚細胞の充実性増殖が主体であった．一部に泡沫状の胞体をもつ脂腺細胞が混在し，脂腺腫と診断された(Fig. 5)．切除断端は陰性であった．

術後経過：瘢痕性脱毛が残存するが，毛流の乱れも少なく，整髪により目立たない状態である(Fig. 6)．

#### 考 察

脂腺分化を示す新生物は従来，脂腺腺腫，脂腺上皮腫，脂腺分化を伴う基底細胞上皮腫，脂腺癌に分類されていた．しかし，脂腺上皮腫と脂腺分化を伴う基底細胞上皮腫との間に明確な区別がなく，また上皮腫という用語が良性か悪性かに関しても正確な定義がない，などの理由で混乱が生じていた<sup>1)</sup>．そこで1984年にAckermanら<sup>2)</sup>は従来の脂腺腺腫，脂腺上皮腫という疾患名を排し，転移せず局所浸潤も示さない明らかに良性の脂腺腫瘍を，一括して脂腺腫，すなわちsebaceomaと呼称した．これを受けて1986年三原<sup>3)</sup>は，脂腺腺腫に対しても統一した解釈がなく，脂腺腺腫と脂腺上皮腫との移行も報告されていることより，脂腺腺腫を脂腺腫の中にも含めるという見解を示している．その一方で，脂腺腺腫を独立した疾患として残す考え方も根強く，一致した見解をみていなかった<sup>4)</sup>．2006年のWHO分類では，脂腺系良性腫瘍は脂腺腺腫と脂腺腫に大別されている<sup>5)</sup>．

脂腺腫は，1964年坂本の報告以来，本邦報告例は脂腺上皮腫として報告されたものも含め，渉猟しえた範囲で94例の報告がある．男女比は1:1.7で，9歳から90歳まで幅広く分布し平均50.9歳といわれている<sup>4)</sup>．

発生部位としては顔面，頭部が90%以上を占め，孤立性に出現し，通常は黄色ないし橙黄色の，境界明瞭で辺縁平滑な丘疹もしくは結節として存在する．原発のみならず，脂腺母斑上に発生する例<sup>6)</sup>もみられる．また，内臓悪性腫瘍に合併し，脂腺系腫瘍の多発に際して生じる場合(Muir-Torre syndrome)もある．本症例においては，他の脂腺系腫瘍の合併や内臓悪性腫瘍の既往は認めなかった．

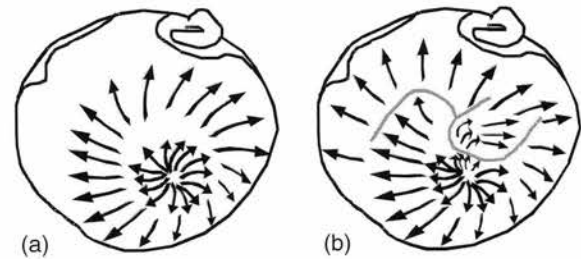


Fig. 7 Schema showing the hair stream and hair whorl pattern.  
(a) Preoperative state.  
(b) Postoperative state.

大きさに関しては最大で45×45×33mmの報告があり<sup>7)</sup>，長径20mm以上の報告は本邦で12例渉猟しえた．本症例においては長径28mmであり，比較的大きいといえる．

病理組織学的には，脂腺腫は真皮内の多結節性病変で，胚細胞が成熟脂腺より優性であり，しばしば脂腺管への明瞭な分化がみられるが，これらの点においても本症例は典型例であると考えられる．

切除範囲については，完全切除という表現が多いが，具体的な数値を記載している文献によると4mm，10mm，15mmと報告によって切除範囲が異なる．これは，従来の脂腺上皮腫の位置付けが明確でなく，良性と悪性の中間の疾患として扱われていたことが原因と考えられる．本症例においては，生検において良性腫瘍の可能性が強く示唆されたが，基底細胞癌の可能性を考慮し，5mmの切除範囲をとり骨膜を含め切除した．切除後の再発例の報告は渉猟しえなかった．

頭部の皮膚軟部組織欠損に対する再建に関し，組織拡張器を用いて再建する方法と，局所皮弁による再建がある．組織拡張器では手術回数が複数回になり，また治療期間を要するという欠点があるが，瘢痕，毛渦，毛流の点では局所皮弁に比し優れていると考える．本症例では治療期間を要する組織拡張器による再建を強く拒否されたため，局所皮弁を用いて再建した．局所皮弁の方法には，2つの回転皮弁，風車型の回転皮弁，3つのLimberg Flap, Bilobed Flap等があるが，Jasonらは頭頂部の欠損に対しては毛渦と毛流の観点から，2つの回転皮弁あるいは風車型の回転皮弁がよいと述べている<sup>8)</sup>．本症例においては2つの回転皮弁を用いることを選択し，毛流の乱れも目立たず良好な結果が得られたと考えている(Fig. 7)．

#### 結 語

頭頂部に生じた脂腺腫を経験したので，若干の文献的考察を含めて報告した．頭頂部に生じた皮膚軟部組織欠損部は，2つの回転皮弁を用いて再建し良好な結果を得た．

本内容の一部は平成20年11月、横浜形成外科フォーラム(於横浜)にて、また、平成21年2月、第27回日本臨床皮膚外科学会(於名古屋)にて報告した。

#### 謝 辞

本疾患の病理診断においてご指導頂いた昭和大学横浜市北部病院病理科教授・塩川章先生に深謝致します。

#### 参考文献

- 1) 藤本和久, 青木見佳子, 佐々木映子, 他4名: sebaceomaの2例, 皮膚臨床, 32(7):943-947, 1990.
- 2) Troy JL, Ackerman AB: Sebaceoma, Am J Dermatopathol, 6:7-13, 1984.

- 3) 三原一郎: 脂腺腫(Sebaceoma), 臨皮, 40:77-82, 1986.
- 4) 鳥居秀嗣, 中山秀己, 石橋康正, 他1名: Sebaceomaの1例, 皮膚臨床, 32(7):948-949, 1990.
- 5) 泉 美貴: 皮膚科セミナー-第32回-分かりやすい皮膚良性腫瘍, 日皮会誌, 117(14):2445-2451, 2007.
- 6) 横井 彩, 松永直子, 真鍋 求, 他1名: 脂腺母斑上に生じた脂腺腫, 皮膚臨床, 49(3):375-377, 2007.
- 7) 豊田かおる, 森口聡子, 青木雅子, 他3名: 巨大Sebaceomaの1例, 皮膚臨床, 36(11):1642-1643, 1994.
- 8) Jason E. Leedy, Jeffrey E. Janis, Rod J. Rohrich: Reconstruction of acquired scalp defects: an algorithmic approach, Plastic and Reconstructive Surgery, September 15:54e-72e, 2005.

#### コメント(京都大学医学部皮膚科 是枝 哲)

この論文において手術術式も適当であったと思われるし、5mmという切除マージンも適当であったと思われる。

しかし、術前の病理学検討が良性であると確信していたのか悪性の可能性をどれくらい考えていたのか

が、文章からは理解しにくい。また、悪性を否定しきれないとするならば、どのような悪性腫瘍を念頭においていたのかを記すべきで、そのあたりをクリアにすることが望まれる。

## A Case of Sebaceoma Occurring in the Parietal Region

Norihisa Abe, M.D., Takaharu Otsuka, M.D., Katsuhide Kudo, M.D.

Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Showa University Northern Yokohama Hospital  
35-1 Chigasaki Chuo, Tsuzuki-ku, Yokohama City, Kanagawa-pref, 224-8503, Japan

Fumio Ohkubo, M.D

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Showa University Faculty of Medicine  
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8666, Japan

A 60-year-old male demonstrated sebaceoma measuring 28 × 13 × 15mm arising in the parietal region. This case is reported along with a review of the literature. Classification of benign tumors of the sebaceous gland system has not yet been unified, but it has been classified as adenoma and sebaceous adenoma in the WHO classification of 2006. Regarding the size of the sebaceoma, there was a report describing 45 × 45 × 33mm as the maximum, and there are 12 reports of tumors measuring more than 20mm in Japan. The tumor in our case measured 28mm and was considered comparatively large. Skin soft tissue defect was reconstructed using two rotation flaps.

**Key words:** sebaceoma, sebaceous adenoma, sebaceous epithelioma, parietal region, local flap

## &lt;症例&gt;

## 炭酸ガスレーザーで治療した多発性有棘細胞癌の1例

吉田益喜 川原 繁 川田 暁

**要旨:** 79歳, 女性. 2004年夏頃から左側下腿に直径11mm大の紅色角化局面が出現して当科で生検した結果, 有棘細胞癌と診断され拡大切除した. その後, 1~2ヵ月間隔で同様の紅色丘疹が多発した. すべてを拡大切除することは不可能であると考え治療は主に炭酸ガスレーザーで切除し2次治療させた. 組織学的にすべて有棘細胞癌であった. 病変は合計8回の治療で計55個の病変を切除した. 術後5年経過するが現在, 転移はみられない.

吉田益喜, 川原 繁, 川田 暁: Skin Surgery:18(3); 154-157, 2009

キーワード: 有棘細胞癌, 多発, 炭酸ガスレーザー

## はじめに

多発性の有棘細胞癌(以下, SCC)は多種の要因で生じるが治療に苦慮することがある. 今回, われわれは79歳の女性の両側下腿に多発したSCCに対して炭酸ガスレーザーで治療した1例を経験したので報告する.

## 症 例

患者: 79歳, 女性.

初診: 2005年3月3日

主訴: 左下腿部の紅色角化局面

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 高血圧, C型肝炎, 糖尿病がある. 過去に砒素に関する工場の労働はなく, 梅毒の治療も行っていない. 農薬を扱う作業も行ったことがない.

現病歴: 2004年夏頃から左側下腿部に紅色角化局面が出現し近医で副腎皮質ステロイド外用剤にて治療するも効果なく徐々に拡大したため悪性を疑い紹介にて当科を受診した.

現 症: 左下腿後面に直径11mm大の紅色角化局面を認めた. 両側下腿は中等度の浮腫があった(Fig. 1).

病理組織学的所見: 初診時, 左下腿病変部の生検を行った. 病変は過角化と表皮肥厚を認めrete ridgeの腫大延長があり, 表皮に連続し異型細胞が増殖している. 腫瘍内には癌真珠もみられ分化傾向がみられる. 所々に基底層は不明瞭となり, 腫瘍辺縁にはリンパ球浸潤が認められた(Fig. 2). 以上より, 高分化型SCCと診断した.



Fig. 1 Clinical view  
A red keratotic lesion on the left leg.

治療と経過: 上記の病理組織診断の結果, 2005年4月12日に局所麻酔下に左下腿病変に対して辺縁から1cm離し十分な深さをつけ広汎病変切除を行った. 退院後, 2ヵ月経過し両側下腿部に大きさ直径5mmから1cm内外の前回と同様の紅色局面が多発した. 左下腿部は10ヵ所, 右下腿部は8ヵ所あり合計18ヵ所であった. 全ての病変を切除縫縮することは不可能であると考えた. また, 放射線治療するにも照射範囲が広範であること, 化学療法は年齢から合併症を考慮し, 同年7月20日に局所麻酔下で炭酸ガスレーザー(M Laser NC-70: M&M社製)を用いてCW(continuous wave), 出力10wで皮下脂肪を十分につけ病変を切除し開放創にして2次治療をはかった(Fig. 3). 術後創は約2~4週間で癒傷治癒した. 退院後も両側下腿に同様の紅色角

Masaki YOSHIDA, M.D.

Shigeru KAWARA, M.D.

Akira KAWADA, M.D.

近畿大学皮膚科

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

受理 2009年9月8日

化局面が多発しその都度、入院し同様の治療を行った。初診から半年毎に画像や血液検査を行っており5年経過するが現在、転移所見はなく外来フォロー中である。初診から切除した病変は合計55個であり、すべて焼痂せずに病変を採取した。切除した病変の病理組織検査の結果はSCCであった(Fig. 4)。

### 考察

SCCは時として多発することがある。その原因で多いものは砒素である。慢性砒素中毒症は数年から数十年にわたって砒素に曝露され続けた場合、あるいは中止後数年から数十年後に発症する。また皮膚癌発生までの期間は、砒素曝露から平均18~25年くらいとする

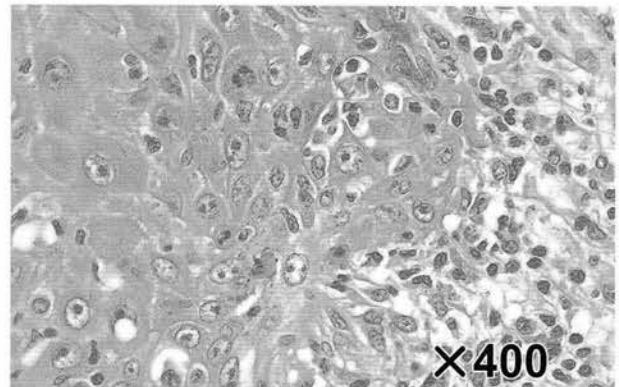
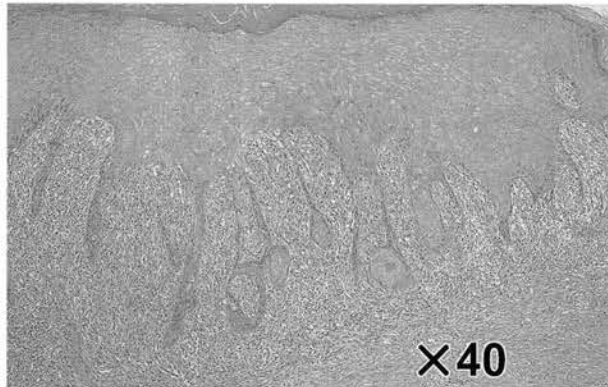


Fig. 2 Histological findings (biopsy)  
Hyperkeratosis and acanthosis were observed along with the proliferation of atypical squamous cells.



Fig. 3 Intraoperative view  
Resection of the lesions by CO<sub>2</sub> Laser

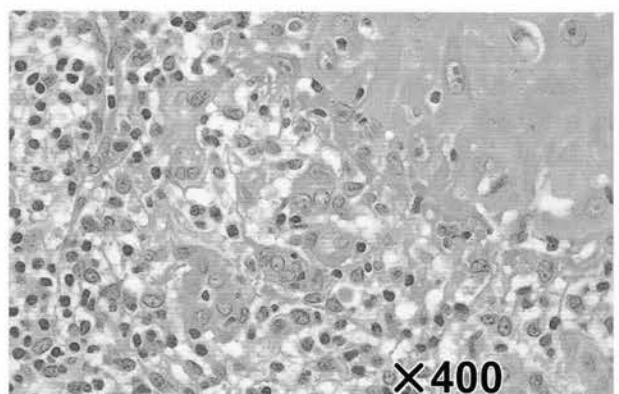
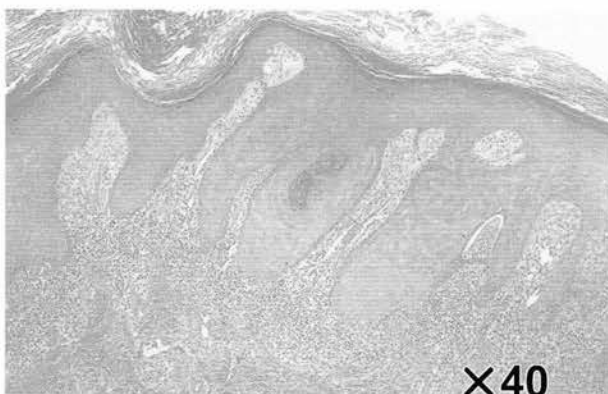


Fig. 4 Histological findings of the lesion resected by CO<sub>2</sub> Laser  
Hyperkeratosis and acanthosis were observed along with the proliferation of atypical squamous cells with cancer pearl.

報告が多い<sup>1)</sup>。砒素誘発性 SCC の特徴として露光部よりむしろ非露光部に発生しやすく、掌蹠に左右対称性に疣贅様角化局面が多発することが多いことである<sup>2)</sup>。砒素は過去に尋常性乾癬の治療にフォーレル水(1% 亜砒酸ナトリウム)の内服治療や梅毒の治療にサルバルサンとして用いられたり、農業では農薬として利用されていた。自験例では過去に梅毒や尋常性乾癬の既往はなく、農薬を扱う作業もしたことがない。また、慢性砒素中毒症で特徴的な掌蹠に左右対称性に疣贅様角化局面もないため、多発した原因が砒素によるものは否定的である。多発性 SCC の砒素以外の原因で多いものは日光紫外線である。日光紫外線による多発性 SCC の特徴は、露光部に多いことである。また病理組織学的に真皮の solar elastosis がみられることである。自験例の病変は両側下腿のみであり顔面や手背部になく、また病理組織学的に solar elastosis がいないことから、日光紫外線が原因とは考えにくい。砒素や日光紫外線以外の多発性 SCC の原因は全身的因子としては色素性乾皮症などの遺伝的因子や後天性免疫不全症候群、臓器移植後などの免疫能低下状態あるいは HPV 感染などがあるが、自験例では遺伝異常もなく臓器移植で免疫能低下状態でもなかった。また、PCR法を用いた HPV の DNA 検索を行ったが HPV は検出されなかった。局所因子としては熱傷瘢痕、慢性放射線皮膚炎、褥瘡、慢性骨髄炎などが挙げられるが自験例では放射線治療歴もなく骨髄炎もなく瘢痕もみられない。自験例では近医で副腎ステロイド外用治療を行っていたが病変部のみの外用であった。そのため、他の部位まで副腎ステロイドによって局所免疫が低下した状態であったとはいえない。したがって、自験例の多発性に発癌した原因は不明である。

SCC の治療は通常、手術治療が原則であるが全身状態あるいは局所的に問題があり手術ができない場合、化学療法や放射線療法などの全身療法や抗癌剤の局所外用療法などを行うことがある。自験例の場合、当初は各下腿に単発に SCC が発生していたため切除と単純縫縮や切除後植皮を行っていた。その後、病変が多発

し単純縫縮するには病変が近接しているため創部の緊張が強く単純に縫合ができないことや、また、切除し植皮する場合も広範囲に多数行う必要もあり手術侵襲が大きく、さらに、今後も新生病変が生じる可能性が十分考えられたので侵襲の小さな比較的 안전한治療法として炭酸ガスレーザーによる切除後に開放創として治癒させる方法を選択した。この方法は治癒に時間がかかるのが問題点であるが手技が簡便で出血が少なく手術時間も短時間で可能であることが利点である。自験例のような多発性 SCC に対して炭酸ガスレーザーで治療を行った報告例はないが、SCC 以外の病変では多発性丘疹状毛包上皮腫に対して炭酸ガスレーザーで治療した報告例がある<sup>3)</sup>。最近では抗癌剤外用療法以外には IL-2 局注療法<sup>4)</sup> やケミカルピーリング<sup>5)</sup> やイミキモド外用療法や光学的療法 (PDT)<sup>6)</sup> などの局所療法も行われており、よい成績を得ている報告もあり、今後、検討していきたいと思う。自験例では、今後も新病変が多発する可能性もあり、再発・転移を含めた慎重なフォローアップが必要であると思われた。

#### 参考文献

- 1) Neubauer O; Aresenical cancer: A review. Br J Cancer, 1: 192-251, 1947.
- 2) 岩切加奈, 青木見佳子, 五十嵐司, 他 3 名: 慢性砒素中毒の 2 例 多発する皮膚悪性腫瘍より慢性砒素中毒と診断した 2 例, Skin Cancer, 16: 184-187, 2001.
- 3) 川上民裕, 小原 理, 溝口昌子, 他 1 名: CO<sub>2</sub> レーザーにて加療した多発性丘疹状毛包上皮腫の 1 例: 皮膚科の臨床, 12: 1631-1633, 2006.
- 4) 松下記代美, 山崎文恵, 前田 晃, 他 3 名: インターロイキン 2 の腫瘍巣内局注が効果的であった浸潤性有棘細胞癌の 1 例, 皮膚の科学, 2: 201-205, 2003.
- 5) 岸岡亜紀子, 山本有紀: 【ケミカルピーリング実践マニュアル】 皮膚癌, Derma, 106: 100-103, 2005.
- 6) 長野 徹, 山田陽三, 池田哲哉, 他 3 名: LED 光線を用いた光線力学療法 (PDT) の皮膚悪性腫瘍に対する治療経験, 皮膚の科学, 4: 188-193, 2005.

#### コメント (防衛医科大学校 形成外科 清澤智晴)

悪性腫瘍の多発例は、治療に難渋することが多い。特にはっきりとした原因や誘因がないが、腫瘍の多発例を見たときに、どうやって治療すべきか選択に迷う。そしてそういう症例ほどその患者を総合的に改善するエビデンスが確立されている治療法が見つからず、治療者である医師の裁量や判断で実際の治療が行われることが多い。

本論文は皮膚に発生した有棘細胞癌の多発例を見事に解決した。とても貴重な症例報告である。もし同様な症例があれば、是非とも考慮したい治療方法であり、治療結果も良好である。高齢者の場合、創の開放療法はよい選択である。

学問的興味としては、どうして下腿に集中して有棘細胞癌が発生したかという点がある。著者らはさまざま

まな可能性を探ったが、原因や誘因は不明であった。まさに「不明」が正しい表記であろう。ただ、今後同様な症例があったときに参考となるのは、この高齢患者が抱えていた高血圧、C型肝炎、糖尿病かもしれない。こうした疾患は下腿の血管病変が強くやや鬱血していることが多い。ひどい時は多発性潰瘍病変となる。

また癌抑制遺伝子変異などの素因や腫瘍を引き起こすようなウイルス性疾患、老化現象による natural killer 細胞活性の低下などが関与しているかもしれないし、全く違うかもしれない。いずれにせよ、こうした貴重な症例報告を重ねていくことが重要であり、同様の発表が待たれる。

## A Case of Multiple Squamous Cell Carcinoma Treated with CO<sub>2</sub> Laser Treatment

Masuki Yoshida, M.D., Shigeru Kawara, M.D., Akira Kawada, M.D.

Department of Dermatology, Kinki University School of Medicine

377-2 Ohonohigashi Osakasayama Osaka 589-8511, Japan

A 79-year-old woman presenting with a red keratotic lesion on her left leg was admitted to our hospital, and a skin biopsy was performed. The lesion measured 11 × 11mm in diameter and was histologically diagnosed as squamous cell carcinoma. We performed a surgical wide resection under local anesthesia. Two months later, further lesions appeared on the bilateral legs and were histologically diagnosed as squamous cell carcinoma. These lesions were resected by 8 sessions of CO<sub>2</sub> Laser treatment and healed as an open wound, because of the wide resection. There were fifty-five lesions in total. There has not been any evidence of metastatic lesion during 5 years of post-treatment observation.

**Key words:** squamous cell carcinoma, multiple, CO<sub>2</sub> Laser



## プロシーディング

# 長期持続型皮膚充填剤 「レディエッセ®」による鼻唇溝治療の経験

村上 義之

**要旨：**コラーゲンやヒアルロン酸を代表とする Filler (充填剤) によるシワや窪みの治療について、カルシウム・ハイドロキシアパタイト (CaHA) を主成分とする新規 Filler であるレディエッセ®を用いて行った日本人モニターへの注入経験を紹介する。レディエッセ®は CaHA を主成分とした従来のヒアルロン酸製剤を中心とする Space Occupying Filler としての役割に加えて、自己コラーゲン産生効果を併せ持つことによって従来の純ヒアルロン酸製剤に比べてより効果の長期持続性を示す Filler である。本検討ではレディエッセ® (1.3ml) を 10 名のモニターの両側鼻唇溝へ注入し、施術前、1 日後、1 週間後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後に皮膚画像解析システム「VISIA」を用いて撮影し、「治療部位の改善度」、「施術満足度」、「再治療希望度」について VAS (Visual Analogue Scale) を応用してモニターが評価した。1 ヶ月後には Touch up (追加補修) 注入希望者 (8 名) に対して鼻唇溝への施術を行うとともに、初回注入時の痛みと局所麻酔薬を製剤に混入させる手技と患部の施術前後のアイシングを併用する除痛対策を行ったうえで、注入時の痛みの自己評価を VAS にて計測し比較検討した。患者自身の評価による「治療部位の改善度」の平均値は施術 1 日後には 85.6、1 週間後には 78.6、1 ヶ月後には 73.5、3 ヶ月後には 73.6、6 ヶ月後には 77.0 と推移した。また、「施術満足度」は 81.3 (1 日後)、77.5 (1 週間後)、74.5 (1 ヶ月後)、76.6 (3 ヶ月後)、77.0 (6 ヶ月後) と同様の変化を示した。このことから、レディエッセ®は従来のヒアルロン酸製剤と同様の Space Occupying 効果を有するものと推察された。一方、除痛対策を行うことによる施術に伴う痛みの程度は、初回時の平均 83.5 から 37.6 へと大幅に減じた。なお、副作用については紅斑 (6 例)・疼痛 (2 例)・浮腫 (1 例)・斑状出血 (1 例) といったものであり、通常の Filler と同様のプロファイルであった。

村上義之：Skin Surgery:18 (3) ; 158-163, 2009

キーワード：フィラー、カルシウムハイドロキシアパタイト (CaHA)、鼻唇溝、しわ、除痛

### はじめに

しわや窪みを治療する Filler としてさまざまな製品が市場に上市されている。コラーゲン製剤やヒアルロン酸製剤、さらには非吸収性物質を混入させることによって半永久的な持続性が得られる製剤も存在する。一般的には Mass Effect とも称される Space Occupying Filler の範疇に属する製剤が大半を占めている。しかしながら、なかには吸収性ではあるが自己コラーゲン産生を刺激することによってより長期の持続効果を企図した製品もある。今回経験した Filler であるレディエッセ®は CaHA を主剤とした製品で、吸収性ではあるが従来の Space Occupying Filler としてだけでなく、自己

コラーゲン産生刺激能を併せ持った新しいカテゴリーに属する (Table 1)。

今回、このレディエッセ®を 10 名の日本人モニターの鼻唇溝へ注入する機会を得たので、注入後 6 ヶ月までの観察ではあるがモニターの評価ならびに症例を提示する。また、併せて患部の冷却処置と局所麻酔薬を製剤に混入させることによる施術時の痛みの変化を評価したのであわせて報告する。

Table 1 Radiesse® is the only filler with two important effects: Filler Occupying and Collagen Regeneration Effect, while other fillers have only one of the two effects.

	Space Occupying Effect (Immediate Effect)	Collagen Regeneration Effect (Long-lasting Effect)
Collagen	○	—
Hyaluronic Acid	○	—
Poly-L-Lactic Acid	—	○
Radiesse®	○	○

Yoshiyuki MURAKAMI, M.D., Ph.D.

ミルティス皮膚科

〒120-0034 東京都足立区千住 3-98 千住ミルティスⅡ 番館 305

受理 2009 年 9 月 15 日

## 試験方法

### 1. 治療モニター

鼻唇溝の深さを訴える、現在までにFillerによる美容医療の経験のない健康成人日本人女性10名(41~58歳, 平均47.6歳)を対象モニターとした。なお試験に際してFiller注入に際しての危険性ならびに生じうる合併症などについて説明し、書面による同意を得た。

### 2. 使用薬剤

本邦においてCutera社が販売するBioForm Medical社製のFillerであるレディエッセ®を使用した。レディエッセ®の組成は直径25~45 $\mu$ mの微細なCaHA粒子を30%含み、残りはGRAS(Generally Recognized as Safe)としてFDA認可済み、かつ厚生労働省一般用医薬品(第3類医薬品)のカテゴリーに属するグリセリン、カルボキシメチルセルロース、滅菌水からなるキャリアジェルが70%を占める。CaHAは術前アレルギーテスト不要の生体適合物質とされており、最終的には生体内でマクロファージに貪食された後、カルシウムイオンとリン酸イオンに分解吸収される<sup>1,2)</sup>。シリンジ1本には1.3mlの製剤が含まれている。

### 3. 試験方法ならびに注入方法

初回注入時にはモニターの希望に応じて無麻酔かペンレステープの貼布あるいは5%リドカイン含有クリーム(Ferndale Laboratories社)を塗布して30分以上経過した後に患部へ製剤の注入を行った。1ヵ月後のTouch up注入は希望者8名に行った。局所麻酔薬に対するアレルギーの有無を問診にて確認後、全員に局所麻酔薬を混入させた製剤を使用した。さらに注入前後は保冷剤にて注入部位の冷却処置を行った。注入量は両側鼻唇溝に対して合計でレディエッセ®1本(1.3ml)以内とした。因みに初回治療時の平均使用量は0.835mlであった。

治療前、1日後、1週間後、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後に来院してもらい、皮膚トラブルの有無を含めて患部の観察を行い、写真撮影ならびにアンケートを実施した。

鼻唇溝への注入に際して、27G×3/4(19mm)の注射針(テルモ株式会社)を装着し、リニアスレッド法(針を引き抜きながら注入する)を中心にして一部ファニング法(刺入部位から扇状に展開し注入する)を用いて注入した。注入部位は、真皮と皮下組織の境界とした。注入直後に周囲組織と馴染むようにマッサージを行う一方で、モニターにも施術後1週間ほど患部の適切なマッサージを指導した。

### 4. 写真撮影

皮膚画像解析システム「VISIA Evolution」(Canfield社、国内販売代理店:株式会社インテグラル)を用いてできるだけ撮影条件を揃えて経過観察を行った。

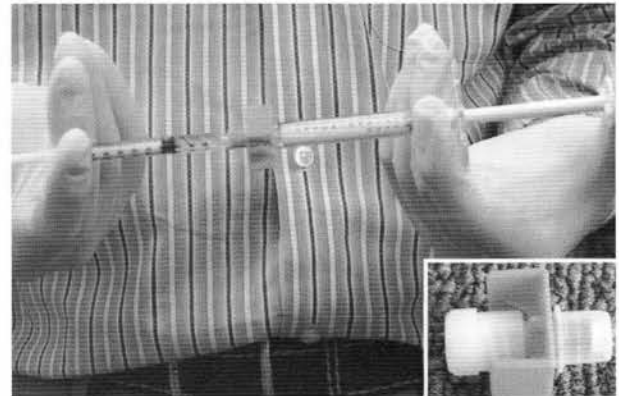


Fig. 1 0.3cc of 1% Lidocaine with Epinephrine in a 2.5cc syringe was infused into a 1.3cc syringe of Radiesse® through a Fluid Dispensing Connector (B Braun Medical Inc., USA) and then the mixed material was infused back into the 2.5cc syringe. To mix the two materials, this process was repeated back and forth about 15-20 times.

### 5. 局所麻酔薬の混入方法

局所麻酔薬である1%キシロカインE(アストラゼネカ株式会社)をレディエッセ®1.3mlに対して0.3mlの割合で、Fluid Dispensing Connector(B.Braun社)を用いて混入させた(Fig. 1)。具体的には、片方にレディエッセ®を接続し、他方に2.5mlのシリンジに0.3mlの局所麻酔薬を入れた状態で接続し、まずはレディエッセ®のプランジャーから押し込み、両者間を15回以上行き来させてレディエッセ®と局所麻酔薬をよく混入させた。

### 6. 評価方法

来院ごとにモニターに施術満足度、患部改善度、再治療希望度を痛みの評価ScaleであるVAS(Visual Analogue Scale)を流用して、自覚的かつ視覚的評価のアンケートを試みた。すなわち、左端が「全く満足できない」、「全く改善なし」、「全く希望しない」であり、右端が「100%満足」、「完全に改善」、「絶対に再治療を希望する」であることを説明し、評価時以前の自身の画像と見比べながらペンで該当箇所にチェックをしてもらい長さで数値を算出した。初回の局所麻酔薬混入なしでの施術と2回目の局所麻酔薬を混入した施術の痛みについてVASでの評価を得て比較した。なお、有意差検定はSPSS Ver.16を用いてPaired-Samples *t*-testにて行った。

## 結果

### 1. 製品使用量と合併症

初回の両側鼻唇溝への平均注入量は0.835mlであった。また、10名のうち生じた合併症は、施術部位に一致した紅斑(6例)・疼痛(2例)・浮腫(1例)・斑状出血(1例)という通常のFiller注入に際して認められるものと同様であった。全てが軽症であり、1週間後の経過観察時にはほとんど消失していた。

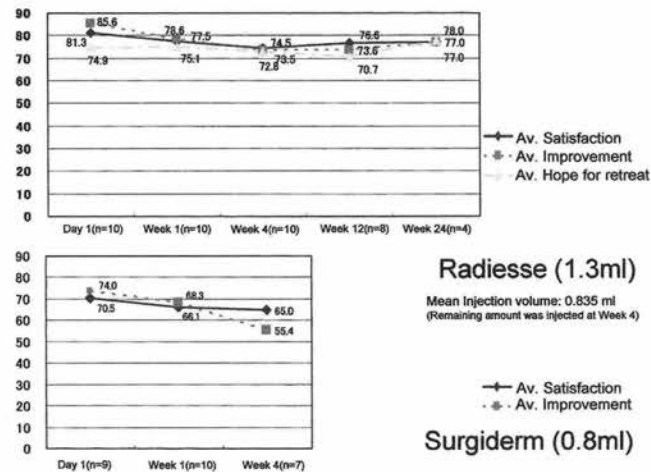


Fig. 2 Over time, patients' satisfaction and self-improvement scores dropped slightly both Radiesse® and Surgiderm®. Although it was difficult to clearly represent, there were differences in the curves that implied Radiesse® was superior to Surgiderm®. This might be because of the mass effect of Radiesse®. At 1 month, the remaining Radiesse® was injected after patients completed the questionnaire.



Fig. 3 Representative case photos, showing that the correction was maintained at 6 months.

2. 1日後と1週間後, 1ヵ月後, 3ヵ月後, さらに6ヵ月後の自覚的評価の変化

モニターがVASにて指示した数値を平均化したものをそれぞれ示す(Graph 1). 「治療部位の改善度」は施術1日後には85.6, 1週間後には78.6, 1ヵ月後には73.5, 3ヵ月後には73.6, 6ヵ月後には77.0へと推移した. また, 「施術満足度」は81.3(1日後), 77.5(1週間後), 74.5(1ヵ月後), 76.6(3ヵ月後), 77.0(6ヵ月後)と同様の変化を示した. 「再治療希望度」は74.9(1日後), 75.1(1週間後), 72.8(1ヵ月後), 70.7(3ヵ月後), 78.0(6ヵ月後)と試験期間を通じて著変なかった. 比較のために当院にて, ヒア

ルロン酸製剤であるサージダーム24XP® (Corneal社, 1本に0.8ml含有)を同様の手技にて同年代の女性モニターに対して両側鼻唇溝に1回で0.8ml全てを注入して, 同じ内容のアンケートを聴取した結果を示す(Fig. 2). また, 代表的な症例写真を示す(Fig. 3).

3. 局所麻酔薬混入と冷却処置に伴う施術時の痛みの変化  
1ヵ月後にTouch up注入を行った8名において施術に伴う痛みを初回治療時とVASにて比較した. 初回治療時の平均値が83.5なのに対して, 局所麻酔薬混入と冷却処置を行ったTouch up注入時には37.6と著明な低下を認めた. Paired-Samples t-testにおいて,  $p < 0.001$ と有意差を認めた.

## 考 察

今回、CaHAを主成分とする新規Fillerであるレディエッセ®を日本人女性モニターの鼻唇溝に注入し、その後の経過観察を行うことができた。その結果、6ヵ月という短期間ではあるがレディエッセ®の十分なMass Effectが維持されていることを確認し、その有用性をモニターも評価していた(Fig. 2, Fig. 3)。ほぼ同容量を注入したサージダーム24XP®での試験での患者評価と比較すると、幾分レディエッセ®の改善度の方が優れていたことから初期のMass Effectの高さが推察される。

レディエッセ®は、FDA承認、ヨーロッパCEマーク取得、KFDA(韓国食品医薬品安全庁)承認等を獲得しているが、特にFDAでは中等度から重症のしわ・HIV感染の治療に伴う脂肪萎縮症に対する修復および形成を、510Kよりも厳密なPMA(PreMarket Approval)の承認方式で取得している。また、ラジオグラフィックマーカー・口腔顎顔面異常・声帯内注入・尿失禁についてもFDA承認を受けている<sup>3,4)</sup>。現在までに世界40ヵ国以上で販売され100万本以上が出荷されているが、2003年のOff-label使用以降、文献的にも<sup>5)</sup>、2008年の学会発表でも(Dr. George Hruza, Saint Louis University School of Medicine, at the 3rd Conference in Dermatological Laser and Facial Cosmetic Surgery)、骨化や石灰化の報告や、肉芽腫の発生例も報告されていない。今回の試験においても注入に際して認められた合併症は、施術部位に一致した赤み、腫れ、痛み、斑状出血という通常のFillerと何らかわるものではなかった。また、両側の鼻唇溝への10名の平均使用量は0.835mlと比較的少量であった。

レディエッセ®に含まれる人工合成のCaHAはCa10(P04)6(OH)2の化学式を持つヒトの骨や歯に含まれるミネラルと同質であり<sup>2)</sup>、整形外科・形成外科・歯科等で20年以上にわたり臨床応用されている<sup>1,6)</sup>。前臨床試験によって非毒性・非変異性・非抗原性・非刺激性であること<sup>7)</sup>、生体適合性試験によって炎症は発現しても軽度で局所的であること、全身的な毒性がないことが証明されている<sup>7,8)</sup>。微小な粒子としてCaHAが皮膚内に注入されると、線維芽細胞はCaHAを足場(Scaffold)として使い、新しくコラーゲンを産生することで新しい組織を形成する<sup>9,10)</sup>。

レディエッセ®の補正効果と患者の満足度は1年から1年半持続することが報告され<sup>1,11)</sup>、長期持続型、半永久型として論じられている<sup>3,12)</sup>。「治療部位の改善度」は施術1日後には85.6、1週間後には78.6、1ヵ月後には73.5、3ヵ月後には73.6、6ヵ月後には77.0と推移し、「施術満足度」は81.3(1日後)、77.5(1週間後)、74.5(1ヵ月後)、76.6(3ヵ月後)、77.0(6ヵ月後)と同様の変化であった(Fig. 2)。施術後は日数が経つにつれて改善

度ならびに満足度が1ヵ月までは若干下がっているが、こうした傾向は他のヒアルロン酸製剤でも同様である。因みに当院にてサージダーム24XP®を鼻唇溝に注入後、同様のアンケートを実施したところ、改善度は施術1日後には74.0、1週間後には68.3、1ヵ月後には55.4、満足度は施術1日後には70.6、1週間後には66.1、1ヵ月後には65.0と低下していた。サージダーム®には1本あたり0.8mlの製剤が含有されており全てを1回で注入しているため、レディエッセ®の初回平均注入量である0.835mlと大差はない。サンプル数が少ないことや対象の背景が一定でないため比較は難しいものの、この1日後から1ヵ月後までの患者判定による改善度と満足度の差はレディエッセ®とサージダーム24XP®との注入後早期のSpace Occupying Fillerとしての補正効果の差を表しているのかもしれない。この早期の補正効果について、レディエッセ®はヒアルロン酸製剤(NASHA Filler)よりも3割少ない量で<sup>13)</sup>、また、コラーゲン製剤と比較すると約1/2の使用量で<sup>14)</sup>同等の効果を得ることができるとされている。レディエッセ®においては、1ヵ月後と3ヵ月後の比較では改善度ならびに満足度に差が見られていないが、VISIAで撮影した写真で比較すると若干効果が減じているように見える。これはキャリアジェルの消失が1~3ヵ月で生じるとされており<sup>15)</sup>、それを反映しているのではないかと考えられた。「再治療希望度」は観察期間を通じて変化を認めていないことから、時間が経過しても施術に対する一定の満足感が持続しているものと推察された(Fig. 2)。

1ヵ月後の8名のTouch up注入に際して、0.3mlの1%キシロカインEを製品に混入させることによって(Fig. 1)、施術時の痛みがどのように変化するかを調べた。文献にもレディエッセ®に局所麻酔薬を混入させて投与することが報告されており、その際の局所麻酔薬は2%キシロカインを0.1ml混入している<sup>16)</sup>。それに比較すると、今回の局所麻酔薬の混入量は少し大目ということになるが、本検討ではレディエッセ®の使用経験が豊富な米国人医師の助言に従った(Personal communication: Dr. Ahish Bhatia and Dr. Jeffrey Hsu, DuPage Medical Group, IL, USA)。初回と2回目で注入量が異なること、さらには局所麻酔薬混入の有無に伴う製剤の粘度などの変化もあるため厳密な比較ではないが、局所麻酔薬を混入し冷却処置をあわせて行う除痛効果は著明であった( $p < 0.001$ )。初回に外用麻酔薬を塗布したモニターも一様に劇的な痛みの軽減を訴えていた。無菌的操作とは言えないので注意を要するが、局所麻酔薬の混入法は手技的にも非常に簡便であり、2009年7月に本混入手技のFDA承認も下りたため、局所麻酔薬に対するアレルギーがない患者には是非とも積極的に取り入れたいと考える。しかし、混入量に関しては、混入後の製品の粘度な

ども変化し、注入時の感触などにも変化を来すため、各施術者の好みも反映されるべきところかも知れない。

レディエッセ®は従来のヒアルロン酸製剤と比較した際に、自己コラーゲン産生刺激能により長期の効果の持続性が期待できると謳われており、実際にいくつかの比較試験も海外では行われ、その優位性が報告されていることから<sup>11, 13, 14, 17)</sup>、今後1年、2年とより長期での経過観察および効果確認を行いたい。

本稿は第27回日本臨床皮膚外科学会学術大会において発表した原稿に加筆したものである。

#### 参考文献

- 1) Alam M, Yoo SS: Technique for calcium hydroxylapatite injection for correction of nasolabial fold depressions. *J Am Acad Dermatol*, 56: 285-9, 2007.
- 2) Berlin AL, Hussain M, Goldberg DJ: Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: a histologic and immunohistochemical analysis. *Dermatol Surg*, 34: S64-7, 2008.
- 3) Broder KW, Cohen SR: An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg*, 118: 7S-14S, 2006.
- 4) Dayan SH, Bassichis BA: Facial dermal fillers: selection of appropriate products and techniques. *Aesthet Surg J*, 28(3): 335-47, 2008.
- 5) Flaharty P. Radiance: *Facial Plast Surg*, 20: 165-9, 2004.
- 6) Graivier MH, Bass LS, Busso M, et al.: Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*, 120: 55S-66S, 2007.
- 7) Havlik RJ: Hydroxyapatite. *Plast Reconstr Surg*, 110: 1176-9, 2002.
- 8) Hobar PC, Pantaloni M, Byrd HS: Porous hydroxyapatite granules for alloplastic enhancement of the facial region. *Clin Plast Surg*, 27: 557-69, 2000.
- 9) Laeschke K: Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. *Semin Cutan Med Surg*, 23: 214-7, 2004.
- 10) Lemperle G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N: Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg*, 118: 92S-107S, 2006.
- 11) Kanchwala SK, Holloway L, Bucky LP: Reliable soft tissue augmentation: a clinical comparison of injectable soft-tissue fillers for facial-volume augmentation. *Ann Plast Surg*, 55(1): 30-5, 2005.
- 12) Jansen DA, Graivier MH: Evaluation of a calcium hydroxylapatite-based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg*, 118: 22S-30S, discussion 1S-3S, 2006.
- 13) Moers-Carpi MM, Tufet JO: Calcium Hydroxylapatite versus Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid for the Correction of Nasolabial Folds: A 12-Month, Multicenter, Prospective, Randomized, Controlled, Split-Face Trial. *Dermatol Surg*, 34: 210-215, 2008.
- 14) Smith S, Busso M, McClaren M, et al.: A Randomized, Bilateral, Prospective Comparison of Calcium Hydroxylapatite Microspheres versus Human-Based Collagen for the Correction of Nasolabial Folds. *Dermatol Surg*, 33: S112-S121, 2007.
- 15) Busso M, Karlsberg PL: Cheek Augmentation and rejuvenation using injectable Calcium Hydroxylapatite (Radiesse®). *Cosmet Dermatol*, 19(9): 583-588, 2006.
- 16) Busso M, Applebaum D: Hand augmentation with Radiesse (Calcium hydroxylapatite). *Dermatol Ther*, 20(6): 385-7, 2007.
- 17) Moers-Carpi M, Vogt S, and Santos BM, et al.: A Multicenter, Randomized Trial Comparing Calcium Hydroxylapatite to Two Hyaluronic Acids for Treatment of Nasolabial Folds. *Dermatol Surg*, 33: S144-151, 2007.

## The Use of Calcium Hydroxylapatite Dermal Filler in Japanese Patients

Yoshiyuki Murakami, M.D., Ph.D  
Mildix Skin Clinic  
3-98 Senju, Adachi-ku, Tokyo 120-0034, Japan

While collagen and hyaluronic acid are traditionally used for wrinkle and depression treatments, this study describes the use of Radiesse<sup>®</sup>, a novel dermal filler that utilizes calcium hydroxylapatite (“CaHA”) as an active ingredient, to treat Japanese patients.

Radiesse<sup>®</sup> has demonstrated results that are longer lasting than those achieved with traditional hyaluronic acid fillers because its active ingredient CaHA helps to promote the production of new collagen in addition to acting as a Space Occupying Dermal Filler.

In this study, 10 patient monitors were treated with 1.3ml of Radiesse<sup>®</sup>. The product was injected into both nasolabial folds of each patient. Patients were serially evaluated with a VISIA<sup>®</sup> imaging system prior to treatment and then again 1 day, 1 week, 1 month and 3 months following the treatment. In addition, a VAS (Visual Analogue Scale) was utilized so patients could evaluate the level of improvement in the treated areas, satisfaction with the treatment and to determine whether the patients would want additional treatments in the future. One month after the initial treatment patients were offered a “touch up” treatment. Eight of the ten patients received a touch up treatment to their nasal labial folds. During the touch up procedure, local anesthesia was mixed with Radiesse<sup>®</sup> in the syringe and the treated areas were cooled with ice packs both pre and post treatment. These changes to the injection method were made in order to compare and assess the level of pain experienced by patients during the initial treatment and the touch up treatment.

Patient evaluations measuring the degree of improvement in the treated areas were as follows: 85.6 at 1 day post treatment, 78.6 at 1 week post treatment, 73.5 at 1 month post treatment and 73.6 at 3 months post treatment, 77.0 at 6 months post treatment. These initial results suggest that Radiesse<sup>®</sup> delivers space occupying results similar to those of traditional hyaluronic acids. In addition, patients reported that the pain level during the touch up treatment was substantially less than that during the initial treatment. The average pain score decreased from 83.5 to 37.6. Common side effects included erythema, edema, and bruising which are similar to the side effects commonly experienced with traditional hyaluronic acid-based dermal fillers.

**Key words:** filler, calcium hydroxyapatite(CaHA), nasolabial fold, wrinkle, pain reduction