

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事業

美容医療における合併症の実態調査と診療指針の作成

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大慈弥 裕之

令和 2 (2020) 年 7 月

目 次

I. 総括研究報告

- 美容医療における合併症の実態調査と診療指針の作成 ----- 3  
大慈弥裕之

II. 分担研究報告

1. 美容医療における有害事象の実態に関する全国調査2019  
----- 7  
田中純子、吉村浩太郎  
(資料) 美容医療合併症アンケート調査用紙
2. 美容医療診療指針の作成 ----- 31  
山田秀和、橋本一郎  
(資料) 美容医療診療指針
3. 美容医療における合併症の実態調査 実情と今後の方向性  
—患者参加型研究 ----- 99  
秋田定伯、田中純子

別紙3

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

研究代表者 大慈弥裕之<sup>1</sup>

研究分担者 山田秀和<sup>2</sup>、吉村浩太郎<sup>3</sup>、橋本一郎<sup>4</sup>、田中純子<sup>5</sup>、秋田定伯<sup>1</sup>

- 1 福岡大学 医学部形成外科学
- 2 近畿大学奈良病院 皮膚科
- 3 自治医科大学 形成外科学
- 4 徳島大学 医学部形成外科学
- 5 広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

研究要旨

美容医療に関わる学術団体が合同で、美容医療合併症実態調査を行い、美容医療診療指針を作成した。美容外科及び美容皮膚科を標榜する全国3,093施設を対象に2019年1年間に診療した美容医療に起因する有害事象をアンケート調査した。その結果、72施設より1,535件の重度合併症と後遺症が報告された。診療指針に対しては、顔面若返り治療6項目、乳房増大術2項目を作成した。美容医療に関する医学会が、美容医療の質向上に向けて連携協働した初めての研究事業が実施された。今回の事業により、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。

A. 研究目的

近年、美容医療における注入治療は、増加が著しい。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く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、材料及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。

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（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。

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。

## B. 研究方法

本研究事業では、美容医療による合併症の実態調査、及び美容医療診療指針の作成の2つについておこなった。

本研究事業は、研究代表者が所属する福岡大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得た後に実施した（U19-12-012号）。

研究1：美容医療における合併症の実態調査

美容外科または美容皮膚科を標榜する医療機関、およびJSPRSとJDAの研修プログラム基幹施設、さらに何れの学会にも所属しないが、美容を標榜する医療機関として登録されている施設、計3,093施設を対象とした。各施設が2019年1月1日から2019年12月31日までの1年間に診療した美容医療に起因する有害事象（重度合併症及び後遺症）について、回答を求めた。回答に対して、①有害事象の種類、②起因となった美容医療施術の種類別、実施時期、実施場所、③患者背景、④有害事象の起因となった医薬品・材料・機器について疫学統計解析を行った。

研究2：美容医療診療指針の作成

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にした。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CQ（クリニカルクエスチョン）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。回答文及び推奨度は、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。とく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。

## C. 研究結果

美容医療における合併症の実態調査では、回答は72施設であった（回答率2.3%）。重度合併症と後遺症（軽度及び重度）を含めた有害事象が1,535件報告された。回答した施設では、1年間に平均21.3件の美容医療に伴う有害事象を治療していた。重度有害事象の割合は高齢層の方が高かった。有害事象の起因となった美容医療施術では、外科的手技の眼瞼手術（324件）が最も多かった。非外科的手技による有害事象では、非吸収性充填剤とヒアルロン酸注入によるものが8割を占めた。中でも「注入剤（ボツリヌス毒素・レディエッセ・ヒアルロン酸・コラーゲン・ポリ乳酸・PMMA注射剤 以外）」によるもの（65件）が最も多かった。これには、国内未承認の非吸収性充填剤が含まれていた。重度合併症（623件）では、感染症

(158 件) や注入後の異物肉芽腫 (86 件) 及び皮膚壊死 (22 件) も報告されていた。後遺症 (912 件) では、顔面や乳房における非吸収性異物注入後の異物肉芽腫が 63 件報告されていた。また、重度後遺症の三分の一は、施術より 5 年以上経過した後に医療機関を受診していた。

診療指針最終案は班会議での合意のもとに作成し、JSPRS と JDA のガイドライン委員会、及び 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て最終版とした。最終版は全理事会から承認を得た。

#### D. 考察

今回、美容医療（美容外科、美容皮膚科）に関係する主要な五つの医学会が、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。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。

今回の実態調査では、全体の回答率が低く美容医療合併症の全体像を把握ことはできなかった。また、美容医療に起因する有害事象発生率を評価することもできなかった。一方、新たな知見とそれに対応する課題も複数明らかとなった。第一に、回答施設からは平均 21.3 件の重度有害事象が報告された。第二に、基幹施設形成外科が有害事象患者の治療を担っていることが示唆された。第三に、有害事象の多くは外科的手技に起因し、その中でも眼瞼手術によるものが最多であった。第四に、非外科的手技では充填剤注入治療による有害事象が数

多く報告された。第五に、重度後遺症の三分の一が施術より 5 年以降に発生していた。第六に、起因となる医薬品・材料・機器の内、84%が未承認か不明であった。第七に、重度有害事象発生は高齢層に多かった。

非外科的手技での有害事象が多かった注入剤（ボツリヌス毒素・レディエッセ・ヒアルロン酸・コラーゲン・ポリ乳酸・PMMA 注射剤 以外）には、国内未承認の非吸収性充填剤が含まれている。非吸収性充填剤による有害事象が現在も続いている実態が、今回の調査で明らかとなった。また、注入剤による皮膚壊死や潰瘍の重篤な合併症も発生していることが分かった。医療安全の観点から、美容医療で用いる全ての未承認材料について何らかの体制を整備することを今後検討する必要があると考える。

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。このことから、今後、美容医療実態調査の回答率を上げ、実態を正確に把握する必要がある。そのためには、合併症調査を前向き調査として行うことが望ましい。また、報告の制度についても検討する必要がある。

美容医療診療指針作成作業を通して、課題が明らかとなった。「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。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。

#### E. 結論

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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

山田秀和、橋本一郎、吉村浩太郎、大慈弥裕之、他：美容医療診療指針 令

和元年度厚生労働科学特別研究事業.  
日本美容外科学会会報、42 特別号：  
1-49, 2020.

##### 2. 学会発表

大慈弥裕之、坪井良二、他。教育講演 X (ガイドライン) . 第 38 回日本美容皮膚科学会総会・学術大会、2020 年 9 月 13 日、東京。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

別紙 4

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

美容医療における有害事象の実態に関する全国調査 2019  
集計解析結果報告

田中純子<sup>1, 2</sup>、吉村浩太郎<sup>3</sup>、秋田定伯<sup>4</sup>、大慈弥之<sup>4</sup>

研究協力者：杉山文<sup>1, 2</sup>、畑志摩<sup>1, 2</sup>、大久真幸<sup>1, 2</sup>、秋田智之<sup>1, 2</sup>

- 1 広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学
- 2 広島大学 疫学&データ解析新領域プロジェクト研究センター
- 3 自治医科大学 形成外科学
- 4 福岡大学 医学部形成外科学

研究要旨

わが国の美容医療に関する課題として、1) 合併症の実態把握に関する詳細な調査は行われていない、2) 多くの、未承認医薬品・材料及び医療機器が使用されている実態がある一方、質を担保しかつ重大な合併症を回避するための診療指針がみあたら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をした、研究事業である。

なお、本分担研究は、事業の二つの目的のうち、美容医療による有害事象の実態を把握することを目的とした。

美容医療を標榜する医療機関のうち、日本美容外科学会（JSAPS）、日本美容外科学会（JSAS）、日本美容皮膚科学会（JSAD）の会員が所属する全医療施設、および日本形成外科学会（JSPRS）、日本皮膚科学会（JDA）の研修プログラム基幹施設、さらに上記いずれの学会にも所属していないが、美容を標榜している医療機関として都道府県登録などで渉猟しえたものを加えた、計 3,093 施設（実）を対象とし、「美容医療における有害事象の実態に関する全国調査」を実施した。

その結果、次のことが明らかになった。

1. 都道府県別にみた人口と調査対象医療機関数には有意な正の相関関係（ $R^2=0.89$ 、 $p<0.0001$ ）があり、人口が多い都市部に美容医療施設が多い傾向がみられた。

2. 調査対象とした全 3,093 施設中、72 施設から回答を得た（回答率 2.3%）。所属学術団体別にみた回答率は、JSAPS 会員所属医療機関 5.9%（53/893）、JSAS 会員所属医療機関 6.6%（26/391）、JSAD 会員所属医療機関 1.6%（21/1,316）、JSPRS 会員所属医療機関 44.3%（39/88）、JDA 会員所属医療機関 17.1%（18/105）、その他医療機関 2.4%（21/865）であった（いずれも他学会との重複を含む）。分院数を含めた回答施設数は 129 施設であった。回答率は全体に低率であったが、日本形成外科学会（JSPRS）は、対象数は少ないが回答率が特に高かったことが特徴的であり、美容医療に起因する合併症に対する治療を担っている可能性が示唆された。
3. 3,093 施設中回答のあった 72 施設において、美容医療関連有害事象に対して 2019 年度に実施された治療件数は、合計 1,535 件であった。死亡例の報告はなかった。性別は男性 6.7%、女性 93.3%であり、年代は 20 代以下が最も多く 35.1%、次いで 30 代 29.0%であった。都道府県別にみると東京都が 1,069 件（69.6%）、次いで大阪府が 281 件（18.3%）、神奈川県 58 件（3.8%）、兵庫県 51 件（3.3%）、福岡県 17 件（1.1%）であった。今回の調査においては、複数の分院をもつ医療機関の場合は、本院が分院分をまとめて回答している場合があるため、本院の所在地である東京に回答元が偏っている可能性がある。
4. 男女別にみると、男性（N=104）では重度の合併症 33.0%、軽度の後遺症 45.6%、重度の後遺症 21.4%であったのに対し、女性（N=1,431）では、それぞれ 41.2%、29.3%、29.6%であり、女性は男性よりも重度有害事象の割合が有意に高かった（カイ二乗検定  $p=0.0005$ ）。年代別にみると、若年層よりも高齢層の方が重度有害事象の占める割合が高かった（カイ二乗検定  $p<0.0001$ ）。
5. 重度の合併症として最も多かったのは「治療後の形態的左右差（修正には再治療、再手術を必要とするもの）」（236 件）であり、軽度の後遺症では「軽度の変形、左右差」（233 件）、重度の後遺症では「重度の変形、左右差」322 件が最も多かった。
6. 有害事象の原因と考えられた美容施術については、外科的手技（N=1,327）では「眼瞼形成・重瞼術」（324 件）が最も多く、非外科的手技（N=197）では、「注入剤（ボツリヌス菌毒素・レディエッセ・ヒアルロン酸・コラーゲン・ポリ乳酸・PMMA 注射剤 以外）」（65 件）が最も多かった。
7. 有害事象合計 1,535 件のうち、「有害事象の起因となった医薬品・材料・機器がある」と回答された事例は 520 件（33.9%）、医薬品・材料・機器の名称について具体的な記載があった事例は、401 件（26.1%）であった。401 件中、国内承認のある医薬品・材料・機器は 64 件（15.8%）、未承認は 151 件（37.8%）、承認有無不明は 186 件（46.5%）であった。
8. 有害事象の起因となった医薬品・材料・機器として挙げられた 401 件（自由記載）を集計した結果、全 105 種類であった。最も多かったのはシリコンバッグ（76 件）であった。

以上より、

日本美容外科学会 (JSAPS) , 日本美容外科学会 (JSAS)、日本美容皮膚科学会の会員が所属する全医療施設、および日本形成外科学会、日本皮膚科学会の研修プログラム基幹施設、さらに上記いずれの学会にも所属していないが、美容を標榜している医療機関として渉猟しえたものを加えた、計 3,093 施設 (実) を対象とし、わが国の美容医療による有害事象の実態を把握することを目的として、初めての全国調査を実施した結果、72 施設 (2.3%) から回答を得たにすぎなかった。限られた回収率ではあったが、美容医療関連有害事象に対して 2019 年度に実施された治療のうち、合計 1,535 件について把握した。

調査に回答があった 1,535 件には、死亡例の報告はなかった。1,535 件中、「重度の合併症」は 623 件 (40.6%)、「軽度の後遺症」は 467 件 (30.4%)、「重度の後遺症」は 445 件 (29.0%) であった。今回の調査では、自院での美容医療が起因となった有害事象に対する調査ではないものの、相当の回答バイアスが存在する可能性が否定できないことから、今回の調査では到底全体像を把握できるものではない、かつ美容医療に起因する有害事象発生率についての評価はできない。

しかし、報告された有害事象症例の重症度では、男性よりも女性、若年層よりも高齢層に重度有害事象の割合が高い傾向があったことは、有害事象症例の発生に関するある程度の参考資料であると考えられる。

今後、地域あるいは診療規模を定めたパイロット調査による、病院毎の全数調査を行わない限り、美容医療関連有害事象発生率を明らかにし、課題を提示することは極めて困難であることが明らかとなった。また、美容医療による有害事象実態把握については、医療機関からの報告だけでは回答バイアスが生じることから、患者側からの報告や意見を聞くことは必須と考えられ、今後患者を対象とした調査も行っていく必要がある。

#### A. 研究目的

わが国における美容医療は、100 年以上の歴史があり、当初よりパラフィンやワセリンなどの非吸収性異物注入による有害事象が発生していた。その後もシリコンやポリアクリルアミドハイドロジェル (PAAHG) などの材料が、当初、安全性が謳われ現れたが、その後、合併症が発生し、最終的にはその安全性が否定されている。

2018 年度、日本美容外科学会 (JSAPS) が調査した全国規模の美容医療実態調査 (第 2 回全国美容医療実態調査、回答率 14.9%) によると、わが国では 1 年間で約 170 万件の美容医療が行われていることが明らかになっている。約 170 万件の美容医療のうちの 84% を非手術療法が占めており、顔面若返りや豊胸術を目的とした注入治療が現在、数多くなされている実態が明らかとなった<sup>1)</sup>。

これらの注入治療は、外科治療に比べ低侵襲で合併症リスクが少ないと考えられているが、実際は、感

染や硬結、変形などの合併症が発生し、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のが現状である<sup>2), 3), 4)</sup>。

わが国の美容医療に関する課題として、

- 1) 合併症の実態把握に関する詳細な調査は行われていない、
  - 2) 多くの、未承認医薬品・材料及び医療機器が使用されている実態がある一方、質を担保しかつ重大な合併症を回避するための診療指針がみあたらない
- 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をした、研究事業である。

なお、本分担研究は、事業の二つの目的のうち、美容医療による合併症の実態を把握することを目的とした。

## B. 研究方法

### I. 調査対象者

- ① 美容医療を標榜する医療機関のうち、日本美容外科学会 (JSAPS)、日本美容外科学会 (JSAS)、日本美容皮膚科学会 (JSAD) の会員が所属する全施設

JSAPS : 893 医療機関、  
JSAS : 391 医療機関、  
JSAD : 1,316 医療機関

- ② 日本形成外科学会 (JSPRS)、日本皮膚科学会 (JDA) の研修プログラム基幹施設

JSPRS : 88 医療機関  
JDA : 105 医療機関

- ③ 上記いずれの学会にも所属していないが、美容を標榜している医療機関として都道府県登録などで渉猟しえたもの : 865 医療機関

①②③合計 のべ 3,658 医療機関  
(実 3,093 医療機関)

### II. 調査期間

2020年2月1日から同年3月31日

### III. 調査方法

対象施設に対し本調査への協力を依頼し、調査票を送付、郵送またはメール・FAXで回答を得た。

複数の分院をもつ医療機関の場合は、本院に対してのみ調査依頼を行い、分院分については本院がまとめて回答する(分院数を記載)か、あるいは分院分についてはそれぞれ分院名を入れて回答するよう依頼した。

### IV. 調査内容

美容医療における有害事象の実態を把握するため、全調査対象医療機関に対し、調査票(別添資料1)への回答を依頼した。

2019年1月1日から2019年12月31日までの1年間に診療した美容医療に起因する(ことが強く疑われる)有害事象(合併症および後遺症)について、

- ①有害事象(合併症・後遺症)の種類

重度の合併症 18 項目、  
軽度の後遺症 7 項目、  
重度の後遺症 16 項目、

合計 41 項目 (別添資料 2)

- ② 起因となった美容施術について、  
種別 : 別添資料 3 に示した 72 施術、  
実施された時期、  
実施された場所 : 国内か国外かのみ  
③ 患者背景 (性別・年齢のみ)  
④ 有害事象の起因となった医薬品・材料・機器 (有無、名称、国内承認の有無)

について、1 事例 1 調査票にて調査した。

なお、一時的な経過観察で済む軽度の合併症については、調査対象から除外した。

除外対象とした“軽度の合併症”(治療を必要としないもの)の具体例は以下のとおりである。

- 発赤 (紅斑)
- 皮膚炎、かぶれ、アレルギー症状
- 腫脹、浮腫
- 出血・出血斑
- 局所感染症 積極的な治療を必要としない軽度のもの
- 炎症後色素沈着
- 結膜炎
- 軽度の熱傷 (1 度)
- その他の軽度の合併症

本研究は福岡大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている (U19-12-012 号)。

## C. 研究結果

### I. 都道府県別にみた調査対象医療機関の分布

都道府県別にみた調査対象医療機関数を示す(表 1)。東京都 (764 件) が最も多く、24.7%を占める。島根県 (5 件) が最も少ない。

都道府県別にみた人口と調査対象美容医療機関数には有意な正の相関関係 ( $R^2=0.89$ 、 $p<0.0001$ ) があり、人口が多い都市部に美容医療施設が多い傾向がみられた (図 1)。

表1. 地域ブロック別、都道府県別にみた調査対象施設数と回答率

調査対象				美容医療における有害事象の実態に関する全国調査	
地域ブロック	都道府県	施設数	全国に占める割合	回答あり	都道府県別回答率
北海道	北海道	88	2.8%	0	(0.0%)
東北		115	3.7%	1	0.9%
	青森県	15	0.5%	0	(0.0%)
	岩手県	19	0.6%	0	(0.0%)
	宮城県	35	1.1%	0	(0.0%)
	秋田県	9	0.3%	0	(0.0%)
	山形県	11	0.4%	0	(0.0%)
	福島県	26	0.8%	1	(3.8%)
関東		1,334	43.1%	37	2.8%
	茨城県	51	1.6%	0	(0.0%)
	栃木県	30	1.0%	1	(3.3%)
	群馬県	30	1.0%	1	(3.3%)
	埼玉県	132	4.3%	1	(0.8%)
	千葉県	101	3.3%	2	(2.0%)
	東京都	764	24.7%	26	(3.4%)
	神奈川県	226	7.3%	6	(2.7%)
中部		404	13.1%	8	2.0%
	新潟県	24	0.8%	0	(0.0%)
	富山県	22	0.7%	0	(0.0%)
	石川県	19	0.6%	0	(0.0%)
	福井県	13	0.4%	2	(15.4%)
	山梨県	17	0.5%	0	(0.0%)
	長野県	47	1.5%	1	(2.1%)
	岐阜県	29	0.9%	1	(3.4%)
	静岡県	52	1.7%	0	(0.0%)
	愛知県	181	5.9%	4	(2.2%)
近畿		584	18.9%	14	2.4%
	三重県	22	0.7%	1	(4.5%)
	滋賀県	24	0.8%	0	(0.0%)
	京都府	73	2.4%	1	(1.4%)
	大阪府	280	9.1%	9	(3.2%)
	兵庫県	146	4.7%	2	(1.4%)
	奈良県	42	1.4%	2	(4.8%)
	和歌山県	19	0.6%	0	(0.0%)
中国		134	4.3%	4	3.0%
	鳥取県	10	0.3%	0	(0.0%)
	島根県	5	0.2%	1	(20.0%)
	岡山県	46	1.5%	1	(2.2%)
	広島県	54	1.7%	2	(3.7%)
	山口県	19	0.6%	0	(0.0%)
四国		77	2.5%	1	1.3%
	徳島県	14	0.5%	1	(7.1%)
	香川県	21	0.7%	0	(0.0%)
	愛媛県	27	0.9%	0	(0.0%)
	高知県	15	0.5%	0	(0.0%)
九州		335	10.8%	6	1.8%
	福岡県	153	4.9%	3	(2.0%)
	佐賀県	19	0.6%	0	(0.0%)
	長崎県	32	1.0%	0	(0.0%)
	熊本県	31	1.0%	0	(0.0%)
	大分県	25	0.8%	1	(4.0%)
	宮崎県	18	0.6%	0	(0.0%)
	鹿児島県	19	0.6%	0	(0.0%)
	沖縄県	38	1.2%	2	(5.3%)
合計		3,093	100%	72	(2.3%)

都道府県別  
調査対象美容医療機関数

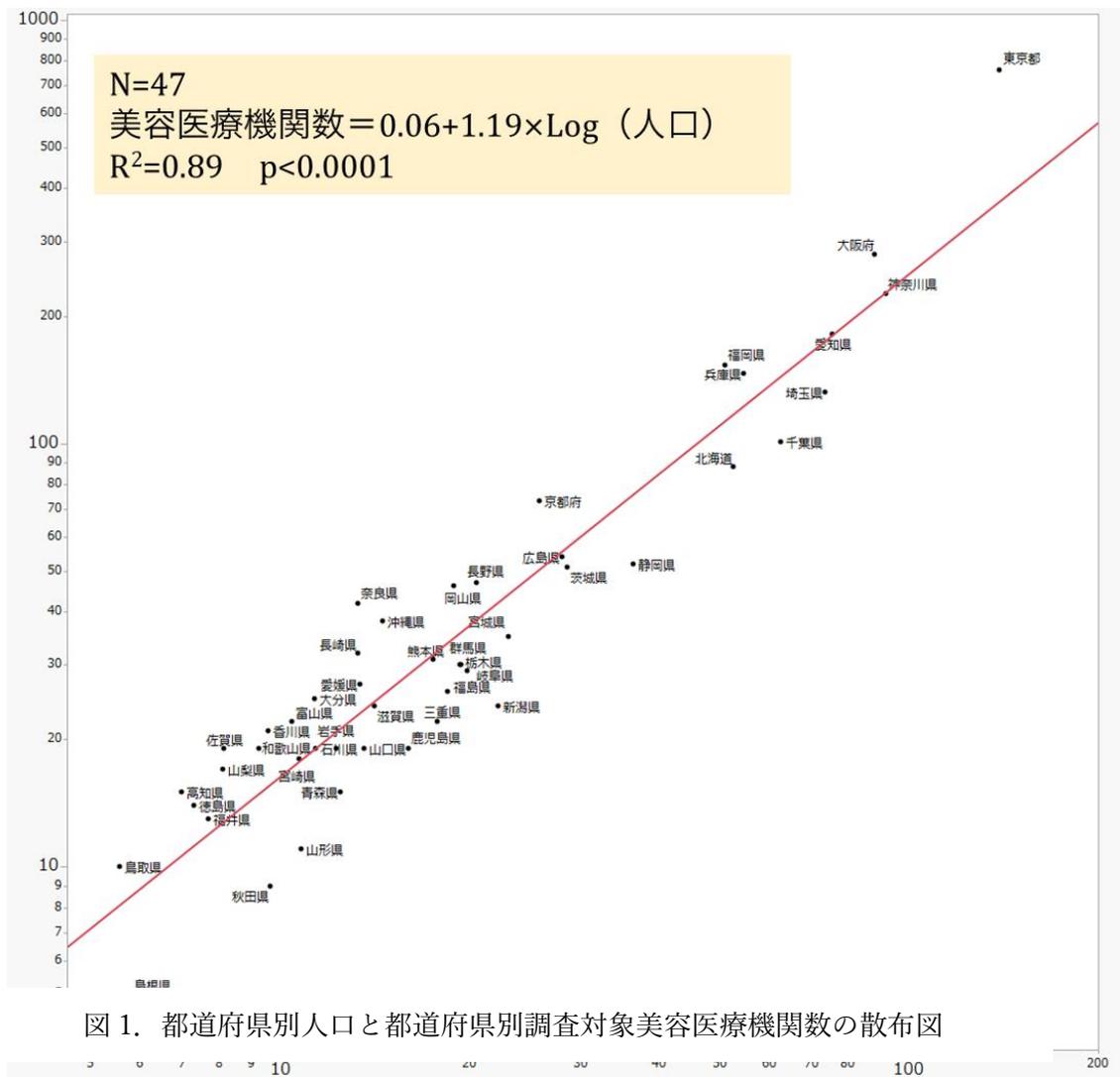


図 1. 都道府県別人口と都道府県別調査対象美容医療機関数の散布図

都道府県別人口 (10万人) ※2019人口動態統計より

## II. 回答状況

調査対象とした全 3,093 施設中、72 施設から回答を得た（回答率 2.3%）。

所属学術団体別にみた回答率は、JSAPS 会員所属医療機関 5.9%（53/893）、JSAS 会員所属医療機関 6.6%（26/391）、JSAD 会員所属医療機関 1.6%（21/1,316）、JSPRS 会員所

属医療機関 44.3%（39/88）、JDA 会員所属医療機関 17.1%（18/105）、その他医療機関 2.4%（21/865）であった（いずれも他学会との重複を含む）（表 2）。分院数を含めた回答施設数は 129 施設であった。

地域別にみた回答率では、全体的に低率であったが、関東地域における回答率が 2.8% と最も高かった（表 1）。

表 2. 所属学術団体別にみた調査対象施設数と回答率

	今回の調査対象施設	対象施設数	回答数	回答率
日本美容外科学会 (JSAPS)	全施設	893	53	5.9%
日本美容外科学会(JSAS)	全施設	391	26	6.6%
日本美容皮膚科学会 (JSAD)	全施設	1316	21	1.6%
日本形成外科学会(JSPRS)	基幹施設	88	39	44.3%
日本皮膚科学会(JDA)	基幹施設	105	18	17.1%
その他*	*	865	21	2.4%
<b>総計 (実)</b>		<b>3,093</b>	<b>72</b>	<b>2.3%</b>

### III. 美容医療を起因とする有害事象調査結果

#### 1) 美容医療に起因する（ことが強く疑われる）有害事象症例に対して2019年度に実施された治療件数

3,093施設中回答のあった72施設において、美容医療関連有害事象に対して2019年度に実施された治療件数は、合計1,535件であった。

美容医療関連有害事象に対する治療を受けた症例（N=1,535）の性別は男性6.7%、女性93.3%であり、年代は20代以下が最も多く35.1%、次いで30代29.0%であった。地域別では関東地方が74.3%と最も多く、次いで近畿地方22.2%であり、関東地方と近畿地方で全体の96.5%を占めていた（図2）。都道府県別にみると東京都が1,069件（69.6%）、次いで大阪府が281件（18.3%）、神奈川県58件（3.8%）、兵庫県51件（3.3%）、福岡県17件（1.1%）であった。今回の調査においては、複数の分院をもつ医療機関の場合は、本院が分院分をまとめて回答している場合があるため、本院の所在地である東京に回答元が偏っている可能性がある。

#### 2) 美容医療に起因する（ことが強く疑われる）有害事象（合併症・後遺症）の種類別集計結果

##### (1) 合併症・後遺症別の割合

有害事象1,535件中、「重度の合併症」は623件（40.6%）、「軽度の後遺症」は467件（30.4%）、「重度の後遺症」は445件（29.0%）であった（図3）。死亡例の報告はなかった。

男女別にみると、男性（N=104）では重度の合併症33.0%、軽度の後遺症45.6%、重度の後遺症21.4%であったのに対し、女性（N=1,431）では、それぞれ41.2%、29.3%、29.6%であり、女性は男性よりも重度有害事象の割合が有意に高かった（カイ二乗検定  $p=0.0005$ ）。年代別にみると、若年層よりも高齢層の方が重度有害事象の占める割合が高かった（カイ二乗検定  $p<0.0001$ ）。

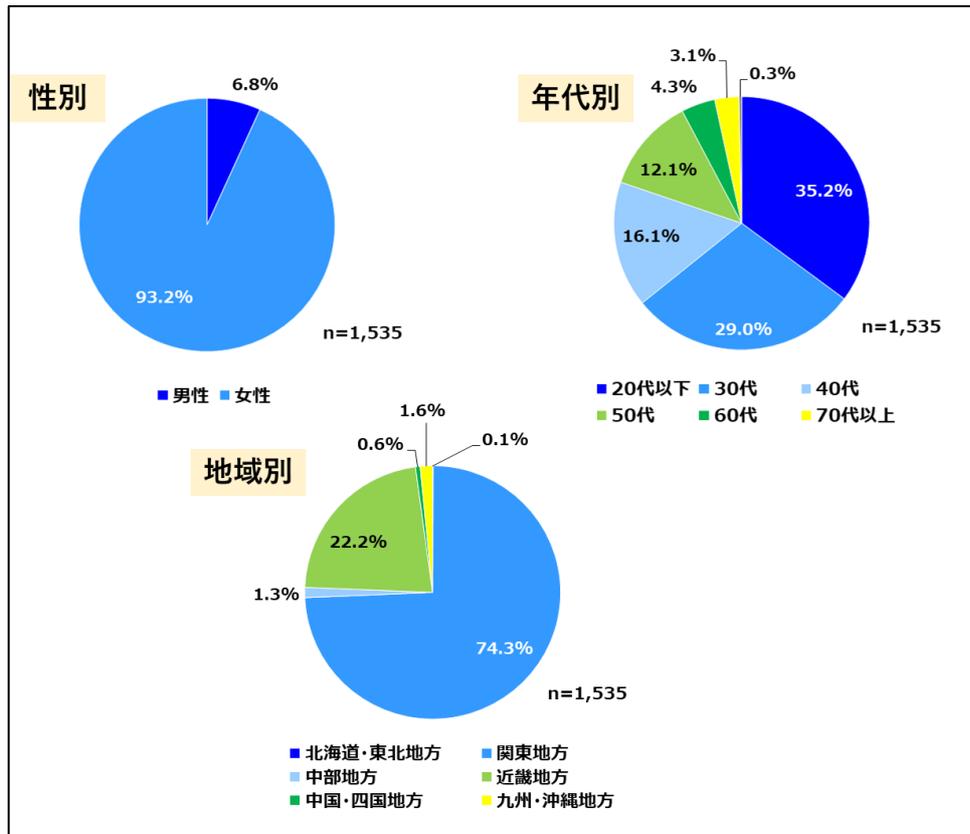


図 2. 2019 年度に診療された、美容医療に起因する有害事象症例 (N=1,535) の性別・年代別・地域別分布 (72 施設からの回答結果)

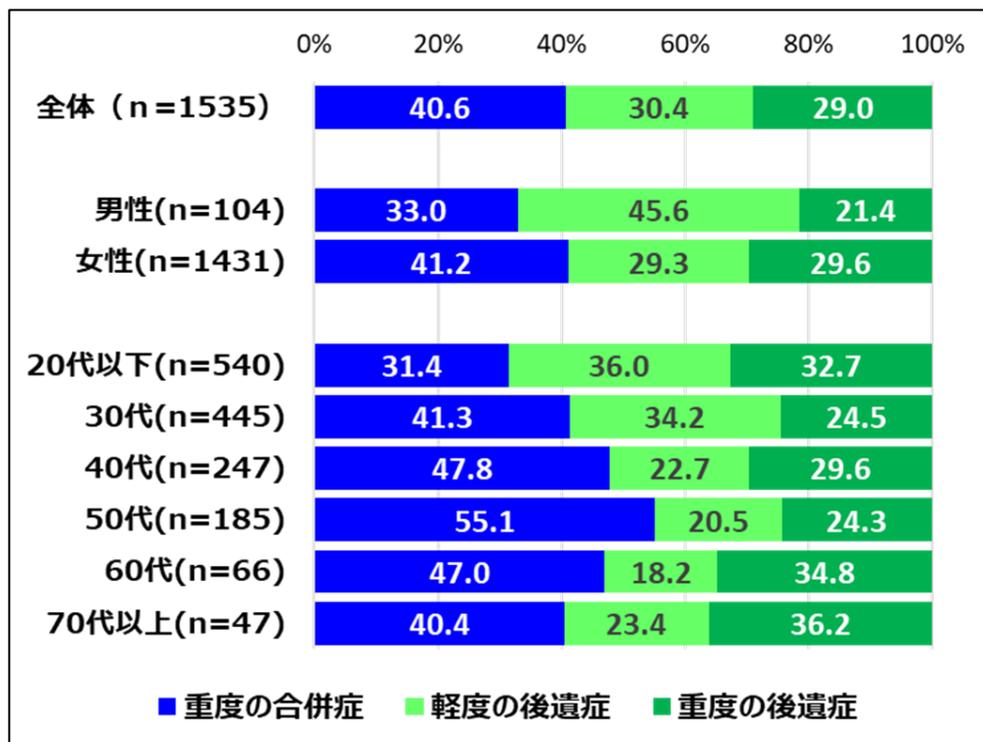


図 3. 2019 年度に診療された、美容医療に起因する有害事象 (N=1,535) の合併症・後遺症別の割合 (性別・年代別) (72 施設からの回答結果)

(2) 重度の合併症 18 項目別件数集計結果  
(表 3)

① 重度の合併症 18 項目別件数の上位 5 合併症と、その起因と考えられた主な美容施術

「重度の合併症」623 件のうち、上位 5 合併症と、その原因と考えられた主な美容施術について以下に示す。

1. 治療後の形態的左右差（修正には再治療、再手術を必要とするもの）236 件（37.9%）

◇ 原因と考えられた主な美容施術：

- 乳房増大-シリコンバック ラウンド/スムーズ 59 件
- 鼻形成 隆鼻術 43 件
- 眼瞼形成 重瞼術（埋没法、切開術など）28 件

2. 局所感染症（膿瘍、蜂窩織炎、人工物感染などで、抗生剤の投与を必要とするもの）158 件（25.4%）

◇ 原因と考えられた主な美容施術：

- 鼻形成 隆鼻術 70 件
- 乳房増大-注入剤 ヒアルロン酸以外 16 件
- 注入剤 ヒアルロン酸（乳房以外）14 件

3. 異物肉芽腫、しこり形成（脂肪壊死など。切除する、しない、を問わず）86 件（13.8%）

◇ 原因と考えられた主な美容施術：

- 乳房増大-脂肪注入 26 件
- 注入剤（ボツリヌス菌毒素・レディエッセ・ヒアルロン酸・コラーゲン・ポリ乳酸・PMMA 注射剤 以外）12 件
- 乳房増大-シリコンバック ラウンド/スムーズ 5 件

4. 重度の形態異常（本来の美容治療目的に沿わず、修正には再治療を必要とするもの）64 件（10.3%）

◇ 原因と考えられた主な美容施術：

- 下半身リフト 16 件
- 乳房増大-注入剤 ヒアルロン酸以外 11 件
- 鼻形成 隆鼻術 11 件

5. 皮膚壊死・皮膚潰瘍（手術や注入剤の塞栓によるものなど）22 件（3.5%）

◇ 原因と考えられた主な美容施術：

- 鼻形成 隆鼻術 5 件
- 注入剤 ヒアルロン酸（乳房以外）5 件
- 鼻形成 隆鼻術以外 3 件

なお、重度の合併症 18 項目のうち、以下の合併症についてはいずれも 0 件であった。

- 骨折
- 低酸素血症
- 敗血症
- 脳梗塞
- 腹膜炎
- 死亡

② 性別にみた重度の合併症 18 項目別件数

「重度の合併症」623 例の性別は、女性 589 例（94.5%）、男性 34 例（5.5%）であった。

女性では、「治療後の形態的左右差」227 件（38.5%）が最も多く、その原因と考えられた主な美容施術は、乳房増大-シリコンバック ラウンド/スムーズ 59 件、鼻形成 隆鼻術 41 件であった。

男性も「治療後の形態的左右差」が最も多く 9 件（26.5%）であったが、その原因と考えられた主な美容施術は、眼瞼形成 4 件であった。

表3. 美容医療に起因する（ことが強く疑われた）重度の合併症件数  
性別・年代別・地域別、時期別・国内外別集計結果（72施設からの回答結果）

		重度の合併症																								
		全 体	熱 傷	局 所 感 染 症	瘻 皮 膚 壊 死 、 皮 膚 潰 瘍	顔 面 神 経 麻 痺	り 形 成	異 物 肉 芽 腫 、 し こ	重 度 の 形 態 異 常	右 差	治 療 後 の 形 態 的 左	（ 取 り 違 え 、 患 者 取 り 取 り ） 取 り 取 り	膜 潰 瘍 （ 角 ）	骨 折	必 要 と す る も の	出 血 多 量 輸 血 を	低 酸 素 脳 症	敗 血 症	シ ヨ ッ ク	ア ナ フ イ ラ キ シ ー	脳 梗 塞	腹 膜 炎	死 亡	重 度 の 合 併 症	上 記 以 外 の あ ら ゆ い	不 明
全体		623 100.0	20 3.2	158 25.4	22 3.5	7 1.1	86 13.8	64 10.3	236 37.9	2	5 0.8	-	-	1 0.2	-	-	-	-	2 0.3	-	-	-	20 3.2	-		
性別	男性	34 100.0	2 5.9	9 26.5	5 14.7	1 2.9	1 2.9	7 20.6	9 26.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	女性	589 100.0	18 3.1	149 25.3	17 2.9	6 1.0	85 14.4	57 9.7	227 38.5	2 0.3	5 0.8	-	-	1 0.2	-	-	-	-	2 0.3	-	-	-	20 3.4	-		
年代	20代以下	169 100.0	5 3.0	58 34.3	2 1.2	2 1.2	11 6.5	17 10.1	70 41.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4 2.4	-		
	30代	184 100.0	12 6.5	52 28.3	9 4.9	2 1.1	26 14.1	14 7.6	60 32.6	1 0.5	1 0.5	-	-	-	-	-	-	-	1 0.5	-	-	-	6 3.3	-		
	40代	118 100.0	1 0.8	21 17.8	5 4.2	1 0.8	22 18.6	15 12.7	48 40.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 4.2	-	
	50代	102 100.0	1 1.0	21 20.6	4 3.9	-	14 13.7	10 9.8	44 43.1	-	2 2.0	-	-	1 1.0	-	-	-	-	1 1.0	-	-	-	-	4 3.9	-	
	60代	31 100.0	1 3.2	5 16.1	1 3.2	1 3.2	9 29.0	3 9.7	9 29.0	-	1 3.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 3.2	-	
	70代以上	19 100.0	-	1 5.3	1 5.3	1 5.3	4 21.1	5 26.3	5 26.3	1 5.3	1 5.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	地域	北海道・東北地方	1 100.0	1 100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
関東地方		571 100.0	17 3.0	148 25.9	20 3.5	5 0.9	66 11.6	62 10.9	228 39.9	-	3 0.5	-	-	1 0.2	-	-	-	-	1 0.2	-	-	-	-	20 3.5	-	
中部地方		4 100.0	1 25.0	2 50.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 25.0	-	-	-	-	-	-	
近畿地方		32 100.0	1 3.1	4 12.5	1 3.1	2 6.3	16 50.0	2 6.3	4 12.5	-	2 6.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
中国・四国地方		1 100.0	-	1 100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
九州・沖縄地方		14 100.0	-	3 21.4	1 7.1	-	4 28.6	-	4 28.6	2 14.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
時期（5年単位）		2015-2019年	464 100.0	20 4.3	140 30.2	21 4.5	7 1.5	52 11.2	43 9.3	163 35.1	2 0.4	4 0.9	-	-	1 0.2	-	-	-	-	2 0.4	-	-	-	-	9 1.9	-
	2010-2014年	37 100.0	-	8 21.6	-	-	7 18.9	6 16.2	14 37.8	-	1 2.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.7	-	
	2005-2009年	44 100.0	-	5 11.4	-	-	8 18.2	6 13.6	22 50.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 6.8	-	
	2000-2004年	33 100.0	-	-	-	-	6 18.2	2 6.1	21 63.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4 12.1	-	
	1995-1999年	10 100.0	-	-	-	-	2 20.0	-	7 70.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 10.0	-	
	1990-1994年	5 100.0	-	1 20.0	-	-	1 20.0	-	3 60.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	それ以前	11 100.0	-	-	1 9.1	-	2 18.2	4 36.4	4 36.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	場所	国内	588 100.0	20 3.4	149 25.3	20 3.4	7 1.2	79 13.4	57 9.7	227 38.6	2 0.3	5 0.9	-	-	1 0.2	-	-	-	-	2 0.3	-	-	-	-	19 3.2	-
海外		34 100.0	-	9 26.5	2 5.9	-	7 20.6	7 20.6	8 23.5	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 2.9	-	

表4. 美容医療に起因する（ことが強く疑われた）後遺症（軽度、重度）件数  
性別・年代別・地域別、時期別・国内外別集計結果（72施設からの回答結果）

	軽度の後遺症										重度の後遺症																			
	全 体	軽 度 の 癬 痕	白 斑 （ 脱 色 斑 ）	異 常 色 素 沈 着 、 色 調 の 差	軽 度 の 変 形 、 左 右	軽 度 の 知 覚 障 害	軽 度 の 脱 毛	遺 留 の 他 の 軽 度 な 後 遺 症	そ の 他 の 軽 度 な 後 遺 症	不 明	全 体	腫 瘍 ・ 腫 瘍 形 成	ケ ロ イド ・ 肥 厚 性 癬 痕 、 重 度 の 癬 痕	差 重 度 の 変 形 、 左 右	重 度 の 知 覚 障 害	顔 面 神 経 麻 痺	動 機 制 限 、 可 能 な 障 害	運 動 機 能 障 害 、 可 能 な 障 害	重 度 の 脱 毛	開 眼 ・ 開 眼 障 害	複 視 、 眼 球 運 動 障 害	開 口 障 害	咬 合 不 全	失 明	能 不 全	そ の 他 の 臓 器 の 機 能 障 害	級 の 1 級 か ら 7 級 に 該 当 す る も の	身 体 障 害 等	疾 患 P T S D な ど 精 神 的 障 害	後 遺 症 の 重 度 の 上 記 以 外 の 重 度 の 障 害
全体	467	161	1	29	233	26	1	16	-	445	63	38	322	4	-	-	-	3	11	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-
100.0	34.5	0.2	6.2	49.9	5.6	0.2	3.4	-	-	100.0	14.2	8.5	72.4	0.9	-	-	-	0.7	2.5	-	-	-	-	-	-	-	0.7	0.2	-	
性別	48	17	-	5	24	1	-	1	-	22	3	4	11	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	35.4	-	10.4	50.0	2.1	-	2.1	-	-	100.0	13.6	18.2	50.0	-	-	-	-	9.1	9.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
女性	419	144	1	24	209	25	1	15	-	423	60	34	311	4	-	-	-	1	9	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	
100.0	34.4	0.2	5.7	49.9	6.0	0.2	3.6	-	-	100.0	14.2	8.0	73.5	0.9	-	-	-	0.2	2.1	-	-	-	-	-	-	-	0.7	0.2	-	
年代	195	73	-	9	99	9	1	4	-	176	4	19	148	1	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	
100.0	37.4	-	4.6	50.8	4.6	0.5	2.1	-	-	100.0	2.3	10.8	84.1	0.6	-	-	-	1.1	1.1	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.6	-	
20代以下	152	64	-	7	67	8	-	6	-	109	13	10	81	1	-	-	-	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	42.1	-	4.6	44.1	5.3	-	3.9	-	-	100.0	11.9	9.2	74.3	0.9	-	-	-	3.7	3.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
30代	56	17	-	6	29	2	-	2	-	73	15	6	45	-	-	-	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	
100.0	30.4	-	10.7	51.8	3.6	-	3.6	-	-	100.0	20.5	8.2	61.6	-	-	-	-	4.1	2.7	-	-	-	-	-	-	-	2.7	-	-	
40代	38	5	1	5	21	4	-	2	-	45	10	1	33	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	13.2	2.6	13.2	55.3	10.5	-	5.3	-	-	100.0	22.2	2.2	73.3	-	-	-	-	2.2	2.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
50代	12	1	-	10	1	-	-	-	-	23	10	1	9	2	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	8.3	-	-	83.3	8.3	-	-	-	-	100.0	43.5	4.3	39.1	8.7	-	-	-	4.3	4.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
60代	11	1	-	7	2	-	1	-	-	17	11	-	5	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	9.1	-	-	63.6	18.2	-	9.1	-	-	100.0	64.7	-	29.4	-	-	-	-	5.9	5.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
70代以上	地域	北海道・東北地方	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
関東地方	425	155	-	24	215	20	1	10	-	144	51	25	60	3	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	
100.0	36.5	-	5.6	50.6	4.7	0.2	2.4	-	-	100.0	35.4	17.4	41.7	2.1	-	-	-	1.4	0.7	-	-	-	-	-	-	-	1.4	-	-	
中部地方	5	1	1	2	1	-	-	-	-	11	7	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	20.0	20.0	-	40.0	20.0	-	-	-	-	100.0	63.6	9.1	27.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
近畿地方	32	5	-	1	16	5	-	5	-	277	2	9	256	-	-	-	-	1	8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
100.0	15.6	-	3.1	50.0	15.6	-	15.6	-	-	100.0	0.7	3.2	92.4	-	-	-	-	0.4	2.9	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	-	
中国・四国地方	2	-	-	2	-	-	-	-	-	6	1	2	1	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	-	-	100.0	-	-	-	-	-	-	100.0	16.7	33.3	16.7	-	-	-	-	33.3	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
九州・沖縄地方	3	-	-	2	-	-	-	1	-	7	2	1	2	1	-	-	-	14.3	14.3	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
100.0	-	-	66.7	-	-	-	-	33.3	-	100.0	28.6	14.3	28.6	14.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14.3	-	-	
時期（5年単位）	2015-2019年	425	153	1	28	214	21	8	-	291	24	32	220	3	-	-	-	3	7	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	
100.0	36.0	0.2	6.6	50.4	4.9	-	1.9	-	-	100.0	8.2	11.0	75.6	1.0	-	-	-	1.0	2.4	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3	-	
2010-2014年	18	5	-	8	1	1	3	-	-	53	8	3	39	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
100.0	27.8	-	-	44.4	5.6	5.6	16.7	-	-	100.0	15.1	5.7	73.6	-	-	-	-	3.8	3.8	-	-	-	-	-	-	-	1.9	-	-	
2005-2009年	11	1	-	1	6	2	-	1	-	31	11	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	9.1	-	9.1	54.5	18.2	-	9.1	-	-	100.0	35.5	-	64.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2000-2004年	4	1	-	1	1	1	-	1	-	25	6	1	15	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
100.0	25.0	-	-	25.0	25.0	-	25.0	-	-	100.0	24.0	4.0	60.0	-	-	-	-	8.0	8.0	-	-	-	-	-	-	-	4.0	-	-	
1995-1999年	1	-	-	-	-	-	-	1	-	10	2	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	-	-	-	-	-	-	100.0	-	-	100.0	20.0	-	80.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1990-1994年	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	2	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100.0	20.0	-	80.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
それ以前	5	-	-	2	1	-	2	-	-	17	7	-	9	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	-	-	-	40.0	20.0	-	40.0	-	-	100.0	41.2	-	52.9	5.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
場所	国内	464	161	1	29	231	25	1	16	-	395	45	31	299	3	-	-	3	10	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	
100.0	34.7	0.2	6.3	49.8	5.4	0.2	3.4	-	-	100.0	11.4	7.8	75.7	0.8	-	-	-	0.8	2.5	-	-	-	-	-	-	0.8	0.3	-		
海外	3	-	-	2	1	-	-	-	-	49	17	7	23	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100.0	-	-	-	66.7	33.3	-	-	-	-	100.0	34.7	14.3	46.9	2.0	-	-	-	-	2.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

③ 年代別にみた重度の合併症 18 項目別件数

「重度の合併症」623 例の年代は、20 代以下 169 例 (27.1%)、30 代 184 例 (29.5%)、40 代 118 例 (18.9%)、50 代 102 例 (16.4%)、60 代 31 例 (5.0%)、70 代以上 19 例 (3.0%) であった。

いずれの年代においても「治療後の形態的左右差」の頻度が最も高かったが、その原因と考えられた主な美容施術は年代によって異なり、30 代以上ではいずれの年代においても乳房増大-シリコンバック ラウンド/スムーズが最も多かったが (30 代: 15 件、40 代: 20 件、50 代: 18 件、60 代以上 4 件)、20 代以下では鼻形成 隆鼻術 (20 件) と重瞼術 (20 件) が最も多かった。

④ 重度の合併症の起因となった美容施術実施時期別分布

2019 年度に治療を受けた「重度の合併症」623 例の、起因となった美容施術実施時期については、2015 年-2019 年が最も多く、464 件 (74.5%) であった。2010 年-2014 年が 37 件 (5.9%)、2005 年-2009 年は 44 件 (7.1%)、2000 年-2004 年は 33 件 (5.3%)、1995 年-1999 年は 10 件 (1.6%)、1990 年-1994 年は 5 件 (0.8%)、それ以前のものが 11 件 (1.8%) であった。

⑤ 重度の合併症の起因となった美容施術実施場所 (国内外) 別分布

2019 年度に治療を受けた「重度の合併症」623 例の、起因となった美容施術が国内で行われていたものは 588 件 (94.4%)、海外で行われていたものは 34 件 (5.5%) であった。

(3) 軽度の後遺症 7 項目別件数集計結果 (表 4)

① 軽度の後遺症 7 項目別件数の上位 5 後遺症と、その起因と考えられた主な美容施術

「軽度の後遺症」467 件のうち、上位 5 後遺症と、その原因と考えられた主な美容施術について以下に示す。

1. 軽度の変形、左右差 233 件 (49.8%)

◇ 原因と考えられた主な美容施術:

- 眼瞼形成 重瞼術 (埋没法、切開術など) 105 件
- 眼瞼形成 後天性眼瞼下垂 (上眼瞼形成、眉毛下切開を含む) 33 件
- 眼瞼形成 下眼瞼形成、脱脂術などその他すべて 22 件

2. 軽度の癍痕 (治療で改善できない程度の目立たないもの) 161 件 (34.5%)

◇ 原因と考えられた主な美容施術:

- 鼻形成 隆鼻術以外 77 件
- 鼻形成 隆鼻術 17 件
- 眼瞼形成 内眼角/外眼角形成 13 件

3. 色素沈着、色調の異常 (紅斑など) 29 件 (6.2%)

◇ 原因と考えられた主な美容施術:

- イボ・シミ治療 (レーザーや外用薬治療など) 9 件
- 注入剤 ヒアルロン酸 (乳房以外 4 件)

4. 軽度の知覚障害 26 件 (5.6%)

◇ 原因と考えられた主な美容施術:

- 鼻形成 隆鼻術以外 5 件
- フェイスリフト (外科的リフト) 3 件

5. その他の軽微な後遺障害 16 件 (3.4%)

◇ 原因と考えられた主な美容施術:

- 腋臭症治療・非手術 (ミラドライやボトックス注射による治療を含む) 2 件

② 性別にみた軽度の後遺症 7 項目別件数

「軽度の後遺症」467例の性別は、男性48例（10.3%）、女性419例（89.7%）であった。

男女とも「軽度の变形、左右差」が最も多かった。その原因と考えられた美容施術は、男女とも、眼瞼形成 重瞼術（埋没法、切開術など）が最も多かった（男性：11件、女性：94件）。

- ③ 年代別にみた軽度の後遺症7項目別件数  
「軽度の後遺症」467例の年代は、20代以下195例（41.8%）、30代152例（32.5%）、40代56例（12.0%）、50代38例（8.1%）、60代12例（2.6%）、70代以上11例（2.4%）であった。  
いずれの年代においても、軽度の变形、左右差男性」が最も多かったが、その原因と考えられた主な美容施術は年代によって異なり20代から40代では眼瞼形成 重瞼術（埋没法、切開術など）が最も多く（20代以下：54件、30代：35件、40代：10件）、50代以上では、眼瞼形成 後天性眼瞼下垂（上眼瞼形成、眉毛下切開を含む）が最も多かった（50代：6件、60代：3件、70代以上：2件）。
- ④ 軽度の後遺症の起因となった美容施術実施時期別分布  
2019年度に治療を受けた「軽度の後遺症」467例の、起因となった美容施術実施時期については、2015年-2019年が最も多く、425件（91.0%）であった。2010年-2014年が18件（3.9%）、2005年-2009年は11件（2.4%）、2000年-2004年は4件（0.9%）、1995年-1999年は1件（0.2%）、1990年-1994年は0件（0%）、それ以前のものが5件（1.1%）であった。
- ⑤ 軽度の後遺症の起因となった美容施術実施場所（国内外）別分布  
2019年度に治療を受けた「軽度の後遺症」467例の、起因となった美容施術が国内で行われていたものは464件（99.4%）、海外で行われていたものは3件（0.6%）であった。

#### (4) 重度の後遺症16項目別件数集計結果 (表4)

#### ① 重度の後遺症16項目別件数の上位5合併症と、その起因と考えられた主な美容施術

「重度の後遺症」445件のうち、上位5後遺症と、その原因と考えられた主な美容施術について以下に示す。

1. 重度の变形、左右差（陥凹、偏位による变形など、写真上でも明らかなもの）322件（72.4%）
  - ◇ 原因と考えられた主な美容施術：
    - 眼瞼形成 重瞼術（埋没法、切開術など）163件
    - 眼瞼形成 後天性眼瞼下垂（上眼瞼形成、眉毛下切開を含む）59件
    - 眼瞼形成 内眼角/外眼角形成21件
2. 腫瘍・腫瘍形成（異物肉芽腫）63件（14.2%）
  - ◇ 原因と考えられた主な美容施術：
    - 注入剤（PMMA注射剤）37件
    - 乳房増大-注入剤 ヒアルロン酸以外11件
3. ケロイド・肥厚性癬痕、重度の癬痕色素沈着、色調の異常38件（8.5%）
  - ◇ 原因と考えられた主な美容施術：
    - 鼻形成 隆鼻術以外7件
    - 乳房増大-シリコンバックラウンド/テキスチャート5件
    - 脂肪吸引（顔面、頸部を含む）4件
4. 開瞼・閉瞼障害（兔眼など）11件（2.5%）
  - ◇ 原因と考えられた主な美容施術：
    - 眼瞼形成 後天性眼瞼下垂（上眼瞼形成、眉毛下切開を含む）9件
5. 重度の知覚障害4件（0.9%）

◇ 原因と考えられた主な美容施術：

- 顔面輪郭形成 下顎骨 1 件
- ネックリフト 1 件
- 鼻形成 隆鼻術 1 件
- 乳房増大-生理食塩水バッグ 1 件
- 

なお、重度の後遺症 16 項目のうち、以下の合併症についてはいずれも 0 件であった。

- 顔面神経麻痺
- 運動機能障害、可動域制限
- 複視、眼球運動障害
- 開口障害
- 咬合不全
- 失明
- その他の臓器の機能不全
- 身体障害者障害等級の 1 級から 7 級に該当するもの

② 性別にみた重度の後遺症 16 項目別件数

「重度の後遺症」445 症例の性別は、男性は 22 例 (4.9%)、女性は 423 例 (95.1%) であった。

男女とも「重度の変形、左右差男性」が最も多く、その原因と考えられた主な美容施術は、女性では、眼瞼形成 重瞼術 (埋没法、切開術など) 158 件、次いで、眼瞼形成 後天性眼瞼下垂 (上眼瞼形成、眉毛下切開を含む) が 54 件であった。男性では、眼瞼形成 重瞼術 (埋没法、切開術など)、眼瞼形成 後天性眼瞼下垂 (上眼瞼形成、眉毛下切開を含む) がともに 5 件であった。

③ 年代別にみた重度の後遺症 16 項目別件数

「重度の後遺症」445 症例の年代は、20 代以下は 176 例 (39.6%)、30 代 109 例 (24.5%)、40 代 73 例 (16.4%)、50 代 45 例 (10.1%)、60 代 23 例 (5.2%)、70 代以上 17 例 (3.8%) であった。

50 代以下の年代においては、重度の後遺症 16 項目別件数として「重度の変形、左右差」が最も多かった (20 代以下：148 件、30 代：81 件、40 代：45 件、50 代：33 件)。原因と考えられた主な美容施術は、20 代から 40 代では眼瞼形成 重瞼術

(埋没法、切開術など) が最も多く (20 代：95 件、30 代：46 件、40 代：14 件)、50 代では、乳房増大-シリコンバック ラウンド/スムーズが最も多かった (8 件)。

一方、60 代以上の年代では「腫瘍・腫瘍形成」が最も多かった (60 代：10 件、70 代：11 件)。原因と考えられた美容施術は、注入剤 (PMMA 注射剤) が最も多かった (60 代：5 件、70 代以上：5 件)

④ 重度の後遺症の起因となった美容施術実施時期別分布

2019 年度に治療を受けた「重度の後遺症」445 例の、起因となった美容施術実施時期については、2015 年-2019 年が最も多く、291 件 (65.4%) であった。2010 年-2014 年が 53 件 (11.9%)、2005 年-2009 年は 31 件 (7.0%)、2000 年-2004 年は 25 件 (5.6%)、1995 年-1999 年は 10 件 (2.2%)、1990 年-1994 年は 10 件 (2.2%)、それ以前のもので 17 件 (3.8%) であった。

⑤ 重度の後遺症の起因となった美容施術実施場所 (国内外) 別分布

2019 年度に治療を受けた重度の後遺症」445 例の、起因となった美容施術が国内で行われていたものは 395 件 (88.8%)、海外で行われていたものは 49 件 (12.4%) であった。

3) 有害事象の起因と考えられた美容施術の種類別

有害事象 1,535 件について、原因と考えられた美容施術は、1,327 件 (86.4%) が外科的手技であり、197 件 (12.8%) が非外科的手技であった (図 4)。

男女別にみると、男性 (N=104) では外科的手技の割合が 78.6%であったのに対し、女性 (N=1,431) では、87.0%であり、女性の方が有害事象の原因が外科的手技である割合が有意に高かった ( $p=0.0083$ )。

年代別にみると、若年層ほど外科的手技の割合が高率であった (20 代以下 93.1%、30 代 90.6%、40 代 79.8%、50 代 76.8%、60 代 74.2%、70 代以上 68.1%、(Cochran-Armitage の傾向検定 trend  $p<0.0001$ )

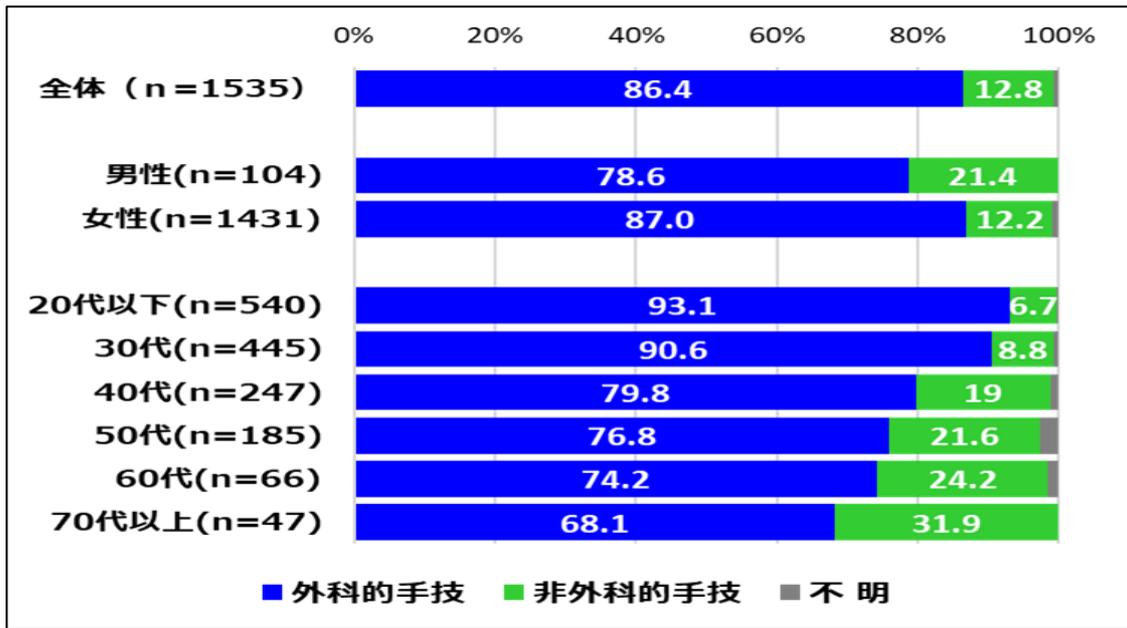


図 4. 2019 年度に診療された、美容医療に起因する有害事象 (N=1,535) の起因と考えられた美容施術手技 (性別・年代別) (72 施設からの回答結果)

有害事象 1,535 件の原因と考えられた美容施術について、選択肢として示した 72 項目（美容医療施術数に関する全国調査の項目と同）中、外科的手技（45 項目）・非外科的手技（27 項目）別上位 5 施術は以下のとおりであった。

《外科的手技 N=1,327》

1. 眼瞼形成・重瞼術 324 件（24.4%）
2. 鼻形成 隆鼻術 175 件（13.1%）
3. 眼瞼形成 後天性眼瞼下垂 144 件（10.9%）
4. 鼻形成 隆鼻術以外 130 件（9.8%）
5. 乳房増大- シリコンバッグ ラウンド / スムース 107 件（8.1%）

《非外科的手技 N=197》

1. 注入剤（ボツリヌス菌毒素・レディエッセ・ヒアルロン酸・コラーゲン・ポリ乳酸・PMMA 注射剤 以外）65 件（33.0%）
2. 注入剤（ヒアルロン酸、乳房除く）59 件（29.9%）
3. イボ・シミ治療 23 件（11.7%）
4. 脱毛 9 件（4.6%）
5. ボツリヌス菌毒素注入（腋窩除く）8 件（4.1%）

#### 4) 有害事象の起因と考えられた医薬品・材料・機器（有無、名称、国内承認の有無）

有害事象合計 1,535 件のうち、「有害事象の起因となった医薬品・材料・機器がある」と回答された事例は 520 件（33.9%）、医薬品・材料・機器の名称について具体的な記載があった事例は、401 件（26.1%）であった。401 件中、国内承認のある医薬品・材料・機器は 64 件（15.8%）、未承認は 151 件（37.8%）、承認有無不明は 186 件（46.5%）であった。

有害事象の起因となった医薬品・材料・機器として挙げられた 401 件（自由記載）を集計した結果、全 105 種類であった（表 5）。

105 種類の医薬品・材料・機器うち、回答頻度の高かった上位 5 種類について、国内承認の有無と、その医薬品・材料・機器が使用されたと考えられた施術、患者の性別・年代・地域、施術実施時期、国内外別について以下に示す。

1. シリコンバッグ 76 件（19.0%）

（国内承認）あり 10 件、なし 12 件、不明 54 件

（施術）乳房手術 75 件、注入剤 1 件

（性別）女性 76 件、男性 0 件

（年代）20 代以下 3 件

30 代 21 件、

40 代 23 件

50 代 21 件

60 代以上 8 件

（地域）関東地方 73 件 他 3 件

（時期）2015 年-2019 年 13 件

2014 年-2010 年 6 件

2005 年-2009 年 25 件

2000 年-2004 年 13 件

1999 年以前・不明 19 件

（国内外）国内 71 件、国外 4 件

不明 1 件

2. アクアフィリング 36 件（9.0%）

（国内承認）なし 13 件、不明 23 件

（施術）乳房手術 36 件

（性別）女性 36 件、男性 0 件

（年代）20 代以下 12 件

30 代 17 件、

40 代 4 件

50 代 3 件

60 代以上 0 件

（地域）関東地方 34 件 他 2 件

（時期）2015 年-2019 年 33 件

2014 年-2010 年 2 件

不明 1 件

（国内外）国内 36 件、国外 0 件

表 5. 有害事象の起因となった医薬品・材料・機器に関する自由記載の集計結果

名称	N	国内承認の有無			起因となった美容施術実施場所			名称	N	国内承認の有無			起因となった美容施術実施場所		
		承認あり	承認なし	不明	国内	国外	不明			承認あり	承認なし	不明	国内	国外	不明
シリコンバッグ	76	10	12	54	49	7	20	PRP+FGF	1		1		1		
アクアフィリング	36		13	23	27	4	5	Qswitchレーザー	1			1	1		
ヒアルロン酸	27	4	2	21	14	7	6	QスイッチYAG	1	1			1		
Aquamid®	17		17		16	1		RF(ウルティマ)	1		1			1	
アクアリフト	14		11	3	13	1		YAGレーザー	1			1	1		
CMCバッグ	13			13	7	2	4	アクアジェル	1		1		1		
シリコンゲル	12		12		12			アルカミド	1		1				1
脂肪	11	6		5	8	2	1	イナメッド社ジェルバック300cc	1		1				1
コヒーシブシリコン	8			8	3	3	2	ヴァンキッシュ	1			1	1		
シリコンインプラント	8		7	1	7	1		ウルトラフォーマⅢ	1		1			1	
生理食塩水バッグ	8			8	5	1	2	エルビウムヤグ	1			1	1		
Aquafilling®	7		7		6	1		キシロカイン	1			1	1		
ジュビダーム	7	7			7			クレヴィエルコントア	1		1		1		
アクアミド	6		6		2	4		コラーゲン	1			1		1	
FGF	5		5		3	1	1	サーミタイト	1	1			1		
ジュビダームビスタ	4	4			4			ジェントルマックスプロ	1	1			1		
シリコン	4	1		3	2	2		ジュビダーム・ポリフト	1	1			1		
バイオアルカミド	4		4		3	1		ジュビダームビスタウルトラ	1	1			1		
フォトシルク	4	4			4			シリコンオイル	1		1		1		
ポトックスビスタ	4	4			2	2		シリコンスレッド	1		1		1		
レスチレン	4		4		4			シリコンプロテーゼ	1		1		1		
自家脂肪	4		4		2	2		ゼオ	1	1			1		
生食バッグ	4		2	2	2		2	トゥルースカルプ	1		1		1		
脱毛レーザー	4			4	4			ノーリス	1		1		1		
頬骨骨切り移動、下顎骨外板切除	4			4	3	1		パーフォームorアクアミド	1		1		1		
Coolsculpting	3	3			2	1		ハイアコブMLF2	1			1	1		
アクアミドジェル	3			3	2	1		バイオセルバッグ	1			1	1		
サーマクール	3	1	2		3			バックルファット	1			1	1		
ビューホット	3		3		2	1		ヒップバッグ	1		1		1		
ベイザー脂肪吸引	3	3			2	1		フィール	1		1		1		
IPL	2		2		2			フラクショナルレーザー	1		1		1		
PRP	2		2		1		1	ペルース社テクスチャード	1			1	1		
アメージングジェル	2		2		2			ポリューマ	1	1			1		
アレキサンドレーザー	2			2	1	1		マーメイドバッグ	1	1			1		
クールスカルプティンク	2	2			2			マクロレーン	1		1		1		
クレヴィエル	2		2		2			メドライト	1		1		1		
ジェルバッグ	2			2	1		1	レーザー	1			1	1		
スレッド	2			2	2			レスチレンURF2	1			1	1		
ハイドロジェル	2		1	1	1		1	抗生剤	1	1			1		
プロテーゼ	2	1	1		2			系(ミラクル)	1			1			1
ポツリヌストキシン	2	2			1	1		脂肪注入	1			1	1		
モティババッグ	2			2	1		1	脂肪豊胸	1			1	1		
レディエッセ	2			2	1	1		耳介軟骨	1		1			1	
脂肪溶解注射	2		1	1	2			詳細不明レーザー	1		1		1		
自家脂肪+FGF	2		2		2			成長因子	1	1			1		
詳細不明スレッド	2			2	2			生食バッグインプラント	1		1				1
acu	1		1		1			炭酸ガスレーザー	1		1				1
Botoxビスタ	1	1			1			超音波吸引法	1		1		1		
BTX	1			1	1			豚の軟骨移植	1			1	1		
CO2レーザー	1			1	1			培養軟骨	1		1		1		
DOWCORNING165cc,SILASTIC II 1	1		1		1			眉間ゴアテックス	1		1				1
HA酸	1			1	1			豊胸バッグ	1						1
HA豊胸	1			1	1			総計	401	64	151	186	294	55	52

3. ヒアルロン酸 27 件 (6.8%)  
 (国内承認) あり 4 件、なし 2 件、  
 不明 21 件  
 (施術) 乳房手術 20 件、  
 乳房以外注入 7 件  
 (性別) 女性 27 件、男性 0 件  
 (年代) 20 代以下 5 件  
 30 代 8 件、  
 40 代 7 件  
 50 代 4 件  
 60 代以上 3 件  
 (地域) 関東地方 26 件 他 1 件  
 (時期) 2015 年-2019 年 18 件  
 2014 年-2010 年 7 件  
 2005 年-2009 年 1 件  
 不明 1 件  
 (国内外) 国内 26 件、国外 1 件
4. Aquamid 17 件 (4.3%)  
 (国内承認) なし 17 件  
 (施術) 注入剤 (ボツリヌス菌毒素・  
 レディエッセ・ヒアルロン  
 酸・コラーゲン・ポリ乳酸・  
 PMMA 注射剤 以外) 16 件  
 鼻形成手術 1 件  
 (性別) 女性 16 件、男性 1 件  
 (年代) 20 代以下 1 件  
 30 代 4 件、  
 40 代 7 件  
 50 代 1 件  
 60 代以上 4 件  
 (地域) 関東地方 17 件 他 0 件  
 (時期) 2015 年-2019 年 10 件  
 2014 年-2010 年 4 件  
 2005 年-2009 年 3 件  
 (国内外) 国内 17 件、国外 0 件
5. アクアリフト 14 件 (3.5%)  
 (国内承認) なし 11 件、不明 3 件  
 (施術) 乳房手術 13 件、  
 注入剤 (乳房以外) 1 件  
 (性別) 女性 13 件、男性 1 件  
 (年代) 20 代以下 5 件  
 30 代 4 件、  
 40 代 4 件  
 50 代 0 件  
 60 代以上 1 件

(地域) 関東地方 17 件 他 0 件  
 (時期) 2015 年-2019 年 14 件  
 (国内外) 国内 14 件、国外 0 件

#### D. 考察

本研究は、わが国の美容医療による合併症の実態を把握することを目的として実施された初めての全国調査であり、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をした、研究事業である。

美容医療を標榜する医療機関のうち、日本美容外科学会 JSAPS、日本美容外科学会 JSAS、日本美容皮膚科学会 JSAD の会員が所属する全施設美容医療施設、および日本形成外科学会 JSPRS、日本皮膚科学会 JDA の研修プログラム基幹施設、さらに上記いずれの学会にも所属していないが、美容を標榜している医療機関として都道府県登録などで渉猟しえたものを加えた、計 3093 施設 (実) を対象とし、「美容医療における有害事象の実態に関する全国調査」を実施した。

その結果、次のことが明らかになった。

1. 都道府県別にみた人口と調査対象医療機関間には有意な正の相関関係 ( $R^2=0.89$ 、 $p<0.0001$ ) があり、人口が多い都市部に美容医療施設が多い傾向がみられた。
2. 調査対象とした全 3,093 施設中、72 施設から回答を得た (回答率 2.3%)。所属学術団体別にみた回答率は、JSAPS 会員所属医療機関 5.9% (53/893)、JSAS 会員所属医療機関 6.6% (26/391)、JSAD 会員所属医療機関 1.6% (21/1,316)、JSPRS 会員所属医療機関 44.3% (39/88)、JDA 会員所属医療機関 17.1% (18/105)、その他医療機関 2.4% (21/865) であった (いずれも他学会との重複を含む)。分院数を含めた回答施設数は 129 施設であった。回答率は全体に低率であ

ったが、日本形成外科学会（JSPRS）は、対象数は少ないが回答率が特に高かったことが特徴的であり、美容医療に起因する合併症に対する治療を担っている可能性が示唆された。

3. 3,093 施設中回答のあった 72 施設において、美容医療関連有害事象に対して 2019 年度に実施された治療件数は、合計 1,535 件であった。死亡例の報告はなかった。性別は男性 6.7%、女性 93.3%であり、年代は 20 代以下が最も多く 35.1%、次いで 30 代 29.0%であった。都道府県別にみると東京都が 1,069 件（69.6%）、次いで大阪府が 281 件（18.3%）、神奈川県 58 件（3.8%）、兵庫県 51 件（3.3%）、福岡県 17 件（1.1%）であった。今回の調査においては、複数の分院をもつ医療機関の場合は、本院が分院分をまとめて回答している場合があるため、本院の所在地である東京に回答元が偏っている可能性がある。
4. 男女別にみると、男性（N=104）では重度の合併症 33.0%、軽度の後遺症 45.6%、重度の後遺症 21.4%であったのに対し、女性（N=1,431）では、それぞれ 41.2%、29.3%、29.6%であり、女性は男性よりも重度有害事象の割合が有意に高かった（カイ二乗検定  $p=0.0005$ ）。年代別にみると、若年層よりも高齢層の方が重度有害事象の占める割合が高かった（カイ二乗検定  $p<0.0001$ ）。
5. 重度の合併症として最も多かったのは「治療後の形態的左右差（修正には再治療、再手術を必要とするもの）」（236 件）であり、軽度の後遺症としては「軽度の変形、左右差」（233 件）、重度の後遺症では「重度の変形、左右差」322 件が最も多かった。
6. 有害事象の原因となったと考えられた美容施術では、外科的手技（N=1,327）では「眼瞼形成・重瞼術」（324 件）が最も多く、非外科的手技（N=197）では、「注入剤（ボツリヌス菌毒素・レディエッセ・ヒアルロン酸・

コラーゲン・ポリ乳酸・PMMA 注射剤 以外）」（65 件）が最も多かった。

7. 有害事象合計 1,535 件のうち、「有害事象の起因となった医薬品・材料・機器がある」と回答された事例は 520 件（33.9%）、医薬品・材料・機器の名称について具体的な記載があった事例は、401 件（26.1%）であった。401 件中、国内承認のある医薬品・材料・機器は 64 件（15.8%）、未承認は 151 件（37.8%）、承認有無不明は 186 件（46.5%）であった。
8. 有害事象の起因となった医薬品・材料・機器として挙げられた 401 件（自由記載）を集計した結果、全 105 種類であった。最も多かったのはシリコンバッグ（76 件）であった。

#### E. 結論

日本美容外科学会（JSAPS）、日本美容外科学会（JSAS）、日本美容皮膚科学会の会員が所属する全医療施設、および日本形成外科学会、日本皮膚科学会の研修プログラム基幹施設、さらに上記いずれの学会にも所属していないが、美容を標榜している医療機関として渉猟しえたものを加えた、計 3,093 施設（実）を対象とし、わが国の美容医療による有害事象の実態を把握することを目的として、初めての全国調査を実施した結果、72 施設（2.3%）から回答を得たにすぎなかった。限られた回収率ではあったが、美容医療関連有害事象に対して 2019 年度に実施された治療のうち、合計 1,535 件について把握した。

調査に回答があった 1,535 件には、死亡例の報告はなかった。1,535 件中、「重度の合併症」は 623 件（40.6%）、「軽度の後遺症」は 467 件（30.4%）、「重度の後遺症」は 445 件（29.0%）であった。今回の調査では、自院での美容医療が起因となった有害事象に対する調査ではないものの、相当の回答バイアスが存在する可能性が否定できないことから、今回の調査では到底全体像を把握できるものではない、かつ美容医療に起因する有害事象発生率についての評価はできない。

しかし、報告された有害事象症例の重症度では、

男性よりも女性、若年層よりも高齢層に重度有害事象の割合が高い傾向があったことは、有害事象症例の発生に関するある程度の参考資料であると考えられる。

今後、地域あるいは診療規模を定めたパイロット調査による、病院毎の全数調査を行わない限り、美容医療関連有害事象発生率を明らかにし、課題を提示することは極めて困難であることが明らかとなった。また、美容医療による有害事象実態把握については、医療機関からの報告だけでは回答バイアスが生じうることから、患者側からの報告や意見を聞くことは必須と考えられ、今後患者を対象とした調査も行っていく必要がある。

#### F. 参考文献

1. 第1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.html](https://www.jsaps.com/jsaps_explore.html)

2. 野本 俊一、小川 令. 【美容医療の安全管理とトラブルシューティング】非吸収性フィラー注入後後遺症の診断と治療. PEPARS 147:113-118, 2019.
3. 山下建、四ツ柳 高敏、北愛里沙、他. 【美容医療の合併症から学ぶ-フィラー編】ハイドロキシアパタイトジェルフィラー注入後の動脈血栓により視力低下・皮膚壊死を来した1例. 形成外科 58:962-967, 2015.
4. Chatrath V, Banerjee PS, Goodman GJ, et al. Soft-tissue filler-associated blindness: a systemic review of case reports and case series. Plast Reconstr Surg Glob Open. Apr 2; e2173, 2019.

#### G. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### H. 研究発表

なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

なし



別添 4

別添資料 2 美容医療の有害事象実態調査 有害事象（合併症＋後遺症）

有害事象（合併症＋後遺症）

【PART 1】 合併症 ここでの合併症とは、美容医療行為に起因し、患者の健康に影響する有害事象で、施術後早期に発症するもの、を指します。

	合併症の種類（解説）		有害事象コード
重度の合併症	熱傷	(水泡形成など2度以上のもの)	X1
	局所感染症	(膿瘍、蜂窩織炎、人工物感染などで、抗生剤の投与などを必要とするもの)	X2
	皮膚壊死、皮膚潰瘍	(手術や注入剤の塞栓によるものなど)	X3
	顔面神経麻痺	(6か月以内の自然回復が見込めるもの)	X4
	異物肉芽腫、しこり形成	(脂肪壊死など。切除する、しない、を問わず)	X5
	重度の形態異常	(本来の美容治療目的に沿わず、修正には再治療を必要とするもの)	X6
	治療後の形態的左右差	(修正には再治療、再手術を必要とする程度のもの)	X7
	左右（治療部位）取り違い、患者（治療内容）取り違い		X8
	兔眼、角膜炎（角膜潰瘍）		X9
	骨折		X10
	出血多量 輸血を必要とするもの		X11
	低酸素脳症		X12
	敗血症		X13
	アナフィラキシーショック		X14
	脳梗塞		X15
	腹膜炎		X16
	死亡	(出血多量、麻酔事故によるもの、など)	X17
	上記以外のあらゆる重度の合併症	(手術、入院加療、もしくは継続的な通院治療を必要とするもの)	X18

【PART 2】 後遺症 ここでの後遺症は、美容医療行為に起因し、患者の健康に影響する有害事象で、施術後6か月以上経過しているが、将来に向かって自然回復の見込み

	後遺症の種類（解説）		有害事象コード
軽度の後遺症	軽度の癬痕	(治療で改善できない程度の目立たないもの)	Y1
	白斑（脱色素斑）		Y2
	色素沈着、色調の異常	(紅斑など)	Y3
	軽度の変形、左右差		Y4
	軽度の知覚障害		Y5
	軽度の脱毛		Y6
	その他の軽度な後遺障害	(写真ではわかりにくい程度のもの)	Y7
重度の後遺症	腫瘤・腫瘍形成	(異物肉芽腫)	Z1
	ケロイド・肥厚性癬痕、重度の癬痕		Z2
	重度の変形、左右差	(陥凹、偏位による変形など、写真上でも明らかなもの)	Z3
	重度の知覚障害		Z4
	顔面神経麻痺		Z5
	運動機能障害、可動域制限		Z6
	重度の脱毛		Z7
	閉瞼・閉瞼障害	(兔眼など)	Z8
	複視、眼球運動障害		Z9
	開口障害		Z10
	咬合不全		Z11
	失明		Z12
	その他の臓器の機能不全		Z13
	身体障害者障害等級の1級から7級に該当するもの	(失明を除く)	Z14
	PTSDなど精神疾患	(明らかに美容治療との因果関係を認めるもの)	Z15
上記以外の重度の後遺障害	(具体的に内容を記載してください、複数ある場合には欄を追加してください)	Z16	

別添資料3 起因と考えられた美容施術種別

		施術番号			
外科的手技	顔面 (Face)	眉毛挙上 (Brow Lift)	A1		
		耳介形成 (Ear Surgery)	A2		
		眼瞼形成 (Eyelid Surgery) (上・下眼瞼を手術した場合、2手技としてカウントします。upper and lower lids should be counted as 2 procedures)	重瞼術(埋没法、切開法など) 後天性眼瞼下垂(上眼瞼形成、眉毛下切開を含む)	A3 A4	
		フェイスリフト(Face Lift)	内眼角/外眼角形成 下眼瞼形成、脱脂術など、その他すべて	A5 A6 A7	
		顔面輪郭形成 (Facial Bone Contouring) (オトガイ形成など e.g., chin augmentation)(注入剤を除く)	外科的リフト スレッドリフト	A8 A9	
		脂肪注入一顔面(Fat Grafting-face)	頬骨 下顎骨	A10 A11	
		ネックリフト(Neck Lift)	オトガイ その他の輪郭形成すべて	A12	
		自家植毛 (Hair Transplantation)		A13 A14	
		鼻形成 (Rhinoplasty)	隆鼻術(注射を除く) その他の鼻形成すべて	A15 A16 A17	
		乳房 (Breast)	乳房増大-生理食塩水バッグ (Breast Augmentation- saline)		B1
			乳房増大-シリコンバッグ (Breast Augmentation- silicone)	ラウンド/スムーズ ラウンド/テキスチャード アナミカル/テキスチャード	B2 B3 B4
			乳房増大-脂肪注入 (Breast Augmentation-fat transfer)		B5
	乳房増大-注入剤(あらゆる製品)(脂肪注入は別項目)		ヒアルロン酸 それ以外の注入剤	B6 B7	
	乳房異物除去 (Breast Implant Removal (breast implant explanation))			B8	
	乳房挙上 (Breast Lift) (女性 women)			B9	
	乳房縮小 (Breast Reduction) (女性 women)			B10	
	乳頭乳輪形成(陥没乳頭を含む)			B11	
女性化乳房 (Gynecomastia) (男性乳房縮小 male breast reduction)			B12		
軀幹、四肢の形成外科(Body & Extremities)	腹壁形成 (Abdominoplasty)			C1	
	臀部増大-インプラント (Buttock Augmentation-implants only)		C2		
	臀部増大-脂肪移植 (Buttock Augmentation-fat transfer)		C3		
	ヒップリフト (Buttock Lift)		C4		
	脂肪吸引 (Liposuction (all techniques))顔面、頸部を含む		C5		
	下半身リフト (Lower Body Lift)		C6		
	腋臭症治療	手術 非手術(ミラドライやボトックス注射による治療も含む)	C7 C8		
	包茎手術		C9		
	陰茎増大 (Penile Enlargement)など陰茎形成		C10		
	大腿リフト (Thigh Lift)		C11		
	アームリフト(Upper Arm Lift)		C12		
	アームリフト+乳房挙上(Upper Body Lift)		C13		
	小陰唇縮小 (Labiaplasty) (膣若返りを除きます。exclude vaginal rejuvenation)		C14		
	膣若返り (Vaginal Rejuvenation)		C15		
	その他の女性外陰部形成		C16		
	非外科的手技	注入剤 (Injectables): ただし、乳房、腋窩を除く。	ボツトックス菌毒素 (Botulinum Toxin) (BOTOX, Dysport, Xeomin)	部位を問わない。ただし、腋窩を除く(腋窩は別項目)	D1
レディエッセ (Calcium Hydroxylapatite) (Radiesse)				D2	
ヒアルロン酸 (Hyaluronic Acid) (言及されない全ての商品を含めます。all brands incl. those not mentioned): Juvederm, Restylane, Belotero Balance			(乳房は別項目)	D3	
コラーゲン				D4	
ポリ乳酸 (Poly-L-Lactic Acid) (Sculptra Aesthetic)				D5	
上記以外の注入剤				D6	
顔面若返り(Facial Rejuvenation):		ケミカルピール (Chemical Peel)	単回を前提とするもの(たとえばTCAなど) 複数回施術を前提とするもの(たとえばAHAなど)	E1 E2	
		レーザーアブレーション (Full Field Ablative) (laser skin resurfacing)		E3	
		フラクショナルレーザーによる皮膚再生 (Micro-Ablative Resurfacing)		E4	
		ダーマブレーション (Dermabrasion) (マイクロダーマブレーションを除く do not include)		E5	
		マイクロダーマブレーション (Microdermabrasion) / ハイドラフェイシャルを含む		E6	
		非外科的スキンタイトニング (Nonsurgical Skin Tightening)		E7	
		光若返り (Photo Rejuvenation) (IPL)		E8	
		PMMA注射剤 (Polymethylmethacrylate) (ベラフィル Bellafill)		E9	
		イボ・シミ治療 (レーザーや外用薬治療など)		E10	
		その他の皮膚若返り治療(水光注射など)		E11	
		その他 (Other):	セルライト治療(Cellulite Treatment) (あらゆる非手術的手技を含む。All nonsurgical forms incl. those not mentioned): Cellfina, Cellulaze, Thermage, VelaShape, VelaSmooth		F1
脱毛 (Hair Removal) (レーザーまたはバルス光を用いた laser or pulsed light)				F2	
非手術的脂肪除去痩身 (Nonsurgical Fat Reduction)				F3	
刺青除去 (Tattoo Removal)			外科手術によるもの 非手術(レーザーなど)によるもの	F4 F5	
下肢静脈治療 (Treatment of Leg Veins) (経皮的、及び血管内レーザー transcutaneous and sclerotherapy)				F6 F7	
硬化療法 (Sclerotherapy)				F7	
再生治療			細胞による再生医療 PRPによる再生治療 PRP以外の注射液による再生治療(細胞培養上清など)	F8 F9 F10	

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

美容医療診療指針の作成

山田秀和<sup>1</sup>、橋本一郎<sup>2</sup>、吉村浩太郎<sup>3</sup>、大慈弥裕之<sup>4</sup>

- 1 近畿大学奈良病院 皮膚科
- 2 徳島大学医学部 形成外科学
- 3 自治医科大学 形成外科学
- 4 福岡大学医学部 形成外科学

研究協力者

【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（飯尾クリニック）、岩城佳津美（いわきクリニック）、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）、河野太郎（東海大学医学部 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）、小室裕造（帝京大学医学部 形成外科学）、佐武利彦（富山大学医学部 形成外科学）、鈴木芳郎（ドクタースパクリニック）、征矢野進一（神田美容外科） 武田啓（北里大学医学部 形成外科学）、富田興一（大阪大学医学部 形成外科学）、西田美穂（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（烏丸姉小路クリニック）、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・皮膚クリニック）、矢永博子（やながクリニック）、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）、上中智香子（和歌山医科大学 皮膚科学）、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）、関東裕美（東邦大学医療センター大森病

## 別添 4

院 皮膚科)、川田暁(近畿大学医学部 皮膚科学)、菊地克子(東北大学医学部 皮膚科学)、木村有太子(順天堂大学医学部 皮膚科学)、小林美和(こばやし皮膚科クリニック)、須賀 康(順天堂大学浦安病院 皮膚科学)、大日輝記(京都大学医学部 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 皮膚科)、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(聖心美容外科 美容外科)、酒井直彦(銀座 S 美容外科形成外科クリニック)、真崎信行(真崎医院 美容外科)

### 【日本医師会】

松本吉郎(常務理事)

## 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、材料及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、事業の二つの目的のうち、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CQ(クリニカルクエスション)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。回答文及び推奨度は、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。とく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

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：intense pulsed light）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。

CQ1-1-2：シミ（肝斑）にレーザーやIPL（intense pulsed light）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、遮光や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なっても良い。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機器

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？

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効果は及ばないが、瘢痕形成はまれ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。

CQ2-1-2. 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：外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが、瘢痕形成は希で、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。

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？

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：外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが、瘢痕形成は希で、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 吸収性フィラー（充填剤）

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？

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 非吸収性フィラー（充填剤）

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？

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 ボツリヌス毒素製剤

CQ2-4 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 PRP 療法

Q：2-5-1 顔面のシワとタルミに対する 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性な治療である。PRP 単独療法は弱く推奨される。

CQ2-5-2 顔面のシワとタルミに対する bFGF 添加 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 フィラー（充填剤）

非吸収性充填剤注入による乳房増大術

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？

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、乳房増大を希望患者に非吸収性充填剤は勧められない。

## 第2節 乳房増大術を目的とした脂肪注入について

### 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術に有効である。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。

### 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？

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一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もとに作成した。本最終案は、JSPRSとJDAのガイドライン委員会、及び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（PAAHG）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。とくに豊胸術では、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、及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反対する共同声明」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定通達するなど、行政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

## 別添 4

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、材料及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。

本研究では、二つの事業の内、美容医療診療指針の作成の 2 つについておこなった。

### 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

#### 2-1. シワ・タルミ レーザー等機器

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

#### 2-2. シワ・タルミ 吸収性フィラー（充填剤）

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

#### 2-3. シワ・タルミ 非吸収性フィラー（充填剤）

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

#### 2-4. シワ・タルミ ボツリヌス毒素製剤

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

#### 2-5. シワ・タルミ PRP 療法

主担当：楠本健司、副担当：鎌倉達郎

## 別添 4

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

### 3-1. 乳房増大 フィラー（充填剤）

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

### 3-2. 乳房増大 脂肪注入

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 CQ（ク  
リニカルクエスチョン）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。回答文及び推奨  
度は、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。とくにリ  
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  
の合意のもとに作成した。本最終案は、  
JSPRS と JDA のガイドライン委員会、及  
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、クス  
ミ、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、治療によって生じう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う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う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及び/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又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。本来は、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、両側性遅発性太田母斑(真皮メラノサイトーシス)、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)<sup>1)</sup>

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、直径が数ミリから1センチを超えるものまである。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、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ープ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ープ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)があげられる。適切なレーザーならびに光治療(IPL)療法は、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<sup>2)</sup>。

## 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。とくに、真皮メラノサイトーシス（両側性遅発性太田母斑）との鑑別が特に難しい。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事が知られており、特に紫外線曝露が発症要因として重要である<sup>3)</sup>。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緩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事が肝要である<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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 IPL が治療に用いられている<sup>5)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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<sup>7,8)</sup>。

## 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<sup>2)</sup>。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<sup>9,10</sup>。ピコ秒レーザーでは、532 nm、755 nm、および 1064 nm を含むさまざまな波長の機器が発売されている<sup>11</sup>。

光治療器 (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<sup>12</sup>。

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<sup>13,14</sup>。

治療のパラメーターについて、選択的光熱分解の基本的要素は、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<sup>15,16</sup>。日光黒子では通常使われない。

#### 文献

- 1) Goorochurn, R. *et al.* Biological processes in solar lentigo: insights brought by experimental models. *Exp Dermatol* 25, 174-177, doi:10.1111/exd.12937 (2016).
- 2) Watanabe, S. & Takahashi, H. Treatment of nevus of Ota with the Q-switched ruby laser. *N Engl J Med* 331, 1745-1750, doi:10.1056/NEJM199412293312604 (1994).
- 3) Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update part I. *J Am Acad Dermatol*, 65: 689-697, 2011
- 4) Kang WH, Yoon KH, Lee ES, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*, 146: 227-237, 2002
- 5) Sheth VM, Pandya A. Melasma: A comprehensive update part II. *J Am Acad Dermatol*, 65: 699-713, 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*, Nov 6: 1683414. eCollection 2018
- 7) Halachmi S, Haedersdal M, Lapidoth M. Melasma and laser treatment: an evidenced-based analysis. *Lasers Med Sci*, 29: 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: 77-83, 2019
- 9) Ge, Y. *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*, doi:10.1016/j.jaad.2019.03.016 (2019).
- 10) Maisel, A. *et al.* Self-reported Patient Motivations for Seeking Cosmetic Procedures. *JAMA Dermatol* **154**, 1167-1174, doi:10.1001/jamadermatol.2018.2357 (2018).
- 11) Khetarpal, S. *et al.* Picosecond laser with specialized optic for facial rejuvenation using a compressed treatment interval. *Lasers Surg Med* **48**, 723-726, doi:10.1002/lsm.22551 (2016).
- 12) Sadick, N. S., Weiss, R., Kilmer, S. & Bitter, P. Photorejuvenation with intense pulsed light: results of a multi-center study. *J Drugs Dermatol* **3**, 41-49 (2004).
- 13) Lu, S. Y., Lee, C. C. & Wu, Y. Y. Hair removal by long-pulse alexandrite laser in oriental patients. *Ann Plast Surg* **47**, 404-411, doi:10.1097/00000637-200110000-00008 (2001).
- 14) Kono, T. *et al.* Theoretical review of the treatment of pigmented lesions in Asian skin. *Laser Ther* **25**, 179-184, doi:10.5978/islsm.16-0R-13 (2016).
- 15) Kono, T. *et al.* Prospective direct comparison study of fractional resurfacing using different fluences and densities for skin rejuvenation in Asians. *Lasers Surg Med* **39**, 311-314, doi:10.1002/lsm.20484 (2007).
- 16) Hunzeker, C. M., Weiss, E. T. & Geronemus, R. G. Fractionated CO<sub>2</sub> laser resurfacing: our experience with more than 2000 treatments.

*Aesthet Surg J* **29**, 317-322,  
doi:10.1016/j.asj.2009.05.004  
(2009).

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:intense pulsed  
light)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こり得るが、適切  
なフルエンス、パルス照射時間であれば、  
瘢痕化は起こらない。

Nd:YAG LASER (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、二群間に  
色素クリアランスの差はなかった<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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 KTP532nm ナノ  
秒レーザー、液体窒素の順であった<sup>3)</sup>。

Q スイッチルビーレーザー (QSRL)<sup>4)</sup>、Q  
スイッチアレキサンドライトレーザー  
(QSAL)<sup>4-7)</sup>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<sup>8)</sup>。QSAL と 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。

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/cm<sup>2</sup>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<sup>9)</sup>。

Qスイッチ Nd:YAG レーザー (KTP532 nm、スポットサイズ 2.0 mm、10ns) では、日光黒子 37 例に、一回照射での多施設試験で 2、3、4、または 5 J / cm<sup>2</sup> 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<sup>10)</sup>。Chan らは、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、34 人の中国人を対象に行い、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<sup>11)</sup>。なお、Kono らは<sup>12)</sup> 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 20~30msec でシミ治療を行うと 癬痕形成を惹起する可能性があり、通常は、10msec 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兆候に対して中程度の効果があった。(n=13)<sup>13)</sup>。なお、日光黒子に対して 1064nm 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) が生じたとの症例があり、治療前の病理組織の検査を推奨している報告例がある<sup>14)</sup>。

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%)<sup>15)</sup>。

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<sup>16)</sup>。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 660nm の方が有用であった<sup>17)</sup>。

1927nm 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 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<sup>18)</sup>が見られている。IPL の有用性については、Bjerring<sup>19)</sup>のランダム化比較試験以降、日本人では Kawada<sup>20)</sup>、Tanaka<sup>21)</sup>らが、発表しており一定の有用性がある。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及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）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. *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*, doi:10.1016/j.jaad.2019.03.016 (2019).
- 2) Vachiramon, V., Iamsurang, 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*, doi:10.1007/s10103-018-2560-3 (2018).
- 3) Todd, M. M., Rallis, T. M., Gerwels, J. W. & Hata, T. R. A comparison of 3 lasers and liquid nitrogen in the treatment of solar lentigines: a randomized, controlled, comparative trial. *Arch Dermatol* 136, 841-846 (2000).
- 4) Sadighha, A., Saatee, S. & Muhagheh-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, 1465-1468, doi:10.1111/j.1524-4725.2008.34310.x (2008).
- 5) Ho, S. G., Yeung, C. K., Chan, N. P., Shek, S. Y. & Chan, H. H. A comparison of Q-switched and long-pulsed alexandrite laser for the treatment of freckles and lentigines in oriental patients. *Lasers Surg Med* 43, 108-113, doi:10.1002/lsm.21045 (2011).
- 6) Wang, C. C., Sue, Y. M., Yang, C. H. & Chen, C. K. A comparison of Q-switched alexandrite laser and intense

- pulsed light for the treatment of freckles and lentiginos in Asian persons: a randomized, physician-blinded, split-face comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 54, 804-810, doi:10.1016/j.jaad.2006.01.012 (2006).
- 7) Wang, C. C. & Chen, C. K. 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, 333-338, doi:10.3109/09546634.2011.560929 (2012).
- 8) Schoenewolf, N. L., Hafner, J., Dummer, R. & Bogdan Allemann, I. Laser treatment of solar lentiginos on dorsum of hands: QS Ruby laser versus ablative CO2 fractional laser - a randomized controlled trial. *Eur J Dermatol* 25, 122-126, doi:10.1684/ejd.2014.2513 (2015).
- 9) Nam, J. H., Kim, H. S., Lee, G. Y. & Kim, W. S. Beneficial Effect of Low Fluence 1,064 nm Q-Switched Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet Laser in the Treatment of Senile Lentigo. *Ann Dermatol* 29, 427-432, doi:10.5021/ad.2017.29.4.427 (2017).
- 10) Kilmer, S. L., Wheeland, R. G., Goldberg, D. J. & Anderson, R. R. 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, 1515-1519 (1994).
- 11) Chan, H. H., Fung, W. K., Ying, S. Y. & Kono, T. An in vivo trial comparing the use of different types of 532 nm Nd:YAG lasers in the treatment of facial lentiginos in Oriental patients. *Dermatol Surg* 26, 743-749, doi:10.1046/j.1524-4725.2000.00039.x (2000).
- 12) Kono, T. *et al.* Theoretical review of the treatment of pigmented lesions in Asian skin. *Laser Ther* 25, 179-184, doi:10.5978/islsm.16-OR-13 (2016).

- 13) Won, K. H. *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, 381-386, doi:10.1080/14764172.2016.1191645 (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, doi:10.1155/2019/3907671 (2019).
- 15) Jun, H. J., Cho, S. H., Lee, J. D. & Kim, H. S. 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, 1153-1158, doi:10.1007/s10103-013-1489-9 (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, 395-397, doi:10.1080/14764172.2018.1439968 (2018).
- 17) Noh, T. K. *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, 1389-1395, doi:10.1097/DSS.0000000000000493 (2015).
- 18) Brauer, J. A. *et al.* Nonablative 1927 nm fractional resurfacing for the treatment of facial photopigmentation. *J Drugs Dermatol* 13, 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, doi:10.1080/146288300750163745 (2000).
- 20) Kawada, A. *et al.* Clinical improvement of solar lentigines and ephelides with an intense pulsed light source. *Dermatol Surg* 28, 504-508, doi:10.1046/j.1524-4725.2002.01175.x (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, 30-35, doi:10.1002/lsm.22433 (2016).

CQ1-1-2 シミ（肝斑）にレーザーや IPL（intense pulsed light）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、遮光や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なっても良い。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<sup>1)</sup>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。内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1064nm 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あげられた。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り、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<sup>2)</sup>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 (1550nm 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、1550nm 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 1064nm 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 1064nm 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 1064nm 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 1064nm Nd:YAG レーザーの比較、低フルエンス Q スイッチ 1064nm 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 1064nm Nd:YAG レーザーの比較、低フルエンス Q スイッチ 1064nm Nd:YAG レーザーと IPL の複合療法と IPL の比較、低フルエンス Q スイッチ 1064nm 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 1064nm Nd:YAG レーザーの比較、1927nm 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 1927nm 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<sup>3)</sup>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 6897 症例の肝斑治療の検討を行なった。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 1064nm 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% とレチノイン 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 1064nm 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 1064nm 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、やや高めフルエンス (3.0-3.8 J/cm<sup>2</sup>) 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<sup>4)</sup>。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、併用療法側では数ヶ月間肝斑の再燃が見られなかった<sup>5)</sup> 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、もっと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。従ってレーザーや IPL は遮光、美白剤に次いで用いられるものであり、Fitzpatrick のスキンタイプ 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<sup>6)</sup> 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もの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。また肝斑は緩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 1064nm 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<sup>4,7)</sup>の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<sup>8)</sup>、低フルエンス Q スイッチ 1064nm Nd:YAG レーザーの有効性<sup>9-12)</sup>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 1064nm 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<sup>11,13)</sup>、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<sup>14)</sup> 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、遮光や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: 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: 77-83, 2019
- 3) McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2019
- 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: 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: 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: 987-1005, 2019
- 7) Chan NP, Ho SG, Shek SY 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* 42:712-719, 2010
- 8) 根岸 圭、竹内かおり、[榎方暢晴](#) 他. IPL を用いた肝斑の複合治療についての検討 *日美外会報* 29:149-155, 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: 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: 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* 47:161-167, 2015
- 12) 堀内 祐紀, 山田 美奈, 千葉 真美, 他. 肝斑に対するレーザートニングの有用性の検討. *Aesthetic Dermatol* 28:307-18, 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: e228-233, 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機器

#### 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: FLRS)、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)などがあげられる。

FLRSは、2004 年に Mansteinら<sup>1)</sup>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(0.08~0.3mm)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<sup>2,3)</sup>。

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(CO<sub>2</sub>)

レーザー(10600 nm), Er: YSGGレーザー(2790nm), Er:YAGレーザー(2940 nm)などのablative laserを使用した蒸散型<sup>2-4)</sup>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10kHz~30GHz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暖め、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<sup>5,6)</sup>。表面の張り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ヶ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(Food and Drug Administration)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<sup>7)</sup>。

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<sup>5,8)</sup>。

#### 別添4

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<sup>9)</sup>、皮膚組織を熱収縮させる<sup>10,11)</sup>。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<sup>12)</sup>などを行い、皮膚のタルミの改善(リフトアップ)や張りの改善(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<sup>9,13)</sup>。

#### 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*, 2004; 34:426-438.
- 2) 宮田成章:美容医療機器の理論と実践. しわやたるみの機器治療. 全日本病院出版会 東京, 2004; 119-123.
- 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* 日皮会誌 2016; 126: 2077-2083.
- 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* 2013; 23: 89-94.
- 5) 宮田成章: 9.たるみの機器治療. 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～. 医学出版, 東京, 川田暁 編集. 美容皮膚医学BEAUTY. 2018; 1: 63-70.
- 6) Alexiades-Armenakas M, Dover JS, Arndt KA. : Unipolar radiofrequency treatment to improve the appearance of cellulite. *J Cosmet Laser Ther*. 2008; 10:148-153.
- 7) Hruza G, Taub AF, Collier SL, Mulholland SR. : Skin rejuvenation and wrinkle reduction using a fractional radiofrequency system. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8: 259-265.
- 8) 河野太郎: 2.シワのレーザー・高周波・超音波治療. 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～. 医学出版, 東京, 川田暁 編集. 美容皮膚医学BEAUTY. 2018; 1: 14-18.
- 9) Minkis K and Alam M : Ultrasound Skin Tightening. *Dermatol Clin* 2014; 32: 71-77.
- 10) Gliklich RE, White WM, Slayton MH, Barthe PG, Makin IR. : Clinical pilot study of intense ultrasound therapy to deep dermal facial skin and subcutaneous tissues. *Arch Facial Plast Surg*. 2007; 9:88-95.
- 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* 2010; 32: 64-69.
- 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 2007; 9:22-29.

13) Gutowski KA. Microfocused ultrasound for skin tightening. Clin Plast Surg. 2016; 43: 577 - 582.

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？

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効果は及ばないが、瘢痕形成はまれ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。

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

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<sup>1-3)</sup>。Dainichi Tら<sup>1)</sup>はざ瘡をもつ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1540nm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 Sら<sup>2)</sup>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)をおこない、照射1ヶ月後と3ヶ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との有意差はみられなかった。また、Lee Hら<sup>4)</sup>は、25名の患者で波長1550nm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 Pら<sup>5)</sup>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 DHら<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>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(2940nm)を施術し、もう片側には3回のFLSR-Er:glass(1540nm)を施術して3ヶ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ヶ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ヶ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<sup>8)</sup>。

CO<sub>2</sub>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-

CO<sub>2</sub>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 Mら<sup>9)</sup>によると、本レーザーは高解像度超音波画像で治療後には、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<sup>3)</sup>が患者28名に対して、施術3ヶ月後に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<sup>10)</sup>は、FLSR-CO<sub>2</sub>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FRSL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.* 2010; 36: 66-70.
- 2) Talasila S, Geisler A, Paghdal 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* 2018; 50: S35.

3) Karsai S, Czarnecka A, Jünger M, et al. Ablative fractional lasers (CO<sub>2</sub> and Er:YAG): a randomized controlled double-blind split-face trial of the treatment of peri-orbital rhytides. *Lasers Surg Med.* 2010; 42 :160-167.

4) Lee H, Yoon JS, Lee SY. Fractional laser photothermolysis for treatment of facial wrinkles in Asians. *Korean J Ophthalmol.* 2009; 23 :235-239.

5) Rerknimitr P, Pongprutthipan M, Sindhuphak W. : Fractional photothermolysis for the treatment of facial wrinkle in Asians. *J Med Assoc Thai.* 93 Suppl 2010; 7:S35-40.

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.* 2011; 37: 776-81.

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 (2940nm) vs. non-ablative (1540nm) methods after 3 months. *An Bras Dermatol.* 2014; 89: 250-258.

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* 2012; 11: 637-642.

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.* 2011; 37: 596-603.

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.* 2015; 47 :111-119.

CQ2-1-2. 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：

外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが、瘢痕形成は希で、体内に異物を残さないため、非外科的な

## 別添 4

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得している。

### エビデンス

A ; 0

B ; 3

C ; 7

### 解説文

高周波治療(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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>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<sup>3-6)</sup>。Taub AFら<sup>7)</sup>は17名の被験者に、スキントニングを目的に4 MHzのモノポーラ RFを使ったコホート研究を行った。6ヶ月で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ヶ月後でも約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<sup>3,6)</sup>。Akitaら<sup>8)</sup>は、10名の日本人女性に対してFLSRにバイポーラ RFを組み合わせた治療を2ヶ月間行った後に、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 HSら<sup>9)</sup>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、総合的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、FLSR<sup>10)</sup>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られている。極細の直径200  $\mu\text{m}$ 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<sup>6)</sup>。Man Jら<sup>11)</sup>は患者15名、Bloom BSら<sup>12)</sup>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、有意なシワ、キメの乱れ、小ジワなどの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<sup>10)</sup>。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.* 2019; 34 :703-709.

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.* 2016; 18 :234-238.

3) 須賀 康: 機器を用いたシワの改善. 皮膚科セミナーウム 美容皮膚を日常診療に活かそう ～ 特にシワについて 日皮会誌 2016; 126: 2077-2083.

4) 新橋武: 高周波 (radiofrequency) による non-surgical skin tightening. 日美外報 2004; 26: 169-176.

5) 榎方暢晴、根岸圭、竹内かおり、他. Radio frequency (RF) による skin tightening 治療の経験. 日美外報 2004; 26: 50-57.

6) 宮田成章: 9. たるみの機器治療. 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～. 医学出版, 東京, 川田暁編集. 美容皮膚医学BEAUTY. 2018; 1: 63-70.

7) Taub AF, Tucker RD, Palange A. Facial tightening with an advanced 4-

MHz monopolar radiofrequency device. J Drugs Dermatol 2012; 11: 1288-1294.

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. 2014; 23 Suppl 1: 37-42.

9) Lee HS, Lee DH, Won CH, et al. Fractional rejuvenation using a novel bipolar radiofrequency system in Asian skin. Dermatol Surg. 2011; 37: 1611-1619.

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, 2004; 34:426-438.

11) Man J, Gordberg DJ. Safety and efficacy of fractional bipolar radiofrequency treatment in Fitzpatrick skin types V-VI. : Journal of Cosmetic and Laser Therapy, 2012; 14: 179-183.

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. 2012; 14: 208-211.

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？

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：

外科手術や注入剤を用いた治療に及ばないが、瘢痕形成は希で、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：瘢痕形成、神経麻痺などが副作用としてあげられ、十分な注意が必要

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

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<sup>1-3)</sup>。実臨床においては、Alamら<sup>1)</sup>が35名の患者で検討をおこな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 HSら<sup>2)</sup>は12名の女性患者で二重盲検法での検討をおこなっ

たところ、客観的な改善が90%にみられた。さらに、Jung HJら<sup>3)</sup>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機器を使用している検討では、58.1%~91%の患者で臨床的な改善がみられている<sup>4-9)</sup>。

Park Hら<sup>8)</sup>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ヶ月後に評価した。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~照射後には、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 Zら<sup>9)</sup>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おそれがある。顔面の運動神経麻痺の副作用は症例報告に留まるが<sup>10)</sup>、Sasaki and Tevez<sup>11)</sup>

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(Food and Drug Administration)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、タルミ改善のための選択肢の1つとして行うことを推奨できる。

#### 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* 2010;62:262-269.
- 2) Lee HS, Jang WS, Cha YJ, et al. Multiple pass ultrasound tightening of skin laxity of the lower face and neck. *Dermatol Surg*. 2012;38: 20-27.
- 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*. 2016; 18:252-256.

- 4) Fabi SG, Goldman MP. Retrospective evaluation of micro-focused ultrasound for lifting and tightening the face and neck. *Dermatol Surg*. 2014; 40: 69-75.
- 5) Suh DH, Shin MK, Lee SJ, et al. Intense focused ultrasound tightening in Asian skin: clinical and pathologic results. *Dermatol Surg* 2011; 37:1595-1602.
- 6) Chan NP, Shek SY, Yu CS, et al. Safety study of transcutaneous focused ultrasound for non-invasive skin tightening in Asians. *Laser Surg Med* 2011; 43: 366-375.
- 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*. 2014; 34:1099-1110.
- 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* 2015; 27 : 688-693.
- 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*. 2020; 19: 353-358.

- 10) MacGregor JL, Tanzi EL. Microfocused ultrasound for skin tightening. *Semin Cutan Med Surg* 2013; 32:18-25.
- 11) Sasaki GH, Tevez A. Clinical efficacy and safety of focused-image ultrasonography: a 2-year experience. *Aesthet Surg J* 2012; 32: 601-612.

## 第 2 節 シワ・タルミ 吸収性フィラー (充填剤)

### 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<sup>1)</sup>。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いえる。

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無いといっている<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>。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おそ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、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）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、その起こりう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<sup>5,6)</sup>。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、乾恭子. フィラー注入による顔面の若返り治療. 日本美容外科学会会報. 2016; 38: 81-91.
  - 2) Larsen NE, Pollak CT, Reiner K, et al. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. J Biomed Mater Res. 1993; 27: 129-1134.
  - 3) Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. Dermatol Surg. 2000; 26: 135-137.
  - 4) Kamer FM, Churukian MM. Clinical use of injectable collagen: a three-year retrospective review. Arch Otolaryngol. 1984; 110: 93-98.
  - 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. 2012; 7: 1441-1447.
  - 6) Dumitraşcu DI, Georgescu AV. The management of biofilm formation after hyaluronic acid gel filler injections: a review. Clujul Med. 2013; 86: 192-195 Epub.
- 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？

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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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

なものとされている<sup>1)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>4-6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>7)</sup>。有効例も報告されているが<sup>8)</sup>、改善した症例数も少なく治療法が確立されたとはいえない。

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*. 2011; 127: 22S-42S.
- 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](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*. 2019; 7: e2173.
- 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*. 2019; 72: 131-136. [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.* 2018; 142: 1153-1163. [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.* 2017; 41: 1222-1227. [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. *Aesthet Plast Surg.* 2019, 1-16. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01562-8>, 2019. 12. 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.* 2014; 134: 1197-1201.

### 第3節 シワ・タルミ 非吸収性フィラー (充填剤)

#### 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<sup>1)</sup>。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ヶ月~1年程度で分解吸収されるものから、カルシウムヒ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渡る。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<sup>2)</sup>。

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、polyacrylamide (以下 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<sup>3)</sup>。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 Group2A (Probably Carcinogenic)で発癌の可能性は高いものとして分類されている<sup>4)</sup>。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) のビーズを牛コラーゲン製剤に配合したものである<sup>5,6)</sup>。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<sup>7)</sup>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, K. W., Cohen, S. R. An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:7S-14S.
- 3) de Cássia Novaes, W., Berg, A. Experiences with a new nonbiodegradable hydrogel (Aquamid): a pilot study. *Aesthetic plastic surgery* 2003;27:376-380.
- 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-radiological-health#materials](#)

- 7) Cohen, J. L. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg* 2008;34 Suppl 1:S92-99.

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？

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。有効性の主要エンドポイントは 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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、掻痒を、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<sup>4)</sup>。

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 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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

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、被膜形成することが分かった。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困

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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。

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、及び有害事象発生後の摘出がきわ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, R. S., Coleman, W. P., 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* 2010;36 Suppl 3:1819-1829.
- 2) Pallua, N., Wolter, T. P. 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* 2010;125:1797-1804.

3) Breiting, V., Aasted, A., Jorgensen, A., Opitz, P., Rosetzsky, A. A study on patients treated with polyacrylamide hydrogel injection for facial corrections. *Aesthetic Plast Surg* 2004;28:45-53.

4) Ono, S., Ogawa, R., Hyakusoku, H. Complications after polyacrylamide hydrogel injection for soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:1349-1357.

5) Christensen, L., Breiting, V., Janssen, M., Vuust, J., Hogdall, E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005;29:34-48.

6) Christensen, L. H., Breiting, V. B., Aasted, A., Jørgensen, A., Kebuladze, I. Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plastic and reconstructive surgery* 2003;111:1883-1890.

7) Fernández-Cossío, S., Castaño-Oreja, M. T. Biocompatibility of two novel dermal fillers: histological

evaluation of implants of a hyaluronic acid filler and a polyacrylamide filler. *Plastic and reconstructive surgery* 2006;117:1789-1796. [非臨床試験]

8) Christensen, L., Breiting, V., Vuust, J., Hogdall, E. Adverse reactions following injection with a permanent facial filler polyacrylamide hydrogel (Aquamid): causes and treatment. *European Journal of Plastic Surgery* 2005;28:464-471.

#### 第 4 節 シワ・タルミ ボツリヌス毒素製剤

##### 基礎知識

1977 年に Scott ら<sup>1)</sup>は、初めて A 型ボツリヌス毒素を「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<sup>2,3)</sup>、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<sup>4)</sup>。その後、顔面のシワ治療として拡がり、承認状況は各国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<sup>5)</sup>。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～G 7 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<sup>6,7)</sup>が、主として現在臨床においては A 型ボツリヌス毒素(以下、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、蛋白分解酵素として SNAP-25 を切断することでアセチルコリン(以下、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<sup>8)</sup>。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減弱してしていく。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<sup>9)</sup>。

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いわれている。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、蛋白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おき、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いえるが、全ての患者がボトックス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*, 1973; **12** : 924-927.
- 2) Scott AB : Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 1980; **87** : 1044-1049.
- 3) Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA : Botulinum toxin A injection is a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol*, 1984; **103** : 347.

- 4) Carruthers JD, Carruthers JA : Treatment of glabellar frown lines with C.botulinum toxin-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*, 1984; **18**: 17-21.
- 5) Huang W et al. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol*, 2000;43(2)249-59.
- 6) Baumann L et al : A double-blinded, randomized, placebo-controlled 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. *J Dermatol Surg* , 2003;**29**(5) : 508-15.
- 7) Dressler D : Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations. *Narvenartz* , 2006;**77**(8) : 912-21.
- 8) Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins : Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev.* 2017; Apr;69(2):200-235.
- 9) De Paiva A 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 USA*, 1999;96(6) :3200-5.

CQ2-4 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<sup>1-4)</sup>。

ボツリヌス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のもの<sup>5)</sup>(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

## 別添 4

2008 年のもの<sup>6)</sup> (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、もっと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 1 a 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<sup>6)</sup>。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。

目尻の表情皺を対象とした (本剤 24 単位及び 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。目尻の表情皺 (本剤 24 単位又は 12 単位) 及び眉間の表情皺 (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、目尻の表情皺と眉間の表情皺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ても可逆性であることから、安全性の高い治療といえる。ボツリヌス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, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev.* 2017; 69:200-235. 「非臨床研究」
- 2) Carruthers JD, Carruthers JA: Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A extotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*, 1992; 18:17-21.
- 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.* 2008; 32:724-730.

5) Coté TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Bran MM: Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:407-415.

6) Jia Z, Lu H, Yang X, Jin X, Wu R, Zhao J, Chen L, Qi Z. Adverse Events of Botulinum Toxin Type A in Facial Rejuvenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2016; 40:769-777. 「非臨床研究」

#### 第5節 シワ・タルミ 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（PRP）療法が施術されるようになっているが<sup>1-4)</sup>、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施術を行う場合は、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<sup>5)</sup>。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 療法は、この PRP における血小板を活性化する場合や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- $\beta$ 、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<sup>2)</sup>。

PRP 療法の美容医療への応用は、2009 年の Cervelli V. ら<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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 単独で改善も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<sup>1,2)</sup>。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毒素の注射を、後者にはフェイスリフト手術やスレッドリフト

## 別添 4

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<sup>6)</sup>。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.  
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.  
2013; 56:S144-S148.
- 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.

2009; 33:716-721.

- 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 2010 年刊 東京
- 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. 2015; 136:931-939.
- 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](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、  
他. 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.  
2011; 33:71-77.

CQ : 2-5-1 顔面のシワとタルミに対する 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性な治療である。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：比較的安全性な治療である

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 件

B：3 件

C：18 件

解説文

顔面の、シワとタルミに対する多血小板血漿（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 の調整法が報告毎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<sup>1)</sup>は、PRP単独療法をおこなった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<sup>2-15)</sup>で、一時的なものも含め、顔の皮膚の外観、質感、および、シワを改善した。14報告はコホート試験1、一重盲検2、二重盲検2で、他は症例シリーズであった<sup>2-15)</sup>。Split face studyは5報告<sup>2-6)</sup>であった。Fitzpatrick skin type はIII-IVが多かったが、スキンタイプ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CaCl<sub>2</sub><sup>3, 6, 8, 11, 13)</sup>を、1例はPRGF (platelet-rich growth factor)<sup>14)</sup>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<sup>12-15)</sup>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<sup>16)</sup>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<sup>4, 8, 11, 12)</sup>。Split face studyは1報告<sup>5)</sup>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<sup>4, 11)</sup>が散見された。

Frautschiら<sup>17)</sup>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<sup>8, 10-12, 18)</sup>。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%) でのみでなされていた。PRPの調整及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<sup>17)</sup>

Redaelliら<sup>12)</sup>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%、皮膚小シワ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<sup>12)</sup>。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<sup>12)</sup>。

Elnehray NY, ら<sup>19)</sup>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 $2.90 \pm 0.91$ から治療8週後 $2.10 \pm 0.79$ 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<sup>19)</sup>。

Leeら<sup>15)</sup>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。シワの重症度評価尺度 (WSRS) およびグローバル審美性改善尺度 (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<sup>5)</sup>。

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<sup>20-25)</sup>。他方、合併症の記載は詳細に書かれていた<sup>20-25)</sup>。

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

#### 別添4

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まれと報告している<sup>25)</sup>。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<sup>20-25)</sup>。

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<sup>4, 11, 20, 21, 23)</sup>。

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. 2019. Online ahead of print.
- 2) Alam M, Hughart R, Champlain A et al. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2018; 154:1447-452.
- 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. 2017; 16:258-264.
- 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. 2014: Eur J Dermatol. 24:100-101.
- 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. 2015; 60:520.
- 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.* 2016; 28:718-724.
- 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.* 2017; 43:826-835.
- 8) Sciafani AP, Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol.* 2010; 9:66-71.
- 9) Scarano A, Iezzi G, Di Cristinzi A, et al. Full-facial rejuvenation with autologous platelet-derived growth factors. *Eur J Inflamm.* 2012; 10:31-35.
- 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.* 2015; 28:258-263.
- 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.* 2014; 13:72-78.
- 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.* 2010; 9:466-472.
- 13) Everts PA, Pinto PC, Girao 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.* 2018; 18:985-995.
- 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.* 2019; 18:762-772.
- 15) Lee Z-H, Sinno S, Poudrier G et al. Platelet rich plasma for photodamaged skin: a pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2019; 18:77-83.
- 16) Leo MS, Kumar AS, Kirit R, et al. [Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology.](#) *J Cosmet Dermatol.* 2015; 4:315-323.
- 17) Frautschi BS, Hashem AM, Halasa B,

#### 別添 4

- et al. Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review. *Aesthet Surg J.* 2017; 37:353-362.
- 18) Yuksel EP, Sahin G, Aydin F, et al. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J Cosmet Laser Ther.* 2014; 16:206-208.
- 19) Elnehray 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.* 2017; 16:103-111.
- 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-】 Skin Rejuvenation PRP 注入療法の実際 Skin Rejuvenation 治療としての PRP 治療. *PEPARS.* 2013; 75:146-153.
- 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.* 2017; 49:84-89.
- 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. *Derma.* 2017; 262:1-4.
- 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 *Derma.* 2015; 238:65-70.
- 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.* 2010; 47: 20-24.
- 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】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.* 2019; 147:91-94.
- CQ2-5-2 顔面のシワとタルミに対する bFGF 添加 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 件  
B: 0 件  
C: 5 件

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<sup>®</sup>、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、PRP に bFGF を添加させたものを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<sup>1)</sup>。しかし、注入後の硬結や過剰な皮膚隆起を来すことが報告されており<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>、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ールが確立されていない<sup>1)</sup>。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<sup>5)</sup>、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<sup>2,4)</sup>、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.* 2015; 136: 931-939.
- 2) 楠本健司. PRP 療法の安全管理とトラフェルミン。PEPARS. 2019; 147: 91-94.
- 3) 水野博司、山下理絵、宮田成章、他. 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.* 2020; 42: 19-26.
- 4) 林 寛子. PRP (多血小板血漿) 療法 - b-FGF 併用による顔面の augmentation - . *PEPARS.* 2013; 81: 32-39.
- 5) 科研製薬株式会社 褥瘡・皮膚潰瘍治療剤「フィブラスト<sup>®</sup>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](http://fiblast.jp/pdf/tekiseishiyō_140526%20.pdf)

### 第3章 乳房増大

#### 第1節 乳房増大 フィラー（充填剤）

##### 非吸収性充填剤注入による乳房増大術 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<sup>1)</sup>。

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水素ゲル（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<sup>2,3)</sup>。当初はPAAGの安全性を示す報告がみられた<sup>2,3)</sup>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<sup>4-11)</sup>。そして2006年には中国でも使用が禁止されるに至り<sup>6)</sup>、以降は殆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<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>、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<sup>14-16)</sup>、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べきではない。」と警告している<sup>17)</sup>。

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<sup>18-23)</sup>。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<sup>24)</sup>。

\*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, 2011;54 : 1087-1094.
- 2) Christensen, L.H., Breiting, V.B., Aasted, A., et al. : Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. Plast Reconstr Surg. 2003; 111 : 1883-1890.
- 3) Lahiri, A., Waters, R., : Experience with Bio-Alcamid, a new soft tissue endoprosthesis. J Plast

Reconstr Aesthet Surg. 2007; 60 : 663-667.

4) Lin, W.C., Hsu, G.C., Hsu, Y.C., 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. 2008;14 : 584-587.

5) Manafi, A., Emami, A.H., Pooli, A.H., et al. : Unacceptable results with an accepted soft tissue filler: polyacrylamide hydrogel. Aesthetic Plast Surg., 2010;34 : 413-422.

6) Luo, S.K., Chen, G.P., Sun, Z.S., et al. : Our strategy in complication management of augmentation mammoplasty with polyacrylamide hydrogel injection in 235 patients. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64 : 731-737.

7) Wang, Z.X., Luo, D.L., Dai, X., et al. : Polyacrylamide hydrogel injection for augmentation mammoplasty: loss of ability for breastfeeding. Ann Plast Surg. 2012;69:123-128.

8) Wang, Z., Li, S., Wang, L., et al. : Polyacrylamide hydrogel injection for

breast augmentation: another injectable failure. Med Sci Monit., 2012;18 : CR399-408.

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. 2016;40 :482-491.

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. 2018;42 : 402-409.

11) Rostom, M., Brendling, L., Stewart, K. : Bio-Alcamid complications: A 10 year review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2019;72 : 848-862.

12) Shin, J.H., Suh, J.S., Yang, S.G. : Correcting shape and size using temporary filler after breast augmentation with silicone implants. Arch Aesthetic Plast Surg., 2015;21 : 124-126.

13) Roh, T.S. : Position statement of Korean Academic Society of Aesthetic and Reconstructive Breast Surgery: concerning the use of Aquafilling for breast augmentation. Arch Aesthetic

- Plast Surg., 2016;22 : 45-46.
- 14) Son, M. J., Ko, K. H., Jung, H. K., et al. : Complications and Radiologic Features of Breast Augmentation via Injection of Aquafilling Gel. J Ultrasound Med. 2018;37 : 1835-1839.
- 15) Jung, B. K., Yun, I. S., Kim, Y. S., et al. : Complication of AQUAfilling® Gel Injection for Breast Augmentation: Case Report of One Case and Review of Literature. Aesthetic Plast Surg. 2018;42 : 1252-1256.
- 16) Kim, J., Chang, H., Park, J.U. : Complication of Ruptured Poly Implant Prothèse® Breast Implants Combined with AQUAfilling® Gel Injection: A Case Report and Literature Review. Aesthetic Plast Surg. 2019;43 : 46-52.
- 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](https://www.jsaps.com/docs/info/20190425_hokyo.pdf)
- 18) McCleave, M. J. : Is breast augmentation using hyaluronic acid safe? Aesthetic Plast Surg. 2010;34 : 65-68; discussion 69-70.
- 19) Bhat, W., Akhtar, S., Akali, A. : Breast augmentation with implants following previous enhancement with Macrolane™ filler injections. Aesthetic Plast Surg. 2011;35: 670-671.
- 20) Chaput, B., Chavoïn, J.P., 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. 2012;65 : 527-528.
- 21) Becchere, M.P., Farace, F., Dessena, L., et al. : A case series study on complications after breast augmentation with Macrolane™. Aesthetic Plast Surg. 2013;37 : 332-335.
- 22) Siebert, T., Chaput, B., Vaysse, C., et al. : The latest information on Macrolane™: its indications and restrictions. Ann Chir Plast Esthet. 2014;59 : e1-e11.
- 23) Trignano, E., Rusciani, A., Armenti, A.F., et al. : Augmentation Mammoplasty After Breast Enhancement With Hyaluronic Acid. Aesthet Surg J. 2015;35 : NP161-168.
- 24) US Food and Drug Administration, Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers)  
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/CosmeticDevices/WrinkleFillers/default.htm>

## 別添 4

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？

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<sup>1)</sup>。

最近では1990年代後半にウクライナと中国でアクリルアミド水ゲル (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<sup>2,3)</sup>。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<sup>4-6)</sup>。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<sup>7)</sup>。また、PAAG による乳房増大後、授乳を契機に感染を来し、その後の授乳が困難となった報告もある<sup>8)</sup>。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<sup>9,10)</sup>、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, 2011; 54: 1087-1094.

2) Christensen, L.H., Breiting, V.B., Aasted, A., et al.: Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. Plast Reconstr Surg., 2003; 111: 1883-1890.

3) Lahiri, A., Waters, R., : Experience with Bio-Alcamid, a new

soft tissue endoprosthesis. J Plast Reconstr Aesthet Surg., 2007; 60 : 663-667.

4) Lin, W.C., Hsu, G.C., Hsu, Y.C., 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., 2008; 14 : 584-587.

5) Manafi, A., Emami, A.H., Pooli, A.H., et al. : Unacceptable results with an accepted soft tissue filler: polyacrylamide hydrogel. Aesthetic Plast Surg., 2010; 34 : 413-422.

6) Luo, S.K., Chen, G.P., Sun, Z.S., et al. : Our strategy in complication management of augmentation mammoplasty with polyacrylamide hydrogel injection in 235 patients. J Plast Reconstr Aesthet Surg., 2011; 64 : 731-737.

7) Wang, Z., Li, S., Wang, L., et al. : Polyacrylamide hydrogel injection for breast augmentation: another injectable failure. Med Sci Monit., 2012; 18: CR399-408.

8) Wang, Z.X., Luo, D.L., Dai, X., et al. : Polyacrylamide hydrogel

injection for augmentation mammoplasty: loss of ability for breastfeeding. Ann Plast Surg., 2012; 69:123-128.

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., 2016; 40 :482-491.

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., 2018; 42 : 402-409.

## 第2節 乳房増大術を目的とした脂肪注入について

### 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初である<sup>1)</sup>。

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<sup>2,3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。わが国でも、一カ所に大量に脂肪注入することにより合併する嚢腫、卵殻状の石灰化、瘢痕などの症例も報告されている<sup>6)</sup>。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<sup>7,8)</sup>。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<sup>9)</sup>、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<sup>10)</sup>。

脂肪注入による乳房増大術は、脂肪注入のみで行う場合<sup>11,12)</sup>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<sup>13)</sup>、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<sup>14)</sup>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<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。

合併症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<sup>15)</sup>。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<sup>16-18)</sup>。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<sup>7)</sup>。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經由して、直径2ミリ以下で注入することが望ましい<sup>19)</sup>。

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つつ、容積を拡大させるために、術前後の体外式乳房拡張器（BRAVA）の併用や<sup>20)</sup>、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<sup>8, 21)</sup>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<sup>15-18)</sup>。術後12ヶ月～18ヶ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339ccで術後12ヶ月時点での容積増加量が216.2ccであった<sup>18)</sup>。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<sup>20)</sup>。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<sup>18)</sup>。

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%で確認された。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<sup>18)</sup>。

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、脂肪壊死の確認及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. Leipzig: Verlag von Veit. 1912; 690-691.
- 2) Fournier PF: Reduction Syringe liposculpturing. Dermatol Clin. 1990; 8:539-551.
- 3) Illouz YG: Surgical remodeling of the silhouette by aspiration lipolysis or selective lipectomy. Aesthet Plast Surg. 1985; 9:7-21.
- 4) Bircoll M: Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. Plast Reconstr Surg. 1987; 70:267-271.
- 5) ASPRS Ad-Hoc committee on new procedure: Report on autologous fat transplantation. Plast Surg Nurs. 1987; 7:140-141.
- 6) Hyakusoku H, Ogawa R, Ono S, et al: Complications after autologous fat injection to the breast. Plast Reconstr Surg. 2009; 123:360-370.
- 7) Coleman SR, Saboeiro AP: Fat grafting to the breast revised: safety and efficacy. Plast Reconstr Surg. 2007; 119: 775-785.
- 8) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al: Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipo-derived stem/stromal cells. Aesthet Plast Surg. 2008, 32:48-55.
- 9) Gutowski KA, ASPS Fat Graft Task

- Source: Current Application and Safety of Autologous Fat Grafts: A Report of the ASPS Fat Graft Task Force. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124:272-280.
- 10) Khouri R, Del Vecchio D: Breast reconstruction and augmentation using pre-expansion and autologous fat transplantation. *Clin Plast Surg*. 2008; 36:269-80.
- 11) Zocchi ML, Zuliani F: Bicompartmental breast liposctructing. *Aesthet Plast Surg*. 2008; 32: 313-328.
- 12) Coleman SR, Saboeiro AP: Primary breast augmentation with fat grafting. *Clin Plat Surg*. 2015; 42: 301-306.
- 13) Salibian AA, Frey JD, Bekisz JM, et al: Fat grafting and breast augmentation: A systemtic review of primary composite augmentation. *Plast Reconsr Surg Glob Open*. 2019; 7:e2340.
- 14) Del Vecchio D: SIEF- Simultaneous implant exchange with fat: a new option in revision breast implant surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130: 1187-1196.
- 15) Voglimacci M, Garrido I, Mojallal A, et al: Autologous fat grafting for cosmetic breast augmentation: A systematic review. *Aestet Surg J*. 2015; 35: 378-393.
- 16) Rosing JH, Wong G, Wong MS, et al: Autologous fat grafting for primary breast augmentation: A systematic review. *Aesth Plast Surg*. 2011, 35: 882-890.
- 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*. 2014; 67: 437-48.
- 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. *Aestet Surg J*. 2016; 36: 993-1007.
- 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*. 2012, 129: 1081-1092.
- 20) Khouri RK, Khouri RKJr, 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. 2012, 129: 1173-1187.

- 21) Kamakura T, Ito K: Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. Aesth Plast Surg. 2012; 35: 1022-1030.

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術に有効である。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 SR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<sup>1-3)</sup>。

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<sup>2)</sup>。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<sup>4)</sup>、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<sup>3)</sup>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<sup>5-8)</sup>。術後 12 ヶ月～18 ヶ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<sup>4)</sup>。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<sup>8)</sup>。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 edn. 2007; 480-485.
- 2) Coleman SR, Saboeiro AP: Fat grafting to the breast revised: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 119: 775-785.
- 3) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al: Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipo-derived stem/stromal cells. *Aesthet Plast Surg*. 2008, 32: 48-55.
- 4) Khouri RK, Khouri RKJr, 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*. 2012; 129: 1173-1187.
- 5) Voglimacci M, Garrido I, Mojallal A, et al: Autologous fat grafting for cosmetic breast augmentation: A systematic review. *Aestet Surg J*. 2015; 35: 378-393.
- 6) Rosing JH, Wong G, Wong MS, et al: Autologous fat grafting for primary breast augmentation: A systematic review. *Aesth Plast Surg*. 2011; 35: 882-890.
- 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*. 2014; 67:437-48.
- 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. *Aestet Surg J*. 2016; 36: 993-1007.

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？

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

## 別添 4

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、安全性及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, 以下 US)、マンモグラフィー (mammograms, 以下 MMG)、及び 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<sup>1)</sup>。US は

嚢胞と充実性腫瘍との鑑別に最も優れており<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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%、癒痕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<sup>1)</sup>。

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及び発見については、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<sup>8)</sup>。

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

#### 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.* 2012; 129:1029-1038.
- 2) Costantini M, Cipriani A, Belli P, et al: Radiological findings in mammary autologous fat injections: a multi-technique evaluation. *Clin Radiol.* 2013; 68:27-33.
- 3) Kroll SS, Gherardini G, Martin JE, et al: Fat necrosis in free and pedicled TRAM flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102:1502-1507.
- 4) Coleman SR, Saboeiro AP: Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119:775-785.
- 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:* 2006; 12:63-65.
- 6) Kinoshita T, Yashiro N, Yoshigi J, et al: Fat necrosis of breast: a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imaging.* 2002; 26:250-253.
- 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.* 2004; 24:1287-1299.
- 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. *Aestet Surg J.* 2016; 36: 993-1007.

#### E. 考察・まとめ

今回、美容医療（美容外科、美容皮膚科）に関係する主要な五つの医学会が、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

#### 別添 4

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下に作成し、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、及び 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。

## 別添 4

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。とく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、回答文及び推奨度は、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チョンも複数あった。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。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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の実態調査 実情と今後の方向性—患者参加型研究

研究分担者：秋田定伯（福岡大学医学部形成外科学・創傷再生学講座 教授）  
田中純子（広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学  
広島大学 疫学&データ解析新領域プロジェクト研究  
センター）

**研究要旨：**

わが国の美容医療に関する課題として、

- 1) 合併症の実態把握に関する詳細な調査は行われていない、
- 2) 多くの、未承認医薬品・材料及び医療機器が使用されている実態がある一方、質を担保しかつ重大な合併症（有害事象）を回避するための診療指針、ガイドランスがみあたら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づくりを研究の目的としており、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をした研究事業である。

なお、本分担研究は、事業の二つの目的のうち、美容医療による合併症の実態を調査把握することを目的とし今後の質担保を目指す方策を模索することであるが、計画を中心的に計画し実態調査方法を解析した研究分担者が 今回の報告で判った点を分析した上で、以前研究分担者から関わった患者参加型研究への提言と希少難病疾患に対する調査研究での方法論を対比し、今後更に信頼性の高いデータ提供を図る。

## A. 研究目的

2018 年度、日本美容外科学会 (JSAPS) が調査した全国規模の美容医療実態調査 (第 2 回全国美容医療実態調査、回答率 14.9%) によると、わが国では 1 年間で約 170 万件の美容医療が行われていることが明らかになっている。今回の美容医療における医療機関への実態調査および、有害事象解析をもとに得られた結果の検討と、研究分担者らが過去および現在取り組んでいる患者参加型研究について対比し、今後の本医療領域の質担保に供することが出来る信頼性の高い研究を模索することを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 2019 年度 第 3 回全国美容医療実態調査と美容医療における有害事象の実態に関する全国調査

研究分担者 (秋田定伯=計画、田中純子=疫学統計解析) の研究データについて、同じ研究分担者が関わったその他の研究との比較で、本領域におけるより合理的な研究を模索する。

2. 希少難病におけるレジストリ研究取組みと実態  
日本医療研究開発機構研究事業である 難病プラットフォーム (Rare Disease Data Registry of Japan, RADDAR-J) 基盤・連携下における研究班担当疾患 (血管奇形、指定難病 5 疾患 (巨大静脈奇形 (頸部口腔咽頭びまん性病変)、巨大動静脈奇形 (頸部顔面又は四肢病変)、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、巨大リンパ管奇形 (頸部顔面病変)、リンパ管腫症/ゴーハム病) 及び小児慢性特定疾病 7 疾患) を中心とした臨床個人情報、バイオマーカー、ゲノムの “レジストリ” 構築を RADDAR-J 研究代表である京都大学における中央倫理審査と参加施設 (研究班代表研究施設) 及び分担研究者施設の参加によるレジストリ研究

3. HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究 (H22-エイズ-指定-009) での調査による研究方法

本研究は、平成 22 年から 23 年にかけて、本研究分担者が、血友病で HIV/HCV 重複感染した患者の長期療法の諸問題解決に向けて患者会を中心に精密なアンケート調査から課題抽出した研究である。

### (倫理面への配慮)

レジストリ登録について、「希少難治性脈管異常 (脈管系腫瘍・脈管奇形) 疾患レジストリ RADDAR-J [1] G1203 号」として、京都大学大学院医学研

究科・医学部及び医学部附属病院の医の倫理委員会 (中央倫理委員会) で 2019 年 11 月 1 日 承認された。順次研究参加施設で実施施設承認を得ている。

## C. 研究結果

### 1. 2019 年度 第 3 回全国美容医療実態調査と美容医療における有害事象の実態に関する全国調査

調査対象が実施柄 (医療提供側) であり、また、回答率の低さ (2.3%)、回答内容の検証が不可能であること、有害事象の発生とその治療場所の分離、悉皆性が得られず、更に母数が不明であるため “発生率” が検索不可能などの種々の問題がある。

### 2. 希少難病におけるレジストリ研究取組みと実態

希少疾患は一般的に患者情報が収集しにくく、疾患の絶対数がすくなく、更に疾患診断基準も曖昧なことが多く、単独では病態解明に繋がりにくい。RADDAR-J 研究では類縁疾患または、臨床診断に関わらず相似性、近似性を、情報を収集し、AI 技術などで解析しており、極めて高度な秘匿性を担保/保障した臨床情報、更にバイオマーカー、遺伝子情報を収集し、より効率的な研究手段であるがこのレジストリ参加には患者の理解と積極的な参加が前提となる。情報提供者には、病態解析と疾患克服のための治療機会何を得るなど、双方向性の研究形態である。

### 3. HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究 (H22-エイズ-指定-009) におけるアンケート調査による研究方法

長期療養の HIV/HCV 重複感染 血友病患者に対して、無記名自記式調査を 11 分野、大分類 121 項目、小分類 907 項目の調査を患者団体を介して実施した。共分散構造分析のうち因子分析モデル結果から、患者の周囲の目を意識した行動背景に「周囲との摂食を避ける」、「自分から病気の情報を発信しない」の 2 要因が示唆され、治療上の不都合と医療体制への要望に関連が示唆されており、HIV・HCV 重複感染血友病患者の置かれている状況や、問題点が示唆された。

## D. 考察

美容医療は、保険医療と異なり、患者行動が把握しにくく、今回の全国実態調査、有害事象全国調査でも発生場所と発見場所は異なる事が示唆されており、短期間の情報収集では正確につかみ切れていない可能性がある。また、「母数」が不明であれば、発生率は現実的には確定不可能である。病院毎、施設毎の全数調査で発生率を求める方法が解決方法の一助であるが、「前向き試験」を計画するにあたり参加施設の

## 別添4

選択、登録患者数、観察期間、検討事項など  
検討課題も多い。安全性を保障するためにも全国規模でのレジストリ形式でのデータ収集は有用であると思われるものの、一定の器具、機械、手技が有害事象に繋がり得るのかの実態は医療機関に対するアンケート調査では限界がある。そこで、患者側からの情報収集はこれまでのHIV・HCV重複感染 血友病患者 亜酸化型研究では膨大な質問項目にも関わらず解析に資するデータ収集可能であった。美容患者の意識が潜在化しやすい現状はあるが、同様の医療材料、近似した手技を用いた乳がん再建に関連するブレスト・インプラント関連未分化大細胞リンパ腫(BIA-ALCL)や、未発症遺伝性乳がん・卵巣癌(HBOC)実施患者からの治療状況、心理調査研究により、医療完全システム課題の抽出と本領における安全性確保のための提言が可能となると思われる。

### E. 結論

実態調査困難な美容医療において患者参加型双方向研究推進は有用と思われ、“美容医療”患者でなくとも、同様の手技、材料を用いた患者、患者団体からの調査研究は有意義であると思われる。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramakil, Masanori Inoue, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 2020 Apr;38(4):287-342. doi: 10.1007/s11604-019-00885-5.
2. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo

- Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramakil, Masanori Inoue, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *Pediatr Int.* 2020 Mar;62(3):257-304. doi: 10.1111/ped.14077. Epub 2020 Mar 22.
3. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramakil, Masanori Inoue, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* 2020 May;47(5):e138-e183. doi: 10.1111/1346-8138.15189. Epub 2020 Mar 22.
  4. Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 8(2):244-250, 2020 Mar
  5. Akita S. Wound Repair and Regeneration. *Int J Mol Sci. Int J Mol Sci.* 20(24), 2019 Dec 15 doi: 10.3390/ijms20246328.

別添4

6. Suzuki K, Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S. Biological Features Implies Potential Use of Autologous Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells in Wound Repair and Regenerations for the Patients with Lipodystrophy. *Int J Mol Sci.* 20(21), 2019 Nov 5 doi: 10.3390/ijms20215505.
7. Ishimaru H, Yoshimi S, Akita S. Treatment of Periorbital and Palpebral Arteriovenous Malformations. *Adv Wound Care*, 1 June, 2019, 8(6):256-262, <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0846>
8. Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, Kishi K, Kono T, Matsumura H, Muneuchi G, Murao N, Nagao M, Okabe K, Shimizu F, Tosa M, Tosa Y, Yamawaki S, Ansai S, Inazu N, Kamo T, Kazki R, Kuribayashi S. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma.* 7:39, 2019 Dec 27, doi: 10.1186/s41038-019-0175-y. eCollection 2019.
9. Obata T, Tsuchiya T, Akita S, Kawahara T, Matsumoto K, Miyazaki T, Masumoto H, Kobayashi E, Niklason LE, Nagayasu T. Utilization of Natural Detergent Potassium Laurate for Decellularization in Lung Bioengineering. *Tissue Eng Part C Methods.* 25(8):459-471, 2019 Aug
10. Kawahara T, Takita M, Masunaga A, Morita H, Tsukatani T, Nakazawa K, Go D, Akita S. Fatty Acid Potassium Had Beneficial Bactericidal Effects and Removed Staphylococcus aureus Biofilms while Exhibiting Reduced Cytotoxicity towards Mouse Fibroblasts and Human Keratinocytes. *Int J Mol Sci.* 20(2), 2019 Jan 14 doi: 10.3390/ijms20020312.
11. Saher Hamed, Mark Belokopytov, Yehuda Ullmann, Muhammad Safadi, Yafit Stark, Aziz Shoufani, Sadanori Akita, Paul Y. Liu and Luc Teot Interim Results of the Remede d' Or Study: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of an Innovative Topical Formulation of Erythropoietin for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Advances in Wound Care* 2019, 21 August, 8(10) 514-521, doi: 10.1089/wound.2018.0808
12. 秋田定伯 難病対策の歴史的経緯と血管腫・脈管(血管)奇形の医療扶助-改正難病二法に関して- 特集 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療 PEPARS 145:80-93, 2019年1月
13. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, Kubo S, Izumi N, Kadoya M, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Kokudo T, Hasegawa K, Yamashita T, Kashiwabara K, Takayama T, Kokudo N, Kudo M, Liver Cancer Study Group of Japan. Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey. *Annals of surgery*, in press
14. Akita T, Tanaka J, Satake M, Lin Y, Wada T, Kato K, Inoue M. Meta-regression analysis of sex-and birth year-specific prevalence of HBsAg and anti-HCV among un-.diagnosed Japanese: Data from the first-time blood donors, periodical health checkup, and the comprehensive health checkup with lifestyle education (Ningen Dock). *Journal of Epidemiology*, in press.
15. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Sone Y, Hashinokuchi S, Ogawa S, Oguri T, Kamiyama N, Chuma M, Akita T, Tanaka J. Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis. *Hepatology Research.* 50(2):190-198, 2020
16. Lingani M, Akita T, Ouoba S, Nagashima S, Boua PR, Takahashi K, Kam B, Sugiyama A, Nikiema T, Yamamoto C, Some A, Derra K, Ko K, Sorgho H, Tanagda Z, Tinto H, Tanaka J. The changing epidemiology of hepatitis B and C infections in Nanoro, rural Burkina Faso: A multistage stratified random sampling survey. *BMC Infectious Disease.* 20(1): 46, 2020
17. Yamamoto C, Nagashima S, Isomura M, Ko K, Chuon C, Akita T, Katayama K, Woodring J, Hossain MS, Takahashi K, Tanaka J. Evaluation of the efficiency of dried blood spot-based measurement of hepatitis B and hepatitis C virus seromarkers. *Scientific Reports.* 10(1): 3857, 2020
18. Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: an analysis using a Markov chain model. *Journal of Medical Virology.* 91(10): 1837-1844, 2019
19. Mizuno K, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Kumada T, Sone Y, Tanaka J. The course of elderly patients with persistent hepatitis

#### 別添4

- C virus infection without hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology*. 54(9): 829-836, 2019
20. Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, Tanaka J, Kumada T. The emergence of non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 50(11-12): 1232, 2019
21. Tanaka J, Akita T, Ko K, Miura Y, Satake M; Epidemiological research group on Viral hepatitis and its long term course, MHLW Countermeasures against viral hepatitis B and C in Japan: From an epidemiological point of view. *Hepatology Research*. 49(9): 990-1002, 2019
22. Honmyo N, Kobayashi T, Hamaoka M, Kohashi T, Abe T, Oishi K, Tazawa H, Imaoka Y, Akita T, Tanaka J, Ohdan H, Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO). Comparison of new prognostic systems for patients with resectable hepatocellular carcinoma: Albumin-Bilirubin grade and Albumin-Indocyanine Green Evaluation grade. *Hepatology Research*. 49(10): 1218-1226, 2019
23. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita T, Tanaka J, Johnson PJ. The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study. *Liver International*. 39(3): 448-454, 2019
24. Ork V, Woodring J, Shafiqul Hossain M, Wasley A, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Ko K, Mao B, Tanaka J. Hepatitis B surface antigen seroprevalence among pre- and post-vaccine cohorts in Cambodia, 2017. *Vaccine* 37(35): 5059-5066, 2019
25. Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Yoshihara M, Tanaka J. Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 37(1): 145-151, 2019
26. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Michitaka K, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Ochi H, Joko K, Shimada N, Tajiri K, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tanaka J. Impact of albumin-bilirubin grade on survival in patients with hepatocellular carcinoma who received sorafenib: An analysis using time-dependent receiver operating characteristic. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 34(6): 1066-1073, 2019
27. Tada T, Toyoda H, Sone Y, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Tanaka J. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 34(11): 2011-2018, 2019
28. Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Long-term prognosis of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection receiving nucleos(t)ide analogue therapy: an analysis using a Markovchain model. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 31(11): 1452-1459, 2019
29. Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, Daijo K, Osawa M, Teraoka Y, Honda F, Inagaki Y, Morio K, Morio R, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Tanaka J, Chayama K. Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Communications*. 22(3): 348-355, 2019
30. Chuon C, Takahashi K, Matsuo J, Katayama K, Yamamoto C, Ko K, Hok S, Nagashima S, Akbar SMF, Tanaka J. High possibility of hepatocarcinogenesis in HBV genotype C1 infected Cambodians is indicated by 340 HBV C1 full-genomes analysis from GenBank. *Scientific Reports*. 9(1): 12186, 2019
31. Shimagaki T, Yoshio S, Kawai H, Sakamoto Y, Doi H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Fukai M, Yoshida T, Ma Y, Akita T, Tanaka J, Taketomi A, Hanayama R, Yoshizumi T, Mori M, Kanto T. Serum milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*. 9(1): 15788, 2019
32. Yamamoto C, Ko K, Nagashima S, Harakawa T, Fujii T, Ohisa M, Katayama K, Takahashi K, Okamoto H, Tanaka J. Very low prevalence of

#### 別添4

anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak. Scientific Reports. 9(1): 1493, 2019

#### 2. 学会発表

1. Akita S. Fragile wounds in combined capillary malformation and arterio-venous malformation, CM-AVM, in face, treatment leading to ulcers post-embolo-sclerotherapy. 7<sup>th</sup> annual meeting of international society of pediatric wounds, invited lecture, ISPeW, Houston, Texas, USA, November 14-15, 2019.
  2. Akita S. Negative pressure with instillation with an angiogenic growth factor for wound healing. 16th Asia Pacific Conference on Diabetic Limb Problems & 2nd Global Wound Conference 2019, Kuala Lumpur, OCTOBER18-20, 2019
  3. Akita S. Adipose derived stem cells therapy in ischemic and lymphedema wounds. 16th Asia Pacific Conference on Diabetic Limb Problems & 2nd Global Wound Conference 2019 Kuala Lumpur OCTOBER18-20, 2019
  4. Akita S. Adipose-derived Stem Cells Successfully Treat Rat Hindlimb Ischemia. Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society-AP Chapter and 7th Asian Biomaterials Congress Brisbane, OCTOBER14-17, 2019
  5. 秋田定伯. 全体総括、進行. 厚労科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 令和元年秋田班第2回班会議、東京、10/6, 2019
  6. 秋田定伯. 研究班の取組. 厚労科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 令和元年秋田班市民公開講座、東京、10/6, 2019
  7. Akita S. Wound Healing and Angiogenesis Through Combined Use Of A Vascularized Tissue Flap. Combined International Symposium for Applied Cardiovascular Biology and Vascular Tissue Engineering, Zurich, Switzerland, 6/19-6/21, 2019
  8. 秋田定伯. 政策研究、共同研究、受託研究を通じて考える学会・医科学研究のあり方 「形成外科学分野の次世代型研究イノベーション ～各種競争的外部資金の獲得／企業共同研究～」 第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
  9. 秋田定伯. 小児眼瞼・眼窩 静脈奇形の効果的治療方法. 第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
  10. 秋田定伯. 厚生労働省研究班（難治性血管奇形）の業績と今後の方向 「関連領域学会～沿革&コアシンポジウム 日本血管腫血管奇形学会 日本血管腫血管奇形学会と厚生労働省研究班、第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
  11. Akita S. Treatment Of Periorbital And Palpebral Arteriovenous Malformations. 2019 Wound Healing Society annual meeting, San Antonio, 5/7-5/10, 2019
  12. Akita S. Vascular Malformation, Arteriovenous Malformation, AVM, is another cause of ischemic condition in wound healing. 10th Abu Dhabi Wound Care Conference, Keynote Lecture, Abu Dhabi, UAE, March, 2019
  13. Akita S. Hemodialysis national survey in Japan: The relationship amputation and other comorbidities 10th Abu Dhabi Wound Care Conference, Symposium Abu Dhabi, UAE, March, 2019
- H. 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）  
該当なし

## 美容医療における合併症の実態調査 実情と今後の方向性 患者参加型研究

研究分担者：秋田定伯（福岡大学医学部形成外科学・創傷再生学講座 教授）  
田中純子（広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学  
広島大学 疫学&データ解析新領域プロジェクト研究センター）

**研究要旨：**

わが国の美容医療に関する課題として、

- 1) 合併症の実態把握に関する詳細な調査は行われていない、
- 2) 多くの、未承認医薬品・材料及び医療機器が使用されている実態がある一方、質を担保しかつ重大な合併症（有害事象）を回避するための診療指針、ガイドランスがみあたら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づくりを研究の目的としており、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をした研究事業である。

なお、本分担研究は、事業の二つの目的のうち、美容医療による合併症の実態を調査把握することを目的とし今後の質担保を目指す方策を模索することであるが、計画を中心的に計画し実態調査方法を解析した研究分担者が 今回の報告で判った点を分析した上で、以前研究分担者から関わった患者参加型研究への提言と希少難病疾患に対する調査研究での方法論を対比し、今後更に信頼性の高いデータ提供を図る。

**A．研究目的**

2018 年度、日本美容外科学会（JSAPS）が調査した全国規模の美容医療実態調査（第 2 回全国美容医療実態調査、回答率 14.9%）によると、わが国では 1 年間で約 170 万件の美容医療が行われていることが明らかになっている。今回の美容医療における医療機関への実態調査および、有害事象解析をもとに得られた結果の検討と、研究分担者らが過去および現在取り組んでいる患者参加型研究について対比し、今後の本医療領域の質担保に供することが出来る信頼性の高い研究を模索することを目的とする。

**B．研究方法**

1. 2019 年度 第 3 回全国美容医療実態調査と美容医療における有害事象の実態に関する全国調査

研究分担者（秋田定伯 = 計画、田中純子 = 疫学統計解析）の研究データについて、同じ研究分担者が関わったその他の研究との比較で、本領域におけるより合理的な研究を模索する。

2. 希少難病におけるレジストリ研究取組みと実態  
日本医療研究開発機構研究事業である 難病プラットフォーム（Rare Disease Data Registry of Japan, RADDAR-J）基盤・連携下における研究班担当疾患（血管奇形、指定難病 5 疾患（巨大静脈奇形（頸部口腔

咽頭びまん性病変）、巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）、クリッペル・トレノナー・ウェーバー症候群、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）、リンパ管腫症 / ゴーハム病）及び小児慢性特定疾病 7 疾患）を中心とした臨床個人情報、バイオマーカー、ゲノムの“レジストリ”構築を RADDAR-J 研究代表である京都大学における中央倫理審査と参加施設（研究班代表研究施設）及び分担研究者施設の参加によるレジストリ研究

3. HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究（H22-エイズ-指定-009）での調査による研究方法

本研究は、平成 22 年から 23 年にかけて、本研究分担者が、血友病で HIV/HCV 重複感染した患者の長期療法の諸問題解決に向けて患者会を中心に精密なアンケート調査から課題抽出した研究である。

**（倫理面への配慮）**

レジストリ登録について、「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリ RADDAR-J [1] G1203 号」として、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の医の倫理委員会（中央倫理委委員会）で 2019 年 11 月 1 日 承認された。順次研究参加施設で実施施設承認を得ている。

**C．研究結果**

## 1. 2019年度 第3回全国美容医療実態調査と美容医療における有害事象の実態に関する全国調査

調査対象が実施柄（医療提供側）であり、また、回答率の低さ（2.3%）、回答内容の検証が不可能であること、有害事象の発生とその治療場所のかい離、悉皆性が得られず、更に母数が不明であるため“発生率”が検索不可能などの種々の問題がある。

## 2. 希少難病におけるレジストリ研究取組みと実態

希少疾患は一般的に患者情報が収集しにくく、疾患の絶対数がすくなく、更に疾患診断基準も曖昧なことが多く、単独では病態解明に繋がりにくい。RADDAR-J 研究では類縁疾患または、臨床診断に関わらず相似性、近似性を、情報を収集し、AI 技術などで解析しており、極めて高度な秘匿性を担保/保障した臨床情報、更にバイオマーカー、遺伝子情報を収集し、より効率的な研究手段であるがこのレジストリ参加には患者の理解と積極的な参加が前提となる。情報提供者には、病態解析と疾患克服のための治療機会何を得るなど、双方向性の研究形態である。

## 3. HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究 (H22-エイズ-指定-009) におけるアンケート調査による研究方法

長期療養のHIV/HCV重複感染 血友病患者に対して、無記名自記式調査を 11分野、大分類 121項目、小分類 907項目の調査を患者団体を介して実施した。共分散構造分析のうち因子分析モデル結果から、患者の周囲の目を意識した行動背景に「周囲との摂食を避ける」、「自分から病気の情報を発信しない」の2要因が示唆され、治療上の不都合と医療体制への要望に関連が示唆されており、HIV・HCV 重複感染血友病患者の置かれている状況や、問題点が示唆された。

## D. 考察

美容医療は、保険医療と異なり、患者行動が把握しにくく、今回の全国実態調査、有害事象全国調査でも発生場所と発見場所は異なる事が示唆されており、短期間の情報収集では正確につかみ切れていない可能性がある。また、「母数」が不明であれば、発生率は現実的には確定不可能である。病院毎、施設毎の全数調査で発生率を求める方法が解決方法の一助であるが、“前向き試験”を計画するにあたり参加施設の選択、登録患者数、観察期間、検討事項など検討課題も多い。安全性を保障するためにも全国規模でのレジストリ形式でのデータ収集は有用であると思われるものの、一定の器具、機械、手技が有害事象に繋がりが得るのかの実態は医療機関に対するアンケート調査では限界がある。そこで、患者側からの情報収集はこれまでの HIV・HCV 重複感染 血友病患者亜酸化型研究では膨大な質問項目にも関わらず解析に資するデータ収集可能であった。美容患者の意識が潜在化しやすい現状はあるが、同様の医療材

料、近似した手技を用いた乳がん再建に関連するブレスト・インプラント関連未分化大細胞リンパ腫 (BIA-ALCL) や、未発症遺伝性乳がん・卵巣癌 (HBOC) 実施患者からの治療状況、心理調査研究により、医療完全システム課題の抽出と本領における安全性確保のための提言が可能となると思われる。

## E. 結論

実態調査困難な美容医療において患者参加型双方向研究推進は有用と思われ、“美容医療”患者でなくても、同様の手技、材料を用いた患者、患者団体からの調査研究は有意義であると思われる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki1, Masanori Inoue1, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. Jpn J Radiol. 2020 Apr;38(4):287-342. doi: 10.1007/s11604-019-00885-5.
2. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki1, Masanori Inoue1, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru

- Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *Pediatr Int.* 2020 Mar;62(3):257-304. doi: 10.1111/ped.14077. Epub 2020 Mar 22.
3. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* 2020 May;47(5):e138-e183. doi: 10.1111/1346-8138.15189. Epub 2020 Mar 22.
  4. Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 8(2):244-250, 2020 Mar
  5. Akita S. Wound Repair and Regeneration. *Int J Mol Sci. Int J Mol Sci.* 20(24), 2019 Dec 15 doi: 10.3390/ijms20246328.
  6. Suzuki K, Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S. Biological Features Implies Potential Use of Autologous Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells in Wound Repair and Regenerations for the Patients with Lipodystrophy. *Int J Mol Sci.* 20(21), 2019 Nov 5 doi: 10.3390/ijms20215505.
  7. Ishimaru H, Yoshimi S, Akita S. Treatment of Periorbital and Palpebral Arteriovenous Malformations. *Adv Wound Care,* 1 June, 2019,8(6):256-262, <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0846>
  8. Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, Kishi K, Kono T, Matsumura H, Muneuchi G, Murao N, Nagao M, Okabe K, Shimizu F, Tosa M, Tosa Y, Yamawaki S, Ansai S, Inazu N, Kamo T, Kazuki R, Kuribayashi S. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma.* 7:39, 2019 Dec 27, doi: 10.1186/s41038-019-0175-y. eCollection 2019.
  9. Obata T, Tsuchiya T, Akita S, Kawahara T, Matsumoto K, Miyazaki T, Masumoto H, Kobayashi E, Niklason LE, Nagayasu T. Utilization of Natural Detergent Potassium Laurate for Decellularization in Lung Bioengineering. *Tissue Eng Part C Methods.* 25(8):459-471, 2019 Aug
  10. Kawahara T, Takita M, Masunaga A, Morita H, Tsukatani T, Nakazawa K, Go D, Akita S. Fatty Acid Potassium Had Beneficial Bactericidal Effects and Removed Staphylococcus aureus Biofilms while Exhibiting Reduced Cytotoxicity towards Mouse Fibroblasts and Human Keratinocytes. *Int J Mol Sci.* 20(2), 2019 Jan 14 doi: 10.3390/ijms20020312.
  11. Saher Hamed, Mark Belokopytov, Yehuda Ullmann, Muhammad Safadi, Yafit Stark, Aziz Shoufani, Sadanori Akita, Paul Y. Liu and Luc Teot Interim Results of the Remede d'Or Study: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of an Innovative Topical Formulation of Erythropoietin for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Advances in Wound Care* 2019, 21 August, 8(10) 514-521, doi: 10.1089/wound.2018.0808
  12. 秋田定伯 難病対策の歴史的経緯と血管腫・脈管(血管)奇形の医療扶助-改正難病二法に関して-特集 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療 PEPARS 145:80-93, 2019年1月
  13. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, Kubo S, Izumi N, Kadoya M, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Kokudo T, Hasegawa K, Yamashita T, Kashiwabara K, Takayama T, Kokudo N, Kudo M, Liver Cancer Study Group of Japan. Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey. *Annals of surgery,* in press
  14. Akita T, Tanaka J, Satake M, Lin Y, Wada T, Kato K, Inoue M. Meta-regression analysis of sex-and birth year-specific prevalence of HBsAg and anti-HCV among un-.diagnosed Japanese: Data from the first-time blood donors, periodical health checkup, and the comprehensive health checkup with lifestyle education (Ningen Dock). *Journal of Epidemiology,* in press.
  15. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Sone Y, Hashinokuchi S, Ogawa S, Oguri T, Kamiyama N, Chuma M, Akita T, Tanaka J. Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation

- coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis. *Hepatology Research*. 50(2):190-198, 2020
16. Lingani M, Akita T, Ouoba S, Nagashima S, Boua PR, Takahashi K, Kam B, Sugiyama A, Nikiema T, Yamamoto C, Some A, Derra K, Ko K, Sorgho H, Tanagda Z, Tinto H, Tanaka J. The changing epidemiology of hepatitis B and C infections in Nanoro, rural Burkina Faso: A multistage stratified random sampling survey. *BMC Infectious Disease*. 20(1): 46, 2020
  17. Yamamoto C, Nagashima S, Isomura M, Ko K, Chuon C, Akita T, Katayama K, Woodring J, Hossain MS, Takahashi K, Tanaka J. Evaluation of the efficiency of dried blood spot-based measurement of hepatitis B and hepatitis C virus seromarkers. *Scientific Reports*. 10(1): 3857, 2020
  18. Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: an analysis using a Markov chain model. *Journal of Medical Virology*. 91(10): 1837-1844, 2019
  19. Mizuno K, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Kumada T, Sone Y, Tanaka J. The course of elderly patients with persistent hepatitis C virus infection without hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology*. 54(9): 829-836, 2019
  20. Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, Tanaka J, Kumada T. The emergence of non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 50(11-12): 1232, 2019
  21. Tanaka J, Akita T, Ko K, Miura Y, Satake M; Epidemiological research group on Viral hepatitis and its long term course, MHLW Countermeasures against viral hepatitis B and C in Japan: From an epidemiological point of view. *Hepatology Research*. 49(9): 990-1002, 2019
  22. Honmyo N, Kobayashi T, Hamaoka M, Kohashi T, Abe T, Oishi K, Tazawa H, Imaoka Y, Akita T, Tanaka J, Ohdan H, Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO). Comparison of new prognostic systems for patients with resectable hepatocellular carcinoma: Albumin-Bilirubin grade and Albumin-Indocyanine Green Evaluation grade. *Hepatology Research*. 49(10): 1218-1226, 2019
  23. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita T, Tanaka J, Johnson PJ. The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study. *Liver International*. 39(3): 448-454, 2019
  24. Ork V, Woodring J, Shafiquel Hossain M, Wasley A, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Ko K, Mao B, Tanaka J. Hepatitis B surface antigen seroprevalence among pre- and post-vaccine cohorts in Cambodia, 2017. *Vaccine* 37(35): 5059-5066, 2019
  25. Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Yoshihara M, Tanaka J. Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 37(1): 145-151, 2019
  26. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Michitaka K, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Ochi H, Joko K, Shimada N, Tajiri K, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tanaka J. Impact of albumin-bilirubin grade on survival in patients with hepatocellular carcinoma who received sorafenib: An analysis using time-dependent receiver operating characteristic. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 34(6): 1066-1073, 2019
  27. Tada T, Toyoda H, Sone Y, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Tanaka J. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 34(11): 2011-2018, 2019
  28. Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Long-term prognosis of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection receiving nucleos(t)ide analogue therapy: an analysis using a Markov chain model. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 31(11): 1452-1459, 2019
  29. Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, Daijo K, Osawa M, Teraoka Y, Honda F, Inagaki Y, Morio K, Morio R, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Tanaka J, Chayama K. Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Communications*. 22(3): 348-355, 2019
  30. Chuon C, Takahashi K, Matsuo J, Katayama K, Yamamoto C, Ko K, Hok S, Nagashima S, Akbar SMF,

Tanaka J. High possibility of hepatocarcinogenesis in HBV genotype C1 infected Cambodians is indicated by 340 HBV C1 full-genomes analysis from GenBank. Scientific Reports. 9(1): 12186, 2019

31. Shimagaki T, Yoshio S, Kawai H, Sakamoto Y, Doi H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Fukai M, Yoshida T, Ma Y, Akita T, Tanaka J, Taketomi A, Hanayama R, Yoshizumi T, Mori M, Kanto T. Serum milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. Scientific Reports. 9(1): 15788, 2019
32. Yamamoto C, Ko K, Nagashima S, Harakawa T, Fujii T, Ohisa M, Katayama K, Takahashi K, Okamoto H, Tanaka J. Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak. Scientific Reports. 9(1): 1493, 2019

## 2 . 学会発表

1. Akita S. Fragile wounds in combined capillary malformation and arterio-venous malformation, CM-AVM, in face, treatment leading to ulcers post-embolo-sclerotherapy. 7<sup>th</sup> annual meeting of international society of pediatric wounds, invited lecture, ISPeW, Houston, Texas, USA, November 14-15, 2019.
2. Akita S. Negative pressure with instillation with an angiogenic growth factor for wound healing. 16th Asia Pacific Conference on Diabetic Limb Problems & 2nd Global Wound Conference 2019, Kuala Lumpur, OCTOBER18-20, 2019
3. Akita S. Adipose derived stem cells therapy in ischemic and lymphedema wounds. 16th Asia Pacific Conference on Diabetic Limb Problems & 2nd Global Wound Conference 2019 Kuala Lumpur OCTOBER18-20, 2019
4. Akita S. Adipose-derived Stem Cells Successfully Treat Rat Hindlimb Ischemia. Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society-AP Chapter and 7th Asian Biomaterials Congress Brisbane,

OCTOBER14-17, 2019

5. 秋田定伯. 全体総括、進行. 厚労科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 令和元年秋田班第2回班会議、東京、10/6, 2019
6. 秋田定伯. 研究班の取組. 厚労科学研究費 難治性血管腫・血管奇形 令和元年秋田班市民公開講座、東京、10/6, 2019
7. Akita S. Wound Healing and Angiogenesis Through Combined Use Of A Vascularized Tissue Flap. Combined International Symposium for Applied Cardiovascular Biology and Vascular Tissue Engineering, Zurich, Switzerland, 6/19-6/21, 2019
8. 秋田定伯. 政策研究、共同研究、受託研究を通じて考える学会・医科学研究のあり方 「形成外科学分野の次世代型研究イノベーション ~ 各種競争的外部資金の獲得 / 企業共同研究 ~」 第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
9. 秋田定伯. 小児眼瞼・眼窩 静脈奇形の効果的治療方法. 第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
10. 秋田定伯. 厚生労働省研究班(難治性血管奇形)の業績と今後の方向 「関連領域学会~沿革&コアシンポジウム 日本血管腫血管奇形学会 日本血管腫血管奇形学会と厚生労働省研究班、第62回日本形成外科学会 総会、札幌、5/14-5/16、2019
11. Akita S. Treatment Of Periorbital And Palpebral Arteriovenous Malformations. 2019 Wound Healing Society annual meeting, San Antonio, 5/7-5/10, 2019
12. Akita S. Vascular Malformation, Arteriovenous Malformation, AVM, is another cause of ischemic condition in wound healing. 10th Abu Dhabi Wound Care Conference, Keynote Lecture, Abu Dhabi, UAE, March, 2019
13. Akita S. Hemodialysis national survey in Japan: The relationship amputation and other comorbidities 10th Abu Dhabi Wound Care Conference, Symposium Abu Dhabi, UAE, March, 2019

H . 知的財産権の出願・取得状況 (予定を含む)  
該当なし



別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

## 研究開始許可書

研究責任者 殿

福岡大学医学部長（公印省略）

西暦2019年12月11日に通知があった下記の研究について、研究の開始を許可いたします。

### 記

研究課題名	美容医療における合併症の実態調査と診療指針の作成【令和元年度厚生労働行政推進調査事業補助金（厚生労働科学特別研究事業）】
提出書類	<input checked="" type="checkbox"/> 回答書 <input checked="" type="checkbox"/> 研究計画書（第1版、西暦2019年10月17日作成） <input type="checkbox"/> 説明文書、同意文書（第 版、西暦 年 月 日作成） <input type="checkbox"/> その他（ ）