

—特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して!—自由診療を中心に (2)]—



美容皮膚科の自由診療

船坂 陽子

日本医科大学皮膚科

1. はじめに

美容皮膚科学的な治療方法が種々開発され、その治療効果に対するエビデンスも蓄積されるに従い、自由診療として美容皮膚科治療を求められるケースが多くなってきている。日本医科大学付属病院にてこれらの治療を求めて紹介されて来院される患者さんの数も増加している。本稿では美容皮膚科診療のうち、シミ、シワ、痤瘡痕の治療について概説する。

2. 老人性色素斑などメラニン色素性疾患に対する治療を始める前に

いわゆるシミの治療は最もポピュラーであり、“シミ取り”をしたいと受診される人は多い。まず治療においては診断が重要である。ごくまれではあるがシミの治療を求めて来院される中で、悪性黒子や基底細胞癌などの病変が混じっていることがあるので、ダーモスコピーによる検査や皮膚生検が必要ながある。

3. シミ、シワに対する治療法

3-1. 美白剤

表1にシミに対する治療法をまとめた。美白剤は皮膚への負担が少なく、最も侵襲の小さい治療法となる。ハイドロキノンの外用が欧米で1950年代より行われてきた。本邦においても1970年代よりトラネキサム酸、ビタミンC、E、システイン製剤¹の内服、そしてビタミンC²やアルブチン³などの美白剤の外用が用いられているが、美白剤の内、特に4~5%以上の高濃度のハイドロキノン製剤は、メラノサイトに対する細胞毒性も有することより、シミに対する治療効果は高い(図1a)⁴。しかしながら、使用に際しては諸注意が必要である⁵⁻⁷。紫外線曝露および長期外用により皮膚の色調がまだらになる可能性があること、また炎症反応が数%でみられることなどから、使用方法について熟知しておく必要がある。

大部分の美白剤は抗酸化剤を含め⁸メラノサイトのメラニン生成律速酵素であるチロシナーゼの活性抑制作用を有するが、その他にナイアシンアミドのように

メラノソームのケラチノサイトへの輸送を抑制するもの、レチノイド、 α -ヒドロキシ酸、アデノシンーリン酸二ナトリウムのように表皮のターンオーバーを亢進させてメラニンの排出を促すものがある。図2に各種美白剤の作用メカニズムをまとめた⁹。

3-2. ケミカルピーリング

痂皮形成を伴わない、いわゆるダウンタイムのない、グリコール酸を用いた表皮までの剝離深度のレベル1、2のケミカルピーリングでは、メラニン生成抑制¹⁰に加え、表皮のターンオーバーを亢進させることにより、小斑型の淡い色調の老人性色素斑の色調を薄くすることができる(図1b)⁴。老人性色素斑は表皮ケラチノサイト、メラノサイト、真皮乳頭層の線維芽細胞の異常により形成されるので、レベル3のケミカルピーリングが最も確実にシミの病変を除去できる(図1c)⁴。なお、真皮乳頭層まで破壊するレベル3のケミカルピーリングを瘢痕形成なく施行するには高度の技術を要し、十分な創傷ケアが必要となる。

レベル1、2のグリコール酸ピーリングは、深いシワを改善することはできないが、小ジワやキメの改善に効果がある(図3)^{11,12}。グリコール酸は線維芽細胞に直接作用するのみならず、皮膚に多く存在するケラチノサイトに働き、ケラチノサイトからIL-1 α などを放出させて真皮のリモデリングに働く(図4)^{13,14}。また、一旦角層を破壊するが¹⁵、繰り返し施行していくと角層の水分保持能も改善し、表皮由来の乾燥による小ジワの改善にも働く。結果としてskin rejuvenation(皮膚の若返り効果)を得ることができる。トリクロロ酢酸を用いたレベル3のケミカルピーリングでは、光老化による黄ばんだ皮膚は除去され、白い皮膚に置き換わる。また、皮膚のハリやシミ、シワの改善がみられる(図5)¹⁶。ただし、強い炎症を伴う治療法なので、スキントイプによっては炎症後色素沈着が生じる。

表1 シミ（主として老人性色素斑）に対する機序に基づく治療法

1. 美白剤
 - ・メラノサイトに直接作用してメラニン生成およびメラニン分配を抑制
 - ・ケラチノサイトに作用してメラノサイトの活性化を間接的に抑制
 - ・ケラチノサイトに作用して表皮ターンオーバーを亢進させることによりメラニン排出を促進
2. ケミカルピーリング（レベル1, 2）
 - ・表皮ターンオーバーの亢進によるメラニン排出の促進
 - ・メラニン生成の抑制（グリコール酸, 乳酸）
3. IPL（Intense Pulsed Light）およびロングパルスアレキサンドライトレーザー
 - ・選択的にメラニン増多部に微小痂皮を形成することによりメラニン排出を促進
 - ・表皮ターンオーバーの亢進によるメラニン排出の促進
4. Qスイッチレーザー（ルビー, アレキサンドライト, 1,064 nmNd:YAG）
 - ・メラノソームの選択的破壊（高フルエンスのナノ秒レーザーではメラノサイト, ケラチノサイトの細胞死を伴うが, 低フルエンスのナノ秒レーザーやピコ秒レーザーでは細胞死をきたさない）
 - ・低フルエンスの1,064 nmNd:YAGのナノ秒レーザーでは真皮のメラノファージを除去できる
5. CO₂レーザー又はケミカルピーリング（レベル3）
 - ・色素斑病変部の表皮, 真皮乳頭層の非選択的破壊による構築の改変

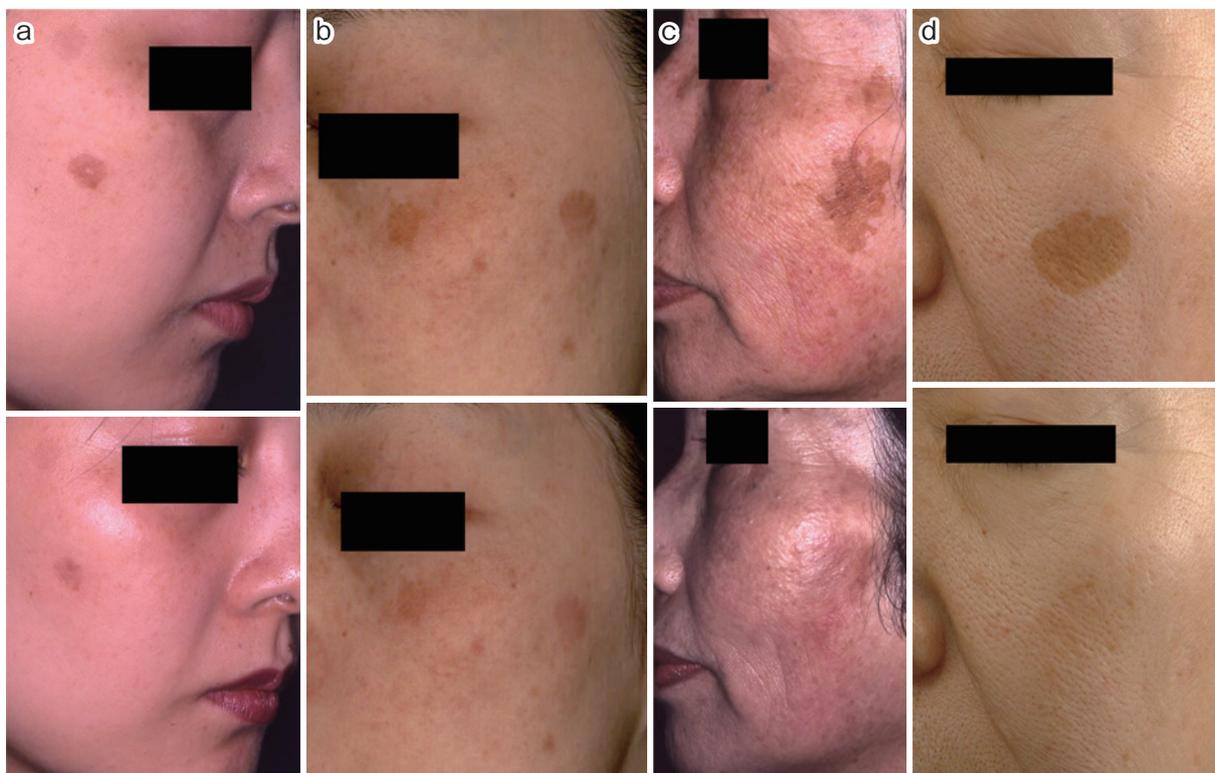


図1 老人性色素斑の治療選択（上段は治療前, 下段は治療後）文献4より引用

a: 5% ハイドロキノン製剤外用

b: 35% グリコール酸ピーリング（レベル2）

c: TCA ピーリング（レベル3）

d: Qスイッチアレキサンドライトレーザー照射

ハイドロキノン製剤外用にて色素斑は少し薄くなるが, 残る. レベル2のケミカルピーリングにて色素斑は薄くなるが完全に除去できるわけではない. TCA ピーリングにて色素斑は完全に除去できる. 5年後も色素斑の再燃はみられず. Qスイッチアレキサンドライトレーザーにて色素斑は一旦完全に除去できたが, 1年8カ月後に再燃した.

3-3. IPL（Intense Pulsed Light）およびロングパルスアレキサンドライトレーザー

IPLは, 560~1,200 nmの波長域の連続した光線を照射する. エネルギー強度は600 nmにピークを有し,

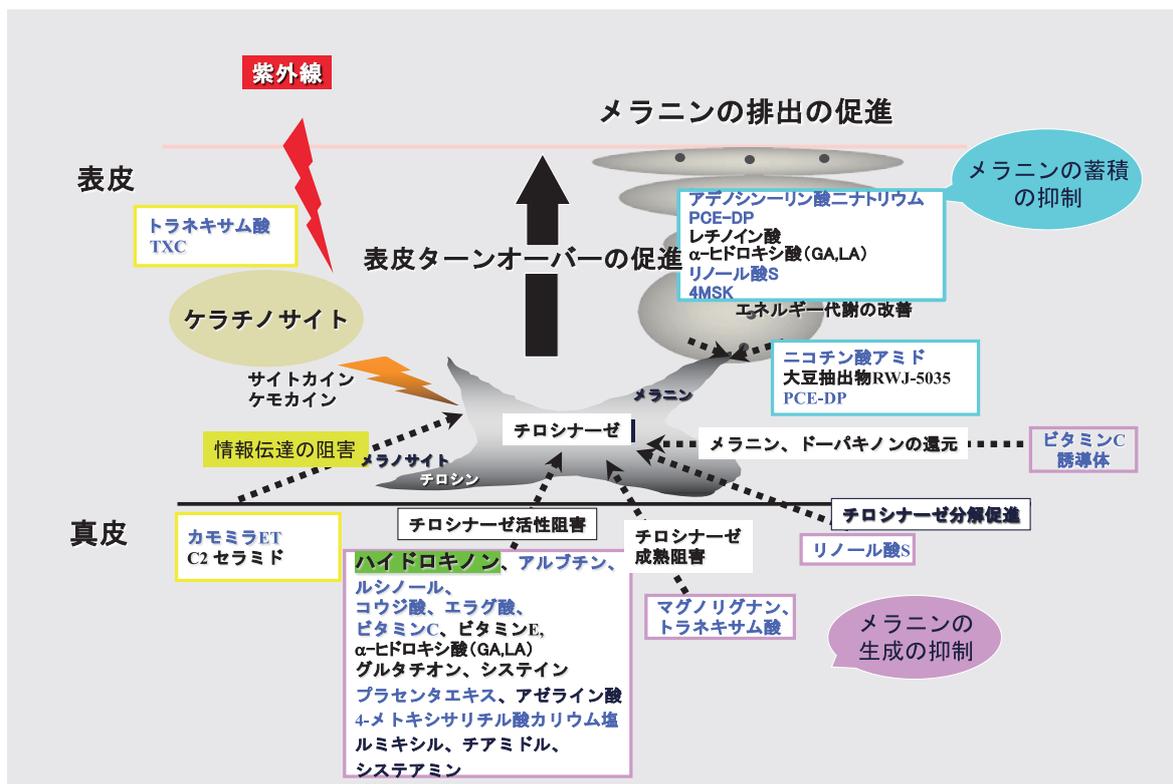


図2 美白剤の作用メカニズム 文献9より引用

青字は医薬部外品 TXC：トランネキサム酸セチル塩酸塩, PCE-DP：デクспанテノール W, GA：グリコール酸, LA：リノール酸, 4MSK：4-メトキシサリチル酸カリウム



図3 グリコール酸ピーリングによる小じわの改善 文献11より引用
 左：治療前
 右：50%グリコール酸ピーリング3分塗布を2週間に1回4回施行後眼周囲および頬部の小ジワとキメの改善が見られた。

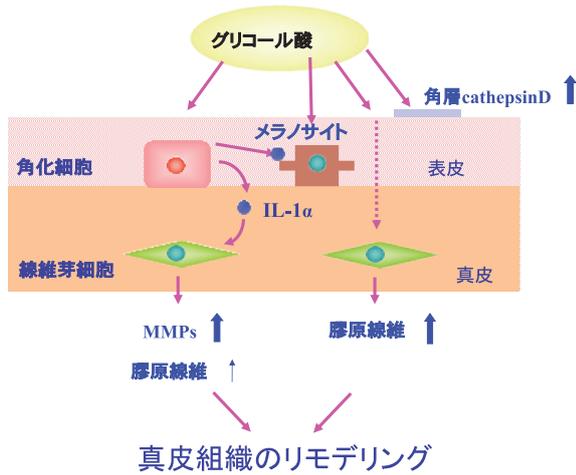


図4 グリコール酸の皮膚細胞に対する作用 文献13より引用

グリコール酸は線維芽細胞に直接作用するのみならず、ケラチノサイトに働き、ケラチノサイトからIL-1 α などを放出させて真皮のリモデリングに働く。

Cathepsin Dを活性化し、角層剥離に働く。メラノサイトに作用し、メラニン生成を抑制する。

波長が長くなるに従い減弱する。この広波長域光線の吸収体 (chromophore) は、ヘモグロビン、メラニン、水等多岐にわたる。接触型冷却システムにより、表皮への熱損傷を軽減して、光老化により生じた各種皮膚症状を改善させる。パルス幅は20~25 msを用いることが多い。IPLのシミに対する奏効機序として、選択的にメラニン増多部に微小痂皮を形成し、メラニン排出を促進することが明らかにされている¹⁷。メラニンの多い色調の濃い大きな色素斑ではIPLの治療効果ははっきりせず、後述のQスイッチレーザー治療を選択すべきだが、小さい色素斑、薄い色素斑で炎症後色素沈着をきたしやすいスキントイプや、雀卵斑などのように再燃を繰り返す色素斑、また痂皮形成を好まない者への治療に使われる。波長が755 nmのロングパルスアレキサンドライトレーザーでは、単波長による照射であるが、パルス幅はIPLと同様ms単位で照射することにより、表皮のメラニン沈着病変は同じように除去できる。またIPLよりも照射径を小さくすることができること、可視光線の短波長領域の光を含まないことより、眼球保護の下目周りの病変にも照射できるメリットがある。

IPLは真皮に熱刺激が加わるので、繰り返し照射することにより、小ジワの改善が見られ、レベル1, 2のケミカルピーリング同様、皮膚全体のskin rejuvenation効果が得られる。なお、レベル1, 2のケ



図5 トリクロロ酢酸によるレベル3のケミカルピーリング 文献16より引用

右頬の日光角化症に対し、手術を拒否され、ケミカルピーリングを施行9日後、光老化による黄ばんだ皮膚は新生した白い皮膚に置きかわり、皮膚のキメやシミ、シワの改善が見られる。

ミカルピーリングより、色素斑の除去および小ジワの改善効果に優れるので、筆者は痤瘡が目立ちかつskin rejuvenationを求める患者にはレベル1, 2のケミカルピーリングを、薄いシミや小ジワが目立つ患者にはIPLを勧めている。

3.4. Qスイッチレーザー

メラニンを標的とし、その照射条件を周囲健全皮膚組織への損傷を最小限となるように設定することにより、確実にシミ除去の治療効果があげられる治療法である。照射によって標的物質が発生する熱エネルギーが周囲へ50%放散するまでに必要な時間 (thermal relaxation time, 以下TRT: 熱緩和時間) よりも短い照射時間で、標的物質に選択的に吸収される波長を、標的物質を破壊するのに十分な熱を発生させるエネルギーにて照射することにより、選択的光熱融解 (photothermolysis) をきたすことができるとの概念に基づいている。メラノソームのTRTは50~100 nsで、個々のメラノソームを破壊する目的では、メラノソームのTRTよりも短いパルス幅を有するQスイッチレーザーが有用である。

Qスイッチレーザーの中でもナノ秒発振のレーザーを高フルエンスで照射すると、確実に色素斑の病変部を破壊することができる(図1d)⁴。近年ではナノ秒レー

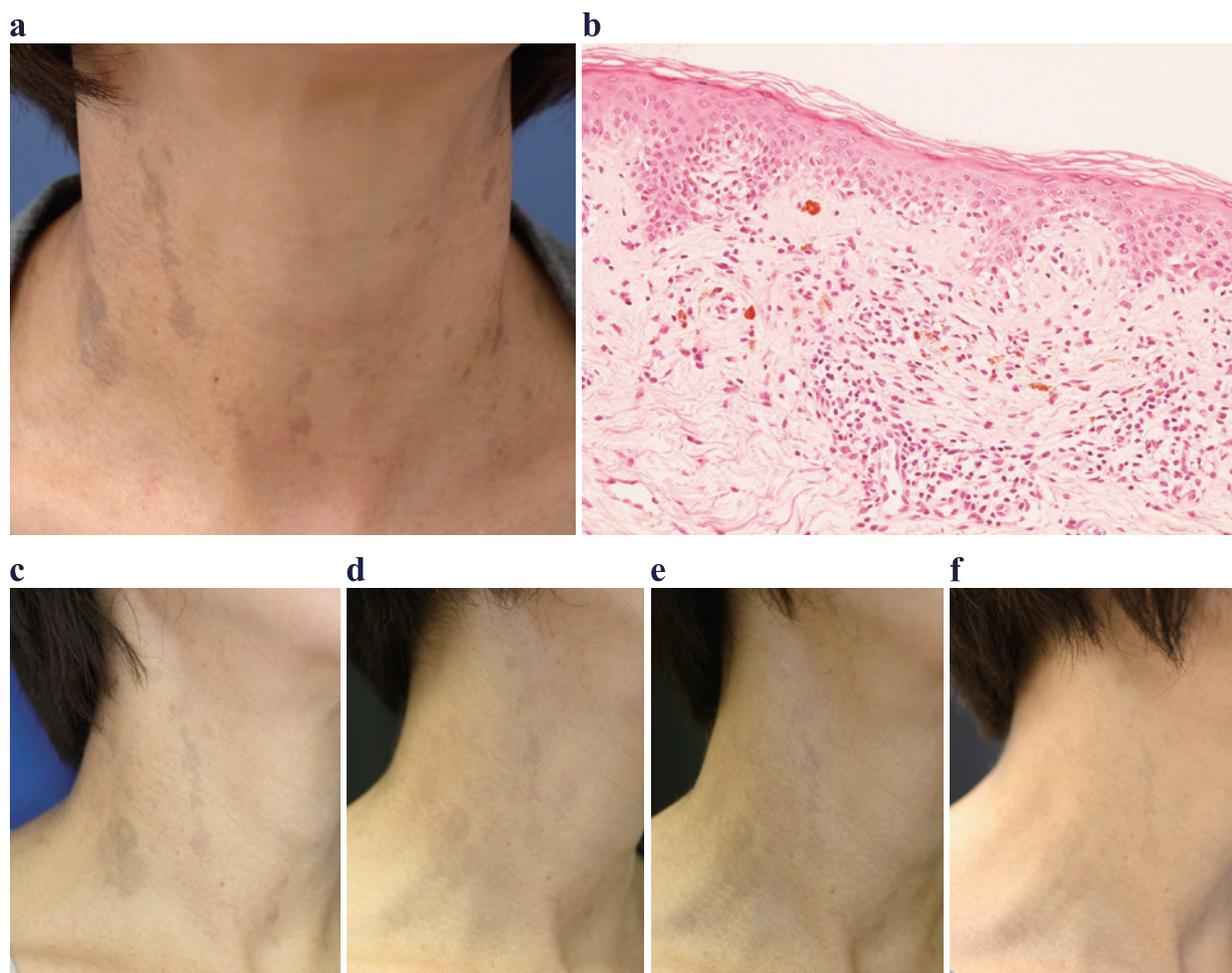


図6 Ashy dermatosis に対する低フルエンス 1,064 nm Q スイッチ Nd : YAG レーザー照射 文献 18 より引用
 50代女性
 a. 治療前
 b. 生検組織像
 c. 5% ハイドロキノン製剤外用 3 カ月後
 d. 低フルエンス 1,064 nm Q スイッチ Nd : YAG レーザーを 2.2J/cm² で照射 6 回後
 e. 7 回後
 f. 8 回後

ザーを低フルエンスで照射したり、さらにパルス幅の短いピコ秒レーザーによる治療も活用されている。低フルエンスの1,064 nmQ スイッチ Nd : YAG レーザーでは、表皮におけるメラニン除去する美白剤のような作用のみならず、真皮のメラノファージによる色素病変を改善することができる。図6¹⁸に示すように、組織学的に色素失調が見られ、真皮浅層にメラノファージが目立つような色素沈着症に対して、上述のレーザー照射を繰り返すことにより、著明な改善が得られる。おそらくこのレーザー照射はメラノファージの除去に何らかの働きを担っていることが予想される。小斑型の老人性色素斑が多発した症例に対して繰り返し低フルエンス 1,064nmQ スイッチ Nd : YAG レーザー

を照射すると、熱刺激などにより皮膚組織のリモデリングが誘導されて¹⁹⁻²¹、透明感がありハリのある皮膚状態を誘導することができる(図7)¹⁸。老人性色素斑では真皮浅層にメラニンを含有した幹細胞が光老化による基底膜を修復することができずにいるとの報告があり²²、低フルエンス 1,064 nmQ スイッチ Nd : YAG レーザーを照射することにより、メラニン含有幹細胞からメラニンが除去されて基底膜の修復を促進し、光老化の病態を改善する方向に働いているのかもしれない。

3.5. フラクショナルレーザー

フラクショナルレーザーは点状に皮膚を破壊して再生を促す治療であるが、ablative (表皮壊死を伴う) な

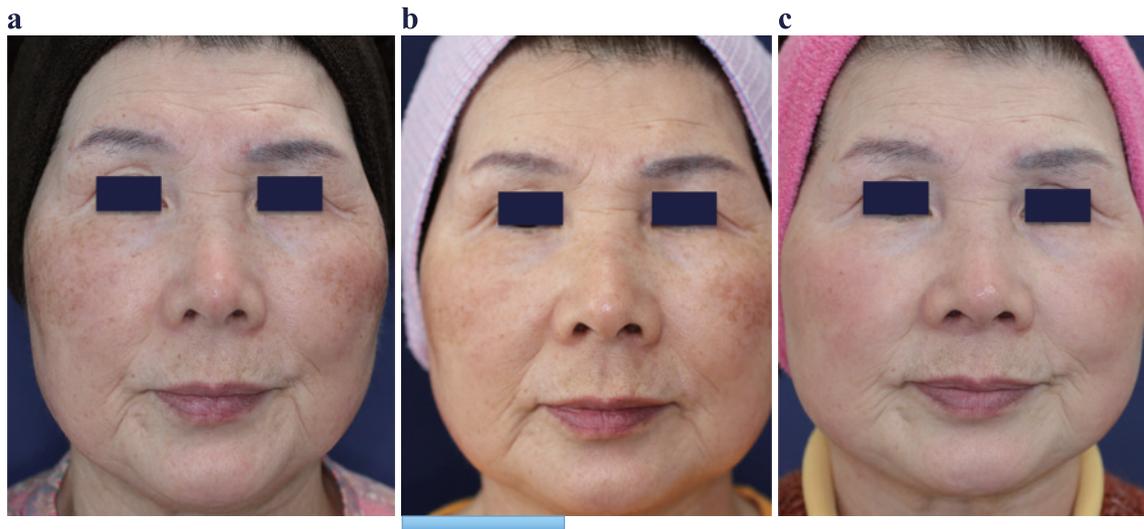


図7 小斑型の老人性色素斑が多発した症例に対する低フルエンス 1,064 nm Q スイッチ Nd : YAG レーザー 照射 文献 18 より引用
70 代女性
a. 治療前
b. 右半顔を低フルエンス 1,064 nm Q スイッチ Nd : YAG レーザー を 1.8, 1.9 2.0 J/cm² で 3 回照射後
c. 全顔を月 2 回照射 16 カ月後

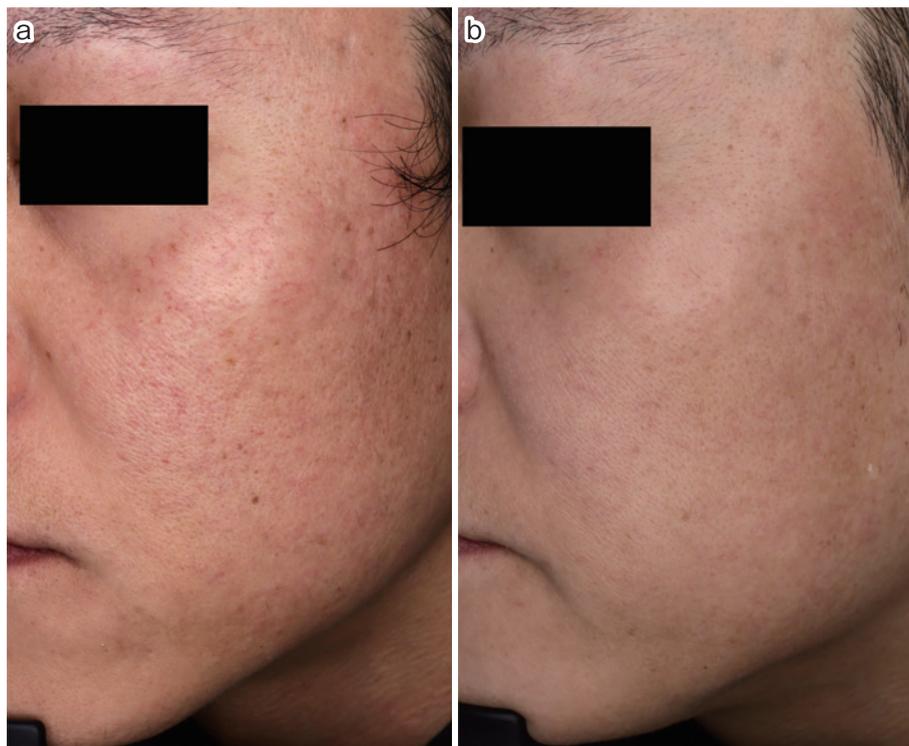


図8 赤みの強い rolling 型痤瘡痕に対する色素レーザーの効果
a. 治療前 b. 色素レーザー 4 回照射後 赤みと痤瘡痕の改善がみられる

フラクショナルレーザーでも数日で表皮の再生が完了するので、わが国のみならず欧米においても ablative および non-ablative (表皮壊死を伴わない) フラクショ

ナルレーザー治療が小皺の改善目的で盛んに行われている。

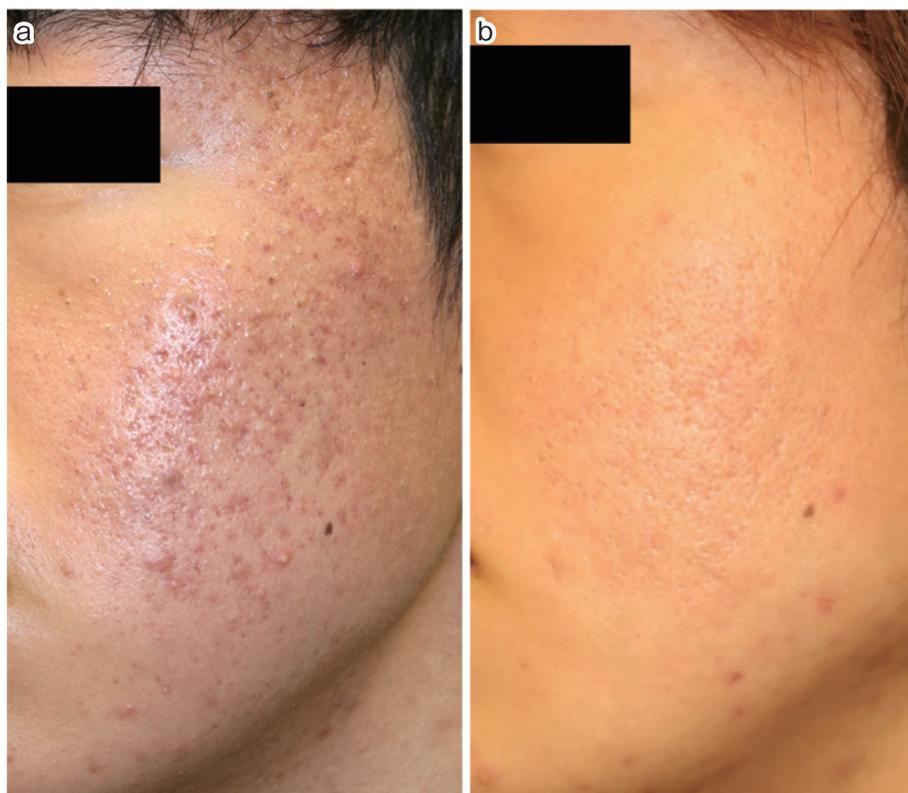


図9 Rolling型とboxcar型の混合した痤瘡痕に対するフラクショナルレーザーの効果
a. 治療前 b. エルビウムガラス (Er:Glass) 1,540 nm フラクショナルレーザー 4回照射後 痤瘡痕の改善と痤瘡の新生も抑制されている

4. 痤瘡痕に対する治療法

尋常性痤瘡は毛包にて *c. acnes* (ニキビ菌) が皮脂を栄養として増殖し、種々のサイトカインを放出する結果、炎症を惹起し、毛包壁を破壊すると癬痕形成につながる。毛包漏斗部に限局した炎症が生じ、脂腺が破壊されるので萎縮性癬痕が生じやすいのが特徴である。炎症が持続する結果、血管拡張や色素沈着にもつながる。萎縮性癬痕としては幅が広く浅いタイプのrolling型、垂直に掘られるようなboxcar型、幅が狭く深いice pick型の3種類が主に見られる。

浅いrolling型では保険診療でアダパレンを外用することで改善が見られる。より早期に改善を求めたい場合、あるいは炎症反応によりアダパレンが使えない場合には、グリコール酸によるレベル1~2のケミカルピーリングで改善することができる。赤みの強いrolling型ではロングパルスの色素レーザー (595 nm) を照射することにより改善が期待できる (図8)。Rolling型とboxcar型の混合した癬痕は頻度が高く見られるが、フラクショナルレーザー照射を繰り返すことで癬痕の深さを浅くすることができる (図9)。深いicepick型では高濃度のトリクロロ酢酸

(trichloroacetic acid, TCA) によるケミカルピーリングが推奨されている²³。この治療法はCROSS (chemical reconstruction of skin scars) と呼称される。TCAは炎症反応を強く惹起し、線維芽細胞における膠原線維の産生を誘導することができる (図10)。一方で痂皮形成や炎症後紅斑や炎症後色素沈着を生じることがあるので、あらかじめ十分に説明した上で治療する必要がある。

5. 治療にあたり知っておくべきこと

ケミカルピーリングや各種光線、レーザー療法は光老化に伴うシミやシワの治療に広く用いられている。ケミカルピーリングおよびレーザー療法に用いられる照射量の近赤外線は光老化皮膚に対する長期反復使用について紫外線発痛を促進する作用がないことがマウスモデルで確認されている²⁴⁻²⁷。光線やレーザー光のシワ改善作用の一機序として、熱による膠原線維の生成亢進があげられるが¹⁹、一方で熱によるDNA損傷への影響²⁸も考慮する必要がある。すなわち過度な治療は発痛などを引き起こす可能性を秘めている。これら治療法の作用機序を十分に考慮した上で、治療の適応を



図10 深いicepick型の痤疮痕に対するトリクロロ酢酸を用いたケミカルピーリングの効果と施術方法

- a. 治療前 b. 70%w/vのトリクロロ酢酸を用いたケミカルピーリングで4回治療後
 c. 先端の尖った竹串で瘢痕部にのみ塗布する
 d. 塗布後 水を含ませ冷やしたガーゼで10分冷却する

見極めることが必要である。

6. おわりに

自由診療としてシミ、シワ、痤疮痕に対する各種治療法の作用メカニズムや安全性について科学的に明らかにされてきている。それぞれの手技を習得するとともに、メカニズムを十分理解して活用していく必要があり、それが患者さんの生活の質の向上につながるものと思われる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 船坂陽子, 岡 昌宏, 堀川達弥, 錦織千佳子 : 色素沈

着症に対するL-システイン配合製剤の有用性評価. *Aesth Dermatol* 2007; 17: 289-299.

2. 船坂陽子, 松中 浩, 榎 幸子, 山村達郎, 山本麻由, 錦織千佳子 : ビタミンC誘導体のイオントフォーレスによる色素斑に対する臨床効果. *皮膚の科学* 2005; 4: 299-308.
3. Chakraborty AK, Funasaka Y, Komoto M, Ichihashi M: Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes. *Pigment Cell Res* 1998; 11: 206-212.
4. 船坂陽子 : しみ治療. *MB Derma* 2013; 209: 10-16.
5. 船坂陽子 : 施術前の準備, 手技の実際, 施術後の生活指導・患者へのアドバイス (美白剤). *皮膚科医がはじめる Cosmetic Dermatology* (宮地良樹, 古江増隆, 松永佳世子編). 2003; pp 174-184, 南江堂 東京.
6. Matsubayashi T, Sakaeda T, Kita T, et al.: Pharmaceutical and clinical assessment of hydroquinone ointment prepared by extemporaneous nonsterile compounding. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 92-96.

7. Matsubayashi T, Sakaeda T, Kita T, et al.: Effects of various storage conditions and alterations of antioxidant contents on chromatic aberration of hydroquinone ointment. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 120-122.
8. Funasaka Y, Chakraborty AK, Komoto M, Ohashi A, Ichihashi M: Depigmenting effect of α -tocopheryl ferulate on human melanoma cells. *Br J Dermatol* 1999; 141: 20-29.
9. 船坂陽子: 各種美白剤の作用機序を知り, 使い分ける. *Visual Dermatol* 2023; 22: 598-602.
10. Usuki A, Ohashi A, Sato H, Ochiai N, Ichihashi M, Funasaka Y: The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanoma cells. *Exp Dermatol* 2003; 12 (Suppl 2): 43-50.
11. 船坂陽子: ケミカルピーリングの疾患別治療プログラム しわ. *皮膚科診療プラクティス 11巻 ケミカルピーリングとコラーゲン注入の実際—美容皮膚科最前線—*(松永佳世子, 宮地良樹, 瀧川雅浩編). 2001; pp 122-126, 文光堂 東京.
12. Funasaka Y, Sato H, Usuki A, et al.: The efficacy of glycolic acid for treating wrinkles: Analysis using newly developed facial imaging systems equipped with fluorescent illumination. *J Dermatol Sci* 2001; Suppl 1: 53-59.
13. 船坂陽子: I これだけは知っておく—基礎編— グリコール酸. *ケミカルピーリング これが私のコツと技*. 改訂2版(古川福実, 船坂陽子, 上田説子編). 2009; pp 9-15, 南山堂 東京.
14. Okano Y, Abe Y, Masaki H, Santhanam U, Ichihashi M, Funasaka Y: Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol* 2003; 12 (Suppl 2): 57-63.
15. Horikoshi T, Matsumoto M, Usuki A, et al.: Effects of glycolic acid on desquamation-regulating proteinases in human stratum corneum. *Exp Dermatol* 2005; 14: 34-40.
16. 船坂陽子: II これが私の技—施術編— 小じわ グリコール酸. *ケミカルピーリング これが私のコツと技*. 改訂2版(古川福実, 船坂陽子, 上田説子編). 2009; pp 177-183, 南山堂 東京.
17. Kawada A, Asai M, Kameyama H, et al.: Videomicroscopic and histopathological investigation of intense pulsed light therapy for solar lentigines. *J Dermatol Sci* 2002; 29: 91-96.
18. 船坂陽子: シミ: 老人性色素斑・肝斑・光老化に対するレーザー治療. *美容皮膚医学 BEAUTY* 2019; 2: 29-37.
19. Yamamoto Y, Obayashi K, Okano Y, Sato Y, Masaki H, Funasaka Y: Efficacy of thermal stimulation on wrinkle removal via the enhancement of collagen synthesis. *J Dermatol Sci* 2006; suppl 2: 39-49.
20. Matsuda M, Hoshino T, Yamashita Y, et al.: Prevention of ultraviolet B radiation-induced epidermal damage by expression of heat shock protein 70. *J Biol Chem* 2010; 285: 5848-5858.
21. Hoshino T, Matsuda M, Yamashita Y, et al.: Suppression of melanin production by expression of HSP70. *J Biol Chem* 2010; 285: 13254-13263.
22. Miyachi K, Yamada T, Sanada A, et al.: Melanin accumulation in dermal stem cells deteriorates their exosome-mediated skin basement membrane construction in solar lentigo. *Exp Dermatol* 2022; 12: 1881-1890.
23. Horovitz T, Salameh F, Shehadeh W, Koren A, Artzi O: Painting CROSS TCA technique: Modification of the CROSS method for the treatment of atrophic acne scars-Case series. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21: 327-330.
24. Dainichi T, Ueda S, Isoda M, et al.: Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumour development in hairless mice. *Br J Dermatol* 2003; 148: 906-912.
25. Abdel-Daim M, Funasaka Y, Kamo T, et al.: Preventive effect of chemical peeling on ultraviolet induced skin tumor formation. *J Dermatol Sci* 2010; 60: 21-28.
26. Abdel-Daim M, Funasaka Y, Kamo T, et al.: Effect of chemical peeling on photocarcinogenesis. *J Dermatol* 2010; 37: 864-872.
27. Okazaki S, Funasaka Y, Wakamatsu K, Kawana S, Saeki H: Effect of infrared radiation A on photoaged hairless mice harboring eumelanin and pheomelanin in the epidermis. *J Dermatol* 2015; 42: 382-390.
28. Boukamp P, Popp S, Bleuel K, Tomakidi E, Bürkle A, Fusenig NE: Tumorigenic conversion of immortal human skin keratinocytes (HaCaT) by elevated temperature. *Oncogene* 1999; 18: 5638-5645.

(受付: 2023年10月16日)

(受理: 2023年11月7日)

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学部が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。