



実践
フィラー注入
テクニック

Injection Techniques for Fillers

岩城 佳津美

いわきクリニック形成外科・皮フ科

編著



克誠堂出版

ベビーコラーゲン(Humallagen®)療法



イーストワン皮膚科・形成外科 入谷 英里
東京皮膚科・形成外科 池田 欣生

はじめに

過去にコラーゲン製剤が台頭していた時代がありましたが、現在、注入剤の主流はヒアルロン酸製剤にその座を許してしまっています。唯一のヒト由来コラーゲン製剤であったCosmoderm®も採算が合わず、2010年に製造中止になりました。

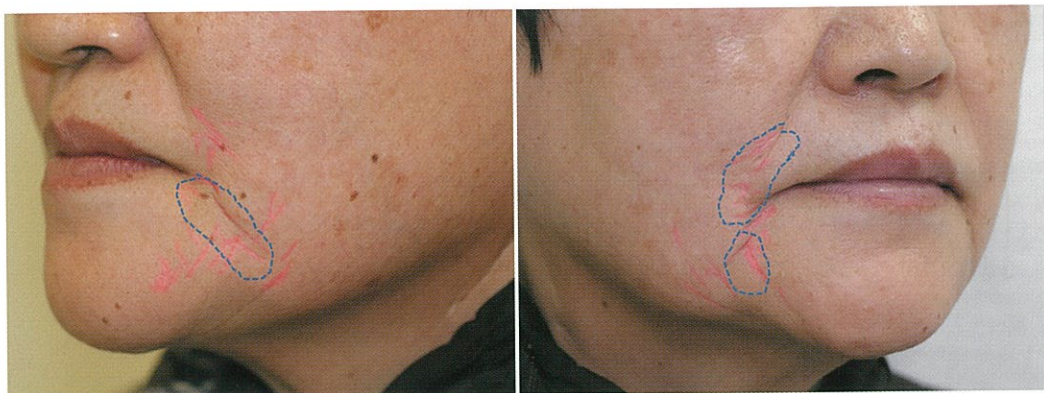
そこへ2012年、ヒト由来コラーゲン製剤であるベビーコラーゲン(Humallagen®)の国内での流通販売が開始されました。Ⅲ型コラーゲンを多く含み、小ジワを充填する効果に関してはヒアルロン酸よりも優れています。しかし、持続期間に個人差が大きく、誰にも適しているわけではありません。適応を見極め、注入方法が発展していけば、今後重要な注入剤になっていくのではないかと考えています。

はたして、再びコラーゲン製剤が世界を席巻する日がくるのでしょうか!?

症例

【症例①】70代、女性

●主訴……鼻唇溝から口角周囲のシワ



使用したフィラーの種類と量

ほうれい線・その周囲の小ジワには真皮・真皮直下の層(ピンクのマーカー部)に、マリオネットラインの深いシワには皮下組織の層にも注入しました(破線部)。

使用製剤：ベビーコラーゲン
使用量：右0.5 ml, 左0.4 ml



注入前



注入後2週

●アセスメントと治療計画…

鼻唇溝からマリオネットラインにかけて深いシワ、およびその周囲に格子状に斜走する小ジワが見られます。薬剤はHumallagen®(Regenerative Medicine International (RMI) 社：以下、ベビーコラーゲン)を使用しました。麻酔は貼付局所麻酔テープまたは局所麻酔クリームを塗布し、15～20分後に行っています。従来のコラーゲン製剤とほぼ同様ですが、シワの走行に沿って真皮内に注入します¹⁾²⁾。

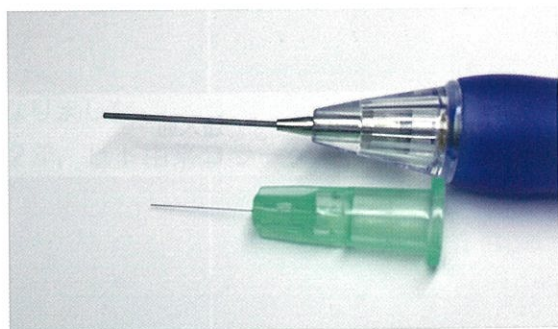
注入の際には、自動注入器(ハイジェッタ：Hifeel Korea社)を使用しています。1人の症例でも相当数の注入回数になることが多いことと、浅い真皮内へ注入するため、この自動注入器を使うことで施術者の負担を減らせます。

治療に用いる針は35Gのエンジェニードル®(メディケード社)を使用しています。無数に存在する細かい小ジワを治療するため、少しでも内出血を予防するように工夫しています。

この症例では鼻唇溝およびその周囲の小ジワの真皮内に注入していま



自動注入器 (ハイジエッタ)



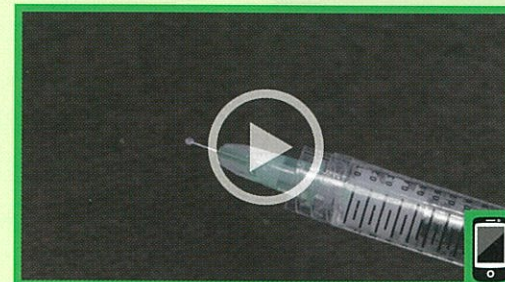
左：35G針（エンジェニードル）、右：30G針

す。マリオネットラインの深いシワには、針先を皮下組織の層にも刺入させて注入しています。

- **注意点**…本症例はベビーコラーゲンの得意とする細かい小ジワが多く、治療しがいのある年齢です。しかし、高齢者は老眼が進行しているため「すぐに吸収された」「変化がない」などのクレームにつながりやすいです。

こちらの症例もカウンセリングの時点ですでに「鼻唇溝などの深いシワの方が気になっている。まさかこんなにたくさん細かい小ジワがあるなんて気にしたことがなかった」と驚いており、まさに小ジワの存在に気づいていなかったのです！

今回はベビーコラーゲン単独の結果を供覧するためにほかの治療を併用しませんでした。本来はフェイスリフトやスレッドリフトおよびほかの注入剤の併用が必要なケースです。



▶ **動画098(4秒):ハイジエッタ(35G)のエンジェニードル使用時**

1pushで0.005～0.1mlまでの調整ができるため、細かい小ジワへの注入や内出血を予防したい部位への注入に適しています(動画は1push 0.05mlの設定時)。



▶ **動画099(30秒):鼻唇溝周囲の小ジワ**

鼻唇溝の太く深いシワから斜走する細かく浅い小ジワをたくさん認めます。

真皮内に細かく注入していきます。左手でシワを伸ばしながら行うと

注入しやすいです。



▶ **動画100(19秒):鼻唇溝直上**

鼻唇溝の太く深いシワに真皮内から真皮直下まで注入します。太いシワも、よく観察すると細かい小ジワの集合体である場合が多いです。

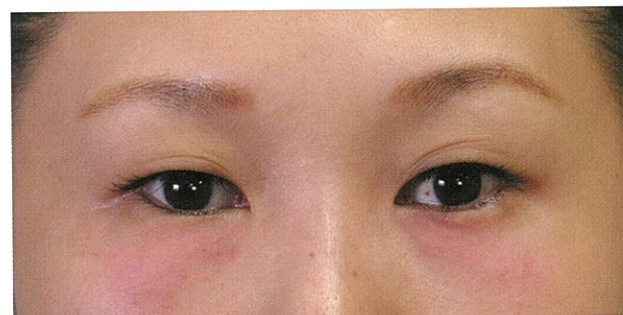


▶ **動画101(30秒):マリオネットライン**

マリオネットラインの深いシワは真皮内から真皮直下に注入します。左手でシワを引き上げるようにすると注入しやすいです。



注入前



注入直後



注入後3週

●主訴……目の下のたるみ・クマ・小ジワ, どこことなく疲れた印象に見える。

●アセスメントと治療計画…

tear troughが目立ち, 皮下の眼輪筋が透見されることによる暗紫色のクマ, および色素沈着による茶色く変色した皮膚を認めます。下眼瞼には全体的に細かい小ジワがあり, 色素沈着や陥凹性のクマにより疲れた印象になっています。

症例①と同様に細かい小ジワに対して自動注入器(ハイジェット)と35Gのエンジェードルを使用しています。また, tear troughには27Gの鈍針カニューレを使い, 皮下組織中層へと注入しています。



使用したフィラーの種類と量

目の下・その周囲の小ジワには真皮・真皮直下の層, tear troughの深いシワには皮下組織中層にも注入しました(点線部)。
使用製剤: ベビーコラーゲン
使用量: 右 0.5 ml, 左 0.4 ml



▶ 動画102 (53秒): 下眼瞼への注入

下眼瞼の細かい小ジワに沿って真皮内へ穿刺し, 小ジワが充填されたことを確認してから針を抜きます。施術直後の凹凸が目立ちやすい部位なので, ガーゼで注入の都度, 圧迫

してなじませることが大事です。



▶ 動画103 (73秒): tear troughへの注入

カニューレを使用して, tear troughへ真皮直下から皮下組織中層をイメージして注入します。逆流を確認した後, linearに引きながら注入していきます。内出血しやすい部位なので要注意です。

●注意点……眼瞼周囲は真皮が薄いため, ベビーコラーゲンやPRPのように凹凸になりにくい治療が適しています。実際, 細かい小ジワに張りが出るので若返りました。tear troughの補正も必要なので, 実験的にベビーコラーゲンを眼窩下縁付近の皮下組織中層に注入し, 補正を行ってみました。3週後にはtear troughの陥凹が一部戻ってしまっています。

本来、コラーゲン製剤は真皮内への注入が基本であり、このように皮下組織に注入を行ってもすぐに吸収されてしまいます³⁾。読者の皆さんには、ベビーコラーゲン単独でのtear trough補正の限界を感じていただけたでしょうか。浅い小ジワにはベビーコラーゲンで十分ですが、ある程度深い陥凹の補正が必要な場合はヒアルロン酸製剤やPRPなどとの併用がベストでしょう。この欠点を補う目的で、ベビーコラーゲンブースターという手法を開発しました。

【症例③】 30代、女性



注入前



注入直後



注入後3カ月

●主訴……前医で二重の全切開術を受けたが、その傷がガタガタで気になる。



使用したフィラーの種類と量

両側上眼瞼の術後瘢痕の直下に注入します(点線部)。注入直後は膨疹のように注入部が膨らみますが、2~3日で軽快します。
使用製剤：ベビーコラーゲン
使用量：右0.05 ml, 左0.05 ml



▶ 動画104 (58秒)：上眼瞼の術後瘢痕への注入

上眼瞼の瘢痕の直下に針を刺入させ、膨疹を作るように注入していく。皮膚組織と瘢痕を剥離するように注入していくとよい。

●アセスメントと治療計画…

前医で行われた手術創はすでに6カ月以上経過しており、切開部の癒着が不均一であるため凹凸を認めます。典型的な陳旧性の術後瘢痕です。

術後瘢痕の下床へ癒着をしている部位にベビーコラーゲンを注入することにしました。症例1, 2と同様に自動注入器(ハイジェット)と35Gのエンジェニードルを使用しています。注入する際は、ベビーコラーゲンで癒着を剥離するようなイメージで行うとよいです。針先を上眼瞼の瘢痕内に進め、そこで膨疹を作ります。

●注意点……注入直後は膨疹ができたように見えますが2~3日で軽快することを事前に説明しておきましょう。また、硬い瘢痕内に注入をするので痛いです。

経験的に瘢痕組織にベビーコラーゲンを注入すると瘢痕が目立ちにくくなることはありますが、具体的な機序や効果の確立はいまだできていません。実験的な手法であり、瘢痕形成術が適さない部位や症例には必ず効果があるとは断言できませんが、行ってみる価値のある手法です。

後述しますが熱傷後瘢痕拘縮などの二次治癒をした瘢痕やケロイドなどには適していません。

ベビーコラーゲン (Humallagen®) とは



図1 ベビーコラーゲン

美容領域で使用されてきたコラーゲン製剤の歴史は古く、ヒアルロン酸製剤が一般的に普及する以前は高頻度に使用されてきました^{1)~3)}。ウシやブタといった異種由来のコラーゲン製剤はアレルギー反応を起こす可能性があり、施術前にアレルギーテストを行わなければなりません。

一方、ヒト由来コラーゲン製剤は以前、Cosmoderm® (Allergan社) が国内で流通していました。同種由来なのでアレルギーテストが不要であり非常に有用でしたが、ヒアルロン酸製剤に比べ採算が合わないため2010年に販売中止となりました³⁾。

2012年より5.0%ヒト胎盤由来コラーゲン製剤であるベビーコラーゲン²⁾ (Humallagen®) が誕生・流通するようになり、新しい注入剤として治療の選択肢が増えました (図1)。この製剤は米国で定期的な安全性試験の実施や、清潔な無菌操作を経て製造されています。また、FDAより治験用に製造する許可や、人道機器の承認および市販前承認を得ています。

これは本剤が高品質かつ安全性の高い医療機器として承認されている証です。2018年の時点では、販売許可を得るための臨床試験の準備がなされている状態です。

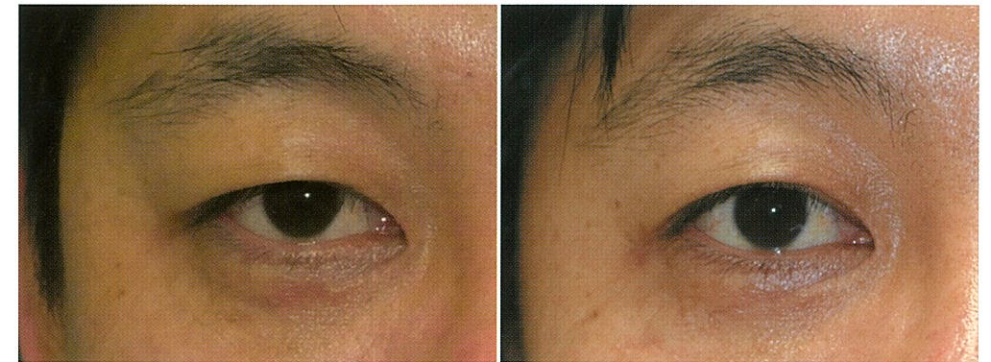
製剤の特徴は以下の通りです。

- ①乳白色の製剤であり、薄い皮膚などの部位に注入してもチンダル現象を引き起こしにくい
 - ②I型コラーゲンとⅢ型コラーゲンを1:1の割合で含んでいる
 - ③周囲組織となじみやすく、凹凸などを作りにくい
 - ④深部に充填して組織を支持する力はないが、細かい小ジワを埋めるのに向いている⁴⁾⁵⁾
 - ⑤持続期間は個人差があり、平均2~6カ月で代謝される (しかし、定期的に注入を行っていくにつれ持続期間が延長していく傾向がある¹⁾)
- 製造者であるDr.Harrellは、ベビーコラーゲンはⅢ型コラーゲンを多く含むため、従来のフィラーでは考えられなかった脂肪細胞や血管の新生、



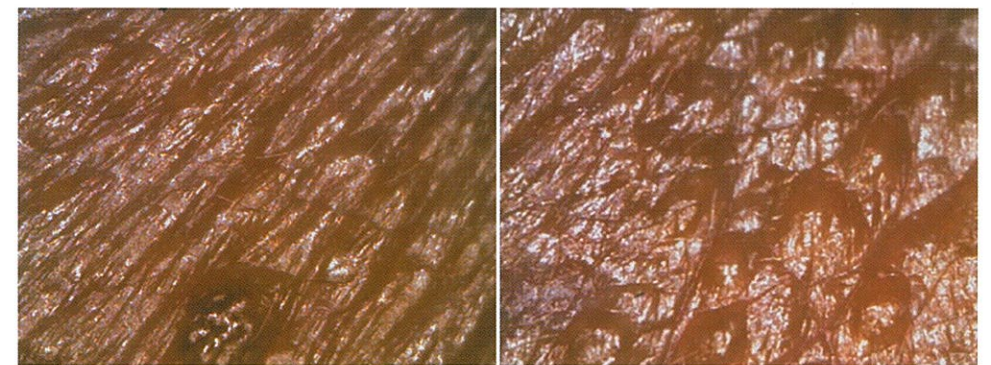
(a) 注入前
右目の下にベビーコラーゲン0.6 ml注入 (点線内)

(b) 注入直後



(c) 初回注入後6カ月 (合計2回注入)

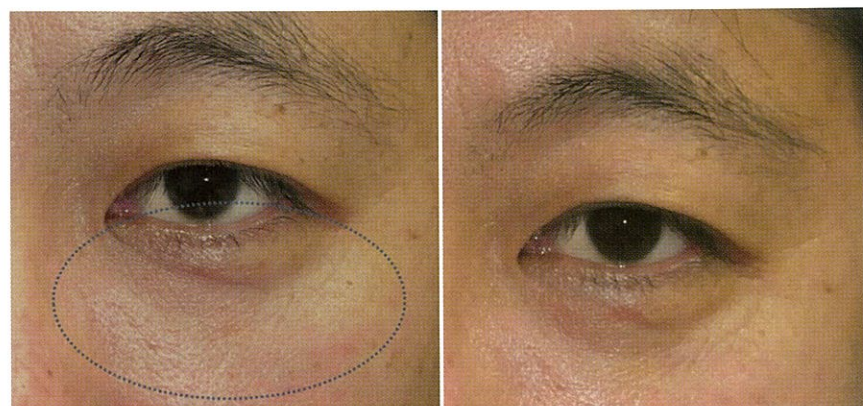
(d) 初回注入後2年 (合計4回注入)



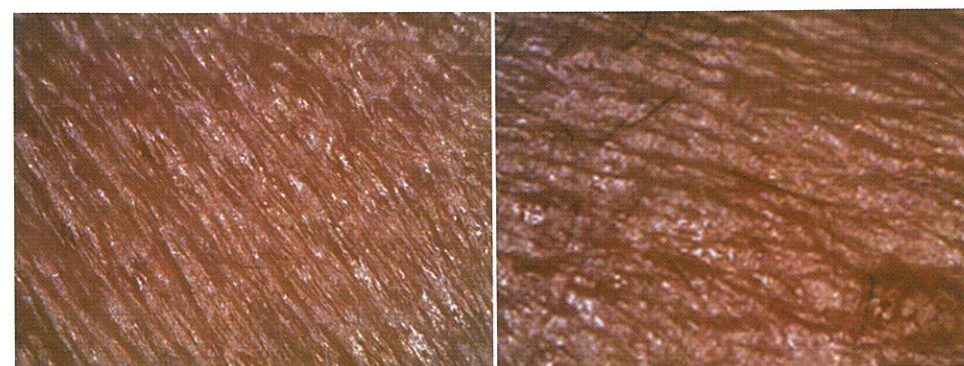
①注入前
②初回注入後6カ月 (合計2回注入)
③初回注入後1年 (合計3回注入)

(e) ベビーコラーゲン注入部皮膚拡大像 (iscope×50)

図2 定期的にベビーコラーゲンを注入された皮膚の状態



(a) 注入前
左下眼瞼のシワや陥凹部にヒアルロン酸製剤 0.2 ml 注入（注入は初回のみ）
(b) 初回注入後 6 カ月
(c) 初回注入後 1 年



① 注入前
② 初回注入後 6 カ月
③ 初回注入後 1 年

(d) ヒアルロン酸注入部皮膚拡大像 (iscope×50)

図3 ヒアルロン酸を注入された皮膚の状態

および創傷治癒促進などの効果⁶⁾⁷⁾が期待でき、組織再生の機能を兼ね備えた新しい世代の注入剤であると提唱しています。はたして本当に次世代のフィラーとして脚光を浴びるようになる製剤なのか、今後も動向が気になります。

ヒアルロン酸製剤との使い分け

ベビーコラーゲンにはヒアルロン酸製剤のような組織充填力はなく、骨膜上に注入することでリフトさせるような効果は期待できません³⁾⁴⁾。しかし、チンダル現象を引き起こしにくいいため、薄い皮膚や真皮内に注入ができるというメリットがあります。肌馴染みが良いので、硬結や過量注入の心配も少なく、欧米人のような真皮の薄い皮膚によく適しています。

また、ベビーコラーゲンを注入している患者さんから「どことなく肌が元気に見えるようになった」「肌が若返ったような気がする」というコメントをいただくことがあります。定期的にベビーコラーゲンを注入されてきた方の皮膚を拡大して観察してみました。注入前にはシワが多かった皮膚でしたが、注入を繰り返していくうちに皮膚紋理がはっきり確認できるようになります。(図2)。これは、一時的に皮内にⅢ型コラーゲン量が増えることが関係しているのではないかと推察しています。

一方、ヒアルロン酸製剤のみを注入しただけでは皮膚の状態に大きな変化はありませんでした(図3)。

ベビーコラーゲンの注入で得られる微細な皮膚の質感の変化が、患者さんの満足度につながっていると思われます。ベビーコラーゲンとヒアルロン酸製剤はその分子量や粘度、質感、および適応となるシワも異なるので、その長所と短所をよく理解し、併用することでより満足度のいく結果になります。

生体内での作用

ベビーコラーゲンを遠心分離してみると、ヒト胎盤由来のプラセンタと同じ分画を示しており、ヒト胎盤由来であることが確認できました(図4)。ヒト由来の製剤なのでアレルギー反応を起こさず、多くの患者さんに安心して使用できます。まれにアレルギー反応を起こすことがありますが、短期間で消失します³⁾。

ところで、注入剤には「これを注入することでコラーゲンが産生されます」と謳っているものが多いですが、本当のところはどうなのでしょう？ 本当にコラーゲンが増生するのでしょうか？ 以前より素朴な疑問を抱いていました。そこで、実際に健常な成人男性にベビーコラーゲンを注入し、その組織を摘出してきて、それぞれⅠ型コラーゲンとⅢ型コラーゲンの免

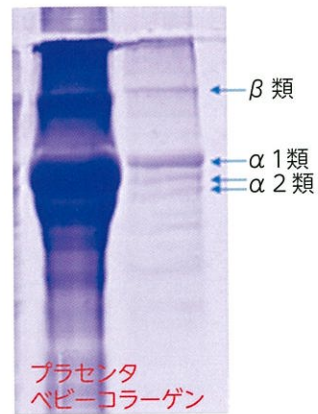
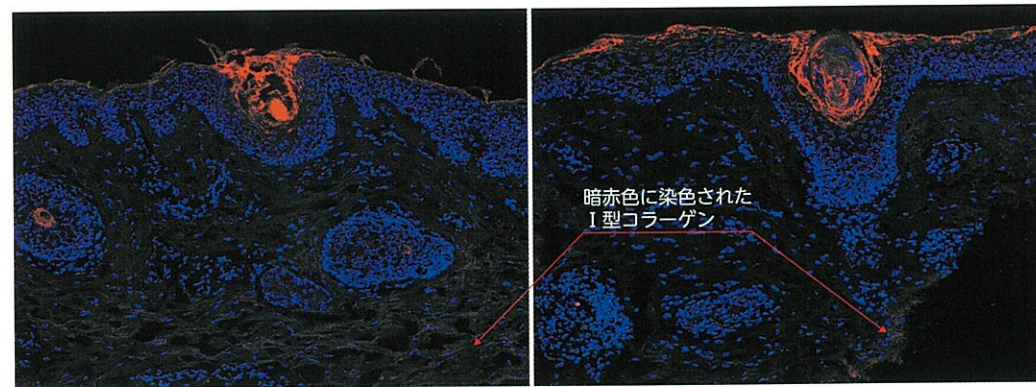
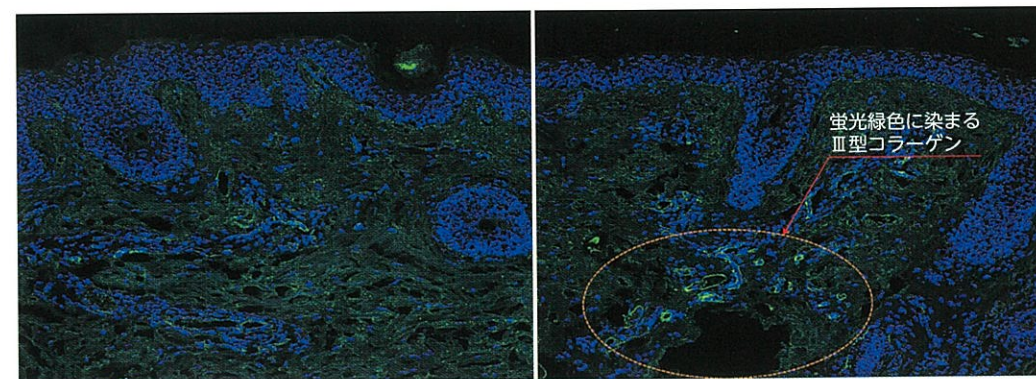


図4 プラセンタとベビーコラーゲンの電気泳動結果



(a) 正常皮膚 (コントロール) 組織 (b) ベビーコラーゲン注入皮膚組織

図5 I型コラーゲン免疫染色結果



(a) 正常皮膚 (コントロール) 組織 (b) ベビーコラーゲン注入皮膚組織

図6 III型コラーゲン免疫染色結果

疫染色を行ってみました (図5, 6)。

I型コラーゲン染色はコントロールと比較して変化を認めませんでした
が、III型コラーゲン染色ではベビーコラーゲン注入側の組織の真皮内に蛍
光緑色の沈着を認めました。これは、注入したベビーコラーゲン内のIII型

コラーゲンが染色されていると思われます。

コラーゲン製剤である本製剤を組織内に注入するので、組織内のIII型コ
ラーゲン量は注入直後から一過性が増えます。一時的ですが胎児期の真皮
に近い状況を作るのではないのでしょうか？

では、一方のI型コラーゲン量はどうかというと…繰り返しベビーコ
ラーゲンの注入を行われていた症例でしたが、I型コラーゲンの変化はコ
ントロール側組織と比べて大差はありませんでした。

ヒアルロン酸による注入では、物理的な線維芽細胞の伸展刺激によって
コラーゲン産生が促進されることが証明されています⁴⁾。ベビーコラーゲ
ンでも同様の機序が起こることは推測されますが、必ずしもI型コラーゲ
ンの増生につながるわけではないようです。

今後も症例数を増やして調査・研究を行っていくと、Dr.Harrellが提唱
するように従来のフィラーでは考えられなかった効果^{6) 7)}が確認されるか
もしれません。

ベビーコラーゲンのメリットとデメリット

●メリット…

- ①皮膚に多く存在するコラーゲンと同質の材料なので、施術後の自然さや
肌馴染みの良さ、チンダル現象を引き起こしにくいなどの特徴があり、
薄い皮膚や真皮内への注入において優れた結果を得られる
- ②硬結や過量注入の心配が少ない
- ③ヒアルロン酸アレルギーの患者さんにも使用できる
- ④従来のコラーゲン製剤とは異なり、皮内テストの必要がない

●デメリット…

- ①代謝が早く、平均2～6カ月で代謝される。ただし、注入を繰り返す
ほど持続期間が延長する傾向がある
- ②針の刺入を複数回行うので内出血の可能性が増える
- ③細菌で合成されるヒアルロン酸製剤よりも製造コストがかかるため高価
- ④コラーゲンアレルギーの患者さんには使用できない
- ⑤組織充填力は弱いので、深いシワには適さない

最新の知見では、ベビーコラーゲンとPCL製剤やPRPを混合して注入
する手法 (ベビーコラーゲンブースター) も開発されてきており、より長
く持続し、深いシワへも効果を発揮する日も近いかもしれません。

カウンセリングのポイント

施術前に前述の特徴を十分説明しないとクレームにつながる場合があるため注意が必要です。ベビーコラーゲンを導入したものの、「すぐ戻ってしまった」「変化がわからない」と訴える患者さんが多いので、すっかり辟易してしまった経験をおもちの先生方もいらっしゃるのではないのでしょうか？

われわれは、このベビーコラーゲンで満足度を得られる患者層はかなり限られていると考えています。どの年齢層にもまんべんなく受け入れられる注入剤ではないのです。

カウンセリングの際に、患者さんへ以下のような説明をしてみて、ベビーコラーゲンが適しているかの基準にしてみるとよいでしょう。

「ベビーコラーゲンの最も良い適応の患者さんとは女優（もしくは俳優）でしょう。ハイビジョンの映像で微細な肌の質感まで拡大され周知されるため、限りなく自然な仕上がりを求めています。それに、頻回の注入が必要となり、コストがかかるのですが、そのことを気にしない方、ボトックスのような筋肉の動きに作用する製剤は演技の際の表情に影響するので避けたいという方にとっても喜ばれます。どうでしょう、ベビーコラーゲンはまさに女優さんが求めている注入剤だと思いませんか？」

この説明を聞き、メリットであると感じる方、女優とはまさに自分のような人間のことでないか！！と賛同するような方はクレームになりにくいので積極的な適応としています。

一方、特に注意して施術しなければならない患者さんは高齢者です。細かい小ジワから深いシワ、たるみ、顔面骨の萎縮などなど、ありとあらゆる加齢性変形のデパートのようになっていますね！ 一見すると治療しやすいのある良い適応のように感じるのですが、概して高齢者は細かい小ジワに関しては気にしていないことが多いのです（老眼で細かい部分は見えていないことが多いようです）。もしくは、それ以上に鼻唇溝やマリオネットラインおよびゴルゴラインなどの深いシワに注意が注がれているケースが多いです。

このような患者さんに繊細な仕上がりのベビーコラーゲンだけで施術を行っても「まったく変化がない！」と言われてしまうだけなので、事前に十分な説明を行って納得して施術を受けていただくようにしましょう。

また、どの分野でも共通ですが、金銭的に余裕がない患者さん、無理難題を訴えてくる患者さん、医療者との意思疎通が困難な患者さんは避けておくか、代替となる治療を提案してみましよう。

今後の展望

胎児期と成人では創傷治癒の結果がまったく異なるのは、Ⅲ型コラーゲンの比率の差によるものだろうといわれています⁸⁾⁹⁾（胎児の真皮はⅢ型コラーゲンを多く含み、全体の30～50%を占めるといわれていますが、成長とともにその比率は減少し、成人の真皮においては5%以下です）。

では、新鮮創にベビーコラーゲンを注入してみたらどうなるのでしょうか



(a) 健康な成人男性の耳介後面の皮膚を全層で切開して創傷モデルを作成しました。

(b) 左耳介：ベビーコラーゲン0.6 mlを創縁より真皮・皮下に注入しています。



(c) 右耳介：コントロールとして、注入は行わず単純縫合のみ行いました。

図7 40歳代、男性

20～30歳代の
アセシメントと治療法例
I

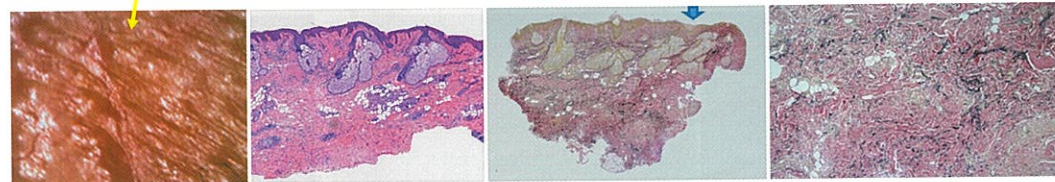
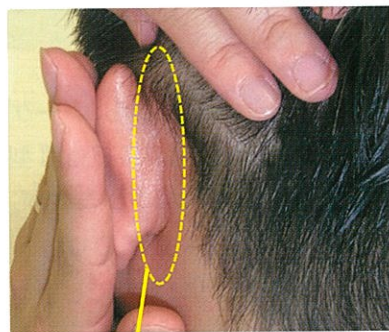
40～50歳代の
アセシメントと治療法例
II

60歳代の
アセシメントと治療法例
III

ファイバー注入と各種治療の併用
IV

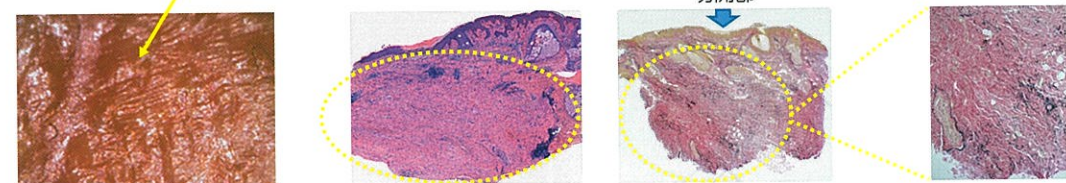
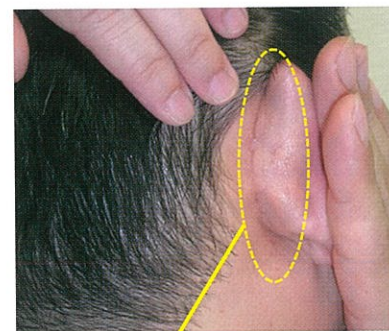
ファイバーによる鼻の形成術
V

近年のトレンド注入法
VI



Iscope (x50) HE (x20) Elastica van Gieson (x4) Elastica van Gieson (x20)
 瘢痕は細く目立ちにくい 真皮層の間隙が多く 黒紫色：弾性線維 赤色：膠原線維
 著明な線維化はない

(a) ベビーコラーゲン注入側



Iscope (x50) HE (x20) Elastica van Gieson (x4) Elastica van Gieson (x20)
 瘢痕の幅は太い 真皮から皮下組織に一塊 黒紫色：弾性線維 赤色：膠原線維
 周囲は拘縮により硬い なった線維組織を認める

(b) コントロール側

図8 切開・縫合後6カ月

か？ もしくは陳旧性の瘢痕に注入した場合は？ 二次治癒の瘢痕組織では？

大なり小なり皮膚の瘢痕組織形成との付き合いを余儀なくされている形成外科医であれば、瘢痕拘縮を少なく治癒することは永遠の命題だと思います。

われわれは、健常な40歳代男性の耳介後部を使って創傷治癒モデルを作成しました(中縫いは行っていません:図7)。片方には縫合の際にベビーコラーゲンを注入しています。術後6カ月に皮膚拡大画像で縫合創を比べてみると、ベビーコラーゲン側は瘢痕の幅は狭小で浅く、目立ちにくいです。また、それぞれの組織検体を採取して比較したところ、コントロール側は正常な創傷治癒過程を示し、真皮から皮下組織に密集した一塊となる瘢痕組織を認めていました。

一方、ベビーコラーゲン注入側は顕著な線維化を認めず、配列の整った膠原線維を認め、正常皮膚と類似する所見でした(図8)。

一次治癒した創傷の場合、創内のⅢ型コラーゲン濃度がある一定以上であると、線維芽細胞や膠原線維の集積が無秩序に、過剰に起こらないのではないかと推測しています。つまり、縫合部にベビーコラーゲンを注入しておく、より目立たない瘢痕に成熟させられるかもしれない、と考えています。

一方、二次治癒した病変の瘢痕内(熱傷後瘢痕拘縮など)にベビーコラーゲンを注入する、という試みも行ってみました。数例行いましたが、施術前後に変化を認めませんでした。このことから、二次治癒した病変を再生させるほどの細胞誘導作用はベビーコラーゲンにはないと考えられます。

これまでわれわれが行った検証では、Dr. Harrellが指摘したような新規のコラーゲン増生、脂肪細胞の増加、血管新生などは認められませんでした。今後とも症例数を増やして調査していくことで、ベビーコラーゲンの新しい可能性が発見されるかもしれません。

FOCUS —私の手技・主義

今回はベビーコラーゲンを主体に述べましたが、当院の日常診療では保険診療の患者さんから手術適応の患者さん、その他各種フィラーの患者さんまで幅広く対応しています。

ベビーコラーゲン単体の注入法に関してはご覧のとおり、あまり難しい方法ではないと思います。今後は水光注射として注入してみるか、ベビーコラーゲンブースターとして他製剤との併用で効果を出していくかといったことに焦点が当てられていくのでは？ と思っています。むしろ、ベビーコラーゲンは患者さんの適応を判断することが成功の秘訣だと常々思います。

美容医療分野の患者さんには、醜状恐怖症や強迫性障害および統合失調症などの病状の一部なのではないか？ と疑わしい方や偏った嗜好の方もいらっしゃいます。多数の患者さんを限られた診療時間内で診察しながら各

キャラクターを判断し、適切な対応をしていかねばならない時、最後の最後は自分の直感・感性を信じるようにしています。

「理屈ではないけれども自分の感性がなんだか変だぞ??」と訴えている時は素直に耳を傾けるようにしています。

∞ 文献 ∞

- 1) 征矢野進一：美容医療用生体材料（異物）の安全性吸収性材料と注意点. 日美外会報 28 : 167-173, 2006
- 2) 征矢野進一：コラーゲン. PEPARS 81 : 6-12, 2013
- 3) 征矢野進一：治療の考え方・コツ. 美容外科注入治療（改訂第2版）, pp52-54, 全日本病院出版会, 東京, 2018
- 4) Bingci Liu, Zenglu Xu, Ruirao Yu, et al: The use of Type I and Type III injectable human collagen for dermal filler: 10years of clinical experience in China. Seminars in Plastic Surgery 19: 241-250, 2005
- 5) 岩城佳津美：下眼瞼（tear trough）への注入. フェイシャル・フィラー；注入の極意と部位別テクニック, pp99-105, 克誠堂, 東京, 2017
- 6) Cheng W, Yanhua R, Fang-gang N, et al: The content and ratio of type I and III collagen in skin differ with age and injury. African J Biotech 10: 2524-2529, 2011
- 7) Susan W, Yanjian W, Elizabeth A: Diminished type III collagen promotes Myofibroblast differentiation and Increases scar deposition in cutaneous wound healing. Cells Tissues Organs 194: 25-37, 2011
- 8) 落合博子, 貴志和生, 久保田義顕：間葉系幹細胞移植がブタ皮膚急性創傷治癒へ与える影響. 形成外科 60 : 1232-1239, 2017
- 9) 木下真由美, 星智昭, 新井智美: ラット皮膚創傷部における細網線維, III型コラーゲンの検討. 帝京医誌 30 : 305-311, 2007



エディタース
コメント

私のポイント22：ベビーコラーゲン（Humallagen®）療法

ベビーコラーゲンは、私にとっては料理でいうところの塩・コショウ的存在であり、ちょっとした細かい仕上げになくてはならない製剤です。特に、ヒアルロン酸ではどの製剤を使用しても後々チンダル現象や浮腫が生じてしまう tear trough 浅層への注入には、ベビーコラーゲンが欠かせません。欠点は、本項にも述べられているように吸収がやや早い点ですが、溶解剤のないコラーゲン製剤にとっては、安全性の面では長所ともいえるのではないのでしょうか。

患者さんが不具合を訴えてきた場合、1～2カ月待つただけで解決します。また、繰り返しの注入により徐々に効果が定着してくることは経験上実感していますので、コラーゲンブースターとしての働きを有している

ことは間違いないと思います。

※現在、アガロース製剤（Algeness®）がベビーコラーゲン同様に tear trough 浅層に使用できるか検討中です（次頁コラム「新しいトレンドとなるか?；100%天然素材の注入剤を使用したボタニカルフィラー™治療」参照）。【岩城佳津美】



COLUMN

私が経験した貴重な症例

出張先の一般病院で勤務していたころ、壮年の男性が繰り返す陰茎の潰瘍を訴え来院してきました。診察してみると、俗に「真珠」と呼ばれる異物がいくつか挿入されており、その1カ所が刺激で浅い潰瘍を繰り返しているようでした。

「30年くらい前に入れたんですわ～。もう、若気のいたりでねえ～。これ象牙でできた真珠なんよ～。エライ高かったんよ～」と過去の武勇伝を語りながら教えてくれました。結局、この慢性的に潰瘍を作ってしまう部位だけ異物除去を行うことになりました。

実際、周囲瘢痕組織とともに薄黄色の異物を除去しました。「ついでに病理検査に出してみますね～」と軽い気持ちで提出した病理検査では、なんと「陰茎異物。プラスチックと思われる合成樹脂」との結果が!

私は当時、非常に鮮烈な衝撃を覚えたものでした。病理検査って…こんな謎の異物まで検査してくれて丁寧の結果まで出してくれるなんて!!!

そうして、この男性ですが、この病理検査を聞いて言葉を失い呆然として帰っていかれました。その背中が初診時よりも小さく見えました。医師としては、病理検査の結果を寸分違わず説明する義務をまっとうしましたが、嘘であっても「象牙でした」と伝えてあげた方が人としての優しさだったかもしれません。あれから10年近く経ちましたが、患者さんの病理検査結果を開封する度に思い出ず経験です。【入谷英里】



新しいトレンドとなるか?

—100%天然素材の注入剤を使用したポタニカルフィラー™治療—

現状において、フィラー注入には世界的にヒアルロン酸製剤が圧倒的に汎用されています。体内に存在するヒアルロン酸と同じ物質を注入するという概念のもとに普及し、今や約30年の歴史があります。しかし、有効性のみならず有害事象についての報告も多数なされており、血管塞栓など主に施術手技に依存する合併症のほかに、海外ではヒアルロン酸製剤に含有される化学物質（架橋剤：BDDEなどの接着剤原料）による遅発性の合併症について、議論が続いています。

各ヒアルロン酸製造企業は、技術開発によってBDDEなどの化学物質の含有量を低減させてきたため、私は治療経験上、BDDEなどが原因と考えられる合併症を経験したケースはありません。しかし、マウスでの発癌性¹⁾、ショウジョウバエでの変異原性²⁾、遅発性の炎症反応、皮膚の硬化、浮腫、圧痛、小結節などの発生が報告されている³⁾⁴⁾こと、頻回の施術による架橋剤蓄積の閾値と遅発性合併症の頻度が臨床的に不明であることも事実です。また、遅発性合併症は主として製剤に起因するものであるが故に、術者の技術に依存せず発症するため、事前にリスクを低減することは難しいと考えます。

そのため、含有量の多少を問わず、「BDDEなどの化学物質を一切含まないフィラー製剤が望ましいのではないか」という意見があり、現在ヒアルロン酸製剤と比して注入効果に遜色がないかどうかを検討しているのが、化学物質フリーのアガロース製剤 Algeness® (Advanced Aesthetic Technologies 社) です (図1)。

日本では、Algeness®製剤を使用した注入療法をポタニカルフィラー™治療と呼びます。Algeness®は、2019年3月の時点でまだFDA未承認ですが、すでに欧州・中東・アジアを中心に世界約60カ国で供給されています。この製剤は、天然の紅藻より作られたagar-agar (寒天) から、硫酸エステルを含みゲル化能が低いため不要とされるアガロペクチンを除去し、さらに主成分となるアガロースの純化を行い、加熱および冷

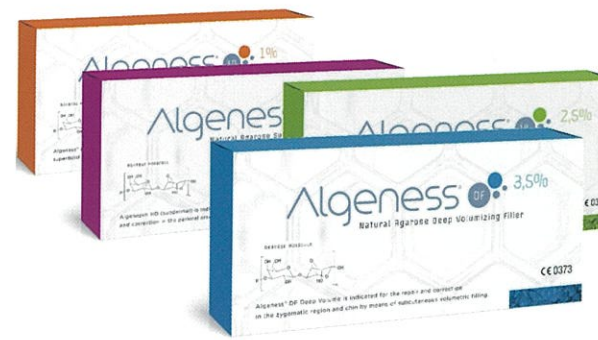


図1 製剤写真

それぞれ1シリンジあたり1.4ml入り。注入層は皮下から骨膜上となっている。

却の工程によりゲル化したフィラー製剤です。含有アガロースの濃度によって4種類の製剤があり(1%, 1.5%, 2.5%, 3.5%で、基材は滅菌水。ただし、2.5%および3.5%製剤は注入時の潤滑剤として非架橋ヒアルロン酸を0.4~0.5%含む)、メーカーが提唱する臨床的な持続期間は、1%製剤が3~4カ月、3.5%製剤では10~15カ月とアガロースの濃度に依存的となっています。

当製剤がヒアルロン酸製剤と比して有利であると考えられる点は、化学物質を一切含まないということに加え、注入後に多少の腫れは見られることがあるものの、本剤はハイドロコロイド (Hydrocolloid: 親水コロイド) であるため、注入後に水分を引かず、術直後の結果がそのまま注入の効果であるということ、また望まない仕上がりとなった場合や、血流障害などのトラブル発生時には、ビタミンC注射溶液を施術部位に局注することによってゲル構造を解き、トラブル回避が図れるということが挙げられます。また、アガロースはヒアルロン酸と同じポリサッカライドなので、ヒアルロニダーゼで溶かすことも可能です。

Algeness®の主成分であるアガロースが著名なPlastic and Reconstructive Surgery (PRS) 誌に登場したのは2007年です⁵⁾。本研究では、生体適合性評価の目的でラット(n=96)を使って、アガロース製剤群、コラーゲン製剤群、プラセボ製剤群、コントロール群の4群に分け



て注入し、病理組織学および組織形態学的な検討を最大8カ月まで行っています。その結果、コラーゲン製剤群は低い細胞浸潤と製剤の大幅な低下を示したのに対し、アガロース製剤群は高い生物活性と生分解能を示すとともに、肉芽腫の発症もなく組織内によく取り込まれ、本剤の中にコラーゲンが観察されていたと述べられています。また、現在論文投稿準備中とのことですが、ある大学が行った昨年の研究発表によれば、1.5%のアガロース製剤をヒト12人の臀部へ注入したうえで、0・1・3・6・12カ月後の5回にわたりバイオプシーを行った結果、1・3・6カ月後においてアガロースゲルはヒト組織内によく取り込まれ、生理学的な炎症反応および線維成分とコラーゲン形成がある一方で、肉芽腫様の活動や線維性のカプセル化は見られず、12カ月後においてはマクロファージの貪食により本剤は消失していたと述べられています⁶⁾。

科学的なものではありませんが、「ビタミンC溶液でアガロース製剤のゲル構造が解消されるのであれば、血液でも同様の結果が得られるのでは？」という仮説のもとに、当院でアガロース製剤とヒアルロン酸製剤の簡単な比較実験を行ってみました。具体的には、アガロース2.5%製剤、ヒアルロン酸製剤それぞれ約0.4mlの上から採取したばかりの静脈血を滴下し、

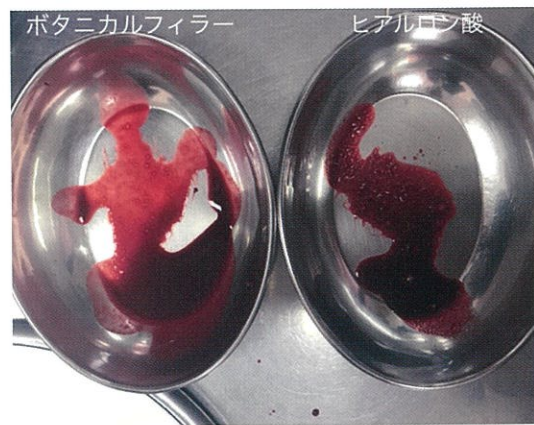
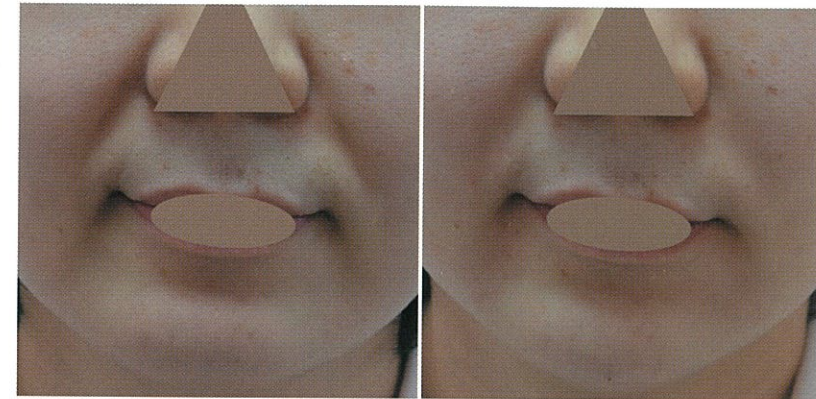


図2 新鮮血液とフィラー（アガロース製剤およびヒアルロン酸製剤）の混合実験



注入前 注入後

ポタニカルフィラー™治療例①：40歳代、女性

注入部位は、3.5% Algeness®をほうれい線基部骨膜上に0.6ml（左右0.3mlずつ）、顎に0.4ml、1.5% Algeness®をほうれい線浅層に0.6ml（左右0.3mlずつ）、マリオネットライン浅層に0.6ml（左右0.3mlずつ）。直後の仕上がり感にはヒアルロン酸と遜色はない。



注入前 注入後1カ月 注入後3カ月

ポタニカルフィラー™治療例②：40歳代、男性

tear troughの皮下浅層に1.5% Algeness®を注入した。注入から3カ月が経過しているが、ヒアルロン酸製剤で生じやすいチンダル現象や浮腫もなく、効果もほぼ維持できている。左側は1.5%製剤1.4mlをキシロカイン0.2mlで希釈したもので、右は1.5%製剤を希釈なしで、左右とも0.2mlずつ注入した。

ニードルの先端を使って約30秒にわたり混合してみました。その結果、ヒアルロン酸製剤ではゲル状の粒子をはっきりと確認できるのに対し、アガロース製剤ではほぼ粒子が見えなくなるまで液状化しました（図2）。血液に接触することでゲル状の粒子が液状化すれば、万が一血管内に誤注入を行っても、失明や皮膚壊死など重篤な結果に至りにくい可能性があります。