

### 3 サイトカインを利用した治療法 —脂肪由来幹細胞分泌蛋白を用いて—

福岡大太郎, 菅 浩隆

The Japanese Journal of Plastic  
Surgery, Vol. 56, 増刊号, 2013  
形 成 外 科  
第 56 卷 増 刊 号 別 刷  
克 誠 堂 出 版 株 式 会 社

### 3 サイトカインを利用した治療法 —脂肪由来幹細胞分泌蛋白を用いて—

桜花クリニック ■ 福岡大太郎  
杏林大学医学部形成外科 ■ 菅 浩隆

#### はじめに

生体内の各種サイトカインには細胞の増殖や蛋白産生を促進する作用があり、これを皮膚美容医療に利用する試みは以前から行われてきた。代表的なものは、platelet-derived growth factor (PDGF)をはじめとする多くのサイトカインを含む多血小板血漿(platelet-rich plasma: PRP)の使用である<sup>1)</sup>。また、わが国で臨床使用が可能な単体のサイトカインとしてはbasic fibroblast growth factor (bFGF)があり、主に熱傷や皮膚潰瘍の治療に使用されているが、これを皮膚の若返り目的で使用する方法もすでに報告されている<sup>2)</sup>。われわれはサイトカインの分泌源として脂肪由来幹細胞に注目し、その分泌蛋白を皮膚美容医療に応用してきた<sup>3)~5)</sup>。今回、その使用方法や治療を進めるにあたってのコツについて概説する。

#### I 特徴

脂肪由来幹細胞は多能性をもつ組織幹細胞として再生医療への応用が期待されているが、vascular endothelial growth factor (VEGF)やhepatocyte growth factor (HGF)などのさまざまなサイトカインを分泌することも知られている<sup>6)~8)</sup>。これらの分泌蛋白を精製した製剤(advanced adipose-derived stem cell protein extract: AAPE<sup>®</sup>, Prostemics社製、韓国)が商品化されており、われわれ

はこれを皮膚の若返りや毛髪再生の治療に用いてきた。

AAPE<sup>®</sup>は健康な成人女性から採取、分離した脂肪由来幹細胞を培養し、その分泌蛋白を精製した製品である<sup>3)~5)9)</sup>。作製の過程で、サイトカインの分泌を促進するよう、細胞を一定期間低酸素下におく工夫がなされている。本製品には、VEGF、HGF、PDGF、bFGFなど多くのサイトカインが豊富に含まれている(表)。多くのサイトカインが相乗的に作用することにより、各サイトカイン単独の作用を超える効果が期待できる。

#### II 適応と禁忌

##### 1 ▶ 適 応

われわれは、AAPE<sup>®</sup>を皮膚の若返り治療と毛髪再生治療に用いている。皮膚の若返り治療においては、主に顔面の小じわが治療対象となる。深いしわはAAPE<sup>®</sup>単独では治療

表 AAPE<sup>®</sup>の1 mlあたりの成長因子の量

蛋白	濃度
PDGF	3.88 pg/ml
bFGF	1.38 pg/ml
KGF	14.82 pg/ml
TGFbeta-1	173.49 pg/ml
HGF	32.71 pg/ml
VEGF	77.66 pg/ml
Type 1 collagen	1837.68 ng/ml
Fibronectin	195.32 ng/ml

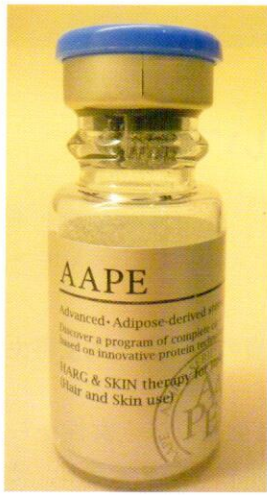


図1 バイアル瓶

が難しいため、手術やフィラーとの組み合わせが必要となる。毛髪再生治療においては、男女を問わず、薄毛、禿髪、脱毛症が治療対象となる。

## 2 ▶ 禁忌

AAPE<sup>®</sup>に含まれる各種サイトカインが腫瘍細胞の増殖を促進する可能性があるため、悪性腫瘍およびその既往のある患者ではAAPE<sup>®</sup>を使用しないことにしている。

## Ⅲ 手技の実際

### 1 ▶ 準備, 麻酔

製品は粉末状であり、これを使用直前に1バイアルあたり5mlの生理食塩水で溶解して使用する(図1)。治療にあたっては適宜リドカインによる表面麻酔を用いる。毛髪再生治療においてはブロック麻酔(眼窩上神経、大後頭神経)を併用することもある。

### 2 ▶ 皮膚の若返り治療

主に顔面の小じわが治療対象となる。顔全体を治療する場合は、AAPE<sup>®</sup> 2mlを針によ

るナパージュ法(注射針の穴を下方に向け、出血しない程度に皮膚を軽くたたき)で投与する。患者の要望でダーマローラーやフラクショナルレーザーを用いて皮膚に浸透させる場合もある。首のたるみや目尻を主とした特定の小領域のみを治療する場合は、パピュール法(ツベルクリン反応と同様の方法で皮内注射する)で少量(約0.5~1ml)を投与することもある。治療にあたっては適宜リドカインによる表面麻酔を用いることもあるが、ナパージュ法の場合、無麻酔でも疼痛はほとんどない。単回の治療でも効果は得られるが、月に1回のペースで3~5回治療を繰り返した方がより良い結果が得られる。維持の局面では2カ月ごとに行っても十分効果的である。

### 3 ▶ 毛髪再生治療

男女を問わず、薄毛、禿髪、脱毛症が対象となる。AAPE<sup>®</sup> 3~4mlをパピュール法で投与する。1cm間隔で頭皮全体に注射を行う。月に1回のペースで6~8回治療を繰り返す。治療にあたっては、適宜リドカインによる表面麻酔やブロック麻酔を併用する。また、毎日のケアとして、頭皮のマッサージを積極的に行ってもらおう。著者らは、量販店にて1万円前後で販売されているマッサージ機器を購入してもらっている。男性の場合は、治療中の併用療法として、もしくは治療終了後の維持療法としてフィナステリドの内服をしてもらうこともある。

## Ⅳ 合併症回避のコツ

アレルギー反応や感染といった重篤な合併症はこれまで経験していないが、瘻瘡などの炎症部位がある場合は炎症が落ち着くまでは治療を行わないようにしている。

薬剤を投与するのはあくまで真皮内である。特にパピュール法の場合、針が深く入って皮下の層に注入されてしまうと薬剤が早期

に拡散、吸収されて印象がある。われわれは31G針の注入量は皮膚、概ね0.02ml程度で

サイトカインは打ると考えられるが、白質の合成を促進し形で見られるのは髪再生治療の場合、髪は早期より認められるようになるには治療する。また、全頭の脱毛症例など、毛包の萎縮は治療期間が長くなることが多い。患者に説明しておく必要

治療効果を評価する治療中、治療後の写真の若返り治療の場合アップを撮影する。定にするため、顔にVectra (Canfield社)を使用している。毛髪再生治療などを使用し、それぞれ角度を変え

針の穴を下方に向け、  
を軽くたたく)で投与  
マローラーやフラク  
て皮膚に浸透させる  
や目尻を主とした特  
る場合は、パピュー  
と同様の方法で皮内  
~1 ml)を投与するこ  
っては適宜リドカイン  
ることもあるが、ナ  
酔でも疼痛はほとん  
も効果は得られるが、  
5回治療を繰り返した  
られる。維持の局面で  
十分効果的である。

禿髪、脱毛症が対象  
mlをパピュール法で  
頭皮全体に注射を行  
6~8回治療を繰り返  
適宜リドカインによ  
酔を併用する。また、  
このマッサージを積極  
者らは、量販店にて1  
のマッサージ機器を  
男性の場合は、治療  
しくは治療終了後の  
ステロイドの内服をして

## 避のコツ

といった重篤な合併  
ないが、瘡瘍などの  
症が落ち着くまでは  
している。  
あくまで真皮内であ  
の場合、針が深く入っ  
てしまうと薬剤が早期

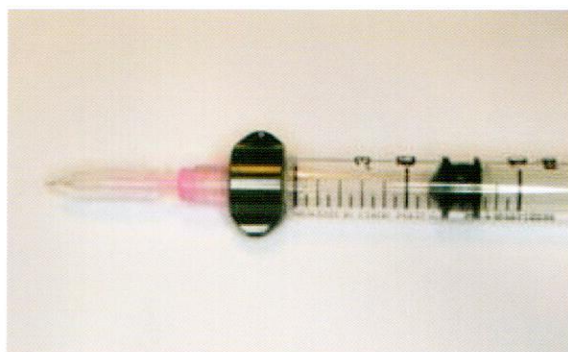


図2 特殊な31G針とアダプター

シリンジの先にロックが可能なアダプター（黒色、Medi-kan社製、韓国、国内代理店：メトラス社）と、針の長さが調整可能な31G針（FeelTech社製、韓国、国内代理店：カキヌマメディカル）。

に拡散、吸収されてしまい、効果が半減する印象がある。われわれは刺入の深さを調整できる特殊な31G針を用いている(図2)。1カ所の注入量は皮膚が白くなるのを目安とし、概ね0.02 ml程度である。

サイトカインは投与直後より細胞に作用すると考えられるが、細胞が反応して増殖や蛋白質の合成を促進し、その効果が目に見える形で現れるのには数週間を要する。特に毛髪再生治療の場合、炎症や硬さなど頭皮の改善は早期より認められるが、増毛を実感できるようになるには治療開始より数カ月を要する。また、全頭の脱毛症や禿髪の経過が長い症例など、毛包の萎縮や瘢痕化がある場合には治療期間が長くなり、効果も限定的であることが多い。患者には以上のことをあらかじめ説明しておく必要がある。

治療効果を評価するためにも、治療前、治療中、治療後の写真撮影は重要である。皮膚の若返り治療の場合、全体像と局所のしわのアップを撮影する。著者らは撮影の条件を一定にするため、顔面の写真撮影装置であるVectra (Canfield社製、米国)を用いて評価している。毛髪再生治療の場合は、適宜ヘアピンなどを使用し、生え際、頭頂部、後頭部を、それぞれ角度を変えて数枚ずつ撮影する。よ

り正確な比較ができるよう、撮影時の条件(ライティング、シャッタースピード、絞りなど)を統一しておくといよい。治療効果がないと不満を訴える患者でも、実際に写真を撮って比較してみると効果を確認でき、納得してもらえることは多い。

## V 代表症例

### 症例1 64歳、女性、皮膚の若返り治療

老けが気になり、疲れて見える、仕事にも活力がなく、若々しく生活をしていきたいと来院した。治療後は顔全体が若々しく見えるようになった。しわの改善も認められる(図3)。

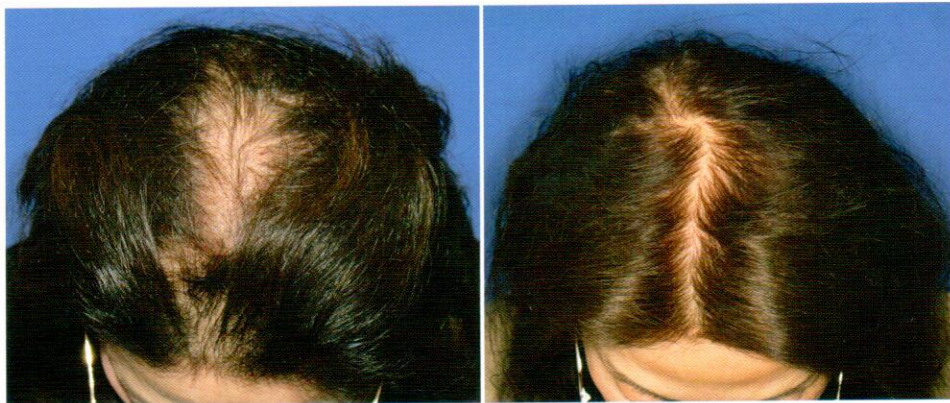
### 症例2 65歳、女性、毛髪再生治療

頭頂部の鬘(ウィッグ)を使用しているが、温泉の折に外せないかと来院した。治療終了後、頭頂部にも十分な発毛が認められるようになり、鬘を使用する必要がなくなった(図4)。



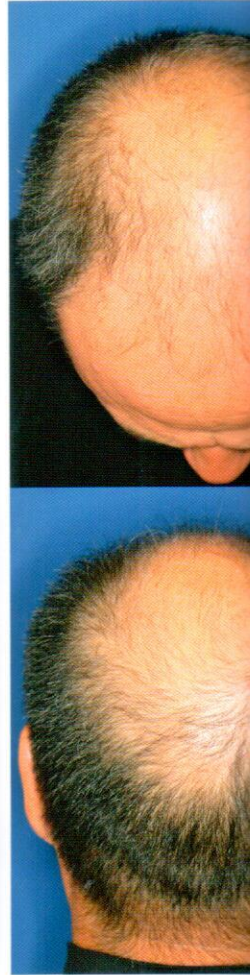
(a) 治療前	(b) 初回治療から6カ月(7回治療後1カ月)
(c) 治療前	(d) 初回治療から3カ月(2回治療後3週)

図3 症例1: 64歳, 女性, 目尻, 頬の変化



(a) 治療前 (b) 初回治療後1年6カ月(8回治療後9カ月)

図4 症例2: 65歳, 女性, プロペシア服用なし



(a) 治療前

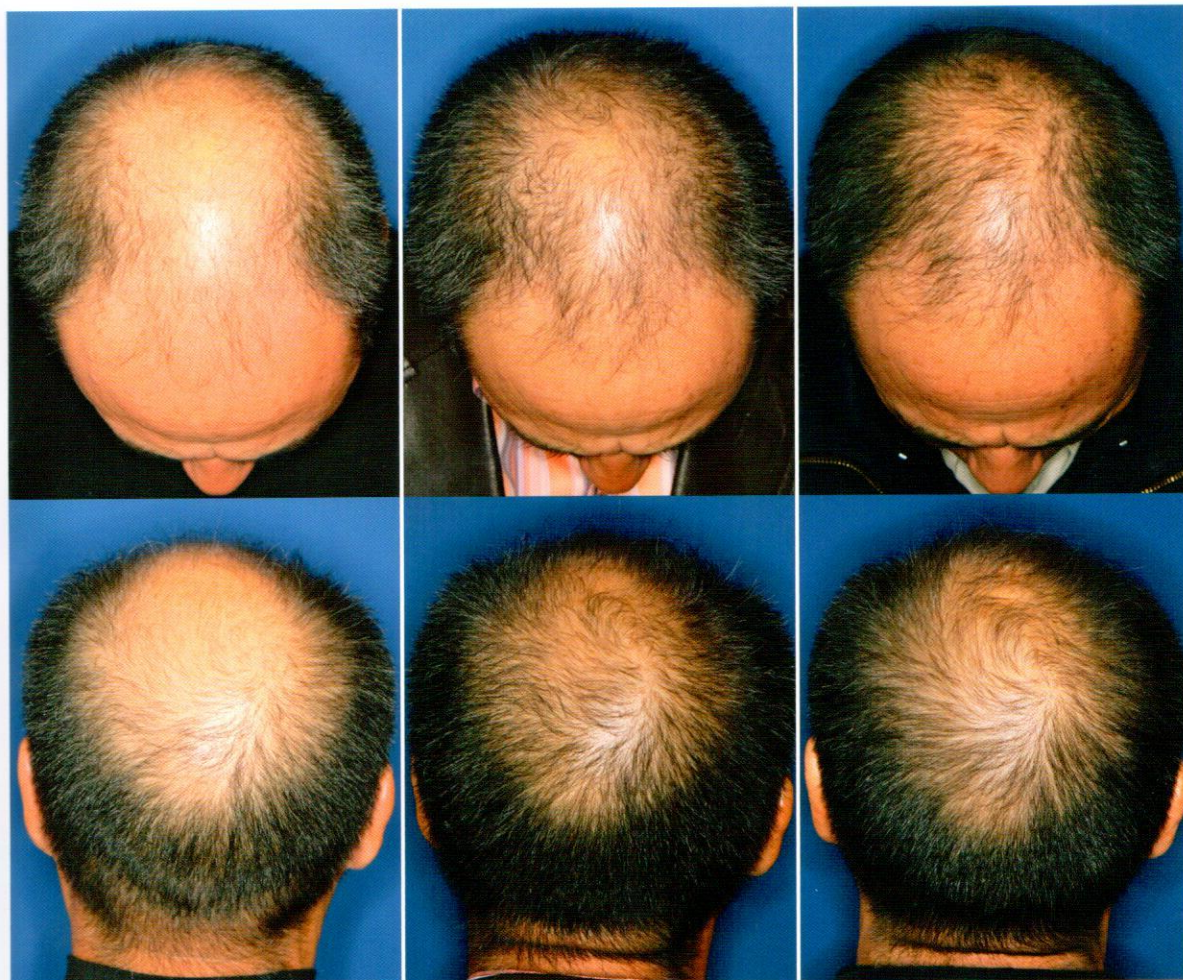
図5

症例3 59歳, 男

70歳まで営業  
若く見せたいと  
た。治療後4カ  
識できるように  
部が広がってき

1) Shin MK, Lee J  
rich plasma co

形成外科 | 2013年



(a) 治療前 (b) 初回治療後1年1カ月(10回治療後3カ月) (c) 初回治療後1年4カ月(10回治療後6カ月)

図5 症例3：59歳，男性，プロペシア（1mg）治療開始と同時に服用開始

### 症例3 59歳，男性，毛髪再生治療

70歳まで営業活動をするため，少し若く見せたいと禿髪を気にして来院した。治療後4カ月目より本人が変化を意識できるようになり，6カ月目より有毛部が広がってきた(図5)。

#### 〈文献〉

1) Shin MK, Lee JH, Lee SJ, Kim NI : Platelet-rich plasma combined with fractional laser

therapy for skin rejuvenation. *Dermatol Surg* 38 : 623-630, 2012

2) Ono I : A study on the alterations in skin viscoelasticity before and after an intradermal administration of growth factor. *J Cutan Aesthet Surg* 4 : 98-104, 2011

3) 福岡大太郎, 巢瀬忠之, 大久保文雄 : 脂肪由来幹細胞分泌蛋白を利用した毛髪再生治療. *形成外科* 53 : 1095-1104, 2010

4) 福岡大太郎, 菅浩隆 : 幹細胞由来因子の毛髪再生への応用. *形成外科* 55 : 1083-1089, 2012

5) Fukuoka H, Suga H, Narita K, et al : The latest advance in hair regeneration therapy using proteins secreted by adipose-derived stem

治療後1カ月)  
治療後3週)



3回治療後9カ月)

- cells. *Am J Cosmetic Surg* 29 : 273-282, 2012
- 6) Rehman J, Traktuev D, Li J, et al : Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 109 : 1292-1298, 2004
  - 7) Suga H, Eto H, Shigeura T, et al : IFATS collection ; Fibroblast growth factor-2-induced hepatocyte growth factor secretion by adipose-derived stromal cells inhibits postinjury fibrogenesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanism. *Stem Cells* 27 : 238-249, 2009
  - 8) Park BS, Jang KA, Sung JH, et al : Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatol-Surg* 34 : 1323-1326, 2008
  - 9) Park SH, Kim WS, Choi JS, et al : Hair growth stimulate by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia ; Evidence of increased growth factor secretion. *Biomed Res* 31 : 1-8, 2010