

第73回東京女子医科大学学会総会
シンポジウム「Well-aging—rejuvenation 医療の現状」

(3) 美容医療で美しく—Well-agingのためのSkin rejuvenation—

東京女子医科大学附属青山女性・自然医療研究所美容医療科（指導：若松信吾教授）

ネギシ ケイ
根岸 圭

（受理 平成20年1月23日）

The 73rd General Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University
Symposium "Well-aging—Present State of Rejuvenation Medicine"
(3) Aesthetic Medicine for Well-aging

Kei NEGISHI

Aoyama Institute of Women's and Natural Medicine, Tokyo Women's Medical University

The rise in popularity of anti-aging or "well aging" therapy has been spectacular and the demand for such treatment is expected to grow as the average life spans of populations in many countries across the world lengthen. As a result, the demand for aesthetic dermatology has grown dramatically and this has been stimulated, in part, by the development of "non-ablative skin rejuvenation" using various devices. This method helps to improve a variety of age-related skin changes without causing crust formation and redness which may cause difficult in a patient's daily life.

In this article, Intense Pulsed Light (IPL) which simultaneously improves uneven skin color, pigmentation and skin texture and radiofrequency which is considered to be the best energy source in improving skin laxity will be introduced to represent "non-ablative skin rejuvenation".

These methods are usually performed for full face rejuvenation, and therefore partial treatment is often performed additionally in patients who have particular aging problems. The botulinum toxin injection and hyaluronic acid injection are examples of "non-invasive partial rejuvenation", wrinkles use to reduce. Skin is the "largest organ", and people are very conscious about it. When skin condition improves, people achieve a greater peace of mind and the quality of their life improves.

In this article, non-invasive rejuvenation will be introduced as one of the most preferable treatments for "well-aging" and skin rejuvenation.

Key words: non-ablative, non-invasive, rejuvenation, anti-aging, aesthetic medicine

緒 言

高齢化社会をむかえて「美しく健康的に年をとる」ことは多くの人々にとって重要な課題となっている。anti-aging, well-agingの効果を求め、サプリメントや高機能化粧品の市場は拡大し続けているが、それに迫る勢いで美容皮膚治療のニーズも高まっている。そうした中、我々が日々の美容診療で強く実感しているのは、「肌の若さは心の若さ」、肌が美しく

れば、それが自信となり心も明るく輝くことである。この点から、美容皮膚治療は局所にとどまらない効果を持つ治療であり、「well-aging」の領域において重要な一分野だと考えられる。同時に美容治療はまだ新しい分野であり、医療として提供するためには、個々の治療法の理解と技術の確立が不可欠である。

我々は多種の治療を行っているが、特に日常生活に支障がなく治療を受けることができる非侵襲性の

皮膚若返り治療を数多く手がけている。本稿では、肌全体の治療と部分的な治療に分けて、それぞれの代表的な治療を紹介する。

1. 美容皮膚治療について

美容皮膚治療には、ざそう癬痕(ニキビ痕)、皮膚炎や熱傷後の色素沈着や癬痕の治療、皮膚若返り治療(抗加齢皮膚治療, skin rejuvenation と同義)などがある。皮膚若返り治療は加齢による諸症状、表皮ターンオーバー遅延、メラニン過剰産生、真皮コラーゲン減少、毛細血管拡張症などを改善させて、いわゆる若い状態に近づけることを目的とした治療である。用いられる治療方法は多種あり分類方法も様々であるが、「侵襲の有無」と「肌全体の治療と部分治療」に大別すると理解しやすい。侵襲がある肌全体の治療の代表は、剥離的皮膚若返り治療(ablative skin rejuvenation)で、これはレーザーや薬剤で老化皮膚の表皮、真皮上層を剥離して、創傷治癒により再構築された皮膚に若々しさを求める治療である。逆に侵襲がない肌全体の治療の代表には、機器を用いた非剥離的皮膚若返り治療(non-ablative skin rejuvenation)があり、レーザーや高周波などを用いて表皮を剥離せずに真皮に軽微な熱損傷を与え、組織の再構築を得るものである。前者に比較すると後者は組織変化の程度が弱く、臨床的改善も軽度である。

部分治療には、シワに対する注入療法、シミに対するQスイッチレーザー治療など、個々の症状に応じた治療方法があり、やはり侵襲のある治療とない治療がある。

近年の傾向として日常生活に支障のない非侵襲性の治療が好まれるので、我々は non-ablative skin rejuvenation をベースに非侵襲性の部分治療を組み合わせ、患者満足度を高めている。

2. Non ablative skin rejuvenation について

1) 治療の概念

この方法は、加齢により減少した真皮コラーゲン密度を高め、皮膚を若い状態に近づけることを目的とするもので、近年 skin rejuvenation の領域で最も注目されている治療方法である。皮膚を加熱してコラーゲンを軽微に損傷させると、その損傷を引き金として創傷治癒の過程が働き、結果的に治療前に比べてコラーゲン密度が高まる。臨床的には、肌の質感の乱れ、シワ、たるみなど、真皮コラーゲンの減少により生じた症状を改善させる¹⁾。熱影響を与える際には、冷却装置などを用いて表皮を剥離または強く損傷しないように保護する。表皮を保護する理由

は、感染や癬痕のリスクを下げるのと同時に日常生活に支障のない非侵襲性の治療を実現させるためである。加熱目標温度は約 60~65 度とされており、一部のコラーゲン線維が熱変性を生じる程度と報告されている²⁾。これに熱放出蛋白 heat shock protein や TGFβ-1 などの増殖因子も関連してコラーゲンが増生する。コラーゲン変性については多種の機器を用いて、電子顕微鏡レベルで変化をとらえた報告がある³⁾⁴⁾。多量のコラーゲンが強く変性を受けると組織は線維化して癬痕を残すため、機器の設計に加え治療の設定が重要である。

Non-ablative skin rejuvenation は侵襲のある ablative な治療と比較すると総じて、1 回の治療で得られる効果は低いが、安全で日常生活に支障がない点で治療希望者が多い。

2) 用いられる熱源と効果について

治療に用いられる熱源は大別して 2 種類ある。ひとつは光を用いたもので、レーザー、IPL (Intense Pulsed Light)、近赤外光などがある。これらは、光と物質の間に特異的な吸収率の違いがあることを利用しており、例えば近赤外光の波長は水に特異的に吸収されて熱に変換され、目的であるコラーゲンの軽微な損傷を起こす。このように光がターゲットとする物質に特異的に吸収、熱変換されて構造物を破壊または損傷することは「選択的熱溶解論」という理論で説明されている。用いる波長と機器の設計によっては、真皮以外にも作用し、例えば毛細血管拡張症や色素斑の改善が同時に得られる。そのため、望む効果によって熱源や機器が選択される(表 1)。

光による non-ablative skin rejuvenation の問題点は、皮膚表面から照射した光はターゲットに吸収されると減衰するので、真皮深層では十分な熱影響が期待できないことである。

真皮上層の変化あるいは軽度のコラーゲン増加でも、皮膚の質感の乱れやきめの乱れ、あるいは小ジワなど、比較的初期の老化症状には対応できるが、たるみや深いシワには対応しきれない。そこで最近、もうひとつの熱源である高周波が用いられるようになった。

高周波は組織の電気抵抗により熱を発生させる。生体への使用は外科手術の電気メスとして良く知られている。接触面が小さく高出力では電気メスのような凝固作用が得られるが、non-ablative skin rejuvenation 目的に開発された機器は皮膚接触面が大きく、凝固作用ではなく加熱作用に留める設計に

表1 non-ablative rejuvenation に用いる熱源と治療効果—治療熱源と対応可能な症状—

真皮への熱影響	小 → 大				
	IPL (500nm ~)	レーザー (1,064nm)	レーザー (1,320/1,450nm)	近赤外線ライト	高周波
メラニン, Hb の吸収	良好	ややあり	なし	なし	組織の電気抵抗で発熱
水の吸収	なし	なし	あり	あり	
色素沈着 (シミ, くすみ)	◎				
毛細血管拡張症 (赤み)	◎	◎			
肌の質感, きめの乱れ	◎	◎	◎	◎	◎
毛穴開大 (毛穴の開き)	○	◎	◎	◎	◎
軽度のしわ	○	◎	◎	◎	◎
中程度以上のしわ			◎	◎	◎
軽度のたるみ				◎	◎
中程度以上のたるみ				○	◎

◎=改善効果大, ○=改善効果あり.

表2 代表的な non-ablative skin rejuvenation の実際

方法	適応	回数	間隔	時間
IPL	シミ (日光黒子, 老人性色素斑) ソバカス (雀卵斑), くすみ, 毛細血管拡張症, 肌の質感の乱れ 毛穴の開き, 軽度のシワ	3~5回	約1ヵ月	約10分
高周波	肌の質感, 毛穴の開き, 軽度から中等度のたるみ	1回ごとに判断	約6ヵ月	約30分

なっている。

以下に代表的な熱源である IPL と高周波を用いた治療についてその実際を説明する。

3. IPL 治療

1) IPL による skin rejuvenation について

IPL は広帯域の波長を発振するフラッシュランプの総称である。Skin rejuvenation 目的で用いる IPL の波長は主に 515~1,200nm 付近である。この波長域の IPL の作用には、①選択的光熱溶解論に基づいた作用—メラニン、ヘモグロビンに反応し、シミ・ソバカス、毛細血管拡張症を改善させる効果、②表皮ターンオーバーを促進させる作用—美白効果、くすみ、きめの改善効果、③真皮に熱影響を与える作用—コラーゲンを増生させ、小ジワ・毛穴の開大、肌の質感を改善させる効果、などがある⁵⁾。他に数多くある non-ablative 治療機器に比べると真皮に対する熱影響は強くないが、ある程度の肌の引き締め効果が得られており、治療前後の皮膚組織において免疫組織学的に治療後にコラーゲン I, III 型の染色強度が増強することも確認している。この結果は、真皮に到達した光によるコラーゲンの熱変性、血管壁の熱影響によるケミカルメディエーター放出、メラニンを熱源とした真皮直下の熱影響などによるも

のだと推測される⁶⁾。

日本人の肌は色むらと質感が改善することによって整容的に大幅な改善が得られるので、我々は肌全体の rejuvenation のベースに IPL を用いることが多い。IPL が単にシミの改善のみにとどまらず肌の色むらを改善させることについては、我々が各社の IPL 機器を使用して、皮膚色解析装置 (SIA システム, 資生堂社製) や分光測色計 (cm2600-d, Minolta 社製) などを用いて、肌色の解析結果として報告している⁷⁾。

2) IPL による skin rejuvenation の実際 (表2)

IPL による skin rejuvenation は複数回の治療で段階的に改善効果を得る治療である。一般に約4週間隔で3~5回程度繰り返し治療を行い、前述の症状を段階的に改善させる。治療はメイクを落とした後、冷却ジェルを塗布、皮膚色に合わせた設定で治療部位全体に照射を行う。その後、色素斑や血管性病変に対して設定を変更して追加照射をする。設定の工夫次第で治療効果に大きな差があるので、術者の熟練が望ましい。所要時間は10分程度、治療後は多少の熱感が生じるのでアイスパックなどで冷却をする。直後からメイクが可能だが、色素斑部分にはマイクロクラストと呼ばれる薄く細かい痂皮が生じ、

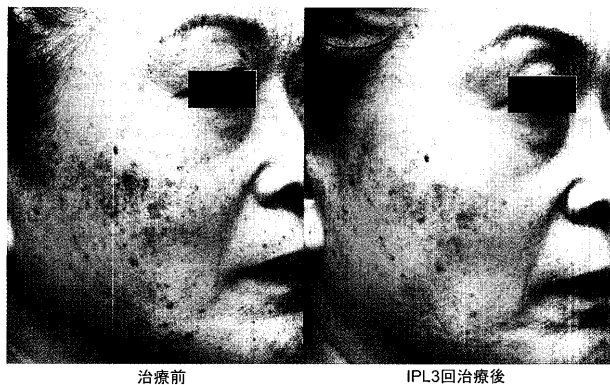


図1 IPLによる色素斑, 肌の質感の改善例
69歳女性. 約3週間隔で3回のIPL治療を施行した症例. 日光黒子と肌質の改善を認める.

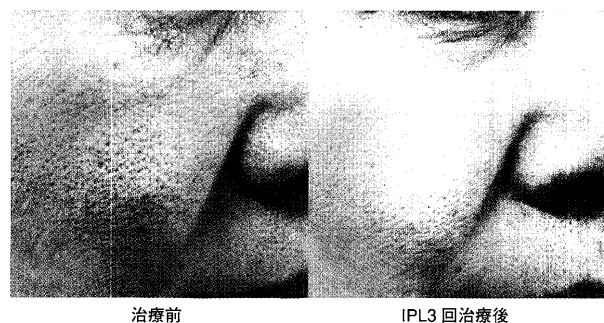


図3 IPLによる毛穴の開きの改善例
54歳女性. 約3週間隔で3回のIPL治療3ヵ月後. 毛穴の開きの改善を認める.



図5 高周波治療によるたるみの改善例
64歳女性. 高周波によるたるみ治療を施行した症例. 肌の引き締め効果が得られている.

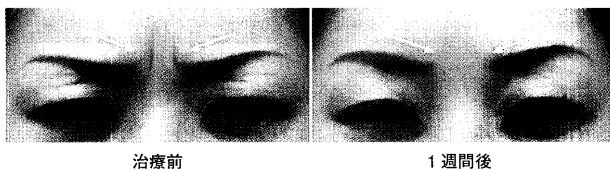
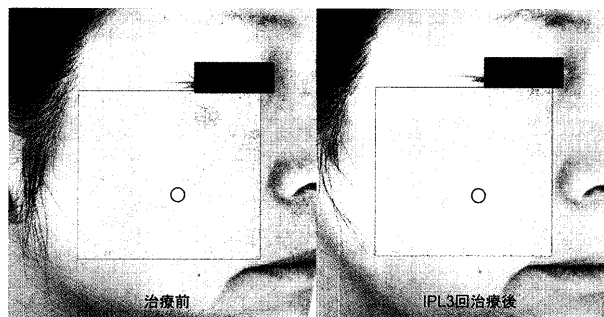


図7 A型ボツリヌス毒素による眉間のシワの改善例
35歳女性. A型ボツリヌス毒素による眉間の表情ジワの治療例. 筋弛緩によりシワがよらなくなっている.



黒丸エリア内の 分光測色計測値 (cm2600-d,Minolta)	L*(明るさ)	a*(赤み)	b*(青み)	Hb	Melanin
治療前	65.12	13.95	28.40	1.171	1.552
IPL3回治療後	69.58	12.22	25.49	1.096	1.232

図2 皮膚色解析メラニン分布
54歳女性. SIA解析システム(資生堂社製)を用いた肌の解析画像. IPL治療後, 均一な肌色になっていることがわかる.

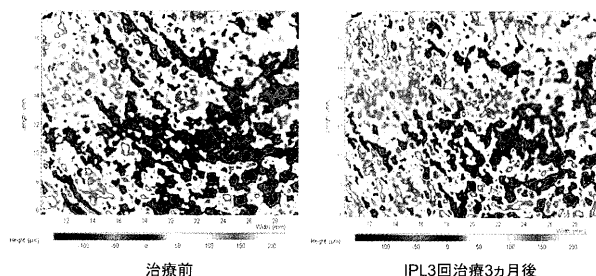


図4 3次元解析装置 PRIMOS®, (GFM社製)を用いた解析画像
IPL治療後, 開いた毛穴(青色で表示)の減少を認める.



図6 複合治療例 (IPL + ヒアルロン酸注入)
63歳女性. IPLとヒアルロン酸注入の複合治療例. 肌の色むら, 肌質の改善と注入部位(鼻唇溝, マリオネットライン)のシワの改善が顕著に認められる.

5~7日間後に自然脱落するのでそれまでの間はやや目立つ。治療後の外用剤塗布などは必要ない。痛みは瞬間的なものの連続なので、麻酔は必要ない。満足な効果が得られるまで複数回の治療を繰り返しても皮膚に悪影響はないと考えられており、10回またはそれ以上継続する例も多い。

表皮に存在する色素性病変は改善するが真皮性の病変には効果がなく、脂漏性角化症などの隆起性小腫瘍にも効果がないので、治療前の診断と説明が重要である。また、表皮に存在する病変でも肝斑は改善が得られにくく特殊な設定と併用治療が必要である⁸⁾。薄い肝斑を見落として通常の設定で照射をすると悪化させる場合もあるので、表皮のメラニンのみを強調して映し出す紫外線写真などを診断に有効活用している⁹⁾¹⁰⁾。IPL治療は守備範囲が広いが、すべての症状を取り去るものではないので、時には個々の症状にあわせたレーザー治療など、専門的な治療の追加が望まれる。それ以外の場合でも、効果を高めるために併用治療を行うことが多い。特にコラーゲン産生に重要なビタミンCを高率に皮膚に浸透させるイオン導入、真皮成分を増生させるビタミンA酸のトレチノイン外用、表皮に対する美白効果を高めるハイドロキノンなどの美白外用剤などでIPLの治療効果を補ったり、他のnon-ablative機器の併用や部分治療の追加などを行っている。

(1) 症例1

69歳女性。約3週間隔で3回のIPL治療(LP560™, CUTERA社, アメリカ)を行った例(図1)。日光黒子と肌質の改善を認める。3回の治療後も残存している色素斑は脂漏性角化症で、IPL治療の適応外の病変である。

(2) 症例2

54歳女性。SIA解析システム(資生堂社, 日本)を用いた肌色の解析画像。解析エリア内のメラニン値が最も低い部分は藤色で、最も高い部分はオレンジ色で表されている。3回のIPL治療後、解析エリアは藤色で表される部分が多くなり、均一な肌色になっていることがわかる。分光測色計の計測数値でも、明るさを表すL*値の上昇とその他のパラメーターの値の下降が認められ、皮膚色が明るくなっていることがわかる(図2)。

(3) 症例3

54歳女性。約3週間隔で3回のIPL治療(Naturalight™, Lumenis社, イスラエル)を行った3ヵ月後(図3)。毛穴の開きの改善を認める。

同症例の治療効果を、3次元解析装置PRIMOS®(GFM社, ドイツ)を用いて評価した解析画像。開いた毛穴(青色で表示)の減少を認める。また、閾値を設定してそれより深い部分の容積を算出したところ治療前に比べて治療後は21.21%の減少を認めた(図4)。

4. 高周波治療

1) 高周波による skin rejuvenation について

Non-ablative skin rejuvenation に用いられる高周波治療機器にはバイポーラ形式とモノポーラ形式のものがある。モノポーラ式のRFは現行の治療機器のうち真皮に対する熱影響が最も高いと言われ、皮膚表面から4~5mmの深さまでコラーゲン変性が得られると報告されている⁴⁾。真皮コラーゲン減少による症状のうち「たるみ」は皮膚組織の密度低下のみでなく皮下組織の萎縮も伴うものであるが、豊富なコラーゲンの増加が得られれば肉眼的な改善効果が得られると考えられる¹¹⁾¹²⁾。欧米ではnon-surgical liftingとも呼ばれるが、liftingという言葉からフェイスリフト手術のような効果が得られると誤解されたり、過剰な期待を持たれることが少なくないため、我々はskin tightening, 肌の引き締め治療、という呼び方を好んでいる¹³⁾。

組織学的検討では、他の治療とは異なりHE染色でもはっきり差異が認められる。自検例では、6例のヒト組織(こめかみより2mmのバイオブシー施行, 東京女子医科大学倫理委員会で承認を得た)でシリウスレッド染色による半定量を行い¹⁴⁾、治療前のコラーゲン量を1.00とすると、1, 3, 6ヵ月後はそれぞれ平均1.14, 1.23, 1.22と有意なコラーゲン増加を認めた(p<0.01, Wilcoxon-test)。また、治療前および治療後各月6ヵ月までの皮膚粘弾性の計測解析を行ったところ、粘弾性は6ヵ月後まで有意に上昇していた。これはコラーゲン増加により皮膚の張りが改善され得られた結果である¹⁵⁾。

2) 高周波による skin rejuvenation の実際(表2)

一般に半年に1回程度の治療が行われ、多くの例では半年から一年後に再治療を希望される。高周波治療は真皮のコラーゲン増生のみを目的としており、シミや色むらの改善は得られない。たるみの改善効果は治療前にどの程度の改善が得られるかを言葉で説明しがたくイメージもされにくいことから、ある程度美容治療に慣れた患者が良い適応となる。

治療はメイクを落とした後、塗布麻酔剤(5%リドカインなど)を30分以上塗布、腹部に対極板を貼付、

表3 代表的な非侵襲的部分治療の実際

方法	適応	効果の持続	治療時間
A型ボツリヌス毒素注射	表情に伴うシワ	約4～6ヵ月	一部位数分
ヒアルロン酸注入	静止時にも明らかなシワ 皮膚萎縮による陥凹	約6～10ヵ月	一部位約10分

機器の照射面に合わせた格子状のマークを皮膚に書き合わせて照射をする。治療直後にコラーゲンの即時収縮による皮膚の引き締まりを認めるが、その後二次的にコラーゲンが修復、増生することにより本来のたるみ改善効果が得られる。この実感は1ヵ月程度で自覚され半年程度持続することが多い。肌の質感の改善はそれ以上の期間、1年以上実感され続けることが多い。比較的強い治療であるが、他の治療との併用は可能であり、IPL治療と同様に多種の併用治療を工夫している。

症例4

64歳女性。モノポーラ式高周波治療器(ThermaCoolTC™, Thermage社, アメリカ)を用いたたるみ治療を行った例。頬の頂部の高まり、鼻唇溝の深さの軽減を認める。改善効果は6ヵ月後まで維持されている。手術のような明確な効果はないが、かさぶたや赤みのない治療による効果としては満足されている(図5)。

5. 部分治療について

前述のように症状や希望に応じた肌全体の治療で改善を得られた後、または同時進行で、特に目立つ加齢症状に対して部分治療を行うと、さらに高い整容的改善が得られる。肌全体の治療を望まれない場合は部分治療のみを単独で用いる。

部分治療にも侵襲のある治療とない治療がある。良性小腫瘍に対する炭酸ガスレーザー治療、表皮性真皮性いずれの色素斑にも効果のあるQスイッチレーザー治療などは効果的で歴史のある治療だが、治療後約7日間は痂皮の目立つ状態になり、外用剤の塗布が必要である。また、同時に治療に伴う炎症が炎症後色素沈着を引き起こす場合があり、この状態を呈すると照射部位に赤黒い色素沈着が数ヵ月続いてしまう。最近では侵襲のない治療が好まれるので、その代表として、シワに対するA型ボツリヌス毒素の注射とヒアルロン酸注入について説明する。

1) A型ボツリヌス毒素注射

A型ボツリヌス菌製剤を筋体に注射すると、アセチルコリンの放出を抑制することで神経近接部の

伝達を阻害して一時的な筋弛緩作用が得られることを利用した治療である。眼瞼痙攣などの治療から美容目的に応用されたものであるが、使用経験は多数報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。表情ジワの改善効果は非常に高く有効な治療であるが、表情に影響して違和感が出ることもあるので注入量や術前の説明が重要である。治療の実際は、痛みを緩和させるために冷却、表情筋の走行に沿って筋肉内に注射を行う。一般に効果は3日以上経過してから実感され、約4～6ヵ月持続する。

眉間のシワなど印象をマイナス方向に作用する症状がなくなると、印象が大きく変わるので大変喜ばれる治療である。

2) ヒアルロン酸注入

科学的に合成されたヒアルロン酸を注入して、シワの溝を補填する治療方法である。同様の目的で用いられる牛由来のコラーゲン注入剤に比べてアレルギー反応が非常に低く安全な治療として評価されている¹⁸⁾¹⁹⁾。

治療の実際は、注入部位を冷却または塗布麻酔を用いてから注入を行う。一般には真皮内に注入するが、皮膚萎縮の強い部位では皮下に注入をすることもある。注入部位に応じた注入法とヒアルロン酸の種類を選択、注入量の見極めが重要である。下眼瞼など皮膚の薄い部位では注入に伴う内出血が目立つ場合がある。

即効性があり、治療直後から効果が明らかなので、これもまた大変喜ばれる治療である。

(1) 症例5

63歳女性。5回のIPL治療後(Limelight™, CUTERA社, アメリカ)、鼻唇溝下部とマリオネットラインにヒアルロン酸注入(Restylane®, QMed社, スウェーデン)を行った例。肌の色むら、肌質の改善と注入部位のシワの改善が顕著に認められる(図6)。

(2) 症例6

35歳女性。A型ボツリヌス毒素(Botox®, Allergan社, アメリカ)を用いた眉間の表情ジワの治療例。

眉間に力を入れても筋肉の弛緩によりシワがよらなくなっている (図7)。

おわりに

我々の行っている美容皮膚治療について、非侵襲的な治療を中心にその一部を概説した。肌全体にも特に気になる部分についても、かさぶたや赤みで悩まされることなく、シミからたるみまでが治療可能な時代になった。しかし、美容皮膚治療の教育施設は非常に少ない。そのため、不適切な治療が横行しており、改善が得られないばかりか合併症に悩まされているケースも良く見かける。

本来、「肌も心も輝かせる美容皮膚治療」が正しい医療として行われるために、詳細なメカニズムの検討や治療方法の開発など積み重なる課題を前に、今後も臨床、研究に励みたいと考えている。

謝 辞

組織学的検討の基礎をご教示下さいました第一病理学教室小林槇雄教授、各種計測法をご指導下さいました資生堂リサーチセンターの諸先生方に深謝申し上げます。

本論文の内容は第73回東京女子医科大学総会シンポジウム「Well-aging—rejuvenation 医療の現状」で報告した。

文 献

- 1) Alam M, Hsu TS, Dover JS et al: Nonablative laser and light treatments: histology and tissue effects—a review. *Lasers Surg Med* **33**: 30–39, 2003
- 2) Sadick NS: Update on non-ablative light therapy for rejuvenation: a review. *Lasers Surg Med* **32**: 120–128, 2003
- 3) Zelickson BD, Kist D, Bernstein E et al: Histological and ultra structural evaluation of the effects of a radiofrequency-based nonablative dermal remodeling device: a pilot study. *Arch Dermatol* **140**: 204–209, 2004
- 4) Zelickson B, Ross V, Kist D et al: Ultrastructural effects of an infrared handpiece on forehead and abdominal skin. *Dermatol Surg* **32**: 897–901, 2006
- 5) 根岸 圭, 若松信吾: IPLによる full face skin rejuvenation. 「美容皮膚科学」, pp210–215, 南山堂, 東京 (2005)
- 6) Negishi K, Wakamatsu S, Kushikata N et al: Full-face photorejuvenation of photodamaged skin by intense pulsed light with integrated contact cooling: Initial experiences in asian skin. *Lasers Surg Med* **30**: 298–305, 2002
- 7) Negishi K, Kushikata K, Takeuchi K et al: Photorejuvenation by Intense Pulsed Light with objective measurement of skin color in Japanese patients. *Dermatol Surg* **32**: 1380–1387, 2006
- 8) 根岸 圭, 長尾公美子, 若松信吾: IPLを用いた肝斑の複合治療についての検討. *日美容外報* **29**: 149–155, 2007
- 9) Negishi K, Kushikata N, Tezuka Y et al: Study of the incidence and nature of “very subtle epidermal melasma” in relation to intense pulsed light treatment. *Dermatol Surg* **30**: 881–886, 2004
- 10) 根岸 圭, 宮本英子, 井田雄一郎ほか: 色素性病変治療における UV カメラの有用性. *日美容外会報* **25**: 22–27, 2003
- 11) Sadick N, Makino Y: Selective electro-thermolysis in aesthetic medicine: a review. *Lasers Surg Med* **34**: 91–97, 2004
- 12) Weiss RA, Weiss MA, Munavalli G et al: Monopolar radiofrequency facial tightening: a retrospective analysis of efficacy and safety in over 600 treatments. *J Drugs Dermatol* **5**: 707–712, 2006
- 13) Kushikata N, Negishi K, Tezuka Y et al: Non-surgical tightening of aging facial skin in the Asian patient with radiofrequency. *Lasers Surg Med* **36**: 92–97, 2005
- 14) López-De León A, Rojkind M: A simple micro method for collagen and total protein determination in formalin-fixed paraffin-embedded sections. *J Histochem Cytochem* **33**: 737–743, 1985
- 15) 根岸 圭, 舩田勇次, 山下豊信ほか: 高周波治療によるたるみ形状の変化と皮膚生理変化の検討. *日皮会誌* **116** (抄録集): 853, 2006
- 16) 川島 眞: A型ボツリヌス毒素注射による表情皺の治療. *Aesth Dermatol* **14**: 1–5, 2004
- 17) Carruthers J, Lowe NJ, Menter MA et al: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol* **46**: 840–849, 2002
- 18) Carruthers J, Carruthers A: Hyaluronic acid gel in skin rejuvenation. *J Drugs Dermatol* **5**: 959–964, 2006
- 19) Jordan DR: Soft-tissue fillers for wrinkles, folds and volume augmentation. *Can J Ophthalmol* **38**: 285–288, 2003