

咬筋肥大に対する A 型ボツリヌストキシン注射による治療：有害事象のレビュー

Journal of Cosmetic Dermatology, 2024; 00:1-7

西川礼華

Abstract (要約)

背景

咬筋肥大に対する非侵襲的な A 型ボツリヌス毒素 (BTX-A) 注射の人気の増加が、下顎が角張ったアジア人の間で高まっている。

目的

本研究は、咬筋への BTX-A 注射による有害事象 (AE) を解析することを目的とした。

患者/方法

この観察研究では、2022 年に咬筋への BTX-A 注射を受けた 46,250 人の患者をレトロスペクティブに評価した。選択基準は、再診時の医師による AE 診断とその後の経過観察 (n=223) であった。追跡不能となった患者 (n=40) は研究から除外した。

結果

AE が認められた 223 例のうち、最も多かった AE は逆説的バルジング (88.3%、n=197/223) であった。治療から改善が確認されるまでの平均期間は、すべての AE で 159.6 ± 113.6 日 (範囲 13~667 日) であり、すべて一時的なものであった。改善までの期間は、介入群 (n=122) で 166.1 日、観察群 (n=101) では 151.9 日であった (p=0.24)。AE が改善するまでの期間には、患者がクリニックを受診し、医師によって改善が確認されるまでの期間も含まれているため、実際の期間はより短かったと考えられる。

結論

- すべての AE は一時的なものであった。
- すべての AE は 22.2 ヶ月以内に改善した (平均 5.3 ± 3.8 ヶ月以内) であった。
- AE が改善するまでの期間において、介入群と観察群の間に有意差はなかった。

1. はじめに

咬筋肥大による下顎が角張った顔面は、アジア人の間で一般的な顔の特徴であり、多くの女性にとっては審美的に好ましくないと考えられている。過去には、下顔面の輪郭を整える方法として主に咬筋の外科的切除が行われていた。しかし、手術の侵襲性やリスクを考慮すると、より安全な非侵襲的治療が好まれる傾向がある。その中でも、咬筋への A 型ボツリヌストキシン (BTX-A) 注射は、顔のサイズを小さく見せるための非侵襲的な治療として人気を集めている。

近年、日本国内での BTX-A 注射の施術件数は年々増加しており (乳房への注射を除く)、2020 年には COVID-19 パンデミックの影響で一時的に減少したものの、その後再び増加傾向にある。しかし、BTX-A 注射後に発生する審美的な有害事象 (adverse events; AEs) が報告されており、代表的なものには逆説的バルジング (paradoxical bulging)、腫れ、たるみ、笑顔の変化、頬の陥没などがある。これらの AE は通常一時的であるが、患者の満足度や施術への信頼を低下させる可能性があるため、医師はこれらの有害事象 (AE) について十分な知識を持つ必要がある。

本研究の目的は、BTX-A 注射による AE を分析し、その予防策や対処法について議論することである。

2. 方法

本研究は、観察的・記述的な多施設共同研究であり、2022 年 1 月から 12 月にかけて、107 のクリニックで BTX-A 注射を受けた 46,250 人の患者 (施術件数 61,341 件) の医療記録をレトロスペクティブに評価した。

2.1 患者の選定

患者には事前に AE の可能性について説明し、症状が発生した場合はクリニックに来院するよう促した。患者が治療経過に問題を感じたり、AE の可能性がある症状を経験した場合に自発的に再診を受けた。治療の進行が通常の経過と異なると判断された場合、医師により AE と診断された。

合計 453 人の患者が再診を受け、そのうち 263 人が AE と診断された。研究対象には、再診時に医師が AE と診断し、その後の経過をフォローできた患者 (n=223) のみを含めた。再診後に連絡が取れなかった 40 人の患者は対象から除外した。

2.2 解析項目

AE が発生した患者について、以下の情報を医療記録から収集し、レトロスペクティブに分析した。

- 患者の基本情報 (年齢、性別)
- 施術回数および BTX-A の使用単位数
- 初回施術から再診までの日数
- 再診時の咬筋の状態
- AE の診断と治療法

本研究では、データ解析期間 (2022 年 1 月~2024 年 2 月) の間に、AE 報告が義務付けられている部門のメンバー 2 名、およびデータ管理を担当するメンバー 2 名が関与した。

2.3 BTX-A の注射方法

本研究で使用した BTX-A 製剤は、厚生労働省に承認された BOTOX Vista®（アラガン・エステティクス、アッヴィ社、米国カリフォルニア州アーバイン）である。投与量は、事前カウンセリングを行った上で、各医師が患者と相談のもと決定した。

当クリニックでは、BTX-A の注射技術の均一化を図るため、内部トレーナーによる講習と実技指導を実施している。推奨される注射方法は、片側の下顔面に 5 つの注射ポイントを設定し、口角から耳たぶを結ぶラインの後方に適切な量の BTX-A を分割注入するものである。ただし、実際の施術では、医師の判断によって注射技術に若干の差異が生じる可能性がある。

2.4 統計解析

AE の改善期間に関する統計解析には、Microsoft® Excel® MSO（バージョン 2209、Build 16.0.15629.20196、32-bit）を用い、t 検定を実施した。治療後の AE 改善までの期間について、介入群（追加注射を実施）と観察群（経過観察のみ）で有意差があるかを検討し、 $p < 0.05$ を統計的有意差の基準とした。

3. 結果

3.1 患者の特性

本研究における対象患者の基本的な特性は以下のとおりである。

- 性別分布: 男性 4,885 人 (10.6%)、女性 41,365 人 (89.4%)
- 年齢: 平均 33.3 歳 (範囲 15~78 歳)
- 初回施術の割合: 20% (n = 46,250)
- 人種・民族: 95.3% が日本人、99.7% がアジア系

年齢分布を図 1 に示す。20 代の患者が最も多かった。

FIGURE 1 Age distribution in the total study cohort in 2022 (n=46 250).

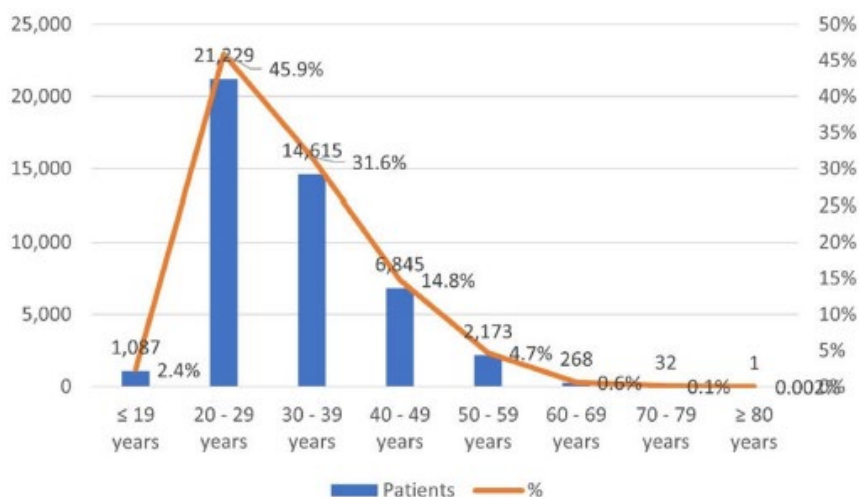
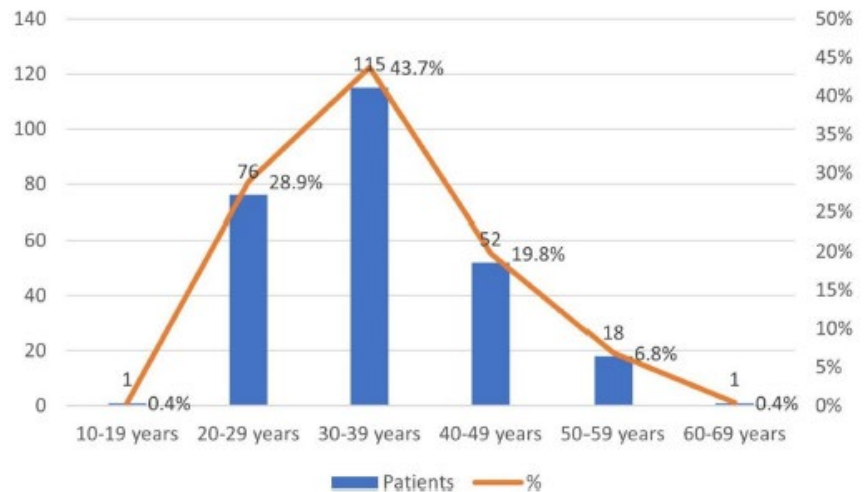


FIGURE 2 Age distribution of the patients with physician-diagnosed AEs (n=263).



3.2 AE と診断された患者

AE と診断された患者 263 人の特性は以下の通りである。

- 性別分布: 男性 27 人 (10.3%)、女性 236 人 (89.7%)
- 年齢: 平均 35.2 ± 8.6 歳 (範囲 17~62 歳)
- 初回施術から再診までの日数: 平均 35.1 ± 44.8 日 (範囲 1~353 日)
- BTX-A 注射回数 (現在の治療前): 平均 1.8 ± 2.9 回 (範囲 0~24 回)
- 人種・民族: 95.1% (n = 250) が日本人、100% (n = 263) がアジア系

3.3 AE の解析

AE を発症した患者 263 人のうち、40 人はフォローアップができなかったため、最終的に 223 人が研究対象となった。

- AE の平均改善期間: 159.6 ± 113.6 日 (範囲 13~667 日)
- AE の 100%が最終的に改善し、永続的な影響を残さなかった

AE の内訳は以下の通りである (表 1 参照)。

- 逆説的バルジング: 230 人 (87.5%)
- 疼痛: 12 人 (4.6%)
- 頬の陥没: 7 人 (2.7%)
- 皮膚のたるみ: 5 人 (1.9%)
- 非対称: 3 人 (1.1%)
- 笑顔の喪失: 2 人 (0.8%)
- 抗体による効果不良: 2 人 (0.8%)
- 頭痛: 1 人 (0.4%)
- しわ形成: 1 人 (0.4%)

3.4 AE の管理

AE の管理方法として、以下の 2 つに分類された。

1. 追加の BTX-A 注射を行う介入群 (54.0%、n = 122)
2. 経過観察のみの観察群 (46.0%、n = 101)

AE の改善までに要した期間は以下の通り (表 2 参照)。

- **逆説的バルジング:** 161.6 ± 114.8 日 (範囲 13~667 日)
 - 介入群: 164.7 日
 - 観察群: 157.3 日
- **疼痛:** 176.5 ± 132.5 日 (範囲 15~375 日)
 - 介入群: 200.0 日
 - 観察群: 173.1 日
- **頬の陥没:** 83.0 ± 60.6 日 (範囲 23~184 日)
- **皮膚のたるみ:** 130.5 ± 52.1 日 (範囲 78~198 日)
- **非対称:** 189.3 ± 117.0 日 (範囲 113~324 日)
- **笑顔の喪失:** 137.5 ± 161.9 日 (範囲 23~252 日)
- **頭痛:** 55.0 日

介入群と観察群の間に、AE 改善までの期間に統計的有意な差はなかった (p = 0.24)。

AEs	Patients			
	Total	Management afterward		
Intervention group		Follow-up observation group	Lost to follow-up	
Paradoxical bulging	230	132	98	33
Pain	12	3	9	4
Sunken cheeks	7	2	5	1
Sagginess	5	1	4	1
Asymmetry	3	2	1	0
Loss of full smiling	2	0	2	0
Poor effect due to antibody	2	2	0	1
Headache	1	0	1	0
Wrinkling	1	0	1	0
Total	263	142	121	40

TABLE 1 Numbers and management of each AE (n=263).

AEs	Average period from treatment until confirmation of improvement		
	Total \pm SD (range)	Intervention group	Follow-up observation group
Paradoxical bulging	161.6 \pm 114.8 (13-667)	164.7	157.3
Pain	176.5 \pm 132.5 (15-375)	200.0	173.1
Sunken cheeks	83.0 \pm 60.6 (23-184)	86.0	81.5
Saggingness	130.5 \pm 52.1 (78-198)		130.5
Asymmetry	189.3 \pm 117.0 (113-324)	227.5	113
Loss of full smiling	137.5 \pm 161.9 (23-252)		137.5
Poor effect due to antibody	332.0	332.0	
Headache	55.0		55.0
Wrinkling	95.0		95.0
Total	159.6 \pm 113.6 (13-667)	166.1	151.9

TABLE 2 Period from treatment until AE improvement (n=263).

4. 考察

本研究の結果、咬筋への A 型ボツリヌストキシン (BTX-A) 注射による最も一般的な有害事象 (AE) は **逆説的バルジング** であることが判明した (87.5%、230/263)。

4.1 逆説的バルジングの発生メカニズム

逆説的バルジングは、咬筋が過剰に収縮し、局所的に膨らんだ状態を指す。BTX-A は神経信号を遮断し、筋活動を低下させることで咬筋のボリュームを減少させるが、一部のケースでは筋の一部が正常に収縮し続け、膨らみが目立つことがある。

この現象は、咬筋の **深部層 (deep layer)** と **浅部層 (superficial layer)** の神経支配の違いに関連すると考えられている。BTX-A が深部層にのみ作用した場合、浅部層の筋活動が相対的に優位になり、過剰に収縮することで膨らみが生じる可能性がある。

また、Rice らの報告によると、BTX-A が深部層に適切に拡散しない場合や、浅部層の筋線維が影響を受けない場合にも逆説的バルジングが発生するとされている。

4.2 逆説的バルジングの予防と対策

(1) 注射技術の最適化

- **BTX-A の注射点を均等に配置**
 - 深層および浅層の両方に均等に BTX-A を分布させることで、逆説的バルジングの発生を最小限に抑える。
- **超音波 (US) ガイド下での注射**
 - Bae らの研究によると、**超音波ガイド下での BTX-A 注射は逆説的バルジングの予防をするのに有効である** と報告されている。

(2) AEが発生した場合の管理

- 逆説的バルジングは通常 1 週間以内に自然消失 することが多いため、初期段階では経過観察が推奨される。
- 1~2 週間以上持続する場合は追加の BTX-A 注射を実施
 - この場合、浅部層 に追加注射を行うことで筋活動のバランスを整え、膨らみを解消できる可能性がある。

4.3 その他の AE とその対策

BTX-A の拡散が咬筋以外の部位に及んだ場合、以下の AE が発生する可能性がある。

笑筋は、口角の動きに関与するため、BTX-A が拡散すると笑顔の喪失や非対称が生じる可能性がある。Kim らの報告では、笑筋の解剖学的配置を考慮し、安全な注射ゾーンを特定することが推奨されている。

4.4 今後の課題

本研究では、BTX-A 注射後の AE 改善までの期間を評価したが、以下の課題が残る。

1. 一部の患者は他院でフォローアップを受けた可能性があるため、AE の実際の発生率を正確に把握することが難しい。
2. 咬筋の体積や形態変化を記録していないため、AE の発生リスクをより正確に予測するためのデータが不足している。
3. 超音波ガイドを使用した症例との比較が必要であり、今後さらなる研究が求められる。

5. 結論

本研究では、咬筋肥大に対する A 型ボツリヌストキシン (BTX-A) 注射の有害事象 (AE) について検討を行った。その結果、以下の結論が得られた。

1. すべての AE は一時的なものであり、永続的な影響を残すことはなかった。
2. AE の改善期間は最大 22.2 か月であり、平均 5.3 ± 3.8 か月で改善した。
3. AE の改善期間に関して、追加の BTX-A 注射を行った介入群と、経過観察のみの観察群との間に有意な差は認められなかった ($p = 0.24$)。
4. 最も多く報告された AE は逆説的バルジングであり、超音波ガイド下での注射や適切な注射技術により発生を予防できる可能性がある。

謝辞

本研究の執筆にあたり、Edanz (<https://jp.edanz.com/ac>) の Kelly Zammit 博士 (BVSc) に原稿の編集を行っていただいたことに感謝する。

研究資金および利益相反

本研究に関する利益相反および資金提供はない。データは患者のプライバシー保護の観点から、一般には公開されていないが、筆頭著者（A.N.）への要請により提供可能である。

倫理承認

本研究は、医療法人湘美会倫理委員会（承認番号 5-001）により承認され、ヘルシンキ宣言に基づいて実施された。すべての患者は、本研究への参加について書面によるインフォームド・コンセントを提供している。

参考文献

1. Chang CS, Bergeron L, Yu CC, Chen PKT, Chen YR. Mandible changes evaluated by computed tomography following botulinum toxin A injections in square-faced patients. *Aesth Plast Surg.* 2011;35:452-455.
2. Kim NH, Chung JH, Park RH, Park JB. The use of botulinum toxin type A in aesthetic mandibular contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:919-930.
3. Ahn J, Horn C, Blitzer A. Botulinum toxin for masseter reduction in Asian patients. *Arch Facial Plast Surg.* 2004;6:188-191.
4. Park MY, Ahn KY, Jung DS. Botulinum toxin type A treatment for contouring of the lower face. *Dermatologic Surg.* 2003;29:477-483.
5. Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL, Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(6 Suppl):1S-22S.
6. Cheng J, Hsu SH, McGee JS. Botulinum toxin injections for masseter reduction in East Asians. *Dermatologic Surg.* 2019;45:566-572.
7. Japan Society of Aesthetic Plastic Surgery (JSAPS) Survey 2018 (in Japanese). Accessed July 28, 2023. Available at https://www.jsaps.com/pdf/explore/explore2019_2.pdf.
8. Japan Society of Aesthetic Plastic Surgery (JSAPS) Survey 2019 (in Japanese). Accessed July 28, 2023. Available at <https://www.jsaps.com/pdf/explore/explore2020.pdf>.
9. Japan Society of Aesthetic Plastic Surgery (JSAPS) Survey 2020 (in Japanese). Accessed July 28, 2023. Available at <https://www.jsaps.com/pdf/explore/explore2021.pdf>.
10. Yi KH, Lee HJ, Hur HW, Seo KK, Kim HJ. Guidelines for botulinum neurotoxin injection for facial contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2022;150:562e-571e.
11. Kundu N, Kothari R, Shah N, et al. Efficacy of botulinum toxin in masseter muscle hypertrophy for lower face contouring. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:1849-1856.
12. Chirico F, Bove P, Fragola R, et al. Biphasic injection for masseter muscle reduction with botulinum toxin. *Appl Sci.* 2021;11:6478.
13. Lee HJ, Kang IW, Seo KK, et al. The anatomical basis of paradoxical masseteric bulging after botulinum neurotoxin type A injection. *Toxins (Basel).* 2016;9:14.
14. Rice SM, Nassim JS, Hersey EM, Kourosch AS. Prevention and correction of paradoxical masseteric

bulging following botulinum toxin injection for masseter hypertrophy. *Int J Womens Dermatol.* 2021;7(5Part B):815-816.

15. Bae H, Kim J, Kyle K, et al. Comparison between conventional blind injections and ultrasound-guided injections of botulinum toxin type A into the masseter: a clinical trial. *Toxins (Basel).* 2020;12:588.

16. Kim DH, Hong HS, Won SY, et al. Intramuscular nerve distribution of the masseter muscle as a basis for botulinum toxin injection. *J Craniofac Surg.* 2010;21:588-591.

17. Xie Y, Zhou J, Li H, Cheng C, Herrler T, Li Q. Classification of masseter hypertrophy for tailored botulinum toxin type A treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134:209e-218e.

18. Peng HP, Peng JH. Complications of botulinum toxin injection for masseter hypertrophy: incidence rate from 2036 treatments and summary of causes and preventions. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:33-38.

19. Kim HJ, ed. *Ultrasonographic Anatomy of the Face and Neck for Minimally Invasive Procedures; An Anatomic Guideline for Ultrasonographic-Guided Procedures.* Springer; 2020.

20. Kim HS, Pae C, Bae JH, et al. An anatomical study of the risorius in Asians and its insertion at the modiolus. *Surg Radiol Anat.* 2015;37:147-151.

21. Bae JH, Choi DY, Lee JG, Seo K, Tansatit T, Kim HJ. The risorius muscle: anatomic considerations with reference to botulinum neurotoxin injection for masseteric hypertrophy. *Dermatologic Surg.* 2014;40:1334-1339.

22. Lee SJ, Kang JM, Kim YK, Park J, Kim DY. Paradoxical bulging of muscle after injection of botulinum neurotoxin type A into hypertrophied masseter muscle. *J Dermatol.* 2012;39:804-805.

23. To EW, Ahuja AT, Ho WS, et al. A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonographic and electromyographic measurement. *Br J Plast Surg.* 2001;54:197-200.

24. Kim HJ, Yum KW, Lee SS, Heo MS, Seo K. Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. *Dermatologic Surg.* 2003;29:484-489.

25. Kim NH, Park RH, Park JB. Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:1693-1705.