原著論文　診療と新薬 2026; 63: 739-746

診療と新薬 Web

四物湯の服用が皮膚微小循環および角層細胞形態に及ぼす影響：肌の透明感向上に関する検討

小林製薬株式会社

高瀬　瞳／横島　萌／山村達郎／小森園正彦

Effects of intake of the Kampo formulation "Shimotsu-to" on normalizing the shape of corneocyte and smoothing the cutaneous microcirculation:

An open-label before-and-after comparative study for effects on improvement skin clarity

Hitomi Takase ／ Megumi Yokoshima ／ Tatsuo Yamamura ／ Masahiko Komorisono

Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.

● 要約

目的：漢方方剤「四物湯」は，補血・駆瘀血作用を有し，皮膚の乾燥や色つやの悪さ改善に用いられる。本研究では，肌のくすみやしみを自覚する女性を対象に，四物湯エキス製剤の服用が皮膚の色調，微小循環，角層細胞の形態，および主観的な肌状態に及ぼす影響を検討した。

方法：顔面のくすみやしみを自覚する成人女性を対象に，四物湯エキス製剤（試験製剤 S）を 4 週間服用させた。評価項目として，分光測色計による色調（*L** 値，*a** 値，*b** 値），および内部発色団指数（メラニン量，ヘモグロビン量，血中酸素飽和度）の測定，ならびにテープストリッピング法による角層細胞形態解析，および 5 段階評価による自記式アンケートを実施した。

結果：服用 1 週後において，ヘモグロビン量指数（Hb Index）の有意な上昇が認められた。また，角層細胞面積においては，被験者の初期状態に応じ縮小または拡大といった面積の変動（均一化）が確認された。服用 4 週後には，Hb Index の改善効果の持続に加え，皮膚明度（*L** 値）および赤み（*a** 値）の有意な上昇，ならびにメラニン量指数の有意な低下が確認された。また，角層細胞形態解析においては，重層剥離の減少傾向が観察され，表皮のターンオーバーの正常化が示唆された。アンケート評価では，服用 4 週後において「肌の状態」や「血色」の改善実感が全 7 名中 6 名に認められ，くすみやしみの改善実感も得られた。

結論：以上の結果より，四物湯の継続摂取は皮膚微小循環を改善し，表皮のターンオーバーを適正化することが示唆された。これらの生理学的変化が，主観的な肌状態の改善実感に寄与したと考えられ，四物湯が肌のしみやくすみを内側から改善する有用な対処法となる可能性が示された。

Key words：四物湯（Shimotsu-to），くすみ（Skin dullness），皮膚微小循環（Cutaneous microcirculation），表皮のターンオーバー（Skin cell turnover），角層細胞形態（Corneocyte morphology）

【連絡先】小林製薬株式会社　横島　萌（〒 562-0029 大阪府箕面市彩都粟生北 4-1-66）
TEL：080-9185-6503　E-mail：m.yokoshima@kobayashi.co.jp

はじめに

顔の「くすみ」や「しみ」は，多くの女性にとって肌に関する主要な悩みである。これらの皮膚変化は，加齢や紫外線暴露，喫煙等による血行不良だけでなく，角層の水分量低下，表面形態（キメ）の乱れ，および皮膚微小循環の不調による血液色調の変化など，複数の要因が複合的に関与して生じる[1)~4)]。

特に，皮膚の新陳代謝（ターンオーバー）の遅延は，くすみやしみの定着に深く関わっている。正常な皮膚では，基底層で産生されたメラニンはケラチノサイトの分化とともに角層へ移行し，最終的に垢として排出される。しかし，血行不良や加齢によりターンオーバーが停滞すると，メラニンを含んだ表皮角化細胞が皮膚内に滞留し，色素沈着やくすみとして認識されるようになる[4)]。

漢方医学において，気血水における「血」が皮膚の症状に関与していると考えられており，皮膚症状は「血」に関わる病態を把握するうえで，重要な診断指標の 1 つであることが知られている[5)6)]。漢方医学における「血」の主な病態として，「瘀血（おけつ）」や「血虚（けっきょ）」があげられる。血の巡りが滞る「瘀血」や，血の滋養作用が不足する「血虚」の状態は，皮膚の乾燥，色つやの悪さ，色素沈着として現れるとされる[7)~11)]。四物湯は，当帰，川芎，芍薬，地黄から成る基本方剤であり，古来より血を補い，巡りを良くする作用（補血・駆瘀血）により，皮膚の状態を改善するために用いられてきた[6)]。

先行研究において，四物湯を含む合剤が皮膚血流量を増加させ，長期間の服用により角層水分量やしみを改善することが報告されている[12)13)]。しかし，四物湯単独の製剤が，比較的短期間（4 週間）で皮膚の光学的特性や角層の微細形態にどのような変化をもたらすかについて，詳細なメカニズムに踏み込んで検証した報告は少ない。

そこで本研究では，肌のくすみ・しみを自覚する女性を対象に四物湯エキス製剤を 4 週間服用させ，分光測色計による皮膚色調および内部色素（ヘモグロビン・メラニン）の解析と，テープストリッピング法による角層細胞の形態計測を行った。さらに，これら微小な皮膚生理学的変化が，被験者自身の主観的な肌状態の改善実感とどのように結びつくかについてアンケート評価にて検討した。これにより，四物湯が「血流」と「ターンオーバー」の双方に作用し，皮膚外観を改善する生理学的機序を明らかにすることを目的とした。

Ⅰ．対象および方法

1. 対 象 者

1.1. 選択基準

以下の基準をすべて満たす日本人女性を対象とした。

- 試験同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳未満の者。
- スクリーニング時のアンケートにおいて，顔面の肌の「くすみ」または「しみ」を自覚している者。
- 試験製剤を所定の用法用量で継続して服用する意思のある者。

1.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する者は除外した。

- 皮膚への健康増進効果または美容効果が期待される内服剤（食品，サプリメントを含む）を日常的に服用している者。
- 過去に漢方薬や生薬製剤の服用によりアレルギー症状や副作用を発現した経験のある者。
- 重篤な内臓疾患，代謝性疾患を有し，現在治療中の者。
- 妊娠中，授乳中，または試験期間中に妊娠する可能性のある者。
- 過度の日焼けをしており，正確な皮膚色調測定が困難と判断される者。
- その他調査担当者が不適当と判断する者。

最終的に，適格と判断されたボランティアを解析対象とした。

2. 試 験 品

試験製剤として，第 17 改正日本薬局方収載の四物湯処方に準拠した第 2 類医薬品である一般用漢方製剤 S（以下，本製剤）を使用した。本製剤は，1 日量（3 包）中に以下の生薬より抽出した水製乾燥エキスを含有する。

- トウキ（当帰）：3.0 g
- センキュウ（川芎）：3.0 g
- シャクヤク（芍薬）：3.0 g
- ジオウ（地黄）：3.0 g

被験者は，本製剤を添付文書の用法・用量に従い，1 日 3 回，4 週間継続して経口服用した。

3. 研究デザイン

試験デザインは，単群非盲検前後比較試験とし，試験実施期間は 2024 年 9 月～ 2024 年 10 月であった。測定は，服用開始前（0 w），服用 1 週後（1 w），および服用 4 週間後（4 w）の計 3 回実施した。以下，これらを 0 w，1 w，4 w と記す。被験者は測定当日に洗顔を行い，恒温恒湿室（室温 22 ± 2℃，湿度 50 ± 5%）にて 20 分間以上安静にした後，測定した。なお，試験期間中は日常使用している化粧品の変更を禁止し，新たな美容医療施術等は避けるよう指導した。

4. 測定および評価方法

4.1. 皮膚色調の測定および発色団指数の算出

分光測色計（CM-2600d，コニカミノルタ社製）を用い，左頬部を測定し，得られた分光反射率スペクトルから，以下のパラメータで評価した。

・*L*a*b** 表色系

・発色団指数：*L*a*b** から計算した発色団指数[15] より，皮膚内部の「メラニン量指数」，「ヘモグロビン量指数」，および「血中酸素飽和度指数（以下，SO_2）」を算出した。

4.2. テープストリッピング法による角層細胞形態解析

左頬部よりセロハンテープを用いて角層細胞を剥離・採取した。採取した標本をスライドガラスに固定し，染色液（ブリリアントグリーン・ゲンチアナバイオレット）にて染色後，顕微鏡画像を撮影した。

画像解析ソフト（cellSens，株式会社エビデント製）を用い，採取した角層細胞画像の解析を行った。評価項目として，画像内の「角層細胞面積」の平均値，および「角層細胞周囲長」を算出した。

4.3. 皮膚画像解析およびバリア機能評価

皮膚画像解析システム（VISIA Evolution，Canfield Scientific Inc. 製）を用い，顔面正面および左右斜め 45 度の撮影画像から「しみ個数」を算出した。また，皮膚バリア機能の評価として，Tewameter TM210（Courage + Khazaka electronic GmbH 製）を用い，左頬部の経表皮水分蒸散量（TEWL）として採用した。さらに，角層水分量の測定には SKICON-200EX（株式会社ヤヨイ製）を用い，左眼窩下の頬骨部の平均値を算出した。

4.4. 自記式アンケートによる主観的肌状態の評価

四物湯の継続服用による肌状態の主観的変化を評価するため，0 w および服用開始から 4 w までの各週において，自記式アンケートを実施した。アンケートでは，『顔の肌の状態』『顔の肌の血色』『くすみ改善度』『しみ改善度』等の項目について，5 段階評価で回答を得た。

5. 倫理的配慮

本調査は，株式会社 SOUKEN にて実施される倫理委員会において，その審査および承認のもと，調査計画書ならびにヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。被験者に対しては，試験の目的，方法，予想される利益と不利益，個人情報の保護，試験参加の任意性と撤回権について文書および口頭で十分に説明し，自由意思による文書同意（インフォームド・コンセント）を取得した。

6. 統計解析

得られた測定値は平均値 ± 標準偏差で示した。本研究では，群全体の比較と個人ごとの細胞形態の変化を以下の通り解析した。

6.1. 解析手法

0 w の値を基準とし，1 w および 4 w の値との比較には，対応のあるノンパラメトリック検定であるウィルコクソン符号付順位検定（Wilcoxon signed-rank test）を用いた。本検定は，群全体の解析（$n = 7$）において適用し，各被験者から採取した角層細胞（各 $n = 30$）の個別解析においてはマン・ホイットニーの U 検定を適用した。

6.2. 多重比較の考慮

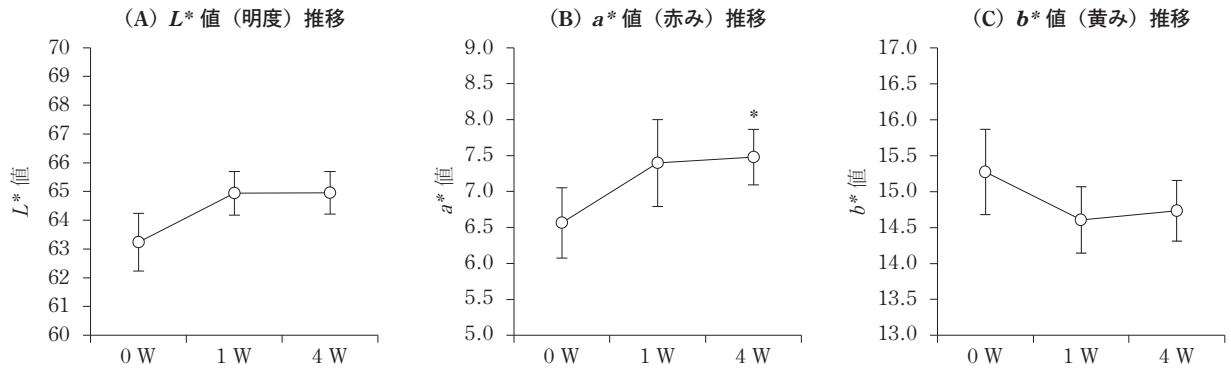
0 w，1 w，4 w の 3 時期を比較する際は，多重性の影響を考慮して有意水準を調整した。

いずれの検定においても，ボンフェローニ補正に基づき有意水準を $p < 0.025$（0.05 / 2）とした。

Ⅱ. 結　　果

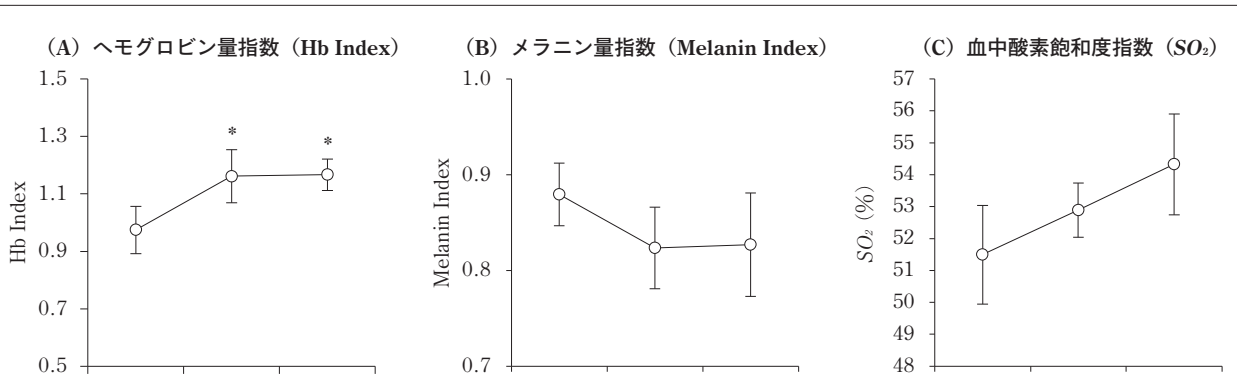
1. 被験者背景と安全性

対象者条件を満たす 29 ～ 46 歳の女性 7 名を対象とした。対象者の平均年齢は 34.4 歳であった。試験期間中，本製剤の服用に起因すると考えられる重篤な有害事象や皮膚トラブルの発現は認められなかった。



値は平均値 ± 標準誤差（n = 7）で示す。 *$p < 0.025$ vs 0 w（Wilcoxon 符号付順位検定）

図 1 四物湯服用による皮膚光学特性の経時変化



値は平均値 ± 標準誤差（n = 7）で示す。 *$p < 0.025$ vs 0 w（Wilcoxon 符号付順位検定）

図 2 四物湯服用によるの内部発色団の経時変化

2. 分光測色計による皮膚色調および内部色素の変化

分光測色計と CM-SA ソフトを用いて得られた各指標の推移を**図 1** および**図 2** に示す。

2.1. 明度（*L** 値）と色調の変化

皮膚の明るさを示す *L** 値は，0 w では 63.24 ± 2.65 であったが 4 w では 64.96 ± 1.95 へと推移し，0 w と比較し上昇する傾向がみられた。また，皮膚の赤み（血色）を反映する *a** 値についても 0 w の 6.56 ± 1.29 と比較して 4 w では 7.48 ± 1.02 となり有意な上昇を示した（$p < 0.025$）。一方，黄みを反映する *b** 値については，統計的な有意差は認められなかったものの，低下する傾向がみられた。

これらの結果より，四物湯の服用は皮膚の色調を明るくし，血色の良い健康的な肌色へと導く効果があることが示された。

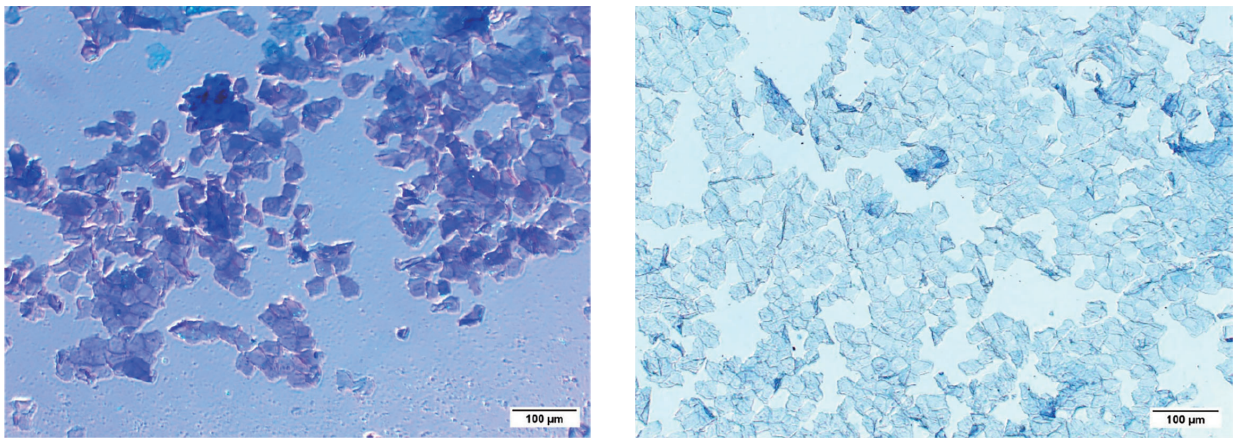
2.2. メラニン指数および皮膚微小循環の推移

ヘモグロビン量指数（Hb Index）は，0 w では 0.97 ± 0.22 であったが 1 w では 1.16 ± 0.25 となり早期から有意な上昇を示し（$p < 0.025$），4 w では 1.17 ± 0.14 であり，その効果は持続した。また，メラニン量指数（Melanin Index）は，0 w の 0.88 ± 0.09 と比較して 4 w の 0.83 ± 0.14 において低下傾向が確認された。SO_2 については，0 w では 51.49 ± 4.09％であり，4 w では 54.33 ± 4.18％へと上昇傾向を示したものの，有意な差はなかった。

表 1　角層細胞形態の変化

		角層細胞面積（μm^2）			角層細胞周囲長（μm）		
被験者 No.	年齢	0 W	1 W	4 W	0 W	1 W	4 W
1	25	675.9	830.2 *	731.2	102.7	113.4 *	105.7
2	29	928.6	838.1 *	872.0	121.3	114.0 *	116.8
3	30	854.6	742.8 *	660.7 *	115.5	107.0 *	101.1 *
4	46	906.4	914.3	886.6	118.7	118.5	116.2
5	34	805.0	803.2	769.3	111.5	110.8	109.4
6	36	728.6	794.7 *	851.5 *	105.8	111.9 *	114.6 *
7	41	804.8	749.6	800.8	113.4	108.8 *	110.8

Mean ± S.E.（n＝30）　* $p < 0.025$ vs 0 w



【角層剥離状態の代表例（染色像）】服用前（0 W）：肥大した角層細胞や重層剥離が多くみられる。服用 4 週後（4 W）：角層細胞のサイズが均一化し，重層剥離が解消されている。（染色：ブリリアントグリーン・ゲンチアナバイオレット）スケールバーは 100 μm を示す。

図 3　角層細胞形態の変化

3. 角層細胞形態への影響（テープストリッピング解析）

剥離した角層細胞の画像解析結果を**表 1** に，代表的な顕微鏡写真を**図 3** に示す。

3.1. 角層細胞の均一化

被験者全体（n＝7）の平均値による比較では有意な変化は認められなかったものの，各被験者の 30 細胞を用いた個別解析を実施し，経時的な推移を評価した。

その結果，全 7 名中 4 名において，0 w から 4 w にかけて統計学的に有意な面積の変動（$p < 0.025$）が確認された。初期面積が相対的に大きかった被験者群（被験者 2，3）では有意な縮小が認められた。一方で，初期面積が相対的に小さかった被験者群（被験者 1，6）においては有意な拡大が認められた。

3.2. 剥離状態の改善

顕微鏡下の観察において，0 w には散見された「重層剥離」，すなわち角層細胞が単層ではなく重なったまま剥がれ落ちる現象が，4 w には減少している様子が確認された。

4. 皮膚画像解析およびバリア機能評価

本試験の条件下において，4 w における VISIA による「しみ個数」，SKICON による皮表角層水分量，および Tewameter による経表皮水分蒸散量（TEWL）のいずれの指標においても，0 w と比較して統計的に有意な変動は認められなかった。しかし，前述の通り角層細胞の重層剥離が減少し，細胞形態の均一性が向上していることから，より長期の服用においてはバリア機能や水分保持能の質的な改善が期待できるものと考えられた。

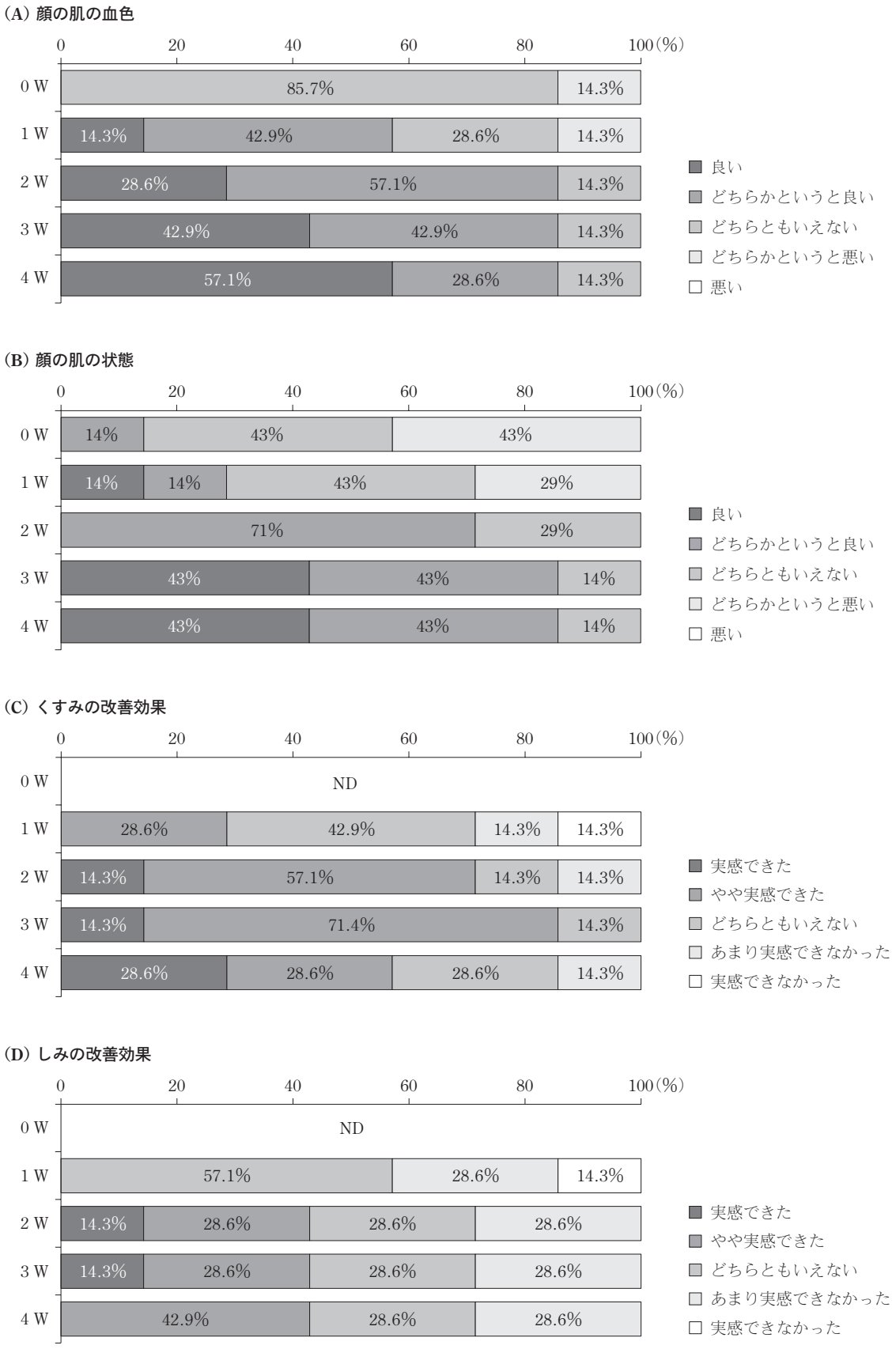


図 4　アンケートによる主観的評価

5. アンケートによる主観的評価（図 4）

自記式アンケートによる主観的評価の結果，「顔の肌の血色」に関する設問では，0 w にはすべての被験者が「どちらともいえない」または「どちらかというと悪い」と回答していたが，服用期間の経過に伴い改善傾向を示し，4 w には全 7 名中 6 名が「良い」または「どちらかといえば良い」と回答した。また，「顔の肌の状態」についても，4 w には 7 名中 6 名が「良い」または「どちらかといえば良い」と実感するに至った。さらに「くすみの改善効果」や「しみの改善効果」についても，複数名の被験者が改善効果を実感し，客観的指標の改善を裏付ける主観的評価が確認された。

Ⅲ. 考　　察

本研究では，皮膚のくすみやしみを自覚する健常女性を対象に，四物湯エキス製剤の継続服用が皮膚微小循環および角層細胞形態に及ぼす影響を検討した。その結果，服用 1 週間後という早期から微小循環および角層構造に変化が生じ，4 週間後には明らかな外観上の変化が認められた。

漢方医学における「瘀血（血流停滞）」の状態では，微小循環不全により皮膚組織への血液灌流が低下し，肌がくすんで見える要因となる[15]。本試験において，ヘモグロビン量指数は 1 w より有意に上昇し，その効果は 4 週後まで持続した。四物湯の構成生薬であるトウキやセンキュウには，血管拡張作用や末梢循環改善作用があることが知られている[17]。本試験において ヘモグロビン量指数が上昇したことは，四物湯の作用により虚脱していた毛細血管網への血液充満度が高まり，物理的に末梢血流が改善されたことを示唆しているものと思われる。また，本試験では皮膚の赤み（血色）を反映する a^* 値が改善した。通常，赤みの増加は明度を低下させうるが，本試験では同時にメラニン指数の低下や b^* 値（黄み）の減少傾向がみられたため，この赤みは「くすみ」ではなく「血色の良さ」として寄与し，結果として肌全体の明度（L^* 値）および透明感の向上につながったと考えられる。

角層細胞形態の変化とターンオーバーについて 1 w の時点で被験者の初期状態に応じた細胞面積の有意な変動（均一化）が認められた。具体的には，初期面積が大きかった被験者では有意な減少が，初期面積が小さかった被験者では有意な増加が確認された。通常，表皮角化細胞が基底層から角層へと移行するには約 14 日間，角層が剥離するまでにさらに約 14 日間を要するとされる[17]。顔面は前腕に比べて角層ターンオーバー速度が速い部位である[19]ことも知られているが，1 w で認められた変化は，基底層での細胞産生の変化が表面化したものというよりは，四物湯の血流改善作用に伴う角層水分量や皮膚温の変化が，角層細胞の剥離に関与する酵素活性を正常化し，角層の「剥離」と「成熟」の両面に影響を与えた結果であると推察される。すなわち，初期面積が大きかった例では，皮膚表面に過剰に滞留していた肥大化角層細胞の排出が急速に促されたことで，下層の適切なサイズの細胞が表面に露出したものと考えられる。一方で，初期面積が小さかった例では，ターンオーバーの異常な加速（未熟な細胞の供給）が抑制され，各細胞が十分な成熟期間を経て角層へ移行するようになったことで，細胞面積が増大し正常なサイズへと近づいた可能性が示唆される。

その後，4 w には重層剥離の著しい低下と，均一な角層細胞剥離像が観察された（**図 2**）。これは，初期の滞留角層の排出を経て，ターンオーバーのサイクル全体が正常化し，健全な角層が形成・維持されるようになったことを示唆しているものと考えられる。

一般に，肌の「くすみ」はメラニンの蓄積だけでなく，血流の低下や角層の重層化による光散乱の変化など，複合的な要因で生じる[1)~3)]。また，視覚的な肌色の特性として，物理的な明度が同一であっても，赤み（a^* 値）が増すことで肌はより白く明るく知覚されることが報告されている[18]。本試験では 4 w において，皮膚明度（L^* 値）および赤み（a^* 値）の有意な上昇と，メラニン量指数の有意な低下が同時に確認された。本試験の結果から，四物湯は単なるメラニン生成抑制のみならず，① 血流改善による「健康的な血色（a^* 値）」の付与，および② ターンオーバー正常化による「メラニン排出」と「角層透明化」を促進することで，総合的に肌の明度（L^* 値）を向上させたと推察される。さらに，本試験のアンケート評価において，服用 4 週後には大半の被験者が「血色が良い」「肌の状態が良い」と回答しており，主観的な肌状態の向上も確認され

た。四物湯の服用は，末梢血流を改善することで直接的に顔色（血色）を良好にするだけでなく，ターンオーバーの正常化（過角化および不全角化の解消）をもたらすと考えられる。このような皮膚微小循環の促進や角層細胞の形態的な改善が，結果として被験者自身の肌のなめらかさや透明感といった良好な実感に寄与したものと推察される。

なお，メラニン指数において有意な低下が認められていたことや，角層細胞の重層剥離が消失したことから，皮膚の質的改善が進行していることが示唆された。したがって，より長期の連用においては，保水機能の向上や，可視化されたしみの減少も期待できるものと思われる。

Ⅴ．結　　論

四物湯エキス製剤（本製剤）の服用は，皮膚微小循環を促進して血行停滞（瘀血状態）を改善し，表皮ターンオーバーを正常化させることにより，皮膚のくすみやメラニン沈着を改善し，明度を高めることが示唆された。すなわち，本製剤がターンオーバーを正常化し，メラニンを含む滞留した角層細胞の排出を促したことが，しみやくすみの改善に寄与したと考えられる。本製剤は，血行不良を伴う皮膚の美容的悩みに対し，内側からの対処法として有用であると考えられる。

本研究の限界として，試験デザインが単群非盲検試験でありプラセボ対照群が設定されていないこと，およびサンプルサイズが $n = 7$ と小規模であること，しみはメラノサイトでのメラニン産生が原因であるため，血流改善以外の要因がしみ改善につながる可能性が考えられること，が挙げられる。今後は症例数を増やし，プラセボ対照試験による検証が望まれる。

Ⅳ．利 益 相 反

本研究は小林製薬株式会社の研究費により実施された。著者は同社の社員である。

Ⅶ．引 用 文 献

1）金子　治，塚田弘行，石川好江，川口由起子：肌のくすみの計測（第 1 報）皮膚反射光に含まれるくすみ因子．日本化粧品技術者会誌 **31**(1)：44-51，1997.
2）金子　治，川口由起子，石川好江，稲垣和正：肌のくすみの計測（第 2 報）加齢にともなう肌の物理特性変化と，くすみとの関連．日本化粧品技術者会誌 **31**(4)：429-438，1997.
3）船坂陽子：しみのメカニズムから治療まで．日本化粧品技術者会誌 **47**(2)：117-126，2023.
4）石田喬裕，大槻崇史，深山怜奈，他：ローズマリーによる角層剥離酵素の活性増加を介した肌くすみの軽減．日本化粧品技術者会誌 **54**(3)：253-261，2020.
5）佐藤祐造，福澤素子，荻原幸夫，他：入門漢方医学（日本東洋医学会 学術教育委員会編），pp.68-69，南江堂，東京，2006.
6）喜多敏明，小暮敏明，吉崎文彦，他：学生のための漢方医学テキスト（日本東洋医学会 学術教育委員会編），pp. 26-27，南江堂，東京，2008.
7）寺澤捷年：駆瘀血剤の臨床．耳鼻咽喉科臨床，補 **89**：61-71，1996.
8）伊藤清夫：薬局漢方講座(1)．月刊東洋医学 **28**：51-54，2000.
9）玉舎輝彦：女性とお血．漢方の臨床 **54**：978-981，2007.
10）寺木祐一：皮膚の末梢循環障害に関連した疾患の漢方療法．皮膚疾患漢方療法マニュアル **131**：59-63，2007.
11）平馬直樹：基礎と臨床の入門講座 9 実証について 5 お血の病証．伝統医学 **3**：85-87，2000.
12）市橋正光，吉田郁代，山口博史，河崎美保子，秋葉哲生：加味逍遙散合四物湯「KGS1」による皮膚血流と皮膚症状の改善効果．皮膚の科学 **8**(1)：72-80，2009.
13）Ichihashi M, Yoshida I, Yamaguchi H, Yamashita K, Akiba T: KGS1 Kamishoyosangoshimotsuto Extract Tablets Improved Skin Condition and Hair Properties. Anti-Aging Medicine **8**(3)：15-22, 2011.
14）舛田勇二：化粧品および肌色の計測技術．色材協会誌 **76**：78-83，2003.
15）Iwaoka E, Oku H, Ishiguro K: Development of an in vivo assay method for evaluation of "oketsu" using hen-egg white lysozyme (HEL)-induced blood flow decrease. Journal of Traditional Medicines **26**: 97-103, 2009.
16）Yang H, Jung DH, Lee HW: Therapeutic effect of *Cnidium officinale* Makino extract on ovariectomized hind-limb ischemic mice. Integr Med Res **8**(2)：107-115, 2019.
17）Gerald D, Weinstein MD, et al: Autoradiographic analysis of cell proliferation kinetics in human normal epidermis and psoriasis. J Invest Dermatol **50**(3)：253-258, 1968.
18）濱田一輝，溝上陽子，菊地久美子，矢口博久，相津佳永：肌画像における肌色の弁別特性．日本色彩学会誌 **42**(2)：50-58，2018.
19）河合通雄，芋川玄爾，溝口昌子：角質細胞診断法と角層ターンオーバー測定法による顔面皮膚性状解析．日本皮膚科学会誌 **99**(9)：999-1006，1989.