

グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を用いた、非侵襲的高密度焦点式超音波による美白効果

著者: Boncheol Leo Goo, (医学士、韓国)

背景 高密度焦点式超音波 (HIFU) を用いた皮膚の若返り、リフティング、タイトニング効果に関する研究は数多くあるが、HIFU の振動と皮膚への熱作用による薬剤の吸収と臨床効果に関する臨床論文はない (Park, Kim, Kim, Ro, & Ko, 2015)。本研究の目的は、グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を用いて HIFU 施術を行うことで、皮膚の若返り効果を高めることができるかを検証することである。

目的 この研究の目的は、HIFU を併用した治療と併用しない治療とで、患者に観察された臨床的および写真による変化を確認することである。この治療では、グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を2回塗布する。この研究は、それぞれの治療による肌の美白効果を比較するために計画された。

方法 30~55歳の女性ボランティア20名を無作為に2つのグループに分けた。Aグループ(10名)は、グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を用いた非侵襲的なHIFU(高密度焦点式超音波)治療を2回受けた。Bグループ(10名)では、HIFU治療を行わず、薬剤を手で塗布する治療を2回行った。デジタル写真 (EOS Rebel SL3、キヤノン株式会社、日本) および治療満足度の患者アンケートを収集し、分析した(1~4の尺度で評価)。小ジワ、色素沈着、水分量は、多機能画像処理システム「A-One Smart™」(BOMTECH Inc.、韓国)を用いて測定した。美白効果は、Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS Scale)で測定し、医師が1~5段階で評価した。

結果 Aグループでは、続けて3回の治療で、小ジワ、水分量、色素沈着が有意に改善された ($P < 0.05$)。小ジワは $6.25 \pm 2.00\text{mm}$ から $3.10 \pm 1.62\text{mm}$ に減少した。色素沈着は、 $3.50 \pm 0.80\text{mm}$ から $2.10 \pm 1.05\text{mm}$ に減少した。水分量は $28 \pm 10\text{mm}$ から $55 \pm 11\text{mm}$ に改善。半数以上の患者が、治療後、小ジワ、色素沈着、水分量が顕著に改善したと報告。また、合併症の報告は無し。Bグループでは、臨床的な肌の特性に関して、統計的に大幅な変化は見られなかった。

結論 HIFU 施術とグルタチオンやヒアルロン酸を含む薬剤を並行して使用することにより、美白効果を伴う肌質改善の効果がみられる。副作用の報告は無し。臨床的にも写真においても、明らかな改善が認められる。一方、HIFU 治療を併用せず、手で薬剤を塗布した場合は、同じ臨床結果を得ることはできなかった。

キーワード 非侵襲性、高密度焦点式超音波 (HIFU)、グルタチオン、ヒアルロン酸、顔の若返り、小ジワの減少、美白、薬剤、肌の引き締め

序論

非侵襲的な高密度焦点式超音波(HIFU)治療は、顔のリフトアップや引き締めができる安全で信頼できる方法として受け入れられている(Ayatollahi等、2020年)。HIFUに関連する臨床的な変化が臨床論文で報告されている(Sklar等、2014年)。これらの論文には、小ジワや色素沈着の減少、および皮膚のハリ改善、皮膚の若返り効果、リフトアップが含まれる(2014年)。HIFU治療後の臨床結果を高めるために、臨床医はレーザーや高周波(RF)などの他の方法と組み合わせた治療に着手した(MCNAMARA、2007年)。しかし、最適な臨床結果を得るための取り組みの中で、HIFUの振動と皮膚への熱作用を利用した薬剤の吸収を題材とした臨床効果に関する論文はない。本研究は、グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤とHIFUの併用治療とHIFUを併用しない場合で、2回の治療後に観察される臨床的および写真による変化を明らかにし、各グループの治療後に美白効果が生じるかどうかを検証するために計画された(Dilokthornsakul等、2019年)。



図 1. Aグループでは、HIFU治療実施箇所緑で印をつけた。

被験者および実験方法

被験者 Fitzpatrick皮膚タイプII-IIIに属する30～55歳のアジア人ボランティアの女性20名を無作為に2つのグループに分けた。この研究に参加し、薬剤と併用したHIFU治療の効果を評価するために、患者は同意書に署名した。この研究は、1975年のヘルシンキ宣言のガイドラインに準拠している。妊娠中、授乳中、電気インプラントを埋め込んでいる方、傷口のある方、皮膚感染症の方、自己免疫疾患の方、出血性疾患または機能障害の方などは例外とした。各患者は、試験期間の6週間前および試験実施中は、エイジングケアを含む皮膚治療を同時に行わないように勧告された。治療前と4週間後にデジタル写真を撮影し、被験者の満足度を測定した。撮影した写真の美白効果は、医師がGAIS尺度(評価レベル1:非常に改善した、2:かなり改善した、3:改善した、4:変化なし、5:悪化した)を用いて評価した。一人の施術者が同じHIFU装置(ULTRAFORMER MPT、CLASSYS社、韓国)を使用して、すべての患者を治療した。その際は、グルタチオン(内容量8%、カプセル)とヒアルロン酸を含む薬剤を用い、1.5mmのカートリッジで500ショット(0.2～0.3ジュール)を全顔に照射するプロトコルで1セッションを行った。平均治療時間は約7分で、14日間隔で合計2回の治療を行った。

	評価	詳細
1	驚くほど改善した	今回の実験で理想的な美容効果が検証された
2	非常に改善した	最初と比べて著しく改善したが、被験者にとって完璧に理想的な状態ではなかった
3	改善した	初めの状態から明らかに改善しているが、再度治療が必要
4	変化無し	基本的に元の状態と変わらず
5	悪化した	元の状態よりも悪化した

図2. 医師によるGAIS評価

Bグループ(10名)では、2回の治療が行われた。1人の担当医が、参加者全員に対して、グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を手で塗布した。平均治療時間は約5分で、14日毎に合計2回の治療が行われた。

2回目の治療後、両グループのデジタル写真と多機能画像処理システムによる写真を撮影した。参加者の満足度は、1~4のレベルで測定された(1=改善が見られなかった、2=わずかに改善した、3=顕著に改善が見られた、4=大幅に改善した)。患者には、美白、小ジワ、色素沈着、水分量といった肌の特性に関する変化を評価してもらった。撮影した写真で分かる美白効果を、医師がGAIS尺度を用いて評価した。

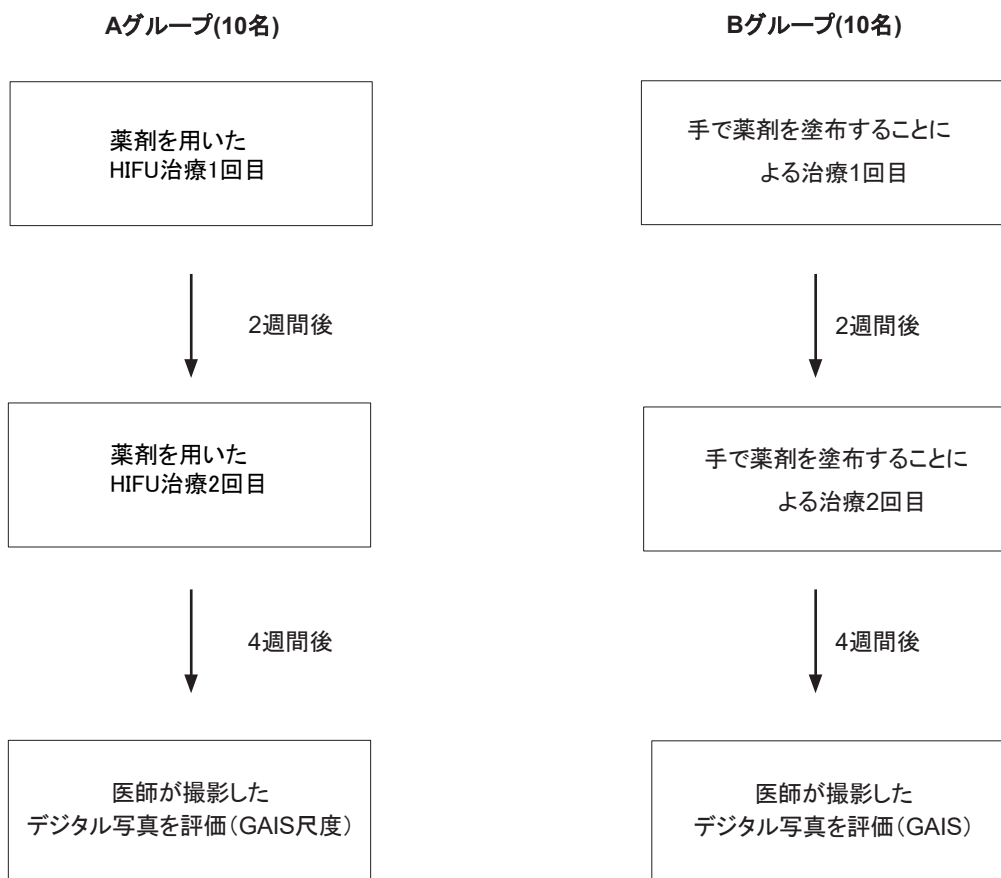
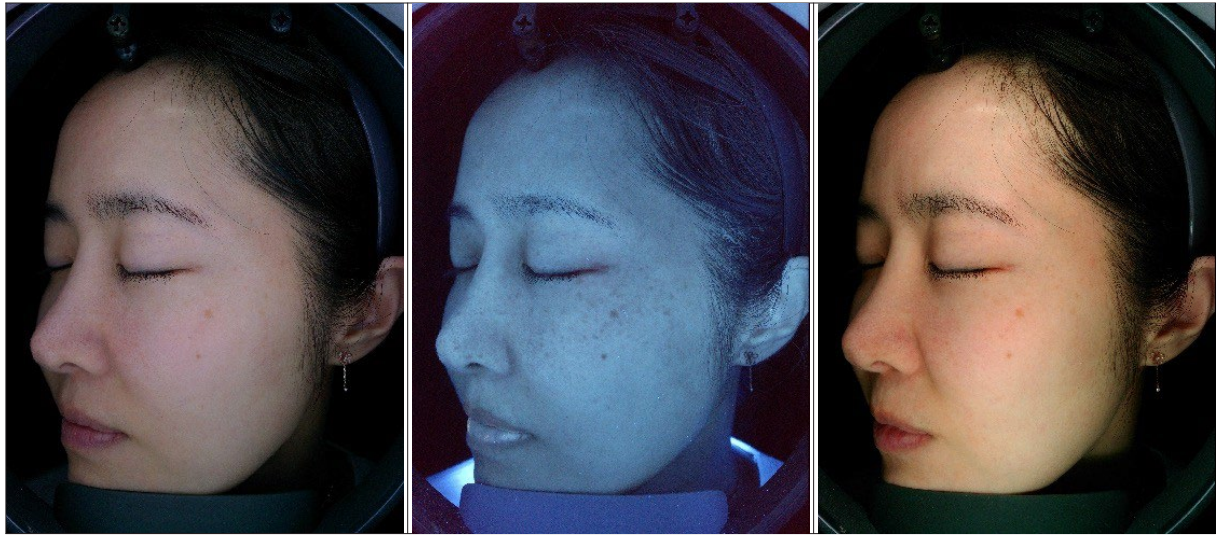
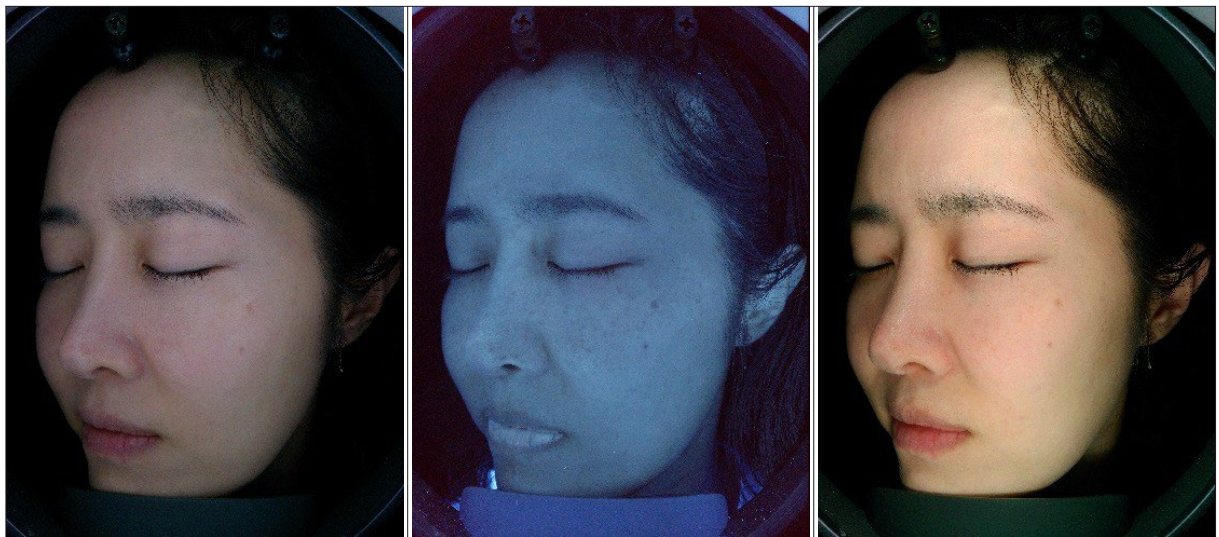


図3. AグループとBグループの研究計画



Aグループ治療前



Aグループ治療後

図4 多機能画像処理装置による薬剤を用いた一連のHIFU治療前と治療後に観察された小ジワ、色素沈着、水分量

統計分析

統計分析は、記述的分析により実施。標準偏差と平均値の解析には、Excelプログラム(バージョン: マイクロソフトエクセル2016 16.0.6741.2048)が用いられた。データは±標準偏差で示した。0.05未満のP値は統計的に有意であるとみなされた。

結果

	治療前	治療後	P値
小ジワ	6.25 ± 2.00	3.10 ± 1.62	0.0047
色素沈着	3.50 ± 0.80	2.10 ± 1.05	0.01
水分量	28 ± 10	55 ± 11	0.0004

表1. Aグループ:薬剤とHIFU併用治療後の変化について、Aグループの結果

	治療前	治療後	P値
小ジワ	6.98±1.80	6.80 ± 1.60	0.8191
色素沈着	2.82±0.86	2.82 ± 0.86	1
水分量	25 ± 12	28 ± 14	0.6208

表2. Bグループ:手を使った薬剤の塗布による治療後の変化について、Bグループの結果

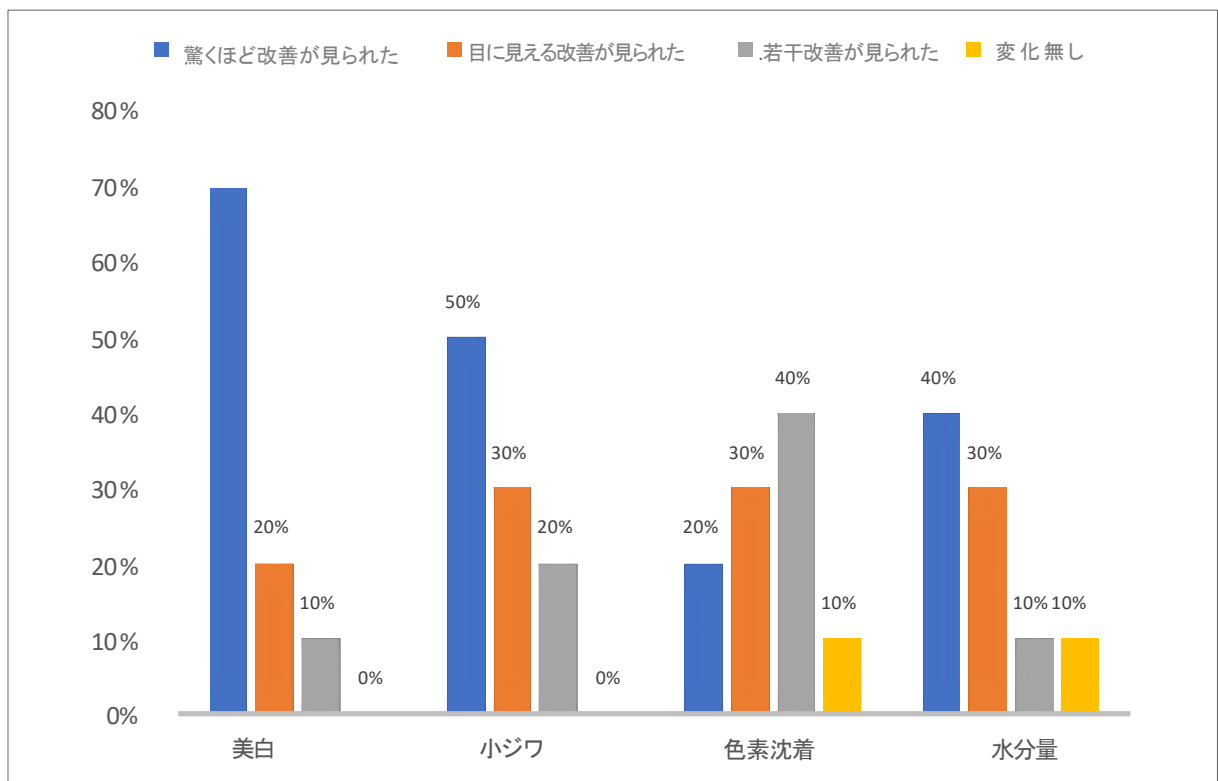


図5. Aグループ:薬剤を用いたウルトラフォーマーMPT治療後の患者による自己評価

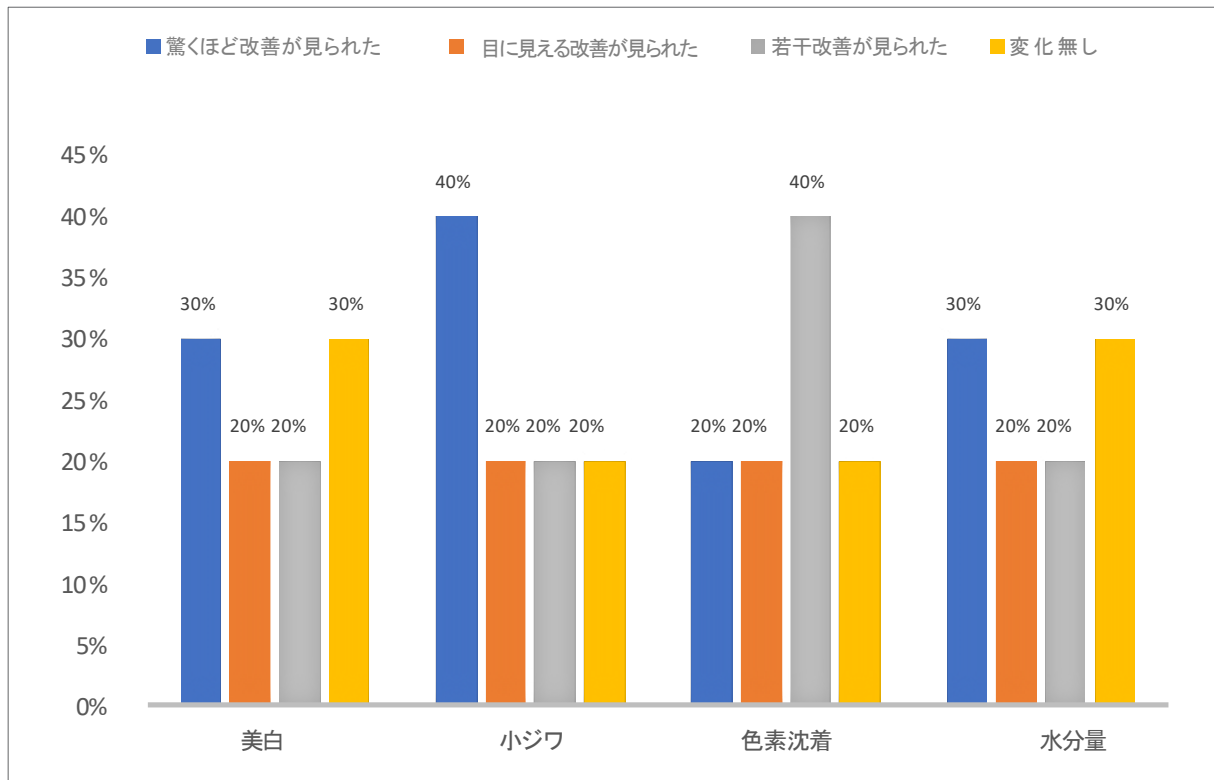


図6. Bグループ。薬剤を用いた治療後の患者さんによる自己評価

AグループとBグループのデータをT検定で比較した。多機能画像システムで測定したAグループ(10名)では、2回の治療後に小ジワが 6.25 ± 2.00 から 3.10 ± 1.62 に減少していた。色素沈着は 3.5 ± 0.80 から 2.10 ± 1.05 に改善した。水分量は、 28 ± 10 から 55 ± 11 へと顕著な改善を示した。3分の2以上の患者が、肌の美白と小ジワについて、「驚くほど改善した」あるいは「目に見える改善が見られた」と報告している(図5)。定性的には、小ジワと色素沈着の改善が最も多く観察された(表1)。また、合併症や副作用の報告はなかった。図5と図6は、それぞれAグループとBグループにおける臨床的な改善を示している。

治療後の美白効果を評価するために、AグループとBグループのデジタル写真を1人の医師がGAIS尺度を用いて分析した(図7)。GAISによると、Aグループの70%が「非常に良くなった」または「かなり良くなった」と評価している。

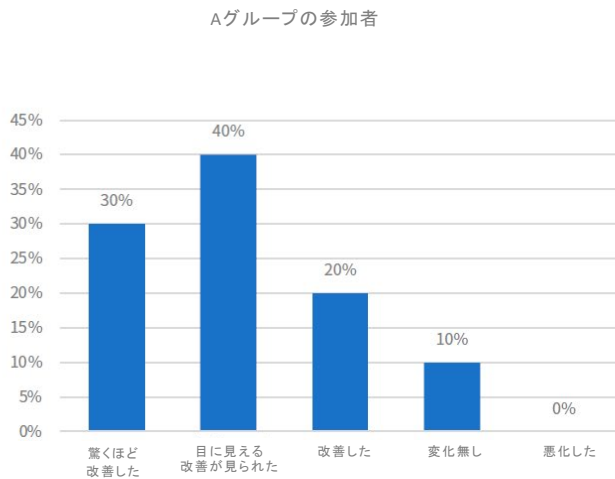
BグループB(10名)では、2回の治療後、皮膚の状態を観察したところ、最小限の変化しか認められなかった。わずかな改善は認められたが、統計的に有意ではなかった(P値 >0.05)(表2)。また、Bグループの参加者のうち、GAISで「驚くほど改善した」「目に見える改善が見られた」と評価したのは、30%のみであった。

考察

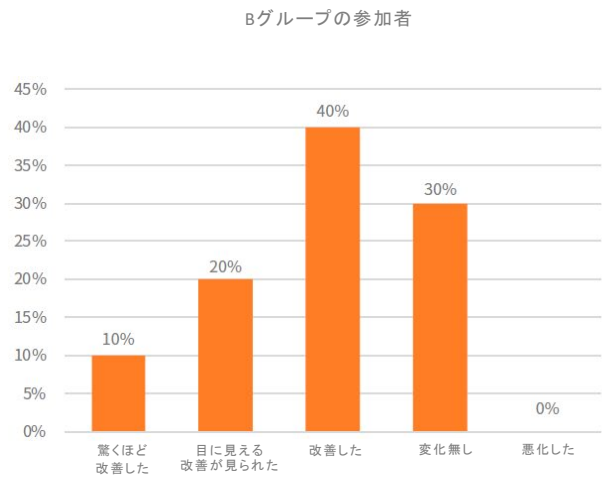
透明感のある滑らかで若々しい肌でいることは、多くの人が切望していると考えられており、高周波、レーザーアブレーション、外付け低出力レーザー、非熱式超音波等、肌の若返りのためのより高度な技術や治療法の開発が進んだ(Abraham等、2004、Mulholland等、2012)。

同様に、非侵襲的な治療として広く用いられている高密度焦点式超音波(HIFU)は、他の治療と組み合わせ、肌の若返りや引き締めにおける、ゴールドスタンダードとして実証されている(Celik, 2016)。しかし、HIFUの振動による薬剤の吸収と皮膚への熱作用の臨床的効果に関する論文はない。本研究では、グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を用いてHIFUの施術を行うことで、美白効果が高まるかどうかを検証する(Bukhari等、2018、Manggabarani等、2018)。

Aグループの治療では、グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を塗布しながら、HIFUエネルギーをハンドピースで円形照射し、超音波の振動で温熱感を与えた。化粧品業界で使用される美白剤の一つであるグルタチオンは、人体に一般的に存在する抗酸化物質であり、いくつかの全身作用やウイルス感染の予防、抗腫瘍活性をもたらす(Watanabe等、2014)。



Aグループ(10名)の医師による評価
(GAIS尺度)



Bグループ(10名)の医師による評価
(GAIS尺度)

図7. 両グループの医師による美白効果に関するGAIS尺度

いくつかの研究やin vitroの実験では、グルタチオンに抗メラニン形成作用があることが発見された(SitohangおよびNinditya, 2020)。

同様にヒアルロン酸は、生分解性や無毒性などの様々な物理化学的特性を有することから、幅広い用途に使用されている。強力な抗酸化物質であるヒアルロン酸の最もよく知られている特性として、組織と水を結合させる効果がある。つまり、増殖中の細胞ではヒアルロン酸の生成が増加し、細胞間の水分量が高まる(Ke等、2011、SudhaおよびRose、2014年)。

この研究では、グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を塗布しながら、2回のHIFU治療を行うことで、顕著な美白効果と小ジワや色素沈着の減少による肌の若返り効果、保湿効果の向上が確認された。臨床的な改善は、GAIS尺度と多機能皮膚評価画像システムを用いて写真で測定され、ほとんどの患者がいくつかの皮膚属性に「驚くほど改善した」「目に見える改善が見られた」と報告した。これらの結果は、肌の若返りや美白のための有効成分を含む薬剤の塗布と組み合わせたHIFU治療における利点や効力を実証した。

また、この研究は、HIFU治療後に望ましくない副作用がなかったことも明確に実証している。

結論

グルタチオンとヒアルロン酸を含む薬剤を塗布しながら行うHIFU治療は、美白効果を伴う肌質の改善に効果的である。また、副作用は報告されていない。

臨床的には、治療後の癬痕、色素障害、質感異常は報告されていない。HIFUの治療は副作用がなく、安全であることが、このデータは立証している。

臨床的にも写真においても、顕著な改善が見られた。一方、HIFU治療を併用しない場合、薬剤を手で塗布しても、同様の臨床効果は得られなかった。

症例写真



治療前



治療後6週間経過



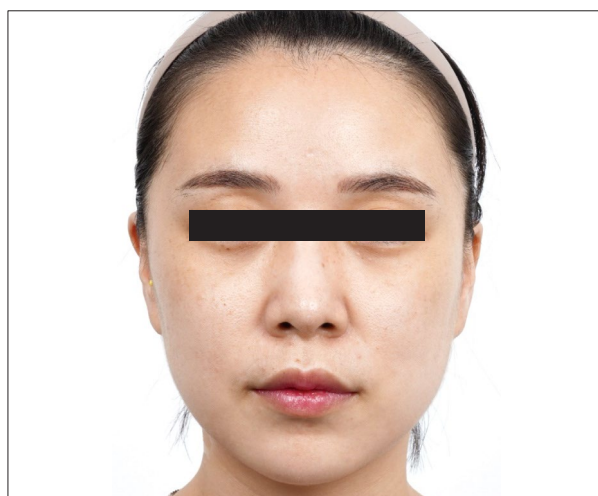
治療前



治療後6週間経過



治療前



治療後6週間経過



治療前



治療後6週間経過



治療前



治療後6週間経過



治療前



治療後6週間経過

参照文献

- Ayatollahi, A., Gholami, J., Saberi, M., Hosseini, H., & Firooz, A. (2020). Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for face and neck rejuvenation. *Lasers in Medical Science*, 35(5), 1007–1024. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-02957-9>
- Celik, N. (2016). HIFU, Laser and Micro HIFU Research and Reports in Focused Ultrasounds for Face Remodelling. *Journal of Obesity & Weight Loss Therapy*, 6(4). <https://doi.org/10.4172/2165-7904.1000316>
- Day, D. (2014). Microfocused ultrasound for facial rejuvenation: current perspectives. *Research and Reports in Focused Ultrasound*, 13. <https://doi.org/10.2147/rrfu.s49900>
- Dilokthornsakul, W., Dhipayom, T., & Dilokthornsakul, P. (2019). The clinical effect of glutathione on skin color and other related skin conditions: A systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(3), 728–737. <https://doi.org/10.1111/jocd.12910>
- MCNAMARA, D. (2007). Combined Therapy Optimizes Facial Rejuvenation. *Skin & Allergy News*, 38(9), 22. [https://doi.org/10.1016/s0037-6337\(07\)70701-5](https://doi.org/10.1016/s0037-6337(07)70701-5)
- Sklar, L. R., El Tal, A. K., & Kerwin, L. Y. (2014). Use of Transcutaneous Ultrasound for Lipolysis and Skin Tightening: A Review. *Aesthetic Plastic Surgery*, 38(2), 429–441. <https://doi.org/10.1007/s00266-014-0286-6>
- Abraham, M., Chiang, S., Keller, G., Rawnsley, J., Blackwell, K., & Elashoff, D. (2004). Clinical evaluation of non-ablative radiofrequency facial rejuvenation. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 6(3), 136–144. <https://doi.org/10.1080/14764170410023802>
- Bukhari, S. N. A., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S., Sohail, M., Ramli, N. A., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, 120, 1682–1695. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- Ke, C., Sun, L., Qiao, D., Wang, D., & Zeng, X. (2011). Antioxidant activity of low molecular weight hyaluronic acid. *Food and Chemical Toxicology*, 49(10), 2670–2675. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.020>
- Mulholland, R. S., Ahn, D. H., Kreindel, M., & Paul, M. (2012). Fractional Ablative Radio-Frequency Resurfacing in Asian and Caucasian Skin: A Novel Method for Deep Radiofrequency Fractional Skin Rejuvenation. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 02(03), 144–150. <https://doi.org/10.4236/jcda.2012.23029>
- Park, H., Kim, E., Kim, J., Ro, Y., & Ko, J. (2015). High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Wrinkles and Skin Laxity in Seven Different Facial Areas. *Annals of Dermatology*, 27(6), 688–693. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.6.688>
- Sitohang, I. B. S., & Ninditya, S. (2020). Systemic Glutathione as a Skin-Whitening Agent in Adult. *Dermatology Research and Practice*, 2020, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/8547960>
- Sudha, P. N., & Rose, M. H. (2014, January 1). Chapter Nine - Beneficial Effects of Hyaluronic Acid (S.-K. Kim, Ed.). ScienceDirect; Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128002698000099>
- Watanabe, F., Hashizume, E., Chan, G. P., & Kamimura, A. (2014). Skin-whitening and skin-condition-improving effects of topical oxidized glutathione: a double-blind and placebo-controlled clinical trial in healthy women. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 267. <https://doi.org/10.2147/ccid.s68424>