

## 〈光老化コンセンサステートメント〉

医師・研究者向け (For Doctors and Scientists)

# 皮膚の光老化とその予防に関するコンセンサステートメント

みらい検討委員会\*

## Consensus Statement on Skin Photoaging and Prevention

The Future Planning Committee of JCSS\*

### 1. 皮膚の老化

皮膚の老化には内因性老化（自然老化）と外因性老化がある。内因性とは加齢によるものであり、外因性とは環境因子によるもので、太陽光線、さらに最近では喫煙や大気汚染等が因子として示されている。このうち、紫外線（UV）を主とした太陽光線による外因性老化は光老化と呼ばれ、皮膚老化としての特徴は、粗造な皮膚・乾燥した皮膚、シミ・くすみ、シワ・たるみである。光老化は加齢による内因性老化とは質的に異なるものであるが、内因性老化の上に形成され、太陽光線への暴露時間、スキントypesの違い、生活習慣、生活地の緯度などによる影響を受ける。

今回の光老化コンセンサステートメントでは紫外線の有害な作用を理解し、予防・対処するための方法を確立するために、

- ・太陽光線
- ・紫外線の皮膚に対する作用
- ・紫外線感受性の影響因子
- ・紫外線防御

について概説を行い、光老化の予防・対処法に関する推奨を行うものである。

### 2. 太陽光線

地上に届く太陽光線には、短波長側から紫外線 B 波 (UVB; 290~320 nm)、紫外線 A 波 (UVA; 320~400 nm)、可視光線 (400~780 nm)、赤外線 (780 nm~1 mm) が含まれる。赤外線は IR-A (780~1,400 nm)、IR-B (1,400~3,000 nm)、IR-C (3,000 nm~1 mm) の三つに分かれ、それぞれが近赤外、中赤外、遠赤外に対応する<sup>※1</sup>。地上に到達する紫外線のほとんどは UVA であるが、UVB は少量でも生体への影響は大きい。また地上に到達する赤外線のほとんどが近赤外線 (780~1,400 nm) であり、生体

に影響する赤外線は、近赤外線領域である。

### 3. 紫外線の皮膚に対する作用

#### 3-1. 細胞レベルおよび組織レベルでの影響

紫外線に暴露されることにより、皮膚の細胞内では紫外線のエネルギーを吸収することで主に DNA が損傷を受け、また紫外線により発生する活性酸素が酸化ストレスを引き起こし、細胞および組織において、DNA を始めとするさまざまな分子に損傷を与える。

たとえ正常に見える皮膚であっても組織を調べると、紫外線による損傷が見られる。表皮において紫外線により誘導される変化には、角化細胞やメラノサイト（色素細胞）における異常な構造への変化、ランゲルハンス細胞の機能的な変化が挙げられる。繰り返し紫外線にさらされた表皮は、非露光部位の皮膚に比較して厚さが約 2 倍になっており、過角化や錯角化、表皮肥厚が見られるものの、長期間の暴露により、最終的には表皮の菲薄化につながる事が知られている。

メラノサイトはその内部にメラニン色素を含有するメラノソームを有し、皮膚を紫外線から守る最も重要な細胞である。紫外線により損傷を受けた表皮では、メラノサイトは樹状突起を増し、数が増える。また紫外線照射後、角化細胞の核上部には過剰なメラノソーム複合体の蓄積（メラニンキャップ）が観察される。皮膚の黒化（tanning）は紫外線暴露後のメラニン色素の増加である。皮膚の黒化は即時型黒化（一次黒化）と遅延型黒化（二次黒化）の組み合わせにより達成される。即時型黒化は UVA により引き起こされ、あらかじめ産生されていたメラニンが光酸化されることにより達成される。遅延型黒化は紫外線暴露後 72 時間くらいから現れる。この過程では DOPA 陽性メラノサイト数の増加、色素が増加した（成熟した）メラノソームの数およびメラノサイトの樹状突起の増加が見られる。

<sup>※1</sup> 国際照明委員会 (CIE) 分類では、UVB; 280~315 nm, UVA; 315~400 nm, 可視光線 (380~780 nm)

\*日本化粧品学会事務局

〒162-0801 東京都新宿区山吹町 358-5

連絡先 E-mail: jcss-post@bunken.co.jp

\*Office of Japanese Cosmetic Science Society (358-5 Yamabuki-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0801, Japan)

表皮真皮接合面では、表皮と真皮の間に形作られる真皮乳頭が平坦化する。紫外線は真皮にも損傷を与え、真皮全体の構造、細胞外マトリクス組成、血管の構造と機能、そして細胞の活性が変化する。表皮直下の結合組織 (grenz zone) には密に充填された、正常に見える大きなコラーゲン線維束が存在する。この領域の下には電子密度の濃い弾力性成分が広く分布する層が横たわっており、この層に異常なコラーゲン細線維が弾力性成分と混じり合って存在する。また、コラーゲン III/I の比率の変化と、グリコサミノグリカンの増加および変性したエラスチンの沈着も報告されており、日光弾性線維症と呼ばれている。真皮の血管は拡張し、血漿の滲出を生じやすく、基底膜構造様の物質が過剰に蓄積している。血管周囲には炎症性の細胞が集合している。マスト細胞数は増加し、脱顆粒像を示し、線維芽細胞との明らかな物理的接触像を呈している。

紫外線は局所性および全身性の免疫応答を変え、ランゲルハンス細胞の機能を変化させ、制御性 T 細胞を活性化させる。紫外線により誘発された腫瘍は、遺伝的に同じマウスに移植された場合、通常は拒絶される。一方、移植前にマウスに紫外線を照射すると、腫瘍は生着してしまう。

### 3-2. 皮膚に現れる光老化の症状と皮膚がん

長期間繰り返し太陽光線への暴露を受けた皮膚は黄色調となり、シミが増え、微細なシワや深いシワが増え、皮膚の光沢がなくなり、粗造、乾燥してくる。このような皮膚の変化が光老化と呼ばれる。光老化は加齢による内因性老化とは質的に異なるものであるが、内因性老化の上に形成され、太陽光線への暴露時間、スキントypesの違い、生活習慣 (戸外の仕事やアウトドアスポーツを好むかなど)、生活地の緯度などによる影響を受ける。日本人では、白人に比べてシミができやすく、シワが少ないということが、明らかとなっている。

太陽光線を長期にわたり繰り返し浴び続けると、太陽光線への暴露部位に、最も一般的な皮膚がんである基底細胞がんや有棘細胞がんが発生する。これらのがんは太陽光線への暴露量が多い地域でよりの高頻度に発生し、特に有棘細胞がんについては緯度が低く太陽光線が強くなるほど発生頻度がさらに上昇する。動物実験の結果からは、non-melanoma skin cancer (NMSC) を誘発するうえで、UVA よりも UVB のほうが非常に効果的であるが、UVA も DNA 損傷、紅斑、および有棘細胞がんを誘発することが知られている。

### 3-3. 皮膚におけるビタミン D<sub>3</sub> の産生について

ビタミン D<sub>3</sub> と、骨格の正常な発育と形成との関係における太陽光線の関与はよく知られている。ビタミン D<sub>3</sub> を体内産生するためには、UVB 領域の紫外線に対して皮膚を暴露することが必須となる。日本で通常の日常

生活を送る限り、ビタミン D<sub>3</sub> 産生に必要な紫外線を十分受けているものの、サンスクリーン剤塗布を含めた紫外線防御を過度に行った場合には、ビタミン D<sub>3</sub> 不足が生じる可能性がある。そのため食物からの摂取や、ビタミン D<sub>3</sub> 産生に十分な太陽光線への暴露 (夏季、8 月 1 日の東京都心で雲が少しある晴れた日の昼ごろに、日焼け止めをせず、顔と両腕を露出すると 3 分間程度<sup>1)</sup>) が難しい場合は、ビタミン D のサプリメントを利用することも一つの方法である。

## 4. 紫外線感受性の影響因子

紫外線による傷害に対する感受性に影響を与える主要な因子には人種差、皮膚の色などがある。六つのスキントypesが定義され、白人のタイプ I は、常に赤くなり (日焼けするが)、決して皮膚色が黒くならない。黒人が該当するタイプ VI は、常に皮膚色が黒く、決して赤くならない (日焼けしない)。年齢は、個人の紫外線に対する感受性に影響を与える要因として関連しているかもしれない。多くの日本人はこの基準では、タイプ II~IV に位置する。

薬剤の中には紫外線に対する感受性を高めてしまうものがあり、抗菌剤、降圧剤、免疫抑制剤、非ステロイド性抗炎症剤等の薬剤を経口投与すると紫外線に対する感受性が亢進してしまう場合がある (薬剤性光線過敏症)。そのほかにも、光線過敏症を惹起する外用剤および化学物質が多く存在する。

幼少期から紫外線に対して明らかな感受性を示す遺伝性光線過敏症があり、このような疾患としては色素性乾皮症、ブルーム症候群、ロスムンドートムソン症候群、ポルフィリン症、フェニルケトン尿症、異形成母斑症候群、および基底細胞母斑症候群などがある。太陽光線に対する明らかな過敏性を示す多数の多様な後天的疾患も存在する。慢性光線性皮膚炎、多形日光疹、日光蕁麻疹、種痘様水疱症、エリテマトーデス、皮膚筋炎、そして播種性表在性光線性汗孔角化症などが挙げられる。

## 5. 紫外線防御

### 5-1. 紫外線に対する理解と生活習慣

紫外線による悪影響を防ぐには、紅斑を起こすような日焼けをしないことがまず大切である。どの季節、どの時間にどのぐらいの紫外線が存在するかを理解し、太陽光線に暴露される機会を減らすような生活行動に努めなければならない。例えば、6 月の天気の良い日の午前 10 時から午後 3 時の間には、この期間に地表に届く 1 日の UVB 量の 60% が降り注ぐ<sup>1)</sup>。この時間帯に紫外線を浴びることが極力少なくなれば、NMSC 患者の有意な減少が見られることになろう。大人も子どもも、紫外線が最大量に降り注ぐこの期間に紫外線を浴びることを制限すべきである。10 代における、日焼けによる水ぶくれ症状の経験や紫外線暴露時間の長さが、後の皮膚がん発

生と関連があるという報告がある<sup>2),3)</sup>。そのため小児期における子どもの生活習慣をどのように方向づけるかを親に教育することはとても重要なことである。紫外線への暴露を最小限にするために、学校、キャンプ、託児所または海辺におけるアウトドア活動については、サンスクリーン剤の使用などの適切な紫外線防御の方法を考慮すべきである。紫外線防御効果を標榜する傘、帽子、服なども市販され、防御効果の高い濃い色のもの、デザイン性に優れたものも登場しており、これらを上手に利用することも有用である。

## 5-2. サンスクリーン剤（紫外線防止用化粧品）

紫外線を浴びる部位にはサンスクリーン剤を使用して、過度の紫外線から皮膚を守るのも一つの方法である。サンスクリーン剤には、紫外線吸収剤と紫外線を反射・散乱する紫外線散乱剤（酸化チタン・酸化亜鉛）があり、散乱剤は無機系素材、吸収剤は有機系素材に分類されるようになった。日本では、サンスクリーン剤の紫外線防止効果は、SPF (sun protection factor) と PA (protection grade of UVA) の二つの指標で示されている<sup>4)</sup>。SPF は、主として UVB による日焼け（紅斑）を抑える指標で、大きくなれば抑える効果が強く、表示の最大は現在は 50+ と定められている。PA は、UVA の防止効果を示し、+ (UVA 防止効果がある)、++ (UVA 防止効果がかかなりある)、+++ (UVA 防止効果が非常にある)、++++ (UVA 防止効果が極めて高い) の 4 段階になる。UVA を照射すると皮膚はすぐ黒くなるが、次第に消えていく。PA は、2~24 時間後に皮膚の黒化を残留させるのに必要な最少の UVA の量（最少持続型即時黒化量；MPPDD）を指標に設定される。サンスクリーン剤を使用する際には、Fig. 1 のような目安を参照するとよい。

サンスクリーン剤は、UVB および UVA の両波長に対する防御効果を組み合わせるのがより好ましい。1 年を通して、毎日使用することが望ましい。サンスクリーン剤は、紫外線に暴露される前に塗布し、その後も頻繁に再塗布するべきである。このような機能と使用習慣を踏まえ、生活シーンにおいて適切なサンスクリーン剤を使用することで以下に示されるような、光老化予防効果が得られる。

## 5-3. サンスクリーン剤の使用による光老化予防効果

### 5-3-1. 1 回の紫外線照射による損傷からの保護

培養皮膚モデルを使った試験では、UVB を防御するサンスクリーン剤を塗布することで、DNA に対する損傷およびサンバーンセル<sup>※2</sup>形成が抑制される<sup>5)</sup>。また新生児マウスにサンスクリーン剤を塗布し、紫外線を照射する試験では、紫外線照射した直後の DNA 損傷を抑制し、その後の悪性黒色腫の発生を抑制する<sup>6)</sup>。ヒトにお

※2 紫外線の作用により傷害を受け、アポトーシスした表皮細胞。

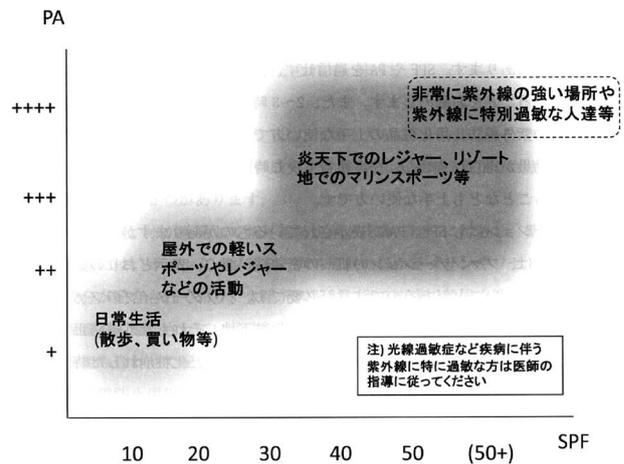


Fig. 1. 生活シーンに合わせた紫外線防止用化粧品の選び方 (文献 4 内の図表を参考に作成)

いても紫外線を照射することにより発生する組織破壊に関連する酵素の増加、酸化ストレス防御因子の増加を抑えることが知られている<sup>7)</sup>。

### 5-3-2. 中長期にわたる紫外線の影響からの保護

ヘアレスマウスを用いた試験では、UVB を繰り返し長期間照射することで生じる真皮組織の破壊が、SPF15 のサンスクリーン剤塗布で防げることが報告されている<sup>8)</sup>。また同じくヘアレスマウスに UVA を長期間照射することで起こる皮膚の黄ばみの増加、角層水分低下、皮膚の厚みの増加、弾力性の低下などが、UVA 防御サンスクリーン剤を塗布することで予防できることが報告されている<sup>9)</sup>。

ヒトについては、美容的な面と発がん予防の面からサンスクリーン剤の使用による効果が報告されている。オーストラリアでの試験では SPF16 のサンスクリーン剤を 4.5 年間、手の甲に塗布し、55 歳以下の被験者を対象として解析すると、手背のシワの発生を防げる、という結果がでている<sup>10),11)</sup>。また日本では高齢者を対象としたサンスクリーン剤の日常使用試験により、サンスクリーン剤を多く使用する被験者では、色むら面積の拡大、シミの数の増加、角層水分量の低下が予防され、美容的な面での光老化予防効果が示唆されている<sup>12)</sup>。

皮膚がんという点ではアメリカでの臨床試験において、日光角化症や皮膚がんの既往症のある 53 名の被験者がサンスクリーン剤を 2 年間使用したところ、サンスクリーン剤の使用により、日光角化症が年間 36% 抑制されたと結論されている<sup>13)</sup>。このとき、皮膚内部で進行する日光弾性線維症の予防についても、サンスクリーン剤の効果ありと解析されている<sup>14)</sup>。オーストラリアでは、SPF16 のサンスクリーン剤を 4.5 年間使用することで、日光角化症、有棘細胞がんおよび悪性黒色腫発生の抑制が見られた<sup>15)</sup>。普段からサンスクリーン剤を使用することで日光角化症（皮膚がん）の発生を抑制するほうが、日光角化症・皮膚がんの治療にかかる費用より安価であ

り、医療費の低減につながることも試算されている<sup>16),17)</sup>。

### 5-3-3. 紫外線に対して感受性の高い患者に対する効果

光線過敏症、エリテマトーデス患者など太陽光線により増悪を来す疾患患者が太陽光線暴露部位にサンスクリーン剤を4週間使用した結果、紅斑惹起が抑制され、患者の皮膚を守るという点において有用性が認められている<sup>18)</sup>。またUVA, Bの両波長領域にわたって高い紫外線防御能を有するブロードスペクトラムサンスクリーン剤を光線過敏症患者39名が6~13週間使用したところ紅斑惹起が抑制され、紫外線に対して高い感受性を有する患者における皮膚光線過敏症状の発生を予防するうえでサンスクリーン剤の使用は有用であることが示されている<sup>19)</sup>。

## 6. 結論と推奨

結論・紫外線は皮膚におけるビタミンD<sub>3</sub>の合成に必要な不可欠であるが、DNA損傷、活性酸素の発生による細胞損傷と変化、表皮真皮結合部および真皮の構造的変化、皮膚免疫の変調等、多彩な組織学的・生理的な変化を生じる。その結果、シミ・シワなどの光老化症状を発生させる。

- ・10代の若い時期における日焼けによる水ぶくれ症状の経験や紫外線暴露時間の長さが後の皮膚がん発生と関連がある。そのため、小児期および青年期における紫外線への暴露を低減すべく、生活行動様式の見直しと太陽光線の害についての教育に関する継続したアプローチが必要である。
- ・さらには高齢化により、人生を通した紫外線暴露量はさらに増加すると考えられるため、高齢者に対しても紫外線暴露の低減に関する啓発が必要である。

推奨 紫外線を主とする太陽光線により皮膚にもたらされる美容的な問題（光老化）から皮膚がんに至る有害な変化を最小限にとどめるために、太陽光線への無防備な暴露を避けるように生活習慣を改善することを心がけ、サンスクリーン剤の適切に使用を行い、帽子・日傘を常用し、防御効果のある適切な衣服を着用することが推奨される。

### 参考文献

- 1) 環境省環境保健部環境安全課：紫外線 環境保健マニュアル 2015, 東京, 2015, pp. 16-17. ([http://www.env.go.jp/chemi/matsigaisen2015/full/matsigaisen2015\\_full.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/matsigaisen2015/full/matsigaisen2015_full.pdf))
- 2) Marks, R., Jolley, D., Lectsas, S., Foley, P.: The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med. J. Aust.*, 152: 62-66, 1990.
- 3) Iannaccone, M. R., Wang, W., Stockwell, H. G., O'Rourke, K., Giuliano, A. R., Sondak, V. K., Messina, J. L., Roetzheim, R. G., Cherpelis, B. S., Fenske, N. A., Rollison, D. E.: Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin—A case-control study. *BMC Cancer*, 12: 417-427, 2012.
- 4) 日本化粧品工業連合会 紫外線専門委員会：紫外線防止用化粧品と紫外線防止効果—SPFとPA表示—, 日本化粧品工業連合会, 東京, 2012, pp. 29-37.
- 5) Duval, C., Schmidt, R., Regnier, M., Facy, V., Asselineau, D., Bernerd, F.: The use of reconstructed human skin to evaluate UV-induced modifications and sunscreen efficacy. *Exp. Dermatol.*, 12 (Suppl. 2): 64-70, 2003.
- 6) Klug, H. L., Tooze, J. A., Graff-Cherry, C., Anver, M. R., Noonan, F. P., Fears, T. R., Tucker, M. A., De Fabo, E. C., Merlino, G.: Sunscreen prevention of melanoma in man and mouse. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 23: 835-837, 2010.
- 7) Seité, S., Reinhold, K., Jaenicke, T., Brenden, H., Krutmann, J., Grether-Beck, S.: Broad-spectrum moisturizer effectively prevents molecular reactions to UVA radiation. *Cutis*, 90: 321-326, 2012.
- 8) Kligman, L. H., Akin, F. J., Kligman, A. M.: Prevention of ultraviolet damage to the dermis of hairless mice by sunscreens. *J. Invest. Dermatol.*, 78: 181-189, 1982.
- 9) Tsukahara, K., Moriwaki, S., Hotta, M., Fujimura, T., Sugiyama-Nakagiri, Y., Kitahara, T., Takema, Y., Sugawara, S.: The Effect of Sunscreen on Skin Elastase Activity Induced by Ultraviolet-A Irradiation. *Biol. Pharm. Bull.*, 28: 2302-2307, 2005.
- 10) Hughes, M. C., Williams, G. M., Baker, P., Green, A. C.: Sunscreen and prevention of skin aging: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 158: 781-790, 2013.
- 11) Green, A. C., Hughes, M. C., McBride, P., Fourtanier, A.: Factors associated with premature skin aging (photoaging) before the age of 55: A population-based study. *Dermatology*, 222: 74-80, 2011.
- 12) Mizuno, M., Kunimoto, K., Naru, E., Kameyama, K., Furukawa, F., Yamamoto, Y.: The effects of continuous application of sunscreen on photoaged skin in Japanese elderly people — The relationship with the usage. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 9: 95-105, 2016.
- 13) Naylor, M. F., Boyd, A., Smith, D. W., Cameron, G. S., Hubbard, D., Neldner, K. H.: High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch. Dermatol.*, 131: 170-175, 1995.
- 14) Boyd, A. S., Naylor, M., Cameron, G. S., Pearse, A. D., Gaskell, S. A., Neldner, K. H.: The effects of chronic sunscreen use on the histologic changes of dermatoheliosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 33: 941-946, 1995.
- 15) Iannaccone, M. R., Hughes, M. C., Green, A. C.: Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 30: 55-61, 2014.
- 16) Gordon, L. G., Scuffham, P. A., van der Pols, J. C., McBride, P., Williams, G. M., Green, A. C.: Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J. Invest. Dermatol.*, 129: 2766-2771, 2009.
- 17) Hirst, N. G., Gordon, L. G., Scuffham, P. A., Green, A. C.: Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value Health*, 15: 261-268, 2012.
- 18) 福永 淳, 錦織千佳子, 伊藤 圭, 清水 宏, 佐々木りか子, 加藤真弓, 宮地良樹, 竹内 聡, 田代あかり, 古江増隆: 光線過敏症などに対するサンスクリーン剤の有用性評価. *西日皮膚*, 73: 271-277, 2011.
- 19) 加藤真弓, 錦織千佳子, 水野可魚, 岡本祐之, 森脇真一, 川原 繁, 川田 暁, 古川福実, 宮地良樹: 新規紫外線吸収剤を配合したブロードスペクトラム日やけ止め化粧品 BSUS ミルク-1 の光線過敏症患者への使用試験. *皮膚の科学*, 10: 424-441, 2011.