

【総 説】

皮膚の加齢変化

小林 裕太、Sultana Razia
島根大学医学部基礎看護学講座

要約

高齢者では一般に皮膚が乾燥する方が多く、その程度は加齢と共に増悪する。かゆみを伴う場合がしばしばあり、老人性掻痒症と呼ばれる。かゆみに加え、灼熱感、ヒリヒリする痛みやツツパリ感を訴えられることもある。高齢者皮膚では真皮や皮下組織の減少などの形態学的変化、皮脂分泌や汗腺機能の低下などの生理的变化、セラミドやアミノ酸量の低下などの生化学的变化が見られる。紫外線を浴びた皮膚がより老化する光老化も知られているが、その加齢変化は、紫外線を浴びていない部位での老化とは細かな点では相違点も見られる。現在、遺伝子プロファイリングや早老症の方の皮膚の加齢変化なども含めた新たな研究から、DNA修復機構や成長ホルモンの関与などが指摘され、新たな研究の展開が進められつつある。一方、実験動物での皮膚の加齢変化は、研究が少ない。特に平均寿命を超えるような老齢動物での研究は限られている。また、結果は必ずしも人間における加齢変化と対応しておらず、きちんとした基礎的なデータを得たうえで、研究を進めていくことが求められる。

1. はじめに

高齢者では一般に皮膚が乾燥する方が多く、その程度は加齢と共に増悪する。かゆみを伴う場合がしばしばあり、老人性掻痒症と呼ばれる。かゆみに加え、灼熱感、ヒリヒリする痛みやツツパリ感を訴えられることもある[1]。そのような症状は医師に訴えられることは少ないが、老年看護では高齢者の乾燥肌への対応は重要な課題の1つである。高齢者の様々な疾患の陰に隠れて、皮膚の加齢に関する研究はあまり多くなかったが、最近新たな研究が報告され始めている。本稿では、人および実験動物における皮膚の加齢変化についての知見を紹介する。

2. 皮膚の健康と角化症

皮膚は身体の重量の14%を占めるとされ、この重量は骨系につき、極めて大きな臓器である。皮膚は病原微生物などを含む環境中の有害物質の侵入を防ぐこと、水や栄養分を保持することの2つの大きな役割を持ち、そのための強力な障壁(バリア)となっている[2]。皮膚は表皮、真皮、皮下組織の3層からなる。表皮の一番外側の層である角化層は主に死んだ細胞や水で構成され、皮膚の弾力性に寄与している。表皮角化層は約30%が水で構成され、その量は周囲の湿度で大きく変化する[3]。角質層のより内側の層でも水が重要な構成成分となっ

ている[3]。表皮のいちばん内側には基底細胞があり、盛んに分裂を繰り返すことで表皮に新しい細胞を供給し、角化した表皮は少しずつ垢として剥がれ落ちる。メラニンを合成する色素細胞は基底細胞の近傍に分布する。皮膚の2番目の組織層である真皮中には膠原線維と弾性線維があり、組織を保護している。また、主に真皮に分布する感覚細胞は温度、痛み、かゆみなどの刺激情報を神経系を介して脳へ送っている。皮膚に栄養を与える血管は真皮層に分布する。乳頭下血管網と皮下血管網が主要な血管である。皮下組織は脂肪細胞が大部分を占める。皮膚の免疫関連細胞としては、表皮にランゲルハンス細胞が、真皮に肥満細胞等が分布する。

表皮角化層の水分含有量は、肌の弾力性の維持に重要な役割を持っている。水分含有量が10%以下になると、角化や亀裂(ひび割れ)を起こし、かゆみの原因となりやすい[4]。角化症は皮膚の乾燥と荒れが大きな特徴である。皮膚の乾燥は、表皮の表面の著明な角化を起こし、さらに亀裂と紅斑を示す[5]。全年齢層の人間に共通する最も一般的な皮膚のトラブルは乾燥して荒れ、フレーク状になった(鱗屑)皮膚である。乾燥肌は表皮角化層の水分含有量の不足によって特徴付けられる。皮膚の乾燥が起こる理由はまだ十分には理解されていない。遺伝的な要素もあるが、環境の影響もある。環境中の湿度が70%を越えると、表皮の乾燥が起こりにくくなるとされる[1]。乾燥した冬の季節には皮膚の乾燥はより増悪する。職業としては航空機のパイロットのような乾燥した環境で勤務する場合や、医療関係者や血洗いのように常に手洗いをする職業についている人々で深刻である[5]。また、高齢者でも多いことは先に述べた。一方、腎疾患や甲状腺機能低下症でも角化症を示すことが知られてい

連絡先：〒693-8501

島根県出雲市塩冶89-1

島根大学医学部基礎看護学講座

TEL & FAX 0853-20-2319

e-mail yutakoba@med.shimane-u.ac.jp

る。乾燥肌は入浴しすぎたり、強い石けんや熱いお湯を使用したり、冬季に暖房しすぎた室内に居ることさらに悪化する。角化症のような乾燥肌の状態では、表皮角化層の水分含有量の低下[6]、皮膚を通した水分の喪失[7,8]、表皮角化層の水分結合に関連するとされるアミノ酸の含有量低下[9-11]、皮脂脂質の低下[9,12]、皮膚のセラミド組成の障害[2,13,14]などが見られる。表皮角化層の脂質であるコレステロール[15]、遊離脂肪酸[16]、とりわけセラミド[17]は皮膚バリアの恒常性に大きな役割を果たすものとして認識されている。乾燥肌(角化症)が発生するのは主に四肢の背面と側面である。

3. 高齢者皮膚の変化

高齢者皮膚の形態学的変化を図1に示した。表皮については、厚くなるが、細胞の間に隙間が出来たり、整然と並ばなくなったりするとされる[4]。但し、薄くなるとする報告もある[18]。角化細胞は数が増え、大型になる[1]。色素細胞は一般に減少するが、シミの部分では活性化している[18]。ランゲルハンス細胞も老化に伴い減少する[18]。一方で、真皮の繊維芽細胞の数が減少し、コラーゲン合成が下がる[19]。この結果、真皮は約20%減少し、膠原線維減少の結果強度も低下する。真皮と表皮の間は表皮突起、真皮乳頭と呼ばれるひだ状の境界をなすが、この褶曲が浅くなることも知られている[18]。皮脂腺、汗腺の数は減少するとされる[19]。また皮膚に分布する血管も減少する[19]。

老化により皮膚の様々な機能の低下が認められる(表1)。その結果、肌理の粗さ、しわ、皮膚の弛緩などが見

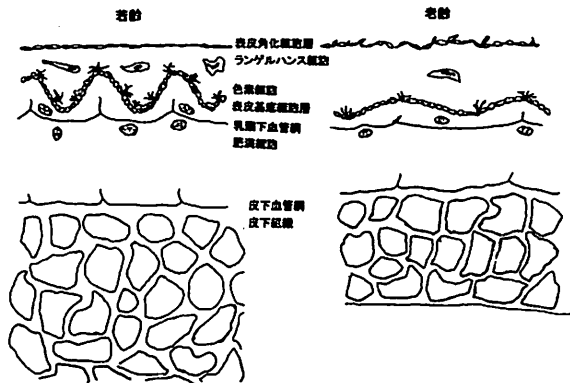


図1 若齢皮膚と老齢皮膚の形態学的差異 差異については本文参照

Gilchrest B A Histologic changes in aging normal skin J Ame Geriat Soc 1982, 30 139 を元に書き直した。

られ、さらに高齢患者に見られる特別な皮膚疾患の発現が起こる。高齢者皮膚では、表皮角化層の水分が減少している[1,20]。角化症の割合に関する調査でその割合は29.5-85%と大きな開きがある[1]。乾燥の著しい場所としては四肢が上げられ、体側や顔などにも及ぶ[1]。

皮膚の機能維持に重要な皮脂腺からの皮脂の分泌が低下し、さらに皮膚にしわができることで皮膚の面積が広くなりさらに水分が蒸発しやすくなると考えられる[21]。高齢者皮膚では、表皮角化層の水分を適切なレベルに維持するのに欠かせないスフィンゴ脂質や遊離ステロール、リン脂質が低下し、水分結合能が減少しているとされる。また、天然保湿因子である遊離アミノ酸や塩類も低下している[11]。75歳以上では表皮角化層の脂質は低下するとされているが[1]、70歳前後の皮脂の量には特徴的な変化はないとする報告もある[20]。表皮角化層のセラミドは高齢者では減少が報告されている[17]。加齢に伴う表皮角化層での脂質や水分の低下が、皮膚の乾燥や角化の大きな要因と考えられている。また、高齢者の皮膚が有機溶媒や洗剤に敏感なもの、脂質の低下のためと説明されている[1]。

老若の皮膚の遊離アミノ酸を比較すると、有意な組成変化が見られたと報告されているが、その機構については明らかになっていない[22]皮膚の汗腺の数の減少の結果、高齢者はあまり汗をかかなくなっている。この発汗能の低下は暑さに対する体温調節能の低下につながっている。猛暑の際に高齢者が熱中症にかかりやすいのはこのような加齢変化も関わりがある。同時に、皮膚への血流も低下し、これは、高齢者の皮膚が触れると冷たいこ

表1 老化した皮膚の生理学的特徴

	文献
表皮角化細胞の分裂速度の低下	18
バリア機能の低下	44
化学的な除去能力の低下	44
知覚神経の退縮	44
機械的な保護機能の低下	18, 45
治癒能力の低下	44
免疫反応の低下	18
体温調節能の低下	44
発汗の低下	44
ビタミンDの産生能低下	44
DNA修復能の低下	26

表2 老化した皮膚の生化学的特徴

	文献(ヒト)	文献(実験動物)
表皮角化層の総セラミドの減少	2, 12, 13, 14	30
表皮角化層アミノ酸含有量の低下	9, 10, 11	
表皮の脂質の低下	46	
皮脂腺からの皮脂分泌の低下	9, 12, 21	
表皮で保湿性を示す尿素の低下		41
真皮でのコラーゲン合成の低下	19	

とに結びつく。加齢にともなう発汗と皮脂の減少は真皮から表皮への水の移動を妨げ[19]、皮膚の乾燥や角化、さらにはかゆみの原因となっていると考えられる。

加齢にともない、乾燥肌の発生率と重症度は増加する[23]。皮膚のバリア機能の喪失ないしは劣化は年齢とともに増加し、乾燥肌の増加についての原因の一部となっていると考えられる。劣化したバリア機能からの回復は加齢と共に遅延する事が示され、乾燥の進行の感受性を増大させる。

太陽光が人の皮膚の加齢変化を促進する光老化もよく知られた現象である[24]。日光を浴びた皮膚は乾燥と荒れが進み、シミやしわができ[25]、長期的には同じ個人の日光を浴びていない部位に比べ、著明な加齢変化を示す[26]。光老化は顔、首、上肢の外側などに強く見られる。しかし、その変化を詳細にみると、光を浴びていない部位での老化にともなう変化が表皮中心に起こるのに対し、光老化が著しい皮膚では真皮での変化が著明だとされている[26]。真皮では特に膠原線維の変性が著しい。一般にしわは弾性線維の変性が主要因と考えられているが、膠原線維の変性もしわの原因とする考えもある。いずれにしろ原因は主に紫外線であり、紫外線のできた活性酸素が膜の脂質やアミノ酸に作用することが機構として考えられている[25]。

遺伝子発現プロファイリングからはDNAの修復機構や安定性、ミトコンドリアの機能、セルサイクル、ユビキチンによるたんぱく分解などに問題があると指摘されている[26]。一方、早老症を含めた研究からは、DNAの修復機構や成長ホルモンの影響も指摘されている[26]。

光老化は皮膚老化の実験モデルとも考えられ、実験動物においても、多くの研究が始まっている。このような皮膚老化の分子機構に関する詳細な研究の今後の展開が期待される。

高齢者の皮膚の乾燥に対する手段についてもいくつかの文献があるが、今回は触れないことにする[1,5]。

4. 実験動物皮膚の加齢変化

ラットでも加齢とともに角質層の水分含有量が減少することや表皮の厚さの増加が報告されている[27]。表皮の厚さは若齢マウスより老齢マウス(3年)で薄くなったとする報告もある[28]。

加齢マウス(55-64週齢)の皮膚では表皮からの水分の損失(TWEL)が、若齢マウスより低値になると報告されている[29]。表皮の脂質を実験的に取り除いて回復を見ると、加齢マウスでは時間がかかるようになったという。ラットの加齢とともに総セラミド含有量の大幅に減少が見られる[30]。

マウスで皮膚のバリアを傷害して、乾燥肌を引き起こすような実験的な処置が試みられている。そのような実験動物で、表皮角化層の水分含量や皮脂量の測定、表皮からの水分損失の測定、表皮のpHの測定などが行われている[31]。バリアの傷害には界面活性剤の塗布[32,33]、必須脂肪酸欠乏食[34,35]、テープ剥離による物理的破壊[36,37]などの方法が用いられている。これらのモデル

では皮膚のバリア機能において重要だと考えられる、セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸など脂質成分の角質層からの除去が重要と考えられている[38,39]。また、有機溶媒や乾燥した環境に暴露することで尿素などの水溶性成分の減少もバリア機能の低下に影響すると報告されている[40,41]。ヘアレスマウスを用いた紫外線の光老化に関する研究も出てきている[42,43]。

5. まとめ

皮膚の加齢変化の機構に関する研究は新たな展開を見せ始めている。一方、実験動物の皮膚の加齢変化は、研究が少ない。特に平均寿命を超えるような老齢動物での研究は限られている。また、結果は必ずしも人間における加齢変化と対応しておらず、きちんとした基礎的なデータを得たうえで、研究を進めていくことが求められる。

References:

1. Haroun M T. Dry skin in the elderly. *Geriatrics and aging* 6: 41-44, 2003.
2. Imokawa G, Abe A, Jin K, et al Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin. *J Invest Dermatol* 96: 523-526, 1991.
3. Centurion SA. Moisturizers. *eMedicine Journal*. April 12: 3- 2002.
4. Draelos Z D. Dermayologic aspects of cosmetics: therapeutic moisturizers. *Dermatol Clin*. 18:597-607, 2000.
5. Greenberg M, Galiczynski H and Galiczynski E M. Dry skin: Common causes, effective treatments. *J Ame Acad. Physician Assists* 17: 26-30, 2004.
6. Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. *Arch Dermatol* 127: 1806-1809, 1991.
7. Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM et al. The aged epidermal permeability barrier. *J Clin Invest* 95: 2281-2290, 1995.
8. Jacobsen T M, Yuksel K U, Geesin JC et al. Effects of aging and xerosis on the amino acid composition of human skin. *J Invest Dermatol* 95: 296-300, 1990.
9. Horii I, Nakayama Y, Obata M et al. Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin. *Br J Dermatol* 121: 587-592, 1989.
10. Rawlings AV, Scott RJ, Harding CR et al. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol* 103: 731-740, 1994.
11. Nordstrom KM, McGinley J, Kligman AM et al. Sebaceous lipids in xerosis of the skin. *J Aging Cosmet Dermatol* 1:29-33, 1988/89.
12. Akimoto K, Yoshikawa N, Higaki Y et al. Quantitative analysis of stratum corneum lip-

- ids in xerosis and asteatotic eczema. *J Dermatol* 20: 1-6, 1993.
13. Melnik H, Hollmann J, Plewig G. Decreased stratum corneum ceramides in atopic individuals a pathobiochemical factor in Xerosis? *Br J Dermatol* 119: 547-548, 1988.
 14. Stern FH: Pruritus hiemalis: a frequent disturbance among the elderly. *Psychomatics* 7: 248-250, 1966.
 15. Mao-Qiang M, Elias PM, Feingold KR. Fatty acids are required for epidermal permeability barrier homeostasis. *J Clin Invest* 92: 791-798, 1993.
 16. Holleran WM, Feingold KR, Man MQ et al. Regulation of epidermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function. *J Lipid Res* 32: 1151-1158, 1991.
 17. Rogers J, C Harding, Mayo A, et al. Stratum corneum lipids: the effect of aging and the seasons. *Arch Dermatol Res* 288:765-770, 1996.
 18. Wulf H C, Sanbdy-Moller J, Kobayasi T et al. Skin aging and natural photoprotection. *Micron* 35:185-191, 2004.
 19. Pritchard B. Skin care in the elderly. Better outcomes in tissue viability 3: 1-4, 2002.
 20. Wilhelm K - P, Cua A B and Maibach H I : Skin aging - Effect on Transdermal water loss, Stratum corneum hydration, skin surface pH and casual sebum content. *Arch Dermatol* 127: 1806-1809, 1991.
 21. Feingold K., Mao-qiang M, Menon GK, et al. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice. *J Clin Invest* 86:1738-1745, 1990.
 22. Jacobson T M, Umit Yuksel K, Geesin J C, et al. Effects of Aging and Xerosis on the amino acid composition of human skin. *J Invest Dermatol* 95: 296-300, 1990.
 23. Kondo T, Ohno H, Kondo T, Shiimoto Y, and Momii A. Development of dry skin in the NOA mouse under individual housing conditions: A potentially useful animal model for evaluating moisturizing effect. *Expt Anim* 54:429-436, 2005.
 24. Fisher GJ, Kang S, Varani J et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging *Arch Dermatol* 138: 1462-1470, 2002.
 25. Matsumura Y and Ananthaswary H N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 195: 298-308, 2004.
 26. Makrantonaki E and Zouboulis C C. Molecular mechanisms of skin aging -state of the art *Ann NY Acad Sci.* 1119:40-50, 2007.
 27. Regan T J : Effects of age and diet on rat skin histology, *The Laryngosco* 115: 405-411, 2005.
 28. Bhattacharyya T K and Thomas J R Histological changes in aging skin observations in the CBA mouse model. *Arch Facial Plast Surg* 6: 21-25, 2004.
 29. Choi E H, Kim M J, Ahn S K, et al. The skin barrier state of aged hairless mice in a dry environment. *Br J Dermatol* 147: 244-249, 2002.
 30. Dinardo A, Wertz P, Giannetti A, and Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 78:27-30, 1998.
 31. Matoltsy A G, Downes A M, Sweeney T M. Studies of the epidermal water barrier. Investigation of the chemical nature of the water barrier. *J Invest Dermatol* 50:19-26, 1968.
 32. Fredriksson T. Influence of solvents and surface active agents on the barrier function of the skin towards sarin. Increase in rat of absorption. *Acta Derm Venereol* 49:55-58, 1969.
 33. Prottey C, Hartop P J, Black J G, McCormack J I. The repair of impaired epidermal barrier function in rats by the cutaneous application of linoleic acid. *Br J Dermol* 94:13-21, 1976.
 34. Elias P M, Brown B E, Ziboh V A. The permeability barrier in essential fatty acid deficiency: evidence for a direct role for linoleic acid in barrier function. *J Invest Dermatol* 74:230-233, 1980.
 35. Elias P M, Fritsch P O, Lampe M et al. Retinoid effects on epidermal structure, differentiation, and permeability. *Lab Invest* 44:531-540, 1981.
 36. Frodin T and Skogh M. Measurement of transepidermal water loss using an evaporimeter to follow the restitution of barrier layer of human epidermis after stripping the stratum corneum. *Acta Derm Venereol* 64:537-540, 1984.
 37. Grubauer G, Feingold K R, Harris R M, Elias P M. Lipid content and lipid type as determinants of the epidermal permeability barrier. *J Lipid Res* 30:89-96, 1989.
 38. Elias P M. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 80: 44S-49S, 1983.
 39. Jokura Y, Ishikawa S, Tokuda H and Imokawa G. Molecular analysis of elastic properties of the stratum corneum by solid-state ¹³C-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J In-*

- vest Dermatol 104: 806-812, 1995.
40. Sato J, Katageri C, Nomura J and Denda M. Drastic decrease in environmental humidity decreases water-holding capacity and free amino acid content of the stratum corneum. Arch Dermatol Res 293: 477-480, 2001.
 41. Miyamoto T, Nojima H, Shikado T et al. Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice. Jpn J Pharmacol 88:285-292, 2002.
 42. Kligman L H. The hairless mouse model for photoaging Clin Dermatol 14: 183-195, 1996.
 43. Oba A and Edward C : Relationships between changes in mechanical properties of the skin, wrinkling, and destruction of dermal collagen fiber bundles caused by photoaging Skin Res Technol 12: 283-288, 2006.
 44. Wounds : Skin problems in the elderly Wounds 13: 59-65, 2001.
 45. Engelke M, Jensen J M, Ekanayake-Mudiyan-selage S et al Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation Br J Derm 137: 219-225, 1997.
 - 46 Zettersten E M, Ghadially R, Feingold K R, et al. Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin. J Am Acad Dermatol 37: 403-408, 1997.

Skin Aging

Yuta Kobayashi and Sultana Razia

Department of Fundamental nursing, Faculty of Medicine, Shimane University

A lot of elderly people suffering with dry skin, which symptoms increasing with aging. It often be accompanied with itchy and it called senile pruritus. In addition to itching, burning, tingling pain and tightness were complained. In elderly skin, morphological changes such as the reduction of dermis and subcutaneous tissue, physiological changes such as the reduction of secretion of sebum and sweat gland, and biochemical changes such as the decrease in the amount of ceramide and amino acids were observed. The skin exposed ultraviolet light shows accelerated aging changes. Photoaging may provoke changes different in details from aging in sun-protected area. Recent results obtained from expression profiling research and studies on the progeria, the importance of DNA repair mechanism and the involvement of growth hormone pointed out. On the other hand, the skin changes of laboratory animals with aging have not been studied enough. In addition, the results did not agree with the aging in humans skin. Further research is required to clarify aging mechanism in the skin.

Keywords: skin aging, sebum, seramide, growth hormone