



2020年10月12日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ⑤」

教育講演 5 - 4 アンチエイジング

日本医科大学 皮膚科
教授 船坂 陽子

光老化の特徴

慢性の紫外線曝露により光老化が生じます。光老化皮膚の臨床的特徴としてはシミ、シワ、乾燥などがあげられます。その病態としては不規則な色素沈着、真皮コラーゲンの減少、弾性線維の変性、真皮グリコサミノグリカンおよびプロテオグリカンの変化が見られます。コラーゲンは皮膚に強靭さや張力に対する機械的強度を、弾性線維は柔軟性と可塑性をもたらしますが、これらの機能が損なわれることによりシワやタルミにつながります (表1) ¹⁾。

表1 光老化皮膚の特徴

<p>臨床的特徴：皮膚の粗ざう化、細かいシワ、粗いシワ、血管拡張 色素沈着、黄ばみ、乾燥、皮膚癌（あるいは前癌症）</p> <p>組織学的特徴：表皮肥厚と菲薄化、細胞異型、不規則な色素沈着、表皮突起の消失 日光性弾力線維変性(solar elastosis)、線維束および膠原線維の減少と均一化 コラーゲン産生能の低下、コラゲナーゼ産生能の著明な増加 エラスチン産生能の亢進 グリコサミノグリカンの増加 線維芽細胞の増殖、マスト細胞の増殖、炎症細胞の浸潤 血管減少、血管拡張、汗腺・脂腺の減少、毛成長の減少</p>
--



皮膚乾燥、シミ、シワ、皮膚癌

組織学的特徴のうち、赤字はシミに関わる変化、青字はシワに関わる変化

光老化への対策 (表2) ¹⁾

光老化への対策としては予防としてサンスクリーン剤の外用、抗酸化剤の内服が、治療としてシミに対しては美白剤の内服、外用、レチノイドの外用、ケミカルピーリング、レーザー治療や Intense Pulsed Light(以下 IPL)などの光治療があります。シワに対しては抗シワ化粧品が発売されています。これは角層の乾燥に基づく小ジワや真皮の膠原線維や弾性線維の状態を改善させる効能などを持ちます。シワに対する治療としては他にラジオ波、温熱刺激、超音波、注入療法、ボツリヌス毒素注射などがあげられます。レチノイド外用、ケミカルピーリング、IPLはシミ、シワ両者ともに改善効果があり、皮膚のきめ、

小ジワ、薄いシミなど光老化皮膚全般を改善させたい時、すなわち皮膚の若返り（skin rejuvenation）を求める場合に用いられます。

シミ、シワに対する治療

（表2、表3）^{1) 2)}

1) 美白剤

シミに対する治療のうち、美白剤は皮膚への負担が少ない治療法です。4~5%以上の高濃度のハイドロキノン軟膏は、メラノサイトに対する細胞毒性があり、シミに対する治療効果は高いのですが、使用に際しては諸注意が必要です。すなわち紫外線曝露や長期外用により皮膚の色調がまだらになること、また炎症反応が数%で見られることなどから、使用方法について、十分な遮光指導の下短期間使用するなど熟知しておく必要があります。

大部分の美白剤はハイドロキノンのようにメラノサイトのメラニン生成律速酵素のチロシナーゼの活性を抑制しま

すが、その他にニコチン酸のようにメラノソームのケラチノサイトへの輸送を抑制するもの、レチノイド、 α -ヒドロキシ酸、アデノシンーリン酸二ナトリウムのように表皮のターンオーバーを亢進させてメラニンの排出を促すものがあります（表3）²⁾。

2) ケミカルピーリング

痂皮形成を伴わない、いわゆるダウンタイムのない、グリコール酸を用いた表皮基底層までの剥離深度のレベル1,2のケミカルピーリングでは、表皮のturn overを促進するこ

表2 アンチエイジング—予防と治療— 赤字はシミ、シワ共通して用いられる治療法

予防

サンスクリーン剤
抗酸化剤: β -カロテン、ビタミンC、ビタミンE、コエンザイムQ10、ポリフェノール etc

治療

シミ

美白剤(内服、外用、抗酸化剤としてビタミンC、E、L-システイン)
レチノイド、ケミカルピーリング、レーザー/光治療

シワ

抗酸化剤(ビタミンC、ビタミンE、コエンザイムQ10、ポリフェノール、カネチンなど)
抗シワ化粧品(ナイアシナミド、メバロン酸、パンガミン酸、L-カルニチン、N-アセチルグルコサミン、シリピン、ケイ酸、N-メチル-L-セリン、ウルソール酸ベンジルエステル、ワレモコウ、ショウキョウ、クルクミン、ニールワン、レチノールなど)
レチノイド、ケミカルピーリング、レーザー/光治療
ラジオ波 (radiofrequency, RF)、温熱刺激
注入剤(ヒアルロン酸: (まうれい線、口元、ミッドフェイスリフト、上顎骨の骨吸収、リガメントの弛緩、深層脂肪の下垂を改善する)
再生医療(多血小板血漿療法、自家脂肪組織注入など)
ボツリヌス毒素注射(眉間、目尻、マリオネットライン、咬筋)
スレッドリフト(挙上効果、タイトニング効果、金の糸などは金属アレルギー、MRI不可に注意)
外科的手術

表3 シミに対する治療法(機序)

1. 美白剤
 - ・メラノサイトに直接作用してメラニン生成およびメラニン分配を抑制
 - ・ハイドロキノンにはメラノサイトへの細胞毒性あり
 - ・ケラチノサイトに作用してメラノサイトの活性化を間接的に抑制
 - ・ケラチノサイトに作用して表皮ターンオーバーを亢進させることによりメラニン排出を促進
2. ケミカルピーリング(レベル1, 2)
 - ・表皮ターンオーバーの亢進によるメラニン排出の促進
 - ・メラニン生成の抑制(グリコール酸、乳酸)
3. IPL
 - ・選択的にメラニン増多部に微少痂皮を形成することによりメラニン排出を促進
 - ・表皮ターンオーバーの亢進によるメラニン排出の促進
4. Qスイッチルビーレーザー/Qスイッチアレキサンドライトレーザー
 - ・メラノソームの選択的破壊(メラノサイト、ケラチノサイトの細胞死を伴う)
5. CO₂ レーザー又はケミカルピーリング(レベル3)
 - ・色素斑病変部の表皮、真皮乳頭層の非選択的破壊による構築の改変

とにより、小斑型の淡い色調の老人性色素斑の色調を薄くすることができます。老人性色素斑は表皮ケラチノサイト、メラノサイト、真皮乳頭層の線維芽細胞の異常により形成されますので、レベル3のケミカルピーリングが最も確実にシミの病変を除去できます。なお、真皮乳頭層まで破壊するこのレベル3のケミカルピーリングを瘢痕形成なく施行するには高度の技術を要し、また施術後は十分な創傷ケアが必要です。

レベル1、2のグリコール酸ピーリングは、深いシワを改善することはできませんが、小ジワやキメを改善します。グリコール酸は線維芽細胞に直接作用するのみならず、ケラチノサイトに働き、ケラチノサイトからIL-1 α などを放出させて真皮のリモデリングを誘導します(図1)³⁾。一旦角層を破壊しますが、ケミカルピーリングを繰り返すことにより角層の水分保持能が改善し、表皮角層の乾燥による小ジワを改善します。トリクロロ酢酸を用いたレベル3のケミカルピーリングでは、光老化による黄ばんだ皮膚は除去され、白い皮膚に置き換わります。また、皮膚のハリやシミ、シワの改善がみられます。ただし、強い炎症を伴う治療法なので、スキントイプによっては炎症後色素沈着が生じます。

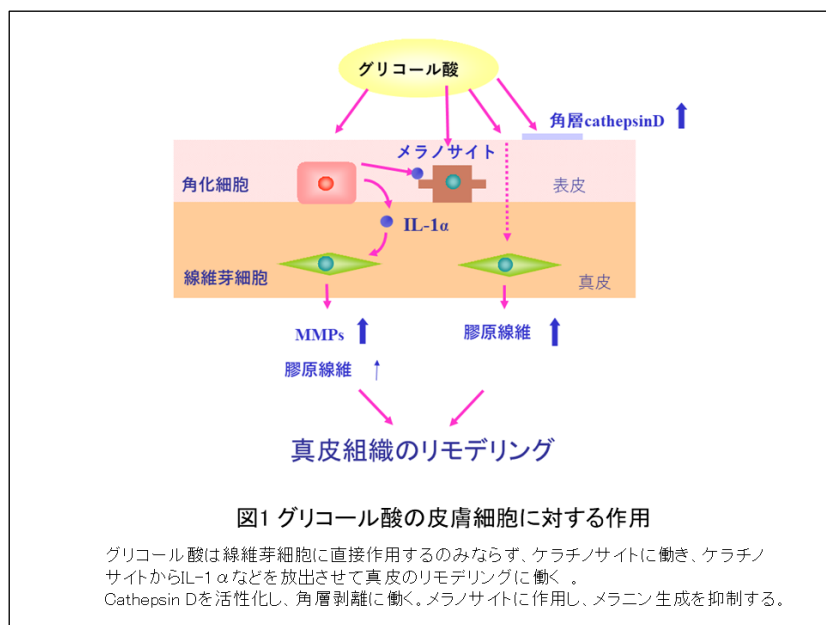
3) IPL

IPLは、560~1200nmの波長域の連続した光線を照射します。この波長域光線のクロモフォアは、ヘモグロビン、メラニン、コラーゲンなどです。接触型冷却システムにより、後療法が必要なほどのダメージを表皮に与えることなく、光老化により生じた各種皮膚症状を改善します。IPLのシミに対する奏効機序としては、選択的にメラニンの多いところに微少痂皮を形成したり、表皮のターンオーバーを促進することでメラニン排出を促進することによります。しかしながらメラニンの多い色調の濃い大きな色素斑でははっきりとした治療効果は見られず、Qスイッチレーザー治療を選択すべきです。IPLは小さく薄い色素斑への治療に使われます。

IPLは真皮に熱刺激が加わることにより、小ジワの改善が見られ、レベル1、2のケミカルピーリング同様、皮膚全体のskin rejuvenation効果が得られます。

4) Qスイッチレーザー

Qスイッチレーザー照射はメラニンを標的とし、その照射条件を周囲健全皮膚組織への損傷を最小限となるように設定することにより、確実にシミの病変細胞のみを除去できる



治療法です。照射によって標的物質が発生する熱エネルギーが周囲へ50%放散するまでに必要な熱緩和時間よりも短い照射時間で、標的物質に選択的に吸収される波長を、標的物質を破壊するのに十分な熱を発生させるエネルギーにて照射することにより、選択的光熱融解をきたすことができるとの概念に基づいて開発されました。Qスイッチレーザーは、老人性色素斑に対してのファーストチョイスとなる治療法です。但し、痂皮形成がみられるために、いわゆるダウンタイムが生じること、炎症後色素沈着をきたすことがある点が短所となります。また一旦シミが除去できても、Qスイッチレーザーでは病変形成に関わる真皮乳頭層の線維芽細胞が残るため、数年以内に再発することが多いです。

5) Laser resurfacing

表皮全層から真皮浅層に壊死を誘導し、完全に置き換えるように深さを正確にコントロールしたレベル3のピーリングを施行するには確立された技術が必要です。米国ではこのような目的の皮膚剥離に対しては、正確にパラメーター設定をすることができるCO₂レーザーを用いたlaser resurfacingが、簡便でかつ熱刺激によりコラーゲンの産生が促進されるので、光老化治療で最も効果が高いとされています。しかし、白人と異なり、アジア人のスキントイプでは炎症後の色素沈着が問題となること、また瘢痕形成が白人よりも生じやすいので、本邦ではあまり行われておりません。

フラクショナルレーザーは点状に皮膚を破壊して再生を促す治療法ですが、点状に表皮壊死を伴うablativeおよび表皮壊死を伴わないnon-ablativeなフラクショナルレーザー治療はダウンタイムが比較的短いので世界中でシワやタルミの改善目的で盛んに行われています。

6) その他の治療法

口囲や目尻などの深いシワに対して、ヒアルロン酸の注入療法が行われます。最近では、上顎骨の骨吸収やリガンドの弛緩により深層脂肪が下垂するために生じるミッドフェイスリフトを目的とした注入方法が注目されています。他に多血小板血漿療法やスレッドリフト、表情ジワに対してのボツリヌス毒素注射療法が行われます。

長波長および中波長紫外線(UVA, UVB)は両者共に表皮メラノサイトを活性化し、メラニン生成を促進し、またシワ形成に働きます。紫外線曝露によりさらに顔面の色素斑やシワ形成が進行するのを予防するためには、UVAおよびUVBの両者をカットするサンスクリーン剤による遮光が必要です。

ケミカルピーリングおよび光治療の長期反復施術の安全性について

ケミカルピーリングや各種光線、レーザー療法が光老化に伴うシミやシワの治療に広く用いられていますが、これらの光老化皮膚に対する長期反復使用について紫外線発癌を促進する作用がなく安全であることがマウスモデルで確認されています。光線やレーザー光のシワ改善作用の一機序として、熱による膠原線維の生成亢進があげられますが、一方で熱によるDNA損傷への影響も考慮する必要があります。熱傷を起こさないように治療するこ

とが肝要です。アンチエイジングにおいて、これら治療法の作用機序を十分に考慮した上で、治療の適応を見極めることが必要です。

文献

1. 船坂陽子 シミ、シワ、光老化への対応 MB Derma 273:31-40, 2018
2. 船坂陽子：しみ治療 MB Derma 209:10-16, 2013
3. 船坂陽子：小じわ グリコール酸. II これが私の技—施術編— 1.EBMに基づく適応疾患・状態 ケミカルピーリング これが私のコツと技（古川福実、船坂陽子、上田説子編）、改訂 2 版、南山堂 p177-184, 2009