

# 안면 피부의 나이에 따른 변화에 대한 형태학적 연구

충남대학교 의과대학 병리학교실

송 중 원 · 강 대 영

## A Morphologic Study of the Structural Changes of Normal Aging Facial Skin

Joong-Won Song, M.D. and Dae-Young Kang, M.D.

*Department of Pathology Chungnam National University College of Medicine*

In an attempt to elucidate the morphologic changes of normal aging skin, the present study was undertaken in human facial and chest wall skin of individuals aged from 4 months to 76 years old.

Biopsied skin was studied with light microscope, scanning electron microscope, and transmission electron microscope, using both conventional and tannic acid staining. The morphologic changes in the skin were noted as follow:

1. Structurally, the aged epidermis gradually became somewhat thinner, with flattening of the dermoepidermal interface. The number of melanocytes also decreased.

2. Abnormalities of elastic fibers such as loss of oxytalan fibers were observed from age 30. It was the initial sign of the aging process of elastic fibers, followed by abnormal changes in elaunin and mature elastic fibers. The degree of facial skin abnormality was rather more severe than that of the chest wall skin.

3. In individuals more than 50 years old, the age related changes in mature elastic fibers were more severe. Transmission electron microscopically, the electron density in elastin was irregular. The elastic fibers also showed pores and irregular splitting with fragmentation. Fine granular materials were scattered near the elastin.

4. Scanning electron microscopically, the elastic fibers in young adult skin showed ribbon-like fibers aligned in the same direction. They were either cylindrical or elliptical, having smooth surfaces. In old skin, the elastic fibers ran in various directions, forming complicated networks. These were larger, more elliptical and more branched than those in young adult skin.

In summary, histologic changes of aging are much more prominent in sun-exposed skin(facial skin) than in sun protected skin(chest wall skin). A completely different spectrum of elastic fiber abnormalities was found in individuals more than 30 years old. The result indicates that elastic fiber abnormalities are related to aging skin. **(Korean J Pathol 1993; 27: 349~361)**

**Key Words:** Skin, Age-related change

## 서 론

피부는 인체를 구성하는 장기중 가장 넓은 면적을 차지하며 나이에 따른 변화가 가장 뚜렷하게 나타난다. 나이에 따른 피부의 형태학적 변화는 부위에 관계 없이 나타나며 피부를 구성하는 표피와 진피 및 피하

접 수: 1993년 1월 9일, 게재승인: 1993년 4월 12일  
주 소: 대전직할시 중구 문화1동 6번지, 우편번호 301-131  
충남대학교 의과대학 병리학교실, 강대영

지방의 변화가 동반된다<sup>1-4)</sup>.

광학현미경적 소견상 표피층은 나이가 증가됨에 따라 점차 얇아지고 편평해지며 표피를 구성하고 있는 각질세포의 형태학적 변화가 관찰된다. 특히 기저 세포는 원주형에서 점차 입방형의 모양을 취하게 되며 전자현미경적 소견상 핵이 위축되고 토노필라멘트나 세포 소기관의 감소가 있는 것으로 보고되어 있다<sup>1-4)</sup>. 표피와 진피의 경계 부위는 상피의 표피능이 나이가 증가됨에 따라 편평해짐으로 표피와 진피의 접촉 면적이 감소하게 된다. 그런데 상기한 표피층의 변화는 점진적으로 일어나는 경미한 변화이며 나이에 따라 현저한 차이를 보이는 피부 전층의 두께와 탄력성의 변화는 주로 진피층의 변화와 관련이 있다는 것이다<sup>1-4)</sup>.

진피 부위는 표피층과 직접 접하는 유두상 진피와 하부의 망상 진피로 나눌 수 있는데 유두상 진피층에는 혈관의 분포가 많고 세포 성분이 풍부하며 매우 가는 섬유 조직으로 구성된다. 하부의 망상 진피층에는 세포 성분과 혈관은 적으나 유두상 진피층에 비해 교원 섬유가 굵고 조밀하게 분포되어 있고 사이 사이에 탄력 섬유가 있다. 그러나 나이가 증가함에 따라 유두상 진피의 혈관 분포가 감소되며 모세혈관 벽의 기저막이 두꺼워진다는 보고도 있다<sup>5-7)</sup>.

사람의 피부에서 진피 단백질 성분중 가장 많은 것은 교원 섬유를 구성하는 단백질인데, 노인층에서 피부가 얇아지는 것은 이 교원 섬유의 소실이 주된 원인으로 알려져 있다. 구조적으로 나이가 들면 비정상적인 교차 결합의 증가로 각각의 교원 섬유의 장력은 증가되나 생리적 효과는 감소된다고 한다<sup>8-11)</sup>. 형태학적으로는 교원 섬유 다발의 굵기의 감소나 전자 밀도의 감소 및 세섬유가 불규칙하게 엉키고 세포간에 물질의 침윤 등이 있으나 전반적으로 교원 섬유의 생화학적 성상은 큰 차이가 없다고 한다<sup>3)</sup>. 반면에 탄력 섬유는 피부에서 양적으로는 아주 적은 비중을 차지하나 나이에 따라 현저한 형태학적 변화를 보이는 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>. 정상적으로 젊은 연령층의 피부에서는 세가지 형태의 탄력 섬유가 있는데 이중 가장 성숙한 탄력 섬유는 굵은 섬유 다발로서 주로 피하조직 가까이 망상 진피층에 있고, 유두상 진피층에는 매우 가는 세섬유 형태인 oxytalan 섬유와 중간 정도 굵기의 elaunin 섬유가 존재한다. 광학 현미경적 소견으로 피부의 탄력 섬유는 나이가 증가함에 따라 oxytalan 섬유의 소실이 가장 먼저 나타나고 그후 elaunin 섬유 및 성숙 탄력 섬유의 변성 및 소실이 동반된다는 보고가 있다<sup>1,2,11)</sup>. 한편 햇빛에 장기간 노출된 피부에서는 상층부 진피에 탄력 섬유의 성상을 가진 불규칙한 섬유들의 증식이 일어나는데도 오히려 피부의 탄력성이 감소된다는 보고가 있으며<sup>2)</sup>, 여러가지 유전적 피부 질환에서도 탄력 섬유양 섬유질의 증식이 있지만 피부의 장력이나 탄력성에 현저한 감소를 일으킨다고 알려져 있다<sup>12-14)</sup>. 그러나 이제까지의 피부 노화에 대한 연구는

Table 1. Age distribution and biopsy sites

Age(ys)	Face		Chest Wall	
	Male	Female	Male	Female
~ 9	3	3	2	2
10~19	3	3	2	2
20~29	3	3	2	2
30~39	3	3	2	2
40~49	3	3	2	2
50~59	3	3	2	2
60~69	3	3	2	2
70~79	3	3	2	2

생화학적인 보고나, 일부 형태학적 변화에 국한된 연구 보고가 대부분이고 광학현미경적, 투과전자현미경적 및 주사전자현미경적 소견을 나이에 따라 비교 검토한 보고는 찾아보기 힘들다. 또한 통상의 이중 전자 염색으로는 탄력 섬유의 구조가 잘 들어나지 않아 이에 대한 형태학적 연구 보고도 많지 않다. 최근 탄닌 산을 이용한 염색법<sup>15,16)</sup>이 개발되어 탄력 섬유들의 성상에 대한 연구 보고가 있으나 피부에 대한 연구는 많지 않다.

저자는 남녀의 피부 탄력 섬유가 나이에 따라 어떠한 변화가 있는가를 관찰하고자 통상의 이중 염색 및 탄닌산 염색을 이용한 투과 전자현미경적 소견 및 주사 전자현미경적 소견을 비교 관찰하여 의의있는 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 연구재료

본 연구에 사용된 피부 생검 대상은 당뇨병이나 고혈압 및 기타 유전적 피부 질환이 없는 사람으로 하였으며, 햇빛에 노출이 많은 직업을 가진 사람은 대상에서 제외하였다.

생검은 1992년 1월부터 1992년 7월 사이 성형외과에 내원한 사람을 대상으로 하였고, 연령 분포는 10세에서 79세 사이로, 이들은 10년 단위의 군으로 구분하였으며, 각 군마다 남녀 각 5건(안면부 3건, 가슴부 2건)씩 선택하여 본 연구에 사용하였다(Table 1).

생검 부위는 안면 및 가슴 부위로 제한하였고, 생검 조직은 생검 직후 바로 이등분하여 광학현미경 및 전자현미경 검색에 사용하였다.

### 2. 연구방법

1) 광학현미경적 관찰: 광학현미경 관찰 재료로 채취한 조직은 10% 중성 포르말린 용액에 고정하여 통

상의 방법으로 파라핀 블록(paraffin block)을 만들었다. 모든 블록을 4~5 $\mu$  두께로 박절하여 hematoxylin-eosin 염색, Verhoeff의 탄력섬유 염색, Wilder의 reticulin 염색, Fontana-Masson 및 DOPA 염색을 시행하여 조직학적 소견을 검경하였다. 또한 연령의 변화에 따른 남녀의 표피의 두께 및 멜라닌세포의 수적 변화를 알아보기 위하여 각 예마다 3부위씩 430배로 사진을 찍어 3 $\times$ 4인치로 인화하였다.

표피의 두께는 가장 얇은 부위와 가장 두꺼운 부위를 측정하여 각 군마다 평균하였으며, 멜라닌세포는 430배(대물렌즈 43X, 대안렌즈 10X) 시야에서 Fontana-Masson 및 DOPA 양성으로 염색된 세포를 모두 세어 각군마다 평균치를 구하였다.

**2) 전자현미경적 관찰:** 조직을 1 mm<sup>3</sup>의 크기로 절제하여 4°C 2.5% glutaraldehyde 용액에 2.5시간 전 고정한 후 1% osmium tetroxide 용액에 2.5시간 후고정하였다. 통상의 방법에 의하여 계열 알콜로 탈수하고 propylene oxide로 치환한 후 Luft 방법<sup>17)</sup>에 따라 epon 혼합물에 포매하였다.

Epon 포매체를 Sorvall MT 5000 초박절기를 이용하여 1 $\mu$  두께의 절편으로 만들고, toluidine blue 염색을 하여 관찰할 부위를 정한 후 마름질(trimming)하고, 같은 초박절기를 사용하여 50~60 nm 두께로 초박절한 후 Reynold 방법<sup>18)</sup>에 따라 uranyl acetate 및 lead citrate로 이중 전자 염색을 하였다.

또한 탄닌산 염색은 Kajikawa 염색법<sup>15)</sup>에 따라 0.2 g의 탄닌산과 0.5 g의 paranitrophenol을 35 ml의 증류수에 열을 가하면서 녹인 뒤 냉각시킨 후 5% uranyl acetate를 0.2~0.4 ml 혼합하여 진한 갈색의 용액을 사용직전에 만들었다. 염색은 초박절편에 상기 제조된 탄닌산과 uranyl acetate의 혼합용액을 점적

하여 실온에서 30분 가량 둔 뒤 증류수로 세척하고 이어 lead citrate에 약 5분간 염색하였다. 염색된 조직은 Hitachi H 600 전자현미경으로 가속전압 75 kv에서 관찰하였다.

**3) 주사전자현미경적 관찰:** 4°C 2.5% glutaraldehyde에 고정된 조직을 0.1M phosphate buffer saline(pH 7.4)으로 세척한 다음 1% osmium tetroxide에 2시간 정도 후고정하고 다시 0.1M phosphate buffer saline으로 세척하였다. 이 조직을 계열 알콜로 탈수하여 100% 알콜에 넣은 다음 액체질소로 동결하여 조직을 할단하였다.

할단된 조직을 다시 100% 알콜에 넣은 후 역으로 계열 알콜에 수화(hydration)시켜 0.1M phosphate buffer saline으로 세척한 다음 1% osmium tetroxide에 넣은 후 다시 계열 알콜로 탈수시켜 임계 건조(critical point drying)시켰다. 건조된 시료는 ion coater(EIKO IB.3)를 사용하여 pt-pd 합금으로 약 15 nm 두께로 coating한 다음 Hitachi S-2500 주사전자현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

### 1. 광학현미경 소견

**1) 멜라닌 세포의 수:** 남자에서 안면 피부의 멜라닌 세포의 수는 430배 시야당 10세 미만의 군에서 평균 52.30개, 20대에 47.00개, 30대에 41.90개 이었으며 그 후 서서히 감소되어 70대에서는 30.30개로 나타났다. 흉부 피부에서 멜라닌 세포의 수는 10세 미만 군에서 51.20개, 20대에 46.75개, 30대에 41.75개 이었으며, 70대에서는 32.47개로 나타났다. 여자에서 안면 피부의 멜라닌 세포의 수는 10세 미만의 군에서 48.95개, 20대에 45.30개, 30대에 38.80개 이었으며 그 후 서서히 감소되어 70대에서는 31.40개로 나타났

**Table 2.** The relationship between age and number of melanocytes

Sex Sites Age(ys)	Male		Female	
	Face	Chest Wall	Face	Chest Wall
~ 9	52.30 $\pm$ 4.65	51.20 $\pm$ 3.67	48.95 $\pm$ 7.32	49.75 $\pm$ 4.18
10~19	49.90 $\pm$ 9.03	49.32 $\pm$ 7.41	47.10 $\pm$ 6.93	48.67 $\pm$ 6.78
20~29	47.00 $\pm$ 7.41	46.75 $\pm$ 3.04	45.30 $\pm$ 2.59	45.56 $\pm$ 9.36
30~39	41.90 $\pm$ 6.12	41.75 $\pm$ 4.12	38.80 $\pm$ 2.59	37.44 $\pm$ 3.39
40~49	38.90 $\pm$ 2.57	38.25 $\pm$ 3.14	35.75 $\pm$ 3.04	34.25 $\pm$ 6.54
50~59	35.30 $\pm$ 6.54	36.72 $\pm$ 4.12	33.50 $\pm$ 5.33	33.78 $\pm$ 7.15
60~69	32.30 $\pm$ 4.50	33.79 $\pm$ 7.63	32.80 $\pm$ 4.34	32.43 $\pm$ 4.18
70~79	30.30 $\pm$ 7.39	32.47 $\pm$ 7.37	31.40 $\pm$ 4.98	31.42 $\pm$ 5.33

Mean $\pm$ SD

다. 흉부피부에서는 10세 미만군에서 49.75개, 20대에 45.56개, 30대에 37.44개 이었으며 70대에는 31.42개 이었다. 멜라닌 세포수는 남녀 모두 10대 미만군에서 상대적으로 많이 관찰되었고 그후 연령이 증가함에 따라 감소되었는데 연령군에 따라 감소양상이 20대군과 30대군 사이에 제일 심했다(Table 2).

**2) 표피의 두께:** 남자에서 안면 표피의 평균 두께는 430배 시야에서 10세 미만군이 36.85 mm, 10대에 41.35 mm, 20대에 38.15 mm, 30대에 31.59 mm이였으며 그 후에는 26.75~29.98 mm이었다.

흉부표피의 두께는 10세 미만군에서 35.98 mm, 10대에 40.95 mm, 20대에 39.75 mm, 30대에 31.95 mm이였으며 그 후에는 24.74~28.45 mm이었다.

여자에서 안면 표피의 두께는 10세 미만군에서 37.15 mm, 10대에 39.60 mm, 20대에 38.50 mm, 30대에 30.95 mm이었고 그 후에는 26.00~27.60 mm이었다.

흉부표피의 두께는 10세 미만군에서 36.17 mm, 10대에 38.78 mm, 20대에 37.85 mm, 30대에 29.25 mm이었고 그 후에는 25.18~27.75 mm이었다.

상기한 바와 같이 피부 표피의 두께는 남녀 모두에서 10대군에서 제일 두꺼웠고 연령이 증가됨에 따라 다소 감소되었는데 감소의 정도는 20대군과 30대군 사이에 제일 심했다(Table 3).

**3) 일반적 소견:** 10세 미만의 연령군에서 5세 이전에는 표피층이 미성숙하였지만 5세 이후의 표피층에서는 비교적 규칙적인 표피능이 관찰되었고 진피층의 유두상 돌기가 발달되어 있었으나 표피층의 두께는 연령에 따라 차이가 많았다. 10세 이상 29세 이하의 연령군에서 표피층은 비교적 규칙적인 높이를 가진 표피능이 관찰되고 진피층의 유두상 돌기가 발달되어 있었으며 표피의 각질세포는 규칙적인 배열을 보이고 기저세포는 원주 모양이었다. 유두상 진피층에는 많은 모세혈관 및 가는 세섬유가 있었고 세포 간질이 풍부하였

으며, 하부의 망상 진피층에는 한선과 피지선등의 피부 부속기 이외에 일정한 굵기의 다발을 이룬 교원섬유가 조밀하게 모여 있었고, 부분적으로 세동맥과 세정맥등 비교적 굵은 혈관이 분포 되어 있었다. 30세 이후 59세 이하의 연령군에서는 표피층의 두께가 서서히 감소하였으며, 표피능이 편평해지면서 표피와 진피의 접합 부위가 직선에 가까운 형태를 나타내었다. 또한 유두상 진피층이 얇아지고 망상 진피층과 피하조직의 두께도 감소되는 경향을 보였다. 이러한 변화는 60세 이후 연령군의 피부에서 더욱 현저하게 나타났는데, 피부 표피층은 매우 얇고 편평해졌으며 기저세포의 모양이 납작해지고 배열이 불규칙했다. 유두상 진피층은 두께가 또한 얇아지고 세섬유상 물질과 세포간 물질의 양이 감소하였으며 혈관의 수가 감소되었다. 망상진피층도 또한 두께가 얇아졌으며 교원 섬유 밀도도 감소되었다.

Verhoeff의 탄력섬유 염색상 10세미만 연령군에서는 피부와 표피층직하부 유두상 진피층에는 아주 가는 섬유상의 oxytalan 섬유가 간혹 표피층에 직각 방향으로 분포하였는데, 이들은 아래의 비교적 굵고 긴 elaunin 섬유로 부터 뻗어나온 양상을 보였다(Fig. 1). 망상 진피층에는 elaunin 섬유보다 굵고 긴 성숙 탄력 섬유가 교원 섬유 사이에 산재되어 있는 것이 관찰되었으나 수적으로는 많지 않았다. 10세 이상 29세 이하의 연령군의 피부는 표피층 직하부 유두상 진피층에서 아주 가는 세섬유상의 oxytalan 섬유가 표피층에 거의 직각 방향으로 풍부하게 분포하였으며, 이들은 아래의 비교적 굵고 긴 elaunin 섬유로 부터 뻗어나오는 양상을 보였다. 망상 진피층에는 elaunin 섬유보다 굵고 긴 성숙 탄력 섬유가 교원 섬유 사이에 풍부하게 산재하였다. 30세 이후 연령군에서는 유두상 진피층의 oxytalan 섬유가 다소 감소되었으며 40세 이후 연령군에서는 이 섬유가 거의 소실되었다. 또한

**Table 3.** The relationship between age and epidermal thickness (mm)

Age(ys)	Sex		Sites	
	Male		Female	
	Face	Chest Wall	Face	Chest Wall
~ 9	36.85±6.32	35.98±4.12	37.15±4.88	36.17±4.18
10~19	41.35±7.08	40.95±6.42	39.60±4.31	38.78±3.70
20~29	38.15±8.71	39.75±5.75	38.50±5.12	37.85±6.09
30~39	31.59±3.14	31.95±7.54	30.95±2.50	29.25±4.62
40~49	29.98±2.58	28.45±3.78	27.30±3.70	27.75±5.12
50~59	28.13±7.63	27.83±3.46	27.60±2.09	26.96±2.50
60~69	27.70±3.59	25.17±5.17	26.00±2.10	25.93±3.39
70~79	26.75±4.48	24.74±8.94	26.40±4.11	25.18±7.15

Mean±SD

유두상 진피층이 얇아지면서 탄력 섬유(ectodermal fibers)의 양도 감소하였는데, elaunin 섬유는 젊은 연령군에 비해 짧거나 굵은 섬유들이 관찰되었고 망상 진피층에서는 성숙 탄력 섬유가 불규칙하게 산재하였다(Fig. 2).

이러한 소견은 60세 이후의 연령군에서 더욱 현저하게 나타났다. 즉 거의 편평한 표피층 직하부에서 oxytalan 섬유는 관찰되지 않았고, elaunin 섬유도 거의 보이지 않았으며 망상 진피층내에는 굵고 짧은 성숙 탄력 섬유들이 수적으로 많이 감소되어 불규칙하게 나타났다.

## 2. 투과전자현미경 소견

10세 미만 연령군의 피부에서 진피층의 탄력 섬유는 가늘고 다소 똑바르게 배열되어 있었고, 간혹 중심부위에는 전자 밀도가 낮은 무정형(amorphous) 물질이 있는 부위가 있었다. 많은 미세 섬유(fine fiber)들이 섬유의 장축과 평행으로 변연부에 위치해 있었고, 약간의 미세 섬유들이 또한 무정형 물질안에서 관찰되었다. 탄닌산 염색 소견상 탄력 섬유의 중앙부위는 균일하고 아주 진하게 검은색으로 염색이 되었다. 탄력 섬유의 변연부에 위치해 있는 많은 수의 미세 섬유들은 중등도의 전자밀도로 진하게 염색이 되었다.

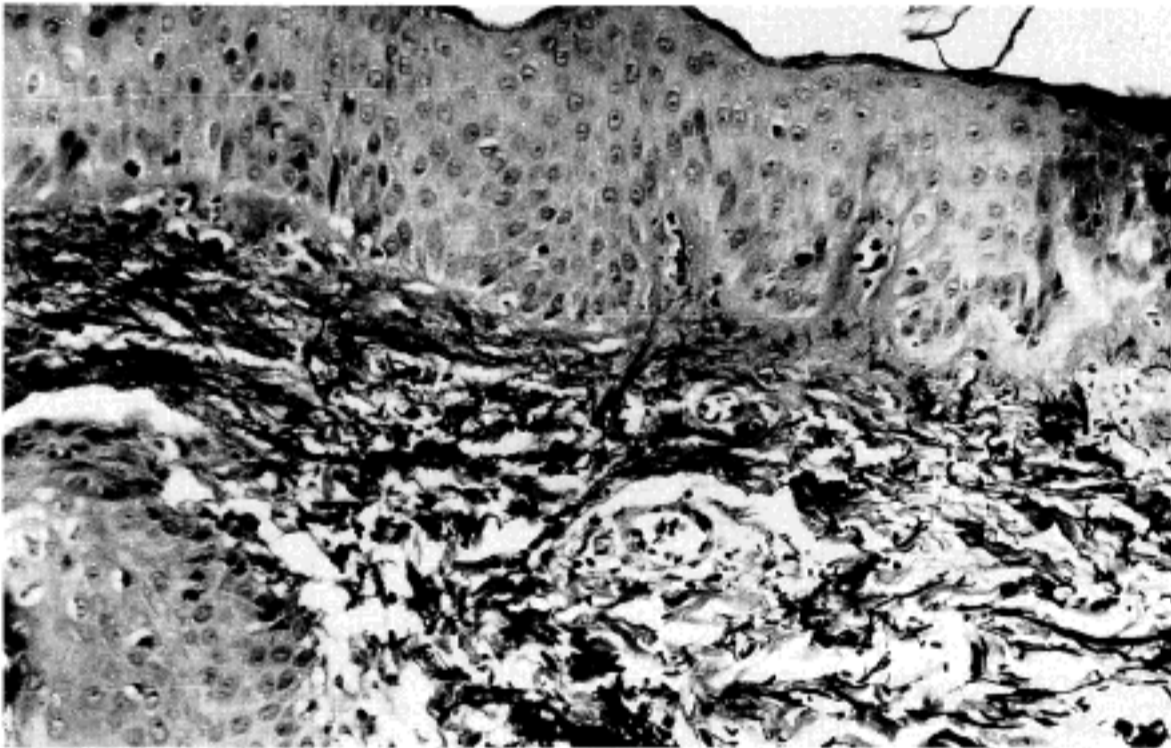


Fig. 1. The skin shows fine oxytalan fibers perpendicular to the dermoepidermal junction with the parallel elaunin fibers, 19 years old male(facial skin), elastic stain

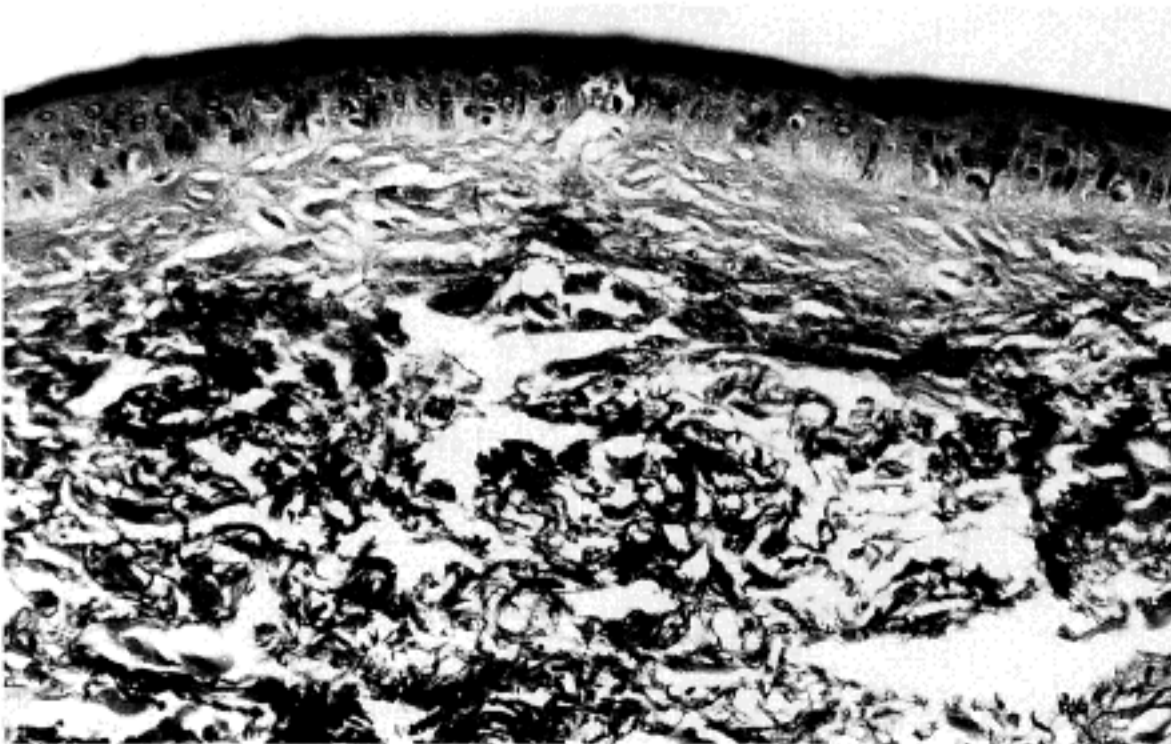
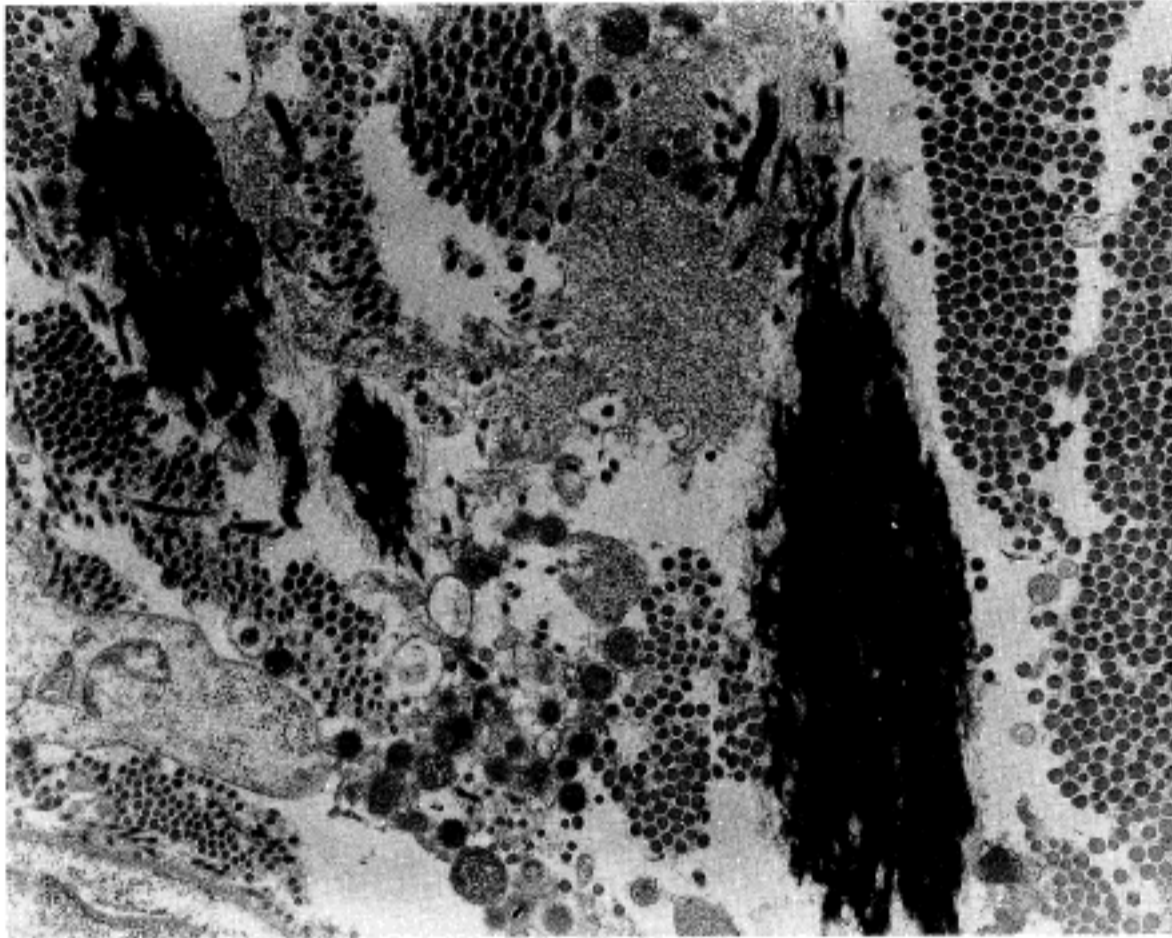


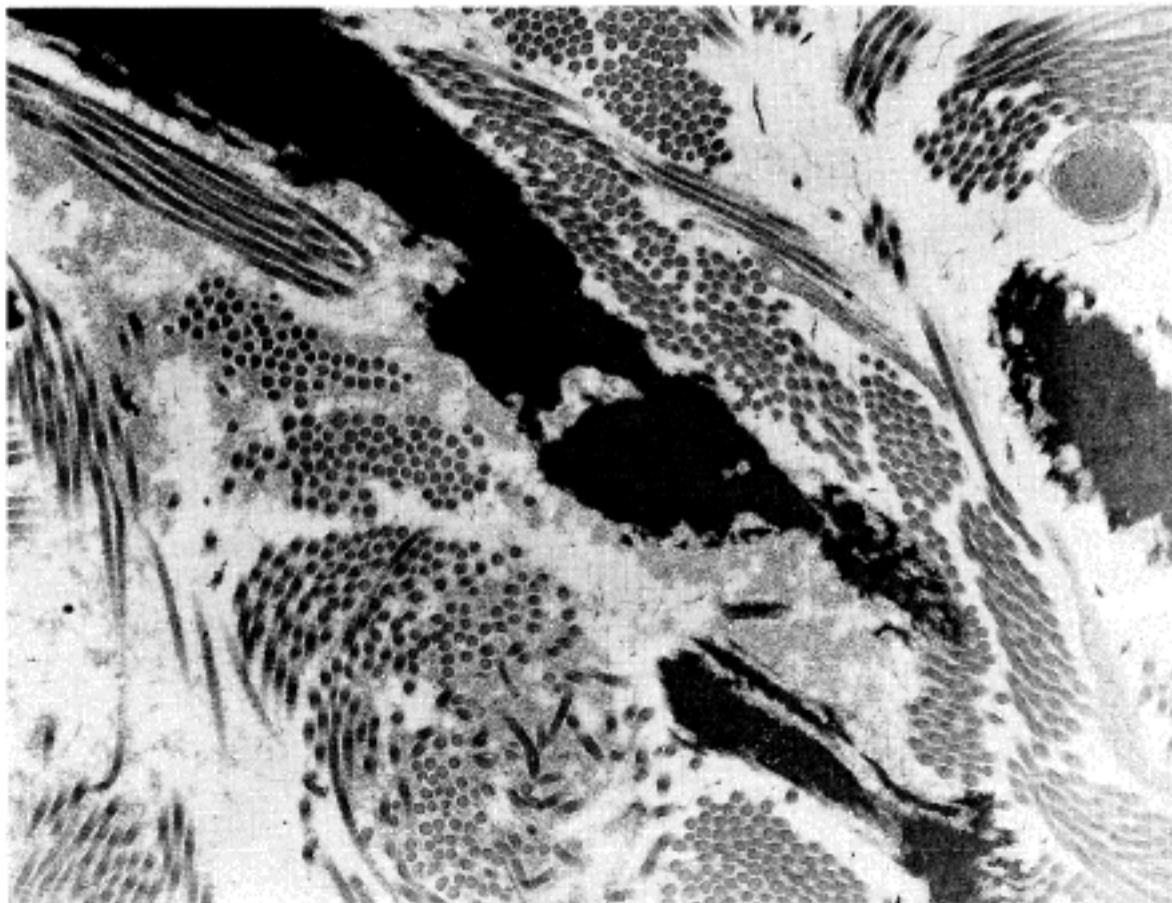
Fig. 2. The skin shows thinning and flattening of epidermis with loss of oxytalan fibers in papillary dermis, 55 years old male(facial skin), elastic stain.

10세에서 29세 사이 연령군의 피부에서 표피 직하부의 유두상 진피층의 oxytalan 섬유는 elastin으로 생각되는 무정형의 전자 밀도가 낮은 기질과 10~12 nm 굵기의 가는 미세섬유들이 엉켜 있었다. 그런데 이들은 거의 미세섬유만으로 구성된 것으로 부터

미세섬유가 엉킨 중앙부에 무정형의 elastin으로 생각되는 기질이 침윤된 것이 관찰되었는데 기질 부위는 전자밀도가 낮았으며 교원 섬유와는 달리 일정한 굵기의 섬유상을 보이지는 않았다. Elaunin 섬유는 oxytalan 섬유에 비해 무정형의 elastin 기질의 양이 증



**Fig. 3.** Mature elastic fibers show homogeneous electron dense elastin with peripheral fine microfibrils, 18 years old male(chest wall skin), tannic acid stain,  $\times 10,000$ .



**Fig. 4.** Mature elastic fibers show homogeneous electron dense elastin. Microfibrillar structure is nearly absent, 24 years old male(facial skin), tannic acid stain,  $\times 10,000$ .

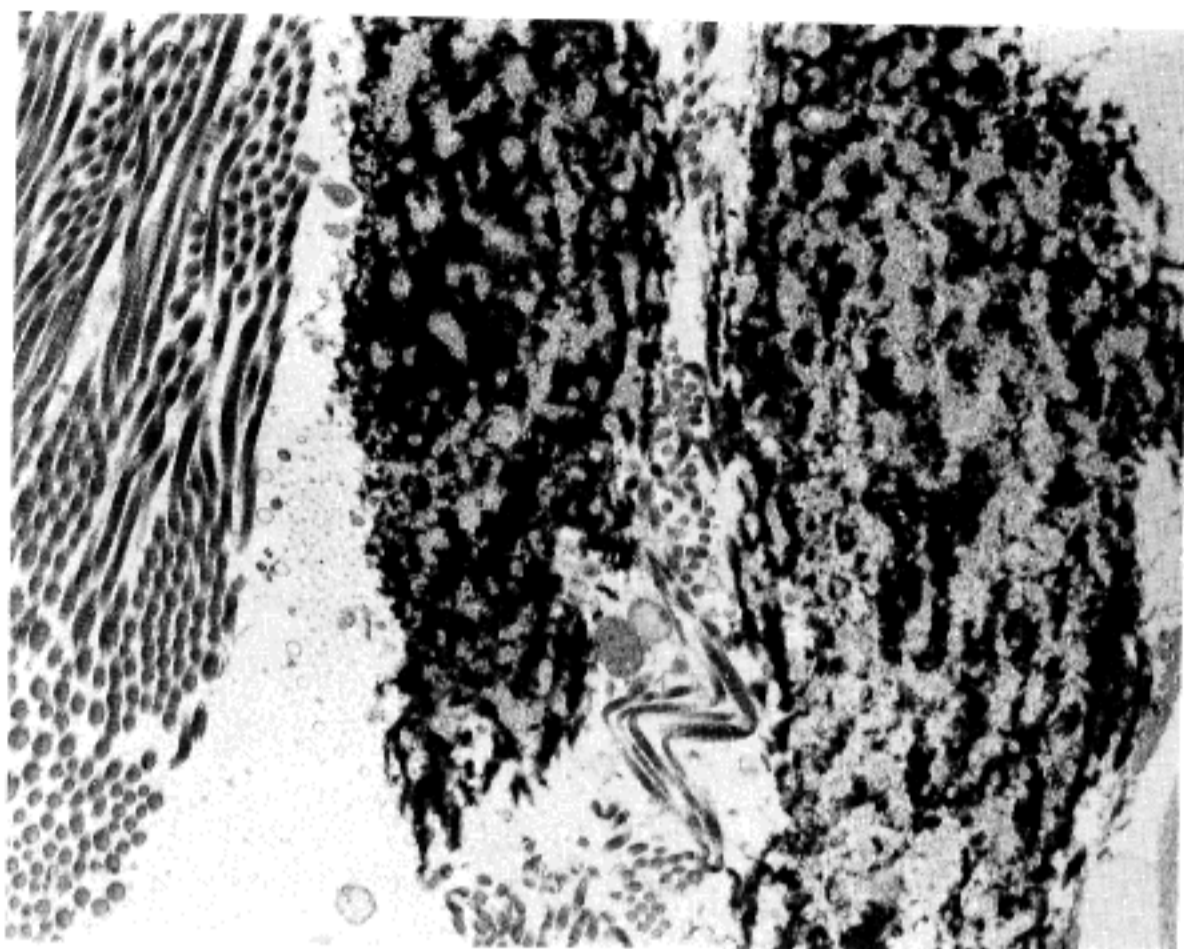


Fig. 5. Mature elastic fibers show porous change and irregular splitting of elastin matrix, 48 years old male(facial skin), tannic acid stain,  $\times 10,000$ .

가되었고 굵기가 증가하였으나 미세 섬유는 상대적으로 감소되었고 주로 기질의 변연부에 떠들 형성하였다. 망상진피층의 성숙 탄력 섬유는 elaunin 섬유에 비해 전반적으로 굵으나 그 굵기는 부위에 따라 다소 차이가 있었으며 주로 무정형의 기질로 구성되어 있었고 미세섬유의 구조는 거의 보이지 않았다. 그런데 이 무정형의 elastin 기질은 전자 밀도가 낮고 교원 섬유 사이에 흩어져 있어 잘 보이지 않았으며 주위의 세포간 물질과 잘 구별이 안 되었다(Fig. 3, 4).

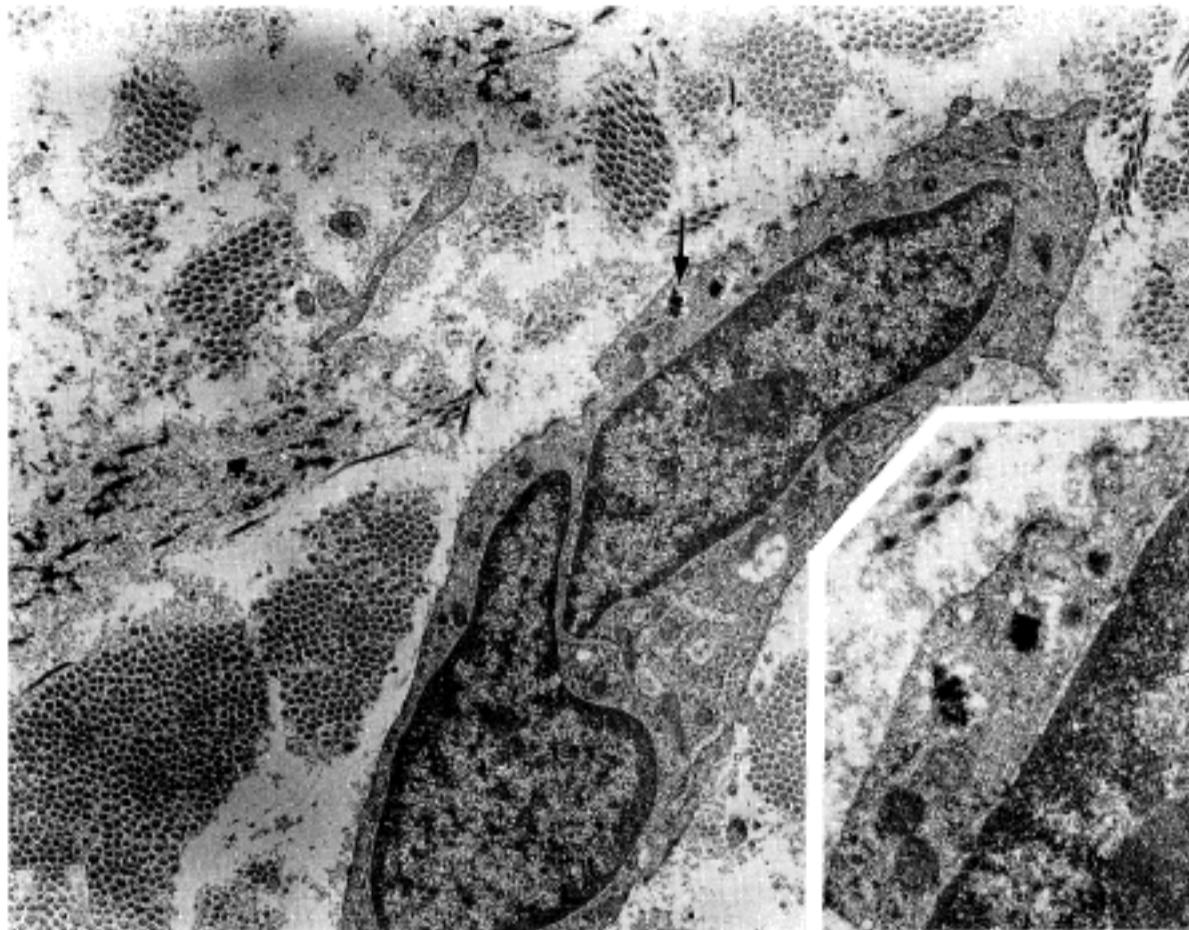
통상의 이중 전자 염색 표본에서 무정형의 전자밀도가 낮은 물질로 관찰된 기질 성분이 탄닌산 염색하에서는 전자밀도가 매우 높고 균일하게 보였으며 이는 주변의 세포간 물질과 잘 구별 되었다. Oxytalan 섬유는 미세 섬유의 다발이 엉켜 있었는데 통상의 염색으로 잘 관찰되지 않았던 elastin이 탄닌산 염색상 고밀도로 중앙부에 침착되어 있었다. Elaunin 섬유에서는 oxytalan 섬유에 비하여 미세 섬유 사이의 elastin의 침윤이 증가되어 있어 중앙부위는 주로 전자 밀도가 높은 elastin으로 구성되어 있고 미세섬유는 elastin의 주변을 둘러싸는 모양을 하고 있었다. 망상진피층의 성숙 탄력 섬유는 대부분이 elastin으로 구성되어 있으나 간혹 미세 섬유가 주변부에서 관찰되었다.

30세에서 59세 사이 연령군 피부에서 주로 미세 섬유로 구성된 oxytalan 섬유는 거의 소실되어 유두상진피층에서 관찰할 수 없었으며, 표피층 직하부에서 부분적으로 비교적 많은 무정형의 성분과 약간의 미세

섬유를 가진 elaunin 섬유와 유사한 탄력 섬유가 관찰되었다. 또한 망상진피층의 성숙 탄력 섬유는 많은 무정형의 기질만으로 구성되어 있었으며 기질 부위에는 국소적으로 벌어진 틈새가 관찰되거나 구멍이 형성되어 있었다.

탄닌산 염색으로 관찰시 30세에서 39세의 연령군에서 유두상진피층에는 20세 이전의 연령군에서 관찰되었던 oxytalan 섬유는 거의 볼 수 없었고 고밀도의 elastin이 약간의 미세 섬유에 둘러싸인 섬유들이 드물게 관찰되었는데 elaunin 섬유에 유사하였다. 40세 이후 나이가 증가할수록 유두상진피층에서 탄력 섬유는 거의 관찰되지 않았다. 성숙 탄력 섬유의 미세 섬유상 물질은 완전히 소실되었고 elastin 물질은 불규칙하게 갈라지거나 불규칙한 크기의 열공을 형성하였으며 전반적으로 기질의 전자밀도가 균일하지 않았다(Fig. 5).

또한 50대 후반의 연령군에서 섬유의 어떤 부위에서는 중앙의 elastin이 그물 모양 내지 망상의 형태로 변형되었고 그 사이에 미세한 과립상의 물질이 있는 것도 관찰되었다. 또한 교원 섬유 사이에 잘게 분절된 elastin이 흩어져 있거나 elastin의 덩어리 주변에 미세한 과립상의 물질이 있는 양상도 볼 수 있었다. 탄력 섬유가 변형을 일으킨 주위에서 elastin과 같은 형태를 보이는 높은 전자 밀도를 가진 물질이 조직구나 섬유모세포내에 존재하는 것도 볼 수 있었다(Fig. 6). 60세 이후의 연령군의 피부에서 oxytalan 섬유는 소실되었고 elaunin 섬유가 매우 드물게 관찰되었으나



**Fig. 6.** A fibroblast having elastin like material in its cytoplasm. Insert: High magnification of elastin like material in the cytoplasm, 55 years old female (facial skin), tannic acid stain,  $\times 7,500$  ( $\times 18,000$ ).

이 섬유에서도 elastin에 열공이 생기거나 분절된 양상이 관찰되었다. 또한 주변에 있는 성숙 탄력 섬유에도 다양한 변화가 관찰되었다. 즉 elastin에 다발성 열공 형성, 불규칙한 심한 분절 또는 망상이나 그물모양을 보이며, 미세 과립상의 물질이 변성된 elastin의 열공이나 틈사이 및 주변부에 나타났다. 그리고 교원 섬유 사이에 존재하는 성숙 탄력 섬유는 전반적으로 굵기가 일정하지 않았고 불규칙한 모양으로 작게 분절된 양상으로 관찰되었다.

### 3. 주사전자현미경 소견

젊은 연령층의 탄력 섬유는 가늘고 평활하게 보였으며 비교적 규칙적인 모양과 배열을 나타냈다. 유두 진피내에서 미세한 탄력 섬유가 수직적인 그물망(vertical network) 안에 배열되어 있었는데 굵기가  $0.5 \sim 2.5 \mu\text{m}$ 로 주로 원주 모양이었다. 망상 진피내에서 리본 양상의 탄력 섬유가 피부 표면에 주로 평행으로 배열되어 있었다. 이들 섬유는 좀 더 타원형이고 직경이  $1.5 \sim 3.0 \mu\text{m}$ 로 더 굵었으며, 표면에 있는 섬유보다 더욱 분지 형성이 현저했다. 또한 넓은 공간들이 진피내 탄력 섬유 사이에 있었다. 40세 이후의 피부에서 탄력 섬유는 젊은 연령군에 비해 더 두껍고, 모양도 더 불규칙해졌으며 거칠은 표면을 보였다. 즉 젊은 연령층의 유두 진피에서 관찰되었던 것과는 대조적으로 수직으로 배열된 미세 섬유가 소실되었다. 망상 진피내에서 미세섬유는 원주형이라기 보다는 타원형이었고 직경도  $2.0 \sim 3.5 \mu\text{m}$  정도로 더 굵어졌으며, 피부 표면에

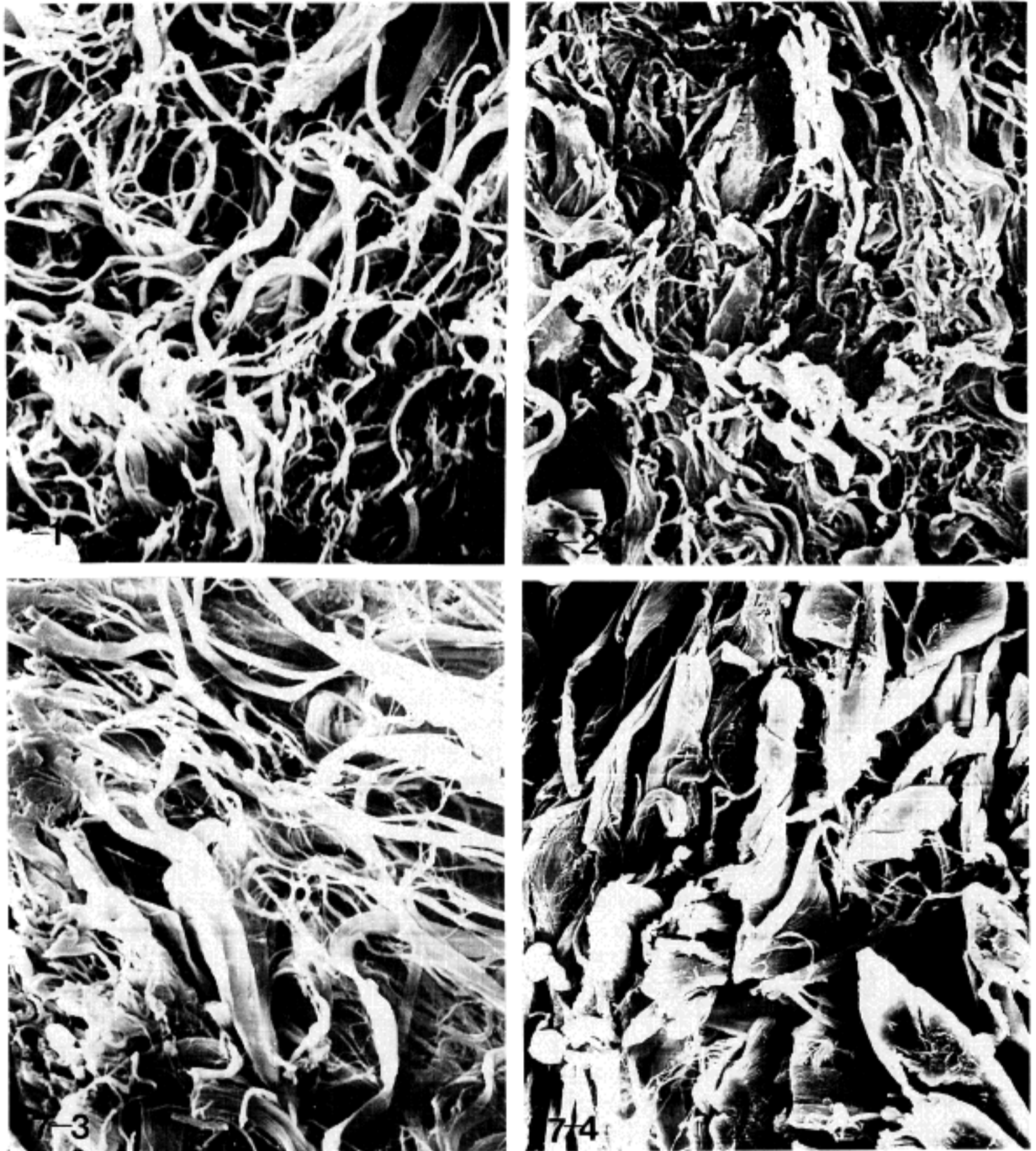
평행하게 배열되어 있었다. 하부 진피내에서 탄력 섬유는 복잡한 망을 형성하면서 여러 방향으로 엉켜져 있었고, 상층에 있는 섬유에 비해 크고 타원형이며 분지가 많았다. 진피의 심층에서 탄력 섬유는 간혹 표면이 미세한 고랑(fine groove)을 가진 크고 얇은 층판(sheets)으로 나타났는데 이들은 섬유의 장축에 평행하게 배열되어 있었다. 또한 젊은 연령층의 진피에 비해 섬유 사이에는 공간이 적었다(Fig. 7).

### 고 찰

사람의 피부는 나이가 증가함에 따라 점차 얇아지고 편평해지며 표피를 구성하고 있는 각질세포에 변화가 오고 멜라닌 세포의 수는 감소된다. 그런데 표피층에 나타나는 변화는 점진적으로 일어나는 경미한 변화이나 나이에 따라 두드러진 차이를 보이는 것은 피부 전체의 두께와 주로 진피층에서 볼 수 있는 탄력성의 변화라고 한다<sup>7-9</sup>. 피부의 진피 단백질 성분중 가장 많은 것은 교원 섬유를 구성하는 단백질이고 탄력 섬유를 구성하는 단백질은 2~4%에 불과하다. 그러나 교원 섬유 사이와 혈관 주위 및 상피층 직하부에 존재하는 탄력 섬유는 피부의 탄력성 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>7-9</sup>.

탄력 섬유는 일반적 이중 전자 염색법에 의한 전자현미경 관찰에서 무정형의 기질로 나타나는 elastin과 이를 둘러싸고 있는 미세섬유상 물질로 구성되어 있다. 그런데 일반적인 이중 전자 염색법으로는 elastin





**Fig. 7.** SEM findings of dermal elastic fibers;

- 7-1. The elastic fibers appear more slender and smooth. Wide spaces are present among the elastic fibers, 4 months male boy(chest wall),  $\times 2,000$ .
- 7-2. The elastic fibers appear slender, smooth and have relatively regular shape, 28 year old female(chest wall),  $\times 2,000$ .
- 7-3. Some of the elastic fibers appear thicker and more irregular in shape than those of the 19-2, 44 years old female(chest wall),  $\times 2,000$ .
- 7-4. The elastic fibers appear thicker and more irregular in shape than those of young subjects, 63 years old male(chest wall),  $\times 2,000$ .

의 형태가 불분명하기 때문에 무정형의 전자 밀도가 낮은 elastin의 특성을 알아보려고 Mizuhira 등<sup>15)</sup>이 처음으로 탄닌산을 염색에 이용하였으며 이어 Kajikawa 등<sup>16)</sup>이 탄력 섬유에 대한 탄닌산 염색법을 개선하였다. 탄닌산은 무정형 물질과 강한 친화력이 있기 때문에 탄닌산 염색을 하였을 때 elastin은 고밀도의 물질로 나타나며, 미세섬유상 물질의 염색성도 증가되어 나타나기 때문에 소량 분포하고 있는 여러 형태의 탄력 섬유의 관찰에 유용하게 되었다. 또한 Tsuji 등<sup>19,20)</sup>은 젊은층 및 노인층의 피부 탄력 섬유의 입체적 구조를 보기 위하여 주사 전자현미경적 관찰을 시도한 바, 젊은층에서는 리본 양상의 탄력 섬유들이 여러층의 평행한 층상 배열을 하고, 모양이 원주형내지 타원형이며 평활한 표면을 가지는 반면, 노인층에서는 탄력 섬유가 여러 방향으로 복잡한 그물망을 형성하고, 모양도 더 타원형이며 분지도 더 많이 나와 있는 구조를 관찰하고 보고하였다.

상기와 같은 여러가지 연구방법으로 탄력 섬유에 대한 형태학적 양상들이 밝혀졌으나 탄력 섬유는 생성 직후와 성숙 섬유 사이에 형태학적인 다양성이 있고, 또한 햇빛에 노출된 부위와 가려진 피부 사이에서 서로 다양한 소견을 보이고 있다.

본 연구 결과에서 10세 이전에는 탄력 섬유가 좀 미성숙하고 10세 이후 30세 이전의 남녀 모두 피부 탄력 섬유는 성숙한 상태로 별 차이가 없었으나 30세 이후부터 변화가 시작되어 나이가 많아짐에 따라 현저한 차이가 있었다. 광학현미경적 소견상 rete ridge는 5세 이후에 잘 발달되어 있고 진피층의 유두상 돌기도 발달되어 있으나 표피층의 두께는 연령에 따라 차이가 많았다. 10세 이후 30세 미만의 유두 진피에는 상피에 거의 수직 방향으로 나열한 아주 가는 oxytalan 섬유가 있고, 이들은 하부의 비교적 길고 굵은 elaunin 섬유에서 분지되어 있었다. 하부 진피에는 굵기가 일정하지는 않으나 oxytalan 섬유와 elaunin 섬유보다는 굵은 성숙 탄력 섬유가 교원 섬유 사이에 있었으며 이들은 불규칙한 배열을 하였다. 30세 이후 연령이 증가함에 따라 표피는 얇고 편평해지며 유두상 진피에 수직 방향으로 위치한 oxytalan 섬유는 점차 소실되고 elaunin 섬유가 상피에 가까운 위치에 있게 되고 점차 하부의 성숙 탄력 섬유와 같은 굵은 탄력 섬유가 섞여 있었다. 전자현미경적 소견으로도 진피에서 elaunin 섬유와 성숙 탄력 섬유만 관찰되었고 oxytalan 섬유는 거의 관찰되지 않았다.

본 연구에서 피부 탄력 섬유의 나이에 따른 변성은 남녀 모두 30세를 전후하여 일어나고 이중 oxytalan 섬유의 소실이 가장 현저한 변화였는데, 이는 Braverman 등<sup>10)</sup>, Bouissou 등<sup>21)</sup>과 Lavker<sup>3,22)</sup> 등의 연구 보고와 일치되는 소견이다.

본 연구에서 광학현미경 소견상 멜라닌 세포의 수나 표피의 두께는 나이가 증가함에 따라 서서히 감소하였

는데 이러한 변화는 20대와 30대 사이에 가장 저명하였다. Hall 등<sup>23)</sup>은 5개월에서 73세의 사이에 있는 626명의 남녀 피부 생검 시료를 대상으로 나이에 따른 피부 두께의 변화를 조사한 바 어린이에게는 남녀에서 차이가 없고 성인에서는 남녀 모두 나이가 증가함에 따라 20~60세 사이에 서서히 두께가 감소되었으며 감소 정도는 여자에 비해 남자에서 더 심하였다고 보고하였으나 본 연구에서는 증예 수가 적어 비교하기는 곤란하였다( $P > 0.05$ ). 이러한 변화는 햇빛에 노출된 부위나 가려진 부위의 피부 생검 소견상 남녀 모두에서 비슷한 경향을 보였으며 탄력 섬유의 변화에 동반되어 나타나는 소견이었다.

Gilchrest 등<sup>24)</sup>, Quevedo 등<sup>25)</sup>은 피부에서 멜라닌 세포수의 나이에 따른 변화를 조사한 바 나이가 10년 많아질 때마다 8~20%의 감소가 나타났는데, 특히 30세 이후에 현저한 감소 현상이 있었다고 보고하였다. 햇빛에 노출된 피부에서는 10대 후반부터 탄력 섬유의 변성이 시작되며 피부의 햇빛에 의한 변화는 정도의 차이는 있으나 생리적인 연령의 증가에 따른 변화와 유사한 양상을 나타낸다는 보고<sup>11,21)</sup>들이 있다. 피부에 햇빛이 노출시 상피직하부의 탄력 섬유 조직은 대부분 변성이 일어나 elastin 덩어리로 변화되고 세 섬유상인 oxytalan 섬유는 없어진다고 하며<sup>26)</sup>, 반면에 나이가 많은 사람의 피부 탄력 섬유는 젊은 사람의 피부에 비해 oxytalan 섬유의 현저한 감소가 있다고 보고<sup>7,11,24,27)</sup>되어 있다. 햇빛에 노출된 피부에서 일어나는 탄력 섬유의 변성의 기전에 대하여 Bouissou 등<sup>21)</sup>은 섬유모세포가 자극을 받아 비정상적인 elastin을 과도하게 생성함으로써 변성된 탄력 섬유가 피부에 축적된다고 하였으나, 반면에 섬유모세포에서 지나치게 많은 정상적인 탄력 섬유가 만들어져서 이들이 축적될 것이라는 보고<sup>28)</sup>도 있다.

본 연구에서 안면과 흉부 피부의 관찰 결과 현저한 차이점을 발견할 수 없었는데 이는 가급적 햇빛에 노출이 많은 직업인은 시료 채취 대상에서 제외시킨데 원인이 있을 것으로 생각된다. 그러나 남녀의 비교에서 광학현미경적 관찰 소견으로는 유사하였으나 전자현미경적 관찰 소견상 50대 후반에 탄력 섬유의 변성이 남자에서 여자에 비해 심하게 나타났는데 이는 개체간의 차이점인지, 혹은 남자에서 다소 햇빛에 많이 노출된 기회가 있어서 인지 증명할 수는 없었다. 또한 연령이 증가됨에 따라 표피와 진피의 접합부가 직선에 가까운 형태를 취하게 되는 때와 oxytalan 섬유가 소실되는 시기와 거의 일치하여 일어나는데 이는 표피와 교류가 가장 활발한 유두상 진피의 변화에 영향이 있을 것으로 추정된다.

30세 이후의 연령군에서 전자현미경 소견상 탄력 섬유의 elastin에서는 부분적으로 열공 형성이 관찰되는데 이는 탄닌산 염색에서 더욱 뚜렷하게 나타났다. 즉 중앙의 elastin은 30세 미만에서 관찰된 것과는

달리 부정형의 균일한 밀도의 양상이 적어지고, 불규칙한 크고 작은 열공이 관찰되거나, 그물 모양이나 망상을 나타내기도 하였고, 어떤 부위에서는 불규칙한 과립의 형태가 관찰되었다. 또한 열공이 있는 부위나 elastin의 주위의 미세 섬유는 소실되었고, 전자밀도가 낮은 미세한 과립상의 물질이 둘러싸고 있는 모양이 관찰되었다. 이러한 연구 소견은 Braverman 등<sup>11)</sup>이나 Tsuji 등<sup>11)</sup>의 연구 보고와 일치되는 소견이며, elastin의 변성 기전은 비정상적인 elastin의 형성에 기인<sup>21)</sup>되거나 효소에 의한 기존의 elastin의 분해 등<sup>22-23)</sup>에 의한 것으로 보고되어 있으나 이들 분해 효소의 탄력 섬유에 대한 작용 기전은 잘 알려져 있지 않다.

또한 본 연구에서 주사 전자현미경 관찰상 젊은 연령군과 나이가 들은 연령군 사이에 탄력 섬유의 입체적 구조에 차이가 있었다. 이들 연령군 사이에 탄력 섬유의 분포 양상에 대한 차이는 Montagna 등<sup>24, 25)</sup>, Jarrett 등<sup>26)</sup>의 광학현미경 연구 비교에서 나타난 소견과 일치되는 점도 있으나, 본 연구에서는 탄력 섬유의 모양, 배열, 섬유 가지의 수나 표면의 차이도 관찰되었다.

즉, 젊은 연령층에 비해서 나이가 많은 실험군의 피부에서 대부분의 탄력 섬유들이 더 타원형을 나타내는 이외에도 두꺼운 것, 짧아진 것, 때로는 변화가 거의 없는 것 등 다양하게 관찰되었다. 이러한 주사 전자현미경적 소견은 연령의 변화에 따라 특징적으로 다른 양상을 보여주는 점도 있기는 하나, 관찰 시료 제작 과정에서 탄력섬유가 어떻게 잘리느냐 하는 문제점과 시료 고정 방법에 따른 차이도 영향을 미칠 것으로 사료된다. 또한 연령 군간에, 남녀 군간에 소견이 다양하여 비교하기는 어려운 문제였다.

또한 연령상으로 비교해 볼 때 1세 나이에서도 탄력 섬유의 중앙부위에 미세 섬유들에 의해 둘러싸인 큰 부정형의 물질을 포함하고 있는 성숙한 탄력 섬유가 관찰되었다. 그러나 나이가 들은 연령층에 비교하면 탄력 섬유나 미세 섬유들이 훨씬 가늘고, 모양이 똑바르며 많은 미세 섬유들이 부정형 물질안에 나타났다. 그렇지만 6세 전후의 탄력 섬유는 20~30세의 젊은 연령군에서 관찰되는 것과 거의 비슷한 모습을 보인다. 이점으로 미루어 보면 탄력 섬유의 성숙은 태어난 후 몇 년 안에 계속적으로 일어난다는 것을 암시해 준다. 연령의 증가에 따른 탄력 섬유 변질의 원인은 잘 알려져 있지 않지만 아마 섬유모세포나 평활근세포등 탄력 섬유를 생성하는 간엽 조직 세포에서 glycoprotein의 생성 장애가 일어나고 이에 수반되어 elastin의 생성에도 장애가 초래될 것으로 생각된다.

Nishinaka 등<sup>27)</sup>은 출산 직후의 자궁을 대상으로 관찰한 바 근섬유모세포가 변성된 탄력 섬유와 교원 섬유를 탐식한 것을 관찰 보고 하였는데, 저자의 연구에서도 변성된 탄력 섬유 주위에 다른 종류의 염색세포

는 관찰할 수 없었으나 변성된 elastin 분절을 탐식한 조직내 대식세포나 섬유모세포가 관찰되므로 퇴행성 변화를 일으킨 탄력 섬유의 대사에 대식세포가 관련되었음을 암시해 주는 소견이라 생각된다.

이상의 연구 성적과 문헌적 고찰에서 볼 때, 탄력 섬유의 연령에 따른 변화는 30세를 전후해서 일어나며, 가장 초기에 일어나는 변화는 oxytalan 섬유의 소실이고, 이어 elaunin 섬유와 성숙 탄력 섬유의 미세 섬유가 소실되며 elastin의 변성이 일어남을 알 수 있다. 즉 투과 전자 현미경적 검사 소견상 나이가 많아짐에 따라 elastin에 열공이 관찰되거나, 망상이나 그물 모양으로 elastin 기질에 틈이 생기며 주위에 미세 과립상의 물질이 축적되거나 탄력 섬유의 분절등이 관찰된다. 또한 주사 전자현미경적 소견상 나이가 든 연령층의 탄력 섬유는 젊은 연령층에 비하여 섬유가 더 타원형이고 직경이 더 굵었으며 분지 형성이 현저했다. 앞으로 햇빛의 노출이 많은 부위와 노출이 안된 부위의 연령에 따른 비교 연구 및 탄력 섬유의 생성 및 대사에 관련되는 세포들에 대한 계속적인 연구가 기대된다.

## 결 론

나이에 따른 피부의 형태학적 변화들 알아 보기 위하여 4개월에서 76세 사이의 남녀 정상 피부 생검 조직에 대한 광학현미경적 소견, 통상의 염색 및 탄닌산 염색을 이용한 투과 전자현미경적 소견 및 주사 전자현미경적 소견을 비교 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 광학현미경 소견상 표피의 멜라닌세포 수 및 두께는 남녀에서 다같이 연령의 증가에 따라 세포 수가 감소되고 두께가 얇아졌는데, 이는 20대와 30대에 현저했다.
- 2) 피부 탄력 섬유는 oxytalan 섬유, elaunin 섬유 및 성숙 탄력 섬유로 구성되어 있었고, oxytalan 섬유는 주로 미세섬유상 물질로 이루어져 있고 점차 중앙에 부정형의 elastin이 침착하여 굵은 성숙 탄력 섬유 다발을 형성하였다.
- 3) 30세를 전후하여 피부 탄력 섬유의 변성을 가장 먼저 시사하는 소견은 oxytalan 섬유의 소실이었고, 이어 elaunin 섬유 및 성숙 탄력 섬유의 변성이었다.
- 4) 성숙 탄력 섬유의 변성은 50세 이후에 현저하였으며 투과 전자현미경 검색상 elastin의 밀도가 균일하지 않고 elastin 중앙에 열공 형성이나 불규칙한 분절 형성이 있었으며 주변에 전자 밀도가 낮은 미세한 과립이 산재하였다.
- 5) 주사 전자현미경 소견상 젊은 연령군에서는 리본 양상의 탄력 섬유가 같은 방향으로 배열되어 있고, 섬유들이 원주형이나 타원형이고 평활한 표면을 가지는 반면에, 나이가 많은 연령군에서는 복잡한 망을 형성

하면서 여러 방향으로 배열되어 있고, 섬유는 직경도 크고 더 타원형이고, 더 많은 가지를 형성하였다.

이상의 소견으로 미루어 피부의 탄력 섬유는 정상적으로 30세를 전후하여 변성이 시작되며 상부 진피의 oxytalan 섬유가 제일 먼저 소실되고, 이어 elaunin 섬유 및 성숙 탄력 섬유의 elastin에 변성이 일어난다. 이러한 탄력 섬유 변성이 피부 노화와 관련이 있을 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 7th ed. J.B. Philadelphia: Lippincott company, 1990; 298-314.
- 2) Fenske NA, Lober CW. *Structural and functional changes of normal aging skin*. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(4): 571-585.
- 3) Lavker RM, Zheng P, Dong G. *Aged skin; Study by light, transmission, and scanning electron microscopy*. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 33-51.
- 4) Smith L. *Histopathologic characteristics and ultrastructure of aging skin*. *Cutis* 1989; 43: 414-424.
- 5) Braverman IM, Fonferko E. *Studies in cutaneous aging: II. The microvasculature*. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 444-448.
- 6) Bentley JP. *Aging of collagen*. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 80-83.
- 7) Kligman AM. *Perspectives and problems in cutaneous gerontology*. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 39-46.
- 8) Uitto J. *Connective tissue biochemistry of the aging dermis*. *Dermatol Clin* 1986; 4(3): 433-446.
- 9) Uitto J, Lichtenstein JR. *Defects in the biochemistry of collagen in diseases of connective tissue*. *J Invest Dermatol* 1976; 66: 59-79.
- 10) Volpin S, Firo MG, Castellani I. *Age related changes in the reducible cross-links of human dermis collagen*. *Dermatology* 1977; 155: 335-339.
- 11) Braverman IM, Fonferko E. *Studies in cutaneous aging: I. The elastic fiber network*. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 434-443.
- 12) Altman LK, Fialkow PJ, Parker F, Sagebiel RW. *Pseudoxanthoma elasticum. An underdiagnosed genetically heterogeneous disorder with protein manifestations*. *Arch Internal Med* 1974; 134: 1048-1051.
- 13) Muckee PH, Cameron CHS, Archer DB. *A study of four cases of pseudoxanthoma elasticum*. *J Cutan Pathol* 1977; 4: 146-153.
- 14) Connor PJ, Jeurgens JL, Perry HO, Hollenhorst RW, Edwards JE. *Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks. A review of 10 cases*. *Am J Med* 1961; 30: 537-547.
- 15) Mizuhira V, Nakamura H, Fijioka T. *New staining method for the elastic fibers using tannic acid-glutaraldehyde mixture*. *J Electron Microsc* 1972; 21: 240-245.
- 16) Kajikawa K, Yamaguchi T, Katsuda S, Miwa A. *An improved electron stain for elastic fibers using tannic acid*. *J Electron Microsc* 1975; 24: 287-289.
- 17) Luft JH. *Improvement in epoxy resin embedding method*. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 9: 409-411.
- 18) Reynolds ES. *The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy*. *J Cell Biol* 1963; 17: 208-212.
- 19) Tsuji T, Lavker R, Kligman AM. *A new method for scanning electron microscopic visualization of dermal elastic fibers*. *J Microscop* 1979; 115: 165-173.
- 20) Tsuji T, Hamada T. *Age related changes in human dermal elastic fibres*. *Br J Dermatol* 1981; 105: 57-63.
- 21) Bouissou H, Pieraggi MT, Julian M, Savit T. *The elastic tissue of the skin. A comparison of spontaneous and actinic(solar) aging*. *Int J Dermatol* 1988; 27: 327-335.
- 22) Lavker RM. *Structural alterations in exposed and unexposed aged skin*. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 59-66.
- 23) Hall DA, Blackett AD, Zajac AR, Switaia S, Airey CM. *Changes in skinfold thickness with increasing age*. *Age and Aging* 1981; 10: 19-23.
- 24) Gilchrist BA, Szabo G, Flynn E, Goldwyn RM. *Chronologic and actinically induced aging in human facial skin*. *J Invest Dermatol* 1983; 80: S81-85.
- 25) Quevedo WC, Szabo G, Virks J. *Influence of age and UV on the population of DOPA-positive melanocytes in human skin*. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 287-290.
- 26) Tsuji T, Hamada T. *Elastotic material and elastic fibers in aged skin: An ultrastructural study with conventional and tannic acid stain*. *Acta Derm Venereol(Stockh)* 1981; 61: 93-100.
- 27) Tsuji T. *Age-related changes in dermal elastic fibers*. *Skin Res* 1980; 22: 11-24.
- 28) O'rien JP. *Actinic granuloma: The expanding significance: An analysis of its origin in elastotic ("aging") skin and definition of necrobiotic(vascular) histiocytic and sarcoid variants*. *Int J Dermatol* 1985; 24: 473-490.
- 29) Janoff A. *Purification of human granulocytes elastase by affinity chromatography*. *Lab Invest* 1973; 29: 458-464.
- 30) Legrand Y, Caen J, Booyse FM, Rafelson ME, Robert B, Robert L. *Studies on a human blood platelet*

- protease with elastolytic activity. Biochem Biophys Acta* 1973; 309: 406-413.
- 31) Ackerman NR, Beebe JR. *Release of lysosomal enzymes by alveolar mononuclear cells. Nature* 1974; 247: 475-477.
- 32) Werb Z, Gordon S. *Elastase secretion by stimulated macrophages. Characterization and regulation. J Exp Med* 1975; 142: 361-377.
- 33) Fischer GM, Swain ML. *In vivo effects of sex hormones on aortic elastin and collagen dynamics in castrated and intact male rats. Endocrinology* 1978; 120: 92-97.
- 34) Montagna W. *Aging of the nipple and areola. Minerva Dermatologica* 1973; 108: 3-12.
- 35) Montagna W, Carlisle K. *Structural changes in aging human skin. J Invest Dermatol* 1979; 73: 47-53.
- 36) Jarrett A. *Aging of the dermis. In: Jarrett A, ed. The physiology and pathophysiology of the skin, 1974; 3: 911-921.*
- 37) Nishinaka K, Fukuda Y. *Changes in extracellular matrix materials in the uterine myometrium of rats during pregnancy and postparturition. Acta Pathol Jap* 1991; 41: 122-132.
-