

総説

太陽光線の皮膚への影響

堀尾 武*

はじめに

太陽エネルギー、太陽光線なくしてわれわれ地球上の生物が生命を維持していくことはできない。しかし、光生物学的あるいは少なくとも皮膚科学的には、日光から受ける恩恵よりも有害作用の方がはるかに大きい。太陽は古代より地球上のあらゆる地域において万能の神として崇められてきた。一方で、善悪両面を兼ね備えたローマ神 Janus に例えられることもあるように、太陽光線は両刃の剣である。生物には紫外線傷害に備えて種々の防御機構が存在するという事実は、とりもなおさず日光が生体にとって有害であることの証拠である。人の皮膚に対する日光の効用としては、ビタミンDの合成があるが、現在の日本における食糧事情下にあつては、ビタミンDの供給源を太陽エネルギーのみに求める必要はない。一方、日光は直接的あるいは間接的作用により、皮膚にとって有害な光生物反応をひき起こしている(表1)¹⁾²⁾。

光線の直接作用による皮膚反応とは、ある程度以上の紫外線照射を受ければ、すべての人に生じ得る反応であり、急性反応としての日焼けと慢性反応としての皮膚の老化から皮膚癌にいたる病変がある。これらの直接作用に基づく皮膚反応は、生理的現象に属するもので健康正常人にも発現し得る。

光線の間接作用による反応とは、光線照射のみでは発現せず、その他に病的な内因性あるいは外因性のプラスαの因子が介在する場合にのみ生ず

る反応である。これはもはや正常な人が示す生理的反応ではなく、病的な反応すなわち光線過敏性反応である。

1. 太陽光線について

日光による皮膚反応を正しく理解するためには、太陽光線に関する基礎的な知識が必要である。地表に到達する日光は、緯度、高度、四季、気候、時間など種々の気象条件によって影響を受けるが、その最短波長はおおよそ300nm付近にある(図1)。400nmまでが紫外線、400~800nmが可視光線、それ以上の波長は赤外線である。紫外線はさらに、長波長紫外線(ultraviolet A, UVA: 320~400nm)、中波長紫外線(UVB: 290~320nm)、短波長紫外線(UVC: ~290nm)に区別して呼ばれることがあり、それぞれ物理的、化学的あるいは生物学的な作用が異なる。窓ガラスは紫外線を通さないと誤解さ

表1 光線の関与する皮膚病変

1. 直接作用
 - a. 急性: 日焼け sunburn, suntan
 - b. 慢性: 皮膚の老化, 前癌状態, 悪性変化
2. 間接作用
 - a. 内因因子の存在
 - 遺伝: 色素性乾皮症, Bloom 症候群, Cockayne 症候群
 - 感染: 単純性疱疹
 - 代謝, 栄養, 酵素異常: 白皮症, ポルフィリン症, ペラグラ, フェニルケトン尿症
 - 免疫異常: エリテマトーデス, 日光蕁麻疹, 多形日光疹
 - Köbner現象: 乾癬, 多形滲出性紅斑
 - b. 多的因子の存在
 - 光毒性反応
 - 光アレルギー性反応

*関西医科大学皮膚科

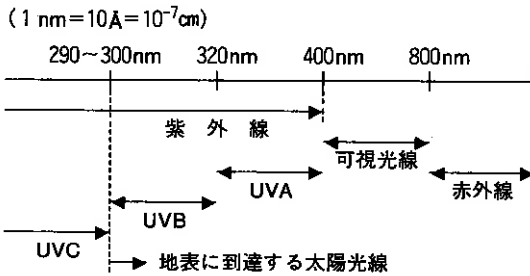


図1 光線スペクトル

れることがあるが、可視光線のみならず、UVAも十分にガラスを透過する。ガラス越しの紫外線で発症する光線過敏症も少なくないため、光線に関する正しい理解が重要である。UVBは、日焼けの原因となる紫外線であり、また、ビタミンDの合成にも関与する波長である。ガラスは320nm以下の紫外線を通さないため、窓ガラス越しの日光浴では日焼けを起こすこともなく、ビタミンDも合成されない。UVCは、地表の日光には含まれておらず、殺菌灯などの人工紫外線光源から放射される。

皮膚反応に関与する光線は、主に紫外線であるが、可視光線で発症する光線過敏症もあり、また、新生児黄疸の光線療法に用いられるのも可視光線である。赤外線は熱源とはなるが、光化学反応を起こす作用はなく、したがって、光生物反応(皮膚反応)に関わることも少ない。

2. 日光による皮膚の生理的反応

1) 日焼け

日焼けは、炎症反応(sunburn)と色素沈着(suntan)の2種類の異った反応からなる。日光照射後数時間から紅斑が出現し、12~24時間で最強に達する。大量に暴露されれば、激しい疼痛、発熱、睡眠障害なども生じる。これらの原因となる光線の波長(作用波長)はUVBである。

Sunburnの発生機序としては、紫外線照射から紅斑発現までに少なくとも数時間の潜伏期間が存在するという事実から、血管以外の標的細胞に紫外線が作用し、その結果、血管拡張作用のある化

学伝達物質が遊離して、間接的に紅斑を発生させるものと考えられている。血管拡張性のchemical mediatorとしてまず想起されるのはヒスタミンであるが、少なくとも人皮膚でのsunburn反応においてはヒスタミンよりもプロスタグランジンの方が重要である。プロスタグランジン合成を抑制するインドメタシンにはsunburnを抑える効果があるが³⁾、抗ヒスタミン剤にはその作用がみられない。

Sunburn皮膚の病理組織学的所見として、程度に応じて種々の炎症性変化が認められるが、中でも特徴的な所見は、表皮細胞の個別壊死(sunburn cell)である。正常の表皮では、基底細胞が分裂し、有棘細胞、顆粒細胞と次第に分化して最終的には一斉に角化を遂げて角層を形成した後、皮表より剝離して行く。しかし、紫外線で照射された皮膚では、角層より下層に個別に角化(壊死)した細胞を散見する。物理的には、同じレベルにある細胞は、同じエネルギーの紫外線に照射されながら、一様な角化を示さず、何故、個別に角化するのかという興味が生じる。われわれは、表皮細胞の細胞周期によって、紫外線に対する感受性が異なることを示した⁴⁾。すなわち、同じ量の紫外線に照射されても、傷害されやすい細胞と、抵抗性のある細胞とがあり、その結果、一様な角化を示さず個別角化という現象がみられるものと考えられる。また、sunburn cellの形成すなわち紫外線による細胞壊死には、皮膚で発生する活性酸素の関与が示唆された⁵⁾。

Sunburnの消退に伴って、日光照射数日後から色素沈着(suntan)が出現する。作用波長は、sunburnとほぼ同様で主にUVB領域にある。これは、メラニン色素の合成が促進される結果で、さらに色素細胞から周囲の角化細胞へのメラニン供給が増加する。表皮細胞に移入供給されたメラニン顆粒は、細胞核があたかも帽子をかぶったような状態に分布配列している(melanin cap)。これは、細胞にとって重要な機能を司る核内DNAを紫外線傷害から防ぐための現象と考えられている。

2) 皮膚の光老化

急性の日焼け症状は、少なくとも肉眼的には比

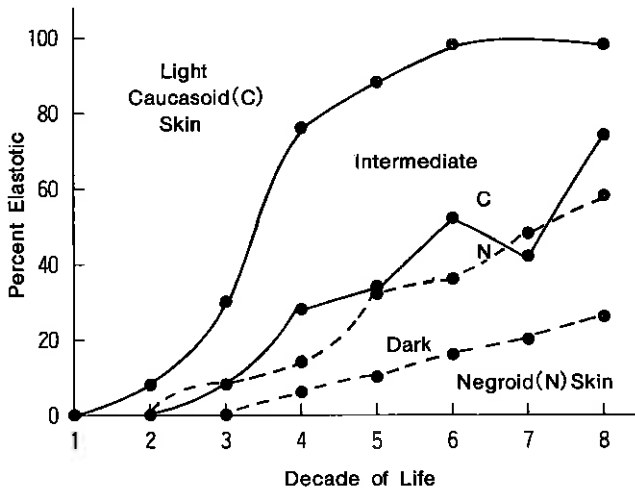


図2 年齢に伴う皮膚の日光変性の発現(人種別)⁷⁾

較的速やかに回復するため、日光による皮膚の傷害は可逆的と考えられやすい。しかし、絶えず回復して日光に暴露されているうちに、皮膚には不可逆的な変性が蓄積して進行し老化が促進されている⁶⁾。これを皮膚の光老化あるいは光加齢(photoaging)という。

光老化の典型的な例は、農業とか漁業などの戸外労働に長年たずさわってきた高齢者の項部にみられる項部菱形皮膚cutis rhomboidalis nuchaeである。白人ではより顕著に認められ、深いシワ、色素沈着、色素脱失、毛細血管拡張、角質増殖などを生じ、farmer's skinあるいはsailor's skinなどと呼ばれる。

病理組織学的に光老化皮膚に認められる主な所見は、真皮結合組織の変性である。若年者の正常皮膚をヘマトキシリン・エオジン染色標本で観察すると、結合組織は鮮紅色に染り、線維構造も明瞭である。一方、高齢者の顔面皮膚などでは、真皮上層の線維構造が破壊され、灰紫色を帯びて均一に染色される。このような変化を日光変性solar(or actinic) elastosisと呼ぶ。同一人物でも、腹部や臀部など被覆部位ではこのような変化は認められない。日光変性は、弾力線維を特殊染色した組織標本で一層明らかに観察される。この部位では弾力線維が寸断され、あるいは塊状を呈している。これが、皮膚の張り、弾力性の喪失であり、

シワの原因となる。

光老化は、当然のことながら年齢とともに進行する。白人では、30歳で約30%の人に顔面皮膚の弾力線維変性を認め、60歳では100%にみられるという(図2)⁷⁾。黒人では進行がきわめて遅く、黄色人種である日本人はその中間である。

このように、日光による皮膚の老化は、皮膚のメラニン量すなわち肌の色調による影響が大きく、日本人は白人よりも皮膚の若さを保持しやすく、黒人はさらにそれを上まわる。

光老化に関わる光線の領域は、UVBが最も重要と考えられるが、真皮の変化に関しては、より透過性の高いUVAや赤外線が関与する可能性も示唆されている。

3) 日光と皮膚癌

皮膚に発生する悪性腫瘍には多くの種類があるが、中でも有棘細胞癌と基底細胞癌が大部分を占める。これらの皮膚癌の発生に日光が関与することは周知の事実であり、その根拠として次のような事柄をあげることができる。

- ①皮膚癌は露光部に生じやすい。
- ②皮膚癌は赤道に近く日光の強い地域ほど発生率が高い。
- ③メラニン色素沈着の程度(皮膚の黒さ)は皮膚癌の危険性と逆の相関にある。
- ④皮膚癌は戸外で働く人に発生頻度が高い。

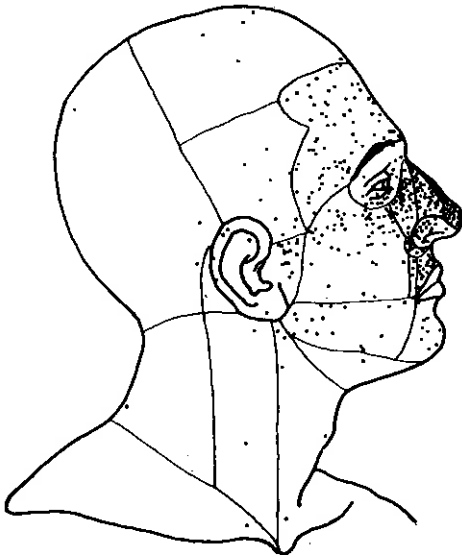


図3 基底細胞癌の好発部位は露光部の皮膚⁸⁾

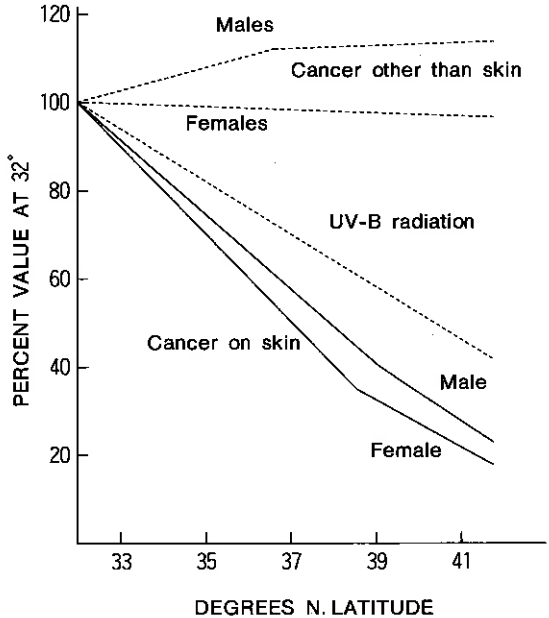


図4 皮膚癌発生率の地域差⁹⁾

⑤動物実験で紫外線の発癌性が証明されている。

有棘細胞癌、基底細胞癌の90%以上が、顔面、頸部、手背などに発生する(図3)⁸⁾。下腿の皮膚癌が女性に生じやすく、耳介の癌は男性に多いことは、露出皮膚の男女差を反映している。

北米における白人に関する統計では、南下するほど皮膚癌の発生が増加しており、これはUVB照射量の増加と密接に相関している(図4)⁹⁾。

皮膚癌の発生率は人種による差が大きく、統計的にみても白人、黄色人、黒人の順に多い。同じ白色人種でも、sunburn後のsuntanを容易に起こす人種には比較的皮膚癌が少ない。ヨーロッパ北部から緯度の低いオーストラリアへ移住したケルト系人種に特に皮膚癌が多いことはよく知られているが、彼等は日光照射に対してsuntanを生じにくい。

以上のような疫学的、統計的調査のみならず、紫外線を反復照射することによって、実験動物に比較的容易に種々の腫瘍を発生させることができ

る。その作用波長は、主にUVB領域にある。発癌機序は完全には解明されていないが、UVBによるDNA損傷が主要な原因とみなされている。さらに近年、腫瘍形式に対して宿主の示す免疫的抵抗性を紫外線が妨害することも実験的に証明されている。

3. 光線過敏反応

1) 内因性光線過敏症

a) 色素性乾皮症

色素性乾皮症は、遺伝性光線過敏症の代表的な疾患で、常染色体性劣性遺伝を示す。皮膚は異常なsunburn反応を呈し、短時間の日光照射でも長時間持続する強度の紅斑を発生する。正常人におけるsunburnは、日光照射後10~24時間をピークとして次第に消退していくが、本症患者では3日目まで増強し、消退にはさらに長時間を要する。これを反復するうちに皮膚は次第に乾燥しソバカス様の小色素斑が露光部皮膚に多発してくる。本症にはいくつかの病型が知られているが、重症型

表2 ポルフィリン症の分類

		光線過敏	ポルフィリン体			遺伝
			尿	糞	赤血球	
骨髄性	先天性P.	+	+	+	+	劣性 優性 優性
	骨髄性P.	+	-	+	+	
	骨髄性コプロP.	+	-	-	+	
肝性	急性間歇性P.	-	+	+	-	優性 優性 * 優性
	異型P.	+	+	+	-	
	晩発性皮膚P.	+	+	+	-	
	遺伝性コプロP.	-~+	+	+	-	

P.: ポルフィリン症

*: 多くはアルコール、ホルモン、薬剤摂取により誘発されるが、稀な型として優性遺伝を示す家族性のあるものがある。

では10歳頃までに老人性角化症、基底細胞癌、有棘細胞癌などの腫瘍を生じてくる。

皮膚症状以外に結膜炎、角膜炎さらに重症例では失明などの眼症状あるいは精神神経症状として知能傷害、無反射、構音障害、難聴などをしばしば合併する。

光線過敏の機序は、紫外線照射で生じるDNA損傷(pyrimidine 2量体)を修復する機構が色素性乾皮症患者では先天的に欠如していることによる。発癌防止には早期診断と遮光に関する生活指導が重要である。

原因となる光線は、主にUVBの領域であるが、UVAの相加あるいは増強作用も無視できないため、遮光には広範囲の紫外線を遮断するサンスクリーン剤と眼鏡の使用が必要である。

b) ポルフィリン症

ポルフィリンは、赤血球の血色素となる素材を生成する過程で産生される中間代謝産物である。ポルフィリン症とは、この代謝経路に関与する酵素のいずれかに異常があり、過剰のポルフィリンが産生されるために発症する疾患である。ポルフィリンには光毒性作用があるため皮膚に沈着すると光線過敏が発現する(表2)。

ポルフィリン症は、骨髄性と肝性に大別され、それぞれに数種の病型が知られている。急性間歇性ポルフィリン症以外のすべての病型に光線過敏を合併する。肝性に属する晩発性皮膚ポルフィリ

ン症の頻度が比較的高いが、その病名が示すごとく、この病型は成人に発症する。多くは、アルコール大量の習慣的摂取による肝機能障害に続発するからである。その他の病型は、すべて遺伝性であるために小児期に発症する。

本症における光線過敏の皮膚症状は、病型によって多少の差違があるが、露光部位に発赤、浮腫、水疱、色素沈着、瘢痕などが生じる。原因の光線は400nm付近に存在し、ポルフィリン体の吸収波長のピークにはほぼ一致している。

本症の光線過敏の発症機序は、現在次のように考えられている。皮膚に沈着したポルフィリン体が、光線を吸収すると、この光エネルギーによってポルフィリン分子が基底状態から励起状態の高エネルギー状態へと持ち上げられる。この励起ポルフィリン自体あるいはこれによって誘発された活性酸素特に一重項酸素が、細胞膜およびライソゾーム膜を傷害して皮膚症状を招来する。β-カロチンの経口投与が一部のポルフィリン症の治療に有効であるが、これは、β-カロチンが励起分子の消去剤として作用するものと考えられている。

c) ペラグラ

本症はニコチン酸アミドの欠乏症で、皮膚症状、消化器症状、神経症状を3主徴とする。皮膚症状は、露出部の紅斑に汚穢な厚い痂皮を附着し、日光照射や機械的刺激により誘発される。消化器症

状としては頑固な下痢が特徴的で、その他悪心、嘔吐、腹痛などがある。神経痛、シビレ、麻痺などの神経症状のみならず、精神異常などの中枢神経症状も合併する。

ニコチン酸アミドはトリプトファンから代謝されるため、必須アミノ酸の欠乏食によって発症することが多い。しかし、摂取が十分であっても、吸収不良があれば同様の症状が生じ得る。また、ニコチン酸アミドと化学構造が類似する薬剤の拮抗阻害によっても同症が生じ得る。治療は、ニコチン酸アミドおよびビタミンB群の全身投与により急速に全症状が改善される。

d) 自己免疫疾患

SLEにおける光線過敏はよく知られた事実であり、診断基準の重要な一項目にあげられている。大量の日光照射により、皮疹の増悪、新生のみならず、全身症状が悪化することもある。円盤状エリテマトーデス(DLE)の皮膚症状も日光照射により増悪することが知られている。また、日光暴露が皮疹の誘因になったと思われる皮膚筋炎を経験することもある。

紫外線照射されたヒトSLE皮膚では、表皮細胞DNAに変性が生じて免疫原性を示しやすくなると考えられる。

e) 単純ヘルペス

海水浴やスキーで大量の日光を浴びた後に、単純ヘルペスの再発を起こすことがある。紫外線に照射された皮膚の一過性の免疫能の低下が、ウイルスの活性化を促す可能性がある。

f) 日光じんましん

日光じんましんは、光線の照射された皮膚のみに限局して、じんましんの生ずる物理的じんましんの一種である。可視光線が原因の症例が最も多い¹⁰⁾。

一部の症例では、食餌や薬剤が原因のじんましんと同様に、即時型のアレルギー反応に基づき発症することが実証されている。われわれは、患者の血清中に存在するある因子に光線が照射されて生じた光産物が抗原となることを示した。すなわち、自己免疫性の光アレルギー反応である可能性もある¹¹⁾¹²⁾。

2) 外因性光線過敏症¹³⁾

薬剤による光線過敏症には、光アレルギー性反応と光毒性反応とがあり、両者の根本的な相違点は、免疫機序を介するか否かにある。光毒性反応は、一種の一次刺激反応であるため、理論的また実験的には初回の操作で発現し得るのに対して、光アレルギー性反応は、感作成立に必要な一定の潜伏期間をおいて発症する。しかし、臨床的には光毒性薬剤を摂取と同時に大量の紫外線に照射されることは少なく、長時間の日光にあたる機会があって初めて発症するため、光毒性反応といえども、見かけ上の潜伏期間をおいて発現する機会が多い。したがって、薬剤摂取開始から発症までに1週間以上の潜伏期間が存在しても、光アレルギーと診断するための参考とはならない。

光毒性反応は、理論上すべての人に生じ得る反応であるため、光アレルギー性反応と比較して発症頻度の高いことがしばしば記されている。しかし、少なくともわれわれの臨床経験においては、光アレルギーの患者を診る機会の方がはるかに多い。光毒性皮膚炎の発症には比較的大量の日光照射を必要とするため、日常生活で発現する頻度はそれほど高いものではないと思われる。あるいは、光毒性皮膚炎は比較的軽微な症状も軽く、短期間で治癒することが多いために皮膚科医を訪れないことも考えられる。

薬剤誘発性の光線過敏症は、光アレルギー性、光毒性ともに多くはUVAによって発症するため、ガラス越しの日光でも皮膚症状を発現する。

a) 光毒性反応

薬剤による光毒性反応は、個体の素因あるいはアレルギー機序とは無関係に発症する。したがって、光毒性薬剤の適量が皮膚に沈着し、作用波長の光線が十分に照射されれば、すべての人に生じ得る反応である。

光毒性反応の皮膚症状は、sunburnの増強された型で発症することが多い。すなわち、強度の浮腫性紅斑が基本であり、強度となれば水疱を形成する。自覚症状としては痒み、灼熱感、疼痛などを伴う。しかし、皮膚症状は、薬剤の種類、皮膚での沈着部位(深さ)、作用波長の違いなどの影響

表3 光毒性薬剤と化学物質

サルファ剤	sulfanilamide
降圧利尿剤	chlorothiazide, hydrochlorothiazide, furosemide, meticrane
鎮静剤	chlorpromazine, perphenazine, promethazine
テトラサイクリン	demethylchlorotetracycline, doxycycline
ソラレン	8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen, trimethylpsoralen
非ステロイド消炎剤	benoxaprofen, diclofenac, ketoprofen, tiaprofenic acid
色素剤	eosin, toluidine blue, rose bengal
クロレラ	pheophorbide
化学療法剤	nalidixic acid, ofloxacin

を受けるものと思われる。

光毒性反応を起こす薬剤は現在までに多くのものが知られており、枚挙にいとまがないが、そのなかから代表的な光毒性化学物質を表3に示した。原因となる薬剤が時代とともに変遷を示すことはいままでのない。サルファ剤による光線過敏症は、1930年代の後半から1940年代にかけて多発し、薬剤性光線過敏症の研究において歴史的意義を有するものであるが、最近では種々の抗生物質の開発に伴って、ほとんどみる機会がなくなった。近年では、ニューキノロン系抗菌剤や鎮静剤による症例が比較的多い。

b) 光アレルギー性反応

光アレルギー性反応は、皮疹の形態として湿疹の症状を呈する症例が多い。したがって、急性期には紅斑、丘疹、小水疱、鱗屑などが主体であり、慢性化すれば苔癬化局面を形成する。掻痒は強度である。

これらの症状は、他の湿疹、例えばアレルギー性接触皮膚炎とまったく同様であり、組織学的にも鑑別はできない。しかし、光アレルギー性反応は光線過敏症としての特徴的な皮疹の分布を示す。接触皮膚炎も露出部位に好発するが、光線過敏症の皮疹は、下顎下面、上肢屈側、指間部位などには生じにくく、頸部や前胸部ではエリに沿って境界が鮮明で、V字型を呈することが多い。項部や手背は日光照射量が多く、苔癬化傾向が強い。

表4 光アレルギー性薬剤と化学物質

サルファ剤	sulfanilamide
殺菌剤	tribromosalicylanilide, bithionol, hexachlorophene
抗真菌剤	griseofulvin
降圧利尿剤	chlorothiazide, hydrochlorothiazide, furosemide, meticrane
鎮静剤	chlorpromazine, perphenazine, levomepromazine, prochlorperazine, thloridazine
糖尿病薬	tolbutamide, chlorpropamide,
抗ヒスタミン剤	promethazine, diphenhydramine, mequitazine
非ステロイド剤	piroxicam, naproxen
抗癌剤	5-fluorouracil, tegafur
冠血管拡張剤	diltiazem hydrochloride
香料	musk ambrette, methylcoumarin

時には、被覆部位にも軽度の病変をみることがある。これは、光アレルギー性反応の作用波長が、ほとんどの場合、透過性の強いUVAであること、さらに光毒性反応と比較して光アレルギー性反応は、ごく微量の光線照射で発症するため、衣服を透過するわずかな光線によって被覆部にも病変を生じると考えられる。

光アレルギー性反応を起こす主な薬剤を表4に示した。強い光毒性を有する薬剤には光アレルギー性反応を起こすものが多い。例えば、サルファ剤、降圧利尿剤、クロルプロマジンなどは両方の反応を起こし得る。

1960～1970年代には、ハロゲン化サルチルアニリド系殺菌剤による光アレルギー性接触皮膚炎が多発したが、その使用が禁止されて以来、接触性の光アレルギーが減少し、相対的に全身投与薬剤による光アレルギー性反応の症例が増加している。最近では、降圧利尿剤や非ステロイド系消炎剤による症例が比較的多い。

強い光感作力がある薬剤にいったん光アレルギー感作されると、これらの感作源との接触を絶った後も、日光照射のみで皮疹の新生がきわめて長期間持続する症例がある。発症機序は不明であるが、光感作物質がきわめて長期にわたって皮

膚に残存する可能性や自己免疫説などが提唱されている。

薬剤による症例の確定診断、原因の追求にあたって最も信頼性の高い方法は、同一経路により薬剤を再投与することである。したがって、内服薬による光線過敏症には内服照射試験が必要である。化学物質が外部から皮膚に接触して生じた光アレルギー反応(光接触皮膚炎)の診断および原因の検索には光パッチテストを行う¹⁴⁾。

治療の原則は、原因薬剤の中止、対症療法および遮光である。光アレルギー性反応では、原因薬剤を中止した後も皮疹の新生をみる事が多く、対症療法が必須となる。副腎皮質ホルモン外用剤が主体となるが、必発する顔面には副作用の少ない比較的mildなものを、苔癬化傾向の強い項部や手背にはstrongな製剤を用いる。遮光には帽子、手袋、衣類などの物理的手段とUVAを遮断するサンスクリーン剤を併用する。

おわりに

日光は、単独の作用で、あるいは個体の有する病的因子との共同作用によって、皮膚に対して種々の有害な影響を及ぼしている。これらの発症機序は様々であり、また、作用波長も反応により異なっている。したがって、皮膚における光生物反応を正しく理解した上で、その予防や治療に当らなければならない。

[文 献]

- 1) 堀尾武：皮膚に及ぼす太陽光線の影響。日本医事新報 3028：8-13, 1982
- 2) 堀尾 武：光線過敏症。日本医師会雑誌 94：419-422, 1985.
- 3) Snyder DS, Eaglstein WH：Intradermal anti-prostaglandin agents and sunburn. J.Invest.Dermatol. 62：47-50, 1974.
- 4) Danno K, Horio T：Formation of UV-induced apoptosis relates to the cell cycle.Br.J.Dermatol 107：423-428, 1982
- 5) Danno K, Horio T, Takigawa M, Imamura S：Role of oxygen intermediates in UV-induced epidermal cell injury.J.Invest.Dermatol. 83：166-168, 1984.
- 6) 堀尾武：皮膚老化と日光。臨床皮膚 46：(5増)：47-51, 1992.
- 7) Kligman AM：Solar elastosis in relation to pigmentation; Sunlight and Man(Fitzpatrick TB et al)157-163, Tokyo Univ.Press, Tokyo, 1974.
- 8) Brodtkin RH, Kopf AW, Andrade R：Basal cell epithelioma and elastosis：A comparison of distribution; The Biologic Effects of Ultraviolet Radiation (Urbach F) 581-618, Pergamon Press, Oxford, 1969.
- 9) Blum HF：Carcinogenesis by Ultraviolet Light. Princeton Univ.Press, Princeton, 1959.
- 10) 堀尾武：日光蕁麻疹；光線過敏症。第2版(佐藤吉昭), 100-108, 金原出版, 東京, 1992.
- 11) Horio T, Minami K：Solar urticaria；Photoallergen in a patient's serum.Arch.Dermatol 113：157-160, 1977.
- 12) Horio T：Photoallergic urticaria induced by visible light. Arch. Dermatol 114：1761-1764, 1978.
- 13) 堀尾武：薬剤による光線過敏症；光線過敏症。第2版(佐藤吉昭), 79-92, 金原出版, 東京, 1992.
- 14) 堀尾 武：光パッチテストと内服照射テスト；光線過敏症。第2版(佐藤吉昭), 220-226, 金原出版, 東京, 1992.