

テラヘルツ電磁波パルスを用いた非接触・局所皮膚水分量測定の開発

安井武史*・東野義之**・荒木勉*

*大阪大学大学院基礎工学研究科機能創成専攻 〒560-8531 大阪府豊中市待兼山町1-3

**奈良県立医科大学医学部第1解剖学教室 〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840番地

e-mail: t-yasui@me.es.osaka-u.ac.jp

要旨

テラヘルツ電磁波パルス (THzパルス) を用いた新しい皮膚水分量測定に関する基礎研究を報告する。ここでは、THzパルスの自由空間伝搬・低侵襲・良好な物質透過特性・水の吸収が極めて大きい・コヒーレントなサブピコ秒パルス・生体組織内での散乱が小さいといった特徴を利用することにより、皮膚の水分量と厚さの非接触・局所測定を行った。その結果、水分量測定に関しては、皮膚表面からのTHzエコーパルス強度を用いることにより相対的な水分量変化をモニタリングできた。一方、厚さ測定に関しては、空気・角質層、表皮・真皮の各境界からのTHzエコーパルスを確認した。

1. はじめに

皮膚は人体が外界と接する部位であり、皮膚呼吸・発汗などにより生体内の環境や体温を調節するだけでなく、外部からの刺激(異物、細菌、微生物、太陽光線、機械的刺激他)から生体内部組織を保護する役割も担っている。皮膚のこれらの機能が低下すると皮膚疾患となり、炎症や痒みを生じることになる。このような皮膚の機能は、皮膚の最外殻組織である角質層の水分含有量と関係があると考えられている。一方、アトピー性皮膚炎によるドライスキン、皮膚ガンや火傷の検査、化粧品・医薬品の評価、美容など、実用的視点からも皮膚の水分モニタリングは多くのニーズがある。このように、皮膚水分量は人間が生活していく上で重要な生理的パラメーターであり、皮膚科学的観点から重要な関心事となっている。

従来より水の電気的特性(電導率、静電容量、誘電率他)を利用した皮膚水分測定法が提案・実用化されているが、マクロな領域(～cm²)の接触測定である上に、水分以外の電解質(汗他)の影響を受けやすく高精度化が困難であった。一方、非接触リモート測定が可能な光学的手法として、可視光や近赤外光の拡散反射分光法による水分測定法も提案されているが、水の微弱な吸収・皮膚組織中の散乱・メラニン色素の吸収といった要因のため、十分な成果は挙げられていない。

このような現状において、皮膚水分量測定の非接触・高感度・高精度・高空間分解能化はもちろんのこと、さらに角質層の厚さ測定を同時に実現できれば、角質層厚さに依存することなく一義的に皮膚水分量の評価を行うことが可能になると考えられる。すなわち、皮膚角質層における『単位厚さ当たり水分量』を厳密に定量できれば、皮膚科学関連分野における新たな局面の展開が期待される。我々は、皮膚角質層の単位厚さ当たり水分量測定法を実現する手段としてテラヘルツ電磁波パルス(THzパルス)に注目し、非破壊・非接触で皮膚角質層の含有水分量と厚さの同時2次元分布測定が可能な高機能皮膚診断に関する研究を行っている(図1)。本講演ではその基礎研究として、ヒト皮膚の水分量と厚さの非接触・局所測定に関する報告を行う。

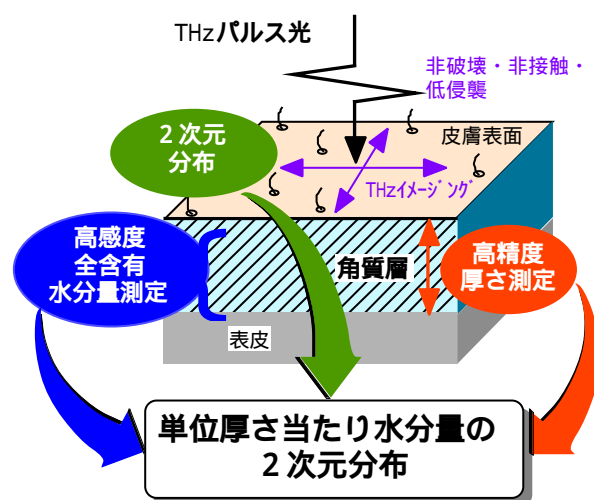


図1 角質層水分量と厚さの同時定量イメージング

2. THzパルスとは

THz領域（周波数 = 0.1 ~ 10 THz ; 波長 = 30 ~ 3000 μm ）は、ちょうど光波と電波の境界に位置し、これまで光源と検出器の制限から、ほとんど研究が行われていない未開拓研究領域であった。しかし、最近の安定なフェムト秒パルスレーザーの出現と超高速デバイス技術の発達により、THz領域の超短パルス（THzパルス、パルス幅 = サブピコ秒 ~ ピコ秒）の発生及び検出が可能になった¹⁾。THzパルスは、光波と電波の境界に位置するということから、その両者の性質を有するユニークな電磁波である。具体的には、自由空間伝搬、良好な物質透過特性、極性分子（例えば水）の吸収が極めて大きい、低エネルギー・低侵襲、コヒーレントなサブピコ秒パルス、広帯域スペクトル、生体組織内での散乱の影響が小さい、イメージング測定や分光測定が可能、といった特徴を有する。このようなユニークな特徴により、生体計測分野における新しい計測手段として注目されている²⁻⁵⁾。

このようなTHzパルスを皮膚計測に応用することにより、(a) 非破壊・非接触・低侵襲、(b) 低散乱・深浸透性による皮膚深部の測定、(c) 水の極めて大きなTHz吸収による高感度水分量測定、(d) サブピコ秒時間分解測定による高精度厚さ測定、(e) THzイメージングによる2次元分布測定といった特徴を有する高機能皮膚診断法が期待できる。

3. 測定原理

皮膚組織は、外側から、角質層・表皮・真皮・皮下組織という順序で層構造を成している（図2(a)）。各層の成分は各々異なることからその光学的特性である群屈折率も異なり、その結果、各層の境界には群屈折率不連続面が存在する。このようなサンプルに対して、THzパルスを入射すると、屈折率不連続面である各組織境界面から時間的に分離されたTHzエコーパルスが戻ってくる（図2(b)）。したがって、角質層前後の境界面(1)および(2)からのTHzエコーパルスの時間遅れを、サブピコ秒時間分解測定で厳密に決定することにより、高精度厚さ測定を実現する。一方、含有水分量測定には、THzエコーパルスの強度情報を用いる。角質層前後（境界(1)と(2)）からのエコーパルス強度差は、角質層における水の吸収に強く依存するため、これらを用いて含有水分量の定量を行う。

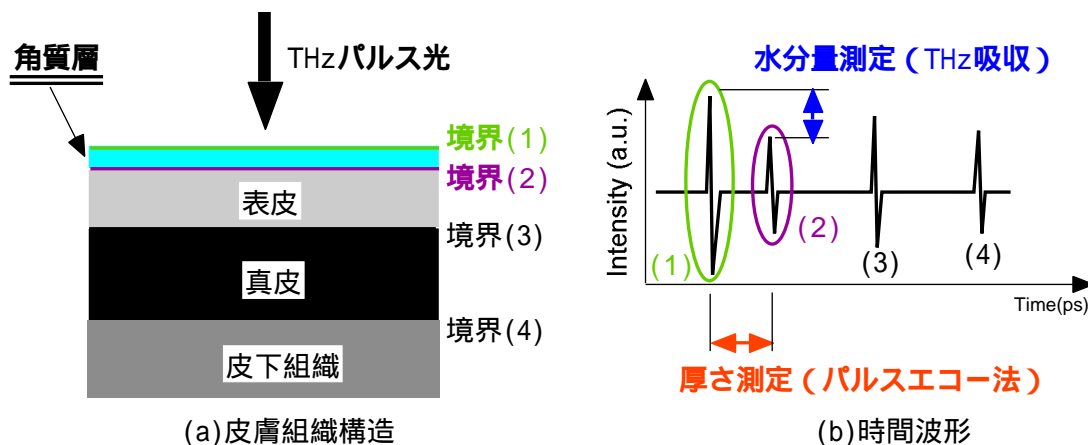


図2 測定原理

4. 実験装置及びサンプル

図3に、実験装置図を示す。THzパルスの発生及び検出にはフェムト秒モード同期チタン・サファイアレーザー（AVESTA TiF-Kit-100、パルス幅=60fs、パワー=200mW、繰り返し周波数=87MHz、中心波長=810nm）を用いる。レーザー光はビーム・スプリッター（BS）によって、THz発生用ポンプ光とTHz検出用プローブ光に分岐さる。ポンプ光はレンズによって、光伝導アンテナ（PCアンテナ）に集光される。光伝導膜上の微小アンテナ・ギャップ間には、あらかじめバイアス電圧をかけておく。フェムト秒パルス光がギャップに入射した瞬間に光伝導膜に発生した光励起キャリアが、バイアス電圧で加速されることによってPCアンテナ間を微小電流が瞬時に流れ、双極子放射が起こる。その結果、THzパルスが超半球型シリコンレンズ（Siレンズ）側に放射される。THzパルスは軸外し放物面鏡（OAP-M）によって平行光線にされ、平面ミラーで反射された後、別

の軸外し放物面鏡によってサンプルに集光される。サンプルから反射されたTHzパルスは軸外し放物面鏡によって再び平行光線にされた後、3番目の軸外し放物面鏡によって電気光学結晶(EO結晶)に集光される。プローブパルス光は時間遅延を経て偏光子(P)で直線偏光にされた後、ビームスプリッターによってTHzパルスと空間的に重ね合わされてEO結晶に入射される。ここで、THzパルスはEO結晶の印加電界として機能する。すなわち、THzパルスとプローブ光がEO結晶内で時間的に重なった時のみ、THzパルスによる電気光学効果(複屈折)をプローブ光が受け、直線偏光のプローブ光が楕円偏光化される。複屈折量はTHzパルスの電場強度に比例する。その複屈折量を $1/4$ 波長板($\lambda/4$)、ローション・プリズム(RP)、自動バランス検出型フォトダイオード(PD)を用いて強度信号としてロックイン検出する。本システムでは、PCアンテナのバイアス電圧変調により発生させた高速変調THzパルス(変調周波数=100kHz)を用いることにより、ロックイン検出における測定SN比の向上を実現させている⁶⁾。プローブ光はTHzパルスに比べてパルス幅が短いため、プローブ光の時間遅延を連続的に変化させながら複屈折変化量をサンプリング測定することにより、THzパルスの電場時間波形を再現する。またイメージング測定では、サンプルを2次元的に走査する。

本研究では、サンプルとしてヒト掌の皮膚を用いた。皮膚サンプルは、ホルマリン固定された解剖献体から取り出され、皮下組織を外科用メスで除去した。このようにして作成した角質層・表皮・真皮からなる皮膚サンプルは、蒸留水で洗浄後、実験に用いた。

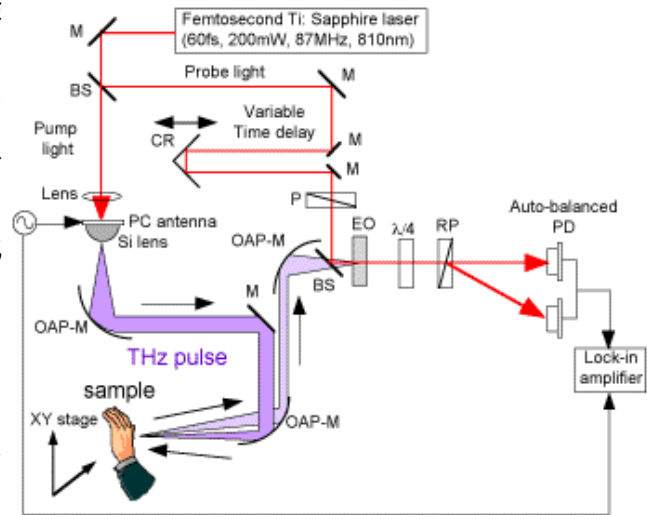


図3 実験装置

5. 実験結果

5.1 基本特性

本システムによって得られたTHzパルスの電場時間波形を図4(a)に示す。このようにTHz領域では、もはや搬送波成分の包絡波が超短パルス形成するのではなく、完全なモノサイクル・パルスとなり、パルス幅は0.4 psであった。この電場時間波形をフーリエ変換することにより、振幅と位相の周波数スペクトル(フーリエスペクトル)を得ることができる。図4(b)は振幅スペクトルを示しており、周波数スパンは3 THzに達していることが確認できる。また、測定SN比は最大1000であった。

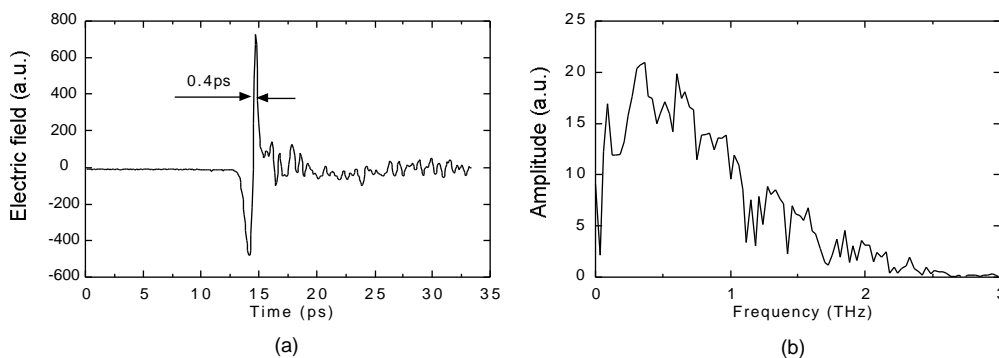


図4 基本特性

イメージング特性の評価は、ナイフエッジ法を用いて行った。すなわち、図4(a)のTHz電場時間波形の最大値に遅延時間を固定し、サンプル位置でビームを横切る方向にナイフを0.1mm刻みで移動させた時の電場強度の変化を測定した(図5(a))。測定値に対して、ガウシアン・フィッティングを行った結果、スポット径(空間分解能)は1.7mmであった。またTHzイメージングの応用例として、カッターナイフ刃の根元部分のTHzイメージング測定を透過配置で行った。図5(b)に示すように、カッターナイフ刃の幅は9mmで、直径3mmの穴があいている。サンプルは自動ステージによって20mm×20mmの測定範囲を0.25mm刻みで2次元的に走査し、測定を行った。その結果、得られたTHzイメージが図5(c)である。ナイフ刃は金属製であるためTHzパルス光は

透過できず、結果としてその部分が影となって表れていることが分かる。また、空間分解能不足によりイメージが少しぼやけているが、ナイフエッジ及び穴の部分が確認できる。

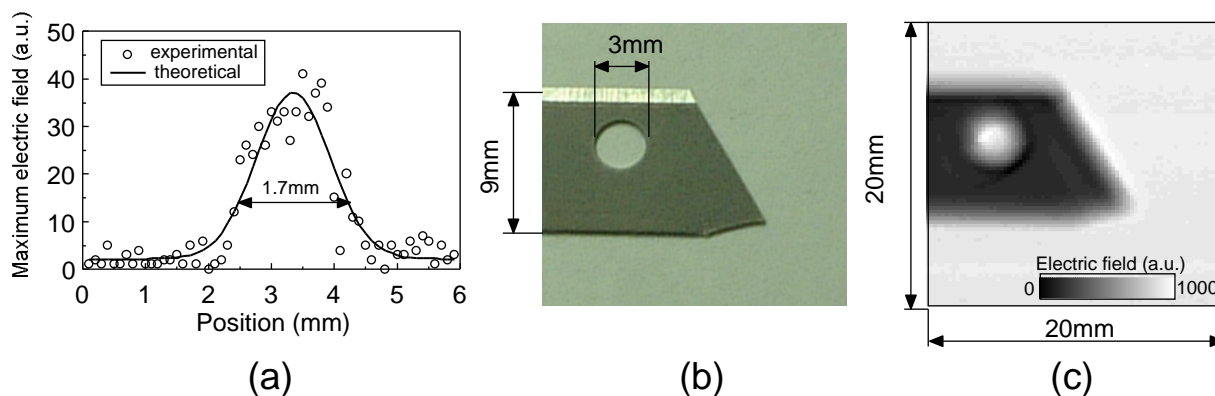


図5 空間分解能

5.2 微量水分測定

まず、本研究の重要な計測スキルである微量水分量測定に関する基礎実験を行った。図6は、水の厚みを100 μm 刻みで変化させていったときの水分量（水厚さ）とTHz吸収の関係をプロットしたものである。両者は高い線形相関を示しており、定量分析が可能であることが分かる。また、分解能は測定SN比によって制限されるが、厚さ10 μm 程度までは計測可能であると考えられる。水の吸収が極めて大きいというTHzパルスの特徴は、これまで生体組織のようなwater richなサンプルでの応用を制限してきたが、一方で微量水分量ならば高感度測定が可能であるとも言える。本研究でターゲットにしている皮膚角質層は一般に厚さ100 μm 以下であり、THzパルスは十分に透過可能である。

次に皮膚水分量測定を模した予備実験として、ウェットティッシュの水分量測定を透過配置で行った。ここでは、ウェットティッシュを8枚重ねてサンプル位置に配置した。可視光や近赤外光では散乱のためサンプルをほとんど透過することが出来ないが、THzパルスはその良好な透過特性と低散乱性によりこのようなサンプルでさえ透過可能である。ウェットティッシュを大気中に4時間放置した時のTHz吸収より定量した水分量（水厚さ）の時間変化（プロット）を図7(a)に示す。また、同時に電子天秤で重量変化を測定した時のデータ（プロット）も併せて示している。ウェットティッシュ中の水分が時間の経過と共に蒸発し、減少していった様子が見える。2時間後にはほぼ蒸発が完了し、波形変化が微小となっている。図7(b)はTHz吸収測定と重量測定による水分量の相関を示しており、高い相関性（ $R=0.998$ ）が得られている。このことより、THz吸収によって水分量変化が精度よく測定できていることが分かる。

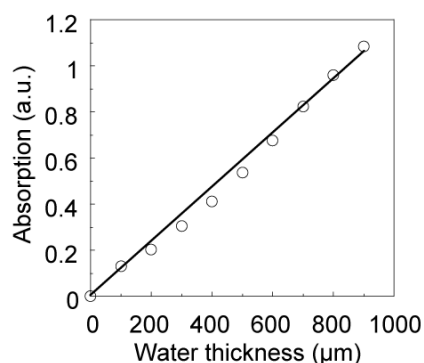


図6 水のTHz吸収特性

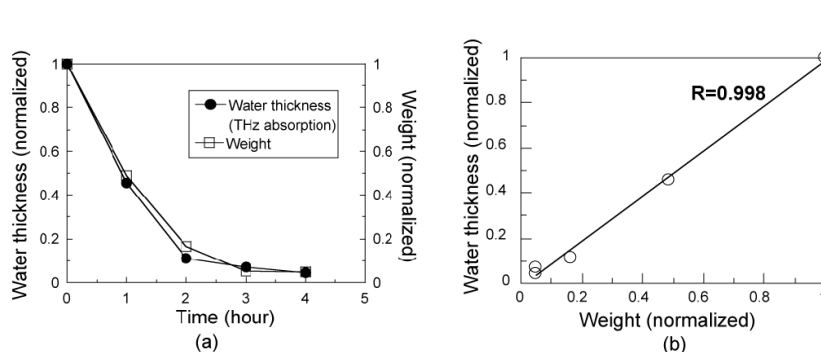


図7 ウェットティッシュの含有水分量測定

5.3 皮膚厚さ測定

図8に、掌皮膚サンプルから得られたTHzエコーパルスの電場時間波形を示す。ここで時間波形はデコンボリューション解析によるインパルス応答として示されており、エコーパルスの正負及び大小は境界前後の群屈折率の大小関係によって決まる。図8において、(1)は空気-角質層の境界、(2)は表皮-真皮の境界、(3)

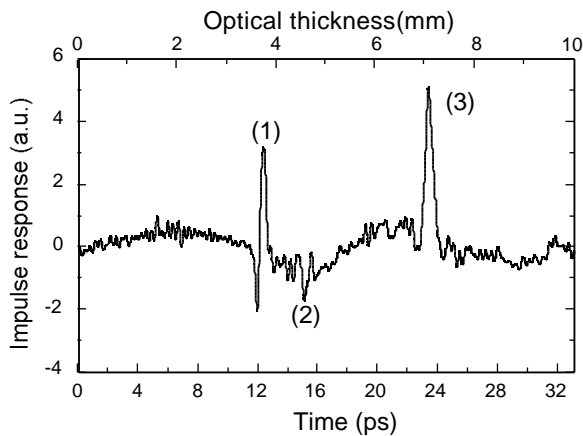


図8 ヒト掌皮膚のTHzエコーパルス

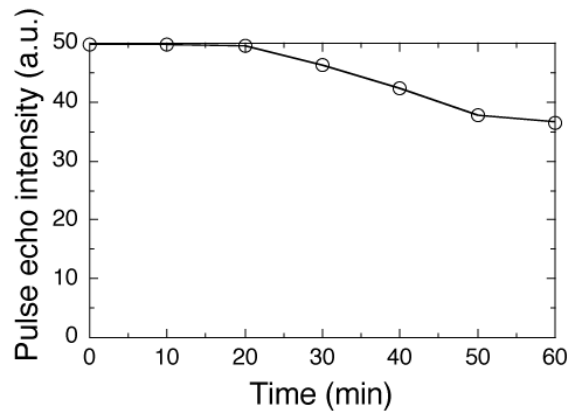


図9 ヒト掌皮膚の含有水分量

は真皮-サンプルホルダー境界からのTHzエコーパルスであると考えられる。一般に掌は身体中で特に角質層が厚い部位として知られているが、角質層-表皮境界のエコーは観測されていない。これは角質層厚さに対してTHzパルスの時間幅が十分に短くはないため、微弱な角質層-表皮境界からのエコーが時間的に分離されず、エコーパルス(1)に重畳し隠れた状態であるためと思われる。THz領域における生体組織の群屈折率を2とすると⁴⁾、角質表面から表皮-真皮境界までの厚さは409 μm で、真皮の厚さは1257 μm であり、実際のサンプルとオーダー的に一致している。

5.4 含有水分量測定

最後に皮膚含有水分量に関する実験を行った。ここでは、蒸留水中に12時間浸した掌皮膚をサンプルとして用いた。今回のシステムでは空気-角質層境界と角質層-表皮境界の2つのエコーパルスを時間的に分離することが出来なかったため(図8)、測定原理で示したTHz吸収による水分量測定(図2)をそのまま適用することは困難である。そこで、その代替法として、含有水分量によるTHz屈折率変化を利用した。すなわち、ここではエコーパルス(1)の強度のみを用いて、含有水分量の推定を行った。図9は、エコーパルス(1)の強度をパラメーターとして用いた場合の時間変化を示している。皮膚サンプルを空气中に放置すると、時間の経過と共にエコーパルス(1)の強度が減少した。これは以下のように考えられる。THz領域における水の群屈折率は2より大きいため⁷⁾、水を含んだ皮膚の群屈折率は乾燥皮膚(群屈折率=2)より大きくなる。すなわち、皮膚の乾燥と共に群屈折率が低下していくことになる。この群屈折率の低下により、空気(群屈折率=1)-角質層境界における群屈折率差も低下するため、THzエコーパルス信号の強度が減少する。図9の結果はこのような過程を反映していると思われる、角質層表面の水分量変化をプローブしていると考えられる。

6. まとめ

THzパルスを用いた高機能皮膚診断法として、皮膚の水分量と厚さの同時測定に関する基礎研究を行った。厚さ測定に関しては、空気 角質層及び表皮 真皮の各境界からのTHzエコーパルスを確認した。一方、角質層 表皮境界からのエコーパルスは厚さ分解能(時間分解能)の不足により、空気 角質層境界のエコーパルスと分離することができなかった。今後は、さらなる厚さ分解能の向上が望まれる。そのための手段として、10フェムト秒パルスレーザーによって発生させた極短THzパルスの利用⁸⁾や信号解析手法の改善(逆問題解析など)⁹⁾を検討している。一方、水分量測定に関しては、皮膚含有水分量によるTHz屈折率変化を利用することにより、THzパルスエコーの強度変化から皮膚表面水分量の相対的な変化をモニタリングできた。一方で、角質層含有水分量の絶対定量を行うためには本手法では不十分であり、今後は微量水分量の高感度定量法の検討が必要である。上記問題の解決及び測定迅速化による高速2次元イメージング測定が実現できれば、本手法に基づいた次世代の高機能皮膚診断法が期待できると考えられる。

本研究の一部は、中谷電子計測技術振興財団及びNEDO産業技術研究助成により援助を受けた。

参考文献

1) D. H. Auston, K. P. Cheung & P. R. Smith : Picosecond photoconducting Hertzian dipoles, Appl. Phys. Lett., **45**-3, 284/286 (1984).

- 2) D. M. Mittleman, R. H. Jacobsen & M. C. Nuss: T-ray imaging, *IEEE J. Sel. Top. in Quantum Electron.*, **2-3**, 679/692(1996).
- 3) T. Löffler, T. Bauer, K. J. Siebert, H. G. Roskos, A. Fitzgerald & S. Czasch: Terahertz dark-field imaging of biomedical tissue, *Opt. Exp.*, **9-12**, 616/621(2001).
- 4) B. E. Cole, R. Woodward, D. Crawley, V. P. Wallace, D. D. Arnone & Michael Pepper: Terahertz imaging and spectroscopy of human skin, in-vivo, *Proc. of SPIE* **4276**, 1/10 (2001).
- 5) D. Crawley, C. Longbottom, V. P. Wallace, B. E. Cole, D. D. Arnone & Michael Pepper: Three-dimensional terahertz pulse imaging of dental tissue, *J. Biomed. Opt.*, **8-2**, 303/307 (2003).
- 6) T. Yasui & T. Araki: An electric bias modulation of a photoconductive switch for high-frequency, distortion-free modulation of terahertz electromagnetic pulse, *IEEE J. Quantum Electron.*, (in reviewing).
- 7) J. T. Kindt & C. A. Schmuttenmaer: Far-Infrared dielectric properties of polar liquids probed by femtosecond terahertz pulse spectroscopy, *J. Phys. Chem.*, **100-24**, 10373/10379 (1996).
- 8) Y. C. Shen, P. C. Upadhy, E. H. Linfield & H. E. Beere: Ultrabroadband terahertz radiation from low-temperature-grown GaAs photoconductive emitters, *Appl. Phys. Lett.*, **83-15**, 3117/3119 (2003).
- 9) 安田敬史、実吉永典、安井武史、荒木勉、岩田哲郎: テラヘルツ電磁波パルスを用いた塗装膜厚測定の高分解能化, 平成16年度日本分光学会春季講演会講演要旨集, 66 (2004).