

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**

Non-contact Measurement of Local Water Content in Skin Using a Terahertz Electromagnetic Pulse*

Takeshi YASUI,** Yoshiyuki TOHNO,*** Tsutomu ARAKI**

Abstract We propose the application of a terahertz electromagnetic pulse (THz pulse) for non-contact measurement of local water content in the skin. The free-space propagating THz pulse is generated as dipole radiation from a photoconductive antenna triggered by a femtosecond pulsed light from a mode-locked Ti:Sapphire laser. Strong interaction of the electromagnetic wave with water in the THz region enables the measurement of water content in the skin using the THz pulse. The ultrashort temporal width of the THz pulse can probe depth information on the skin in the same manner as the ultrasound pulse echo method. In this paper, we demonstrate measurements of water content and thickness of the analytical region in a human skin sample based on the time-of-flight method for THz pulse echo. A relative change of water content in the sample was determined by the change in the peak height of the THz pulse echoed from the skin surface. With respect to tomographic information on the skin, we observed THz pulse echo from an air-corneum interface and that from an epidermis-dermis interface, successively. Simultaneous quantification of the water content and thickness will be a powerful tool for monitoring the hydration level with respect to morphology of the skin.

Keywords: terahertz pulse, hydration, tomography, skin.

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及び表皮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($\sim \text{cm}^2$)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・皮膚組織中の多重散乱・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、さらに角質層あるいは表皮の厚さ測定を同時に実現できれば、皮膚保水状態に関する重要な指針を得ることが可能になると考えられる。本論文では、このような皮膚計測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、皮膚表面の相対含有水分量と皮膚断層構造の非接触・局所測定に関する報告を行う。

* 生体医工学シンポジウム 2004 発表 (2004 年 9 月, 札幌)
2004 年 8 月 9 日受付, 2004 年 11 月 18 日改訂
Received August 9, 2004; revised November 18, 2004.

** 大阪大学大学院基礎工学研究科機能創成専攻
Department of Mechanical Science and Bioengineering,
Graduate School of Engineering Science, Osaka University

*** 奈良県立医科大学医学部第 1 解剖学教室
1st Department of Anatomy, Nara Medical University

2. THz パルスとは

THz 領域(周波数 0.1 ~ 10 THz ; 波長 = 30 ~ 3,000 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) との相互作用が大きい、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) 水との相互作用を利用した高感度水分量測定、(d) サブピコ秒時間分解測定による高精度断層構造測定、(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

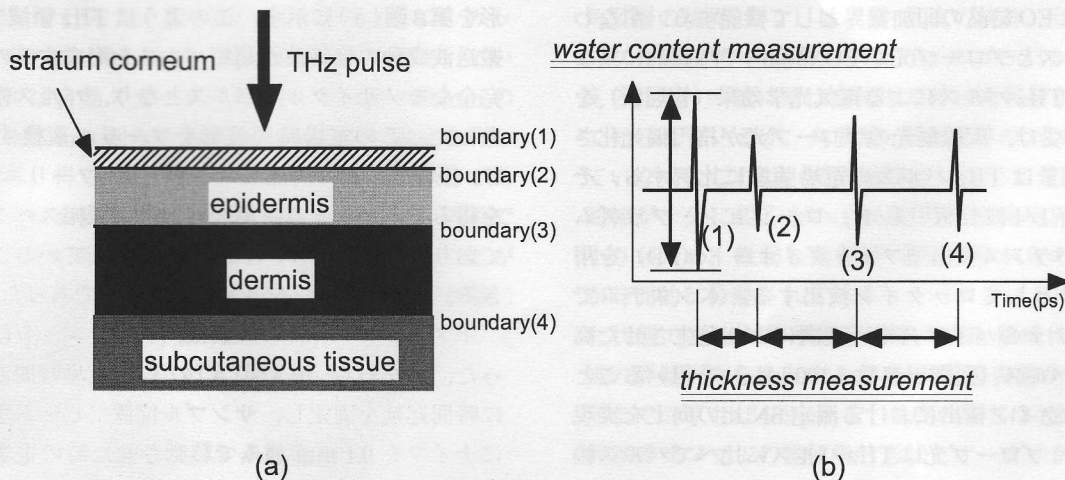
皮膚組織は、外側から、角質層・表皮・真皮・皮下組織という順序で層構造を成している(第 1 図(a))。各層の成分は各々異なることからその光学的特性である群屈折率も異なり、その結果、各層の境界には群屈折率不連続面が存在する。

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(第 1 図(b))。したがって、各層前後の境界面からの 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、高精度厚さ測定が可能である。

一方、皮膚表面の含有水分量測定には、空気-角質層境界からの第 1 THz エコーパルス [(1)] の強度情報を用いる。一般に皮膚組織の群屈折率が 2 とされるのに対し⁴⁾、水の群屈折率は 2 より大きい⁶⁾ため、実際の保水状態にある皮膚組織の群屈折率は含有水分量に対応して変化する。第 1 THz エコーパルスの強度は空気-角質層境界の群屈折率差によって決まる反射率に依存するため、その強度変化より皮膚表面含有水分量の相対変化をモニタリングできる。

4. 実験装置及びサンプル

第 2 図に、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 = 60 fs, パワー = 200 mW, 繰り返し周波数 = 87 MHz, 中心波長 = 810 nm) を用いる。レーザー光はビーム・スプリッター (BS1) 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れる。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

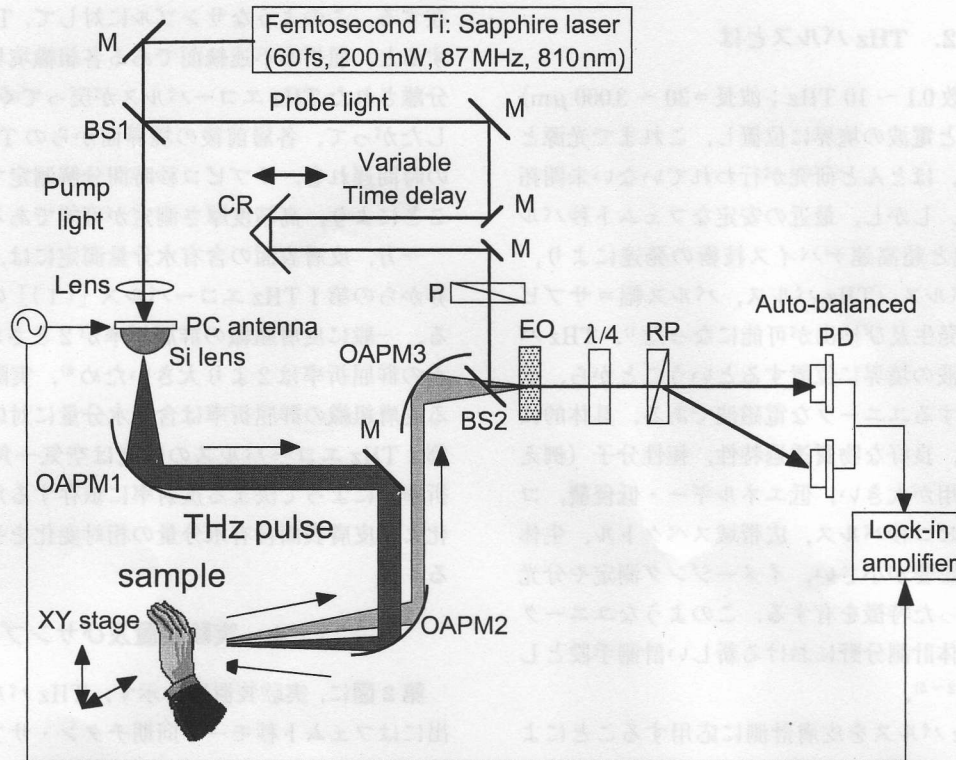


第 1 図 測定原理

(a) 皮膚組織構造と (b) THz エコーパルス時間波形。

Fig. 1 Principle of the proposed method.

(a) Layer structure of skin tissue, and (b) Temporal waveform of THz pulse echo.



第2図 実験装置

Fig. 2 Experimental setup.

し放物面鏡 (OAPM1) によって平行光線にされ、平面ミラー (M) で反射された後、別の軸外し放物面鏡 (OAPM2) 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 (OAPM2) 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 (OAPM3) 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 (BS2) 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 = 100 kHz) 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⁷⁾。プローブ光は THz パルスに比べてパルス幅が短いので、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。

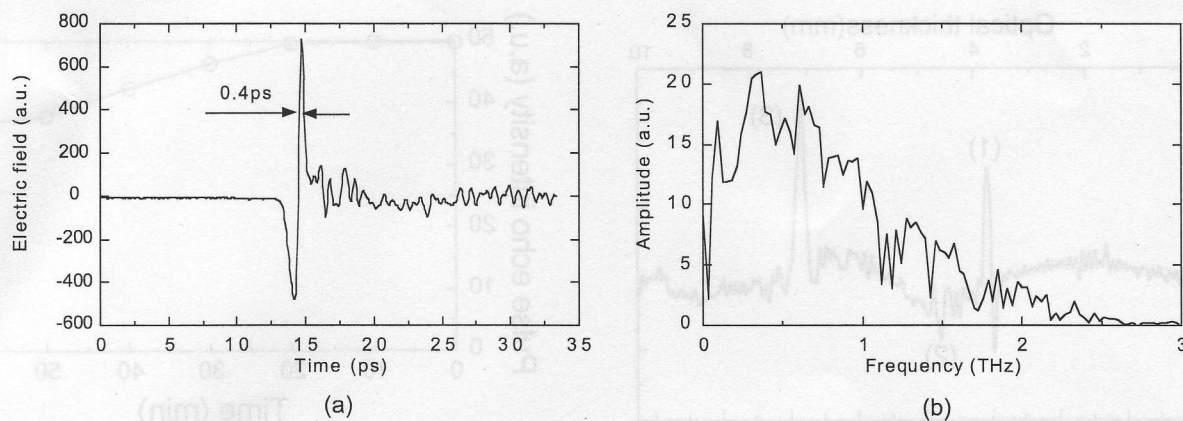
本研究では、サンプルとしてヒト掌の皮膚を用いた。皮膚サンプルは、ホルマリン固定された解剖献体から取り出され、皮下組織を外科用メスで除去した。このようにして作成した角質層・表皮・真皮からなる皮膚サンプルは、蒸留水で洗浄後乾燥させて、実験に用いた。

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第3図(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を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。第3図(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 1,000 であった。

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、第3図(a)の THz 電場時間波形の最大値に時間遅延を固定し、サンプル位置でビームを横切る方向にナイフを 0.1 mm 刻みで移動させた時の電場強度の変化を測定した (第4図(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 1.7 mm 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

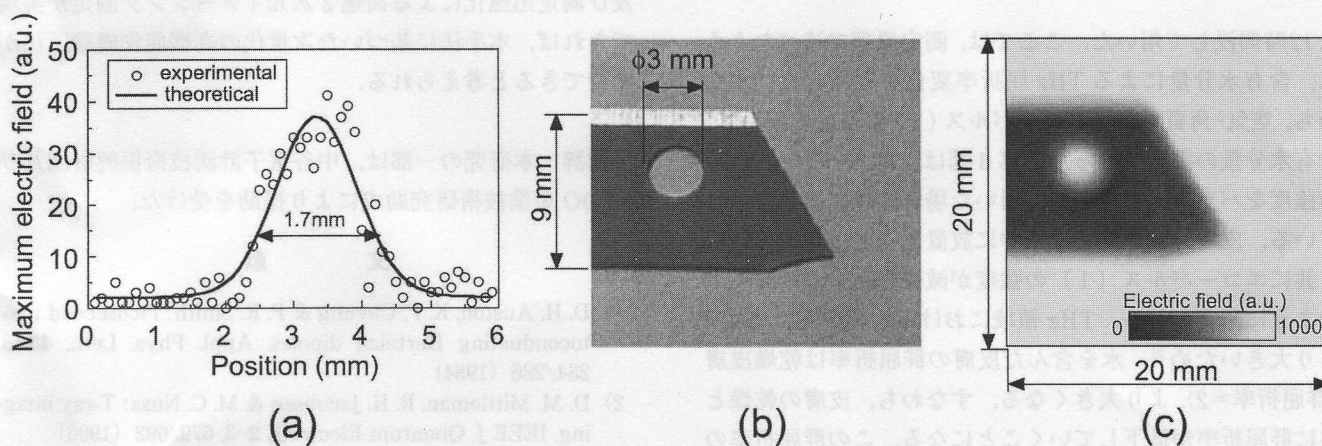


第3図 基本特性

(a) 時間波形と (b) 振幅スペクトル。

Fig. 3 Fundamental property of THz pulse.

(a) Temporal waveform, and (b) Amplitude spectrum.



第4図 空間分解能

(a) THz スポット径。カッターナイフの (b) 光学イメージと (c) THz イメージ。

Fig. 4 Spatial resolution of the proposed system.

(a) THz spot diameter determined by knife-edge measurement, (b) Optical image, and (c) THz image of a paper knife.

定を透過配置で行った。第4図(b)に示すように、カッターナイフ刃の幅は9 mmで、直径3 mmの穴があいている。サンプルは自動ステージによって20 mm×20 mmの測定範囲を0.25 mm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イメージが第4図(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、光学イメージと比較すると、回折の影響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。

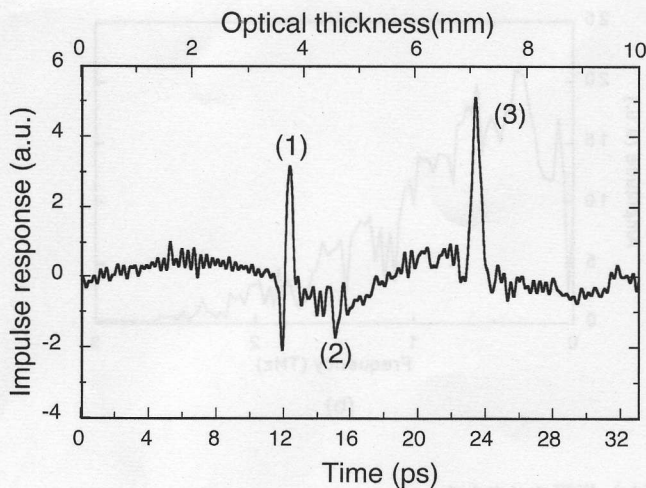
5・2 皮膚断層測定

第5図に、ヒト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。第5図において、(1)は空気-

角質層の境界、(2)は表皮-真皮の境界、(3)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ない上に角質層-表皮境界の屈折率差が小さいため、微弱な角質層-表皮境界からのエコーパルス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⁾、角質層表面から表皮-真皮境界までの厚さは409 μmで、真皮の厚さは1,260 μmであり、実際のサンプルの幾何学的形状とオーダー的に一致している。

5・3 含有水分量測定

次に皮膚含有水分量に関する実験を行った。サンプルには、前述の皮膚断層測定で利用したヒト掌皮膚を蒸留水中



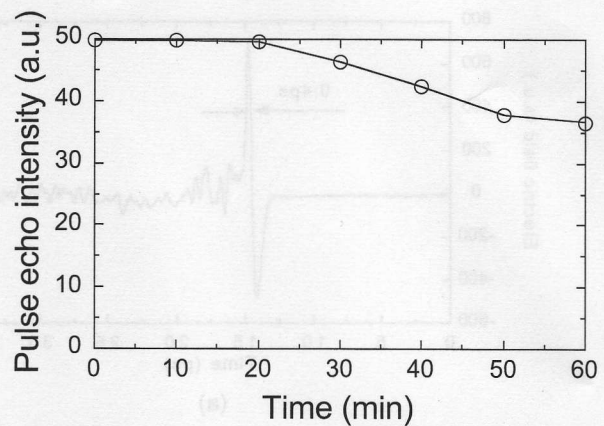
第5図 ヒト掌皮膚の THz エコーパルス。

Fig. 5 THz echo pulse obtained from human palm skin.

に12時間浸して用いた。ここでは、測定原理で述べたように、含有水分量による THz 屈折率変化を利用した。すなわち、空気-角質層境界エコーパルス (1) の強度を用いて、含有水分量の推定を行った。第6図は、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⁷⁾ため、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。第6図の結果はこのような過程を反映しており、角質層表面の水分量変化に対応していると考えられる。

6. ま と め

THz パルスを用いた新しい非接触・局所皮膚診断法として、皮膚の水分量と厚さの同時測定に関する基礎研究を報告した。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、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。また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、皮膚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



第6図 ヒト掌皮膚水分量の時間的変化。

Fig. 6 Temporal change of water content in human palm skin.

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。

謝辞 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。

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. Quantum Electron.*, **2**-3, 679/692 (1996)
- 3) T. Löffler, T. Bauer, K. J. Siebert, H. G. Roskos, A. Fitzgerald & S. Czausch: 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 & M. Pepper: Terahertz imaging and spectroscopy of human skin, in-vivo, *Proc. SPIE*, **4276**, 1/10 (2001)
- 5) D. Crawley, C. Longbottom, V. P. Wallace, B. E. Cole, D. D. Arnone & M. Pepper: Three-dimensional terahertz pulse imaging of dental tissue, *J. Biomed. Opt.*, **8**-2, 303/307 (2003)
- 6) 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)
- 7) T. Yasui & T. Araki: Dependence of terahertz electric field on electric bias and modulation frequency in pulsed terahertz emission from electrically-modulated photoconductive antenna detected with free-space electro-optic sampling, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **44** (2005) (in printing)
- 8) Y. C. Shen, P. C. Upadhyaya, 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)