

[A17] 可視光および近赤外光の皮膚における光伝播

機械制御工学専攻 山田研究室
0233005 飯野 賢治

1. 緒言

平成 14 年厚生労働省糖尿病実態調査によれば、日本において糖尿病が強く疑われる人は約 740 万人、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると約 1620 万人であった。これらの数値は年々増加している。糖尿病治療の目標は、必要以上に血糖値をあげない、すなわち血糖管理をすることである。血糖管理を行うためには、血糖値を測定し、日常生活の中で血糖値がどのように変化しているのかを知る必要がある。現在行われている血糖値測定では、採血の必要があり、肉体的、精神的な苦痛を伴うことに加え、連続測定ができないという問題点がある。そのため、この苦痛の軽減と、連続的な血糖値測定を可能にする、無侵襲血糖値測定システムの開発が望まれている。

近年は、生体に対し比較的透過性に優れた近赤外光をもちいた血糖値測定技術が注目されているが、未だに我が国の薬事あるいは米国の FDA 許可を受け実用レベルに達した装置は存在しない。その原因の一つとして、実際に検出された光が生体のどの部分まで浸透したのか、またどの部分を通過してきたのか特定できないことがあげられる。生体内の光伝播を理解するための決定論的手法に、等方散乱近似を前提としている光拡散方程式がある。しかし、入射検出間距離を非常に短くした場合、等方散乱近似が成り立たなくなるため、光拡散方程式を使うことはできない。

本研究では、非常に薄い皮膚組織を通過した光に注目するため、入射検出間距離を 2 mm 以下としており、光拡散方程式を使うことができない。そこで本研究では、皮膚内の光伝播を理解するために、統計的手法である Monte Carlo 法^[1]をもちいて光伝播をシミュレーションし、検出光の平均浸透深さ、平均光路長および寄与率を計算した。また、イントラリピッド溶液をもちいた光伝播経路画像化の実験を行い、Monte Carlo 法による結果の検証も行った。

2. 計算手法

Monte Carlo 法では、入射光は多数の光子束に分けられ、散乱と吸収を受ける光のエネルギー粒子として取り扱われる。媒体内での光伝播を規定する光学特性値として吸収係数 (μ_a)、散乱係数 (μ_s)、非等方散乱パラメータ (g) および屈折率 (n) を考慮する。

光の入射点を原点とし、半径方向 r 、深さ方向 z の座標系を考え、散乱、吸収媒体は、環状の要素に分割した。要

素幅は dr, dz とともに 0.1 mm で、要素数は r 方向に 20 個、 z 方向に 45 個とした。光の検出器は、光の入射点を中心に輪状とした。

2.1 皮膚の構造

皮膚は表皮と真皮の 2 層から構成され、皮膚の下には皮下組織があり主な成分は脂肪である。脂肪層の下には光を完全に吸収する物質があると仮定した (Fig. 1)。皮膚組織中を伝播してきた近赤外光から血糖値を測定する場合、検出光が主に真皮層を通過してくると精度よく血糖値が測定されると考えられている。真皮では毛細血管が発達しており、またグルコースが組織内で高い浸透性を有することから組織内のグルコース濃度は血糖値に追従して変化するものと考えられる。

各々の層の μ_a と μ_s を Fig. 2 に示す。真皮の μ_a は Troy ら^[2] が測定した皮膚の μ_a とし、真皮および皮下組織の μ_s は、

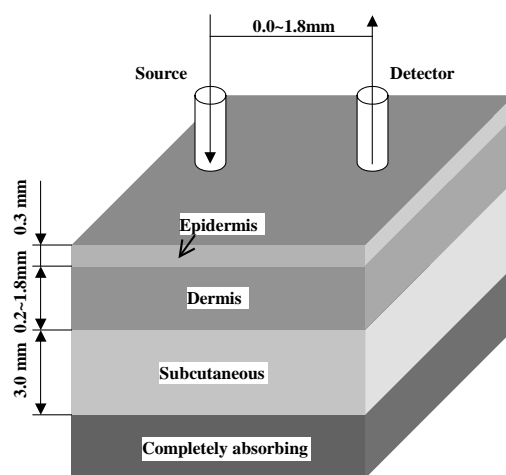


Fig. 1. Structure of the medium for simulation.

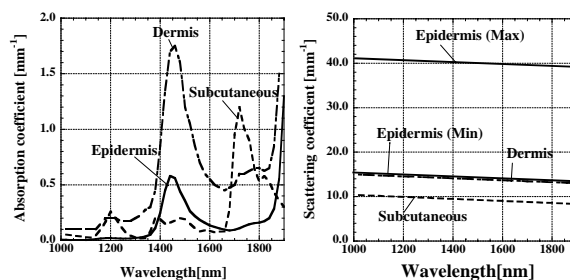


Fig. 2. μ_a (right) and μ_s (left) of each layer (epidermis, dermis and subcutaneous) for wavelength from 1000 nm to 1900 nm.

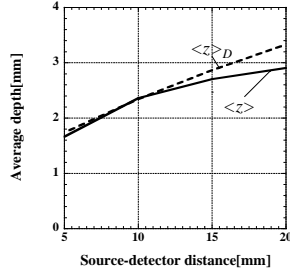


Fig. 3. Validation of the average photon visit depth by a Monte Carlo method for $(1-g)\mu_s = 1.5 \text{ mm}^{-1}$ and $\mu_a = 0.5 \text{ mm}^{-1}$.

Simpson ら^[3] が測定した皮膚の μ_s および皮下組織の μ_s の値から設定した．表皮の水分量は真皮の水分量より少ないため，表皮の μ_s は真皮の μ_s よりも大きいと考えられる．そこで，表皮の μ_s を真皮の μ_s より大きく設定した．本研究の対象としている 1000nm ~ 1900nm の近赤外光では，生体による光の吸収の大部分は水によるものである．そこで角質の水分量が 20%程度であることから，表皮の μ_a を水の μ_a の 20%とした．皮下組織層の μ_a は，コレステロールの μ_a で代用した．屈折率と非等方散乱パラメータは，波長や層の違いに依存せず $n = 1.37$ ， $g = 0.9$ で一定とした．

2.2 平均浸透深さ

検出された光が媒体のどの深さを通過してきたのかを知るために，平均浸透深さ $\langle z \rangle$ を式(1)で定義した．

$$\langle z \rangle = \frac{\sum_{i=1}^m E_i \cdot z_i}{\sum_{i=1}^m E_i} \quad (1)$$

ここで E_i は深さ z 方向に分割された格子要素 i で吸収されたエネルギーの割合， z_i は格子要素 i の中心の z 座標， m は格子要素の数を表す．

光拡散方程式から計算される平均浸透深さ $\langle z \rangle_D$ は，積分強度 ϕ と脱出関数 E (媒体内のある地点で発光した光が検出器に届く確率)を用いて式(2)で求められる^[4]．

$$\langle z \rangle_D = \frac{\int_V \phi \cdot E \cdot z dz}{\int_V \phi \cdot E dz} \quad (2)$$

式(2)では，媒体全体にわたり脱出関数を計算する必要があるが，式(1)では Monte Carlo 法を使うため，検出光だけを追跡することができるので，より簡単に平均浸透深さを計算することができる．

Fig. 3 は $\mu_s' = 1.5 \text{ mm}^{-1}$ ， $\mu_a = 0.5 \text{ mm}^{-1}$ の均一媒体に対して計算した $\langle z \rangle$ と $\langle z \rangle_D$ を比較している．媒体の厚さは 40mm で，入射検出間距離は 5mm から 20mm まで変化させた． $\langle z \rangle$ は $\langle z \rangle_D$ とよく一致していることがわかる．入射検出間距離が大きくなると，検出器に届くエネルギー粒子数が減少したため，Monte Carlo 法の精度が悪くなり， $\langle z \rangle$ と $\langle z \rangle_D$ に不一致が見られた．

2.3 平均光路長

検出されたエネルギー粒子が移動した距離の平均，すなわち平均光路長を計算した．均一な媒体を通過し検出されたエネルギー粒子ひとつの光路長 l は式(3)で計算される．

$$l = \frac{N}{\mu_a + \mu_s} \quad (3)$$

ここで N は散乱回数を， $1 / (\mu_a + \mu_s)$ は平均自由行程を表している．ある層 j での平均光路長 $\langle l \rangle_j$ を計算するために， j 層での散乱回数をカウントし，式(4)をもちいて平均光路長を計算した．

$$\langle l \rangle_j = \frac{\sum_{i=1}^n N_{ij}}{\sum_{i=1}^n (\mu_{ai} + \mu_{si})} \cdot E_{ij} / \sum_{i=1}^n E_{ij} \quad (4)$$

ここで N_{ij} は検出されたエネルギー粒子 i が層 j で散乱した回数， E_{ij} は検出されたエネルギー粒子 i が層 j で吸収されたエネルギー， μ_{ai} と μ_{si} はそれぞれ層 j での吸収係数と散乱係数を表す．

2.4 寄与率の計算

皮膚に照射した光が検出器に到達するまでの間に，各々の層にどれだけの割合でエネルギーを吸収されたのかを表すために，寄与率(F)を $F = A_i / A_{total}$ で定義した．ここで， A_i は i 層で吸収されたエネルギー量， A_{total} は入射光が検出されるまでに媒体に吸収されたエネルギーの総量を表す．

2.5 Monte Carlo 法による光伝播経路の画像化

Monte Carlo 法の計算結果から，検出光の光伝播経路を画像化することができる．各々の格子内で，検出されたエネルギー粒子の全散乱回数に検出されたときのエネルギーを重み付けしたものを足し合わせていく．この分布は，光伝播経路の確率分布と一致する．各々の格子内で積算された値は，最終的に 0 ~ 1 の間で規格化した．

3. Monte Carlo シミュレーションの検証実験

検出光の伝播経路を求める実験を行った．実験装置の概略を Fig.4 に示す．送光部，受光部それぞれの光ファイバを 10 %のイントラリピッド溶液中に 6 mm 間隔で設置し，波長 823.7 nm の近赤外光を入射させながら，1 mm 角の光吸収体を 2 次元 (入射と検出を含む平面) で移動させ受光強度を計測した．その 2 次元的な分布から入射点と検出点を含む垂直平面状の光伝播経路を画像化した．光吸収体は 10 %のイントラリピッドを封入した毛細管 (外径 0.34 mm，内径 0.18 mm) の先端に取り付けた．計測には近赤外光マイクロプローブ装置 (浜松ホトニクス) を用い，実験系の条件は Table 1 のとおりとした．

シミュレーションでは，イントラリピッド 10 %溶液の光学特性値は，Staveren ら^[5]の測定結果から μ_s と g をそれぞれ 23.5 mm^{-1} と 0.65 に決め， μ_a は実験結果より 0.02 mm^{-1} とした． n は Cauchy の式^[5] (式(5)) より 1.47 とした．

$$n(\lambda) = I + \frac{J}{\lambda^2} + \frac{K}{\lambda^4} \quad (5)$$

ここで， $I = 1.451$ ， $J = 1.154 \times 10^4$ ， $K = -1.132 \times 10^9$ で λ の単位は nm である．シミュレーションで同じ平面上の光伝播経路を図示するために入射点を原点とした x - y - z の座標系を考え，媒体を格子に分割した．格子幅は 1.0 mm とした． $y = 0$ での x - z 平面上における光伝播経路を図示した．

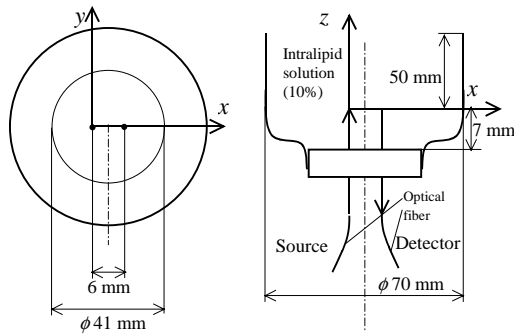


Fig. 4. Schematics of the experimental apparatus for measuring a propagation path: (left) apparatus from the top and (right) apparatus from the side.

Fig. 5 に光伝播経路を示す。Fig. 5(a)は実験により画像化した経路, Fig. 5(b), (c), (d)はシミュレーションにより画像化した経路を示している。Fig. 5(b)は検出器の検出限界を考慮しておらず, (c), (d)は検出限界を考慮している。検出限界とは, 光がどの程度までのエネルギーをもっているならば, 熱雑音などの雑音に埋もれることなく検出することができるかということである。我々は Monte Carlo 法に検出限界を組み込むために, エネルギーの閾値を設けた。すなわち閾値を下回ったエネルギー粒子は, 検出器に届いても雑音に埋もれて測定できないと考え, 粒子の追跡を終了した。Fig. 5(c)は閾値が 0.05, (d)は閾値が 0.20 である。

$-1.5 < x < 7.5$, $0.0 < z < 3.0$ の範囲で実験結果(a)とシミュレーション結果(b), (c)および(d)の相関係数を求めると, それぞれ 0.931, 0.957 および 0.909 であった。相関係数を比較すると, 閾値が 0.05 のときのシミュレーション結果が実験結果とよく一致していることがわかる。さらに, 閾値を上げすぎると, 逆に相関が悪くなることもわかった。シミュレーション結果(c)は実験結果と良く一致し, Monte Carlo 法シミュレーションが検証された。

4. 皮膚内光伝播シミュレーションの結果

4.1 浸透深さと光路長の波長依存性

表皮, 真皮および皮下組織の厚さを, それぞれ 0.3 mm, 1.2 mm および 3.0 mm と固定し, 表皮の μ_s と真皮の μ_s が等しいとして, 平均浸透深さと平均光路長を計算した結果を Fig. 6 に示す。波長範囲は 1000 nm ~ 1880 nm とし, 光学特性値は Fig. 2 より与えた。

Table 1. Condition of experiment

Optical micro probe fibers	Source-fiber	$\phi 0.125$ mm, NA 0.28
	Detector-fiber	$\phi 0.140$ mm, NA 0.28
Source	Laser diode, 4.2 mW	
Wavelength	823.7 nm	
Detector	Photomultiplier	
Liquid phantom	10 % Intralipid solution	
Source-detector distance	6 mm	

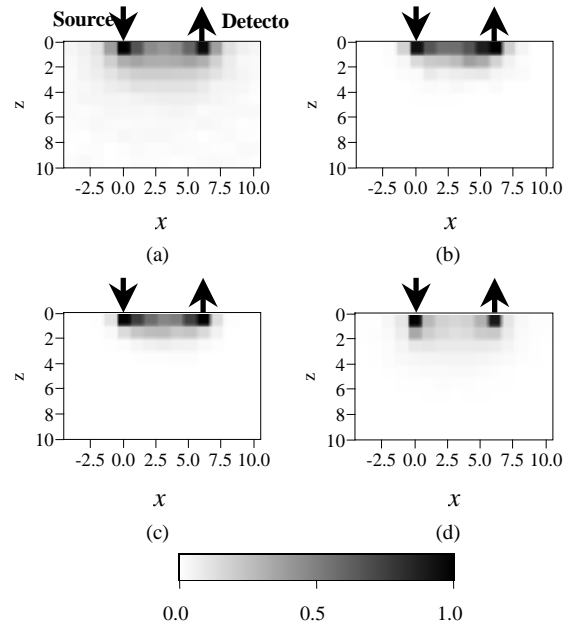


Fig. 5. Comparison of the light propagation path visualized by (a) experiment, (b) Monte Carlo simulation without a detector limit (threshold = 0.00), (c) Monte Carlo simulation with a detector limit (threshold = 0.05) and (d) Monte Carlo simulation with a detector limit (threshold = 0.20).

表皮と真皮で吸収のピークが見られる波長 1440 nm 付近で, 平均浸透深さと平均光路長は共に大きく減少している。これは, 表皮と真皮での吸収が大きいため, 深部まで光が到達しにくいことが原因である。入射検出間距離が増加すると, 平均浸透深さと平均光路長は共に増加する。これは, 入射点と検出点が離れることにより光伝播経路がより深くなるためである。入射検出間距離が 1.8 mm 以下の場合, 波長範囲が 1000 nm ~ 1880 nm において平均浸透深さは真皮層にとどまっていることが分かる。

4.2 寄与率と入射検出間距離

検出光が, 皮膚のどの部分でエネルギーを失い, 吸収スペクトルを変化させたのかを知るために, 先ほどと同じ皮膚モデルを用いて, 寄与率を計算した。Fig. 7 は, 検出された光が各々の層で吸収されたエネルギーの寄与率を, (a) 波長 1480 nm, (b) 波長 1600 nm において入射検出間距離の関数として示したものである。1480 nm は表皮と真皮の吸収が大きい波長である。1600 nm にはグルコースの吸収特

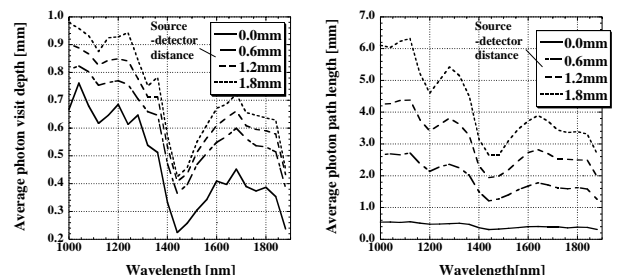


Fig. 6. (left) Average photon visit depth and (right) average photon path length when the thickness of epidermis, dermis and subcutaneous layer are 0.3 mm, 1.2 mm and 3.0 mm, respectively.

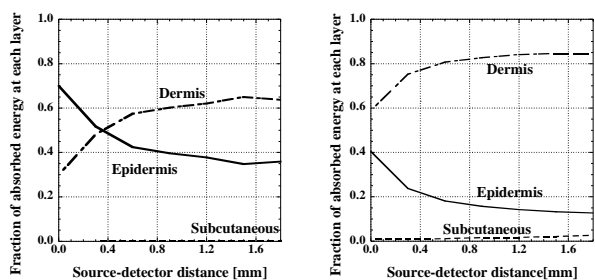


Fig. 7. Fraction of absorbed energy at each layer for the wavelength of (left) 1480 nm and (right) 1600 nm.

性が見られる．入射検出間距離は 0.0 mm から 1.8 mm まで変化させた．

いずれの波長においても，入射検出間距離が増加するに従い，真皮層での寄与率は増加し，一方で表皮層の寄与率は減少していることがわかった．表皮と真皮の吸収係数が大きい波長 1480 nm では，表面付近で吸収されるエネルギーが多くなるため，表皮層の寄与率が大きくなった．また，皮下組織層での寄与率は小さい．

以下にあげる 2 点の兼ね合いから，皮膚組織中を伝播してきた近赤外光から血糖値を測定するのに最適な入射検出間距離は 0.6 mm から 0.7 mm であるといえる．

- 入射検出間距離が 0.65 mm を超えると真皮層における吸収エネルギー寄与率はほぼ一定になる．
- 入射検出間距離が増加すると，検出光の強度が減少する．

4.3 表皮の水分量の影響

汗をかいたり，季節が変化したりすると，表皮の水分量が変化し，それに伴い表皮の光学特性値も変化する．そこで，我々は入射検出間距離を血糖値測定に有利な 0.65 mm と固定し，表皮の光学特性値を変化させて光伝播シミュレーションを行い，そのことが光伝播にどのような影響をおよぼすのかについて調べた．真皮および皮下組織の光学特性値は 1600 nm における値をもちいた．Fig. 8 に (left) 真皮と (right) 表皮の寄与率を示す．表皮の吸収係数，散乱係数が増加すると表皮の寄与率も増加するが，一方で真皮の寄与率が減少している．これは，表皮内での減衰が大きくなった結果，検出される光は真皮まで到達しにくくなっているためである．表皮の水分量が増加した状態を仮定す

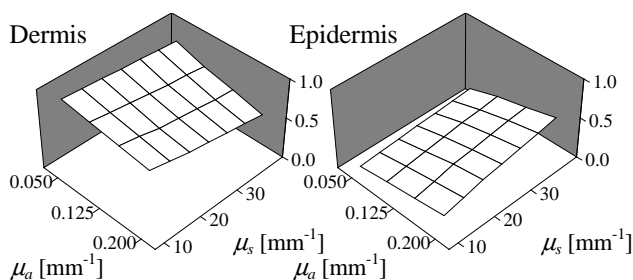


Fig. 8. Fraction of absorbed energy at (left) dermis and (right) epidermis for the wavelength of 1600 nm

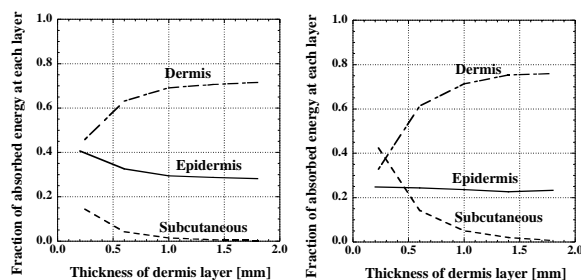


Fig. 9. Fraction of absorbed energy at each layer as function of the thickness of dermis layer.

ると，吸収係数が増加する影響で真皮の寄与率が減少するものの，散乱係数が減少する影響で真皮の寄与率は増加し，結局は相殺されて真皮の寄与率は大きな変化をしないことがわかる．

4.4 真皮厚さの影響

血糖値測定の際，測定用プローブを皮膚に押し当てることにより，強制的に皮膚の厚さが変化してしまうことも考えられる．そこで，我々は皮膚モデルのうち，真皮層の厚さを 0.2 mm ~ 1.8 mm まで変化させて光伝播シミュレーションを行い，真皮厚さが光伝播にどのような影響を及ぼしているのか調べた．表皮および皮下組織の厚さはそれぞれ 0.3 mm, 1.2 mm とし，光学特性値は 1600 nm の値をもちいた．ただし，表皮の μ_s は真皮の μ_s の 2 倍とした．

Fig. 9 に波長 1600 nm と 1720 nm における真皮を変化させたときの寄与率の変化を示す．1720 nm は皮下組織による光の吸収が強い．1600 nm の結果を見ると，真皮厚さが薄くなって 1.0 mm 以下になると，徐々に皮下組織の影響が大きくなり，真皮の寄与率が減少していることがわかる．皮下組織での吸収がより大きい波長 1720 nm の場合は，さらに皮下組織の影響が強く現れている．近赤外光を用いた血糖値測定では，プローブを皮膚に強く押しつけることによって，測定結果に皮下組織の影響が出てくる可能性があることがわかった．

5. 結言

本研究により，血糖値測定に最適な入射検出間距離がわかった．また，表皮の水分変化などによる光学特性値の変化や，真皮の厚さの変化などが光伝播に与える影響がわかった．検出限界を考慮することで光伝播経路が変化することがわかった．

参考文献

- [1] Lihong Wang, Ph. D. *et al.*: "Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard C," Laser Biology Research Laboratory, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center (1992).
- [2] Tamara L. Troy *et al.*, Journal of Biomedical Optics, **6** (2), 167 - 176 (2001).
- [3] C Rebecca Simpson *et al.*, Phys.Med.Biol., **43**, 2465 - 2478 (1998).
- [4] Michael S. Patterson *et al.* Appl. Opt., **34** (1), 22 - 29 (1995).
- [5] Hugo J. van Staveren *et al.*, Applied Optics, **30** (31), 4507 - 4514 (1991).