

[A27] 皮溝皮丘が皮膚内光伝播に与える影響

知能機械工学専攻 山田研究室

0434073 間下 友加里

1. 緒言

近年、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。現在行われている血糖値測定のように採血の必要がなく、苦痛を伴うことなく連続測定ができると考えられているためである。しかし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。

本研究では、皮膚組織中の血糖値に関する情報を取得するために皮膚内の光伝播解析をおこなう。薄い皮膚組織を対象とするため光の入射検出間距離を 1mm 以下としており、これまで Monte Carlo 法を使い、光の伝播経路や各層での吸収の割合を計算し、検出光がどのような情報をもっているのかを調べてきた。^[1]

皮膚内光伝播に関して、皮膚表面での反射光強度を詳細に調べたところ、皮膚皮丘の分布と似通った予備実験結果が得られた。通常、皮膚組織の境界面は平面としてモデリングされるが、この予備実験結果より皮溝皮丘が光伝播に影響を与えていると予想された。そこで本研究では光伝播シミュレーションにより、皮溝皮丘が皮膚内光伝播や反射光強度に与える影響を調べた。

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)、異方散乱パラメータ (g) および屈折率 (n) を考慮する。

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 (Fig. 1)。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。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ことが考えられている。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

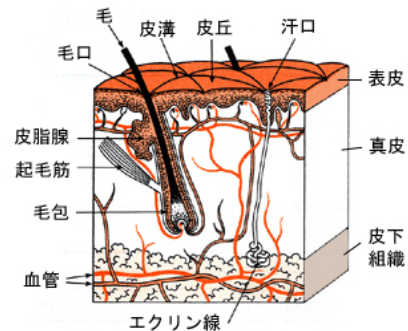


Fig. 1 Schematic diagram of a skin.

のと考えられている。

2.2 皮溝皮丘の観察

Fig. 1 に示すように、表皮の表面上には細かい溝が縦横に走っている。その溝を皮溝、皮溝に囲まれた隆起部を皮丘と呼ぶ。皮溝皮丘の大きさに関する詳細なデータがなかったため、皮膚のネガティブレプリカを作製して、表面形状測定をした。

シンナー溶剤と混ぜ合わせることで固まるシリコーン樹脂 SILFLO (FLEXICO 社) を、皮膚表面に薄く均一に塗り、数分後に固まった樹脂をはがすことで、皮膚表面のネガティブレプリカを採取した。表面形状測定顕微鏡 VF-7500 (KEYENCE) を用いて、レプリカの皮溝の深さと皮丘の大きさを測定した。

24 歳から 57 歳までの男女 4 人のデータをとったところ、皮溝皮丘の大きさには個人差があった。溝の深さは約 15 ~ 170 μm 、溝の幅は約 100 ~ 340 μm であった。皮丘は一辺約 250 ~ 500 μm の三角形あるいは四角形で、高さは 10 μm 前後であった。測定結果より、皮丘は大きさに対する高さが低く、一方皮溝は幅に対する溝の深さが深く、傾斜が大きいことがわかった。そこで本研究において、皮丘は平面と仮定し、皮溝のみを考慮したシミュレーションモデルを考えた。

2.3 皮膚のシミュレーションモデル

本研究では、Fig. 2 に示すような、表皮、真皮および皮下組織の 3 層構造のモデルを考え、厚さはそれぞれ 0.3mm、1.0mm、3.0mm とした。皮下組織の下には、光を完全に吸

収する層があると仮定し、皮下組織層を透過した光は再び皮膚モデルに戻ってこないものとした。また、モデルを単純化するため、各層は光学的に均一な媒体とみなした。各層の厚さは、前腕部の超音波診断装置の画像を参考に決定した。入射光は直径 0.2mm、検出器は入射光を中心とする幅 0.2mm の円周上にあるものとした。

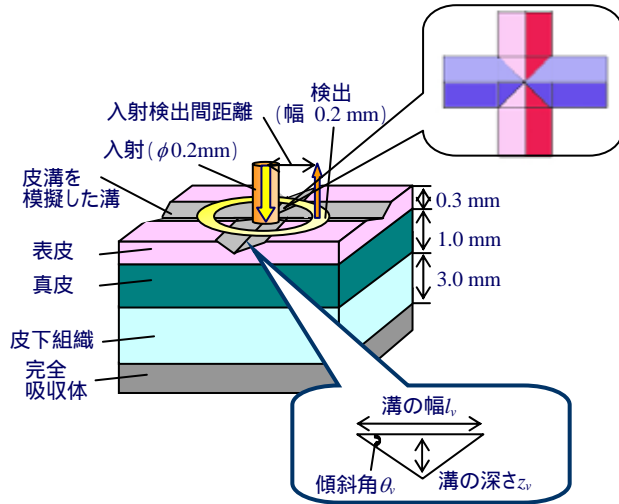


Fig. 2 Simulation model of a skin with consideration of sulci and crista..

表皮上には 2 本の皮溝を模擬した V 型の溝を配置した。溝の形状は傾斜角 θ_v と溝の深さ z_v で定義し、2 本とも同じ傾斜角、同じ溝の深さとした。入射光は 2 本の溝の交差点上に配置した。また光ファイバーは皮膚に対して圧力 0 で接しているとし、光ファイバーを押し付ける力などによって皮溝皮丘の形状や皮膚組織の各層の厚さが変化しないと仮定した。また 2 本の溝の交差部は Fig. 2 右上のように同じ色で塗られた部分を同じ傾斜面をもつものと仮定した。

2.4 皮膚の光学特性値

今回シミュレーションに用いた波長は、グルコースの吸収特性が見られる 1600nm とし、この波長における各層の吸収係数と散乱係数は以下のように決め、値を Table. 1 にまとめた。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、Simpson ら^[3]が測定した皮膚の μ_s および皮下組織の μ_s の値を外挿して与えた。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 の 2 倍とし仮定した。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。そこで表皮（実際は角質かもしれないが混乱を避けるため）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 には、以前に測定されたコレステロールの μ_a ^[4]を用いた。屈折率と異方散乱パラメータは、波長や層の違いに依存せず $n = 1.37$, $g = 0.85$ で一定とした。

Table. 1. Optical properties at the wavelength of 1600nm.

組織	吸収係数 μ_a [mm^{-1}]	散乱係数 μ_s [mm^{-1}]
表皮	0.15	28.0
真皮	0.55	14.0
皮下組織	0.10	9.0

2.5 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が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。

2.6 検出光強度

検出器に入った光が、入射光強度に比べてどの程度の強度を持っているかを知るために、検出光強度を計算した。各光子は入射時、エネルギー 1 を初期値として持っている。組織内を伝播していくうちに、吸収によりエネルギーは減少し、検出器に入ったときのエネルギーが記録される。検出器に入った全ての光子のエネルギーを、入射光の全総量、すなわち光子数で割り、検出光強度とした。

鏡面反射光とは、組織に光をあてた際、組織中を通らずに組織表面において屈折率の違いにより反射された光のことをいう。すなわち組織中の情報を持っていない光であるともいえる。一方、拡散反射光とは組織中を通り再び入射面に戻ってきた反射光のことをいい、鏡面反射光とわけて考える。本研究では検出光強度は検出器幅に入ってきた拡散反射光のみとし、鏡面反射光は含めなかった。

3. 皮溝が光伝播挙動に与える影響

3.1 皮溝の傾斜角、深さによる違い

皮溝モデルとして、前腕部内側と手の甲の 2 パターンを想定した。皮溝皮丘の観察結果より各部位における皮溝の傾斜角は、前腕部内側で約 $15^\circ \sim 30^\circ$ 、手の甲で約 $25 \sim 45^\circ$ であった。そこでそれぞれの部位において、傾斜角を 15° , 25° , 35° , 45° としシミュレーションをおこなった。皮溝の傾斜角による違いを調べるために各部位における皮溝の深さは、前腕部内側は 0.035mm 、手の甲は 0.17mm とし、それぞれ一定とした。

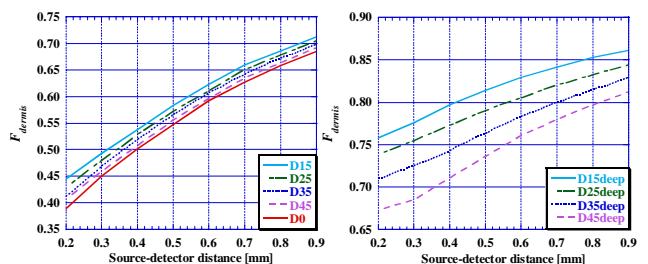


Fig. 3 Fraction of absorbed energy at the dermis layer (F_{dermis}).

(left) depth $z_v = 0.035\text{mm}$

(right) $z_v = 0.17\text{mm}$

入射検出間距離を 0.2~0.9mm まで変化させ、各傾斜角、各深さにおける真皮層の寄与率を Fig. 3 に示す。(left) は前腕部内側を想定し皮溝の深さを 0.035mm とした。また凡例表示で D0 は皮溝皮丘を考慮しない平面の場合の計算結果である。(right) は手の甲を想定した皮溝の深さ 0.17mm の結果である。

皮溝皮丘を考慮しない D0 の結果を除いて、傾斜角が小さくなるほど、また皮溝が深くなるほど真皮層の寄与率は大きくなっている。これは皮溝の傾斜角が小さくなると光が組織に入射する初期位置の深さが深くなり、組織の奥深くまで光が到達するためと考えられる。また両結果共に、皮膚表面を平面と仮定した場合の結果に比べ、真皮層の寄与率は大きくなった。これに関しても先と同様皮溝の存在により入射初期深さが深くなることによるものと考えられる。

また両結果共に、皮膚表面を平面と仮定した場合の結果に比べ、真皮層の寄与率は大きくなった。前腕部内側は傾斜角の影響が手の甲に比べて小さいが、それでも傾斜角が 10° 変わると 1~4% 程度結果が変わってくる。このことから皮溝皮丘を考慮することは重要であると考えられる。

3.2 ファイバークロブの入射検出間距離が及ぼす影響

血糖値測定に有効な入射検出間距離は、飯野らは 0.6~0.7mm であると述べている^[1]。飯野らの研究では皮溝皮丘は考慮せず、皮膚表面は平らであると仮定している。皮溝皮丘を考慮した場合の結果を踏まえて、再度入射検出間距離を検討した。

真皮層には毛細血管がはりめぐらされ、真皮層全体にグルコースが染み出ているため、血糖値測定の際には真皮層を選択的に通ることが望ましいとされている。すなわち真皮層における寄与率が大きいほど、検出光は真皮層の情報を持ち合わせていると言える。Fig. 3 の結果より、入射検出間距離が長いほど、また皮溝の深さが深いほど真皮層の寄与率は上がり、表皮層の寄与率は下がるため、真皮層を効率よく光が通ってくると考えられる。

Fig. 4 に入射検出間距離を 0.2~0.9mm まで変化させたときの各部位における検出光強度を示す。(left) は前腕部内側の、(right) は手の甲を想定した場合の結果である。この結果より、入射検出間距離が長くなるほど検出光強度が下

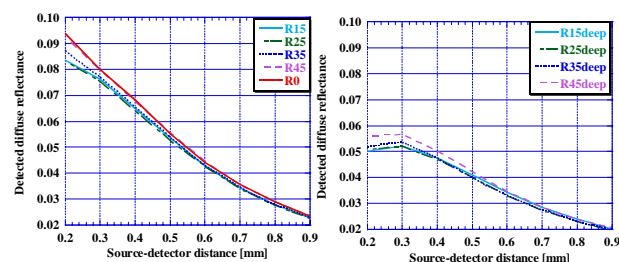


Fig. 4 Detected diffuse reflectance for source-detector distances. (left) depth $z_v = 0.035\text{mm}$ (right) $z_v = 0.17\text{mm}$

ることがわかる。すなわち、入射検出間距離が長いほど検出される光が弱くなり、それだけ誤差が大きく影響する可能性がある。このように真皮層の寄与率と検出光強度は入射検出間距離に対し、相反する傾向となっている。前腕部内側に関しては、皮溝皮丘を考慮しない従来の結果と真皮層の寄与率、検出光強度ともに大きく変わらない。特に入射検出間距離 0.6mm 以上では傾斜角度間における検出光強度の違いは小さくなる。よって皮溝の影響を考慮しても入射検出間距離は 0.6mm~0.7mm が適当であると判断される。

手の甲に関しては、真皮層の寄与率が従来の結果に比べ飛躍的に大きくなるものの、検出光強度はやはりそれだけ小さくなる。また真皮層の寄与率において、傾斜角度による違いが大きいことから血糖値測定には有効でないと考えられる。

以上の結果から、これ以降の研究においては前腕部内側の部位のみを考え、飯野らの結果を用いて^[1]入射検出間距離は 0.6mm がよいと考える。

3.3 ファイバークロブと溝の位置関係が及ぼす影響

前節まではファイバークロブの中心を 2 本の皮溝の交差点上に配置していたが、Fig. 5 のように $y = x$ 線上にファイバークロブをずらしていき、入射光と皮溝の位置関係が真皮層の寄与率や検出光強度にどのような影響を与えるかを調べた。位置関係を示す指標として、皮溝の交差点とファイバークロブの中心点との距離を D とし (Fig. 5)、0.0~0.25mm まで変化させた。

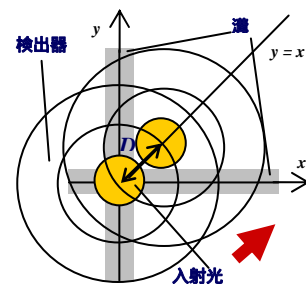


Fig. 5 Position of double sulci and the fiber probe moving along the line of $y = x$.

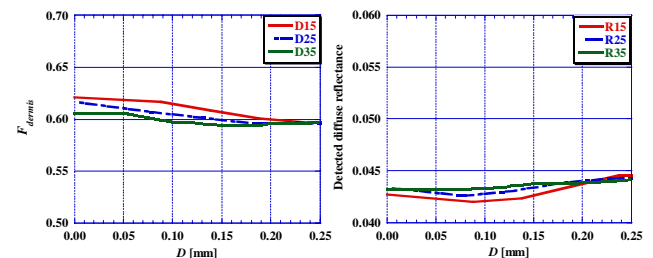


Fig. 6 (left) Fraction of absorbed energy at the dermis layer. (right) Detected diffuse reflectance.

Fig. 6 にファイバークロブと皮溝の位置関係変化に対する真皮層の寄与率 (left) および検出光強度 (right) を示

す。横軸は先に定義した D である。今回、部位は前腕部内側を想定し、皮溝の傾斜角度は 15° 、 25° 、 35° とした。

ファイバークラウドが2本の皮溝の中心から離れるにつれ真皮層の寄与率は減少し、検出光強度が増加している。これは離れるにつれ、皮溝の影響が少なくなり、皮溝皮丘を考慮しないときの結果に近づくためと考えられる。

また傾斜角度が大きくなるほど、検出光強度はファイバークラウドと皮溝との位置関係の影響を受けづらくなることわかった。これは皮溝の幅に対して入射光の直径が大きいためではないかと推測した。入射光の直径と皮溝の幅の差が大きいほど、皮溝の影響は必然的に小さくなると考えられるからである。

3.4 入射光直径の影響

3.3 節の結果をふまえて、入射光の直径を 0.2mm から大きくしていった場合、真皮層の寄与率および検出光強度がどのように変化するかを調べた。

結果、入射光を大きくするほど光量が増えるため、検出光強度は増加した。また皮溝の幅に対し、入射光が大きくなるため、入射光直径が大きくなるほど真皮層の寄与率や検出光強度のばらつきがなくなり、入射光と皮溝の位置関係の影響も小さくなる傾向がわかった。入射光直径 0.2mm のときはプローブと皮溝の位置関係による真皮層の寄与率および検出光強度の誤差が $1\sim 3\%$ あったが、入射光直径 0.6mm 以上では $0.2\sim 0.4\%$ となった。Fig. 7 に入射光直径 0.6mm のときの真皮層の寄与率 (left) および検出光強度 (right) を示す。

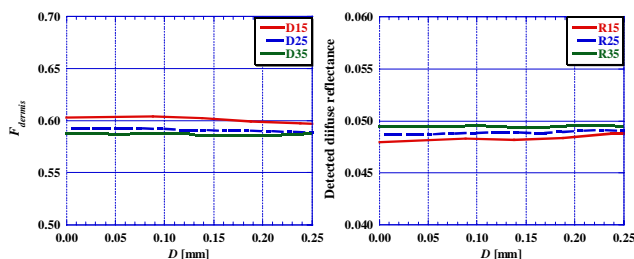


Fig. 7 Source diameter is 0.6mm .

(left) F_{dermis} (right) Detected diffuse reflectance.

一方、傾斜角度の違いによる真皮層の寄与率や検出光強度の差は、入射光直径を大きくすることで小さくなったが、それは入射光と皮溝の位置関係のときほど縮まらなかった。

以上より、傾斜角度の違いによる誤差はあまり変化しなかったが、入射光直径を大きくすることでプローブと皮溝の位置関係による誤差は小さくなり、また検出光強度が増加することから、入射光直径を大きくすることは血糖値測定において有効であると考えられる。また入射光直径 0.6mm 以上ではプローブと皮溝の位置関係による違いおよび傾斜角による違いはほとんど見られなかった。装置の小型化という観点からは入射光直径 0.6mm が最適であると考えられる。

4. 光ファイバーの表面反射による影響

近赤外光を用いた血糖値測定システムでは、近赤外光の入射部分に光ファイバーを使用している。前章のシミュレーションでは入射光ファイバーに当たった光はファイバーの中に入る、すなわち組織に再び戻らないと仮定していた。ファイバーの下に皮溝が来る場合、いったん入射した光が溝から再び外へ飛び出し、光ファイバー部で反射し飛び出した位置とは別の位置まで飛行する可能性がある。反射光の影響を無視できない可能性があるため調べてみた。

用いた条件は血糖値測定に有効であると考えられる入射光直径 0.6mm 、入射検出間距離 0.6mm 、検出器幅 0.2mm である。Fig. 8 に表面反射を考慮しない場合と考慮した場合 (凡例表示 F) の検出光強度を示す。

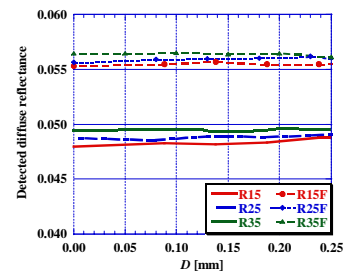


Fig. 8 Detected diffuse reflectance with and without consideration of the surface reflection on a fiber.

結果よりファイバーの表面反射を考慮した場合、考慮しない場合に比べ全体的に検出光強度が上がり、傾斜角度による差が小さくなった。また入射光と皮溝の中心との距離に対する傾斜角度ごとの検出光強度の差も小さくなった。ファイバー表面反射を考慮しない場合は、平面部に比べ、溝の部分は溝の幅だけ光子が逃げやすくなっていた。しかしファイバーの表面反射を考慮することにより光子は反射され、また溝以外の平面部でもファイバー表面反射を考慮したため、溝による影響が小さくなったと考えられる。

5. 結言

本研究により、皮膚表面の皮溝が光伝播にどのような影響を与えているかを明らかにした。

皮溝を考慮しない平面的な皮膚モデルを対象とした結果と比べ、皮溝の浅い部位 (前腕部内側) の真皮層の寄与率は $1\sim 10\%$ 変化することがわかり、皮溝を考慮することの重要性が明らかになった。また皮溝の幅に対して入射ファイバークラウド径を大きくすることで、ファイバークラウドと皮溝の位置関係による影響を軽減でき、入射光直径 0.6mm が血糖値測定において有効であることを明らかにした。

参考文献

- [1] Iino, *et al.*, Opt. Rev., **10** (6), 600 – 606 (2003)
- [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] T. Ota, *et al.*, Proc. Asian Symp. on Biomedical Optics and Photomedicine, 230 – 231, Oct., 2002, Sapporo, Japan