肌計測工学の現状と将来^{†1}

田上八朗

東北大学 医学部 皮膚科教授^{†2}

Present Status and Future of the Bioengineering of the Skin

Hachiro Tagami

Tohoku University School of Medicine^{†2}

われわれ医師が医療現場では正常でない皮膚を診察するのに対して、みなさんは正常な皮膚を観察するという立場は異なりますが、これまでの私の経験を中心に肌計測の現状と将来についてお話ししたいと思います。すべての目に見える皮膚の変化を機器の数値として読みとることは将来可能になってくると考えております。機器測定を行う場合は機器の良さを充分知った上でその特長をうまく生かす事が必要と思われます。また、私達がどういふことを調べたいかを明確にしておくことが重要であると思います。

ここでは、私自身の過去の経験をもとにして皮膚の計測工学の話を進めさせていただきます。そのため系統だった内容にならないことはお許しください。

1. 角層の動態

私達の皮膚表面にはそのなめらかさに関係する角層があります。この角層は角質細胞が数十層重なったもので、その細胞間脂質が存在しており、モノを通過させないし、水分を保ってやわらかさ

を保つという働きを持っています。表面細胞が角層細胞をつくるためには、1カ月程を要し、そしてゆっくりと角層細胞が表面から剥げ落ちてゆくという現象が皮膚の上では常に繰り返して起こっています。皮膚にもし異常が発生しますとこのリズムが狂ってきます。すなわち、小さな刺激を与えるだけでも表皮は異常な代謝亢進状態を呈し、増殖がどんどん盛んになり、いい加減な機能しか果せない角層ができてきます。そしてボロボロと大きな塊（鱗屑）となって剥げ落ちてきます。

皮膚の角層がどの程度に時間がかかって皮膚から剥げ落ちるかという現象を、角層の turnover といいます。かつては TCSA (tetrachlorosalicylanilide) という石鹼に配合した殺菌剤をその測定に使用しました。この物質は非常に角層に吸着しやすい性質をもち、さらに蛍光を発するので角層をこれで染色して、どのくらいの時間で消失するかを検討したのです。その結果、ふつうの部位の皮膚は14~15日であるのに対し、顔面の皮膚ではそれが短いということが判明しました。すなわち、場所によって違いが認められます。現在ではこの方法を用いるとかぶれるヒトがいるので dansyl chloride という色素を用い、TCSA と同様な結果が得られています。

さらに、蛍光強度を測定する機器を用い、数回

^{†1} 第4回 SCCJ セミナーにて講演 (93/9/8)

^{†2} 〒980 仙台市青葉区星陵町 1-1; 1-1, Seiryomachi Aoba-ku, Sendai 980, Japan

の測定で turnover 時間を推定することもできます¹⁾。

2. 角層のバリア機能

私達の体は約70%が水で構成されており、この体内の水が角層に止められて、ごくわずかの量しか皮膚の外には出てこないようになっております。従って、角層の状態が病的であるか正常であるかは角層の水へのバリア機能を調べると分かります。すなわち、皮表から蒸発してくる水分の量を測定するわけです。

これには有名な方法として、TWL (Trans Epidermal Water Loss) での計測があります。当初は、乾燥した気体を通して皮表の一定面積あたりに蒸発して出てくる水分を、密封容器に集め、温度センサーで測定をおこなっておりました。この方法は皮表が乾燥した状態、すなわち、砂漠のような状態で行うことになるので、現在ではふつうの生理的な状態で円筒カップを置き、そこを通して蒸発してくる水を測定しております。

これは **Evaporimeter** というスウェーデンで開発した機械を用い、正確に調べることが可能です²⁾。しかし、使用する際に問題となる条件があります。それは、この会場のような暖かい場所では汗をかいてしまって、全く何を測っているのか分からなくなってしまうため、汗をかかないようなら寒い場所で測定しなければならないということです。摂氏20度以下で測定しないと値はすぐに変化してしまいます。特に顔、手足は寒くてもすぐに発汗しますので顔の角層からの水分蒸散を測ることは大変難しいのです。発汗は、必ず測定に影響してきます。

皮膚の角層を剥す方法としての **stripping**、つまりセロテープを貼って剥がしてを20回程度やりまると、角層が剥がれ落ちます。このような状態で **Evaporimeter** で水分がどれだけ出るかをみてみますと、ストリップする程水分が蒸発しやすくなっていくことが分かります。

すなわち、角層は全体として物を通さないバリアーとしての働きをしています。痒くてたまらな

図1 二人の健康成人の前腕屈側の角層をセロテープにより順次ストリップしつつ測定した経表皮水分喪失 (TWL; 点線) と高周波伝導度 (実線)

い慢性皮膚炎、アトピー性皮膚炎などの疾患のヒトの皮膚は、触るとガサガサして厚くなっており、厚くても機能的には低下しており、Evaporimeter で測定しますと、湿疹が見られる皮膚は正常な皮膚に比べて皮膚表面から多量の水分が失われていることが分かります。

図2 湿疹性皮膚炎患者の病変部および近接した非病変部正常皮膚における経表皮水分喪失の測定成績

3. 角層の水分含有量測定装置

角層が水分を十分に含みますと、皮膚はしなやかになります。角層を皮膚から取り出して放置して置きますと、乾燥しカチンカチンに硬くなってきます。ですから、水分をどのくらい含むのかということが重要になってきます。

具体的な例として、洗剤などにより角層の蛋白や脂質が壊されますと、水分を保つことができなくなり、いわゆる手アレ（主婦湿疹）のような状態になってしまいます。

私は30年前にペンシルバニア大学医学部皮膚科に留学しておりました時、皮膚をいろいろな機械で計測する研究を開始しました。各種の機械がそこには置いてありまして、これら機械の特性をみるために、毎日いろいろな事を遊ぶように試みて

おりますと、なんとなくそれぞれの機械の性質が分かってきます。同様に浜松医大にありました頃、静岡大学工学部の一条文二郎先生から高周波電流の流れを調べる機械をお借りして、いろいろ遊びの気持ちでやってみますと、どうも、皮膚の角層の水分と電流の流れが関係しているのではないかということが分かってきました³⁾。

図1はストリッピングの実験ですが、角層をストリッピングすればするほど水分含有量が上昇してまいります。すなわち、高周波の conductance（電導度）が上昇します。角層は15層（15～20ミクロン）程度の薄い膜ですが、この中には深いところから残いところへの水分の濃度勾配が認められるということが初めて判明した訳です⁵⁾。

病的な皮膚では触るとカサカサしていますが、湿疹の軽度の状態で実際に測定してみますと、病的な皮膚は正常な角層の皮膚に比較して高周波電導度は低い状態にあり、状態がもっと悪ければゼロになってしまいます。

図3 湿疹性皮膚炎患者の病変部および近接した非病変部正常皮膚における高周波電導度の測定成績

さらに、いろいろな程度の鱗屑の状態で計測してみますと、角層水分含有量の度合いとバリアの度合い（TEWL）との関係が分かってまいります。角層水分が多いほど TEWL が少なく、乾燥しているほど蒸発、すなわち、素通りしている状

態、水分を保てない状態になってしまいます⁴⁾。高周波の電流の流れには、電極の接触状態が重要なポイントであり、電極が皮膚に接触しないと電流が流れませんから、カサカサの皮膚ですとどうしても接触が悪くなってしまいます。ですから、ある一定の圧がかかるように工夫されて機器が売り出されています。圧迫しますと電流が流れ易い傾向にありますが、完全とはいえませんので、あまりにもカサカサですとゼロになってしまいます。電極の改良はこれからも必要と思われます。ですから、現行の装置では正常な皮膚を測定している範囲では問題ないのですが、患者さんでは低い値ができる可能性があります。

4. 皮表脂質量の測定

皮膚の表皮細胞が変化したものとして汗腺や毛髪があります。毛は皮膚表面の角層と異なり、毛嚢で作られる角質です。そして、ここには皮脂を分泌する皮脂腺がみられます。この皮脂は男性ホルモンにより大人であれば皮膚表面に常に分泌されています。しかし、もしうまく分泌されなければニキビが発生してきます。ですから、この皮脂量を測る事はニキビや吹き出物ができ易い体質かどうか判定するのに重要に思われます。以前からよく行われている方法は、皮膚表面に紙巻き煙草の紙のようなものを数時間当て置いて、そこへしみこんだ皮脂の量を測定するものでした。現在ではそのままの状態を直接定量的に視覚的に、測定が可能になってきました。sebumeter のテープを皮膚に接触させてアブラぎっているかをその透明度の低下で測定します。

5. 測定部位への配慮

これら装置を使って顔面、体、四肢などを測定しますと夏、冬で大きな皮脂量の差がみられません。一方で高周波電導度は汗をかかない状態でも、夏に高く、冬は低く、特に四肢は低い値を示します。同じヒトでも環境が異なると電導度すなわち、皮膚表面角層の水分量がまったく異なってきます。従って環境が異なりますとバラバラの値がでてきます。非常に環境を厳密に管理した場所

で判定しないと何を測っているのか分からなくなってしまいます。気温は 20℃ 以下にできれば保ちます。

特に顔面を測定の場合は、寒い所で汗の分泌をとめる薬剤すなわち、スコポラミンなどを投与して測定するのが理想なのかもしれません。しかし、唾液なども出ない状態になります。ふつうの状態で顔面の水分を測定するとバラツキが大きく全く分からないデータになってしまいます。

6. 角層水分保持機能の検査法

子供のいわゆるハタケ（白色秕糠疹）はアトピー性皮膚炎の軽い状態です。皮膚に一滴水を置き、10秒間程度水分を吸わせ拭き取った後、正常皮膚では長期間 2 分間程度水分を保つことが出来るのに対し、この種の皮膚ではすぐに元の低い状態に戻ってしまう傾向にあります。すなわち、正常皮膚では水分を角層に保持する力がある訳です。一方病的な皮膚においては、角層の水分を吸う力が弱く、しかも、水分をすぐ放出してしまい、乾燥してしまいます。

図4 白色秕糠疹（いわゆるハタケ）の病変部（黒丸）と近接した非病変部皮膚における角層水分保持試験

このように、角層に水を負荷してどのように水を放出していくかをみることで、角層の機能を調べる方法を私どもは生体水負荷試験と呼んで、その曲線から角層の水分保持機能の解析を行っています^{5),6)}。

以上のように乾燥した環境で、正常の皮膚の角層は水をゆっくりと放出していくわけですが、そこで10回程度皮膚をストリッピングして、すなわち、角層の一部を取り去って水を吸わせると、角層の中層の部分は水をさらによく吸収し、よく水を保ちます。角層中のアミノ酸量を測定しますと、表面は少ないのですが、真ん中へいくにしたがってその量が増加し、それに相関することが分かります。

7. 皮表の形態計測

皮膚表面の状態を観察するのに簡単な方法として、セロテープを貼って、剥がれてくる角層表面の細胞を染色して見る方法があります。刺激を受けて角化のスピードが早く荒れた皮膚の角層中には核が残存しているのが見受けられます⁷⁾。

一方、正常な場合、角層はゆっくり角化が進みますと大きく扁平な細胞に表面近くで広がります。ところが、病的な皮膚ではこの角層が小さい状態で塊として剥がれ落ちていきます。ですから、角層のサイズを測定することにより、角層が良い状態か悪い状態かが分かります。それから、皮膚表面の形状を歯科用のシリコンラバーのようなものを使用して、シワ等皮膚表面の形状を拡大してみることが可能です。

図5 成人前腕屈側の正常皮膚に一定量 ($1.25\text{mg}/\text{cm}^2$) の外用剤および水を塗布したあとの高周波伝導度の変化

8. 外用剤の保湿効果の測定

製品を機械で測定する場合は、顔で測定するとバラツキがありますので精神的影響が少ない腕で行います。正常な腕の皮膚の一定面積に一定量の外用剤を塗布します⁸⁾。

例えば、水を塗布してみますとすうっと蒸発してしまうのに対して、ワセリンを塗布してみますと最初は高周波伝導度はあがりませんが、1～2時間後に水分が上昇してくるのが分かります。水分については化粧品会社が作成した尿素クリームと製薬会社の作成した尿素クリームを比較してみますと、同一の尿素を使用しても前者の方が大変効能が良好であることが分かります。この理由は化粧品メーカーが基剤の配合について充分苦労されて作成しているからだと思います。

9. 高度乾燥皮膚での計測

水分を測るための市販されている他の機種として、ドイツ製の **Corneometer** があります。これは低周波数で電気容量 (Capacitance) を測る機械です。電極はかなり大きくなっています。これを使用して試験管内の実験を実施しております。例えば、各種の相対湿度 30%～100% の条件で角層中の水分を測定しました。この **Corneometer** は水分が増加した状態では大変感度が鈍く良い相関は得られません。ところが、ユニークな特性が認められます。乾燥した皮膚での測定にこの機器は適し、コンダクタンスがゼロと出てしまうような場合に使用できると思います⁹⁾。

10. 色々な乾燥皮膚での角層機能の解析

アトピー性皮膚炎の患者では一見、正常に見える場所でも、何となく、カサカサしています。実験にはこういう状態をアトピー性乾燥皮症と呼んでいます。アトピー性乾皮症は正常皮膚と比較して角層を通して水分が透過しやすい性質があり、バリアー機能が低下しています。高周波伝導度すなわち、水を保つ力が低く、角層のアミノ酸の量も正常と比較して低くなっています。また、角層細胞の一個一個の大きさを測定しますと正常と

比較して小さくなっています。そして、角層の turnover 時間が正常は2週間であるのに対して1週間と短縮しています。凍結組織切片を顕微鏡で観察しますと、正常ですと角層が15層程度にあります。アトピー性皮膚炎では20層程度であることが分かっています。要するに軽い炎症が存在する結果であることも、このような機能的な方法や測定法を組み合わせることによって分かってきます¹⁰⁾。これまでは単に皮膚の組織だけ調べていたため、分からないことが多かったわけです。

年をとってまいりますと、約90%以上のヒトが冬に足のスネが乾燥してカサついてまいります。このような老人性乾皮症についても機能的な機器で測定をしてみますと、いろいろなことが分かってまいります。

老人の皮膚は高周波伝導度は低いのですが、TWL は若い正常のヒトの皮膚と同じか、むしろ良い場合があります。すなわち、体内から水が出てこない、角層を通過しにくいということです。ですから、冬は空気乾燥しても体の中の水が外部にでないということになります。角層層数は増加し、そのアミノ酸量を測定してみますと老人の場合は非常に少なくなっていますし、turnover に要する時間はアトピー性皮膚炎や正常の若者と異なり、21日間と長期化しています。このように角層の厚さも厚くバリアー機能は良く、そして、皮膚表面の皮脂は皮脂腺機能低下により正常と比較して低くなっています。さらにはセラミド量も少なくなっていますので、乾皮症が生じてきます¹¹⁾。

光にあった50歳以上の白人の目の回りにはカラスの足跡、すなわちシワが目立ってきます。ところが最近、そこにニキビ治療薬として使用している、ビタミンA酸を使用させてみますと、半年後にはそれが目立たなくなったという報告があり、話題を呼びました。老人のしわ、しみも薄くなるというわけです。

私たちも使用前、6カ月の使用後の結果を看護婦さん達に協力してもらって調べてみると、あんなにドラマチックではなかったのですが明らかにシワが浅くなっています。

ビタミンAの誘導体のレチノイド酸を内服していると皮膚表面が柔らかく、つやつやになってきます。高周波伝導度で調べますと角層での水分が上昇してきます。塗布してもその結果がでてきます。皮膚表面のレリーフをとり光あててその凹凸を解析しても、シワの減少が認められます¹²⁾。昔からやられている **surfometer** (皮膚表面計) で皮膚上にあてた針でトレースする方法でも凹凸を解析できます。2カ月後、シワの度合いに違いがみられ、6カ月後ではシワが薄くなってきます。腕に各種濃度のビタミンA酸を塗布してみると、濃度によってバリア機能が低下して水分を放出してくるのが分かります。皮膚もしっとりしてまいります。治療面では、レチノイドを飲ませて病気で皮膚がガサガサのヒトの高周波伝導を測定してみますと、皮膚の水分が上昇してくることが観察できます¹³⁾。最近では顕微鏡にテレビモニターを取り付けて約200倍にまで拡大することにより、正常な皮膚とカサカサと乾燥したアトピー性乾皮症とを比較してみますと、肉眼的に見えない角層から落ちてくる塊が正常な皮膚よりもアトピー性乾皮症の方で大きいのが分かります。この剝脱角層の面積を測定する事が可能であります¹⁴⁾。

11. 皮膚色ならびに血流の測定

表皮の一番下には、太陽紫外線から体を守るべく色素をつくるメラノサイトがあります。この色の定量的計測は最近かなり進歩してきました。これは **MINOLTA CHROMA METER** で、日本製製品が世界中で繁用されている例の一つです。この機械はいろいろな皮膚表面の色の度合い、すなわち、明度、色相、彩度などを数値に表すことができます。皮膚科的には皮膚炎症のあかみや色素沈着などの観察時に、目に見える値と近い値がでるという報告が続けてなされています。

皮膚の赤い色には血流が関連してまいります。血管の病気を見るのに爪の根元などの毛細血管を染色して拡大してみますと、病気の状態が非常に分かり易くなります。また、皮膚表面の角層を通してわずかに酸素が放出され、酸素分圧の測定に

より血流の状態を評価することも可能です。また他方、赤血球の流速を測定するのに皮膚表面からレーザーをあててその血流の速度をみるレーザー組織血流計の使用が可能です¹⁵⁾。

12. 真皮の性状の機器測定

日光が皮膚に多量に照射されますと、コラーゲン繊維間の弾力繊維が余分に生産されます。紫外線がたいへん健康に良いとされた時代では、14～15歳までに大量に浴びますと20歳を越えた頃に多量の弾力繊維が目立ってきます。この弾力繊維が増えてきますと皮膚がゴワゴワしてシワが増加してきます。動物の場合には紫外線にあたらぬようにすればコラーゲンがすぐに再生してきますし、ビタミンA酸を塗布しますとコラーゲンの産生は早くなり、きれいになってきます。一方ヒトの場合、ビタミンA酸の塗布で表皮が厚くなり、ふっくらして、皮表の凹凸が消失します。真皮の状態も先ほどのレリーフや顕微鏡拡大装置で調べることが可能となってきていますし、全体の繊維の厚さを測定することが可能です。

以前に行った実験結果では、老人の日光のあたった前腕と日光のあたらない背中との比較では、前者でコラーゲン繊維がスケスケになっています。若いヒトと60歳以上のヒトにグループ分けしまして、皮膚に **fluorescein** という蛍光色素を皮内注射してみますと、この日光照射部位のスケスケになった部分ではこの色素が大変拡散し易く、老人の皮膚は若いヒトの皮膚に比べてサーッと拡散していくのが分かります。また、後者の紫外線のあたらない背中の皮膚は老人、若いヒトを問わず色素の拡散に差はみられませんでした。

近年は、真皮の厚さを測定する方法として、超音波の反射が利用されております。周波数をあげていきますと非常に細かい皮膚の表面の反射をみることができます。そうしますと、表皮、真皮、皮下組織、皮膚付属器官を含めて反射距離などから皮膚の厚さを明確に判別することができます。また、磁気共鳴画像法 (**MRI**) という機械では、脳の内部をみることもできます。これが皮膚にも応用されはじめています。すなわち、皮膚を切ら

ずして皮膚内部の状態を調べることが可能となってきました。

その他に、CUTOMETER があります。これは皮膚を吸引しまして、どの程度吸引されるか（変位）また、放出してそのカーブがどのように戻るか（回復性）を調べ、真皮の状態や表皮の状態を知ることができます。

13. 皮膚の計測工学の歩み

最初に申しましたように、新しい機械を導入された時にはいろいろな測定方法を試みながら、その特性を調べることが重要なことではないかと思えます。そして、自分が調べたい目的に合っているかどうかを厳密にチェックすることが大切です。肌測定の技術は1960年代の後半に始まったばかりです。一時は遅々としていた時代もありましたが最近また、急激に進歩してまいりました。約30年前、私がペンシルバニア大学の Kligman 教授のもとに留学した際、教授は将来は盲人の皮膚科医をもつくるという信念で、皮膚を切らずして多種類の科学的データにもとずいて診断していくということを確立することが理想だと語っていました。

世界的にはこの先生の他に、米国の Maibach 教授や英国の Marks 教授などのたくさんの方々が機器を利用して研究され、また、化粧品分野の研究者たちも努力され、これらが一緒になり、進歩してまいりました。これからわれわれ皮膚科医は化粧品研究者の方々が開発した機械を是非とも

皮膚科学の分野に使っていきたいと考えておりますので、皆様のご活躍を期待しております。

参 考 文 献

- 1) 高橋元次, 田上八朗, 皮膚科臨床, **35**, 特, 1187 (1993)
- 2) 田上八朗, 甄雅賢, 皮膚科臨床, **35**, 特, 1163 (1993)
- 3) 田上八朗他, J. Invest. Dermatol., **75**, 500 (1980)
- 4) H.Tagami, K. Yoshikuni, Arch. Dermatol., **121**, 642 (1985)
- 5) S.Urano-Suehisa, H.Tagami, Acta. Derm. Venereol. (Stockh), **65**, 164 (1985)
- 6) H.Tagami, J. Invest. Dermatol., **78**, 425 (1982)
- 7) 檀淵暢夫, J. Soc. Cosmet. Chem. Jap, **23**, 143 (1989)
- 8) M.Obata, H. Tagami, J. Soc. Cosmet. Chem., **41**, 235 (1990)
- 9) K.shimoto-Kumasaka et al, Acta.Derm. Venereol., **73**, 335 (1993)
- 10) M.Watanabe et al, Arch. Dermatol., **127**, 1689 (1993)
- 11) M. Hara et al, J. Geriatr. Dermatol., **1**, 111 (1993)
- 12) T. Tadaki et al, J.Exp. Med., **169**, 131 (1993)
- 13) H.Tagami et al, Br. J. Dermatol., **127**, 470 (1992)
- 14) 谷口泰男, 皮膚科紀要, **85**, 393 (1990)
- 15) P.Frosch, Kligman AM., "Noninvasive methods for the quantification of skin functions" (1993), Springer-Verlag, Heidelberg

(1994年1月10日受理)