

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：平成18年度～平成20年度

課題番号：18500373

研究課題名(和文) PASによる非侵襲血糖測定器のための光マイクロホンの開発

研究課題名(英文) Development of a optical microphone using photoacoustic spectroscopy for non-invasive glucose measurement.

研究代表者

和田森 直 (WADAMORI NAOKI)

長岡技術科学大学・工学部・助手

研究者番号：60303179

**研究成果の概要：**光音響分光法を応用した非侵襲血糖値測定的小型化、高感度化を目指し、(1) 小型かつ信号ラインに光を使用するため電磁波雑音の影響に強いとされる光マイクロホンを用いた装置系、(2) DSP化可能な適応フィルタを応用した適応雑音除去処理を新たに導入した装置系について検討した。従来の装置系においてグルコースの分別定量値が5g/dlであったのに対し、従来装置系で用いていたコンデンサマイクロホンに比べ光マイクロホンの感度が約6倍向上することを確認し、様々な条件における共鳴型セルの性能を厳密に評価する方法として、PA現象を模擬した有限要素法による数値解析の妥当性を示し、デッドボリュームを削減した共鳴型セルの検出感度は直管形セルに比べ約18倍向上することを確認した。さらに、適応雑音除去処理による有色雑音除去性能を数値シミュレーションおよびファントムを用いた基礎実験により評価した結果から、適応雑音除去処理を導入した装置系は、生体計測において必要な装置系のダイナミックレンジ50dB以上である62dBであることを確認した。なおかつ、照射光出力が人体に対する最大許容露光量10mW以下の8.3mWで、前述した装置系のダイナミックレンジを実現していることから、光源10mW以下の比較的小型な光源装置を用いることが可能であることが考えられる。したがって、提案手法による装置系的小型化の可能性が示され、簡易な血糖自己測定器として必要な精度である20～500mg/dl±10%を達成可能であると考えられる。

今後、小容積化を図った共鳴型セルを試作し、基礎実験による試作した共鳴型セルの性能評価を行った後、グルコース水溶液を対象とした分別定量実験を行う予定である。さらに、ポラントニアによる糖負荷実験を実施し、PASによる非侵襲血糖値測定の可能性を明らかにし、臨床応用の目処をつける予定である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	1,800,000	0	1,800,000
平成19年度	800,000	240,000	1,040,000
平成20年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	540,000	4,140,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：光音響分光法、非侵襲血糖値測定、糖尿病、生体計測

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省「平成 14 年度糖尿病実態調査報告」(平成 16 年発表)によれば、成人の 6 人に 1 人は糖尿病またはその予備軍とされ、深刻な国民病となっている。糖尿病治療において、血糖値の測定は血糖値管理のための基本であるにも関わらず、一般に簡便な測定方法は、観血的な方法であり、患者は採血の際の痛みと採血後の傷に耐えねばならず、少なからず精神的な負担となっている。

近赤外光(波長 800nm~2500nm)を使用した血糖値測定方法に関しては、過去から現在にわたり多くの研究が行なわれている。しかし、測定感度、安定性あるいはシステム化の観点から非常に困難なテーマであり、まだ、実用的な手法は確立されていない。従来、近赤外光による透過スペクトルからの血糖値測定の研究においては、1100nm 未満の波長による測定は、生体の透過性には優れるが物質の吸収信号は非常に小さいため、精度が期待できない。一方、1100nm 以上の波長による測定は、吸収信号は大きいが生体の透過性(光路は数 mm)は劣るため、測定部位の選定を含め新たな生体計測手法を開発する必要がある。

光音響現象は、試料に変調光を照射すると、吸収された光エネルギーは、変調光と同じ周期の発熱が生じる(図 1)。その周期的な発熱は、熱波や弾性波として、マイクロホンや圧電素子で検出され、試料の内部構造や化学反応熱などの様々な熱エネルギー情報を反映しているとされる。そのため、発光素子から測定対象までの透過性は必要であるが、測定対象から受光(検出)素子までの透過性は必要としない。また、吸収された光エネルギーを熱波や弾性波として捉えるため、強散乱物質である生体に容易に適用できる。

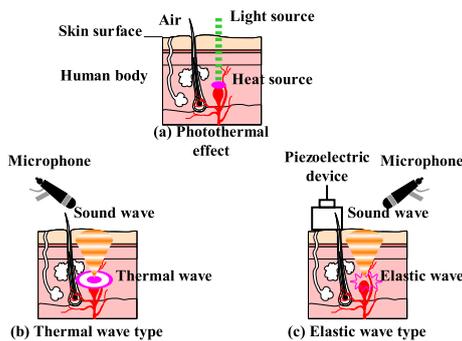


図 1 光音響信号の発生、伝播機序

2. 研究の目的

これまで、我々は、固体試料などの微量化学分析法と知られている光音響分光法(Photoacoustic spectroscopy; PAS)を非侵襲生体計測に適用し、PAS 的に血液成分を測定

することによる血糖値測定システムの開発を目指している。現段階で、我々の生体用 PAS 装置による測定値と簡易血糖自己測定器による測定とに約 0.94 の相関があることを確認している。しかし、現在の実験室レベルの装置は、非観血、非侵襲の特徴を生かすためには大型であるため、小型化、携帯化する必要がある。また、糖尿病患者が即時測定を連続的に可能とするためには、周囲からの環境雑音や電子機器からの電氣的雑音の影響を除去する必要がある。

そこで、本課題研究では、音波(PA 信号)により振動する振動板に光を当てて、この反射光を光検出素子で受けて電気信号に変換する原理を用いた「光マイクロホン」を PA 信号検出素子に応用することを提案した。光マイクロホンは、信号ラインに光を使用するため、EMC(電磁波雑音)の影響に強いとされる。

光マイクロホンによって、環境雑音や EMC の影響を抑えることができるが、心音や血流音等の背景雑音の影響を抑える必要がある。そのため、現在は、ロックインアンプを用いて光変調周波数の同期検波を行っている。しかし、現有のロックインアンプでは、PAS による生体計測において、35dB 程度の SN 比しか得られない。また、非侵襲の長所を活かすために機器の小型化が必須であるが、汎用、多機能を目的としたロックインアンプは比較的大型な機器であるため、小型化への大きな障壁となっている。そこで、胎児の心電波形からの雑音除去(母親の心電波形など)に適用されている適応雑音除去処理を導入した新たな装置系について検討した。

3. 研究の方法

3.1 適応雑音除去処理による有色雑音除去性能の評価

【数値シミュレーション】適応雑音除去処理を導入した生体用 PAS 装置の概略図を図 2 に示す。適応フィルタによる雑音除去処理は、所望する PA 信号と背景雑音とが混信した観測信号から、参照となる雑音信号を利用して観測信号に混入する背景雑音を推定し、PA 信号のみを抽出する。ここでは、数値シミュレーションにより、生体からの PA 信号を変調光の周波数と同じ 1350Hz の正弦波信号とし、背景雑音を模擬 PA 信号に対して 50dB の有色雑音信号として、適応雑音除去処理を施した信号の周波数スペクトルを求めた。

【ファントムを用いた基礎実験】適応雑音除去処理を導入した提案装置の信号検出限界を評価するため、明確な PA 信号が得られやすいゴム板を用いて、照射光出力を変化させながら(レーザ出力:12.6~2.6 mW)計測を行った。光ファイバを挿入し照射光を照射した

セルから検出した信号を観測信号とし、照射光を照射しないセルから検出した信号を参照信号として、各信号を16bitA/Dボードを介してPCに入力した。得られた信号に、適応雑音除去処理を施すことにより雑音を除去し、周波数スペクトルを求めた。

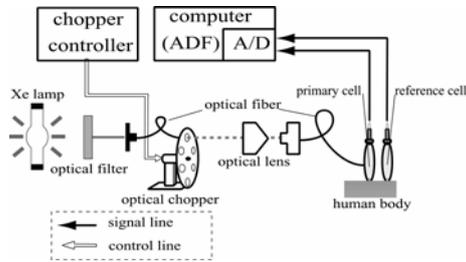


図 2 適応雑音除去処理を導入した生体用 PAS 装置の概略図

### 3. 2 光マイクロホンの評価

光マイクロホンの性能を評価するため、光マイクロホンを用いて、周波数 500~5000Hz の正弦波音波を一定距離から測定した。比較のために、従来、信号検出器として用いていたコンデンサマイクロホンを用いて同様の測定を行った。

### 3. 3 FEM 連成解析に基づく生体用光音響セルの設計手法の評価

PAS による高感度な計測を実現させる上で、セルは最も重要な要素である。ここで、セルとは PAS 装置における信号検出器の名称であり、試料の形態により様々なセルが考案されている。これまで、我々は、生体計測用のセルは雑音混入の影響を受け易い構造のため、雑音を除去し、PA 信号のみに鋭敏となるように、セルを変調光の周波数で共鳴させ(共鳴型セル)、検出感度の高感度化を試みてきた。従来、高感度な PA 信号検出器の設計を目的とした PA 現象の解析は、グリーン関数等を用いて解析的に解が求められる簡単なモデルについてのみ行われ、PA 信号の発生、伝播機序に基づいた厳密な解析は充分ではなかった。そのため、感度向上の工夫を施した形状が複雑なセルを対象とした解析は困難であった。そこで、高感度な PA 信号検出器の設計手法の確立を目的として、複雑な形状のセルを解析できるように、有限要素法連成解析に基づく PA 現象の数値解析を開始した。そして、本解析手法の妥当性を確認するために、試作した共鳴管を用いて光音響信号を計測し、数値解析による共鳴型セルの周波数特性と比較した。以下に FEM 連成解析に基づく PA 現象の数値解析手順を示す。

- (1) 光変調周波数 1350Hz の変調光(スポット径 1mm)が深さ 1.0 $\mu\text{m}$  までの領域で全て熱に変換されると仮定し、試料の温度分布を非定常伝熱解析により求める。
- (2) 熱源として(1)の温度分布を用い、試料内

部の熱ひずみ、熱応力を構造解析により計算する。

- (3) この熱応力、熱ひずみに伴う圧力波とセル内での音圧分布を放射音響解析により求める。

### 3. 4 FEM 連成解析に基づくデッドボリューム削減による生体用光音響セルの評価

我々が、これまでに開発したセルでは、セルを構成する試料室、光ファイバ、マイク室などの要素を設置するために、共鳴型セルの容積は必要以上に大きくなり、感度の低下を招いていた。これらの空間はデッドボリュームであるため、デッドボリュームを削減した共鳴型セルの設計を開始した。しかし、試料の量や環境温度などの計測条件により共鳴周波数が変化する場合があり、共鳴効果を利用しないセルに比べ、共鳴型セルでは実験条件をより厳密に保たなくてはならない課題が指摘されている。

そこで、様々な条件における共鳴型セルの性能を厳密に評価する方法として、前述の PA 現象を模擬した有限要素法による数値解析を用いて、試料室とマイク室とを結ぶ部分を細径化した共鳴型セル(図 3、以下 I 字形セルと称す)の性能評価を行った。

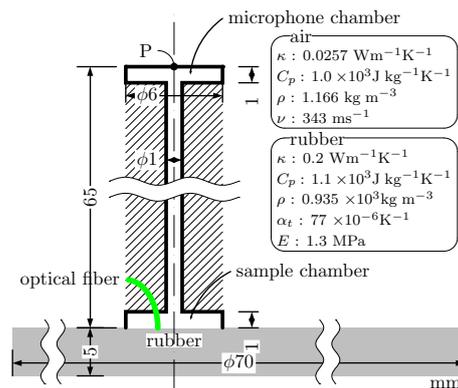


図 3 I 字形共鳴型セル

数値解析は、試料(円柱形ゴム)表面中央に I 字形セルを設置した解析モデルを対象とした。また、比較のために、I 字形と同一の共鳴周波数をもつ直管形セル(高さ 127mm、直径 6mm)について数値解析を行った。

## 4. 研究成果

### 4. 1 適応雑音除去処理による有色雑音除去性能の評価

【数値シミュレーション】図 4 に示す適応フィルタの出力の結果から、スペクトル SN 比が 12dB であり、システム全体のダイナミックレンジが 62dB であることが示された。

【ファントムを用いた基礎実験】図 5 に示すレーザ出力を 8.3mW とした場合の適応フィルタの出力の結果から、スペクトルの SN 比は、数値シミュレーションと同じ 62dB であり、適応フィルタによる雑音除去の有効性を確

認した。

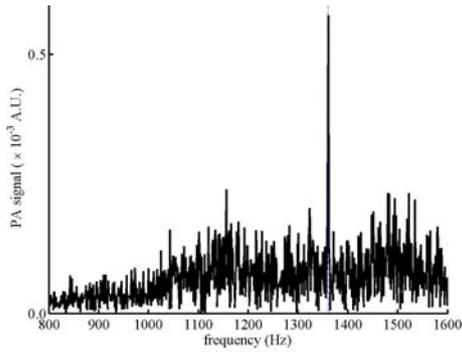


図 4 数値シミュレーションによる適応雑音除去処理による有色雑音除去性能の評価

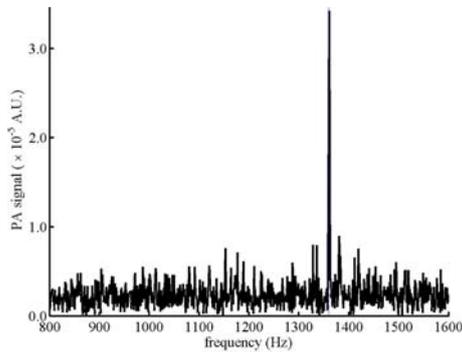


図 5 ファントムを対象とした適応雑音除去処理による有色雑音除去性能の評価

#### 4. 2 光マイクロホンの評価

図 6に光マイクロホンとコンデンサマイクロホンとの振幅比を示す。光マイクロホンの感度は、これまで用いていたコンデンサマイクロホンと比較して、6~8 倍の感度を有することを確認した。

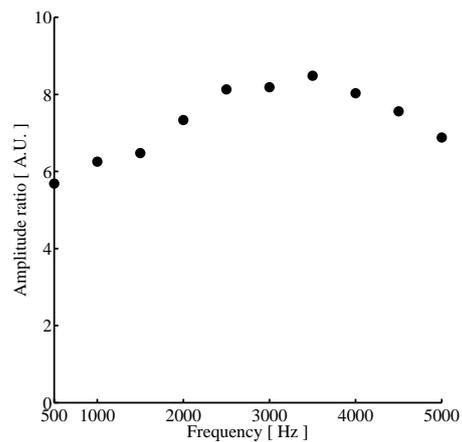


図 6 コンデンサマイクロホンに対する光マイクロホンの振幅比

#### 4. 3 FEM 連成解析に基づく生体用光音響セルの設計手法の妥当性

本解析手法の妥当性を確認するために、試

作した共鳴管を用いて光音響信号を計測し、数値解析による共鳴型セルの周波数特性と比較した。図 7に数値解析による共鳴型セルの周波数特性及び試作した共鳴型セルの周波数特性を示す。図 7に示す数値解析結果及び実験結果のピーク周波数は、各々1350Hz、1340Hzであった。このことから、本解析手法により、誤差1%程度の精度で共鳴周波数を推定でき、本解析手法の妥当性を確認した。

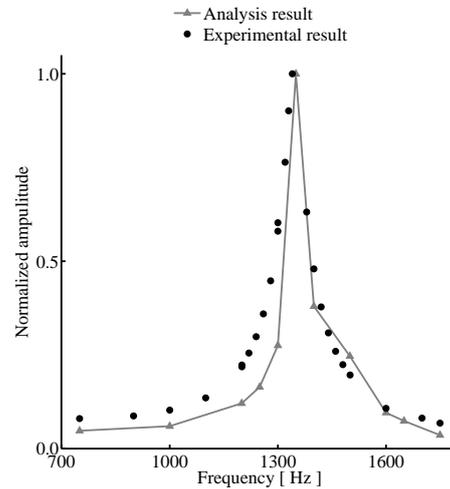


図 7 数値解析による共鳴型セル及び試作した共鳴型セルの周波数特性

#### 4. 4 FEM 連成解析に基づくデッドボリューム削減による生体用光音響セルの評価

図 8に、PA現象を模擬したFEMによって得られたI字形、直管形の閉端中心(図 3P点、マイク設置位置)の音圧スペクトル振幅を示す。図 8からI字形セルの共鳴周波数は設計予想値 1350Hzを示し、検出感度は直管形に比べ約 18 倍向上することを確認した。

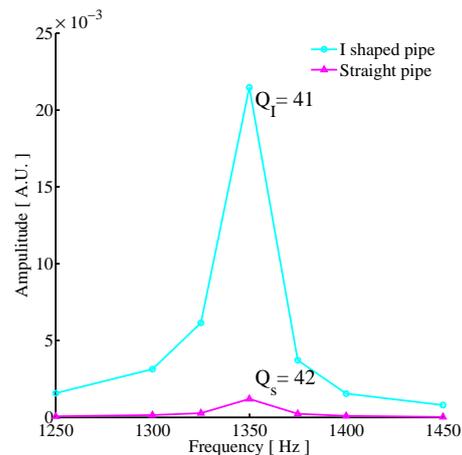


図 8 デッドボリュームを削減した共鳴型セルの音圧スペクトル

#### 4. 5 まとめ

DSP 化が容易な適応雑音除去処理を新たに

装置系を導入することにより、装置の小型化の可能性について検討を行った。適応雑音除去処理による有色雑音除去性能を数値シミュレーションおよびファントムを用いた基礎実験により評価した。その結果、提案装置系のダイナミックレンジはおよそ 62dB であることを確認した。生体計測において必要な装置系のダイナミックレンジは 50dB 前後とされることから、信号処理装置として用いられてきた比較的大きな装置であるロックインアンプをDSP化が可能な適応雑音処理に置き換えることが可能となり、装置の小型化の可能性が示唆された。

また、照射光出力が人体に対する最大許容露光量 10mW 以下の 8.3mW で、前述した装置系のダイナミックレンジを実現していることから、照射光出力の高い大型な光源装置を用いずとも、光源 10mW 以下の比較的低い照射光出力の小型な光源装置を用いることが可能であることが示唆された。

環境雑音やEMCの影響を抑えることができる光マイクロホンを信号検出器として用いることを提案し、光マイクロホンの評価を行った。機器の動作音などの環境雑音や拍動などの背景雑音の影響を抑えるため、光変調周波数の帯域はkHz以上が有利とされる。また、光音響分光法の特長である光変調周波数を調整することにより、深さ方向の分析が可能となることから、我々は、基礎実験により、光変調周波数を 1~2kHzの間で調整することにより、皮下2~3mmに存在する微小血管網を対象とした測定が可能であることを確認している。図 6 から 1~2kHz帯域における光マイクロホンの従来のコンデンサマイクロホンに対する振幅比はおよそ 6 倍であること確認した。ここで、予備実験として行ったコンデンサマイクロホンを用いた装置系でのグルコース濃度の分別定量値は 5g/dl程度であることを確認している。簡易な血糖自己測定器として必要な精度である 20~500mg/dl ± 10%を達成するためには、コンデンサマイクロホンを光マイクロホンに置き換えても、約 16 倍の感度向上が必要であることが推測された。

上記の理由から共鳴型セルの小型化・高感度化を目指し、新たに導入する光マイクロホンに適した共鳴管構造について検討するために、熱、振動、音の複合的な特性をもつPA信号の基礎的な解析を有限要素法により行った。共鳴管を用いて光音響信号を計測し、数値解析による共鳴型セルの周波数特性と比較した結果、本解析手法により、誤差 1%程度の精度で共鳴周波数を推定でき、本解析手法の妥当性を確認した。したがって、光音響現象を考慮した伝熱、音響、構造解析を組み合わせた数値解析モデルによって、PA信号を生体から高感度に検出するための共鳴管

を最適設計できる可能性が示された。

この PA 現象を模擬した FEM による数値解析を用いて、デッドボリュームを削減した共鳴型セルの感度、共鳴周波数を評価することにより、共鳴型セルの高感度化について検討した。その結果、検出感度は直管形に比べ約 18 倍向上することを確認した。したがって、光マイクロホンとデッドボリュームを削減した共鳴型セルを組み合わせることにより感度が向上できることから、簡易な血糖自己測定器として必要な精度である 20~500mg/dl ± 10%を達成可能であると考えられる。

今後、小容積化を図った共鳴型セルを試作し、基礎実験による試作した共鳴型セルの性能評価を行った後、グルコース水溶液を対象とした分別定量実験を行う予定である。さらに、ボランティアによる糖負荷実験を実施し、PAS による非侵襲血糖値測定の可能性を明らかにし、臨床応用の目処をつける予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① 和田森 直, 松田 甚一, 石原 康利, 光音響分光法を利用した生体情報計測システムへの適応フィルタの適用の検討, 41, 44-51, 2006, 設計工学 【査読有】
- ② 和田森 直, 石原 康利, 有限要素法解析に基づく経皮的PA信号検出器の高感度化に関する検討, 46, 238-245, 2008, 生体医工学 【査読有】
- ③ 和田森 直, 石原 康利, FEM連成解析に基づく生体用光音響セルの設計手法, 28, 39-46, 2009, 医学・生物学サーモロジー 【査読有】

[学会発表] (計 9 件)

- ① Naoki Wadamori, Photoacoustic depth profiling of a skin model for non-invasive glucose measurement, 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2008年8月24日, Vancouver, British Columbia, Canada
- ② 和田森 直, 光マイクロホンを用いた光音響信号検出器に関する基礎検討, 第47回生体医工学会大会, 2008年5月8日, 神戸
- ③ 篠原 亮, 光マイクを用いた光音響信号の高感度検出に関する検討, 電子情報通信学会信越支部大会, 2007年9月29日, 長野
- ④ 和田森 直, 生体等価モデルにおける光音響信号特性の数値的検討, 生体医工学シンポジウム2007, 2007年9月21日, 札幌

- ⑤ 和田森 直, 数値解析モデルにおける光熱変換信号の発生・伝搬機序の基礎検討, 第24回日本サーモロジー学会大会, 2007年8月31日, 文京
- ⑥ 和田森 直, 生体等価モデルにおける光音響信号特性の数値的検討, 第46回生体医工学学会, 2007年4月26日, 仙台
- ⑦ 伊藤 純, 光音響分光法による生体計測装置の小型化に向けた検討, 平成18年度電子情報通信学会信越支部大会, 2006年9月30日, 新潟
- ⑧ 伊藤 純, 光音響分光法による血中グルコース濃度検出装置の小型化に関する検討, 平成18年度電子情報通信学会信越支部大会, 2006年9月30日, 新潟
- ⑨ 和田森 直, 適応フィルタを用いた PAS による生体情報計測の試み, 第45回日本生体医工学学会大会, 2006年5月17日, 博多

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://ishihara.nagaokaut.ac.jp/research/paper.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

和田森 直 (WADAMORI NAOKI)  
長岡技術科学大学・工学部・助手  
研究者番号：60303179

### (2) 研究分担者

石原 康利 (ISHIHARA YASUTOSHI)  
長岡技術科学大学・工学部・准教授  
研究者番号：00377219