

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2012

課題番号：21240047

研究課題名（和文） 超高速近赤外差分分光スペクトル解析による非観血的血中成分計測法の開発研究

研究課題名（英文） Development of non-invasive measurement of blood constituents using ultra-high speed differential near-infrared spectrophotometry

研究代表者

山越 憲一（Ken-ichi Yamakoshi）

金沢大学・機械工学系・教授

研究者番号：40014310

研究成果の概要（和文）：本研究は、多波長で同時計測された光電容積脈波（photo-plethysmogram；PPG）を用いて、実用に向けた各種血中成分の非侵襲計測法を確立することを最終目標とした。そのため、動脈血の脈動に由来して観測される PPG 中に含まれる血液成分について検討を行い、近赤外計測による主要成分計測の波長域と感度を実験的に確定させた。また、実用的要請の非常に高い血糖値・血中アルコール濃度計測を対象に、光散乱現象を加味した理論的検討を行い、小型システムの試作開発と *in vivo* 試験を行った結果、良好な濃度予測が可能であった。また、予測精度向上のために高感度・高 S/N 光計測法も提案され、実用化への礎が提供された。

研究成果の概要（英文）：The final goal of this research project is to establish non-invasive blood constituents measurement towards practical use based on the ultra-high speed differential near-infrared spectrophotometry using arterial volume signals detected photoelectrically (photoplethysmogram; PPG). To achieve this goal, absorption spectra of sampled blood have been accurately examined *in vitro* with a wavelength range of 900 – 2500 nm, determining the sensitivity ratio which represents the absorption change with respect to the change in concentration of solutions of such substances as glucose, human serum albumin and ethyl alcohol in specified wavelength bands. Based on these *in vitro* tests and a background of practical needs to obtain blood glucose (BGL) and alcohol (BAL) concentrations, we have tried to make *in vivo* experiments under theoretical investigations with the modified Beer-Lambert law, showing relatively good results to predict BGL and BAL concentrations (named as *pulse glucometry* and *pulse alcometry*). In order to obtain more accurate predictions, we have also proposed a new PPG measurement technique using an integrating sphere with high optical sensitivity as well as high S/N of PPG signals, serving as a principal foundation for practical use.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	14,700,000	4,410,000	19,110,000
2010 年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2011 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2012 年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
年度			
総計	33,600,000	10,080,000	43,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：非侵襲計測、血中成分、血糖値、アルコール濃度、生体光計測、光電容積脈波

## 1. 研究開始当初の背景

近年、国民の健康維持のための最大の脅威の一つは、いわゆるメタボリック症候群や、それから引き起こされる各種の疾病である。メタボリック症候群は糖尿病に代表される生活習慣病を誘起する危険な状態であり、啓発的には「死の四重奏 (deadly quartet)」という語で形容されることがある。これは、「肥満」、「高血圧」、「糖尿病 (高血糖)」、「高脂血症」という4つの生活習慣病を誘起する危険な状態を指し、これらを予防・管理することで心筋梗塞や脳梗塞などのリスクを大幅に低減できると考えられている。また、メタボリック症候群や、それに誘因する各種疾病の予防や疾病管理のためには、血糖値を含む各種血液成分の計測が有効であると考えられる。血液成分の計測については、一般に採血を伴う観血的な分析手法が用いられているが、国民一般の健康維持という観点からは、侵襲性のより低い方法で代替できれば特に望ましい。また、低侵襲な血液検査法が確立されれば、より頻回の計測・検査が可能となるため、健康・疾病管理が更に容易になるものと考えられる。当然のことながら、非侵襲な計測法が確立できれば理想的である。

このような観点を明示的に、あるいは暗黙のうちに踏まえて、世界各国で様々な研究グループによって非侵襲 (非観血) 的血液成分計測が長年に渡って求められてきたが、方法論的ブレークスルーがなく、未だに実用に供し得る成功事例が無い。

報告者らは研究開始当初までに、近赤外光を用いた非侵襲による血液成分計測のための革新的・独創的な方法論を提案した。すなわち、報告者らは光電容積信号 (photo-plethysmogram; PPG) に着目し、その脈波成分は動脈血の容積変動に伴う拍動に由来することから、PPG 中の脈波成分は動脈血液に由来する情報を含むことは原理的に明らかであり、もし多波長で PPG を同時検出できれば血糖値などの血中成分情報の抽出が可能であると着想した。その具現化のため、InGaAs 化合物を用いた高感度の近赤外フォトダイオードアレーと分散型分光手法を用いた超高速分光測光系を用いた多波長脈波計測を世界で初めて試み、900-1700 nm の近赤外領域において、波長幅約 8 nm の間隔で約 100 波長分の PPG 同時計測に成功した。これは、血中酸素飽和度計測のために用いられているパルスオキシメータが2波長の PPG 情報を用いるのと比較すると、50 倍の波長域の PPG 情報を用いることに相当する。申請者らは、開発したこの超高速分光測光システムの最初の応用として、指尖部を対象とした多波長透過光強度スペクトル (100 波長分の PPG) と血糖値情報の関係を多変量解析によって

分析して校正モデルを導き、このスペクトルから血糖値を予測する新手法を開発した。その方法を "pulse glucometry" と命名して、国際専門誌 *Journal of Biomedical Optics* に報告し、国内外から極めて高い評価を得た[1]。これにより、多波長 PPG 同時計測による血糖計測が可能であることが実証され、さらに他の血液成分計測の可能性も示され、国際特許を出願し[2]、最近欧米や中国・韓国などで特許権が取得された。

## 参考文献

- [1] K. Yamakoshi and Y. Yamakoshi: Pulse glucometry: A new approach for noninvasive blood glucose measurement using instantaneous differential near infrared spectrophotometry, *Journal of Biomedical Optics*, **11**(5), 054028-1-9, 2006
- [2] Intern. Patent, PCT/JP03/03587, 2003

## 2. 研究の目的

本研究は、上記したように、多波長で同時計測された PPG を用い、これまでの基礎研究で提案・検証された光学的血糖値計測法 (pulse glucometry) を発展させ、実用に向けた各種血中成分の非侵襲的計測法 (pulse spectro-hemometry と命名) を確立することを最終目標とした。これを達成するため、これまで以下の3つの主目的をにおいて研究を実施してきた。すなわち、①; 多波長での PPG の光学的な発生機序を説明する数値モデルによる解析、光学セルを用いた主な血中成分吸光特性の *in vitro* 試験、およびこの知見に基づき、②; 近赤外領域までのレーザーもしくは LED を光源とした多波長 PPG 計測システムの試作開発と、市場での実用的要請が非常に高いグルコース (BGL) とアルコール (BAL) に絞って *in vivo* 試験を行うと共に、③; 本計測原理に基づく実用化を踏まえて、より少ない波長で計測を行う手法を理論と実際の側面から提案し、実用システム開発の礎を確立することを目的とする。

## 3. 研究の方法

研究に当たっては、血中成分物質の *in vitro* 計測と、ヒトを被験者とする生体光計測を主として行った。

先ず、上述①のために、光学セルを用いて各種血中成分の近赤外領域における吸光スペクトラムを明らかにすることとした。また、実際の PPG の変動が、どの程度の容積変化によって引き起こされているのかを検討するために、現有の超高速分光測光システムを用いて、多波長で PPG を計測して、その結果を分析した。

また、前記②、および③のために、LED あるいはレーザー光を用いて多波長 PPG 計測シス

テムを試作開発し、ヒトによる *in vivo* 試験を行うと共に、実用化を踏まえて、より少ない波長で計測を行う手法を理論と実際の側面から検討した。

#### 4. 研究成果

これまで、近赤外線を用いた血中成分計測の試みでは、各種成分物質の固体状態でのスペクトル計測、あるいは分子構造から推定される吸光ピークが近赤外領域にあることを論拠としていた。我々はこれに反して、血中成分物質は生理食塩水に近い血漿に溶存するため、溶液状態における検討が成分計測機序を説明する理論のために必須であるとの立場を採り、本研究では各種対象成分（グルコース、コレステロール、アルブミン、ヘマトクリット、SpO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、アルコール）の光学特性に関する *in vitro* 試験を進めた。

その結果、血液・血漿などの溶液状態における計測では、溶媒である水分子の吸収の影響が不可避であり、分子構造から推定される吸収スペクトラム情報のうち、現在の技術水準では計測可能なものは限られていることを明らかにした。また、実測を通して世界で初めてグルコースやヒト血清アルブミンなどのヒトの血液濃度における水溶液状態の近赤外領域での吸光係数と濃度変化に対する計測感度を明確にし、血中成分物質の吸光パラメータを得るための実験系の開発に成功した。また、多波長 PPG 計測で得られる脈動（血液容積変化）に伴う光強度変化のスペクトラムと、血液ないしは生理食塩水の吸収スペクトラムを比較することにより、実際の PPG として現れる変動が、どの程度の血管の容積変化によって引き起こされているのかを仮定するモデルを得た。

すなわち、以上の結果を要約すると、血糖値などの血中成分の高精度な非侵襲計測には、光計測に置いて 20 bit 程度以上の光強度分解能が技術的に必要であることを明確化したと言える。言い換えれば、光を用いた低濃度血糖値などの血中成分の非侵襲計測において、世界で初めて物理的根拠に由来する感度を明確にしたと言える。この結果は、従来想定されていたものよりも更に高感度な

光計測が必須であることを示したものであるが、非侵襲血中成分計測システムの基本設計を行うために必須のパラメータを導いたものと考えられた。

また、本法により微小な血中成分濃度推定において、多変量校正モデルの構築が必要であるが、このために、近年注目されているサポートベクターマシン (SVM) 回帰法を用いた非線形多変量校正法の導入とその手法を確立し、血糖値および動脈血中酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の計測においても有用であることも新たに示した。

以上の研究成果に基づき、PPG の脈波成分を用いて各種の血中成分を推定する方法を上記したように *pulse spectro-hemometry* と命名し、表 1 に対象成分に対する計測法、計測目的・応用、および実用化のための技術的課題をまとめた。

次に、市場での実用的要請が非常に高いグルコース (BGL: 吸収波長域; 1550-1750 nm) とアルコール (BAL: 同波長域; 1160-1210 nm) に絞って *in vivo* 試験を行うための計測システムの試作開発を行った。第 1 段階の本システムは光源に複数の発光波長の LED 群を配し、単一の InGaAs フォトダイオードを受光器とした。LED 群は、波長毎に時分割変調を行って発光し、受光器は受光した光信号を時分割発光信号に同期して復調することによって、各波長の光信号を復元するものとした。また、復調の過程において、InGaAs フォトダイオードからの電流として出力される信号は、電流-電圧変換によって電圧信号として取り出される。開発された計測システムは、各波長間およびバックグラウンドとのクロストークがなく、各波長の信号を計測可能であった。また、上記の光強度信号計測に関する知見から、計測データの標本化には 24bit の電圧分解能を持つ A/D コンバータを用いた。開発された多波長 PPG 計測装置は、FT-IR 型分光計にみられるような可動式ミラーや、分散型分光器に必須の回折格子が不要であるため、小型かつ低廉に実現可能であるものと考えられた。また、試作装置は、100 波長で計測可能な現有の実験評価機 (超高速分光測光システム) と比較すれば、計測可能波長数は 7 波長と少ないが、各種血液成分の特徴的な吸光ピーク付近の波長を選択的に発光波長として採用することによって、実用的には十分な計測が可能と判断された。すなわち、今回の試作システムでは、BAL 計測用として (1150, 1185, 1220 nm)、BGL と

して (1050, 1200, 1550, 1600 nm: 前 2 波長はベースライン補正用) の 7 波長を採用した。以上より、本研究によって試作開発された計測システムは、実用システム開発のための基本設計を与えたものと言える。

試作システムを用い、健常成人 5 名を対象に経口投与によるアルコールおよび糖負荷試験を行い、本法で得た予測値と採血による実測値 (糖負荷試験では、採血法と自己血糖測定 (self-monitoring of blood glucose; SMBG)

表 1: 本研究を通して得られた血中成分計測法: パルス・スペクトル・ヘモメトリにおける計測対象と方法、計測目的・応用、および実用化のための技術的課題

	計測対象	計測目的・応用	実用化のための技術的課題
Pulse spectro-hemometry	<計測方法(名称または命名)> グルコース(血糖値) <pulse glucometry>	糖尿病管理・健康管理など	主要な特徴的吸光帯(1570~1720 nm)に対する高精度・高感度(20 bits 程度の分解能)計測、非線形多変量校正法の確立
	コレステロール <pulse cholestometry>	高脂血症検査・健康管理など	主要な特徴的吸光帯(1700, 2300 nm 付近)に対する高精度・高感度(20 bits 程度の分解能)計測、非線形多変量校正法の確立
	アルブミン <pulse albumetry>	貧血・低栄養状態の検査、健康管理など	主要な特徴的吸光帯(1700, 2300 nm 付近)に対する高精度・高感度(20 bits 程度の分解能)計測、非線形多変量校正法の確立
	ヘマトクリット <pulse hematometry>	貧血の検査、透析中の血液管理など	特徴的吸光帯(805, 1300 nm 付近)の脈波計測、非線形校正法の確立
	SpO <sub>2</sub> <pulse oxyetry>	呼吸管理、ベッドサイドモニターなど	波長帯域・脈波計測は従来法、非線形校正法の確立
	pCO <sub>2</sub> <pulse PCO2metry>	術前・中・後の呼吸管理など	中・赤外領域の脈波計測技術の確立、妨害物質除去法
	アルコール <pulse alcometry>	慢性・急性アルコール中毒検査、飲酒運転検査など	主要な特徴的吸光帯(1200 nm 付近)に対する高精度・高感度(20 bits 程度の分解能)計測、非線形多変量校正法の確立

を併用)との対比を行った。なお、多変量校正モデルの構築には PLS 回帰を用い、そのモデル評価には leave-one-out cross validation 法による交差検定を行って予測値の評価に供した。その結果、全被験者における BAL 予測では実測値との相関係数  $\gamma$  (平均) = 0.502 ( $p < 0.01$ )、平均予測誤差 MAE = 0.218 mg/ml であった。一方、BGL の予測精度評価 (error grid analysis; EGA) では、臨床上問題の無い精度領域である A 領域 (平均) = 61.5 %、臨床上許容できる精度領域 B (平均) = 37.1 %、精度上問題である領域 C・D・E (平均) = 1.5 % であった。

以上は組織内光散乱を考慮しない場合の理論に基づく計測結果であるが、本研究では光散乱を考慮した修正 Lambert-Beer 則に基づく計測理論も考案 (BAL 計測; *modified pulse alcometry*, BGL 計測; *modified pulse glucometry* と命名) した。この修正理論を検証するために、近接波長セットをそれぞれ (1125, 1155, 1185, 1215 nm) および (1570, 1600, 1630, 1690, 1720 nm) として、上記と同様な実験を行った (但し、本実験では上記したピーク波長を持つ LED 素子群は市販されていないため、現

有の超高速分光測光システムを用いた)。その結果、BAL 予測では  $\gamma$  (平均) = 0.653 ( $p < 0.01$ )、MAE = 0.168 mg/ml となり、多少ではあるが予測精度の向上が認められた。また、BGL 計測実験では、図 1(a) (EGA 表示) と (b) (各個人および全体の予測精度を表す領域の % 値) に示すように精度の向上が認められ、また同図(c)に示すように予測 BGL は実測値と追従して変化していることが判る。

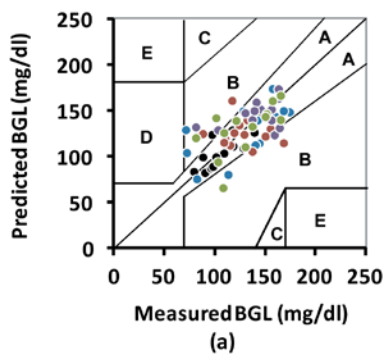
前述したように、更なる精度向上には本法の計測原理上、PPG の更なる高感度・高 S/N 検出が不可欠である。現在、最適な波長選定が比較的容易なレーザー光源、光強度をより高感度に検出可能な積分球式光検出法を導入した小型システムの開発と予備実験を実施中であり、4 年間に渡る本研究を通して、実用化への礎を得ることができた。

## 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)

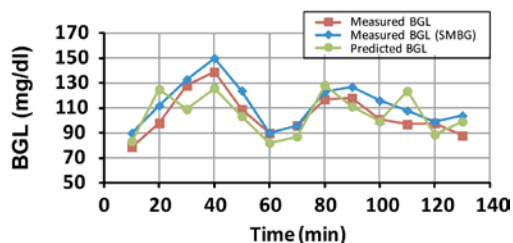
[雑誌論文] (計 9 件)

- (1) Yamakoshi K., "In the Spotlight: Bioinstrumentation", *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, Peer-reviewed, **5**, 2013 (in press) DOI: 10.1109/RBME20122227703
- (2) Lee J.H., Matsumura K., Yamakoshi T., Rolfe P., Tanaka N., Kim K.H., Yamakoshi K., "Validation of normalized pulse volume in the outer ear as a simple measure of sympathetic activity using warm and cold pressor tests: towards applications in ambulatory monitoring", *Physiological Measurement*, Peer-reviewed, **34**(3), 2013, pp.359-75 DOI: 10.1088/0967-3334/34/3/359
- (3) 山越健弘, 小川充洋, 松村健太, 宮崎慎平, 板坂優希, 井田孝之, 山越康弘, 廣瀬元, 山越憲一, 血中アルコール濃度の非侵襲光学的計測法確立に向けた基礎的検討—近赤外領域における希薄エチルアルコール溶液濃度の定量化—, *電気学会論文誌 C*, 査読有, **132**(12), 2012, pp.2059-64 DOI: 10.1541/ieejieiss.132.2059
- (4) 山越健弘, 小川充洋, 松村健太, 板坂優希, 宮崎慎平, 山越康弘, Peter ROLFE, 廣瀬元, 山越憲一, 光電容積脈波式血中アルコール濃度計測装置の開発—in vivo 試験による予備的検討—, *生体医工学*, 査読有, **50**(2), 2012, pp.237-47 JOI: DN/JST.JSTAGE/jsmbe/50.237
- (5) Ogawa M., Yamakoshi T., Motoi K., Yamakoshi K., "Determination of concentrations of glucose and human serum albumin in mixtures in phosphate-buffered solution by near-infrared spectroscopy", *Sensors and Materials*, Peer-reviewed, **24**(6), 2012, pp.323-33
- (6) 西田亘児, 小川充洋, 斎藤淳夫, 范宇亭, 本



	Sub.A (male, 24)	Sub.B (male, 23)	Sub.C (male, 23)	Sub.D (male, 22)	Sub.E (male, 23)	Average
Region A	84.6%	76.9%	76.9%	76.9%	69.2%	76.9%
Region B	15.4%	23.1%	23.1%	23.1%	30.8%	23.1%
Region C, D, E	0%	0%	0%	0%	0%	0%

(b)



(c)

図 1 : 健常成人 5 名による耐糖能試験結果例。(a) Error Grid 解析結果、(b) 各被験者毎と全体 A-E 領域の割合、(c) 被験者 A の糖負荷後の血糖値 (BGL) の経時変化。赤印は採血による実測 BGL、青印は SMBG による実測 BGL、緑印は予測 BGL を示す。

井幸介, 山越健弘, 山越憲一, 有機溶剤中毒予防のための尿中馬尿酸の光学的検知の研究; 馬尿酸溶液の近赤外吸光スペクトルの検討, 信学技報, 査読無, 111(57), 2011, pp.9-13

- (7) Ogawa M., Yamakoshi Y., Yamakoshi T., Yamakoshi K., “Determination of concentrations of human serum albumin in phosphate buffer solutions using near-infrared spectroscopy in the region of 750-2500 nm”, *The Internet Journal of Bioengineering*, Peer-reviewed, 4(2), 2010.
- (8) 小川充洋, 山越健弘, 田中志信, 山越憲一, ヒト血清アルブミンリン酸緩衝溶液の近赤外領域における分光学的特性およびその定量化の試み, 生体医工学, 査読有, 48(3), 2010, pp.259-68  
JOI: JST.JSTAGE/jsmbe/48.259
- (9) 野本大貴, 小川充洋, 山越康弘, 野川雅道, 山越健弘, 本井幸介, 田中志信, 山越憲一, サポートベクターマシンによる非線形回帰を用いた新たなパルスオキシメトリの校正法の試み, 信学技報, 査読無, 109(50), 2009, pp.5-8

[学会発表] (計 6 件)

- 主たる査読付き国際学会のみ示す。
- (1) Tanaka S., Hayakawa Y., Ogawa M., Yamakoshi K., “Development of a near-infrared spectroscopic system for monitoring urine glucose level for the use of long-term home healthcare”, *6th International Symposium on Precision Engineering Measurements and Instrumentation*, (Hangzhou; China), 10 Aug., 2011, pp.43
  - (2) Yamakoshi Y., Ogawa M., Yamakoshi T., Tamura T., Yamakoshi K., “Multivariate calibration models to classify blood glucose levels non-invasively based on a new optical technique named pulse glucometry”, *12th World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering* (Munich; Germany), 9 Sept., 2009, pp.469-72
  - (3) Ogawa M., Yamakoshi Y., Nogawa M., Yamakoshi T., Motoi K., Tanaka S., Yamakoshi K. “An attempt of new calibration method with support vector machines regression for pulse oximetry”, *12th World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, (Munich; Germany), 9 Sept., 2009, pp.465-8
  - (4) Ogawa M., Yamakoshi Y., Nogawa M., Yamakoshi T., Motoi K., Tanaka S., Yamakoshi K. “Attempt of a novel calibration method of pulse oximetry using support vector machines regression”, *31st Annual International Conference of the*

*IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, (Minneapolis; USA), 5 Sept., 2009, pp.1485-8

- (5) Yamakoshi Y., Ogawa M., Yamakoshi T., Tamura T., Yamakoshi K. “Multivariate regression and discriminant calibration models for a novel optical non-invasive blood glucose measurement method named pulse glucometry”, *31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (Minneapolis; USA), 4 Sept., 2009, pp.126-9
- (6) Ogawa M., Yamakoshi Y., Motoi K., Yamakoshi T., Yamakoshi K., “Preliminary study on near-infrared spectroscopic measurement of urine hippuric acid for the screening of biological exposure index”, *5th International Symposium on Instrumentation Science and Technology* (Shenyang; China), 15 Jan., 2009, pp.858-63

[図書] (計 1 件)

- (1) Ogawa M., Yamakoshi T., Matsumura K., Motoi K., Yamakoshi K.: A new non-invasive in vivo optical blood glucose measurement technique using near-infrared radiation named “Pulse Glucometry” and proposal of blood constituents measurement “Pulse Hemophotometry”, Wu J. Ed., *Technological Advancements in Biomedicine for Healthcare Applications*, IGI Global, 2013, pp.18-26

[産業財産権]

○取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山越 憲一 (Ken-ichi Yamakoshi)  
金沢大学・機械工学系・教授  
研究者番号: 40014310

### (2) 研究分担者

田中 志信 (Shinobu Tanaka)  
金沢大学・機械工学系・教授  
研究者番号: 40242218

野川 雅道 (Masamichi Nogawa)  
金沢大学・機械工学系・助教  
研究者番号: 40292445

山越 健弘 (Takehiro Yamakoshi)  
金沢大学・機械工学系・博士研究員  
研究者番号: 70444205

### (3) 連携研究者

なし