

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：13102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24680058

研究課題名(和文)MEMP-PA式血糖値センサの開発

研究課題名(英文)Development of a blood glucose sensor using photoacoustic spectroscopy combined with MEMS

研究代表者

和田森 直(WADAMORI, Naoki)

長岡技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60303179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,600,000円

研究成果の概要(和文)：近年、非観血に加え、連続的な血糖値測定に対する要望が高まりつつあり、測定精度の向上とともに装置の小型化も求められている。光音響分光法(PAS)の感度は、従来の分光法と異なり、検出器の容積に反比例することから、微小電気機械システム(MEMS)技術を応用して、容器内部の容積を可能な限り、縮小した検出器を試作した。これに取り付けて、血漿試料のような液体を測定するための溶液器を試作し、濃度の異なるグルコース水溶液に対するPA信号を測定した。各濃度に対するPA信号は、数時間経過後、定常状態を示す。また、定常状態の区間においては、グルコース水溶液の濃度に依存するPA信号を確認した。

研究成果の概要(英文)：From the patient's point of view, it is necessary that glucose-monitoring devices are portable as well as noninvasive. Unlike the sensitivity of conventional absorption spectroscopy, the sensitivity of photoacoustic spectroscopy (PAS) scales inversely with the dimensions. An external laser and a PA cell with a volume of only 4.0 mm³ were used for monitoring a glucose solution contained in a special sample reservoir. We present PA measurements of glucose in aqueous solutions using a sample reservoir that is suitable for investigations of liquid samples, such as native capillary blood, by performing a long-period measurement. Since the apparatus was miniaturized for in situ and continuous measurements, the PA signal showed a stationary state after a few hours through a transient state from each initial value because of the influence of the temperature and pressure variation in the PA cell. The suppression of this influence is a more complicated problem that needs further study.

研究分野：医用電子工学

キーワード：光音響分光法 非侵襲血糖値計測 糖尿病 マイクロ・ナノデバイス

1 研究開始当初の背景

成人の6人に1人は糖尿病かその予備軍とされ、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基本であるにも関わらず、一般的な測定方法は、煩わしさとともに痛みを伴う観血的な方法である。そのため、患者の精神的・身体的苦痛の解消と感染症予防の観点から、採血の必要がない非侵襲的な血糖値測定法が強く求められている。非侵襲血糖値測定は様々な手法により研究されており、中でも近赤外分光法は有望な技術であるが、未だ日本の薬事承認あるいは米国のFDA承認を受けた非侵襲血糖計は存在しない。非侵襲血糖値測定の実用化の最大の障壁は測定精度の問題であるが、近年、非観血に加え、連続的な血糖値測定に対する要望が高まりつつあり、測定精度の向上とともに装置の小型化、低消費電力化も求められるようになった。

2 研究の目的

我々は、微量化学分析法と知られている光音響分光法 (Photoacoustic spectroscopy; PAS) を応用して、非侵襲血糖値測定の精度の向上と小型かつ低消費電力な測定器の開発を目指している。PA現象は、Fig. 1a) 試料に強度変調した単色光を照射すると、Fig. 1b) 吸収された光エネルギーにより試料内部で変調周波数に同期した発熱が起こり、Fig. 1c) その周期的な発熱が熱波や弾性波として、Fig. 1d) 空气中に音波を発生させる現象である。その音の強さは、試料の吸光量に比例するため、信号成分には分光学的な物質情報が含まれている。これまでに、我々は、低消費電力化、小型化の要求を満たすために、最近、各分野で実用応用が進んでいる微小電気機械システム (Micro Electro Mechanical Systems; MEMS) 技術を用いた光音響式非侵襲血糖値センサ (以下、MEMS-PA 式血糖値センサと称す) の開発を進めている。MEMS 技術を利用した PA センサの研究事例は幾つかあるが、CO₂ などを対象とした環境測定用のセンサであり、「励起光を照射するための窓材」と「発生した PA 信号を検出するためのマイク」とを「試料を封入する容器」の内部に設けた密閉構造のセンサであった。この密閉構造のセンサでは生体計測に適用することはできない。そのため、Fig. 1 に示すような片開放の容器の一端を試料に接触させて測定を行う開放構造のセンサが必要とされる。しかし、開放構造のために外部から雑音が混入し易く、極微弱の PA 信号は雑音に埋もれてしまう。雑音に埋もれた所望信号を得る方法として、我々は、集積化可能なデジタル信号処理の一種である適応雑音除去処理を導入し、その有効性を確認した。また、現在、3V ボタン電池 1 個で駆動する検出系のマクロモデルを試作し、MEMS 化する構成部品に必要な要求性能を求めめるために、その評価を続けている。これまでに、PAS 装置の主な構成要素である検出系および信号処理系の小型化、省電

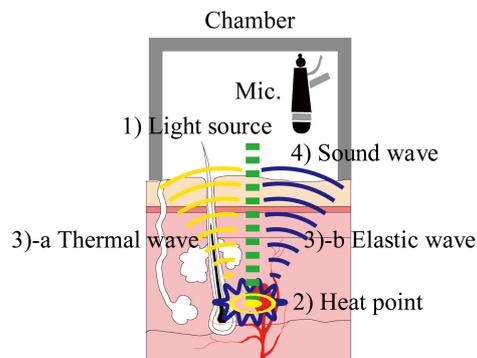


Fig. 1 光音響信号の発生機序

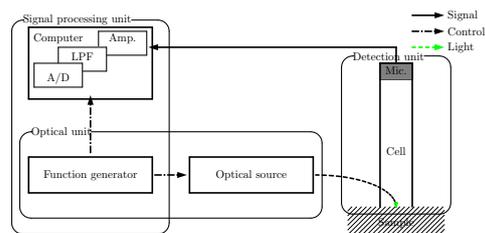


Fig. 2 光音響分光装置の概略図

力化を試みてきた。これらに加え、光源系の小型化、省電力化を図り、各要素技術を組み合わせた MEMS-PA 式血糖値センサの開発を目指す。

3 研究の方法

Fig. 2 に示す PAS 装置は、大まかに、光源部 (励起光源、光チョップ)、検出部 (音響管、マイク)、信号処理部 (AD、増幅器など) から構成される。検出部は PA セルと呼ばれ、音波である PA 信号を電気信号に変換するマイクと、そのマイクを保持し、発生する PA 信号を効率よく集音するために形状を工夫した筐体から成る。非侵襲の血糖値測定においては、Fig. 1 に示すように、一端を開放した容器を試料表面に密着させることにより容器内部を密閉状態に保ち、容器内部で発生する PA 信号をマイクロホンで検出する方法や試料に PZT などの圧電素子を適当なカップリング剤を介して接触させて信号を検出する方法がある。

3.1 容積の異なる PA セルの試作

FSMA タイプ・カプラは、開放型の空間 (高さ; 5.3[mm]、直径; 5.8[mm]) を備えている。これに、既存の先端に SMA コネクターを有する光ファイバカップリング半導体レーザを差し込み、開放端を試料表面に密着させることにより容器内部を密閉状態に保ち、細孔で FSMA タイプ・カプラの外側の取り付けられたマイクロホンの音響孔と接続することにより、PA セルとして機能させた。PAS の感度は、従来の分光法と異なり、PA セルの容積に反比例することから、PA セルの筐体として用いた FSMA タイプ・カプラを Fig. 3、Fig. 4 に示すように高さを変更することにより、容積の異なる PA セルを試作した。これ

らの試作器を用いて、Fig. 5 に示すようにヤング率の異なるシリコンゴムの PA 信号を測定した。

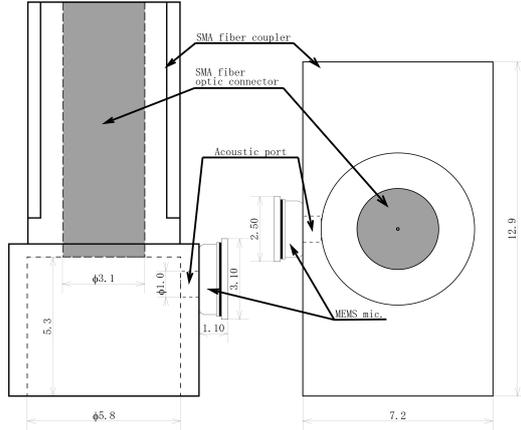


Fig. 3 FSMA カプラを筐体を用いた PA セルの概略図 (高さ; 5.3[mm]、直径; ϕ 5.8[mm])

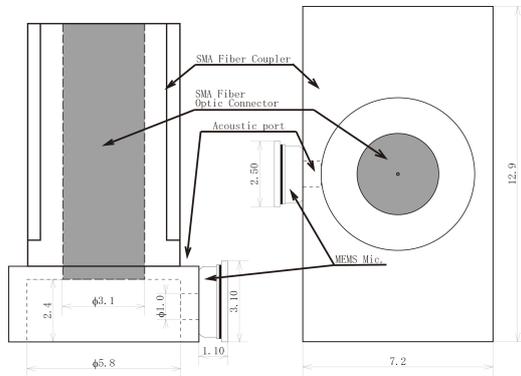


Fig. 4 高さを半分にした FSMA カプラを筐体を用いた PA セルの概略図 (高さ; 2.4[mm]、直径; ϕ 5.8[mm])

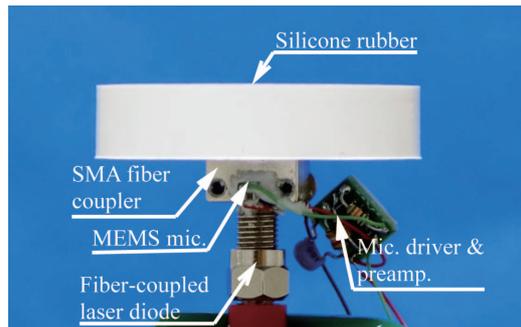


Fig. 5 FSMA カプラを筐体を用いた PA セルの外観 (高さ; 5.3[mm]、直径; ϕ 5.8[mm])

3.2 MEMS-PA 血糖値センサの構成

PAS の感度は、従来の分光法と異なり、PA セルの容積に反比例することから、容器内部の容積を可能な限り、縮小した PA セルを試作することとした。

Table 1 シリコンゴム硬度測定用試験片

No.	S1	S2	S3
Young's modulus[kPa]	34	62	114
Mass[g]	15.53	15.69	16.43
Diameter[mm]	44		
Thickness[mm]	9.57	9.53	9.58
No.	S4	S5	S6
Young's modulus[kPa]	194	324	528
Mass[g]	16.74	17.15	16.95
Diameter[mm]	44		
Thickness[mm]	9.57	9.58	9.56

3.3 MEMS-PA 血糖値センサの評価法および校正法の検討

SMBG (Self-Monitoring of Blood Glucose) 測定器による測定値の機器間差は、主に用いる比較対照法と測定試料種に起因している。このことから、ISO (国際標準化機構) により、国際規格 15197:2003(体外検査システム—糖尿病管理における自己測定のための血糖モニターシステムに対する要求事項) が発行された。この規格でのシステムの精確さの評価は、患者毛細血管全血を用い、SMBG 値とその血漿試料を製造業者社内基準測定操作法により測定した値を用いて、回帰分析により行う方法である。当然、PAS を含め他の光学的手法に関する上記のような標準規格は存在しない。しかし、PAS による測定値の精確さの校正あるいは性能を評価する方法について、これらに準ずる必要があると考えられる。そこで、試作した MEMS-PA 血糖値センサに取り付けられ、血漿試料のような液体を測定するための溶液器を試作し、濃度の異なるグルコース水溶液に対する PA 信号を測定した。

3.4 グルコースに起因する PA 信号の選択的測定

血糖値の変化によって生じる透過光および反射光の変化と皮膚や複雑な皮下組織において生じる散乱光を識別することが非常に難しい。例えば、血糖値は組織血液量や酸素分圧やヘマトクリット値の影響を受けることが知られていることから、PAS により、血流量や酸素飽和度を推定し、非侵襲血糖値測定の精度向上を目指すこととした。血液中の酸素飽和度は、還元ヘモグロビンと酸化ヘモグロビンの等吸収波長 (805nm) での吸光量と、酸化ヘモグロビンの吸収となる波長 (660nm) での吸光量との比に相関があるとされる。そこで、現有のグルコースの吸収帯とは別の波長の光源が必要となり、所望波長の光源とこれら複数の光源をを制御する装置を新たに組

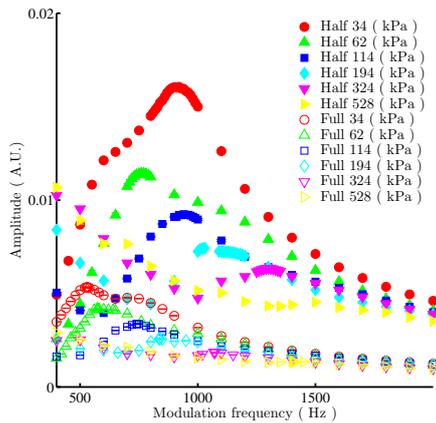


Fig. 6 容積の異なる PA セルを用いたヤング率 34~574[kPa] のシリコンゴムに対する PA 信号の周波数振幅特性

み込むこととした。

4 研究成果

4.1 PA セル容積の狭小化による感度向上

容積の異なる 2 つの PA セルを用いて、ヤング率 34~574[kPa] のシリコンゴムについて、光変調周波数を 400~2000Hz まで変化させながら測定した PA 信号の周波数振幅特性 (以下、振幅特性) を Fig. 6 に示す。Fig. 6 で示すように、それぞれのシリコンゴムから発生した PA 信号の振幅特性は、PA セルと試料表面振動の周波数応答に起因する共鳴周波数を有する。

Fig. 7 の白抜円は Fig. 4 の PA セル (以下、Type H)、白抜三角は Fig. 3 の PA セル (以下、Type F) のヤング率の対する一次共鳴周波数を示す。Type H は Type F の振幅と比較して、64~528[kPa] 範囲においては 3.5 倍、34[kPa] においては 5.3 倍の振幅の増加を確認した。このことから、PA セル容積の狭小化による感度向上を確認した。

4.2 MEMS-PA 血糖値センサの試作

MEMS-PA 血糖値センサの構造を Fig. 8、外観を Fig. 9 に示す。グルコースの 1.5 μ m 帯に吸収があることから、光源として波長 1550nm の半導体レーザー光源 (BWF-1550; B&W TEK) を選択し、このファイバの出射端が SMA コネクタを有していることを利用し、この SMA コネクタに PA セルを差し込む構造とした。このファイバの出射端から、ファンクションジェネレータ (WF1974; NF) からの変調信号に同期した変調光が試料容器に充填された気体に照射される。気体の光吸収に伴う発熱により、試料容器内の空間 ($\phi 5.0 \times 1.66$ mm) で圧力変化、PA 信号が生じる。発生した PA 信号は、直径 1.0mm、長さ 5.0mm の細管を経て、PA セルの外面に取り付けられた携帯電話などに用いられる MEMS マイク (SPW0430HR5HB-B; Knowles) で検出

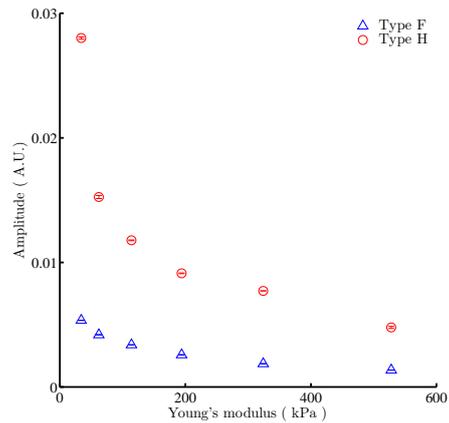


Fig. 7 容積の異なる PA セルを用いたヤング率 34~574[kPa] のシリコンゴムに対する PA 信号の第一共振周波数

される。発生された PA 信号は利得 40[dB] のプリアンプ (ADA4841-1; Analog Devices) で増幅された後、16bits A/D ボード (PC-164-1M; SDS) を用いてパーソナルコンピュータに記録される。

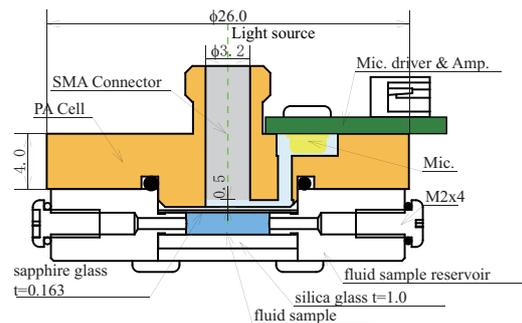


Fig. 8 MEMS-PA 血糖値センサおよび溶液器の概略図

4.3 グルコース水溶液の濃度測定

Fig. 6 に示す MEMS-PA 血糖値センサを用いて、濃度の異なるグルコース水溶液を溶液に充填し、PA 信号を測定した。Table 4.3 に実験条件を示す。Fig. 10 に測定された PA 信号をフーリエ変換することにより算出された光変調周波数と一致する周波数の振幅強度の経時変化を示す。Fig. 10 から、各濃度に対する PA 信号強度は、数時間経過後、定常状態を示す。周辺温度は、20 $^{\circ}$ C に保たれており、溶液器を含む MEMS-PA 血糖値センサの温度変動の影響と考えられる。定常状態の区間においては、グルコース水溶液の濃度に依存する PA 信号強度を確認した (Fig. 11)。

4.4 光源制御装置の追加

複数台の半導体レーザー装置と出射端が SMA コネクタのファイバ合波器を用いて広い波長帯域の光源の実現を試みた。出力、変調、波長の調整は、半導体レーザー装置ごとに可能で

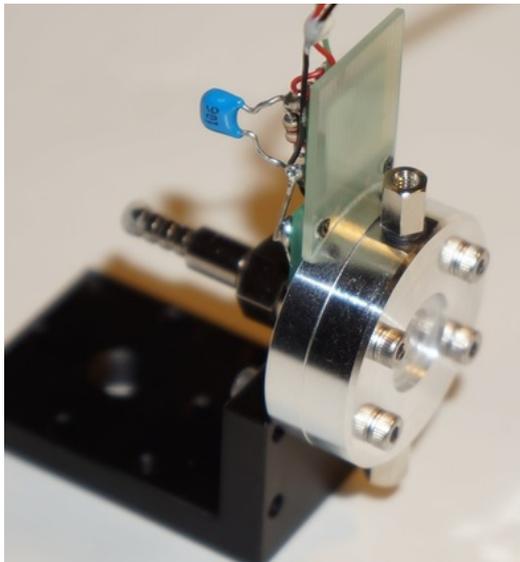


Fig. 9 MEMS-PA 血糖値センサおよび溶液器の写真

Table 2 実験条件

Wave length [nm]	1550
Irradiation intensity [mW]	34
Modulated frequency [Hz]	5050
Measuring time [s]	1
Sampling frequency [Hz]	65536
Cutoff frequency [kHz]	10
Quantization bit rate	16
Gain	64
Average count	1000

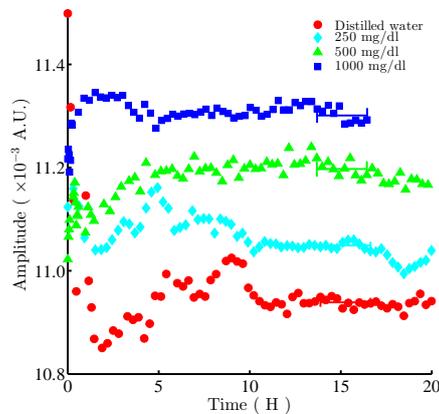


Fig. 10 グルコース水溶液に対する PA 信号の経時変化

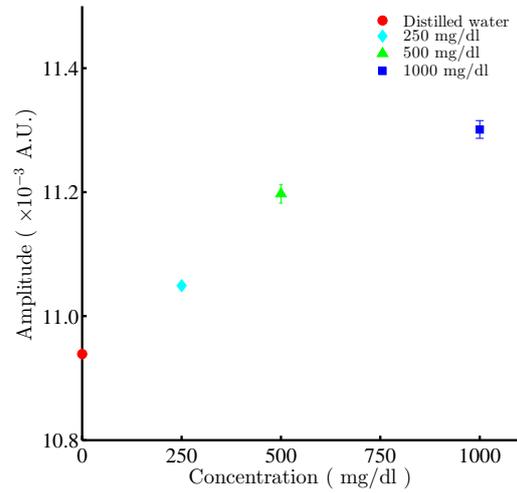


Fig. 11 MEMS-PA 血糖値センサを用いたグルコース水溶液の濃度測定

あるが、製造元や機種によりその方法は様々である。広い波長帯域を同一機種で実現することは難しいことから、Fig. 12 に示すような光源制御装置 (破線) を開発した。

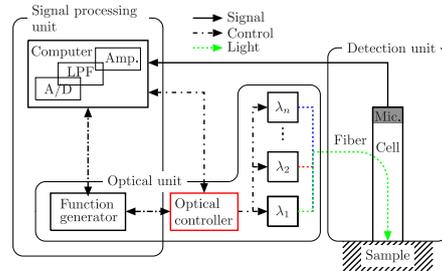


Fig. 12 キャプション

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 1 件)

- ① Naoki Wadamori, Non-restrained measurement of Young's modulus for soft tissue using a photoacoustic technique. Applied Physics Letter, 105(10) [103707-1-103707-4] (2014) 【査読有】

[学会発表] (計 5 件)

- ① Naoki Wadamori, Miniaturization of a Open-Ended Photoacoustic Cell for Non-Invasive Glucose Measurement. 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, (2012) 【査読有】
- ② 和田森 直, 光熱変換分光法を用いた非侵襲血糖測定器の小型化. 日本ハイパーサーミア学会第 30 回大会, [P29], (2013)
- ③ 和田森 直, 光音響式内視鏡のための軟組織ファントムを対象とした深さ方向分析. 第 53 回日本生体医工学会大会, [O3-23-3] (2014)

- ④ Naoki Wadamori, Miniaturization of photoacoustic cell for smart endoscope to improve sensitivity. 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. (2014)
【査読有】
- ⑤ 和田森 直, 小型光音響分光装置によるグルコース水溶液濃度測定に関する基礎検討. 第54回日本生体医工学会大会 [P3-5-24-F] (2015)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

6 研究組織

(1) 研究代表者

和田森 直 (WADAMORI, Naoki)

長岡技術科学大学大学院 助教

研究者番号: 60303179