

平成 30 年 8 月 30 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26242044

研究課題名(和文)非侵襲光学的血糖計測法(パルス・グルコメトリ)の実用化のための先駆的開発研究

研究課題名(英文)Pulse glucometry: Pioneering research towards practical non-invasive optical measurement of blood glucose

研究代表者

山越 憲一 (Yamakoshi, Ken-ichi)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号：40014310

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,300,000円

研究成果の概要(和文)：国際糖尿病連合によれば2015年の糖尿病人口は4億1,500万人に上り、我が国は世界9位の糖尿病大国である。その疾病管理には血糖計測が不可欠で、特に採血不要の非観血計測が最も望ましく、それが実用されれば糖尿病予備軍や健康人のヘルスケアにも適用できるが、未だに実用化の成功事例はない。我々は近赤外光を用いた非侵襲血糖計測のための革新的・独創的な方法論(パルス・グルコメトリ)を提案し、基礎的検討を進めてきた。本法の実用化には、グルコースの吸光波長域での光電容積信号を高精度・高感度かつ簡便に検出する新手法が必須であり、本研究ではその開発に力点を置き、世界初の実用化の礎を目指した先駆的研究を遂行した。

研究成果の概要(英文)：According to a statement issued by International Diabetes Federation, diabetes population in 2015 runs up to 415 million people and Japan has diabetes powers ranked 9th in the world. In a diabetic patient blood glucose (BGL) measurement, most desirably non-invasive method without blood sampling, is needed to control BGL level. Unfortunately such practical non-invasive method has not yet been developed up to now.

We have previously developed a novel non-invasive BGL measurement using a finger called "pulse glucometry" and evaluated its validity on an experimental basis. To realize technical practicability of this method, it is essential to develop a new finger-photoplethysmography (PPG) in a wavelength region with BGL absorption having quite high accuracy and sensitivity as well as convenient use. The present study was carried out focusing especially on this PPG development, aiming a basic establishment towards the world's first non-invasive BGL measurement device for practical use.

研究分野：人間医工学：生体計測と制御、非侵襲生体計測、ヘルスケアモニタリング、バイオメカニクス

キーワード：糖尿病 非侵襲光学的血糖計測 パルス・グルコメトリ グルコース吸収波長帯域 積分球式光電容積信号検出法 側方入射型光電容積信号検出法 光散乱現象 偏光変調型光電容積信号検出法

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会が急速に進んでいる現在、生活習慣病の代表である糖尿病は世界的に増加の一途を辿り、我が国の糖尿病人口も増え続けている。殆どの糖尿病有病者は、微量ではあるが採血を伴う血糖計測(自己血糖計測: self-monitoring of blood glucose; SMBG)を毎日頻回に渡り行い、血糖値(blood glucose; BGL)管理を余儀なくされている。当然、採血のない非侵襲 BGL 計測が最も望ましく、それが実現されれば、糖尿病予備軍や健康人の疾病予防にも有用であるが、未だに実用化の目処も立っていない。

これまで血液成分の非侵襲計測には様々な方法が試みられてきた(A. Ciudin *et al.*, *Current Diab. Rev.*, Jan., B(1), 48-54, 2012)が、実用性を考えた場合、近赤外線などの光・電磁波を利用した計測が有望視されている(O.S. Khalil, *Diabetes Technology & Therapeutics*, 6(5), 660-696, 2004)。実際、生体物質には可視～近赤外領域の吸光特性に波長依存性を持つ性質があり、これを利用して、血中成分の計測が試みられてきた。1941年にG.A. Millikanは血中ヘモグロビンの酸素飽和度( $S_aO_2$ )の経皮的計測を試み、これをオキシメトリとして提案し(*Am. J. Physiol.*, 133, 390, 1941), その約 30 年を経た 1974 年、動脈性の脈波情報を利用するパルスオキシメトリが青柳らによって発明され(第 13 回日本 ME 学会大会資料集, 90-91, 1974), 非侵襲  $S_aO_2$  計測の実用開発への道を拓いた。

その後の非侵襲血中成分計測の進展は皆無であったが、我々は光電容積脈波(photo-plethysmogram; PPG)に着目し、これは動脈拍動に起因する信号(光強度信号と等価)であることから、PPGは動脈血成分に由来する情報を含むことは原理的に明らかであり、多波長で PPG を同時計測できれば、血液の吸光スペクトルを推測でき、BGLなどの血中成分の抽出が可能であると着想し、900-1700nm の波長領域の超高速分光測光装置を開発し、それをを用いた 100 波長の指尖部 PPG 計測に世界で初めて成功した。更に、PPG 解析から吸光度スペクトルを求め、血糖値情報との多変量解析モデルから BGL を予測する新手法を“pulse glucometry”(PG 法)と命名して(Yamakoshi K. & Yamakoshi Y., *J. Biomed. Opt.*, 11(5), 054028-1-9, 2006), その妥当性を実験的に検証してきた。

## 2. 研究の目的

本研究は以上の研究背景のもと、これまで累積してきた基礎的研究成果を発展させ、PG 法に基づく実用開発を目指した先駆的開発研究を行うものである。その目標達成のためには、①分光測光装置の小型化可能性の検討、②BGL 吸収波長域の選定、③その波長域での PPG 検出法の創出、及びシステム開発と性能評価、更に④BGL 推定精度向上のための新手法導入の検討であり、これらの課題解決を通して、実用化

の礎を築くことを目的とする。

## 3. 研究の方法

前記の「研究の目的」に記した①に関して、実験研究用として開発した超高速分光測光装置の小型化について、光学計測機器を製造販売しているメーカーと協力して検討を行った。可能性のある方法として、当該メーカーが開発を進めている MEMS(微小電気機械システム: micro-electro-mechanical systems)技術を利用したフーリエ変換式赤外分光型(Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)素子(MEMS-FTIR)の改良を行い、900-1700 nm の波長域で 20-30 nm の波長分解能の小型分光測光素子を試作し、後述の積分球式 PPG 検出法との併用も行ったが、PPG 信号の十分な感度と信号対雑音比(SNR)を得ることができず、現在の技術で本研究の使用目的を満たす廉価な超小型分光測光装置の開発は困難であることが判明した。

次に前記②に関しては、上記の超高速分光測光装置を用いた BGL 予測実験結果を再解析し、BGL 吸収波長域を 1500~1750 nm と選定し、この波長域( $\lambda^{BGL}$ )を以下の実験における PPG 検出の目標波長とした。また、前記①の結果を踏まえ、分光法を用いず、単波長方式を採用することとし、光源には半導体レーザー(LD)、光検出にはフォトダイオード(PD)とし、多波長光計測システムを構築した。具体的には、市販されている LD の制約から、BGL に吸光感度を持たない基準波長 $\lambda_0=808$ , あるいは $\lambda_0'=1160$  nm の LD<sub>0</sub>(前者は, RLT808-10MG, Roithner Laser Technik Com., Viena; 後者は, APLD-1160-S20, Alfa Photonics Inc., Riga), BGL に吸光感度を持つ LD として LD<sub>1</sub>( $\lambda_1=1550$  nm; APLD-1550-S10), LD<sub>2</sub>( $\lambda_2=1600$  nm; APLD-1600-S10), LD<sub>3</sub>( $\lambda_3=1650$  nm; QLD-1650-50S, QPhotonics L.L.C., USA), LD<sub>4</sub>( $\lambda_4=1701$  nm; 1702-nm DFB laser, Nanosystems and Technologies GmbH, Germany), 及び LD<sub>5</sub>( $\lambda_5=1749$  nm; 1749-nm DFB laser), また PD は受光面積が大きく(約 78mm<sup>2</sup>)高感度な FDG1010(Thorlabs Inc., USA)とした 6-ch レーザーシステムを構築した(図 3 参照: 詳細は 5. の論文(1)参照)。

上記の波長域  $\lambda^{BGL}$  は、組織内水分の吸収が著しく高く、従来の透過あるいは反射方式の PPG 計測は極めて困難であり、これを可能とする PPG 検出法の開発、すなわち③が本研究の目標を達成する最重要課題となる。

そこで、③の課題を解決するため、本研究では 2 つの新規 PPG 検出法を考案した。第 1 の方法は(1)積分球式 PPG 検出法(integrating sphere type PPG detection; iPPG 検出法)、第 2 の方法は(2)側方入射式 PPG 検出法(lateral (or side) incident radiation-type PPG detection; sPPG 検出法)である。ここでは、(1)と(2)、更に新手法の基礎的検討を述べる。

### (1) iPPG 検出法の実験的性能評価

図 1(a)は光源と光検出器を対向して設置する従来の透過式、(b)は積分球式の模式図である。図 1(a)では指尖部組織を透過・散乱し

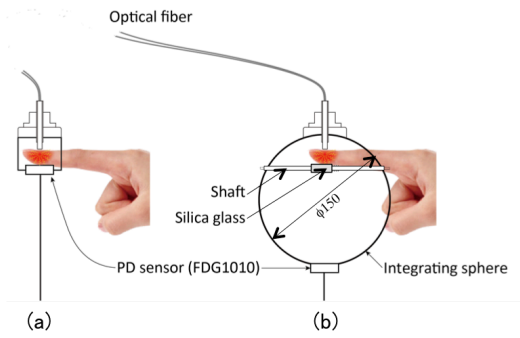


図 1:透過式 (a), および積分球式 PPG 検出法 (b)

てきた光の一部を検出するのに対し, (b)では組織を伝搬してきた散乱光は積分球内面でほぼ全反射し PD で検出されるため, 高感度で PPG が検出されることが期待できる。これを検証するため, 10 名の健常成人 ( $21.7 \pm 1.6$  yrs) の示指指尖部を対象として, 水の吸収は少なく“生体組織の光学的窓”と言われている一波長 $\lambda_0=1160$  nm と, 水の吸収が極めて強く, BGL に吸収ピークのある $\lambda_2=1600$  nm を用い, 透過式と積分球式による各波長での PPG 脈波成分 ( $PPG_{ac}$ ; それぞれ,  $iPPG_{ac}^{\lambda_0, \lambda_2}$  と  $iPPG_{ac}^{\lambda_0, \lambda_2}$  とする)の精度と感度解析を行った。精度は  $PPG_{ac}$  の SNR で評価した。すなわち, 本実験では 0.3 ~ 30 Hz の帯域フィルタで得られた  $PPG_{ac}$  を, 更に 15 Hz のフィルタをかけたものを  $PPG_{ac}$  の信号 ( $Signal^{\lambda}$ )としてその振幅 (5 分間連続計測時の平均値), それ以上の成分を  $Noise^{\lambda}$ としてその平均振幅を求め,  $SNR^{\lambda}=20\log(Signal^{\lambda}/Noise^{\lambda})$  [dB]を算出した。一方, 感度については, 上記  $PPG_{ac}^{\lambda}$  信号成分の振幅を PPG 直流成分 ( $PPG_{dc}^{\lambda}$ )で規格化した振幅指標  $A^{\lambda}(\lambda=\lambda_0, \lambda_2)$ を求め, 積分球式で得た指標  $A_i^{\lambda}$ と透過式で得た  $A^{\lambda}$ から,  $Sens^{\lambda}=A_i^{\lambda}/A^{\lambda}$ を求めて評価した。

## (2) sPPG 検出法の実験的性能評価と糖負荷による予備の精度検証実験

図 2 は指尖部において PPG が検出可能なレーザー光源と光検出器 (PD) の相対的配置を検討するため, PD を指尖腹部に配置し, 光源入射部を PD と対向する位置 (所謂, 透過型配置:

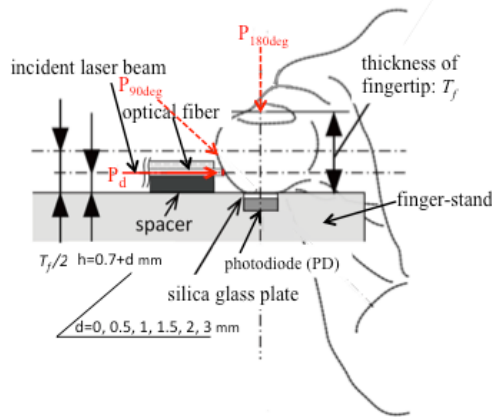


図 2: PPG 検出に関する光検出器 (PD) とレーザー光源の指尖部入射位置関係を示す模式図

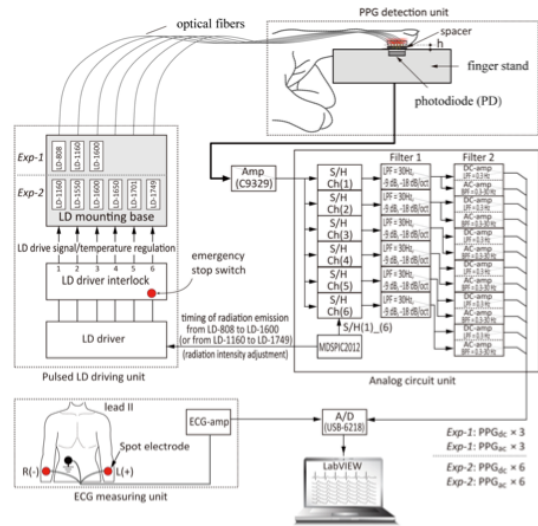


図 3: PPG 計測実験のための全体構成ブロック図

$P_{180deg}$ , 指尖側部から PD 方向へ入射する位置 ( $P_{90deg}$ ), および指尖腹部と PD が接触する面から距離  $h(=0.7+d; d=0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3$  [mm]) 離れた位置 ( $P_d$ )から入射した場合の PPG 検出能 (精度と感度特性)を, 10 名の健常成人 ( $55.7 \pm 17.3$  yrs)を対象に解析した。図 3 は PPG 計測実験のために構築した最大 6-ch のレーザーシステムの全体構成図である。本実験で使用した波長は, 基準波長として水の吸収がない $\lambda_0=808$ ,  $\lambda_0=1160$ , および吸収が強い $\lambda_2=1600$  nm の 3 波長である。本実験における PPG 検出能は, 先ず  $PPG_{dc}^{\lambda}$ については, それぞれの波長におけるそのレベル値 (すなわち, 光検出強度),  $PPG_{ac}^{\lambda}$ については, 波形の周波数分析を行い, パワースペクトル密度 (PSD)を求め, Kamal A.A.ら (*Comput. Methods Programs Biomed.*, **28**(4), 257-269, 1989)の研究報告に基づき, 基本周波数の第 3 (4) 高調波までの周波数, 具体的には 0.5 ~ 5 Hz までの PSD 積分値を信号 ( $P_{signal}^{\lambda}$ ), 5 ~ 10 Hz までの PSD 積分値を雑音 ( $P_{noise}^{\lambda}$ )として,  $SNR=10\log(P_{signal}^{\lambda}/P_{noise}^{\lambda})$  [dB]を求めて評価した。なお, 解析データ長 (T)は周波数分解能を考慮して,  $T=16.384$  s とした。

また,  $\lambda_0=808$  nm で得た  $PPG_{ac}^{\lambda_0}$ 波形を基準として,  $\lambda_0=1160$ , および $\lambda_2=1600$  nm で得られた波形類似性についても解析した。類似性は Fisher の z 変換を用い,  $PPG_{ac}^{\lambda}$ の計測時間 (T)における  $PPG_{ac}^{\lambda_0}$ を基準波形とした相関係数 $\gamma_{808-1160}$ ,  $\gamma_{808-1600}$ を求めて評価した。更に, 10 名中の任意の 3 名について,  $\lambda_0$ で得た  $PPG_{ac}^{\lambda_0}$ を基準信号として,  $PPG_{ac}^{\lambda}(\lambda=\lambda_1 \sim \lambda_5)$ の 6-ch 同時計測を試みた。

更に, 最も単純に単回帰モデル解析から BGL 推測の可能性を検討するため, 上記 3 名に対して,  $\lambda^{BGL}$ の中で最も吸収ピークの大きい $\lambda_2$  (=1600 nm)に対して,  $\lambda_0$ を基準波長として糖負荷試験 (トレーラン G 液 75 g/225 ml (エイワイファーマ (株))の経口投与)を行なった。PPG 信号, すなわち光強度信号  $\langle I \rangle$ から時間差分吸光度 ( $\Delta OD^{\lambda}$ )を求めるとは, 入射光強度を  $I_0^{\lambda}$ として, 血液容積駆出時 ( $t=t_1$ )の光強度  $I_1^{\lambda}(\lambda=\lambda_0, \lambda_2)$ , それに最大に達する時刻 ( $t=t_2$ )での光強度を  $I_2^{\lambda}$

とすると、血液駆出に伴う光強度変化 ( $\Delta I$ : すなわち  $PPG_{ac}$  の振幅) は  $\Delta I = I_1^a - I_2^a$  となり、 $\Delta OD^a = OD_{t=t_2}^a - OD_{t=t_1}^a = \log(I_0^a/I_2^a) - \log(I_0^a/I_1^a) = -\log(I_2^a/I_1^a) = -\log(1 + \Delta I/I_1^a)$  から算出される(詳細は、Yamakoshi K. & Yamakoshi Y.: *J. Biomed. Opt.*, **11**(5), 054028-1-9, 2006 を参照)。各波長に対して 10 心拍分の  $\Delta OD^a$  の平均を求め、基準波長  $\lambda_0$  の吸光度で規格化した指標  $R^{a2} = \Delta OD^{a2}/\Delta OD^{a0}$  を求め、本実験では SMBG (メディセーフフィット, テルモ(株)) で得た自己血糖値  $BGL_{SMBG}$  と相関関係を解析した。

### (3) 偏光変調器を用いた PPG 準直進光成分検出法の検討と基礎的実験

パルス・グルコメトリ (PG 法) の基本原理は、BGL 吸収波長域で得られた PPG 信号から時間差分吸光度 ( $\Delta OD^a$ ) を求めて BGL を推定するものであり、BGL の光吸収特性を利用している。しかし、 $\Delta OD^a$  は BGL 計測範囲 (例えば、0 ~ 400 mg/dl) で非常に小さいことも事実であり (図 9 参照)、本研究では更に BGL 推定精度向上のための新手法について検討した。

我々は、BGL 濃度の増加は散乱体である生体組織の散乱係数 (波長依存性があるが、グルコース吸収のない波長域 (800 ~ 1200 nm 以下)) と強い負の相関 (吸光度変化率の 10 倍以上) を示すという物理的事実 (J.S. Maier *et al.*, *Opt. Lett.*, **19**(24), 2062- 2065, 1994) に着眼した。これは組織内を伝搬してきた光成分のうち、(準) 直進光成分は BGL 濃度と強い相関を持つことと等価であり、したがって、組織/血液を伝搬してきた散乱光のうち、PPG (準) 直進光成分が検出できれば、精度向上が期待できると考えた (堀中博道他: レーザー研究, **25**(10), 692-696, 1997)。すなわち、PPG 準直進光成分検出法 (quasi-straightforward radiation polarized PPG detection; *pPPG* 検出法) を新たに考案した。これは上述した BGL の光吸収特性を利用する方法に対して、BGL 濃度変化による光散乱特性の変化に着目したものである。

*pPPG* 検出法の簡便法として、堀中の報告 (平成 19 年度医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望に関する調査研究報告書, *H機連 19 先端-3*, 160-168, 2008) を参考にして、

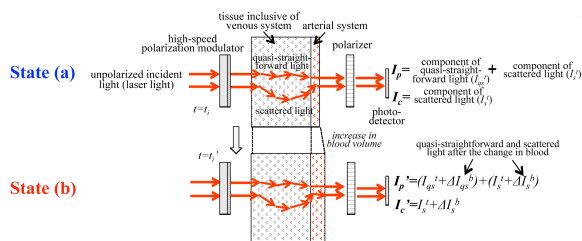


図 4: 静脈系を含む組織と動脈系からなる組織散乱体光学モデルと(準)直進光成分検出原理. 光入射側に偏光変調器(偏光子付き), 検出側に偏光子を設置した時, 偏光子の方向が同じ場合, (準)直進光と散乱光が検出 ( $I_p$ ) され, 直行方向の場合, 散乱光成分 ( $I_c$ ) が検出され, その差分を求めれば, 組織を伝搬した(準)直進光成分 ( $I_q$ ) を検出できる(上段). 更に, その時間から  $t'$  になって動脈系の血液容積が増加した場合,  $t'$  の時の  $I_p (I_p')$  と  $I_c (I_c')$  の差分から, 準直進光成分 ( $I_q + \Delta I_q$ ) を検出できる(下段).

以下の手法を考案した。すなわち、図 4 に示すように、光入射側に偏光 (直線偏光) 状態を変えられる偏光子付の偏光変調器、検出側には偏光子を設置した時、各々の偏光子が同じ方向の場合、(準) 直進光と散乱光が検出 ( $I_p$ ) され、直交 (90 度) の場合、散乱光成分が検出 ( $I_c$ ) され、その差分 ( $I_p - I_c$ ) を求めれば、組織を伝搬した準直進光 ( $I_q$ ) が検出される (State (a))。更に、その時間  $t$  から  $t'$  ( $=t + \Delta t$ ) の時 (State (b))、動脈系の血液容積が増加 (容積脈波成分) し、上述と同様に、時間  $t'$  の時の  $I_p (I_p')$  と  $I_c (I_c')$  の差分 ( $I_p' - I_c'$ ) から、組織と血液部分を伝搬した準直進光成分 ( $I_q' + \Delta I_q'$ ) を検出できる。

本法の妥当性を検証するため、石英セル (光路長 5 mm) を用いた *in vitro* 試験を行った。散乱体として脂肪乳剤 (Intralipid<sup>TM</sup>, Kabivitrum Inc., USA) を用い、等方換算散乱係数  $\mu_s'$  は生体組織のそれに類似した値 ( $1.6 \text{ mm}^{-1}$ ) に調製し、それに D(+)-グルコース粉末 (林純薬工業(株)) を添加してグルコース濃度 0 ~ 400 mg/dl の溶液を準備した。また本実験の使用波長は  $\lambda_0$  とした。更に、ヒト手指を対象として (波長は 1060 nm (RLT1060-50G: 光学素子による損失を考慮してより高パワのもの)、先ず State (a) における *pPPG* の検出可能性を検討した。偏光子はワイヤーグリッド偏光子 (WP12L-UB, Thorlabs Inc., USA)、偏光変調器は液晶偏光ローテータ (*in vitro* 実験では LTN-100-IR1; Meadowlark Optics Inc., USA; *in vivo* 試験では FPM(L)-NIR (1100), LC-Tec Displays AB, Sweden) である。

なお、ヒトを対象とした実験では、「昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理審査委員会」で承認 (承認番号 2001 号) のもと、被験者への実験主旨説明と同意を得た上で実施した。

## 4. 研究成果

### (1) *iPPG* 検出法に関する研究結果

図 5 は透過/積分球式  $PPG_{ac}$  記録例で、上から 2 段は  $\lambda_0 = 1160 \text{ nm}$ , 3-4 段は  $\lambda_2 = 1600 \text{ nm}$  の時の透過 (上段:  $iPPG_{ac}^{\lambda_0, \lambda_2}$ ) 及び積分球式  $PPG_{ac}$  (下段:  $iPPG_{ac}^{\lambda_0, \lambda_2}$ ) で、最下段に心電図 (ECG) を同時記録したものである。記録図中の ○印は血液駆出時点、○印は血液駆出最大点、ECG の ○印は R 波ピーク点を示し、 $PPG_{ac}$  記録の右上に記録期間中の SNR 平均値 ( $SNR_{av}$ ) を示した。本記録から明らかのように、 $iPPG_{ac}^{\lambda_0, \lambda_2}$  信号は殆ど検出されない (光子は組織で殆ど吸収されてしまう) が、 $iPPG_{ac}^{\lambda_2}$  は散乱光が積分球内面で反射されて、十分な光強度として PD で検出されていることが判る。 $\lambda_0$  の場合、SNR は積分球式の方が悪いが、いずれの方式も  $PPG_{ac}$  信号が検出されていることが判る。全ての被験者に対してこの傾向は同様で、水の吸収の強い波長  $\lambda_2$  では透過式 PPG 検出は困難で、積分球式の有意性が確認された (詳細は文献(2)参照)。

また、 $Sens^{\lambda_0} = 0.43 \pm 0.29$  であったが、 $Sens^{\lambda_2}$  は  $iPPG_{ac}^{\lambda_2}$  がほぼゼロのため、計算不能であった。すなわち、1600 nm での透過式 PPG 計測は無理であることが確認された。

## (2) sPPG 検出法に関する研究結果

図 6 は、各波長における指尖部光入射位置の違い ( $P_{180^\circ}$ ,  $P_{90^\circ}$ ,  $P_{0.5}$ ) による PPG<sub>ac</sub> 信号と ECG の同時記録例である。本例でも  $\lambda_2$  (=1600) での透過 ( $P_{180^\circ}$ ) 或いは準透過 ( $P_{90^\circ}$ ) 式 PPG<sub>ac</sub> 検出は極めて困難であることが判る。しかし、側方入射位置である  $P_{0.5}$  では良好に PPG<sub>ac</sub> が検出されていることが判る。図 7 は、各波長  $\lambda$  における光源入射位置と PPG<sub>ac</sub> <sup>$\lambda$</sup>  レベル

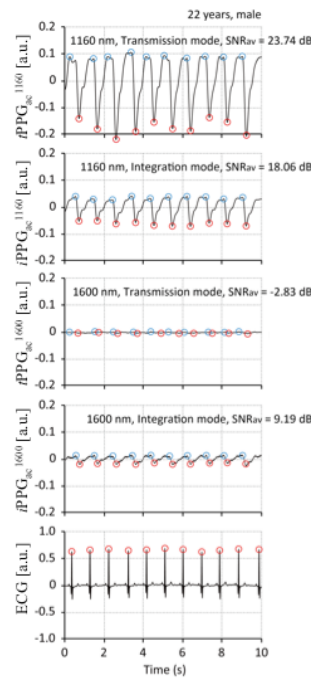


図 5: 透過および積分球式 PPG<sub>ac</sub> と心電図 (ECG) の同時記録例

(a), PPG<sub>ac</sub> <sup>$\lambda$</sup>  の SNR <sup>$\lambda$</sup>  (b), 及び  $\lambda_0$  における PPG<sub>ac</sub> 波形を基準とした波形類似性の相関係数 (c) をまとめたもので、mean ± SE (標準誤差) を示した。水の吸収の大きい  $\lambda_2=1600$  nm では、光源入射位置 [ $P_{90^\circ}$ ,  $P_{180^\circ}$ ] におけるいずれの評価指標も低値を示し、側方入射では [ $P_0 \sim P_{1.5}$ ] が至適入射位置であった。なお、水の吸収のない、或いは小さい波長 ( $\lambda_0$ ,  $\lambda_0'$ ) では、何れの入射位置においても PPG 検出が可能であるという有用な新知見も得られた。

図 8 は、 $P_1$  における 6-ch の sPPG<sub>ac</sub> <sup>$\lambda$</sup>  ( $\lambda_0'$ ,  $\lambda_1 \sim \lambda_5$ ) と ECG の同時記録例である。各波長での SNR は 10~20 dB で検出できており、水の吸収が強い波長域でのこのような PPG 同時記録の成功例はこれまでに報告はない。

図 9 は、 $R^2$  と BGL<sub>SMBG</sub> との関係を示したものである。バラツキは多少認められ、BGL<sub>SMBG</sub> 変化

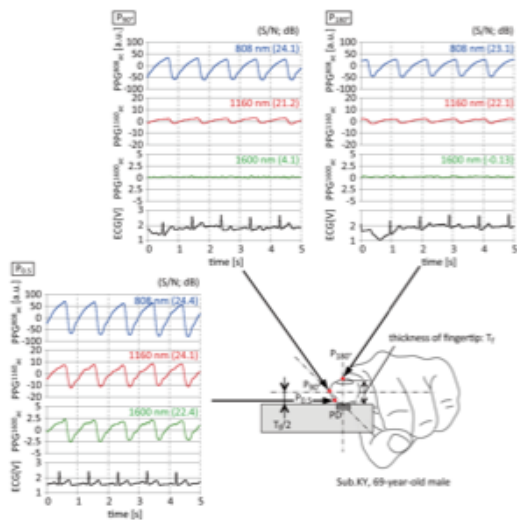


図 6: 指尖部各位置 ( $P_{180deg}$ ; 上段右,  $P_{90deg}$ ; 上段左,  $P_{0.5}$ ; 下段左) における sPPG<sub>ac</sub> <sup>$\lambda$</sup>  (記録図上段より  $\lambda=808, 1160, 1600$  nm) と ECG の同時記録例

に対する  $R^2$  の変化 (すなわち、BGL 計測感度) は小さいが、有意の直線相関が認められた。実験データ数をより増やす必要があるが、これは単回帰モデルでも BGL の推定可能性を示唆するものである。今後、BGL 吸収波長域で必要最小限の最適波長数を検討すると共に、その波長域での sPPG 計測を行い、重回帰モデルによる BGL 推定精度向上を目指した発展的研究を遂行する予定である。

## (3) pPPG 検出法に関する研究結果

まず石英セル

による *in vitro* 試験において、 $I_p$  と  $I_c$  の差分  $I_q (=I_p - I_c)$ : 準直進光強度) を求め、グル

コース濃度  $GL=0$  の時の  $I_q (I_{q0})$  との変化率  $Q (= (I_q - I_{q0}) / I_{q0})$  を算出した。この  $Q$  と  $GL$  との関係は  $GL=0 \sim 400$  [mg/dl] の範囲で求めたところ、 $Q=2.5 \times 10^{-4} GL$  と高い直線関係が得られた。恐らく、セル光路長や散乱係数によって関係式は異なることが推測される。しかし本結果は、グルコース濃度変化により散乱係数が抑制され、準直進光成分が増加するという Maier ら (1994)、堀中 (2008) の先行研究を追認できたことになる。すなわち、本研究で提案した簡便法で準直進光成分が検出可能であることを意味する。この手法が *in vivo* 下でも適用できるかを検証するため、ヒト指尖部での pPPG 検出を試みた。図 10 は、State (a) 条件下で得られた記録例で、矢印は偏光モジュレータ (ローテータ) を  $0^\circ$  から  $90^\circ$  に切り替えた時点を示した。記録例では pPPG (光強度信号: I) の脈波成分 (pPPG<sub>ac</sub>) もローテータ切り替え前後で良好に記録されていることが判る。ローテータ  $0^\circ$  の記録において、 $I_p^d$  と  $I_p^s$  がそれぞれ血液駆出時点と最大血液駆出時の散乱光と (準) 直進光成分 (mean  $I_p$  は平均値)、ローテータ  $90^\circ$  の場合、 $I_c^d$  と  $I_c^s$  が対応する時点の散乱光成分 (mean  $I_c$  は平均値) を示している。(mean  $I_p^d - \text{mean } I_c^d$ ) が組織と血液を伝搬してきた準直進光成分、 $\{ (I_p^d - I_p^s) - (I_c^d - I_c^s) \}$  が血液成分を伝搬した準直進光成分と考えられるが、ローテータの  $0^\circ \rightleftharpoons 90^\circ$  切り替えをより高速のものに改良すれば、準直進光成分の pPPG<sub>ac</sub> が得られ、現在そのシステム開発に向けて研究を続行している。

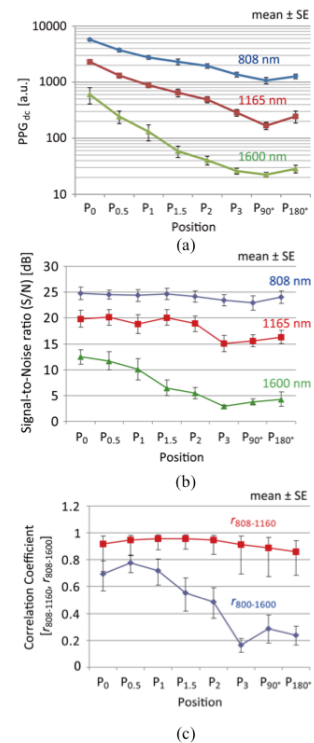


図 7: 光源入射位置に対する PPG<sub>ac</sub> <sup>$\lambda$</sup>  の大きさ (a), SNR <sup>$\lambda$</sup>  (b), 及び類似性相関係数 ( $r_{808-1160}$ ,  $r_{808-1600}$ ) (c)

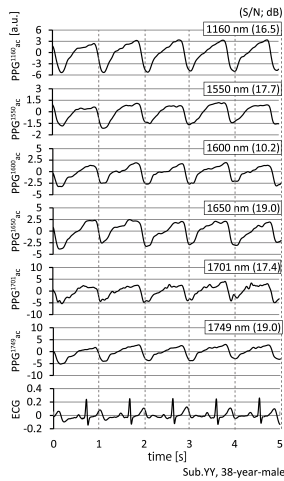


図 8 : 6-ch sPPG<sub>ac</sub> と ECG の同時記録例

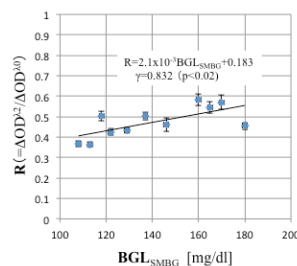


図 9 : 差分吸光度比 R と BGL<sub>SMBG</sub> との関係

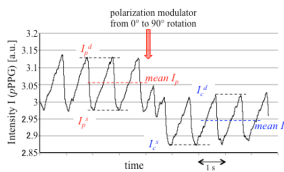


図 10 : State(a) の pPPG の記録例。説明は本文参照。

#### (4) まとめと今後の方向

当初の計画では BGL 吸収波長域において、MEMS-FTIR を利用した超小型分光測光装置の実用開発も視野に入れていたが、PPG 検出の精度・感度の面で現状技術では困難であった。PG 法の本質は PPG の高精度・高感度検出であり、本研究では iPPG 及び sPPG 検出法を新規に開発したが、小型化等

の実用性を考えた場合は後者が有利である。今回、新たに pPPG 検出法を考案し、その妥当性を検証したが、sPPG と pPPG 検出法を併用し更に BGL 推定精度向上に向けた実用開発を推進する予定である。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- (1) Yamakoshi Y., Matsumura K., Yamakoshi T., Lee J., Rolfe P., Kato Y., Shimizu K., Yamakoshi K.: Side-scattered finger-photoplethysmography:

Experimental investigations towards practical noninvasive measurement of blood glucose. *J. Biomed. Opt.*, **22**(6), 2017, 067001-11. DOI: 10.1177/1.1701.1.2017.067001

- (2) Yamakoshi T., Lee J., Matsumura K., Yamakoshi Y., Rolfe P., Kiyohara D., Yamakoshi K.: Integrating sphere finger-photoplethysmography: Preliminary investigation towards practical non-invasive measurement of blood constituents, *PLoS One*, **10**(12), e0143506, 2015, DOI: 10.1371/journal.pone.0143506

[学会発表] (計 5 件)

- (1) Yamakoshi Y., Matsumura K., Yamakoshi T., Lee J., Motoi K., Shibata M., Rolfe P., Yamakoshi K.: A novel design of lateral incident radiateon-type finger-photoplethysmography in the wavelength regions with blood glucose absorption, *The 2018 World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering*, Prague, Czech Republic, June 3-8, 2018
- (2) Yamakoshi Y., Matsumura K., Yamakoshi T.,

Lee J., Rolfe P., Motoi K., Shibata M., Kato Y., Shimizu K., Yamakoshi K.: A novel multichannel laser photoplethysmogram for the detection of side-scattered light in a wavelength with blood glucose absorption, In: *Short Papers of the 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Florida, USA, FrCT1.2, August 17-20, 2016

- (3) Yamakoshi Y., Matsumura K., Yamakoshi T., Lee J., Motoi K., Rolfe P., Yamakoshi K.: An Integration sphere-type finger-photoplethysmography with higher accuracy and sensitivity towards practical non-invasive measurement of blood constituents, In: *Short Papers of the 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Milano, Italy, SaBPoT1.21, p134, August 25-29, 2015

- (4) 山越康弘, 松村健太, 山越健弘, 田中直登, 李知炯, ピーター・ロルフ, 清水孝二, 山越憲二: 非侵襲血中成分計測を目指した積分球型高感度光電容積脈波検出法の検討, 第 54 回日本生体医工学会, **53**(1), 228(P2-4-27-C), 名古屋, 5月7-9日, 2015

- (5) 清原大樹, 永井孝, 李知炯, 松村健太, Peter Rolfe, 山越憲二, 田中直登, 山越康弘, 田中志信, 野川雅道, 山越健弘: 非侵襲血中成分計測のための球状拡散反射面を用いた高感度光電容積脈波検出法の提案, 第 53 回日本生体医工学会, 52(特別号), CD-ROM O3-23-1, 仙台, 6月24-26日, 2014

[図書] (計 1 件)

- (1) 山越健弘: 光電容積脈波式血中アルコール濃度の計測技術, 「ドライバ状態の検知・測定技術と運転支援・自動運転への応用」, 457-468, 東京: 倉敷印刷(株), 2016

[その他]

研究内容や成果等については福岡工業大学 大学院工学研究科 情報システム工学専攻 ホームページ <http://www.fit.ac.jp/~yamakoshi> で公表している。

#### 6. 研究組織

- (1) 研究代表者

山越 憲一 (YAMAKOSHI Ken-ichi)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号: 40014310

- (2) 研究分担者

清水 孝一 (SHIMIZU, Koichi)

北海道大学・情報科学研究科・特任教授 (平成 26~27 年度まで)

研究者番号: 40014310

加藤 祐次 (KATO, Yuji)

北海道大学・情報科学研究科・助教 (平成 28~29 年度)

研究者番号: 50261582

山越 健弘 (YAMAKOSHI, Takehiro)

福岡工業大学・情報工学部・准教授

研究者番号: 70444205

李 知炯 (LEE, Jihyoung)

福岡工業大学・情報工学部・助教

研究者番号: 10735583