

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24年4月20日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20300195

研究課題名（和文）在宅ヘルスケアのための便器内蔵型光学式尿成分自動計測システムの開発

研究課題名（英文）Development of an optical system installed in toilet for monitoring urine substances for home healthcare

研究代表者

田中 志信（TANAKA SHINOBU）

金沢大学・機械工学系・教授

研究者番号：40242218

研究成果の概要（和文）：糖尿病予防を主目的とした家庭用の便器内蔵型の光学式尿成分自動計測システムの具現化を最終目標とし、近赤外吸収スペクトル法とケモメトリクス法を併用することで尿中のグルコース及び尿素の濃度予測が可能であることを確認した。さらにフロースルー型セルとバンドパスフィルタから成る簡易分光システムを構築し、上記2成分に加え塩化ナトリウムの濃度予測可能であることを確認するとともに、これら知見を基に便器内蔵型のプロトタイプシステムを開発した。

研究成果の概要（英文）：Aiming to develop an optical system installed in toilet for monitoring urine substances for home healthcare use, a new technique using near infrared spectroscopy in conjunction with the chemometric method was designed and evaluated. Also developed was a conventional spectroscopy system using a flow through cell and optical band-pass filters (BPF). From the results obtained by the experiments using urine sample obtained from young healthy adults, it was confirmed that, using this system, we could estimate glucose concentration in urine sample.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2011年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：生体光応用計測

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：尿糖計測、近赤外分光法、吸光度計測、光学的バンドパスフィルタ、赤外線センサ

1. 研究開始当初の背景

少子・高齢化が急速に進むわが国において「高騰する医療・介護費用の削減」が急務の国策であることは言を待たない。そのための施策の一つとして2008年4月から中年期における生活習慣病予防を主目的とした「特定健診・特定保健指導制度」がスタートした。

この健診では身体測定（身長・体重・BMI・腹囲）、血圧測定、血液検査（脂質、血糖、肝機能）、検尿（尿糖・尿蛋白）などが必須検査項目となっており、これらの項目を長期的に計測することの重要性は自ずと了解できる。

研究代表者らはこの様な社会的要請を早

くから予想し、在宅健康管理（ホームヘルスケア）を目的とした「無意識生体計測法」の開発研究を従来より進めてきた。この方法は日常的に用いる家具や調度に生体情報計測のためのセンサー式を組み込み、知らず知らずのうちに（無意識的に）長期間にわたり生体情報を自動計測するもので、これまでにトイレに高精度体重計を設置して体重や排尿量・排尿速度・心拍数などを自動計測するシステムや便座内蔵型の自動血圧計測システムなど、主に『生体物理量』を対象とした無意識計測システムを開発してきた。

2. 研究の目的

一方、日常の健康（あるいは体調）状態の把握には『生体化学量』の計測も不可欠であり、侵襲性がなく繰り返し採取可能な『尿』については尿糖、尿タンパク、潜血などの項目が定期健康診断などで測定され腎疾患や尿路感染症の診断などに用いられている。そこで本研究では上記の「トイレシステム」、即ち血圧及び体重関連指標の無意識自動計測システムに対して、更に「尿成分の自動計測システム」を新たに組み込み、生活習慣病予防の3大指標である「体重、血圧、尿糖」を知らず知らずのうちに長期モニター可能なシステムの具現化を最終目標とする。そして本応募研究課題においては、まず「簡便」かつ「低廉化可能」な尿成分測定法を開発すると共に、当該計測システムを内蔵したプロトタイプの試作を行う。

3. 研究の方法

(1) FT-IR 型近赤外分光装置を用いた模擬尿及び生体尿の濃度予測実験

まず光学的な方法で尿成分の濃度予測が可能か否かを確認するため次のような実験を行った。

① 模擬尿計測実験

様々な濃度のグルコース水溶液（0～150 mg/dl 範囲）を調製し、これらをモデル構築用のサンプルとした。一方濃度予測用のサンプルとしては、これらの溶液に代表的な尿中妨害物質としてアルブミンを所定量加えたもの（模擬尿溶液）を別途調製し用いた。これらに対して分光器（PerkinElmer 社製 Spectrum One NTS）を用いて近赤外領域でスペクトル計測を行い（図1参照）、ケモメトリクスの一手法である PLS 法を用いてモデル構築並びに濃度予測を行った。このとき、波長範囲は 1300～1830nm とし、スペクトルの前処理には最大値 1、最小値 0 の正規化を行った。

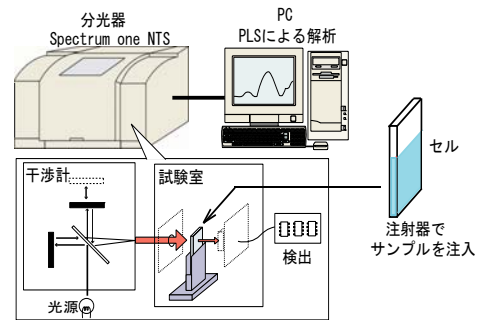


図1 FT-IR 装置を用いた実験概要図

② 生体尿計測実験

健康成人（23才、男性）の尿を被検溶液として所定量のグルコースを加えて様々な濃度別サンプル（13～547mg/dl 範囲 106個）を調製し、これらをモデル構築用のサンプルと検定評価用のサンプルとした。このサンプル群に対し、富士ドライケム 3500（富士フィルムメディカル（株））を用い実測濃度を計測するとともに、各サンプルのスペクトル計測を行った。得られたグルコース濃度別データ群をモデル構築用と検定評価用に分け PLS 法を用いて尿糖濃度予測を行った。このとき、波長範囲は 1100～1830nm とし、スペクトルの前処理には最大値 1、最小値 0 の正規化を行った。

(2) フロースルー型セルを用いたスペクトル計測システムの試作と性能評価

上記実験では通常角形セルと大型の赤外分光装置を用いたが、実用システムに移行するためにはサンプルの充填・移送が容易なフロースルー型セルと小型の分光装置の構成が理想的である。そこで図2に示すようなフローセル型の簡易分光システムを試作した。

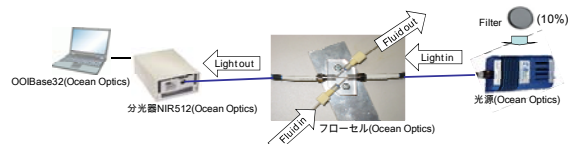


図2 フローセル型分光システム概要図

セルには市販フローセル（FIA-Z-CELL-PEEK、オーシャンオプティクス）を用い、吸光度計測における測定精度（S/N比）向上を期待してセル長を 10mm とした。光源にはタングステンハロゲン（LS-1、同社）を用い近赤外分光器（NIR-512、同社）により波長 900～1735nm における透過光強度を計測した。

被験サンプルには生体尿を用い、健康成人男性 10 名（22-26 歳）から尿を採取し、希釈法によりグルコース濃度別サンプル（0-1000 mg/dl）を 555 個調製した。蒸留水および尿サンプルをフローセルに充填し各波長（900-1735nm）における透過光強度を計測した。蒸

留水の透過光強度を I_W 、尿サンプルの透過光強度を I_U とし、次式より差スペクトル ΔAbs を算出した。

$$\Delta Abs = Abs_U - Abs_W = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I_U} \right) - \log_{10} \left(\frac{I_0}{I_W} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_W}{I_U} \right)$$

算出されたデータに対してケモメトリクス法の一手法である PLS 法を適用し、検量線モデル構築および濃度予測を行った。なお、スペクトル補正は各スペクトルの最大値を 1、最小値を 0 とする二点規格化を行った。

(3) 光学的バンドパスフィルタと PbS 型赤外センサを用いたプロトシステムの試作と性能評価

実用化への移行に際しては光学系（分光方法と近赤外受光法）を簡易構造化する必要がある。そこで白色ハロゲン光を光源とし、これを光学的バンドパスフィルタ（BPF）により所定の波長光に分光し、セルを通過してきた光を光導電型赤外センサで検出するシステムを試作した。

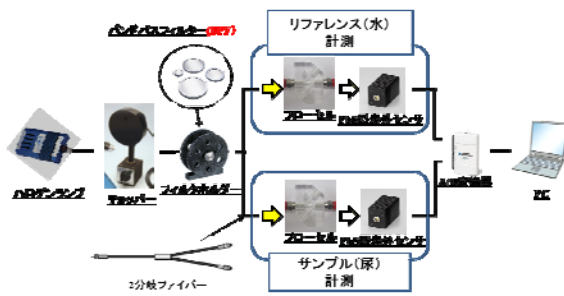


図3 ダブルビーム型プロトタイプシステム概要図

図3はシステム概要を示したもので、ハロゲン光源からの光はチョッパーにより 100Hz でチョッピングされたのち、5種類の BPF（中心波長：1010nm, 1064nm, 1533nm, 1640nm, 2120nm）により分光される。この光は2分岐ファイバにより等分され、リファレンス（水）計測用およびサンプル（尿）計測用のフローセルに照射される。水及び尿を透過してきた光はそれぞれのセルに設置された PbS 型赤外光センサにより受光され、前出の式により差分吸光度が算出される。

このシステムの性能評価を次のような方法で行った。即ちグルコース、尿素及び塩化ナトリウムの各水溶液を用意し、それぞれの濃度を 50~500mg/dl, 250~2500mg/dl, 500~5000mg/dl と変化させたときの差分吸光度を計測し、濃度との相関性を検討した。

4. 研究成果

(1) FT-IR 型近赤外分光装置を用いた模擬尿及び生体尿の濃度予測実験

図4は模擬尿計測実験の結果の一例で、妨害物質であるアルブミンの存在下においてもグルコースの濃度予測が可能であることがわかる。一方図5は生体尿の実験結果で、グルコース以外の様々な成分が混入している生体尿においても、近赤外スペクトルに PLS 法を適用することでグルコース濃度が実用レベルで予測可能であることが確認された。

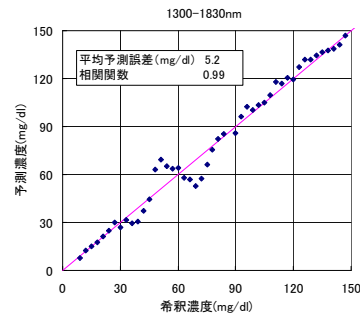


図4 FT-IR 装置による模擬尿計測結果例

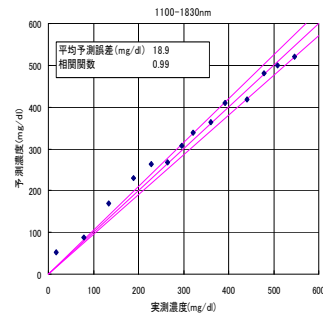


図5 FT-IR 装置による生体尿計測結果例

(2) フローセル型システムの性能評価

単一被験者から得られた 55 個のデータを用いてモデル妥当性について検証したところ、平均予測誤差（SEP）3.3[mg/dl]、相関係数 0.999 という結果が得られ PLS モデルの妥当性が確認された（図6）。

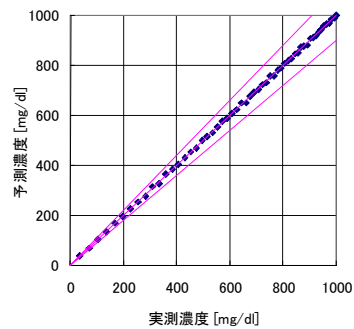


図6 フローセルシステムによる PLS モデル評価結果例

次にモデル構築用に44個、濃度予測用に11個のサンプルを用いて濃度予測を行ったところ、SEP=18.0 [mg/dl]、相関係数0.996といった結果が得られ(図7)、試作システムにより単一被験者における尿中グルコース濃度を良好な計測精度で予測可能であることが確認された。

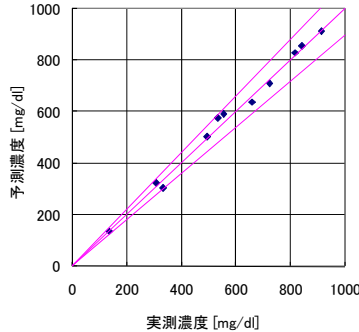


図7 フローセルシステムによるグルコース濃度予測結果例

一方、全被験者(10名)のSEPの平均値は24.6mg/dlとなり、単一被験者を対象とした場合には十分実用に供し得る測定精度を有していると考えられた。

一方、異なる複数の被験者のデータを任意に抽出してモデル構築し濃度予測した場合にはSEPが100mg/dlを超えてしまう場合があった。そこでその原因を検討したところ、尿中成分で生理的変動の極めて大きい尿素及び塩化ナトリウムの影響であることが明らかとなり、尿中グルコース濃度を高精度で予測するためには、これら2成分についても濃度推定が必要であることが確認された。

(3) 光学的バンドパスフィルタとPbS型赤外センサを用いたプロトシステムの性能評価

図8(上・中・下)は中心波長2120nmのBPFを用いてグルコース、尿素及び塩化ナトリウム水溶液の差分吸光度と溶質濃度との関係を計測した結果例である。これらの結果より、試作したシステムの構成、即ち白色光をBPFにより分光しPbSセンサにより吸光度を計測する方法で各成分の濃度予測が可能であることが確認された。またダブルビーム方式とすることで光源の変動や室温変化等の外乱に強いシステムであることが明らかとなった。

以上得られた知見を基に、ダブルビーム方式のBPF-PbSセンサ型簡易分光システムを利用した便座内蔵型の実験用プロトタイプシステムを開発した。図9はシステムの外観を示したもので、図の左側が採尿管を内蔵した便座、右側がBPFやPbSセンサなどの光学系とサンプル移送用の配管系を内蔵したコントローラ部である。

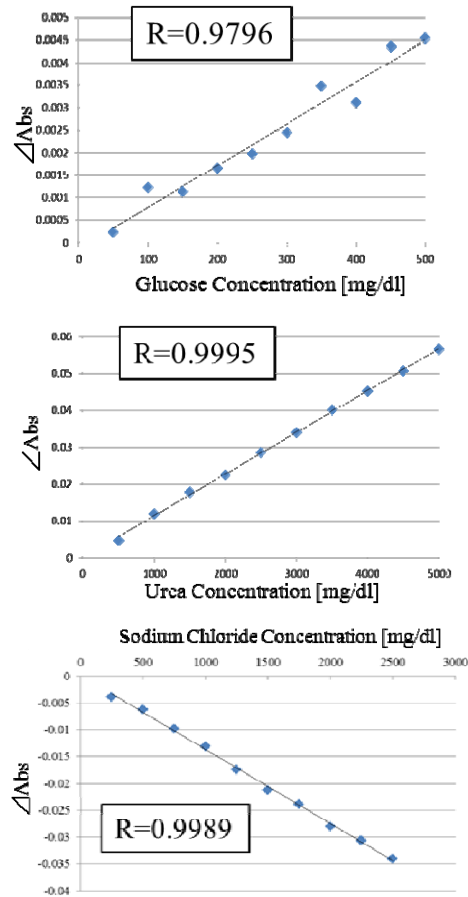


図8 簡易分光システムにより得られたグルコース(上段)、尿素(中段)、塩化ナトリウム(下段)の各溶質濃度の校正曲線例(BPF中心波長:2120nm)



図9 便座内蔵型プロトシステムの外観

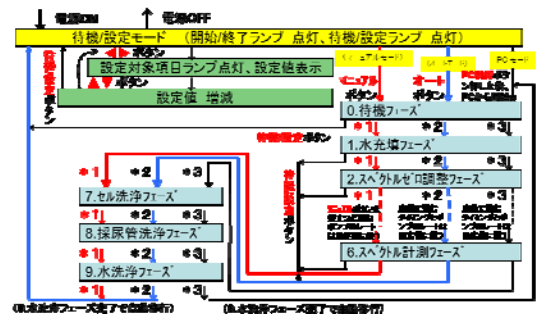


図10 プロトシステムの状態遷移図

図10は配管系を含めた状態遷移図で、スペクトル計測やゼロ点調整が自動的に行われる「オートモード」とマニュアルで操作する「マニュアルモード」が選択可能となっている。現在、本システムのサンプル移送系の動作確認を終え、模擬尿及び生体尿を用いた計測精度評価実験を実施中であり、得られた結果をもとに改良化研究を行い実用化プロトシステムの開発へと発展させていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計17件)

- ① 小川賢人、織田慎也、小川充洋、野川雅道、田中志信、山越憲一：ホームヘルスケアのための光学式尿糖計測システムの開発—光学フィルタを用いた尿糖計測の試み—、第26回生体・生理工学シンポジウム論文集、(2011)、638-641【査読無】
- ② S. Tanaka, Y. Hayakawa, M. Ogawa and K. Yamakoshi, Development of a near-infrared spectroscopic system for monitoring urine glucose level for the use of long-term home healthcare, Proc. SPIE 7544, 75441D; doi:10.1117/12.886007, (2010)【査読有】
- ③ P. Rolfe, Yan Zhang, 他8名(7番目：山越憲一, 8番目：田中志信)：Invasive and non-invasive measurement in medicine and biology: calibration issues, Proc. SPIE 7544, 754454, doi:10.1117/12.885397, (2010)【査読有】
- ④ 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, 48(3), (2010), 259-268【査読有】
- ⑤ M. Ogawa, T. Yamakoshi, Y. Yamakoshi and K. Yamakoshi: Determination of Concentrations of Human Serum Albumin in Phosphate Buffer Solutions Using Near-infrared Spectroscopy in the Region of 750-2500 nm, Intl. J. Bioeng., 4(2), (2010), (http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_bioengineering/volume_4_number_2_56/article/determination-of-concentrations-of-human-serum-albumin-in-phosphate-buffer-solutions-using-near-infrared-spectroscopy-in-the-region-of-750-2500-nm.html)【査読有】
- ⑥ S. Tanaka, Y. Hayakawa, M. Ogawa and K. Yamakoshi: Development of an optical method for monitoring urine glucose

level for the use of long-term home healthcare, IFMBE Proceedings, vol.25 (CD-ROM), paper No. 135 (2009)【査読有】

- ⑦ 顧涛, 早川雄翔, 小川充洋, 野川雅道, 田中志信, 山越憲一：ホームヘルスケアのためのトイレ内蔵型尿成分分析システムの開発, 第23回生体・生理工学シンポジウム論文集, (2008), 143-146【査読無】

〔学会発表〕(計24件)

- ① 小川賢人, 織田慎也, 小川充洋, 野川雅道, 田中志信, 山越憲一：ホームヘルスケアのための光学式尿糖計測システムの開発—光学フィルタを用いた尿糖計測の試み—, 第26回生体・生理工学シンポジウム, 2011年9月22日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県)
- ② 西田亘児, 小川充洋, 斎藤淳夫, 范宇亭, 本井幸介, 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—, MEとバイオサイバネティクス研究会, 2011年5月20日, 富山大学工学部(富山市)
- ③ S. Tanaka, Y. Hayakawa, M. Ogawa and K. Yamakoshi, 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, ISPEMI 2010, 2010年8月9日, Hangzhou Taixuhu Holiday Hotel (China)
- ④ 早川雄翔, 大久保純一, 田中志信, 小川充洋, 野川雅道, 山越憲一：在宅ヘルスケアのためのトイレ内蔵型光学式尿成分計測システムの開発—フローセルシステムの試作と性能評価—, 生体医工学シンポジウム2009, 2009年9月19日, 千葉大学西千葉キャンパス(千葉県)
- ⑤ S. Tanaka, Y. Hayakawa, M. Ogawa, and K. Yamakoshi, Development of an optical method for monitoring urine glucose level for the use of long-term home healthcare, 11th International Congress of the IUPESM, 2009年9月9日, International Congress Center Munich (Germany)
- ⑥ S. Tanaka, M. Ogawa, T. Gu, K. Yamakoshi, Development of Urine Glucose Level Monitor for Home Healthcare using Near

Infrared Spectroscopy, 8th IEEE
International Conference on
BioInformatics and BioEngineering,
2008年10月9日, Royal Olympic
Hotel Athens (Greece)

[その他]

金沢大学理工研究域 人間適応制御研究室
ホームページ
<http://www.hm.t.kanazawa-u.ac.jp/biomed/top.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

山越 憲一 (KEN-ICHI YAMAKOSHI)
金沢大学・機械工学系・教授
研究者番号：40014310

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