

平成 30 年 9 月 3 日現在

機関番号：32682

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K12881

研究課題名(和文)非侵襲血糖値計測の信頼性改善を目的とした励起光が水信号へ及ぼす作用機序の解明

研究課題名(英文)Influence of the water signal on the excitation light in non-invasive blood glucose level measurement

研究代表者

石原 康利 (Ishihara, Yasutoshi)

明治大学・理工学部・専任教授

研究者番号：00377219

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：近赤外分光法に基づく非侵襲血糖値計測システムは、血中グルコース濃度が低く、かつ、グルコースと水の吸光スペクトルが重畳することに起因して両者を分離計測できないことから実用化に至っていない。これまでに、水の吸光ピークに対応した励起光(1450 nm)を計測光(1600 nm)に重畳することで、観測信号に占める水信号の割合を推定できる可能性を示してきた。本研究では、グルコース水溶液において、励起光強度に伴い計測光強度が上昇することを示した。この信号変化は、光による作用に加え、熱による作用であることを定量的に示し、これらを利用することで、観測信号からグルコース信号を正確に分離計測できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：No prospect of actually using non-invasive blood glucose level measurement has yet emerged. Several main reasons are that the glucose concentration in blood is low, and that it cannot carry out the separation measurement of the glucose from water. We have proposed a method that the ratio of the water signal to an observation signal could be estimated by superimposing the excitation light corresponding to the absorption peak of water (1450 nm) on measurement light (1600 nm). It was shown clearly by the experiments in this study that measurement light intensity increases with excitation light intensity in glucose solution. It was also indicated quantitatively that this signal change is an effect according to heat in addition to the effect by light. A possibility that the separation measurement of the glucose signal could be exactly carried out from an observation signal was indicated by using these effects.

研究分野：医用工学

キーワード：非侵襲 血糖値 計測 近赤外光 吸光度 糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病の患者数は2035年に全世界で5億9200万人に達すると予測されている[1]。糖尿病の治療は、血糖値管理に基づく食餌・運動療法が基本で、血糖値を1日に数回計測する必要がある。一般的な血糖値測定器では採血を必要とし、疼痛・衛生面・医療廃棄物が深刻な問題となっており、非侵襲・非観血な血糖値計測システムの確立が渴望されている。これまでに、近赤外光の透過・反射・散乱等に関する情報から血糖値を計測する方法が多くの研究機関や企業によって研究されているものの[2-4]、血糖値管理に必要な計測精度(±10 mg/dl程度)が得られておらず、実用化に至っていない。この主要因は、検出感度が不十分なことに加え、検出を目的としない生体水等に起因した巨大な信号のわずかな変化が微小なグルコース信号に重畳して検出されるためである。

そこで我々は、磁気共鳴映像法(Magnetic Resonance Imaging: MRI)において活用されているMagnetization Transfer Contrast (MTC) 効果[5]に着目し、背景雑音として重畳される水信号を分離する方法を提案してきた[6-7]。MTCでは、外部から照射される電磁波と水との相互作用によって、観測信号に含まれる結合水(高分子に結合した水分子)から生じる信号を飽和させる効果を利用しているが、電磁波領域(周波数:数百MHz程度)で実験的に確認されているこのようなメカニズムは、外部から照射される近赤外領域(波長:数百nm程度)の励起光と水との相互作用に関連付けられておらず、選択的に水信号を制御(分離)するアイデアは提唱されていない。我々がこれまでに行った基礎実験により、励起光の照射により光・熱を介して水の吸光度変化が生じることは確認されているが、達成可能な水信号の分離効果を定量的に評価することはできておらず、分光技法に基づいた新しい水信号分離技術の概念を確立することが必要になっていた。

## 2. 研究の目的

グルコース水溶液中に含まれる“正味の”グルコース量を正確に定量するための水信号分離技術に関する物理化学的なメカニズム(モデル式)を検証し、グルコース信号と水信号とを分離させられる最適条件の提示を目指す。『光』と『熱』が水信号(背景雑音)に及ぼすメカニズム(モデル式)を明らかにできれば、観測信号から目的としない水信号を効率的に分離できるため、非侵襲血糖値計測の精度・再現性・信頼性の大幅な改善が期待される。

このために、励起光に関する種々の条件に対する水の吸光度変化を評価し、非侵襲血糖値計測法における計測精度・再現性を改善できることを実験的に示すことで、臨床システムの実現に不可欠な要素技術となり得ることを明らかにする。

## 3. 研究の方法

水とグルコースの分離検出は、グルコースを検出する計測光(波長1600nm)と、この波長とは異なる励起光(例えば1450nm)とを同時照射することで行われる。前述したMTC効果と同様に、励起光の照射によりグルコースに対して1000倍程度の濃度を示す水の吸光度が変化し、その結果として透過光強度が増加すれば、波長1600nmにおける観測信号に占める水とグルコースの比率を推定できる。励起光照射に伴う『光・熱』と水との相互作用の効果を定量評価するために、本研究では以下の実験を行い、励起光条件が観測信号(透過光)に及ぼす変化を検証する。

### (1) 励起光照射に伴う水の吸光度変化

図1に示す光学実験系を構成し、励起光を水溶液試料に照射した場合の計測光に関する透過光強度(水の吸光度変化)を評価する。計測光はグルコースに対する吸光度が大きく、かつ、水に対する吸光度が小さい1600nmのレーザ光源(計測光強度3mW)を使用し、励起光には水の吸光ピークの一つに対応した1450nmのレーザ光源(計測光強度30mW)を使用する。計測光は光ファイバとコリメータを介して連続光として試料に照射し、励起光はファンクションジェネレータにより変調された断続光(周期5s)として試料に照射する。水溶液試料は縦2mm、横2mm、高さ40mmの計測セル(四面透過石英セル)に入れた純水とし、試料を透過した光をコリメートした後、光検出器で観測する。

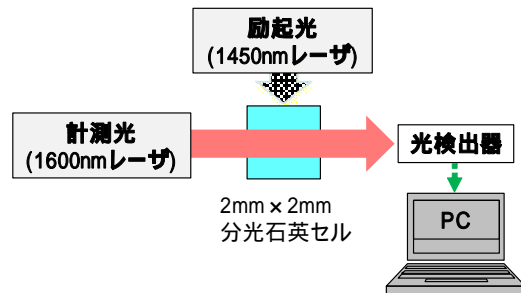


図1

### (2) 励起光強度に対する透過光強度の変化

励起光強度が計測光の透過光強度に及ぼす影響を明らかにするために、図1に示す光学系を用いて1450nmのレーザ光出力を15mW、30mW、45mWに設定して計測光に関する透過光強度を評価する。

### (3) 励起光が水に作用する領域の大きさ

上記までの実験では、図2(a)に示すように励起光を計測光に対して垂直方向から水溶液試料に照射するが、垂直方向からの照射では、励起光が水と相互作用する領域の大きさが限定的である。そこで、励起光と水との

相互作用領域を広げた場合の透過光強度に及ぼす影響を評価するために、図 2 (b) に示すように励起光と計測光を平行方向から水溶液試料に照射する光学系を構築する (図 3)。レーザ光を平行方向から照射するために、2 種類のレーザ波長を混合することが可能な光ファイバカプラを利用し、励起光強度を 15 mW、30 mW、45 mW とした場合の計測光に関する透過光強度の変化を計測する。

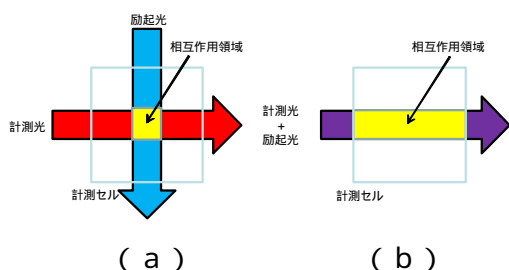


図 2

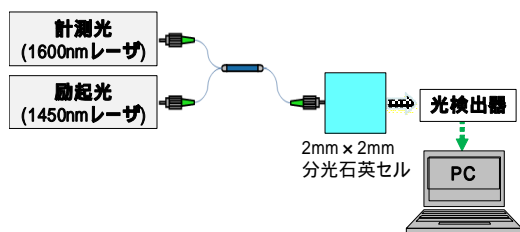


図 3

(4) 近赤外領域における励起光による水の吸光度スペクトルの変化

励起光が水の吸光度に及ぼす影響を近赤外領域で確認するために、1200-1700 nm の近赤外領域の吸光度スペクトルを観測できる分光器 (日本分光株式会社、V-670) に、励起光 (Gooch & Housego 社、14-pin DFB Laser) を導光する光学実験システムを構築し (図 4)、励起光強度を 0 mW、10 mW、15 mW、20 mW としたときの吸光度スペクトルを観測する。

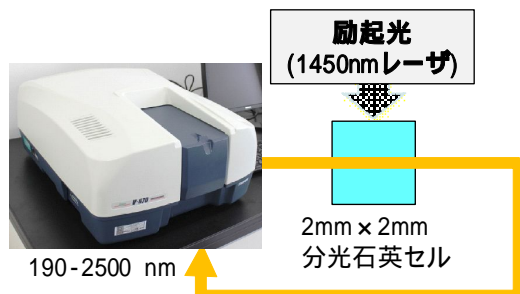


図 4

(5) グルコース濃度に対する透過光強度の変化

グルコース濃度を变化させた場合に、励起

光照射に伴う計測光の透過光強度を上記と同様の光学系を用いて評価する。グルコース濃度は、0 %、10 %、20 %、30 % とし、5 回の計測を行う。

4. 研究成果

研究の方法で説明した手順に従って得られた実験結果を示す。

(1) 励起光照射に伴う水の吸光度変化

水を入れた計測セルに励起光 (30 mW) を照射した場合に、励起光の照射に伴い計測光の透過光強度が上昇することが確認された。計測セルが空の状態での励起光を照射した場合の計測光に関する透過光強度の最大変化が 0.053 % であるのに対して、計測セルに水を入れた状態での透過光強度の変化は 1.200 % であり、励起光の照射により水の存在量が推定できる可能性が示された。

(2) 励起光強度に対する透過光強度の変化

図 5 に、励起光強度に対する透過光強度の変化を示す。励起光強度を 15 mW、30 mW、45 mW とした場合に、約 0.6 %、約 1.5 %、約 2.3 % の透過光強度の増加が認められ、励起光が水との相互作用の大きさに依存して吸光度変化を引き起こすことが示された。

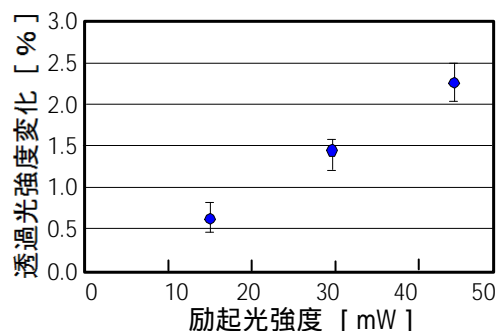


図 5

(3) 励起光が水に作用する領域の大きさ

励起光が水と相互作用する領域の大きさと透過光強度との関係性を評価するために、図 6 に励起光を平行方向から照射した場合と、直交方向から照射した場合の結果を示す。いずれの場合でも、励起光強度に伴い透過光強度は増加している。しかし、平行方向における透過光強度の増加は、直交方向における透過光強度の増加に比べて大きいものの、本実験で用いたレーザ径 (約 200 μm) と計測セルの光路長 (2000 μm) から算出される相互領域の体積の比 (10 倍程度) を考慮すると、観測された透過光強度の変化は相互領域の大きさを反映しておらず、吸光度に対する直接的な光学的な作用は限定的な影響に留まることが示唆された。

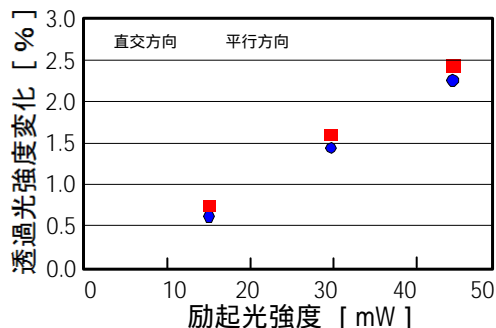


図 6

#### (4) 近赤外領域における励起光による水の吸光度スペクトルの変化

図 7 に、1200-1700 nm において励起光を照射した際の水の吸光度を示す。波長領域 1600 nm 周辺では励起光強度の増加に伴い水の吸光度は減少しているのに対して、波長領域 1390 nm 周辺では励起光強度の増加に伴い水の吸光度は増加することが示された。水は温度変化に対して吸光度スペクトルが短波長側へシフトすることが知られており、恒温槽を用いた実験から、20 mW の励起光照射における吸光度の変化が約 2.7 の温度変化に相当することが確認された。しかし、励起光との相互作用によって生じる計測セル内における局所領域 (200  $\mu\text{m}$  程度) の温度分布と吸光度変化との関係を実験的に明らかにするには至っておらず、重要な検討課題であることが示された。

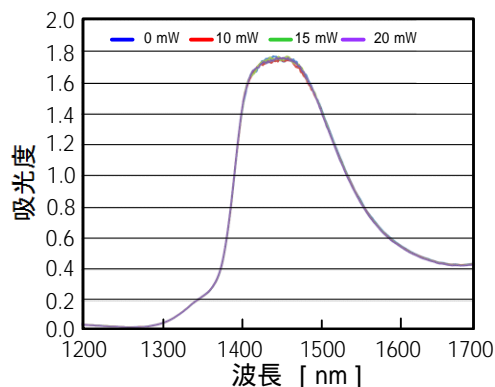


図 7

#### (5) グルコース濃度に対する透過光強度の変化

図 8 に、濃度を変えたグルコース水溶液に励起光を照射した場合の吸光度スペクトルの変化を示す。グルコース濃度の増加に伴い、励起光強度 20 mW において、透過光強度が 10 % あたり 0.25 % 減少することが示された。

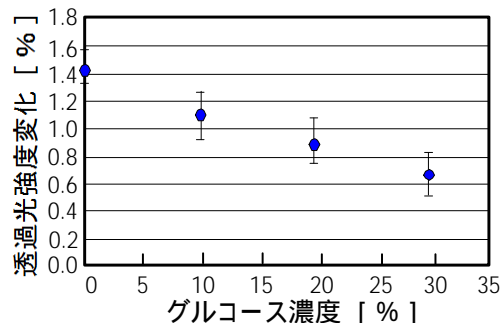


図 8

以上の基礎検討により、励起光照射による水の吸光度スペクトルの変化が光と熱による相互作用によって生じることが示された。より詳細なモデル化が必要であるものの、定量モデルの提示により、水信号の分離アルゴリズムを構築することが可能である。

#### < 引用文献 >

- [1] International Diabetes Federation, Diabetes atlas 6th edition, 2013.
- [2] H. M. Heise et al., J. Infrared Spectrosc. 6, 361-374, 1998.
- [3] O. S. Khalil, Clin. Chem. 45, 165-177, 1999.
- [4] H. A. MacKenzie et al., OSA Trends Opt. Photon. Ser., 22, 156-159, 1998.
- [5] R. S. Balaban, Magn. Reson. Quart. 8, 116-137, 1992.
- [6] 楊 他, 生体医工学シンポジウム 2012, 403-406, 2012.
- [7] 石原 他, 特願 2013-045981, 2013.

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

・ K. Tachibana, K. Okada, R. Kobayashi, and Y. Ishihara, Development of a High-Sensitivity and Portable Cell Using Helmholtz Resonance for Noninvasive Blood Glucose-Level Measurement Based on Photoacoustic Spectroscopy, 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC '16), Orlando, 2016, August 16-20.

・ K. Okada, K. Tachibana, R. Kobayashi, and Y. Ishihara, Optimization of I-shaped Cell for Noninvasive Blood Glucose Measurement based on Photoacoustic Spectroscopy, 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology

Society (EMBC '16), Orlando, 2016, August 16-20.

・橘康平, 石原康利, 光音響分光法に基づく非侵襲血糖値計測における独立成分分析を用いた雑音抑制に関する研究, 日本設計工学会秋季研究発表講演会, 新居浜, 2017/10/08.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 1 件)

名称: パラメータ計測装置、パラメータ計測方法、及びプログラム

発明者: 石原康利、石原康男、中村佳右

権利者: 学校法人明治大学

種類: 特許

番号: 特許第 6080004 号

取得年月日: 平成 29 年 1 月 27 日(2017.1.27)

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石原 康利 (ISHIHARA, Yasutoshi)

明治大学・理工学部・専任教授

研究者番号: 00377219

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者

### (4) 研究協力者

岡田 康 (OKADA, Koh)

橘 康平 (TACHIBANA, Kohei)