

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：32682

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650311

研究課題名（和文）非侵襲血糖値計測における精度・安定性向上のための水溶媒信号の抑圧・分離法の研究

研究課題名（英文）A suppression and separation method of the water solvent signal for the improvement of the accuracy and stability in noninvasive blood glucose measurement

研究代表者

石原 康利（ISHIHARA YASUTOSHI）

明治大学・理工学部・教授

研究者番号：00377219

研究成果の概要（和文）：近赤外光を利用した非侵襲血糖値計測法において、精度・安定性を向上するためには、背景雑音の主要因となる水溶媒（水分子）由来の信号を抑制する必要がある。本研究では、水分子の吸光ピークに対応した波長の励起光を照射することで、水分子由来の信号を効果的に分離・識別できる可能性を示した。このような水信号の抑圧効果に基づいてグルコース濃度を約 10% の計測精度で推定できることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In a noninvasive blood glucose measurement based on a near infrared light, it is necessary to suppress the signal of the water solvent, which is the main causes of background noise, to improve the accuracy and stability of measurement. In this research, we proposed the method of measuring a glucose signal, irradiating a sample with the excitation light that has a wavelength corresponding to the maximum absorption of the water molecule. It was shown that the signal originated from the water molecule could be separated effectively, as a result of the fundamental experiment. Furthermore, it was shown clearly that glucose concentration could be estimated by about 10% of precision for measurement based on this method.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：検査・診断システム

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の患者数が爆発的に増加しており、2030 年には全世界で 4 億 3500 万人に達すると予測されている。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いるため、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・散乱に関する情報から血糖値を計測する方法が精力的に研究されているものの、血糖値管理に必要な計測精度（±10 mg/dl 程度）に対して透過光強度が不十分（指尖：0.1% 以下）等の理由から、正確な血糖値推定が困難であった。

我々は、物質に吸収された光エネルギーが音波・弾性波に変換される光音響効果を利用した血糖値計測法に取り組んでいる。これは、

透過光を利用した方法に比べて検出感度が高く、また、計測領域を深さ方向に特定できるためである。既に、経口負荷試験による血糖値変化の検出に成功しているが、収集されたデータのバラツキが大きく、臨床適応には至っていない。これは、グルコース信号の検出感度の問題以上に、水溶媒（水分子）由来の信号（以降、水信号）が背景雑音として重畳するためと考えられる。このため、水信号の抑圧技術の確立が血糖値計測法の成否に直結していると考えた。

これに対して、磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging: MRI）の分野において、magnetization transfer contrast (MTC) 効果と呼ばれる現象を利用することで高分子に結合した水信号を抑圧した MRI 画像を再構成できることが報告されている。この方法では、自由水から生じる信号のみを検出するために、信号検出を行う周波数とは異なる電磁波パルス（RF）を印加し、同一周波数成分を有する結合水由来の信号（背景雑音）を抑圧する。これは、自由水と結合水との間の磁化飽和現象に基づいているが、分子間ダイナミクスの類似性を考慮すると、近赤外領域においても水分子の相互作用により、グルコース信号に重畳した吸光特性を有する水信号を抑圧できる可能性がある。

しかし、このような現象は近赤外領域において理論的・実験的に明らかにされておらず、血糖値計測に有用なブレイクスルー技術になり得るかは全く不明であった。

2. 研究の目的

上記のように、近赤外光を利用した非侵襲血糖値計測法において、精度・安定性を向上するには、グルコース信号の検出感度を改善する以上に背景雑音の主要因となる水信号を抑圧する必要がある。しかし、吸光スペクトル上でグルコース信号と同一波長を有する水信号を選択的に除去することは原理的に困難であり、これまで全く検討されて来なかった。

本研究では、MRI における MTC 効果と同様の現象が近赤外分光法における波長領域で得られるかを明らかにすることを目的とし、主に実験による検証を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 水信号抑圧効果を評価するためのシステム構築

① 近赤外分光計を用いた吸光度変化の評価
水信号の抑圧効果を確認するために、水分子の吸光ピークに対応した波長（1450 nm）の励起光をサンプル（純水）に照射した場合の吸光度スペクトルの変化を観測する評価システムを構築する。システム構成を図1に示

す。今回のシステムは、近赤外スペクトルの観測が可能な分光計（V-670：日本分光株式会社）に、外部から1450 nmの励起光を照射するためのレーザー光源（ALP-7233ALA：株式会社旭データシステムズ、FOL1425RUX-617-1450：Furukawa Electric Co., Ltd.）を導入することで水信号の励起を行った。分光計の受光側に1600 nmバンドパスフィルタ（BP-1595-060nm：Spectrogon、1600 nmにおける透過率：約80%、1450 nmにおける透過率：約0.04%）を設け、1450 nmの迷光を抑制した。

また、励起光の照射に伴うサンプルの温度上昇が吸光度へ及ぼす影響を検討するために、恒温制御可能な装置（PAC-743：日本分光株式会社）を導入して分光スペクトルを観測した。

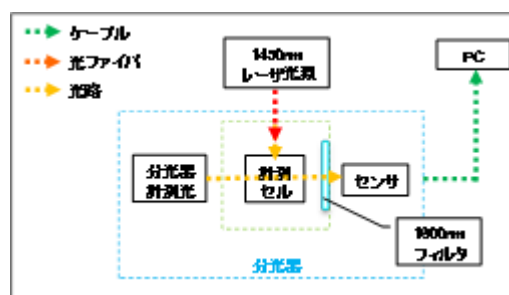


図1 吸光度スペクトルの評価システム

② 吸光度変化に関する過渡応答の評価

図1の評価システムでは、基本的に静的な吸光度スペクトルの変化しか得られないため、水信号に対する励起光による過渡的な吸光度の変化を検証する必要がある。そこで、分光計に代わり、グルコースの吸光ピークに対応した波長1600 nmのレーザー光源（81949A：アジレント・テクノロジー株式会社）、および、透過光強度を観測するためのフォトディテクタ（DET10C：Thorlabs, Inc.）を用いて過渡応答を評価するシステムを構成した（図2）。光ファイバの先端にはコリメートレンズ（74-UV：Ocean Optics, Inc.）を取り付け、レンズを通過したレーザー光を直径5 μm以下のビーム光として2 mm角セル（四面透過石英セル）内の試料に照射した。試料を透過した光はセルの反対側に配置したコリメートレンズ（フォーカサー）を通して受光用の光ファイバに入射され、フォトディテクタで検出される。このとき、水信号励起用レーザー光による温度変化を抑えるために、1450 nmのレーザー光を光変調した（変調周波数：200 Hz、duty：20%）。

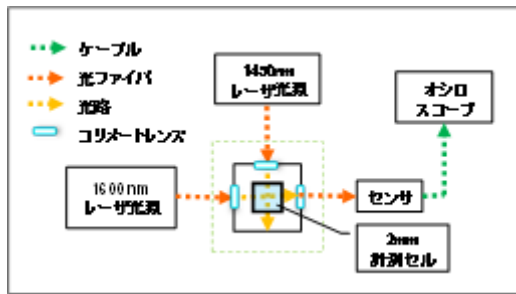


図2 過渡応答評価システム

③ グルコース水溶液のグルコース濃度推定
 本手法を用いて水信号を抑圧し、水信号の寄与を推定することで、グルコース濃度を算出できる可能性がある。このことを確認するために、グルコース濃度（水の濃度）と水信号の抑圧効果との関係を検証した。

今回の基礎実験では、2 mm セルに入れたグルコース水溶液（グルコース濃度：0～10%）を対象とし、水信号励起用レーザー光（波長：1450 nm）の照射によって、グルコース観測用レーザー光（1600 nm）の透過光強度がグルコース濃度に依存して変化するかを評価した。

実験では、上記と同様に水信号励起用レーザー光を変調しながら、周期 60 秒（duty50%）で繰り返し信号を収集し、加算平均を施した。

4. 研究成果

(1) 水信号抑圧効果を評価するためのシステム構築

① 近赤外分光計を用いた吸光度変化の評価
 サンプルとして 2 mm セルに入れた純水に水信号励起用レーザー光（レーザー光出力：約 80 mW、変調周波数：200 Hz、duty：20%、照射時間：300 秒）を照射することで水の透過率スペクトル（1550～1650 nm）が約 2～3% 変化することが示された（図3）。グルコース信号を観測する波長 1600 nm における透過光強度の変化は 2.9% であった。なお、励起光による迷光の影響は 1.1% であった。

このとき、サンプルに約 0.5 °C の温度変化が認められたため、温度変化に対する水の透過光強度の変化を評価した。図4は、各温度を恒温制御した場合の波長 1600 nm における透過光強度の変化を示している。温度変化に伴い透過光強度が変化しているが、その変化率は 0.22%/°C であり、今回の実験における温度変化の影響は十分小さいことが確かめられた。

これらの結果から、水分子の吸光ピークに対応した波長の励起光をグルコースの観測光と同時に照射することで、サンプル中の水信号に応じた透過光強度の変化が示される

ことが明らかとなった。

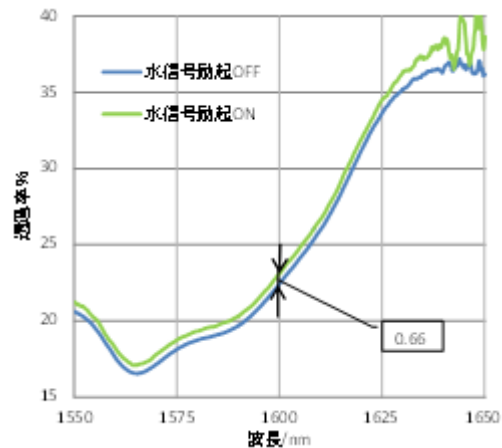


図3 励起光による純水の透過率変化

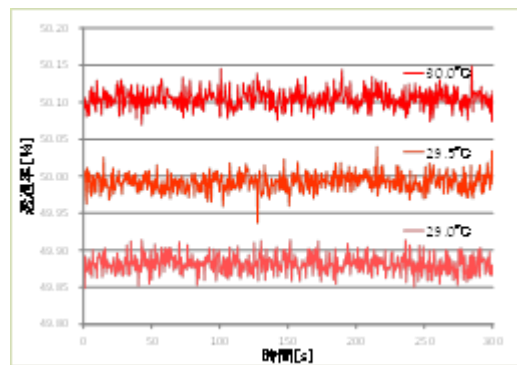


図4 温度変化に伴う純水の透過率変化

② 吸光度変化に関する過渡応答の評価

構築した評価システムにおける迷光の影響、ならびに、安定性を確認するために、セルに何も入れない状態で水信号励起用レーザーを照射し、透過光強度の変化を計測した。今回の実験では、計測開始 10 秒後に水信号励起用レーザー光を照射し、40 秒後に照射を停止した。その結果を示した図5から、水信号励起用レーザー光による迷光が 1600 nm の観測透過光に及ぼす顕著な影響は認められなかった。一方、セルに純水を入れたサンプルに対して水信号励起用のレーザー光を照射した場合には、観測レーザー光の透過光強度に明確な変化が認められた。

ただし、今回の実験で用いた観測レーザー光の出力がやや不安定であり、約 0.02 mW 相当の信号変化として認められた。これはグルコース観測レーザー光の透過光強度に対して 1.47% に相当する。

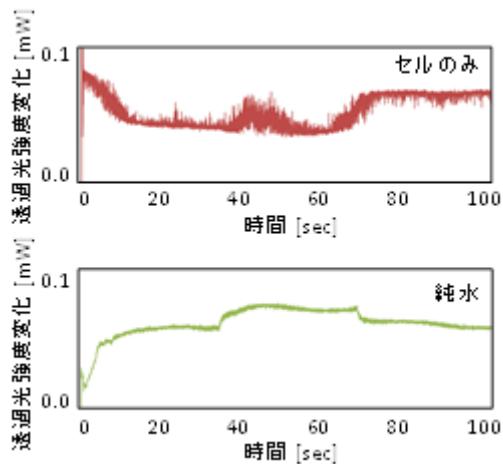


図5 水信号励起用レーザー光の照射による過渡応答

③ グルコース水溶液のグルコース濃度推定
 2 mmセルに入れたグルコース水溶液のグルコース濃度を0、5、10%と変化させて水信号励起用レーザー光を照射した場合の吸光度変化を図6に示す。1450 nmの水信号励起用レーザー光の照射によって、1600 nmのグルコース観測レーザー光の透過光強度がグルコース濃度に依存して変化することが示された。ここで、仮にグルコース濃度10%の水溶液におけるグルコース濃度が未知とした場合に、水信号の吸光度変化からグルコース濃度を試算した。その結果、グルコースパーセント濃度が9.1%と算出された。実際のグルコース濃度は10%であるため、若干の計測誤差が認められたが、これまでの血糖値計測のようにグルコースと水とが混在した不正確な計測データに比べると大幅な計測精度の改善が期待される。このような“正味”のグルコースパーセント濃度を検出することにより、食後血糖値や糖負荷試験における血糖値変化をモニタできることが期待される。今後、血糖値と同程度のグルコース濃度が推定できることを明らかにする必要があるが、採血に基づく『簡易血糖自己測定器』は10～20%の計測精度で家庭用血糖値計測手法として供せられていることから、非侵襲血糖値計測の実現に一步近づいたと考えている。

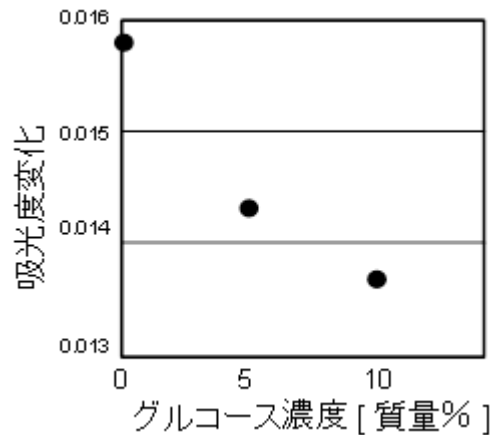


図6 グルコース水溶液における水信号励起用レーザー光の照射による吸光度の変化

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計2件)

- ① 楊振譔、浅野達彦、石原康利、和田森直、光音響分光法を用いた生体情報計測プローブの小型化・高感度化に関する研究、生体医工学シンポジウム 2011、長野市、2011年9月16日
- ② 浅野達彦、楊振譔、石原康利、和田森直、光音響分光法における生体情報計測用I字型セルの解析、生体医工学シンポジウム 2011、長野市、2011年9月16日

〔産業財産権〕

○出願状況(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：特願 2013-45981

出願年月日：平成 25 年 3 月 7 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.isc.meiji.ac.jp/~insteng/>

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・教授

研究者番号：00377219

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：

