

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：32682

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560242

研究課題名(和文)非侵襲血糖値計測を具現化する検出目的信号の『空間的』・『成分的』分離識別法の研究

研究課題名(英文) Spatial and component separations of the photoacoustic signal for achieving noninvasive blood glucose measurement

研究代表者

石原 康利 (Yasutoshi, Ishihara)

明治大学・理工学部・教授

研究者番号：00377219

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、毛細血管網におけるグルコース濃度を光音響分光法に基づいて計測するために、(1)目的としない生体水等の信号成分を分離識別する技術、(2)目的としない表皮周辺から生じる信号成分を空間識別する技術の確立を目的としている。水に起因した信号成分を抑制するために、観測光と同時に水の吸光波長に応じた励起光を照射する方法を提案した。励起光の照射により、グルコース濃度1%当たり観測光強度が約1%変化することを明らかにし、励起光の照射により観測信号中の水信号成分を推定できる可能性を示した。また、異なる変調周波数の観測光を照射することで、表面から5 mm程度の深さの信号源分布を同定できる可能性を確認した。

研究成果の概要(英文)：In order to measure the glucose concentration in a capillary bed based on photoacoustic spectroscopy, the techniques of separating unnecessary signal components generated from water and discriminating unnecessary signal components generated from the epidermis are required. The method of irradiating with the excitation light according to the absorption wavelength of water simultaneously with observation light was proposed to suppress the signal component originating in water. It was shown clearly that observation light intensity changes with irradiation of excitation light about 1% per 1% of glucose concentration. Therefore, a possibility that the water signal component in an observation signal could be estimated by irradiation of excitation light was indicated. In addition, it was confirmed that the glucose distribution of the depth about 5 mm from the surface could be identified by irradiating with the modulated observation light.

研究分野：医用工学

キーワード：血糖値 非侵襲 光音響 近赤外光 PAS グルコース

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5億5000万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・運動療法が基本となり、血糖値を1日に数回計測する必要がある。しかし、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・非観血的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国内外の数多くの研究機関や企業によって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)が得られておらず、実用化に至っていない。その最大の要因は、血液中のグルコース濃度が低く十分な検出感度が得られないことに起因している。さらに、同じ被検者であっても再現性の高いデータが得られないのは、グルコース濃度と比較して多大な生体水が観測信号に重畳して検出されるためであることが指摘されている。

そこで、検出を目的としない生体水等の信号からグルコース信号のみを識別するために、MRI (magnetic resonance imaging) で用いられている分光技法を取り入れ、グルコース信号を観測するための観測光と同時に水信号の振る舞いを推定するための励起光を照射する方法を提案し、その可能性について「挑戦的萌芽研究：平成23～24年度」で検討してきた。これまでに、グルコース信号の選択的分離の可能性を示すデータが得られているが、定量的な評価には至っていない。

その一方で、検出すべき毛細血管網に含まれたグルコース信号に比べて、表皮に含まれる目的としない信号成分からの寄与が大きいため、上記の『成分的』な分離に加え、深さ方向の情報を『空間的』に識別することが不可欠となっている。

2. 研究の目的

本研究では、毛細血管網に含まれる“正味の”グルコース信号を『空間的』、『成分的』に識別する方法を提案し、その可能性を明らかにするための基礎実験を行う。そして、非侵襲血糖値計測法における計測精度(信頼性)の改善効果を定量的に評価することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 『成分的』信号分離技術の検討

近赤外光を用いて観測される信号には、グルコースに加えて多量な生体水の影響が含まれている。そこで、「挑戦的萌芽研究：平成23～24年度」で提案した“水信号の『成分的』な信号分離技術”について、定量的な評価を行うための実験システムを新たに構築し、その可能性を明らかにする。

水信号の『成分的』な分離検出は、図1に示すように、グルコース信号を検出する観測光(波長1600 nm)とは異なる波長の励起光を

観測対象に同時照射することで達成する。これは、MRI で用いられている水信号成分のコントラスト強調技術にヒントを得たものであり、グルコースに対して1000倍程度の濃度に相当する水の吸光ピーク(波長1450 nm)に励起光を照射することで、波長1600 nmにおける水分子の吸光度変化を引き起こし、この変化から検出信号に含まれる水信号を推定するアイデアである。これまでに、励起光と観測光の同時照射によって、1600 nmにおける吸光度の減少(透過光強度の増加)が認められることを定性的に確認している。本研究では、励起光の照射期間を制御可能なパルスレーザを導入した光学系を構築し(図2)、より定量的な評価を行い、励起光による水信号の分離推定の可能性を明らかにする。

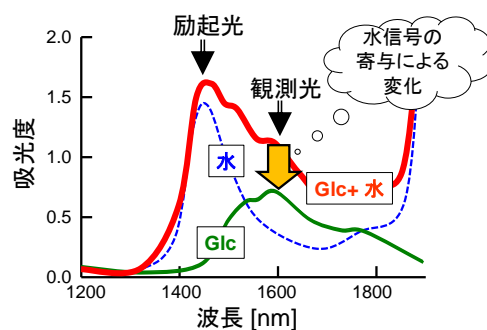


図1 成分的な信号分離技術の概念

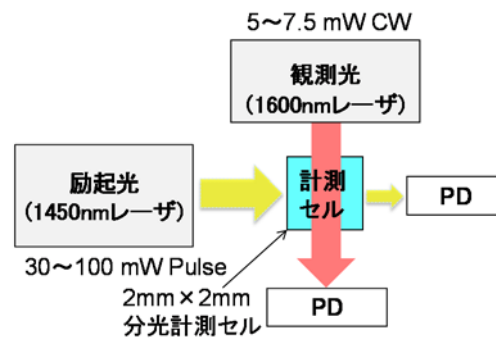


図2 励起光の効果を評価するための光学系ブロック図

(2) 『空間的』信号識別技術の検討

血糖値計測では毛細血管網に含まれるグルコースを検出する必要があるのに対して、皮膚は多層構造を有するため、検出される光音響信号には、表皮近傍に存在する生体水由来の成分が混入する。このため、正確な血糖値を推定することが困難である。光音響分光法において、照射光の変調周波数を調整して検出される“熱波”から、深さ数十μm程度の材料物性を推定できることが知られているが、毛細血管網が張り巡らされた0.2 mm程度の深さ情報を熱波から得ることは困難である。

そこで、本研究では物体内部の信号源から生じる弾性波が変調周波数と物体表面からの距離に反比例する特性に着目し、毛細血管網が存在する 0.2 mm 程度の深さ範囲のグルコース濃度を検出できること（深さプロファイリングが可能なること）を明らかにする。深さプロファイリングの原理を図3に示す。照射光の変調周波数が低い場合（周波数 ω_1 ）には、浅い振動源（深さ Z_s ）と深い振動源（深さ Z_b ）から生じる弾性波が全て検出される。これに対して、変調周波数が高い場合（周波数 ω_2 ）には、浅い振動源からの弾性波のみ検出されるため、両者の比較から、信号源の深さプロファイリングが可能となる。

このような深さプロファイリングの可能性を評価するために、再現性良く光音響信号を収集可能な音響セルを新たに設計・製作した上で、図4に示す実験系を構築する。

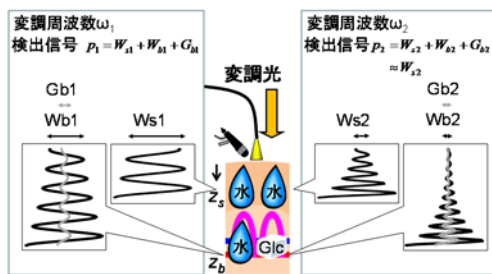


図3 深さプロファイリングの原理

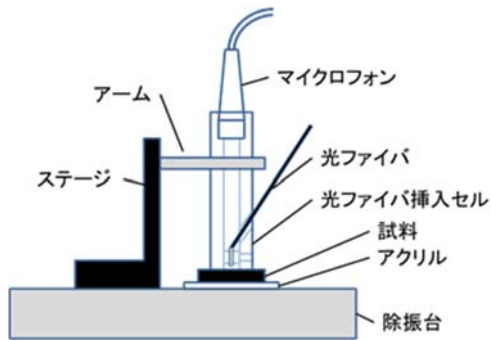


図4 深さプロファイリングの可能性を示すための実験構成図

4. 研究成果

(1) 『成分的』信号分離技術の検討

図5に、図2のブロック図に基づいて構築した実験システム全体の外観を示す。2 mm 石英セルに、光ファイバを介して直交する2方向から観測光（1600 nm）と励起光（1450 nm）を同時に照射する構成とした。

図6に、グルコース濃度を0~20%とした水溶液に、観測光7.5 mWを照射して計測した光検出器の出力電圧を示す。励起光100 mWのON/OFFによる出力信号の変化が確認された。

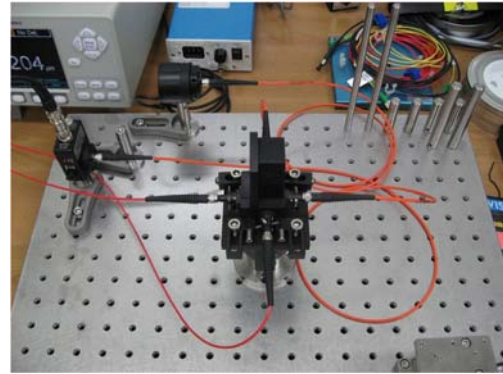


図5 励起光の効果を評価するための実験システム

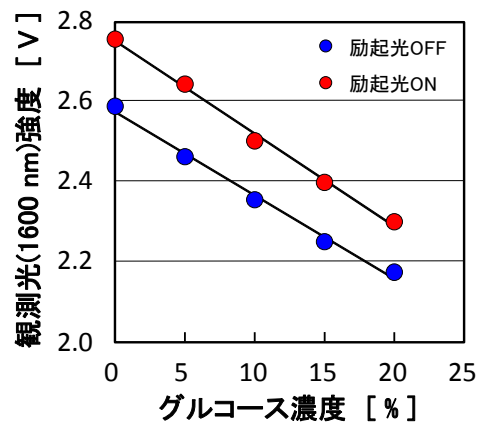


図6 成分的な信号分離技術の原理

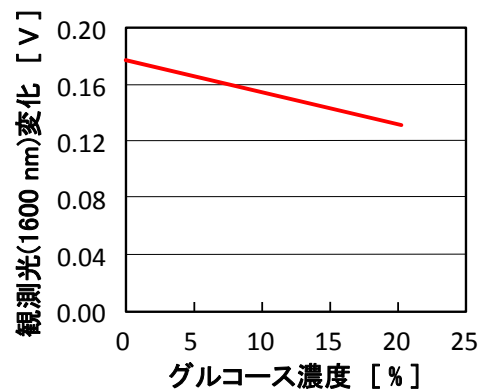


図7 成分的な信号分離技術の原理

この変化は、グルコース濃度（水濃度）に依存しており、今回の実験条件ではグルコース濃度1%の変化に対して、水に起因した信号成分が約1%変化することが示された。この結果から、励起光の照射（ON/OFF）によって1600 nmにおいて観測される信号に含まれる水信号の寄与を推定できる可能性が示された。しかし、血中グルコース濃度を考慮すると、十分な計測精度が実現されるとは言い難い。当初の予

定では、観測光・励起光の強度や照射タイミングを調整し、より最適な条件を模索する予定であったが、実験システムに採用したレーザー光源のパルス出力安定性がカタログ値を満足しておらず、さらに、代替品として導入したレーザー光源についてもパルス出力に遅延が認められるなどの不具合(カタログ性能未達)が認められたため(2013年度研究実施報告書にて報告済)、励起光による水信号の変化を詳細に評価することができなかつた。今後、励起光に関する条件の最適化を行い、最終的なグルコース濃度の推定精度を明らかにする必要がある。

このように、現時点では励起光の照射による観測光の変化は微小であり、また、この変化がどのような物理現象に基づくのかが明らかになっていないものの、励起光の照射により、観測信号に含まれる水信号の寄与を推定できる可能性が示された。

(2) 『空間的』信号識別技術の検討

図8に、深さプロファイリングの可能性を評価するために設計した光音響プローブの外観図を示す。光ファイバをセル内に導入・固定するための治具を備えることで、必要となる実験再現性の向上が確保できることを確認した。

図9に、生体を模擬した二層ファントム(上層:半透明シリコンゴム、下層:黒色シリコンゴムから構成)と、一層ファントム(上層の半透明シリコンゴムのみで構成)に1600nmの観測光を周波数1390Hz~6680Hzで変調した場合に検出される光音響信号の強度を示す。図中には、それぞれの条件において光音響信号が弾性波として表層に伝播する信号をモデル化した場合の理論値を併記している。図9より、変調周波数の増加に伴い、検出される光音響信号の減少が認められる。したがって、図3に示した原理に基づいて信号源の深さプロファイリングが可能であることが示された。今後、深さ方向に局在する信号源を模擬したファントムから検出される光音響信号を評価することで、毛細血管網に対応した深さに存在するグルコース濃度を識別できるかを評価する必要がある。

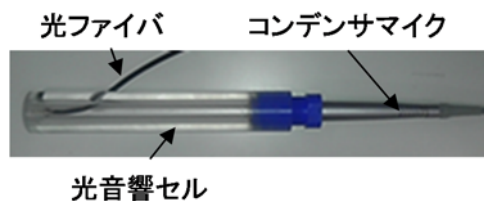
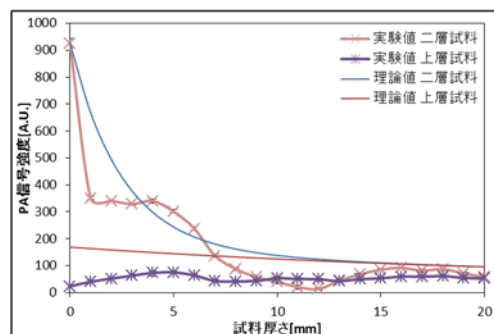
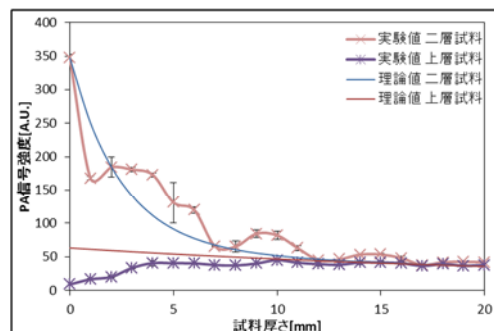


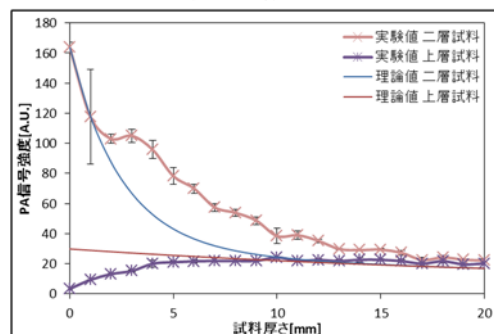
図8 光音響プローブ



(a) 変調周波数: 1390 [Hz]



(b) 変調周波数: 4070 [Hz]



(c) 変調周波数: 6680 [Hz]

図9 深さプロファイリングの原理

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 1 件)

- ① T. Saito, Y. Ishihara, Improvement in the Reproducibility of Noninvasive Blood Glucose Measurements Based on Photoacoustic Spectroscopy, 2013 IEEE EMBC, 2013/07/3, Osaka (Japan).

[その他]

研究室ホームページ

<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