

生体組成の非侵襲計測技術の開発

電子情報科 研究員 下村 義昭

糖尿病の治療では、採血による血糖値の自己測定により、食事療法や薬物投与による血糖値のコントロールが必要となるが、1日数回の採血に伴う苦痛や採血針による感染等の問題がある。本開発では、血糖値等の微量な生体組成を体外から光を当てるだけで測定できる計測技術の実現を目的とする。しかしながら、微量な生体組成の光学的測定では、生体組織による散乱、色素や脂肪などの夾雑物による吸収、測定部位の温度変化、及び拍動や測定部位の僅かな動きにより大きな測定誤差が生じる。ここでは、散乱や吸収の影響を排除する長崎県独自の計測手法 TFDRS をベースに前記課題を克服できる生体組成の非侵襲計測技術を確立する。

1. 緒言

平成 28 年国民健康・栄養調査（厚生労働省）によれば、糖尿病患者は国内に 1,000 万人、その予備軍を含め 2,000 万人以上にもなり、深刻な国民病となっている。現状、糖尿病治療では採血による血糖値の自己測定により、食事療法や薬物投与による血糖値コントロールが行われているが、1日数回の採血に伴う苦痛や採血針による感染等の問題がある。

また、平成 20 年度から生活習慣病の予防を目的とした「特定健診・特定保健指導」も高齢者医療確保法により義務付けられており、保健指導による経時的なメタボリック症候群の評価など、今後ますます予防目的での血糖値の自己測定が重要となる。

非侵襲タイプの血糖値計が開発されれば、採血の負担が軽減され、血圧や体重を計ることと同じように気軽に血糖値をモニターできる。また、リアルタイムに血糖値をモニターすることでインスリン投与のタイミング、及び食事・運動療法や薬物療法による治療方法の最適化を図ることができる。さらには、血糖値変動をきたさない食品の選択、あるいは運動をしながらの血糖値モニタリングによる食事・運動療法の効果判定とその患者の動機づけも期待される。また、糖尿病患者が痛みなどを理由に敬遠することなく血糖値の自己測定ができるようになれば、糖尿病の進行及び重篤な合併症発症の抑制に繋がり、ひいては医療費の大幅な低減が期待できる。

採血が不要な血糖値計として、皮下に細い針状のセンサー電極を刺して間質液中のグルコース値^[1]を持続的に測定できる持続グルコースモニター（以下、CGM と呼ぶ）が米国で製品化されている。特定患者を対象に 2022 年から国内でも保険収載されているが、2 週間で使い捨てのセンサー電極は約 8,000 円と高価で、センサー電極を刺した部分で皮膚障害が生じる問題が報告されている。

血糖値の完全な非侵襲タイプの測定手法は、グルコースによる光吸収に基づく光計測手法を中心に国内外で盛んに開発されている^[2-4]。しかしながら、生体組織による散乱、色素や脂肪等の夾雑物による吸収、測定部位の温度変化、拍動や測定部位の僅かな動き等の影響を完全に克服できないため実用的な精度の実現は難しい。

本開発では、果実糖度の非破壊計測を目的に考案した光計測手法 TFDRS (Three-Fiber-Based Diffuse Reflectance Spectroscopy)^[5]をベースに上記課題を全て克服できる生体組成の非侵襲計測技術を確立する。本報告では、TFDRS を活用したヘモグロビンや血糖値等の血液成分の非侵襲計測手法、およびその課題について述べる。

2. 研究内容と結果

2.1 非破壊計測手法 TFDRS

TFDRS では、図 1 に示すように果実等の被検体の 1 箇所からレーザー光などの単色光を照射し、異なる距離 2 箇所で反射光を受光する。3 つの波長 $\lambda_{k=1,2,3}$ で測定した反射光の強度比（反射率） $R(\lambda_{k=1,2,3}) = I_{\text{sig}} / I_{\text{ref}}$ を用いて下記(1)式で表される相対吸光度比 γ を非破壊計測の指標とする。

$$\gamma(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \frac{\ln(R(\lambda_3)) - \ln(R(\lambda_1))}{\ln(R(\lambda_2)) - \ln(R(\lambda_1))} \quad (1)$$

(1)式で表される相対吸光度比 γ は散乱の影響を受けない物理量で果実糖度との高い直線相関を示す。これにより、従来の測定方法では数百種類の波長の光を必要とした果実糖度の非破壊計測を TFDRS ではわずか 3 種類の波長の光で可能とした。

2. 2 TFDRS による生体組成の非侵襲計測

生体でも相対吸光度比 γ は散乱の影響を受けない物理量で水分、蛋白、脂肪、ヘモグロビン等の各生体組成 G_k ($k=1, \dots, m$; m は組成の数) と下記の比例関係が理論的に成立する^[6]。

$$\gamma = a_0 + a_1 \cdot C_1 + \dots + a_m \cdot C_m \quad (2)$$

(2) 式の比例関係から波長の組み合わせの異なる n 個の相対吸光度比 γ_k ($k=1, \dots, n$; $n \geq m$) を用いて各組成 G_k ($k=1, \dots, m$) を下記(3)式により算出できる。

$$\begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ \vdots \\ C_k \\ \vdots \\ C_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{10} \\ a_{20} \\ \vdots \\ a_{k0} \\ \vdots \\ a_{m0} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ a_{k1} & a_{k2} & \dots & a_{kn} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ a_{m1} & a_{m2} & \dots & a_{mn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \gamma_1 \\ \gamma_2 \\ \vdots \\ \gamma_k \\ \vdots \\ \gamma_n \end{bmatrix} \quad (3)$$

図2は3人の被験者で測定した指先のヘモグロビン濃度(以下、 C_{thb} と呼ぶ)の測定結果を示す。本実験では上腕部をカフで締め付けて C_{thb} を変化させた。3つの相対吸光度比を用いて(3)式で推定した C_{thb} の測定誤差は0.003 mM と高精度な測定を実現している。

血糖値等の微量な血液成分も(3)式で表される複数の相対吸光度比 $\gamma_{k=1, \dots, n}$ の一次多項式により原理的には推定できる。しかしながら、指先等の血液量の体積分率は2%~3%と非常に少なく、血糖値を直接測定することは難しい。一方、間質液中のグルコース濃度は血糖値の急激な変化に対して数分程度遅延するが、定常状態ではよく一致することが報告されている^[1]。

そこで、ここではCGMと同様に皮下間質液のグルコース濃度を測定対象として、(3)式を用いた測定精度を理論的に検討した。その結果、吸光度 $Abs (= -\ln(R))$ の測定誤差を 0.01×10^{-2} 以下に抑えれば国際規格 ISO15197 を満足する ± 15 mg/dl 以下の高い精度が得られることが検証された。

電気ノイズのみに起因した吸光度の測定誤差は時間的な積算平均により 0.01×10^{-2} 以下を容易に実現できる。しかしながら、図3(a)に示すように、指先で測定した吸光度 Abs は電気ノイズ以外の要因でも時間的に変動しており、①拍動に起因した Abs_p (図3(b)) と②測定部位の微動に起因した Abs_c (図3(c)) に分けることができる。① Abs_p は、血管の膨張収縮に伴う

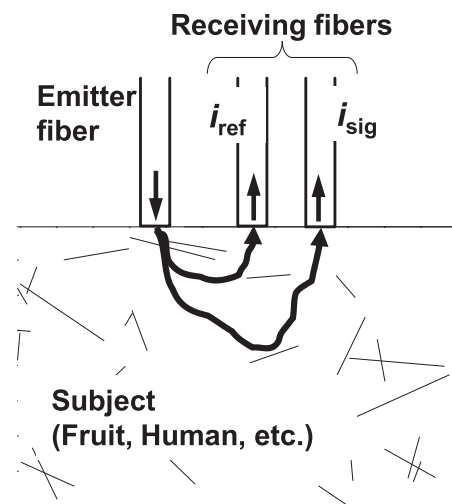


図1. 光計測手法 TFDRS の概略図

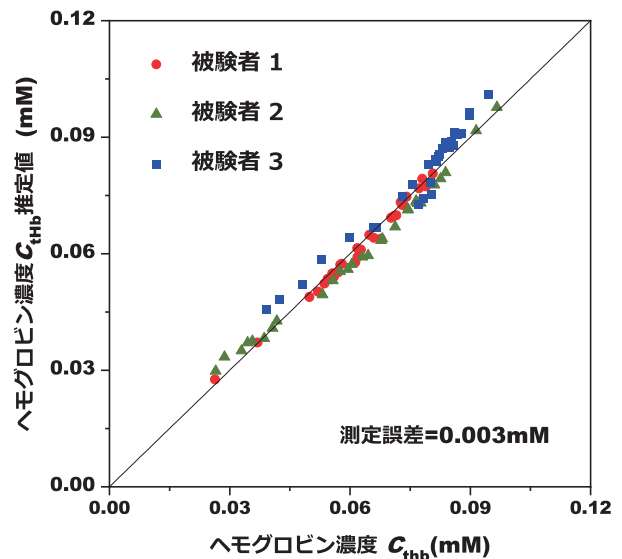


図2. 指先のヘモグロビン濃度の測定結果

ヘモグロビン濃度の僅かな変化に起因しており、その変化量は最大で0.032となる。また、② Abs_c は、測定プローブと測定部位の僅かな位置ずれに起因しており、呼吸による体全体の微動でも生じ、その変化量は最大で0.015となる。

こうした拍動や測定部位の微動に起因した吸光度の変化は、目標とする吸光度の測定誤差 0.01×10^{-2} に比べて150倍~300倍と遙かに大きく、また時間的な積算平均だけでは容易に抑えることができない。

3. 結言

ヘモグロビン濃度や血糖値等の血液成分の非侵襲計

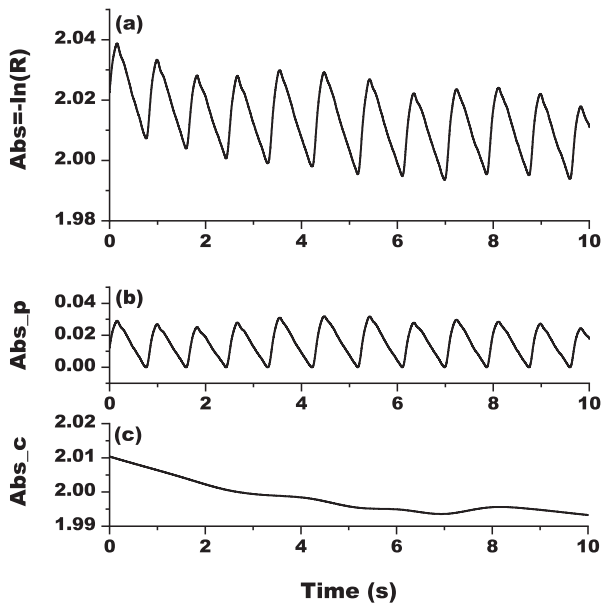


図3. 指先で測定した吸光度の時間変化

測手法についてTFDRSをベースに検討した。その結果、波長の異なる複数の相対吸光度比 γ の一次多項式によりヘモグロビン濃度や血糖値を実用的な精度で測定できることを検証した。しかしながら、拍動や測定部位の微動に起因した吸光度の変化量は目標とする吸光度の測定誤差 0.01×10^{-2} に比べて150倍～300倍と遙かに大きい。今後は、拍動等に影響されない測定手法を提案し、その実験的検証を行う。

参考文献

- [1] S. N. Thennadil, J. L. Rennert, B. J. Wenzel, K. H. Hazen, T. L. Ruchti, and M. B. Block: “Comparison of glucose concentration in interstitial fluid, and capillary and venous blood during rapid changes in blood glucose levels”, *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 3, No. 3, pp. 357-365, 2001.
- [2] K. Maruo, M. Tsurugi, J. Chin, T. Ota, H. Arimoto, Y. Yamada, M. Tamura, M. Ishii, Y. Ozaki: “Noninvasive Blood Glucose Assay Using a Newly Developed Near-Infrared System”, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, Vol. 9, No. 2, pp. 322-330, 2003.
- [3] R. Kasahara, S. Kino, S. Soyama, and Y. Matsuura: “Noninvasive glucose monitoring using mid-infrared absorption spectroscopy based on a few wavenumbers”, *Biomedical Optics Express*, Vol. 9, No. 1, pp. 289-302, 2018.
- [4] J. W. Kang, Y. S. Park, H. Chang, W. Lee, S. P.

- Singh, W. Choi, L. H. Galindo, R. R. Dasari, S. H. Nam, J. Park, P. T. C. So: “Direct Observation of glucose fingerprint using in vivo Raman Spectroscopy”, *Science Advances*, Vol. 6, No. 4, pp. 1-8, 2020.
- [5] 下村義昭: “近赤外レーザーを用いた果実糖度の非破壊計測技術”, *レーザー研究*, Vol. 39, No. 4, pp. 233-238, 2011.
- [6] Y. Shimomura, S. Miki, T. Tajiri, and H. Tanaka: “Noninvasive Measurement of Absolute Hemodynamic Components in Human Tissue Using Three-Fiber-Based Diffuse Reflectance Spectroscopy”, *Proc. 22nd Annual Meeting of the IEEE Lasers and Electro-Optics Society*, pp. 274-275, 2009.