

生体組成の非侵襲計測技術の開発

(長崎県の光計測手法“TFDRS”を活用した微量な血液成分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、採血による血糖の自己測定に基づき、食事療法や薬物投与による血糖値のコントロールが行われるが、1日複数回の採血に伴う苦痛や穿刺針による感染等の問題がある。体外から光を当てるだけで測定できる血糖値計が実用化されれば、採血に伴う苦痛が軽減され、血压測定と同じように気軽に血糖値測定が可能となる。本開発では、近赤外光を用いた血糖値の非侵襲計測における誤差要因、(1) 生体組織による散乱、(2) 色素や脂質などの夾雑物による吸収、(3) 測定部位の温度変化、および(4) 拍動や測定部位の僅かな動きの影響を全て排除する計測手法を提案した。また、本計測手法により指先での拍動に伴う血液の変化量を実測値の3倍と仮定した条件下でも皮下間質液グルコース濃度を実用的な精度で測定できることを理論的に検証した。

1. 緒言

厚生労働省の平成28年国民健康・栄養調査によれば、国内の糖尿病有病者は約1,000万人にのぼり、予備群を含めるとその数は2,000万人を超えると推定されており、糖尿病は深刻な国民病となっている。現在の糖尿病治療では、採血による血糖自己測定(Self-Monitoring of Blood Glucose: SMBG)に基づき、食事療法や薬物療法による血糖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穿刺針による感染等の問題がある。一方、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」が高齢者医療確保法により義務付けられており、保険指導による経時的なメタボリック症候群の評価など、今後は予防目的での血糖自己測定も重要となる。

非侵襲型の血糖値計が実用化されれば、採血の負担が軽減され、血压を計ることと同じように気軽に血糖値を測定できる。また、リアルタイムに血糖値を測定することで、インスリン投与のタイミングや薬物療法などの最適化を図ることができる。さらには、血糖値変動の少ない食品の選択、あるいは運動しながらの血糖測定による食事・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。加えて、患者が痛みや煩雑などを理由に敬遠することなく血糖自己測定を持続できれば、糖尿病の進行およ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削減が期待できる。

一方、採血を伴わない血糖値計として、皮下に細い針状のセンサー電極を挿入し、間質液のグルコース濃度を持続的に測定する持続グルコースモニタリング装置(Continuous Glucose Monitor: CGM)が米国において

製品化されている^[1]。CGMは間質液のグルコース濃度が血糖値とよく一致することに基づいており^[2]、SMBGに要求される国際規格(ISO15197:2103)^[3]と同等の測定精度を実現している^[4]。また、CGMは日本国内でも2022年より特定の患者を対象に保険適用が開始されたが、2週間ごとに交換が必要なセンサー電極の価格が約8,000円と高価である上、センサー挿入部での皮膚障害も報告されている^[5]。

血糖値の完全な非侵襲計測については、過去数十年にわたり、光学的手法を中心に国内外の企業や大学などの研究機関で開発が進められてきた^[6-8]。しかしながら、測定精度や安定性が悪く、いまだ実用化に至っていない^{[9][10]}。特に、近赤外光を用いた手法は、光が真皮まで十分に浸透できること、ならびに光源や検出器等の光学部品を比較的安価に調達できることから、最も有望な測定手法として注目されてきた^[11, 12]。しかしながら、(1) 生体組織による散乱、(2) 色素や脂質などの夾雑物による吸収、(3) 測定部位の温度変化、および(4) 拍動や測定部位の僅かな動きが全て干渉要因となり、グルコースによる微弱な吸収変化の抽出を難しくしている。

本開発では、果実糖度等の非破壊計測を目的に考案した光計測手法(Three-Fiber-Based Diffuse Reflectance Spectroscopy: TFDRS)^{[13][14]}をベースに、上記した4つの干渉要因を全て排除できる近赤外光を用いた血糖値の非侵襲計測手法を提案した。本報告では、提案した計測手法とその測定精度等の実用性を理論・実験の両面で検討した結果について述べる。

2. 研究内容と結果

2.1 非破壊計測手法 TFDRS

TFDRS では、図1に示すように果実や生体等の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 λ_k ($k=1, 2, 3$) で測定した反射光の強度比で表した反射率 $R(\lambda_{k=1,2,3}) = i_{sig} / i_{ref}$ を用い、下記式(1)で表される相対吸光度比 γ を非破壊計測の指標とする^[13]。

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

式(1)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^[13]。

一方、生体には水分、脂肪、蛋白、さらにはヘモグロビン色素等の多くの吸収因子(夾雑物)が含まれるが、相対吸光度比 γ はヘモグロビン色素等の生体組成、温度等の各生体パラメータ C_k ($k=1, \dots, m$; m は生体パラメータの数) と下記の比例関係が成立する^[15]。

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

式(2)の比例関係から波長の組み合わせが異なる n 個の相対吸光度比 γ_k ($k=1, \dots, n$; $n \geq m$) を用いて各パラメータ C_k ($k=1, \dots, m$) を下記式(3)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人の成人男性で測定した指先の総ヘモグロビン濃度(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。ここでは、3つの相対吸光度比 γ_k ($k=1, 2, 3$) を用いた式(3)で C_{tHb} を推定しており、その測定誤差は0.003mMと高精度な測定を実現した^[15]。

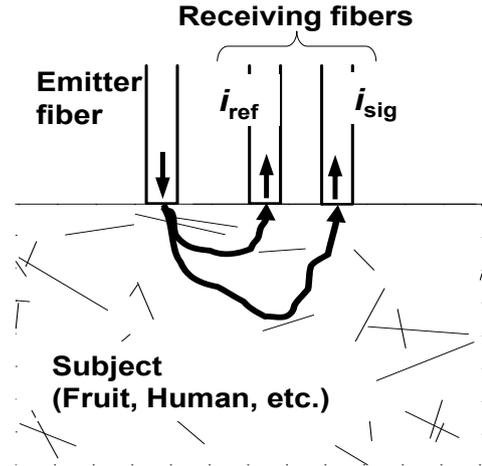


図1 TFDRSの概略図

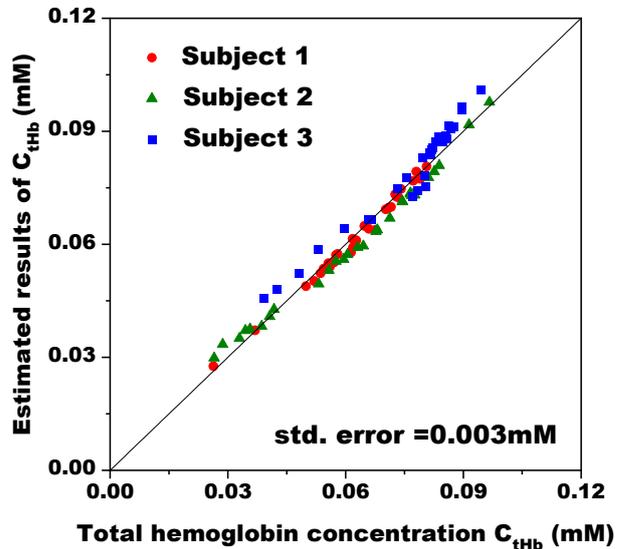


図2 指先のヘモグロビン濃度の測定結果

2.2 TFDRSによる血糖値の非侵襲計測

血糖値等の微量な血液成分も式(3)で表される複数の相対吸光度比 γ_k ($k=1, \dots, n$) 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。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、式(3)によるグルコース濃度の推定精度を指先での測定を想定した理論解析により評価した。

TFDRSによる指先の吸光度 A ($A = -\ln(R)$) の実験値(●)と光散乱理論^[16] ^[17]により計算した理論値(実

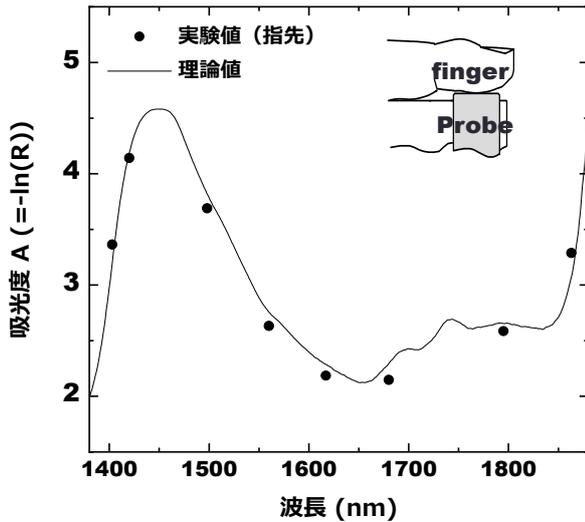


図3 指先で測定した吸光度 (●) と散乱体モデルによる吸光度の理論値 (実線)。

線) を図3に示す。記号 (●) で示した実験値は測定に用いた受光ファイバーの伝送効率や受光素子の感度等を波長毎に校正している。また、実線で示した理論値は、指先を水分、脂肪、蛋白、およびヘモグロビン色素が一樣に分布した光散乱体 (以下、散乱体モデルと呼ぶ) と仮定して解析したが、指先の複雑な吸光度スペクトルを相対誤差7%以下で再現している。

次に、上記散乱体モデルを用いた理論計算により、式(3)による間質液グルコース濃度の推定精度を評価した。まず、散乱体モデルのグルコース濃度に加え、ヘモグロビン色素、水分、脂質等の夾雑物濃度、指先温度、さらには散乱係数等の各パラメータを互いに相関がないように所定の範囲でランダムに変化させて250種類のサンプルを作成した。これらのサンプルに対して式(3)によりグルコース濃度を推定し、その推定精度を評価した結果を図4に示す。

同図では、二乗平均平方根誤差(Root Mean Square of Error: RMSE)で表したグルコース濃度の推定精度を電気ノイズに起因した吸光度成分 A_e の標準偏差 ΔA_e との関係で示した。同図より、吸光度変動 ΔA_e を 0.01×10^{-2} (以下 Δ_0 で表す)より小さく抑えれば10 mg/dl以下の測定精度が得られ、 $\Delta A_e=0$ での値3.4 mg/dlが限界値となる。

電気ノイズのみに起因した吸光度成分は正規分布を示すことから、吸光度の時間的な積算平均により Δ_0 以下の変動を容易に実現できる。しかし、実際に測定

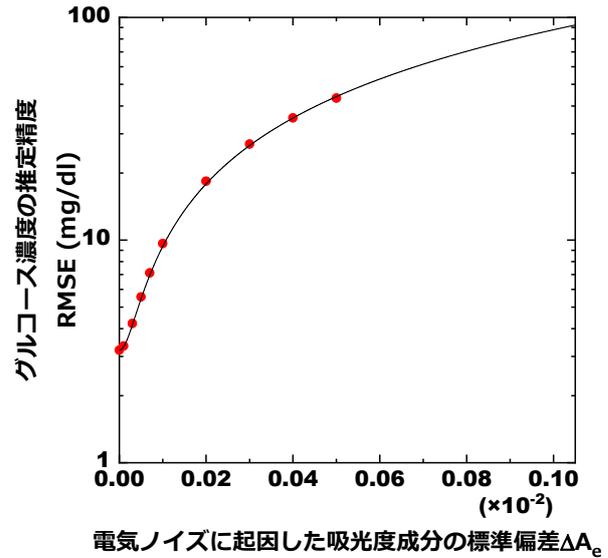


図4 間質液グルコース濃度の推定精度(RMSE)と電気ノイズにみで生じる吸光度成分 A_e の変動(標準偏差) ΔA_e との関係。

される吸光度は、電気ノイズだけではなく、後述する拍動に伴う血管の膨張・収縮や被検体の僅かな動きでも時間的に大きく変動するため、吸光度の単純な時間平均だけでは実用的な推定精度の実現は難しい。

2. 3 血糖値計測における拍動等の影響

図5(a)は指先で測定した吸光度 A の時間変化を示す。図5(b)、(c)、(d)は吸光度 A を下記式(4)に従い3つの吸光度成分に分解した結果を示す。

$$A = A_0 + A_s + A_e \quad (4)$$

図5(b)に示した A_0 は指先そのものの吸光度成分で、拍動に伴う血液量の変化に起因して最大0.025の変動を示す。図5(c)に示した A_s は体動に伴う指先とプローブ端面の幾何学的な位置関係に依存した吸光度成分で、最大0.013の変動を示す。また、図5(d)に示した A_e は光検出器等の電気ノイズに起因した吸光度成分で標準偏差 3.0×10^{-2} の正規分布を示す。

ここで、吸光度成分 A_0 、 A_s はそれぞれ Δ_0 の250倍、130倍と大きく変動する上、正規分布を示さないことから、その時間平均だけでは変動を低減できず、血糖値の大きな測定誤差を生じる要因となる。そこで、指先での血糖値測定に伴う拍動や体動の影響を低減する

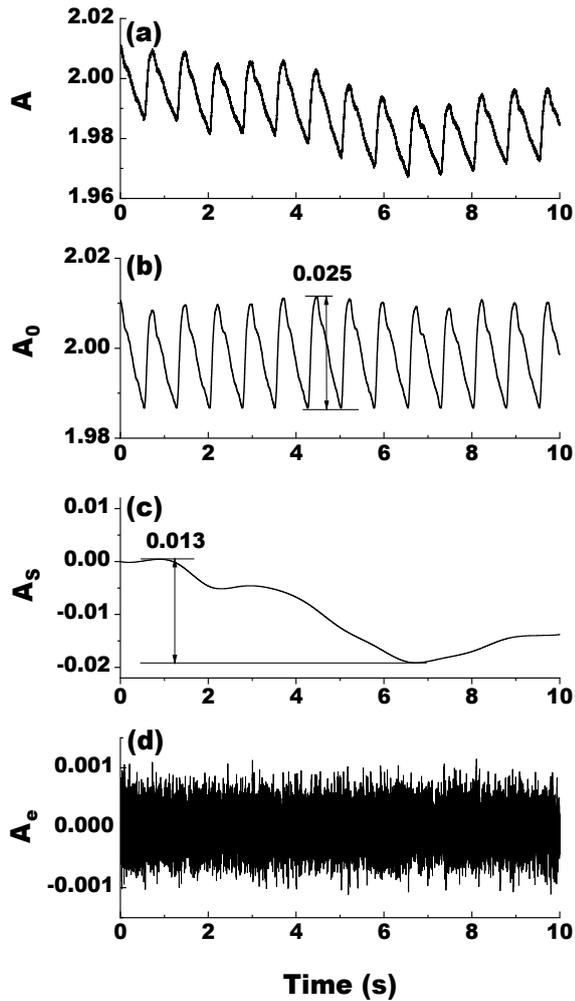


図5 (a) 指先で測定した吸光度A、(b) 血液を含む指先そのものの吸光度成分 A_0 、(c) 体動に伴う指先とプローブ端面の幾何学的な位置関係に依存した吸光度成分 A_S 、(d) 光検出器等の電気ノイズに起因した吸光度成分 A_e 。

ために新たな補正方法を考案した^[18]。

図6 (a)、(b)は式(3)で推定した血糖値の時間変化を上記補正の無し、有りでそれぞれ理論計算した結果を示す。ここで、指先の拍動に伴い変化する血液量は図5 (b)に示した吸光度成分 A_0 の変化量から導出し、その血液の変化量を3倍した値を計算に用いた。また、 A_S には図5 (c)示した吸光度成分の時間波形をそのまま用いた。 A_e には Δ_0 の10倍の変動を持つ正規分布の吸光度成分を与えた。

また、指先を模した散乱体モデルのグルコース濃度を100 mg/dlに設定し、時間的に一定とした。さらに、水分、脂質等の夾雑物濃度、散乱係数、及び指先温度

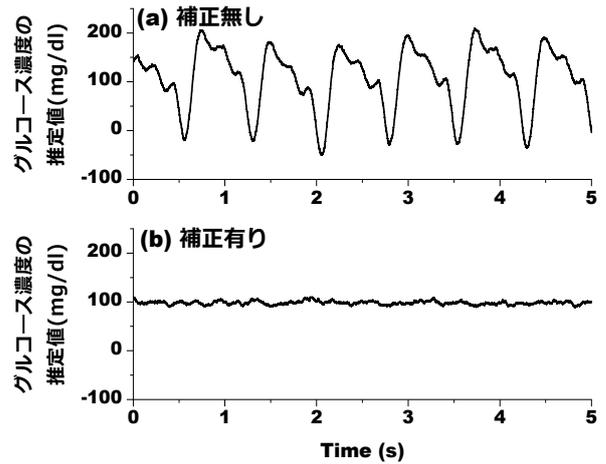


図6 指先を想定した皮下間質液のグルコース濃度の推定結果。(a) 拍動等の影響を補正しない場合、(b) 拍動等の影響を補正した場合。

も時間的に一定とした。以上の条件下で、式(3)を用いてグルコース濃度を0.2 msの時間間隔で10秒間計算し、その後100 msの時間幅で隣接平均した。図5 (a)の補正無しの場合、拍動の影響を受けて標準偏差64 mg/dlと大きな測定誤差が生じている。一方、図5 (b)の補正有りの場合、標準偏差3.9 mg/dlを示し、限界値3.4 mg/dlを加えた推定精度(RMSE)は5.2 mg/dl ($= (3.9^2 + 3.4^2)^{0.5}$)となった。

3. 結言

近赤外光を用いた血糖値の非侵襲計測における長年の未解決課題、(1) 生体組織による散乱、(2) 色素や脂質などの夾雑物による吸収、(3) 測定部位の温度変化、および(4) 拍動や測定部位の僅かな動きの影響を全て排除できる計測手法を考案した。また、本手法により、指先での拍動に伴う血液量の変化を実測値の3倍と仮定した条件下でもSMBGに要求される国際規格(ISO15197:2103)を満たす間質液グルコース濃度の測定精度が得られることを理論的に検証した。

参考文献

- [1] E. Waltz: Sweet sensation, Nat. Biotechnol. Vol. 37, No. 4, pp. 340-344, 2019.
- [2] 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 Technol. Ther.* Vol. 3, No. 3, pp. 357-365, 2001.
- [3] G. Freckmann, C. Schmid, A. Baumstark, M. Rutschmann, C. Haug, and L. Heinemann: Analytical Performance Requirements for Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose With Focus on System Accuracy: Relevant Differences Among ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, and Current FDA Recommendations, *J. Diabetes Sci. Technol.* Vol. 9, No. 4, pp. 885-894, 2015.
- [4] S. Alva, T. Bailey, R. Brazg, E. S. Budiman, K. Castorino, M. P. Christiansen, G. Forlenza, M. Kipnes, D. R. Liljenquist, and H. Liu: Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes, *J. Diabetes Sci. Technol.* Vol. 16, No. 1, pp. 70-77, 2022.
- [5] F. J. Navarro-Triviño: Skin Reactions to Glucose Sensors: Present and Future, *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* Vol. 112, No. 5, pp. 389-391, 2021.
- [6] R. J. McNichols and G. L. Cote: Optical glucose sensing in biological fluids: an overview, *J. Biomed. Opt.* Vol. 5, No. 1, pp. 5-16, 2000.
- [7] S. K. Vashist: Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: a review, *Anal. Chim. Acta* Vol. 750, pp. 16-27, 2012.
- [8] I. Amato: Race Quickens for Non-Stick Blood Monitoring Technology, *Science* Vol. 258, No. 5084, pp. 892-893, 1992.
- [9] Y. Li and Y. Chen: Review of Noninvasive Continuous Glucose Monitoring in Diabetics, *ACS Sens.* Vol. 8, No. 10, pp. 3659-3679, 2023.
- [10] S. Min, H. Geng, Y. He, T. Xu, Q. Liu, and X. Zhang: Minimally and non-invasive glucose monitoring: the road toward commercialization, *Sens. Diagn.* Vol. 4, No. 5, pp. 370-396, 2025.
- [11] C. F. So, K. S. Choi, T. K. Wong, and J. W. Chung: Recent advances in noninvasive glucose monitoring, *Med. Devices: Evidence Res.* Vol. 5, pp. 45-52, 2012.
- [12] K. V. Pozhar, M. O. Mikhailov, E. L. Litinskaia, and E. A. Polyakova: Near-Infrared Spectroscopy for Noninvasive Measurement of Blood Glucose: Problems, Progress, Tasks, *Biomed. Eng.* Vol. 56, No. 1, pp. 64-68, 2022.
- [13] 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.
- [14] T. Inagaki, D. Nozawa, Y. Shimomura, and S. Tsuchikawa: Three-Fibre-Based Diffuse Reflectance Spectroscopy for Estimation of Total Solid Content in Natural Rubber Latex. *J. Near Infrared Spectrosc.* Vol. 24, No. 4, pp. 327-335, 2016.
- [15] 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, *Proceedings of the 22nd Annual Meeting of the IEEE Lasers and Electro-Optics Society*, pp. 274-275, 2009.
- [16] R. A. Groenhuis, H. A. Ferwerda, and J. J. Ten Bosch: Scattering and absorption of turbid materials determined from reflection measurements. 1: theory. *Appl. Opt.* Vol. 22, No. 16, pp. 2456-2462, 1983.
- [17] T. J. Farrell, M. S. Patterson, and B. Wilson: A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo, *Med. Phys.* Vol. 19, No. 4, pp. 879-888, 1992.
- [18] 下村義昭: 光散乱体の非破壊測定装置、特願 2024-049827, 2024.