

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（CGMと呼ばれる）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、令和5年度に試作した非侵襲測定装置について述べる。

2. 研究内容と結果

2. 1 非破壊計測手法TFDRS

TFDRSでは、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か所で反射光を受光する。また、3つの波長 λ_k ($k=1, 2, 3$)で測定した反射光の強度比（反射率） $R = i_{\text{sig}} / i_{\text{ref}}$ を用いた下記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。

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ではわずか数種類の波長の光で可能とした。

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

一方、生体は果実と異なり、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)を含む。TFDRSを用いた生体組成計測では、波長の異なる複数の相対吸光度比 γ_k ($k=1, \dots, n$)を用いた下記1次多項式により、特定の生体組成 C を上記した夾雑物の影響を受けることなく推定することができる^[6]。

$$C = a_0 + a_1 \cdot \gamma_1 + \dots + a_n \cdot \gamma_n \quad (2)$$

2. 2 生体組成の非侵襲測定装置

試作装置の外観を図1に示す。本装置では、測定用光源に安定した単一波長の発振を可能とするDFBレーザーを複数波長で採用した。被験者の指先で測定した吸光度 $A(A = -\ln(R))$ を図2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、生体を水分、脂肪、蛋白等が一樣に分布した光散乱体と仮定して散乱理論^[7]を用いて計算した。実験値の理論値に対する相対誤差は6.9%以下を示しており、理論値どおりの吸光度を得ることができた。

3. 結言

TFDRSを活用した生体組成の非侵襲計測装置を試作した。被験者の指先での測定では、理論値どおりの吸光度を得ることができた。しかしながら、拍動や体動で生じる時間的な吸光度変動が目標とする吸光度の測定精度に比べて約300倍と大きく、試作装置では回避できない。今後は、上記の吸光度変動を低減する手法を検討して試作装置の改良に反映する。

参考文献

- [1] S. N. Thennadil et al.: "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 et al.: "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 et al.: "Noninvasive glucose monitoring using mid-infrared absorption spectroscopy based on a few wavenumbers", Biomedical Optics Express, Vol. 9, No. 1, pp. 289-302, 2018.

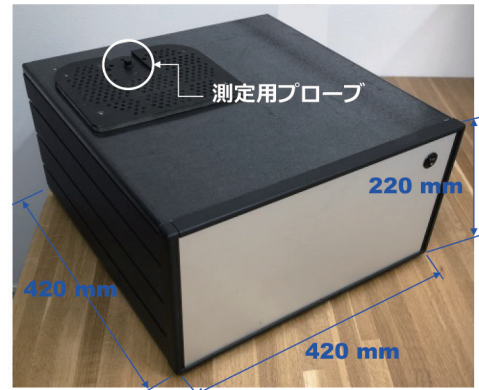


図1 試作装置の外観

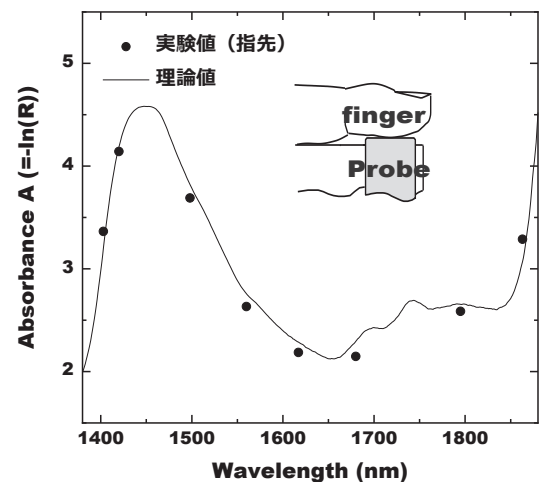


図2 被験者の指先で測定した吸光度。記号(●)は実験値を、実線は理論値をそれぞれ示す。

- [4] J. W. Kang et al.: "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 et al.: "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.
- [7] T. J. Farrell et al.: "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.