

光血糖値センサーの開発状況

工学研究科 電子物理工学分野 堀中博道

発表内容

研究目的: 光による無侵襲血糖値モニターを開発する

発表内容:

1. 光血糖値モニター

- 様々な方式の提案
- 実現における問題点

2. 偏光保存光子検出法による血糖値モニター

- 原理
- 基礎実験と実験結果

3. まとめ

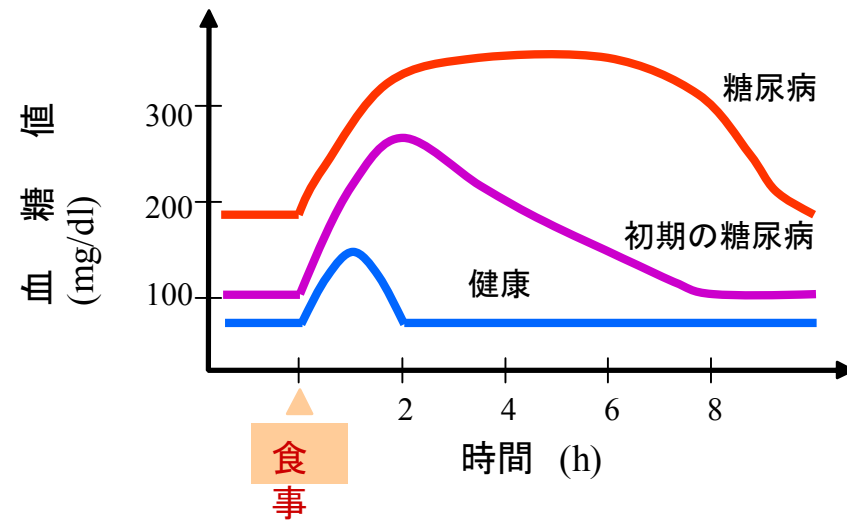
糖尿病とは

糖尿病とは、血液中の**グルコース濃度(血糖値)**を一定範囲内に調整する能力が弱くなり、血糖値が適正範囲を超えて上昇した状態が慢性的に続く状態のことを言い、生活習慣病の一つである。

我が国での糖尿病患者数は年々増加の一途をたどっている。平成14年の厚生労働省糖尿病実態調査では、糖尿病が強く疑われる人(糖尿病患者)が740万人、糖尿病の可能性が否定できない人(予備軍)が880万人と推定されている。

表-1 WHOによる糖尿病の診断基準(1998)
(75g 経口糖負荷試験における判定基準)

		グルコース濃度		
		静脈血漿	毛細血管全血	静脈全血
糖 尿 病	空腹時値	≥ 126mg/dl	≥ 110mg/dl	≥ 110mg/dl
	又は(及び) 2時間値	≥ 200mg/dl	≥ 200mg/dl	≥ 180mg/dl



一般的な血糖値センサー

現行の方法

指先から極小の針などを用いて採決し、グルコース酵素電極による酵素法(生じた H_2O_2 を電氣的に計る。)を用いて測定。

患者に負担。連続測定に向かない。



無痛血糖値センサー

グルコウォッチ（シグナス社）



FDA(米国食品医薬局)腕時計の下に2つのパッドが付いていて、そこから微弱な電流を流して皮膚の下の間質組織液の血糖値を測定。20分ごとに自動的に測定。

問題点 3時間のウォーミングアップ、測定精度 30mg/dlのずれ、センサーの跡の赤いカブレが問題。

<http://allabout.co.jp/health/diabetes/>

無侵襲血糖値センサー



無侵襲血糖測定器

日立は体内の代謝反応によって生成する熱エネルギーに着目

体内の代謝反応によって生まれる熱エネルギーを分析して、血糖値を算出。装置に指を10秒間置き、2分経過後にまた10秒間置く。2分後に血糖値が表示される。

年内に薬事法に基づく申請を行い、
2005年に病院への販売を開始する予定。



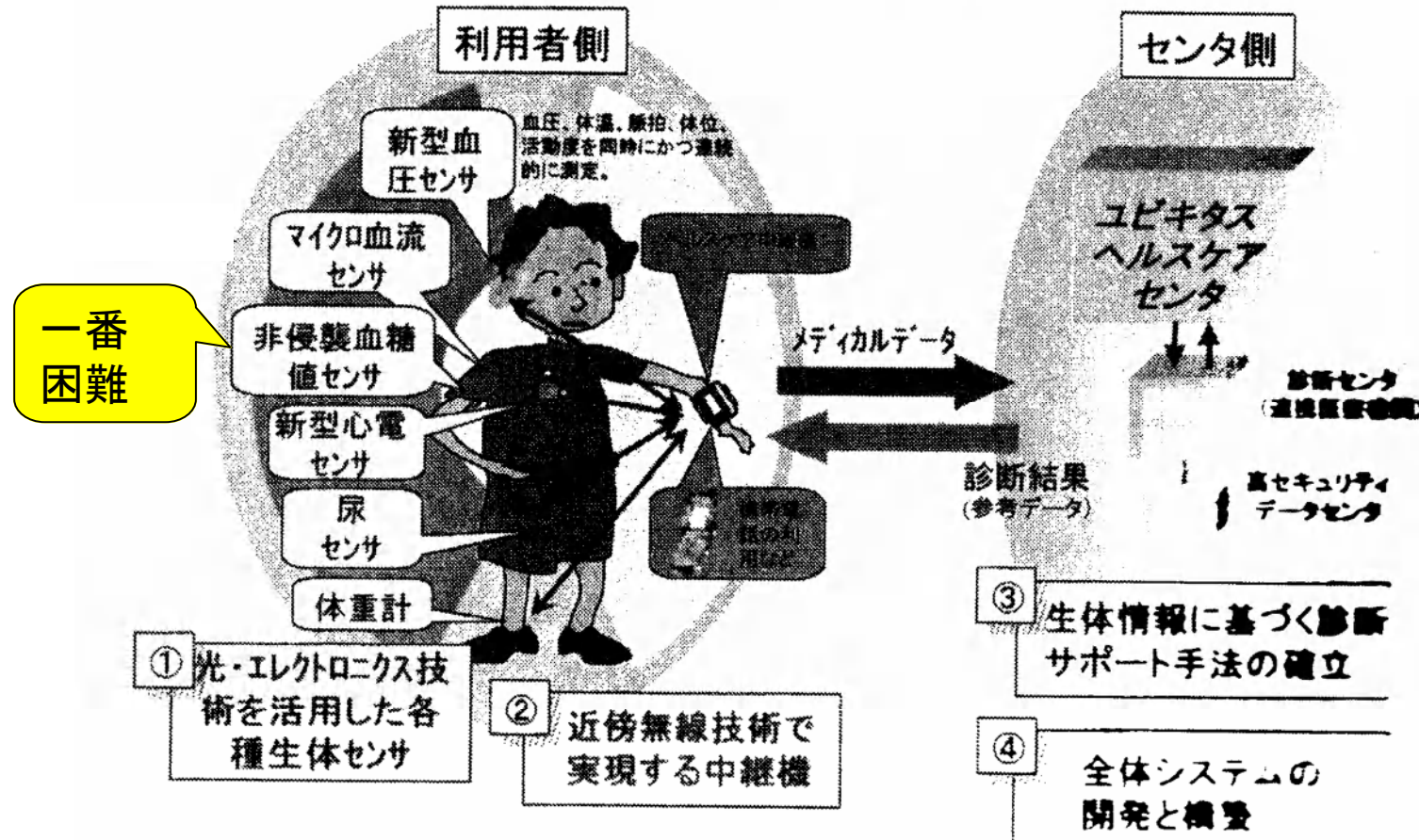
腕時計型の血糖測定器「PENDRA」

本体裏側のパッド近傍に電磁界を形成し、血糖値の変動に伴う電磁界の変化を検出することで血糖値に変換する仕組みです。1分毎にリアルタイムで血糖値を表示することができ、また現在血糖値が「上がっている」のか「下がっている」のかの判定も可能です(しかも「変化の程度」まで知ることができ
る！)。42万円。

http://www.geocities.jp/yu_domon/tounyou3.htm

生体センサーの開発例

予防医学で重要な生体センサーの開発例 とシステム全体でのポイント



第1回光・エレクトロニクス・情報通信と高齢社会の医療・健康技術を考える
研究会資料 (電子情報通信学会)

光による血糖値モニターの開発

吸収変化

透過光測定、PAS(Photo-Acoustic Spectroscopy)

屈折率変化

旋光角、伝搬速度変化

OCT(Optical Coherence Tomography)信号

散乱係数

その他

ラマン散乱

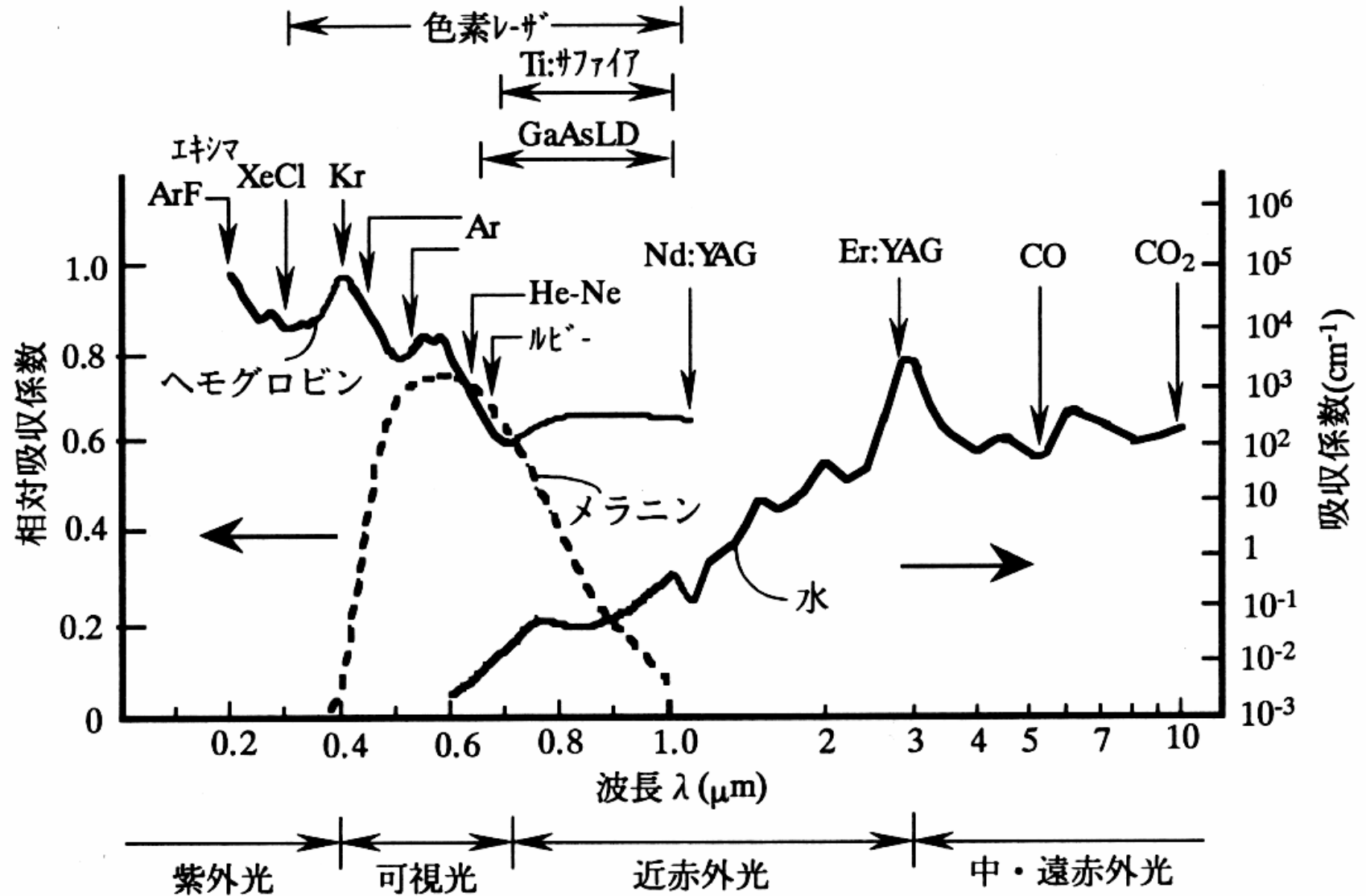
世界中の代表的医療メーカー、分光器メーカー、
50以上の研究機関、30以上のベンチャー企業が取り組む

精度(±10mg/dl、境界値、126mg/dlに対して)を考えると実現不可能。

(1. 6ミクロンの吸収帯でも、透過光強度の変化率は0.4%)

→ しかし、測れたという論文は多い。

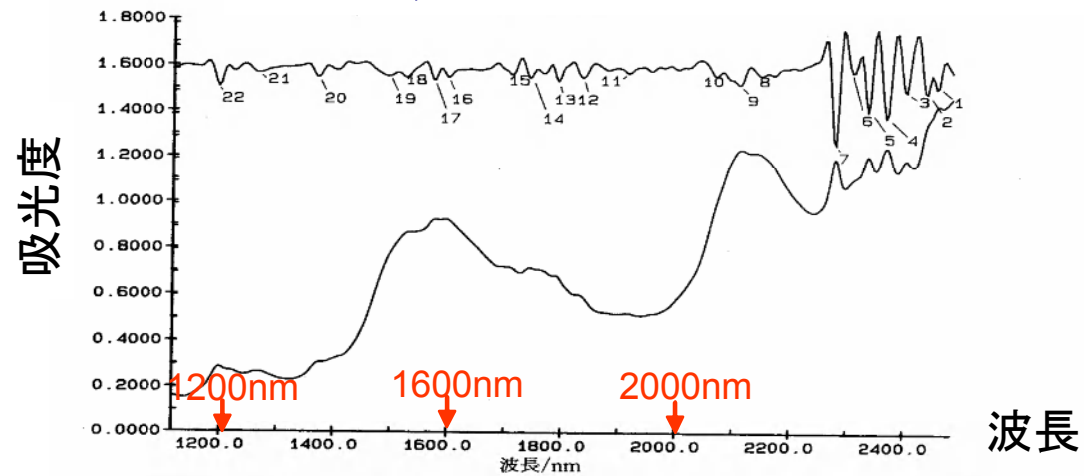
生体の分光特性



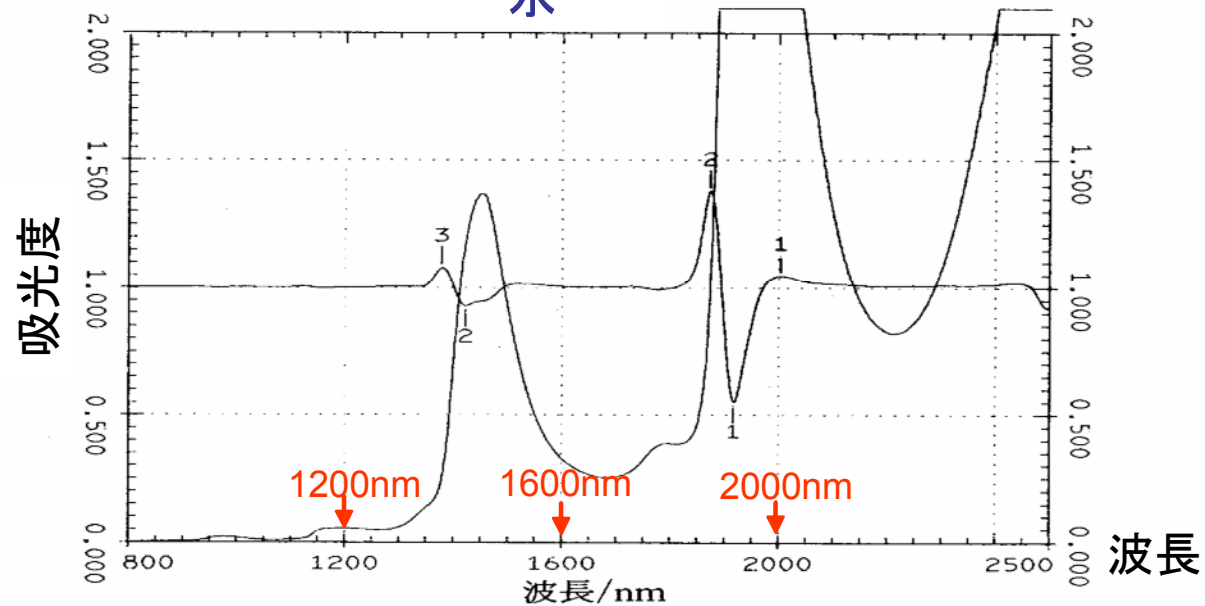
(阪大医学部保健学科テキスト)

グルコースと水の光吸収波長特性

グルコース



水

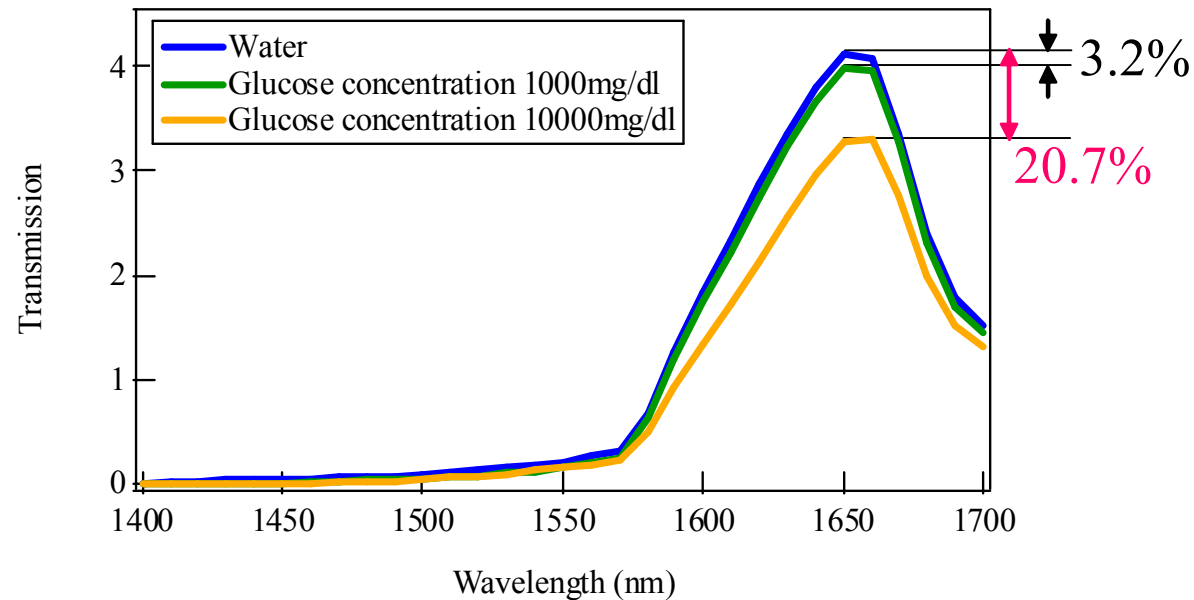


グルコースによる光吸収の変化

グルコースは $1.6 \mu\text{m}$ 付近の光を吸収する



グルコース濃度を変化させて、どれくらい透過光量が変わるか



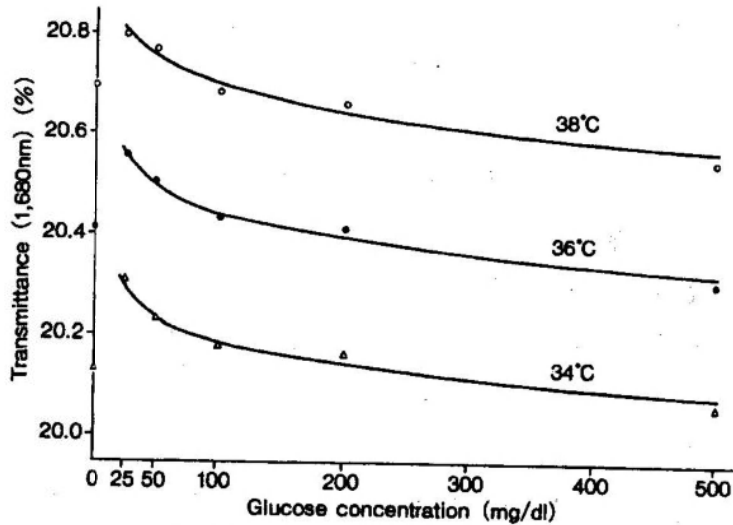
グルコース濃度 126mg/dl あたりの透過光の変化率は約**0.41%**

極めて微弱

グルコース 126mg/dl に対する変化=約**0.407%**

=**温度 0.10°C の変化に相当**

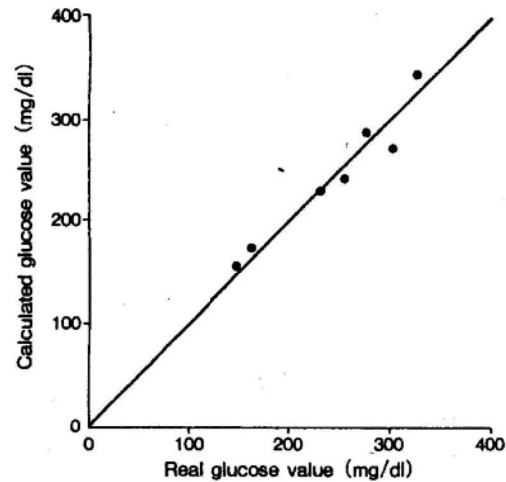
近赤外光の吸収による血糖値測定装置



水溶液中のグルコース濃度と透過率との関係⁷⁾

M.Noda et al.:Med Biol Eng Comp,29 (suppl),p274 (1991)

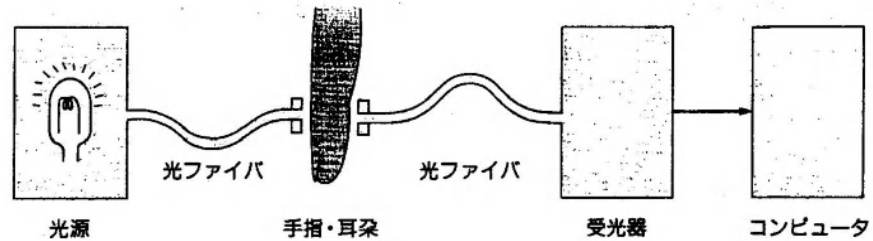
126mg/dlのグルコースに対して
0.04%の信号強度の変化
水の温度変化の影響を受けやすい



No.	Real value	Calculated value
1	147	154
2	163	172
3	231	231
4	304	269
5	326	342
6	275	288
7	252	242

Correlation coefficient = 0.9653
Standard error = 19.35
Mean absolute error = 12.92

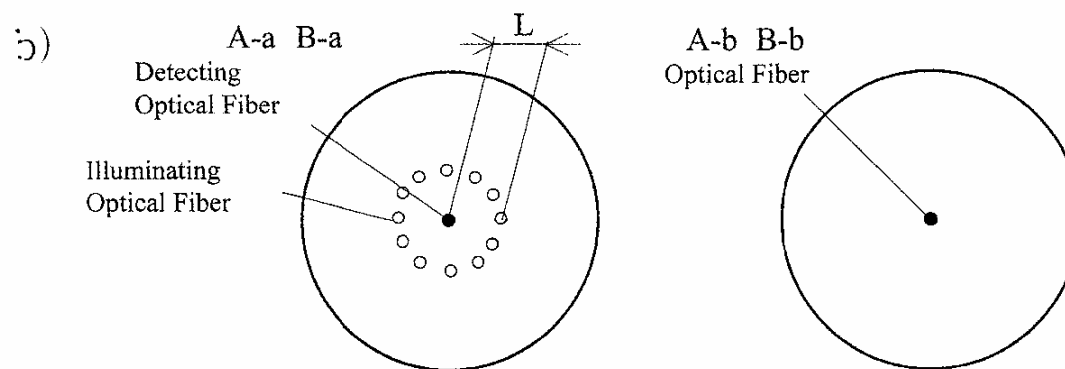
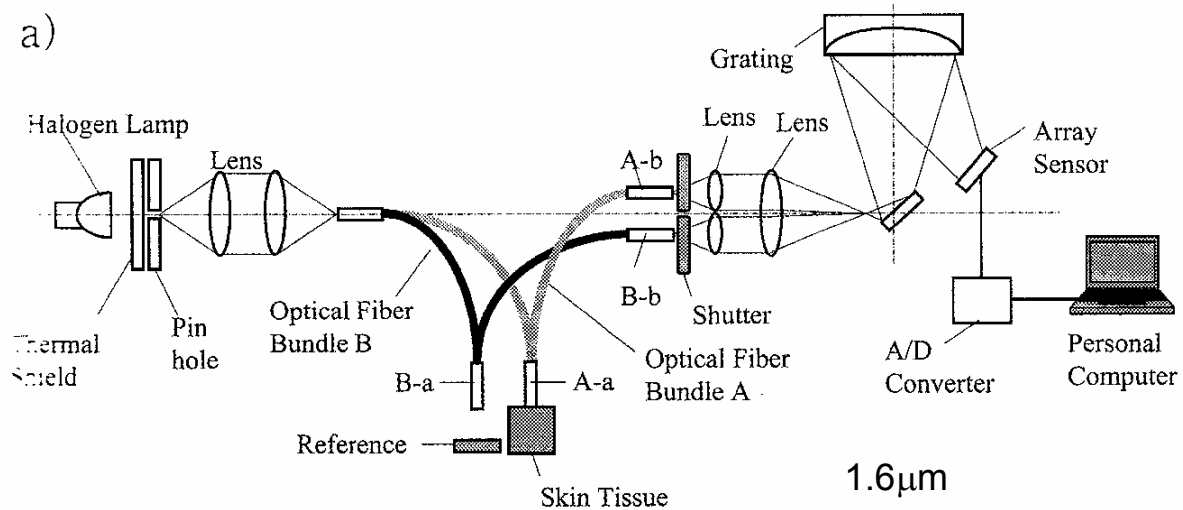
手指透過近赤外光による算出値と実測血糖値との関係^{8), 9)}



近赤外光による血糖測定装置のシステム図¹⁰⁾

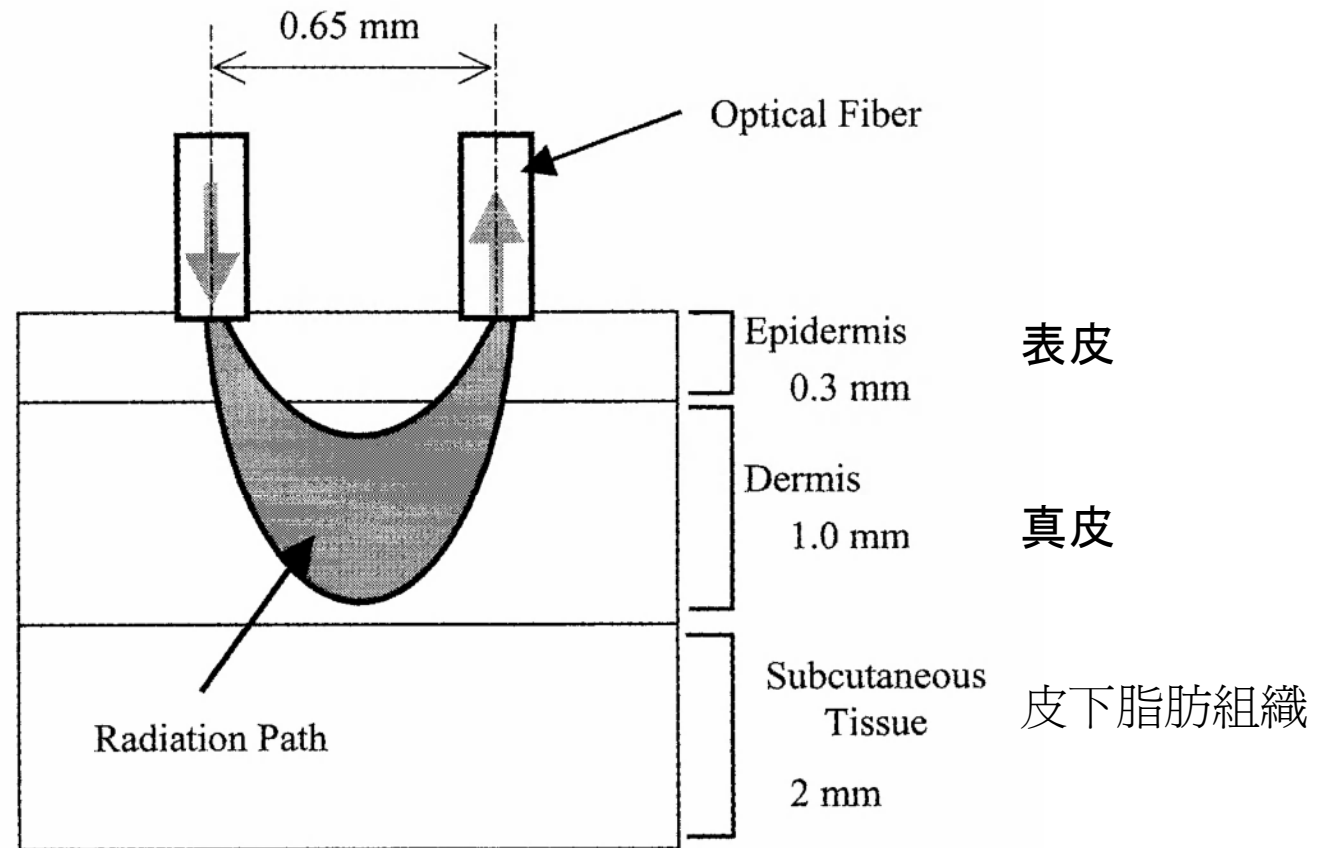
M.Noda et al.:Diabetologia, 35 (suppl), pA204 (1992)

光ファイバーを用いた血糖値計測装置



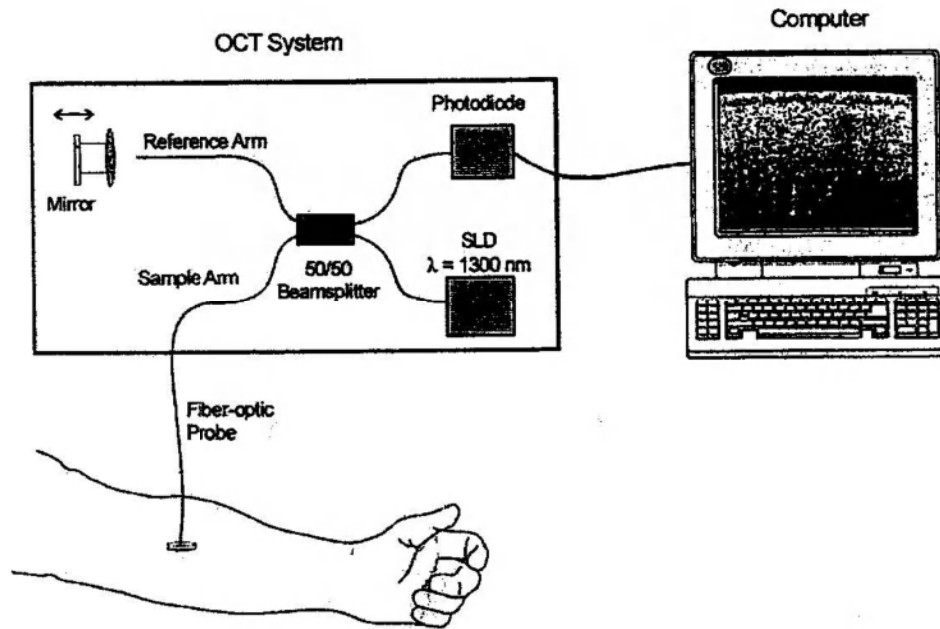
松下電工製血糖値計測装置。(a) ブロックダイアグラム。
b) 光ファイバーの配置図。

光ファイバーを用いた血糖値計測装置

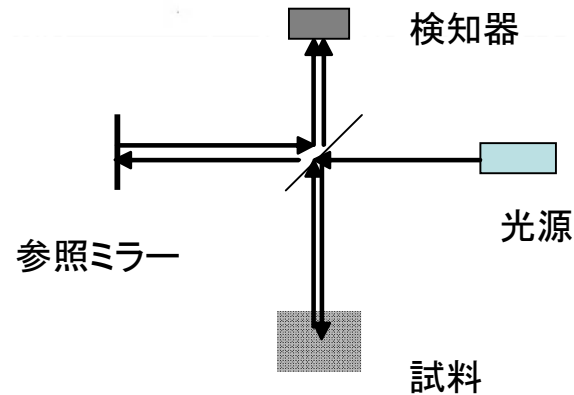


皮膚表面の光の広がりに関するモンテカルロシミュレーション。

OCT信号の変化によるグルコースの測定

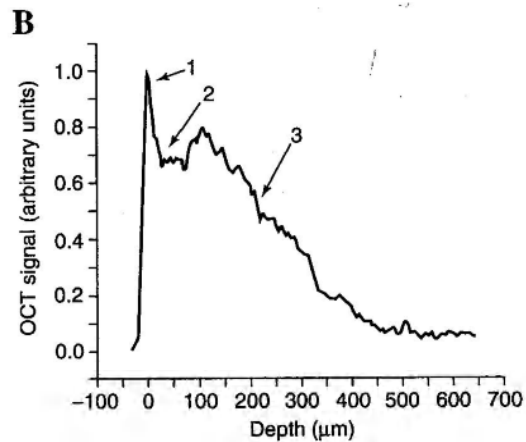
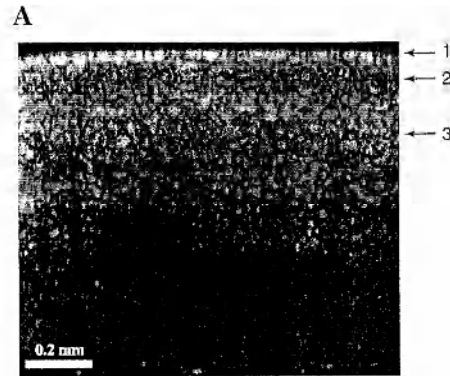


Optical layout of the OCT system. Light from the 1,300 nm superluminescent diode (SLD) is split between the reference and sample arms of the interferometer. Depth measurement is achieved by moving the mirror with respect to the reference arm. Reproduced with permission of the American Diabetes Association, from Larin *et al.*¹¹⁹

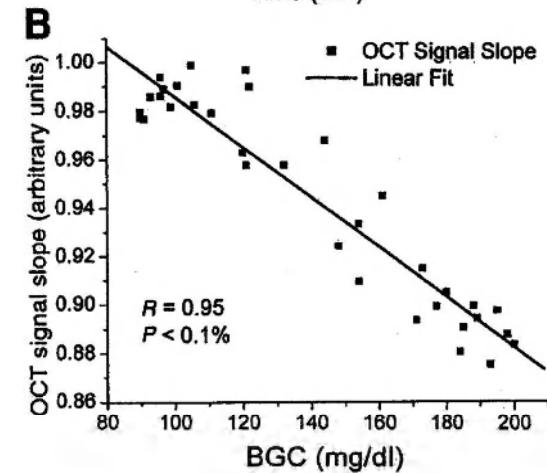
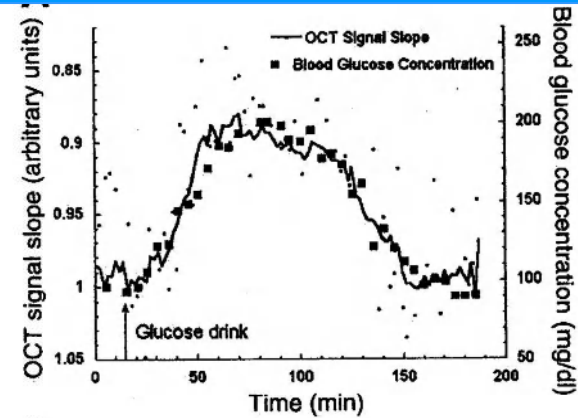


K.V. Larin et.al:Diabetes Care 25, pp.2263-2267 (2002)

OCT信号の変化によるグルコースの測定



A: Typical OCT image obtained from skin of a volunteer using 1,300 nm excitation. B: Corresponding one-dimensional OCT signal. The numbers on the graph refer to the different cutaneous layers: (1) SC; (2) epidermis layer; and (3) dermis. The slope of the OCT signal versus depth is close to linear in the dermis layer and is related to the scattering coefficient. It was used for correlation with glucose concentration. Reproduced with permission of the American Diabetes Association, from Larin *et al.*¹¹⁹



A: Slope of OCT signals (plotted in the inverted scale) and corresponding blood glucose concentrations obtained from a volunteer without diabetes. The blood glucose concentration was measured every 5 min. Dots represent the OCT signal slope (in arbitrary units), and the black line represents the fit of the data points. The black small squares are the invasively measured blood glucose concentrations. B: Slope of OCT signals versus blood glucose concentration (BGC) for the data shown in A. R , correlation coefficient. Dots represent the OCT signal slope, and the line represents the linear fit of the OCT data points. Reproduced with permission of the American Diabetes Association, from Larin *et al.*¹¹⁹

旋光性による血糖値の測定

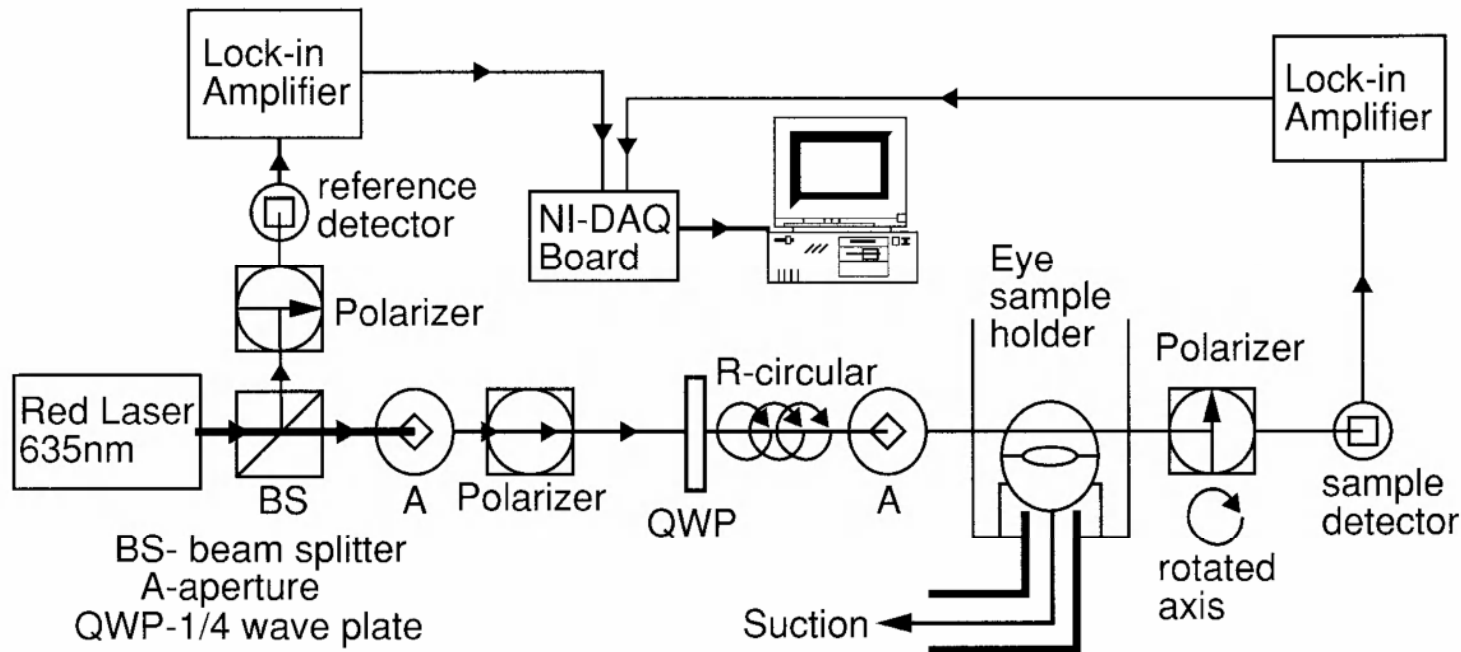
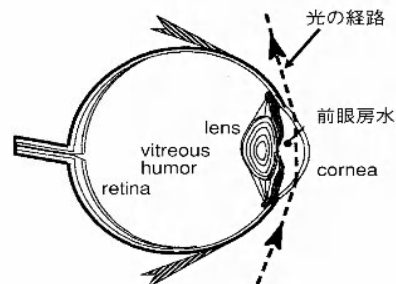
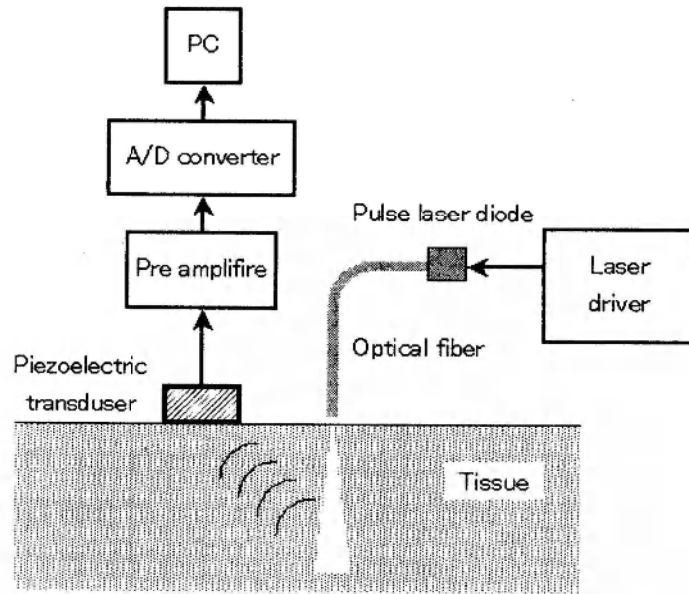


図5 旋光度を利用した前眼房水のグルコース計測法。実験にウサギを用いた。

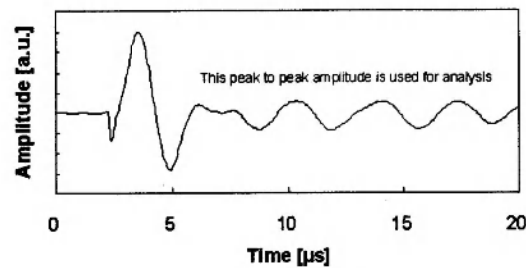


J.S.Baba et al.:J. Biomed. Opt.,7 (2002) 321.

PASによるグルコース検出



Experimental setup for photoacoustic glucose monitoring.



Typical photoacoustic signal of glucose in aqueous solution.

グルコース水溶液での実験(905nm)

光音響波の強度 P は次式で与えられる¹⁾。

$$P = K(\mu_a \beta \sqrt{\nu}) / C_p \quad (1)$$

ここで、 μ_a は溶液の光吸収係数、 β は溶液の熱膨張係数、 ν は溶液の音速、 C_p は溶液の比熱、 K は比例定数である。溶液に発光過程や光化学反応が無い場合、吸収された光は全て熱に変わり音響波を生成するため、光音響波強度は光吸収係数に依存する。グルコース分子の光音響波は、O-H結合とC-H結合の吸収・振動によるものと考えられているが、生体内での減衰及び同時多発的に発生する音響波の重ね合わせが生じるため、発生した光音響波の波形等の詳細な特性は明確には解明されていない。グルコース水溶液における光音響波の測定例をFig. 2に示す。

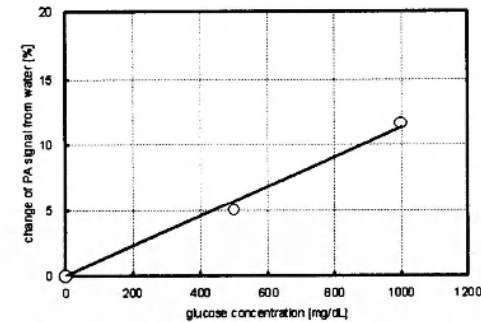
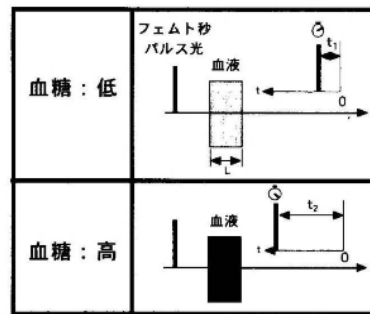
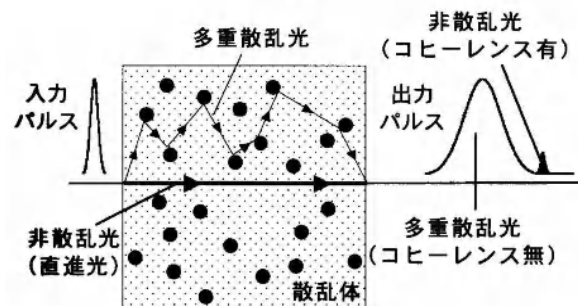


Fig. 6 Relationship between the photoacoustic amplitude change and the glucose concentration in an aqueous solution.

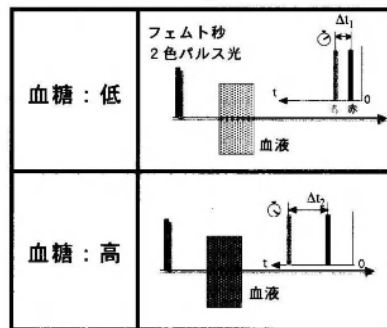
パルス光の伝搬時間によるグルコースの測定



(a)



(b)



(c)

Y.Hori et al.

Proc. SPIE, 4829 (2002)
539

偏光保存フォトン検出法による散乱係数変化の測定

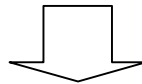
生体組織では、浮遊粒子の屈折率と媒質の屈折率の僅かな差で散乱が生じている。

原理

グルコースの添加 → 媒質の屈折率の増加 → 散乱係数の減少

グルコースに対する信号の大きな変化率が期待できる。

しかし、散乱光(回り込み光)の抑制が必要

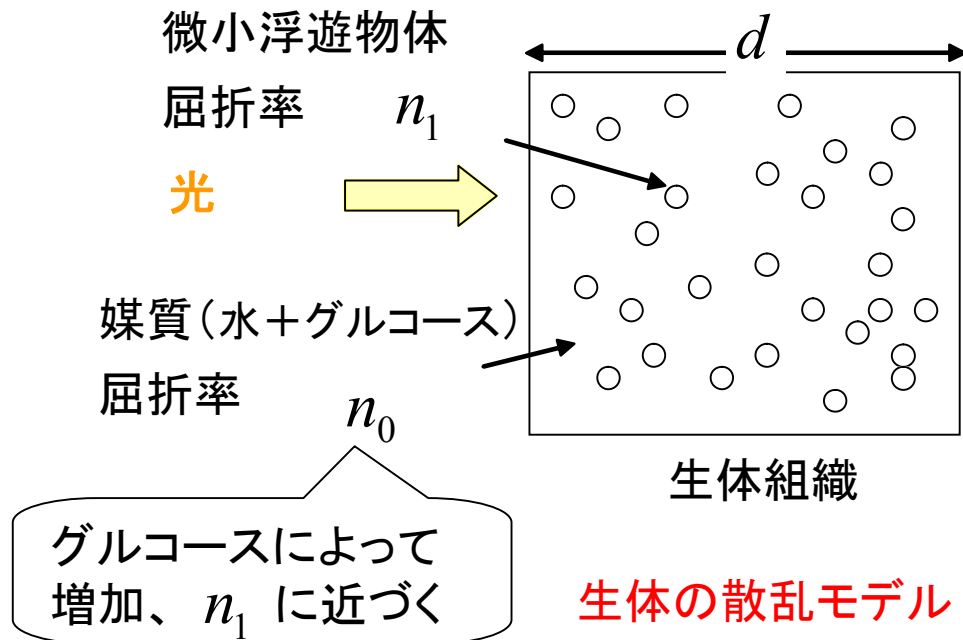


直進光検出のために偏光保存検出法を適用

回り込み光の高い除去能力

小型、簡易な光学系

グルコース濃度変化による散乱係数の変化



液体中に微小粒子が浮遊しており、それらの屈折率の差が散乱の原因。

その差は僅かである。

$$(n_1 - n_0) / n_0 \ll 1$$

$n_0 = n_{c0} + a \cdot C$: 媒質(グルコース水溶液)の屈折率、
Cはグルコース濃度

n_1 : 浮遊微小粒子の屈折率

(J.S.Maier et al.:Optics Lett.19 (1994) 2062)

偏光保存光子検出法による散乱係数変化の検出

準直進光は、
 $I \propto \exp(-\mu \cdot d)$
散乱係数 μ に敏感

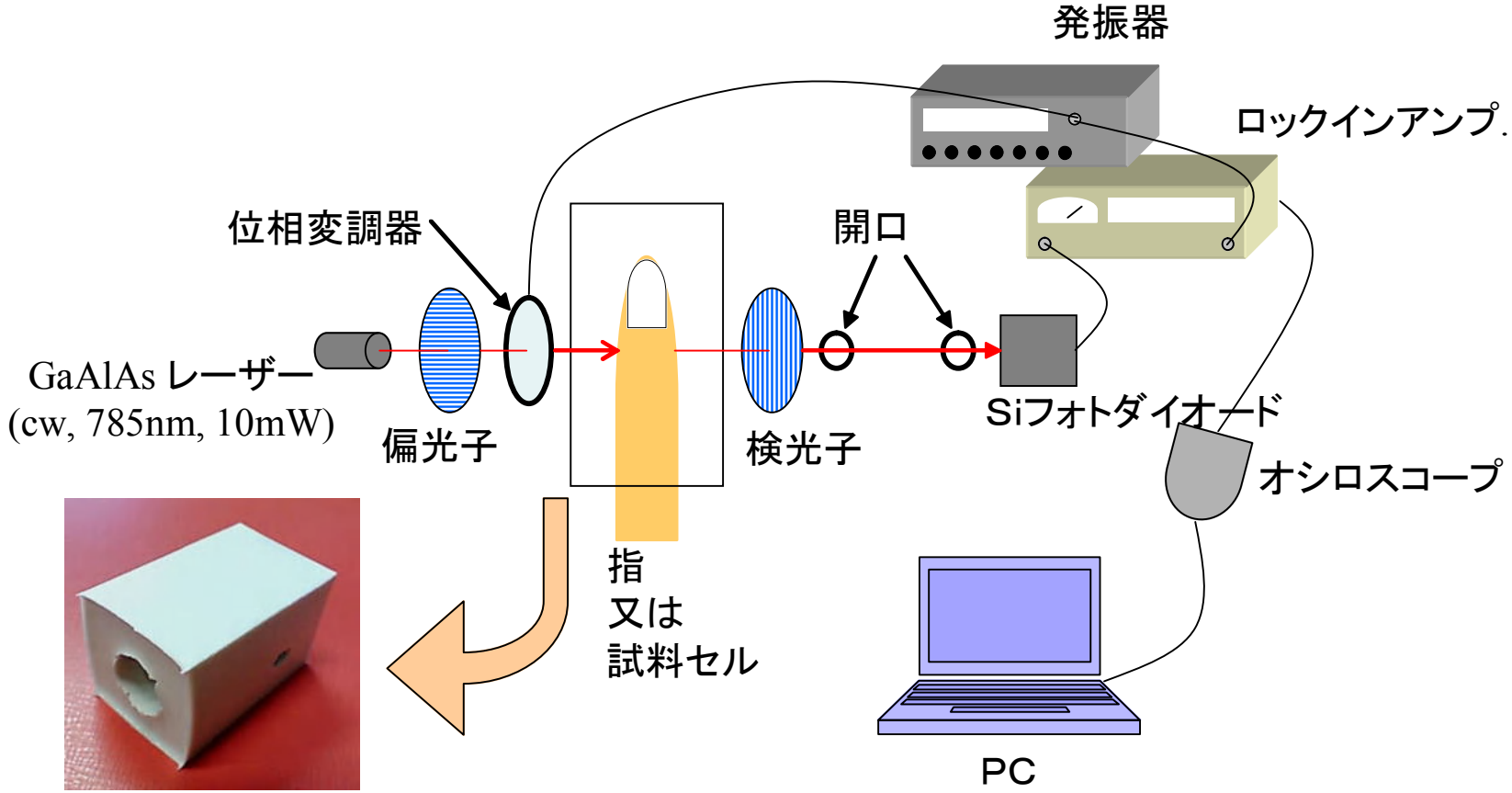
準直進光

入射光の偏光状態を保存

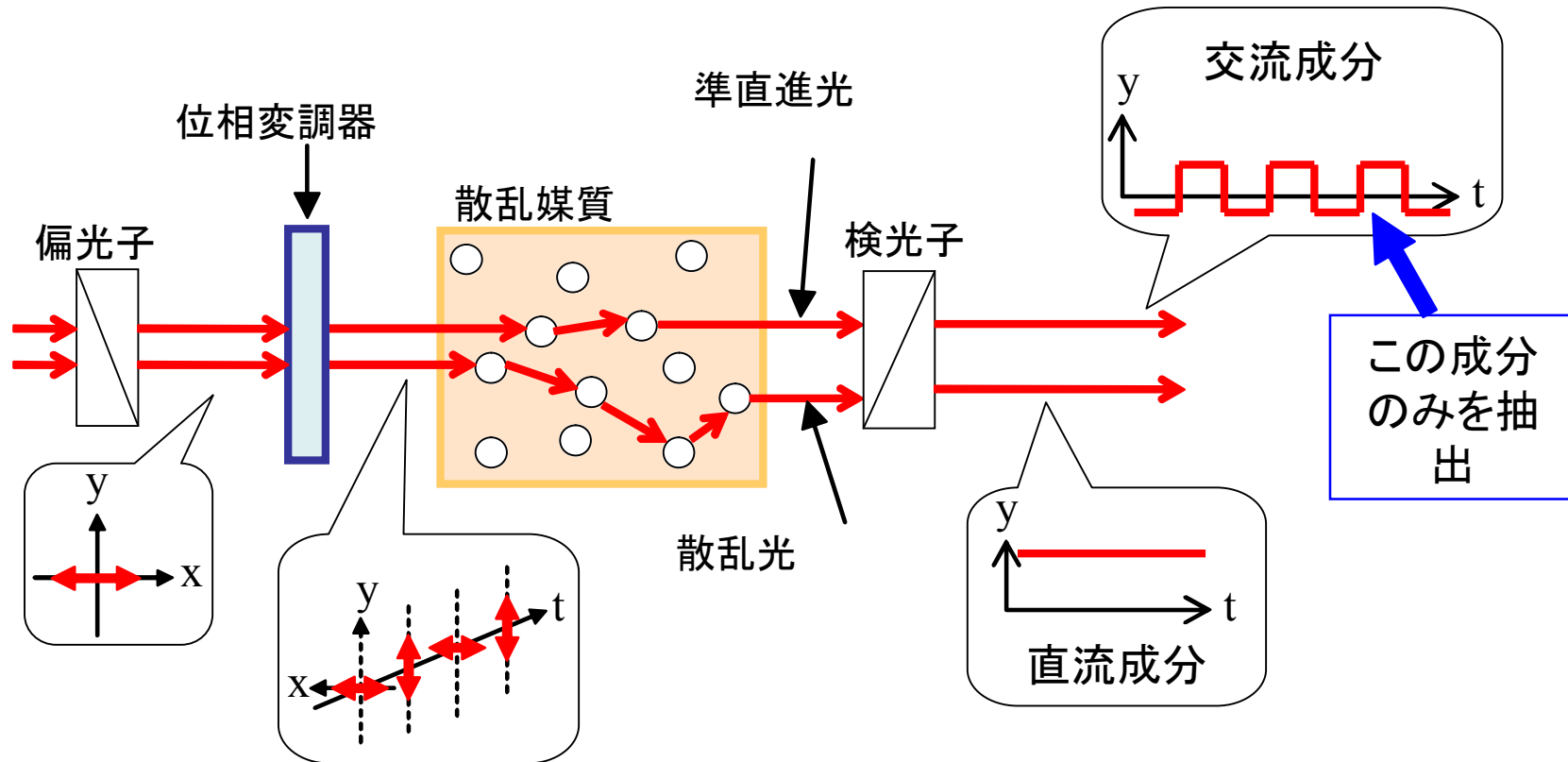
→変調信号

回り込み光

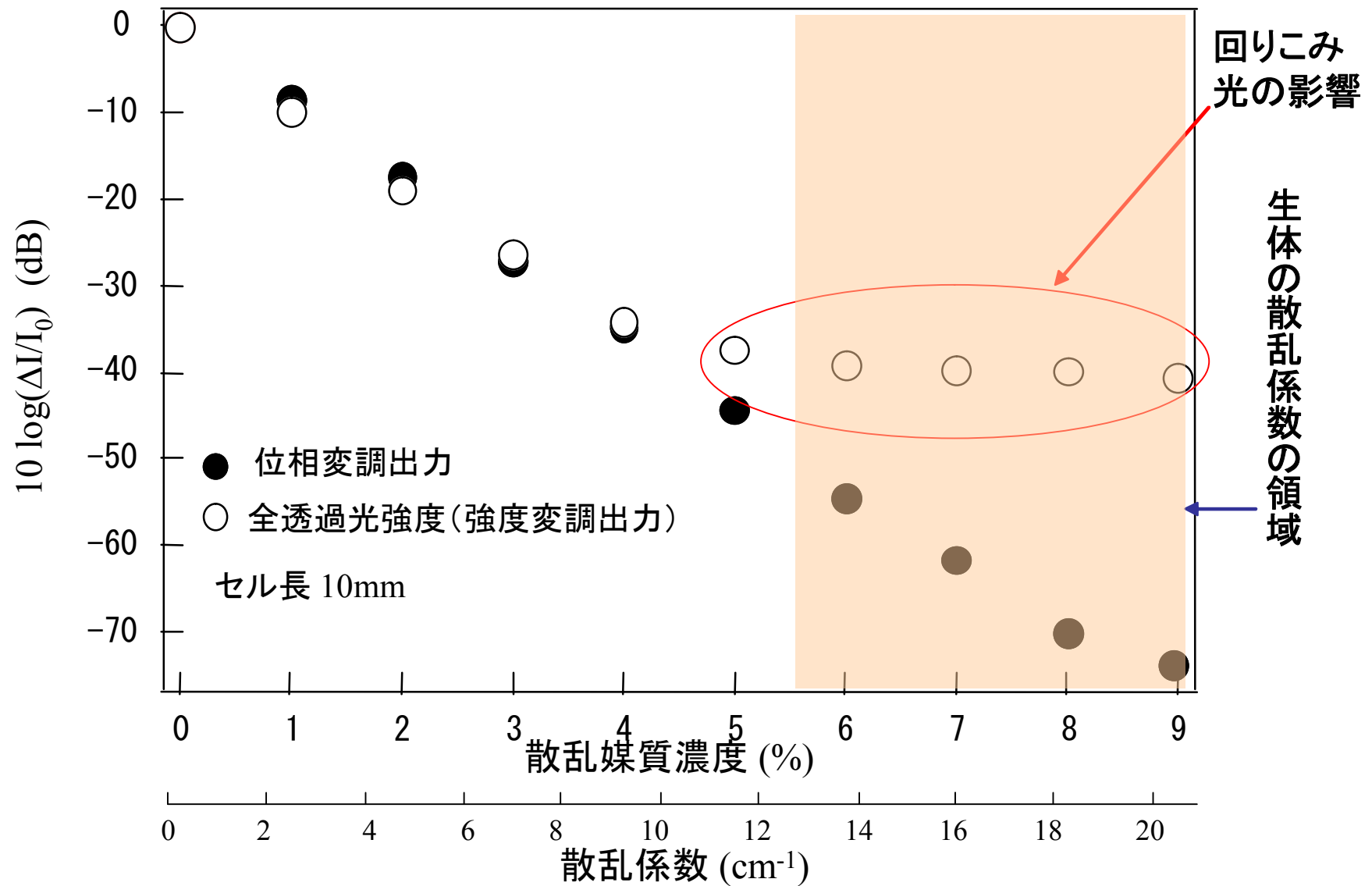
入射光の偏光状態に依存しない→DC信号



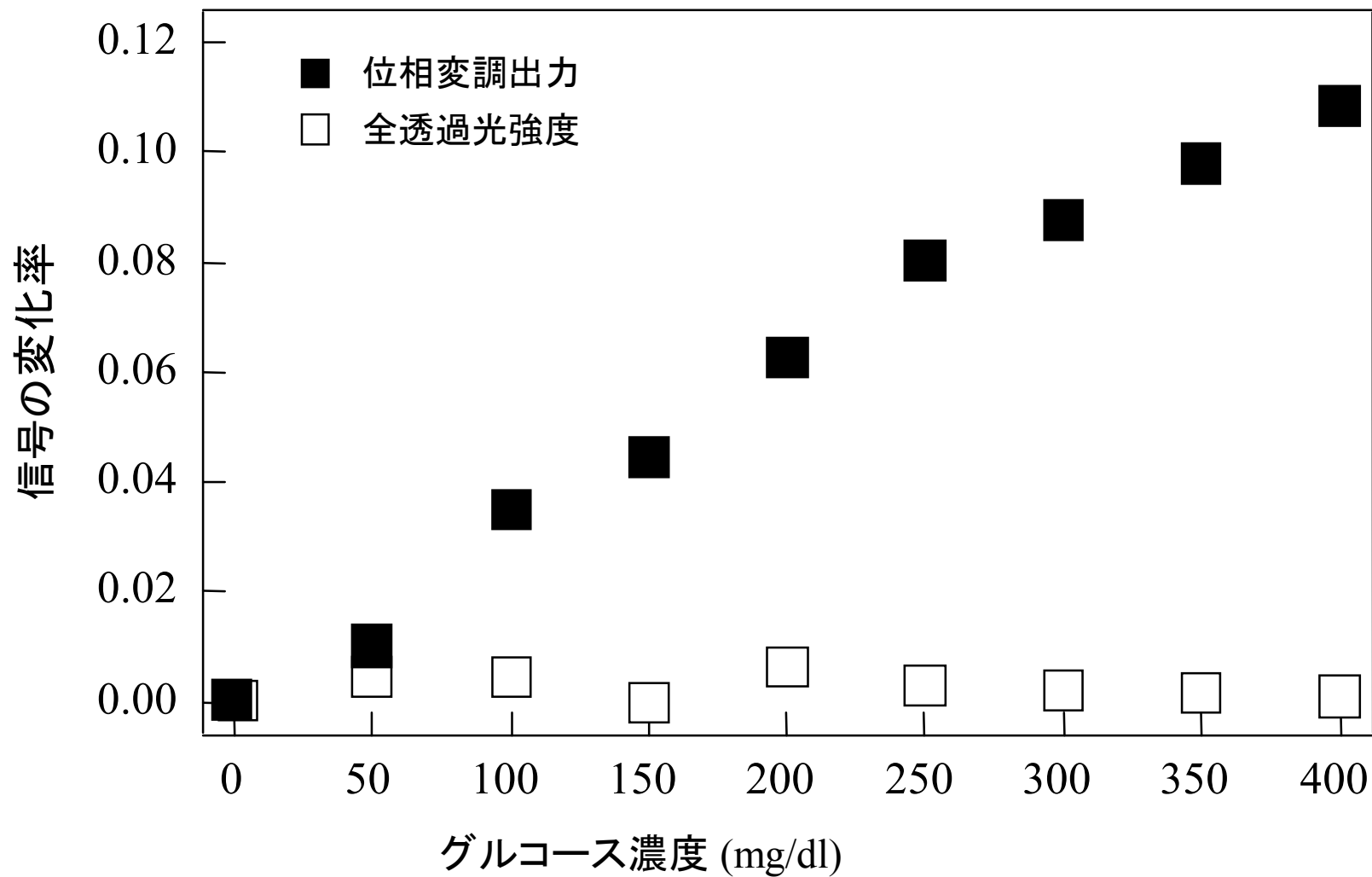
偏光保存光子検出法の原理



散乱媒質濃度に対する透過光強度



グルコース濃度と透過光強度変化

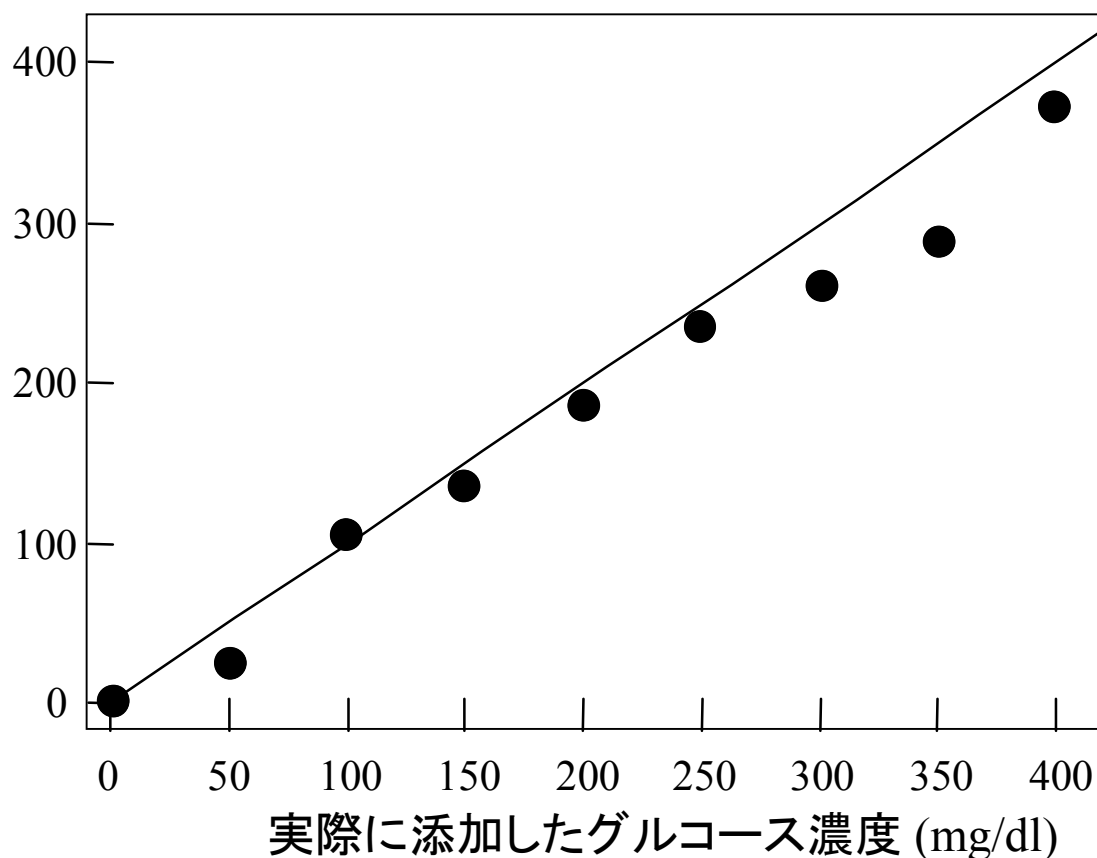


グルコース濃度の見積もり

$$\Delta C \cong \left(-\frac{n_1 - n_{co}}{2a \cdot \mu \cdot d} \right) = -2.95 \times 10^3 \Delta I / I$$

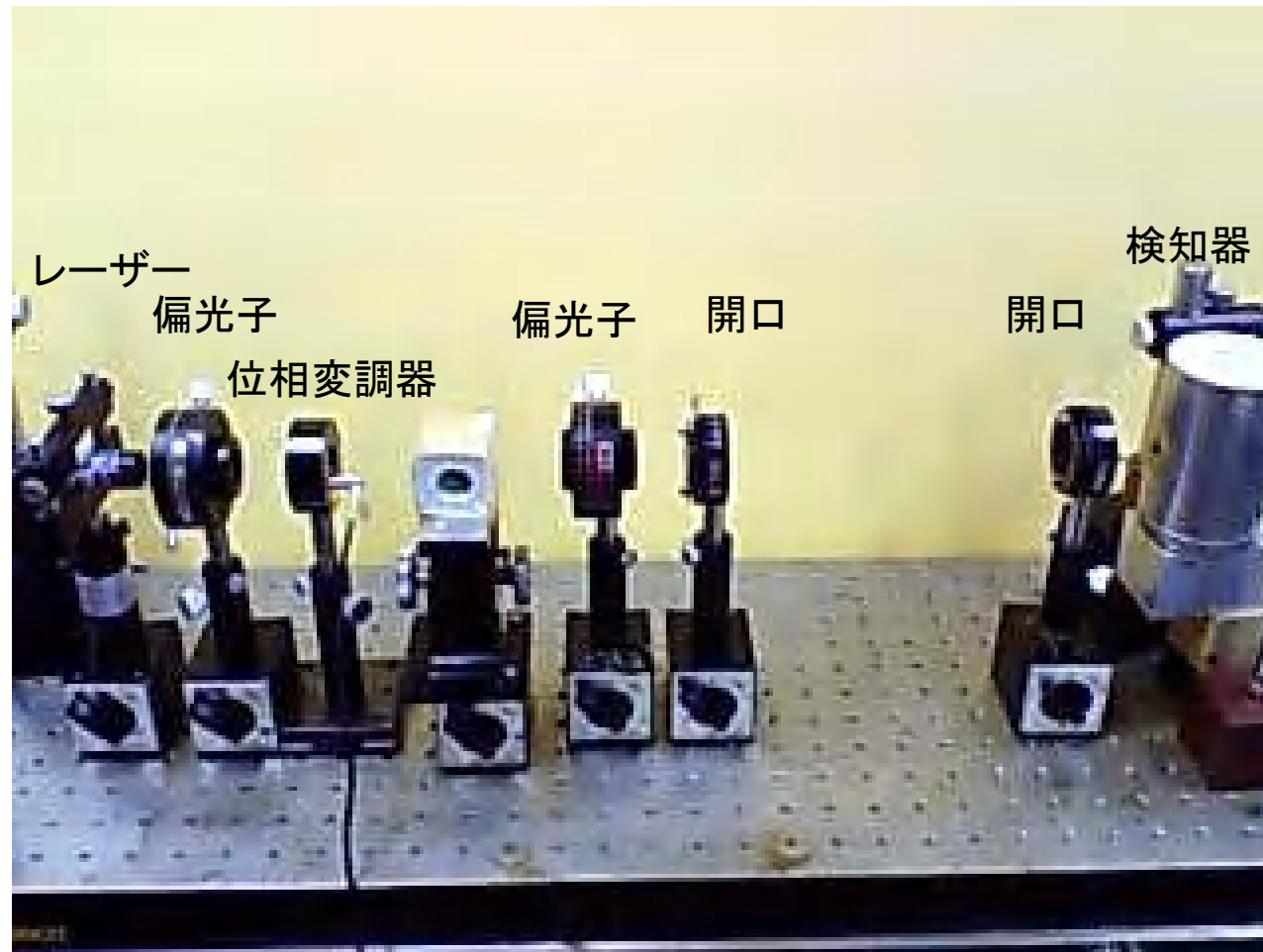
信号の変化率

信号の変化率から推定したグルコース濃度 (mg/dl)



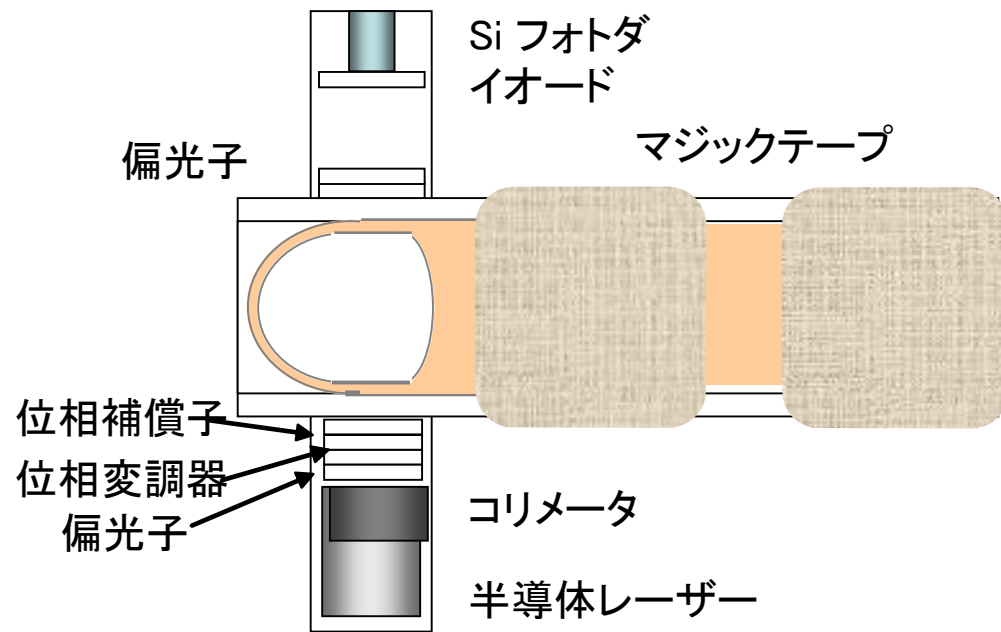
ほぼ一致
測定の妥当性が示された。

偏光保存フォトン検出法 光学系

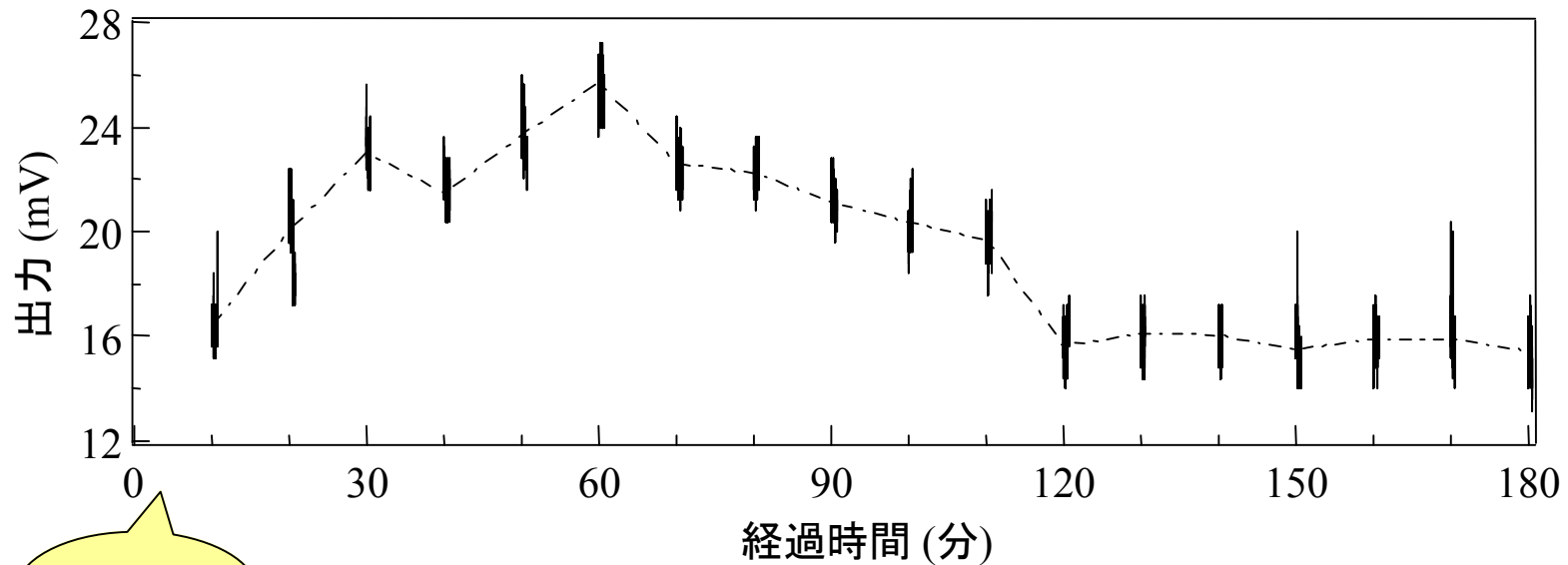


光学系（光学台の上に作製）

指装着タイプ光血糖モニター（横型）

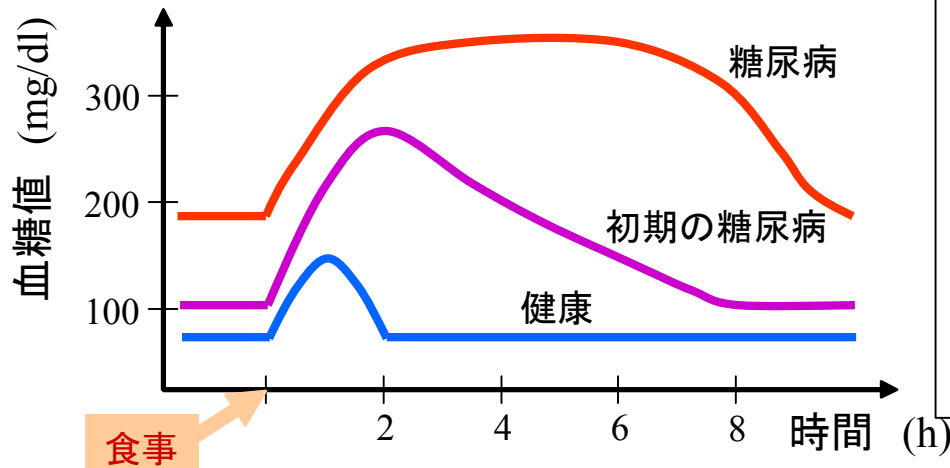


指での測定



食事

食後経過時間に対する透過光強度の変化の例



食事

今後の課題

- ・信頼性
- ・装置の小形化、
- ・血糖値 (mg/dl) の表示の可能性を検討する。

まとめ

無侵襲血糖値モニターの色々な方式を紹介し、最後に偏光保存フォトン検出法を示し、原理を実証するための実験を行った。

- ◆ 偏光保存フォトン検出法により、散乱の影響を抑制でき、グルコース添加による散乱係数の変化を検出することができた。吸収を測定する方式より大きな変化率が得られた。
- ◆ 信号の変化率から散乱媒質中のグルコース濃度の値を推定することができた。
- ◆ 食事後のグルコース濃度変化による信号の時間変化が確認できた。ヒトの血糖値の変化をモニターできると考えられる。

課題:

- 光血糖計としての有効性を示すには、ヒトにおける多くの測定結果が必要である。従来の採血型の測定結果と比較する必要があり、医療機関の協力を必要とする。
- 他の原因による散乱係数変化の可能性を調べ、識別する方法を検討する。

文献

Omar S. Khalil : “Non-Invasive Glucose Measurement Technologies: An Update from 1999 to the Dawn of the New Millennium”, Diabetes Technology & Therapeutics vol.6, No.5, pp.660-697 (2004)

田村 守：「無侵襲血糖値測定法の現状と課題」光学 第33巻 第7号
pp.380-386

戸谷誠之、野田光彦：生体・環境計測へ向けた近赤外光センシング技術((株)サイエンスフォーラム)、第1章、第5節 pp.218-223 (1999)

L. M. Savage: ”Seeking progress in development of noninvasive glucose monitoring”, Biophotonics International, October, p.52 (2005)