

1. 技術開発課題・29-g 003

2. 非侵襲血糖値測定における基礎計測

3. 研究期間 平成29年8月1日 ～ 平成30年3月31日

4. 研究代表者 工学部／システム生体工学科 教授 野村 保友

5. 課題提案者 桐生電子開発合同会社 代表 木暮 一也

6. 研究成果の概要

下欄には当該研究成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、地域課題研究事業計画書に記載した「研究目的」と「研究計画・方法」に照らし、A4で2～3枚程度で、できるだけ分かりやすく記載願います。文章の他に、研究成果を端的に表す図表を貼り付けても構いません。本学HPにて公表しますので、公表できる内容としてください。

1. はじめに

食生活の欧米化に伴い糖尿病予備軍が年々増加しており、糖尿病治療に係る医療費の財政への負担が懸念されている。その医療負担を抑制するために糖尿病マーカーであるヘモグロビン A1c の微量検出による早期診断の研究が進められている。一方、医療費の観点からは予防の方がより効果的であるため、糖尿病の直接の原因になる血糖値を家庭で無理なくモニターできることが求められてきた。血糖値は食事をした直後から上昇し、数時間で元の値に戻る。しかし、この血糖値が下がりにくい場合には糖尿病である可能性がある。この糖尿病の予防を目的として、食事後に血糖値がどの程度上昇したかあるいは数時間後にどの程度下降したかを家庭で手軽に測定できる健康機器の開発が望まれる。血糖は近赤外光を特異的に吸収することとその光が可視領域よりも生体を透過しやすいことから高血糖状態を無侵襲測定装置の開発が試みられてきた。これは採血の必要もなく衛生的である点は他の計測装置では望めない長所をもっている。研究開発の過程で（1）血糖値は食事の影響を受け不安定であり、（2）光計測結果を血糖値へ変換することへの困難さの2点が問題点として指摘されてきた。これらを改善して身に着けられるほど小さな装置にできれば長時間に渡って連続的に測定できるので正確な血糖値変動をいつでも把握することが可能になると期待される。

2. 本提案課題の特長

一般に生体光計測装置では、近赤外光に限らず照射光は生体を通過する際に吸収や散乱により大きく減衰する。また、照射光の強度は、安全上の観点から制限される。このため、検出光の強度が微弱となり、検出信号はノイズの影響を受け易いという欠点をもつことになる。これを解決して検出光強度の微弱な変化から被験者の血糖値変化を読み取る必要がある。本提案課題では血糖値変化モニターという小型健康機器の

開発をめざす第一歩として高精度な計測を行うために、照射光強度を特定の周波数で変調し、かつ検出された光信号をロックイン回路で同期計測するロックイン計測法を用いることとした。

3. これまでの成果

本提案課題では既存のファンクションジェネレータにより 10 kHz で強度変調させた光を生体組織に照射し、組織から検出された光を増幅して既存のロックインアンプで計測する装置を試作する。これまで既存機器の間に置くべき (1) 検出回路、(2) 光源回路および (3) 生体組織との接点になる投光・受光ファイバ固定具を試作検討してきた。1 枚の基板に検出回路と光源回路をまとめて実装した。

(1) 検出回路

オペアンプで 1 段目 17.4 倍、2 段目 5.7 倍の合計 100 倍の 2 段の増幅回路を設計した。回路シミュレータ LTspice により、本提案課題で用いる 10 kHz の変調周波数で期待された増幅率 (1 段目で 15.4 倍に 2 段目後で 102.3 倍に増幅) が計算上実現された。回路図にしたがって実装された基板を用いて実際に測定したデータはシミュレーションとよく合い、それぞれ 13 倍、99 倍を得た。実装した検出回路は正常動作した。

(2) 光源回路

検出回路よりも部品点数が多く、チップ化された集積回路を 9 個用いており、それらの中には詳細を入手できないものもあることから LTspice による回路シミュレーションはまだできていない。光源回路に接続した緑の発光ダイオードは正常に発光した。実際に用いるレーザーダイオードの発光波長は 1310, 1550 nm であり目には見えないためゴーグルや暗幕を使った安全な環境内での作業に留意している。光源回路を使わずに安定化電源から適切な電流を供給してレーザーダイオードを発光させるとセンサーカード上に赤い点が現れ、1310 nm の発光が確認された。

(3) 固定具

本提案課題では測定部位として指尖、手掌、耳朶などを想定しているが、完成した計測装置を使って最適な部位を決定していく予定である。いずれの部位においても皮膚表面に照射された光の一部が真皮層に入って組織内で散乱を繰り返しながら、その領域にある間質液内のグルコースに光吸収された情報から血糖値を推定するものである。単純拡散でグルコースは移動することから定常的には血液と間質液のグルコース濃度は等しいと考える。測定に適した投光ファイバと受光ファイバの配置については生体組織の散乱・吸収特性を考慮して検討する必要がある。ここでは 1 0 0 0 万光子を入射させるモンテカルロシミュレーションを行った。まず 2 次元モデルで一様乱数の発生を確認し、その上でより現実に近い 3 次元モデルを構築し計算した。用いた皮膚の等価散乱係数と吸収係数は 1310 nm で $\mu_s' = 11 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_a = 0.46 \text{ cm}^{-1}$ 、1550 nm で $\mu_s' = 8.9 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_a = 3.6 \text{ cm}^{-1}$ とした。

2 次元モデルで組織内に入った光子の軌跡を検討した。1 0 0 0 万光子一つ一つを追跡することは現実的でないため、ここでは 2 0 光子の軌跡を追跡した。原点付近に

光子が多いこと、わずかに 1550 nm の方が 1310 nm よりも深くまで到達しているらしいことなどが分かった。設定した等価散乱係数の相違が反映されたことを示唆している。いずれにせよわずか 20 光子で一様性を議論するのは不十分なので 1000 万光子で検討した。ここでは軌跡のような途中経過は無視して、原点から入射させた光子が組織から、すなわち境界面より上に出てきた座標のヒストグラムを得た。ほぼ正規分布になっており一様な散乱が実現されていることが分かった。1550 nm の方が 1310 nm よりも 10000 個ほどピークの光子数が多かった。

ここまでは平面としてとらえていた 2 次元モデルに対して、3 次元モデルでは厚さを考慮することによってより現実に近づけた。入射点からの距離を同心円状に光子数を整理した。1550 nm の方が 1310 nm より原点近傍の光子数は 10000 個ほど光子数が多かっただけでなく、半値幅もやや広がった。このことは 2 次元モデルとの相違点であった。モンテカルロシミュレーションはほぼ合理的な結果を与えた。原点からの距離と検出された光子数のヒストグラムでは原点がピークになった。しかし投光ファイバと受光ファイバを完全に一致させることは現実には難しい。受光ファイバの配置について必要な情報は、表面付近のごく浅い領域ではなく真皮層の情報を持つ光子である。この点を詳細に検討する予定である。

モンテカルロシミュレーションの結果をもとにして、二つの固定具を設計した。第一案では光の入射点と検出点と皮膚表面で一致させた。その点で皮膚表面に対して垂直にした投光ファイバと受光ファイバの光軸を交差させて、出射端と受光端に強度上問題がないように十分な距離を離れた。各ファイバの光軸交差角を 15 度間隔の 4 点で調整でき、各点の穴にファイバを挿入する設計にした。第二案では投光ファイバを傾けて、垂直にした受光ファイバとの距離を 4 点で調整できる設計にした。3D プリンタで出力する予定であるが、モンテカルロシミュレーションの結果とさらに詳細な比較検討をすすめたい。

4. まとめ

小型健康機器としての血糖値変化モニターについて第一段階の設計方針を確立し、光源回路および検出回路が完成した。さらにファイバ固定具設計に用いるモンテカルロシミュレーションもほぼ完成した。

5. 展望

光源回路および検出回路との一体型基板を既存のファンクションジェネレータとロックインアンプと接続し、グルコース溶液の濃度に依存した出力が得られることを確認したい。さらに小型化のための設計方針を確立したい。

謝辞

この報告書に記載された成果は研究室の学部生および大学院生の積極的な協力や努力に支えられたものである。特に困難な課題に挑戦して成果を上げた学部 3 年飯田達人君の熱意と忍耐力に敬意を表したい。