

レーザーの特長を利用した研究開発 II

Research developments using excellent properties of lasers II

(1) 中赤外レーザーを用いた非侵襲血糖値センサーの開発

(1) Development of a Blood Glucose Sensor using a Mid-IR Laser

*山川 考一^{1,2}, 青山 誠^{1,2}, 赤羽 温^{1,2}, 小川 奏²¹ 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構² ライトタッチテクノロジー株式会社

1. はじめに

糖尿病患者にとって、高血糖の状態が続くと様々な合併症のリスクが高まるため、患者は図 1 に示すような採血型自己血糖計 (SMBG: Self-Monitoring of Blood Glucose) などを用いて、1 日複数回血糖値を計測しなければならない。現在行われている血糖計測法は、指などを針で穿刺して採取した血液で計測を行わなければならない。患者は煩わしさとともに苦痛や精神的ストレス、さらに感染症の危険を伴うなどの多くの問題をかかえている。また、穿刺針やセンサーチップ等の消耗品のコストが高く、年間約 20 万円/人の経済的負担を強いられている。そして糖尿病患者のみならず、病院等で日々患者の血糖計測を行う医療現場でも、採血にかかる負担を低減し、ひいては診断および治療のスピードアップ化のために非侵襲血糖計測に対する期待は大きい。

このような背景のもと、各種の非侵襲光血糖計測技術が研究され、20 数年にわたり世界中の多くの研究機関や企業などで開発競争が行われてきたが、いまだに製品実用化されていない。従来までの非侵襲光血糖計測技術の多くは、可視および近赤外光を照射することによる生体透過光あるいは反射光を利用し、グルコースの吸収を計測するものである^{1,2}。可視および近赤外光は生体上皮の毛細血管まで到達しやすいものの、近赤外光 (例えば波長 $1.5 \mu\text{m}$) でのグルコースによる吸収に起因する光強度の変化率は 0.4% 程度にすぎない。このため、検出される光強度は、グルコース以外の各種の血液中の物質 (タンパク質、脂質等) の影響を大きく受けるため、多変量解析等を用いてグルコース成分だけを取り出す工夫が必要とされるが、十分な計測精度を得ることができていない。また、こうしたグルコース以外に起因する吸収は、環境条件 (体温等) の影響を大きく受ける。

一方、中赤外線領域は分子振動と共鳴する領域であることに加え、共鳴波長が化学結合の種類によって異なることから分子の指紋領域と呼ばれ、古くから分子構造の分析などに利用されてきた。このように、物質特有の吸収波長を積極的に利用すれば、さまざまな物質の中で特定の物質 (本例では血中グルコース) のみに選択的に光を吸収させることができる。しかしながら、従来の中赤外光源は輝度が極端に低いため (我々が開発した中赤外レーザーの 10 億分の 1 の輝度)、実用化に必要な十分な精度は得られていない^{3,4}。

我々は最先端のレーザー技術を結集することにより、手のひらサイズの高輝度中赤外レーザーを開発し、一定の条件の下、国際標準化機構 (ISO) が定める計測精度を満たす非侵襲血糖計測技術を確立した。本研究開発では、医療機関から一般家庭まで広く普及できる小型の非侵襲血糖値センサーの実現を目指している。従来の採血型自己血糖計 (SMBG) に代わり、糖尿病患者が痛みを伴わず日常の血糖値管理ができる



図 1. 採血型自己血糖値センサー (SMBG: Self-Monitoring of Blood Glucose)

ようになれば、患者の QOL 向上につながる。さらに非侵襲の特長を生かして公共施設等にも設置できれば、健常者の予防意識を高めて糖尿病人口の増加を抑制することも期待できる。

2. 中赤外レーザーを用いた非侵襲血糖値センサーの開発

開発した中赤外レーザーは、グルコースの吸収が大きな波長 $9\ \mu\text{m}$ において、従来光源と比較して約 10 億倍もの強い尖塔出力を有しており、先行技術では得られなかった高い計測精度を実現することができる。

図 2 に示すように、中赤外レーザーから発生した光を被験者の指先などに対して局所的に照射すると、光子の一部は血中のグルコース分子に吸収される。一方吸収されなかった光子は拡散反射され、中赤外光検出器で検出される。これにより、

入射光と反射光との差分が血糖値として算出される。なお、一回のレーザー照射時間はわずか 5 秒程度である。

被験者 A がグルコース水溶液を経口摂取した後の血糖値（侵襲法と非侵襲法で同時計測）の時間変化を図 3 に示す。血液に対して SMBG を用いて計測した場合の血糖値の時間変化と、中赤外レーザー光を人の指へ照射したときの中赤外レーザー光のグルコースによる吸収時間変化を示している。図から明らかなように、時間と共に血糖値が上昇するのに伴い、グルコースの吸収によって中赤外レーザー光の強度が減少しているのがわかる。また、さらに時間が経つにつれ、血糖値が再び減少し始めると、グルコースによる吸収が弱まり、中赤外レーザー光の強度が再び増加していくのがわかる。

さらに 4 人の健常者 A、B、C、D に対して、日にちを変えて複数回、同様の経口ブドウ糖負荷試験を実施した。そしてこれまでと同様に SMBG での計測値と規格化された光強度の変化とを比較し、図 4 に示すクラークエラーグリッド分析法によってデータを分析した。クラークエラーグリッド



図 2. 採血が不要、体を傷つけず（非侵襲）、指先を光にかざすだけで約 5 秒で血糖値を計測

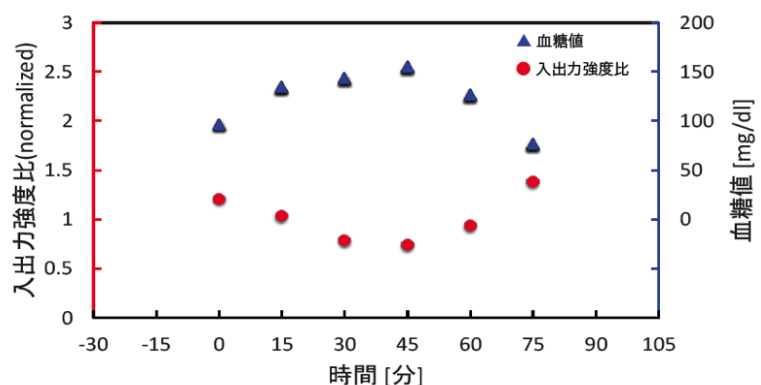


図 3. 経口ブドウ糖負荷試験。被験者 A の血液に対して SMBG を用いて測定した場合の血糖値の時間変化と、中赤外レーザー光を人の指へ照射したときの中赤外レーザー光のグルコースによる吸収時間変化を示している

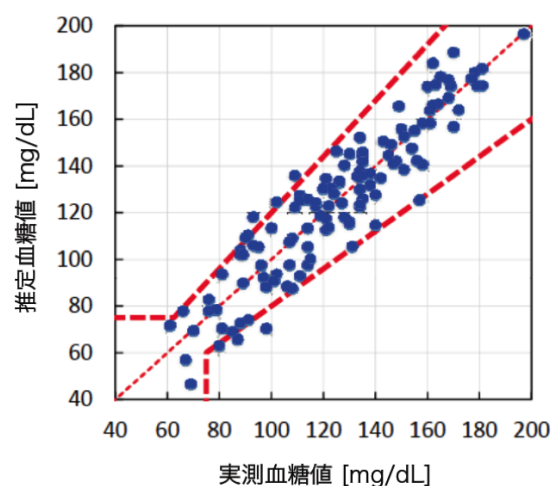


図 4. 経口ブドウ糖負荷試験。被験者 A の血液に対して SMBG を用いて測定した場合の血糖値の時間変化と、中赤外レーザー光を人の指へ照射したときの中赤外レーザー光のグルコースによる吸収時間変化を示している

分析は、患者の現在の血中グルコースの推定値の臨床的正確さを、基準計測器において得られた血中グルコース値と比較して明確にするために、1987年に開発された⁵⁾。なお、国際標準化機構（ISO）が定める基準（ISO 15197）では、血糖値 75mg/dl 未満では $\pm 15\text{mg/dl}$ 以内、75mg/dl 以上では $\pm 20\%$ 以内（図 2(b)における A ゾーン）に計測値の 95%以上が入っていれば合格とされている。ここで全被験者の計測結果（血糖値範囲 61～198 mg/dL）は、ほぼ全てが A ゾーンに収まっていることがわかる。すなわち、開発した非侵襲血糖値センサーを用いることにより、一定の条件の下、臨床的に十分な精度で血糖値を計測することができるといえる。今後はより幅広い血糖値範囲に対する有効性を示すために、糖尿病患者に対する臨床研究を予定している。

3. おわりに

非侵襲の血糖値センサーが普及すれば、糖尿病患者の負担を軽減するだけでなく、病院等で日々患者の血糖値計測を行う医療従事者の採血やデータ入力作業等の負担軽減、ひいては診断と治療のスピードアップにつながる。また、非侵襲の特長を生かして、会社や公共施設、ドラッグストアなどに設置して、採血なく手軽に健康状態をチェック出来れば、健常者の予防意識を高めて糖尿病人口の増加を抑制し、ひいては医療費、介護費の削減も期待できる。さらに、今後レーザー光源のさらなる小型化が進めば、ウェアラブルな装置を身につけたまま非侵襲で 1 日 24 時間、365 日の連続計測が可能になり、個人の生活習慣に合った質の高い健康管理が実現できると考えられる。

我々のレーザー技術を直接人々のために役立てたいと考え、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構認定第 1 号ベンチャーとして、ライトタッチテクノロジー株式会社を 2017 年 7 月に創業した。最先端レーザーをコア技術に、病院から一般家庭まで広く普及できる小型の非侵襲血糖値センサーの事業展開を進め、2021 年度の製品化を目指している。

文献

- 1) 「グルコース非侵襲計測装置」、特許第 2641575 号、登録日：平成 9 年 5 月 2 日
- 2) 「非侵襲血糖計」、特許第 4483052 号、登録日：平成 22 年 4 月 2 日
- 3) 「赤外線による組織分析物の計測」、特許第 3686422 号、登録日：平成 17 年 6 月 10 日
- 4) Uemura T, Nishida K, Sakakida M, Ichinose K, Shimoda S, Shichiri M (1999) Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fiber system, *Frontiers Med. Bio. Eng.*, **9**, 137-153
- 5) Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL (1987) Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose, *Diabetes Care*, **10**, 622-628

*Koichi Yamakawa^{1,2}, Makoto Aoyama^{1,2}, Yutaka Akahane^{1,2}, Kanade Ogawa²

¹National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

²Light Touch Technology Inc.