

# フェムト秒パルス光を用いた 多重散乱光除去型グルコース濃度測定法の開発

堀 泰明\*・安井 武史\*・荒木 勉\*

\*大阪大学大学院基礎工学研究科機能創成専攻 〒560-8531 大阪府豊中市待兼山町 1-3  
E-mail: hori@sml.me.es.osaka-u.ac.jp

## 要旨

光学的血糖値(血中グルコース濃度)測定法に関する研究はこれまでも数多く報告されているが、生体組織における多重散乱光が一つの要因となり、実用化には至っていない。本講演では、このような問題点を解決する手段としてフェムト秒パルス干渉法に着目し、多重散乱光除去型グルコース濃度測定法を報告する。本手法ではグルコース濃度に比例してサンプル群屈折率が変化することから、フェムト秒パルス光のサンプル透過時間遅延(フェムト秒オーダー)によってグルコース濃度を求める。また、散乱体中を直進透過する非散乱光がコヒーレンスを保持することから、非散乱光を干渉信号として検出することでコヒーレンスを失った多重散乱光を除去する。その結果、1%イントラリピッド溶液中グルコース濃度(0~3000mg/dl, 光路長1mm)が測定可能であることを確認した。

## 1. はじめに

糖尿病患者の血糖値測定には一般に採血を用いた化学的手法が用いられている。しかし採血は患者に対して肉体的・精神的苦痛を強要し、また医療従事者には血液感染事故の危険が伴うため、非観血的手法による血糖値測定法の開発が望まれている。非観血的手法としての光学的血糖測定法はこれまでも報告されており、代表的な手法に近赤外吸収分光法[1]、偏光解析法[2]、ラマン分光法[3]がある。しかしいずれの手法も強散乱体である生体組織において発生する多重散乱光が定量性の低下を招く一つの要因となっており、実用化には至っていない。本講演ではフェムト秒パルス干渉法を用いた多重散乱光除去型グルコース濃度測定法[4][5]について報告する。

## 2. 原理

グルコース溶液の群屈折率はグルコース濃度に比例して変化する。その結果、グルコース濃度に依存して、フェムト秒パルス光のサンプル透過時間に遅延が生じる。この時間遅延を飛行時間法によって測定することにより、グルコース濃度を測定することができる(図1)。一方、血液のような散乱体溶液にフェムト秒パルス光を入射すると大部分が多重散乱によりコヒーレンスを失うが、わずかに直進透過してくる非散乱光のみはコヒーレンスを保持している。非散乱光はグルコース濃度に依存した光学的情報を有しているため、コヒーレンスゲートによって非散乱光を干渉信号として検出することにより多重散乱光を除去することが出来る(図2)。この両手法をフェムト秒パルス干渉法で複合することにより血液のような散乱体でのグルコース濃度測定が可能になる。

## 3. 測定手法

測定で用いたフェムト秒パルス干渉計を図3に示す。光源にはモード同期チタン・サファイアレーザーを用い、レーザー光をビームスプリッタでサンプル光路と参照光路に分ける。各々のビームはコーナリフレクター(CR)で反射して再びビームスプリッタで重なり合う。サンプル光路のピエゾステージでCRの位置を走査し、両光路長が一致したときにパルス干渉信号が検出される。検出された干渉フリンジ信号は増幅器で増幅され、復調器によってエンベロープ信号が抜き出される。サンプル光路中におかれたサンプルのグルコース濃度が変化して光路長が変化すると、時間遅延も変化するため、その変化量をピエゾステージの移動量から求めてグルコース濃度を決定する。

## 4. 実験・結果

まず、サンプルとして光路長10mmのグルコース溶液(散乱体なし)を用い、グルコース濃度と時間遅延の関係を調べた。使用したグルコース濃度は0~3000mg/dl(ヒト健常者の血糖値:約50~200mg/dl、糖尿病患者の血糖値:約200~2000mg/dl)である。その結果を図4に示す。良好な線形関係が得られており、測定精度を見積もると確度が8.34mg/dl、再現性が1.75mg/dlとなった。続いて光路長1mmセルを用いてグルコース濃度と時間遅延の関係を調べたところ(図4)、近似直線の傾きが光路長10mmの場合のほぼ1/10になり、グルコース濃度相関がサンプル光路長にも依存していることが分かる。また測定精度は確度65.3mg/dl、再現性23.8mg/dlとなり、濃度依存の減少が精度にも反映されている。

次に多重散乱光除去能力を評価するため、散乱体サンプルとして生体組織と同じ散乱係数(約 $1\text{mm}^{-1}$ )を持つ1%イントラリピッド溶液を用い、サンプルセル厚を1mmずつ変化させたときの検出エンベロープ信号強度の変化を調べた。エンベロープ信号強度はランバート・ベール則に従い、光路長の増加に対して指数関数的に減少した(図5)。その結果、本システムでは3mm厚の散乱体までエンベロープ信号を検出できることが分かった。これは3mm厚までの散乱体であれば多重散乱光を除去することが可能であることを示している。

最後に、多重散乱光除去型グルコース濃度測定として、グルコース含有 1% イントラリピッド溶液(グルコース濃度 0~3000mg/dl)をサンプルとして用意し、光路長 1mm のサンプルセルに入れてグルコース濃度と時間遅延の関係を調べた。その結果を図 6 に示す。グルコース濃度の変化に伴い時間遅延が線形的に変化しており、測定精度は確度 94.7mg/dl、再現性 24.5mg/dl となった。近似直線の傾き及び測定精度が散乱体含有していないグルコース溶液(光路長 1mm)の結果(図 4)とほぼ等しいことから、本手法により多重散乱光の影響を除去し、グルコース濃度測定が可能であることが分かった。

### 5. まとめ

本研究では、フェムト秒パルス干渉計を用いた多重散乱光除去型グルコース濃度測定法の評価を行った。その結果、光路長 1mm の散乱体入りグルコース溶液の定量が確度 94.7mg/dl、再現性 24.5mg/dl で可能であることが分かった。

本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金基盤(B)15300161 及び萌芽 15656069, (財)日本科学協会笹川科学研究助成の援助を受けた。

### 参考文献

1. H. Zeller, P. Novak, and R. Landgraf, Blood glucose measurement by infrared spectroscopy, *Int. J. Artif. Organs*, **12**, 129-135 (1989)
2. G. L. Coté, and B. D. Cameron, Noninvasive polarimetric measurement of glucose in cell culture media, *J. Biomed. Opt.*, **2**, 275-281 (1997)
3. S. Y. Wang, C. E. Hasty, P. A. Watson, J. P. Wicksted, R. D. Stith, and W. F. March, Analysis of metabolites in aqueous solutions by using laser Raman spectroscopy, *Appl. Opt.*, **32**, 925-929 (1993)
4. Y. Hori, T. Yasui, and T. Araki, Multiple-scattering-free optical glucose monitoring based on femtosecond pulse interferometry, *Appl. Opt.* (in reviewing)
5. 安井 武史, 堀 泰明, フェムト秒パルス光を用いた血糖値測定, *光学*, **33**, 398-400 (2004)

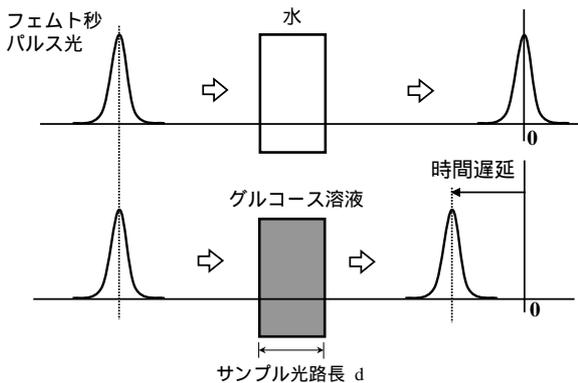


図 1 グルコース濃度測定原理

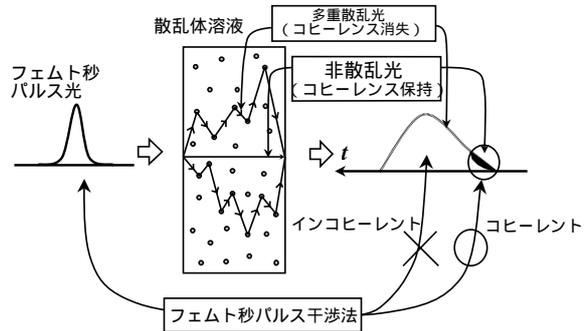


図 2 多重散乱光除去原理

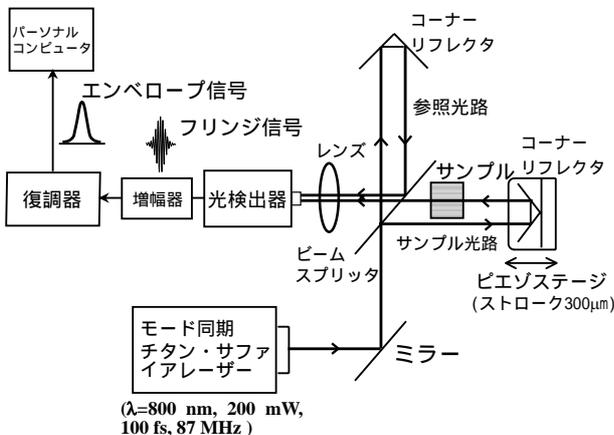


図 3 実験装置

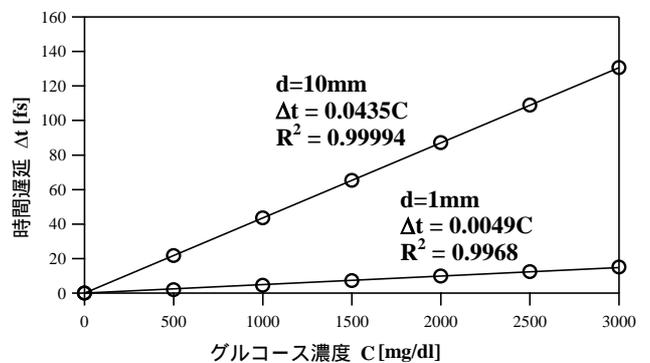


図 4 グルコース濃度と時間遅延の関係 (散乱体なし)

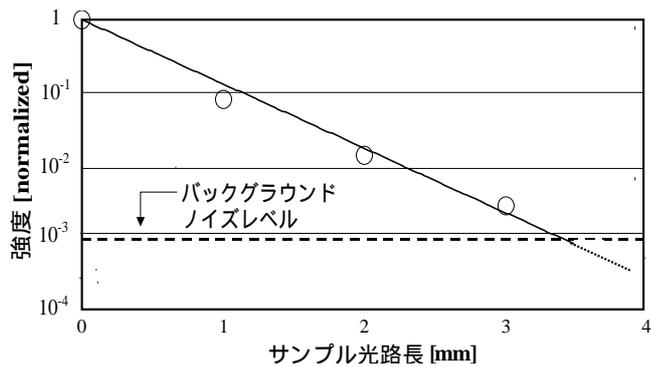


図5 多重散乱光除去能力評価

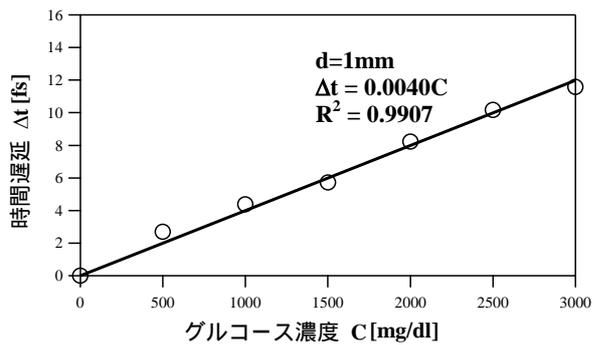


図6 グルコース濃度と時間遅延の関係 (散乱体あり)