

## 502 フェムト秒 2色パルス干渉法を用いたグルコース濃度測定法の開発

### Measurement of glucose concentration based on femtosecond two-color pulse interferometry

○学 堀 泰明 (阪大院基工)                      安井 武史 (阪大院基工)

正 荒木 勉 (阪大院基工)

Yasuaki HORI, Takeshi YASUI, and Tsutomu ARAKI

Graduate school of Engineering Science, Osaka University

**Key Words :** blood sugar, glucose concentration, femtosecond, dispersion of refractive index, optical multiple scattering

#### 1. はじめに

現在、糖尿病の検査には血液を採取して血糖値（血液中のグルコース濃度）を測定する方法が一般に用いられている。また糖尿病と診断されると一日に数回の採血が必要となる。この採血に伴う精神的苦痛は患者にとって大きな負担となっており、衛生的かつ負担の少ない非観血型血糖測定法の開発が求められている。

光学的手法による血糖値測定の研究は、1970年代から報告されており、その主なものに近赤外吸収分光法<sup>1)</sup>と旋光度測定法<sup>2)</sup>がある。近赤外吸収分光法は、グルコースが近赤外域にもつ固有の吸収バンドにおいて、吸光度が濃度に依存して変化することを利用して、旋光度測定法は、グルコース溶液に直線偏光を入射したときに偏光面が回転する現象（旋光）を利用して、この回転角（旋光度）が濃度に比例することから濃度測定を行っている。しかし、いずれの手法も臨床血糖測定に必要な測定精度を満たしているとは言いがたい。その一つの原因が血液中に存在する血球粒子等による光多重散乱の影響である。例えば、近赤外吸収分光法においては、吸収と散乱とによる透過光強度の減衰を識別することが困難であり、旋光度測定法においては、偏光面の乱れが散乱によって生じ、その結果、測定精度が低下する。

多重散乱の影響を効果的に除去する方法の一つとして、光の可干渉性（コヒーレンス）を利用したコヒーレンスゲートがある。コヒーレンスを持った光を散乱体に入射すると多重散乱光によりコヒーレンスを失う一方で、散乱の影響を受けずに透過する直進光はコヒーレンスを保持する。従って、参照光と透過光を干渉させることによって直進光のみを取り出すことができる。特に超短パルスレーザーを光源として用いた場合、パルスの持つ高いピークパワーと低コヒーレンス性により、SN比の向上、測定精度の向上を得ることができる。

このような考えに基づき、本研究ではフェムト秒 2色パルス干渉法 (FTPI)<sup>3)</sup> をグルコース濃度測定に応用し、測定精度及び多重散乱光除去効果の評価を行った。

#### 2. 測定原理

一般に、物質の屈折率は透過する光の波長により異なる（屈折率分散）。例えば、Fig.1 に示す様に波長の異なる赤色と青色のパルス光をグルコースサンプルに同時入射すると、通過時間に差が生じる。この差（時間遅延）はグルコース濃度に比例して大きくなるため、この時間遅延を測定することによりグルコース濃度を求めることが出来る。この時間遅延は FTPI で測定する。

延)はグルコース濃度に比例して大きくなるため、この時間遅延を測定することによりグルコース濃度を求めることが出来る。この時間遅延は FTPI で測定する。

#### 3. 測定装置

FTPI の光学系を Fig.2 に示す。光源にはモードロック・チタンサファイアレーザー（中心波長 800nm, パルス幅 80fs, 出力 200mW, 繰り返し周波数 87MHz）を使用している。波長 400nm の青色パルス光には、レーザーから射出された波長 800nm の赤色パルス光を第 2 高調波発生結晶 (SHG 結晶) に入射すると発生する第 2 高調波発生光を用いる。SHG 結晶直後には 2色パルス光（赤色・青色パルス光）は時間的・空間的に重

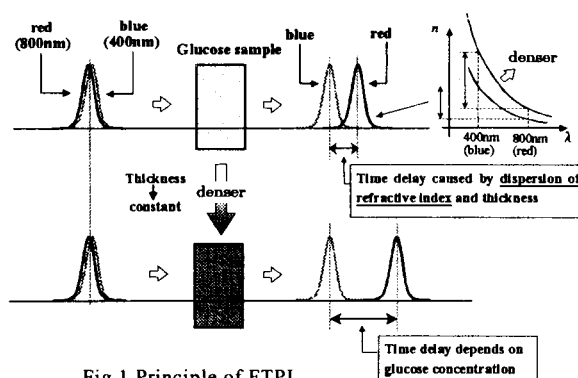


Fig.1 Principle of FTPI

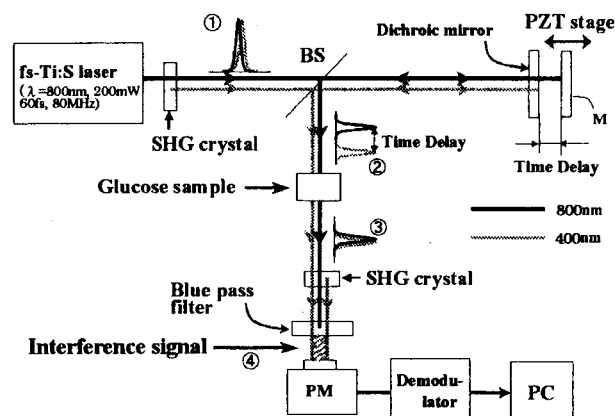


Fig.2 Experimental setup of FTPI

なっており①, ダイクロイックミラー(赤色透過, 青色反射)とピエゾステージ(PZT stage)に取り付けたミラー(M)によって, 2色パルス間に任意の時間遅延を生じさせることができる②, サンプル透過した2色パルス光③のうち, 赤色パルス光は再びSHG結晶で青色パルス光に変換され, 青色フィルタ(Blue pass filter)によって残りの赤色パルス光をカットする. グルコース溶液の屈折率分散による時間遅延とピエゾステージによる時間遅延が一致した場合のみ, 青色パルス光同士のパルス干渉信号が生成される. 光電子増倍管(PMT)によって検出されたパルス干渉信号(Fig.3(a))は, 復調器(Demodulator)により包絡線が抜き取られる(Fig.3(b)). グルコース溶液の濃度変化は, 干渉信号ピークの時間シフトを引き起こすので, この時間シフトを測定することによりグルコース濃度を求めることが出来る.

FTPIの光学系は2色パルスの準共通光路干渉計の構成をとっており, 従来の干渉計測で問題とされた外乱(空気揺らぎ, 音波, 振動の影響)を相殺して, 安定な計測を行うことが出来る. また, パルス干渉を用いたコヒーレンスゲートにより, 多重散乱光の除去も可能である.

### 3. 実験結果

#### 3.1 グルコース濃度測定

グルコース濃度測定では, 臨床血糖値濃度(100~200mg/dl)を考慮して, 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300mg/dlのグルコース溶液をサンプルとして用いた. セル光路長は10mmである. 各濃度におけるパルス干渉の包絡線の時間遅延をそれぞれ10回ずつ測定した. その結果がFig.4である. 測定の確度(accuracy)を平均値の近似直線からのばらつき標準偏差と定義すると, 4.37mg/dlになる. 一方, 精度(precision)は各濃度10回測定の結果から求められ, 71.4mg/dlと大きな値となっている.

#### 3.2 散乱光除去

パルス干渉による多重散乱光除去の評価には, イントラリピッド溶液を散乱体モデルとして使用した. サンプル光路長は1mmである. 一般に生体組織の散乱係数は, 1%イントラリピッド濃度に相当する. 今回の実験では, 0.1~1.0%濃度のイントラリピッド溶液を使用し, 各濃度における干渉信号の包絡線を検出した. そのうち0.1~0.4%濃度の結果をFig.5に示す. この結果, 約0.3%イントラリピッド濃度に相当する生体組織において, 非散乱光をとりだすことが可能であることが分かった.

#### 4. まとめ

FTPIによるグルコース濃度測定精度を行った結果, 確度が4.37mg/dl, 精度が71.4mg/dlという結果となった. また, 散乱体を用いた多重散乱光除去の評価では, 生体組織と同程度の散乱係数では, 直進光が検出できなかった.

グルコース濃度測定精度の評価に関して, 各濃度のばらつきが大きくなった主な原因は, 包絡線を抜き出す復調器回路及び解析方法等にあると考えている. これらの問題を解決して精度の向上を目指す. また, 多重散乱光除去に関しては, 今後は検出感度をさらに向

上させる必要がある, ロックインアンプ等を用いて計測を高感度化する必要がある.

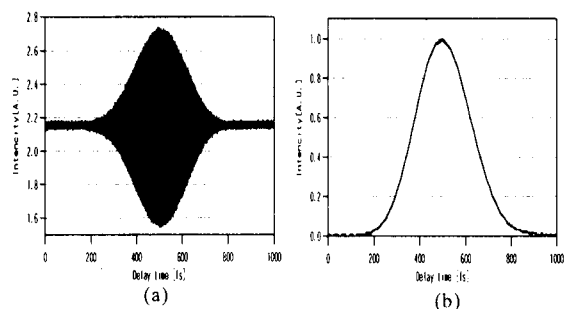


Fig.3 Interference signal. (a) Fringe signal and (b) envelop signal by demodulation.

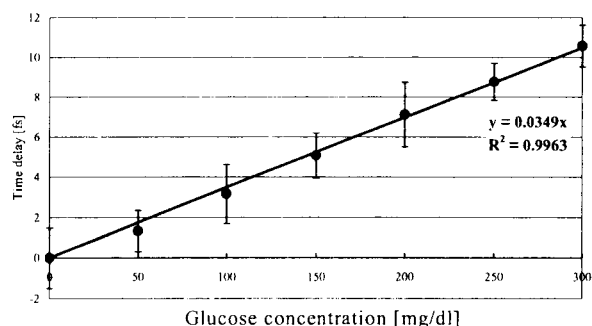


Fig.4 Result of glucose concentration measurement.

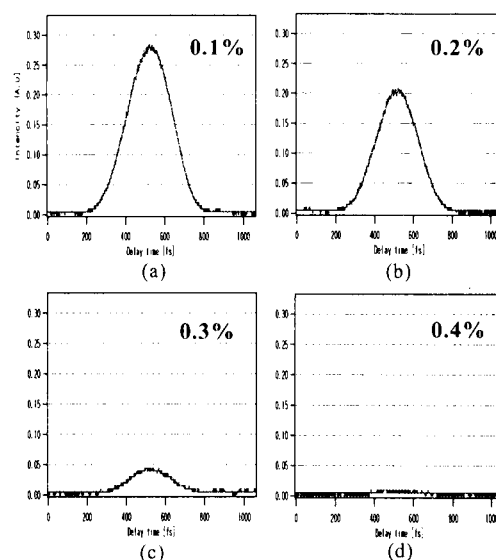


Fig.5 Interference signal under optical scattering media.

#### 謝辞

本研究は, 文部科学省科学研究費補助金・若手研究(B)13750045により援助を受けた.

#### 参考文献

- 1) H.Zeller et al, Int. J. Artif. Organs., **12**, 129 (1989)
- 2) C.Chou et al, Jpn. J. Appl. Phys., **36**, 356 (1997)
- 3) K.Minoshima et al, Opt.Comm., **138**, 6 (1997)