

Optical glucose monitoring based on femtosecond 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

Osaka University, 1-3 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka

Key Words : blood sugar, glucose concentration, femtosecond, optical multiple scattering, interferometry

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¹⁾と旋光度測定法²⁾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、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難い。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。

我々は、フェムト秒パルス光を利用した多重散乱光除去型血糖測定に関する研究を行ってきた³⁾。前回の報告では赤色パルス光と青色パルス光を用いた2色パルス干渉法による測定を行ったが、青色パルス光が受ける散乱の影響のため、十分な散乱除去効果を得ることが困難であった。そこで本講演では、散乱の影響の小さい赤色パルス光のみによるフェムト秒パルス干渉法を用いてグルコース濃度測定に関する研究を行ったので報告する。

2.測定原理

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増加する。従って、フェムト秒パルス光のサンプル透過時間はグルコース濃度の増加に伴ってフェムト秒オーダーの遅れ（時間遅延）を生じる。この時間遅延をフェムト秒パルス干渉計により測定することでグルコース濃度を求めることが出来る(Fig.1)。

一方、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。ここで、直進光のみがグル

コース濃度に関する光学的情報を有している。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し、その時間遅延を測定することでグルコース濃度を求めることが出来る(Fig.2)。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。

3.測定装置

フェムト秒パルス干渉計の光学系を Fig.3 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）を使用する。レーザーから射出した赤色パルス光をビームスプリッターで2つのアーム（参照アーム、サンプルアーム）に分離し、サンプルアームの光路中にサンプルを置く。それぞれのパルス光はコーナリフレクタで反射し、ビームスプリッターで再び重なりあう。サンプルアームのコーナリフレクタに取り付けたピエゾステージを走査し、2つのアームの光路長が等しくなった場合にパルス干渉信号が得られる。干渉信号はさらに復調器によって電気回路的にその包絡線成分（エンベロープ信号）が抜き取られる。グ

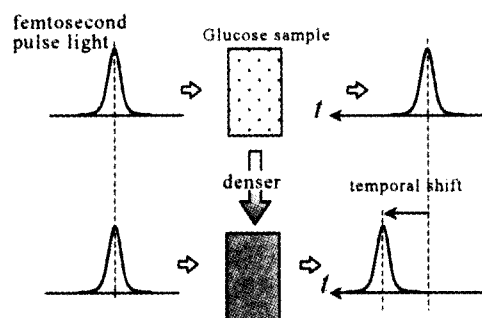


Fig.1 Principle of glucose concentration measurement

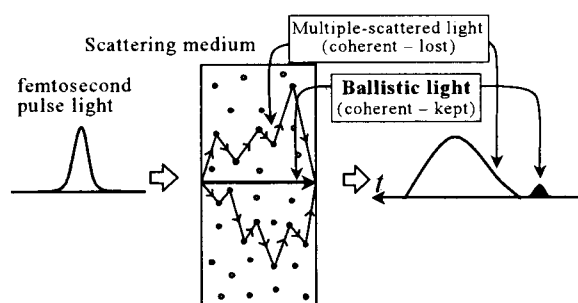


Fig.2 Elimination of multiple-scattered light

ルコース濃度変化によるパルス光の時間遅延をこのエンベロープ信号の時間シフトから求めることにより、グルコース濃度を測定する。

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、0~3000mg/dlのグルコース溶液をサンプルとして用いた(臨床血糖値 100~200mg/dl). セル光路長は 10mm で、サンプル温度は 22.3 ± 0.2°Cであった。各濃度におけるパルス干渉のエンベロープ信号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) を各濃度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、8.34mg/dl になる。一方、精度 (precision) を各濃度 10 回測定の結果から求めると、1.75mg/dl となった。

3.2 散乱光除去

パルス干渉による多重散乱光除去能力の評価には、イントラリピッド溶液を散乱体モデルとして使用した。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。1%イントラリピッド溶液のサンプル光路長を 1mm ずつ増やして干渉信号のエンベロープ信号を検出した。さらに、エンベロープ信号の抜き出しを復調器の代わりにロックインアンプを使用した場合も測定し、結果の比較を行った。その結果、復調器を用いた場合は光路長 3mm まで、ロックインアンプを用いた場合は光路長 4mm まで検出できた。また検出信号の強度から、ダイナミックレンジがそれぞれ 2.4×10^{-3} , 3.3×10^{-4} であることも分かった。

3.3 散乱体中グルコース濃度測定

散乱体中のグルコース濃度測定を行うために、光路長 1mm のグルコース含有 1%イントラリピッド溶液(グルコース濃度 0~3000mg/dl)を用意し、復調器を用いて得られたエンベロープ信号の時間遅延を測定した (Fig.5)。その結果、確度 94.7mg/dl、精度 24.5mg/dl となった。さらに経皮測定の可能性を評価するため、皮膚・血管壁を想定した 1%イントラリピッド溶液(光路長 2mm)と血液を想定したグルコース含有イントラリピッド溶液(光路長 1mm)のサンプルを用意し、これらを重ね合わせた光路長 3mm のサンプルを使用して、グルコース濃度測定を行った (Fig.6)。測定はロックインアンプを使用した。その結果、確度 235.8mg/dl、精度 1360.1mg/dl での測定が可能であることが分かった。確度及び精度が低下した原因は、光散乱による SN 比の低下と、ロックイン検出の際の干渉信号フリッジ周波数と参照信号周波数の不一致によるエンベロープ信号波形の歪みが考えられる。

4. まとめ

フェムト秒パルス干渉計によるグルコース濃度測定法を提案し、確度が 8.34mg/dl、精度が 1.75mg/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、ロックインアンプを使用した場合で光路長 4mm の 1%イントラリピッド溶液まで多重散乱光を除去することが可能であることが分かった。さらに、確度及び精度の低下はあるものの、光路長 3mm の散乱体中グルコース濃度の測定が可能であることを確認した。

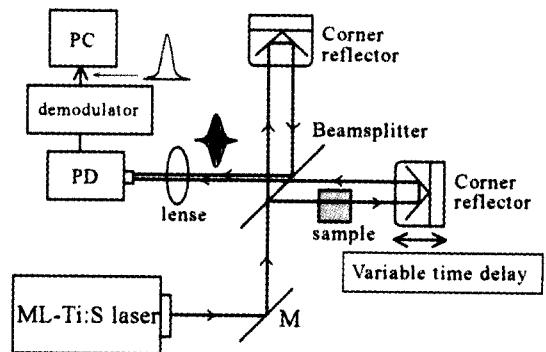


Fig.3 Experimental setup

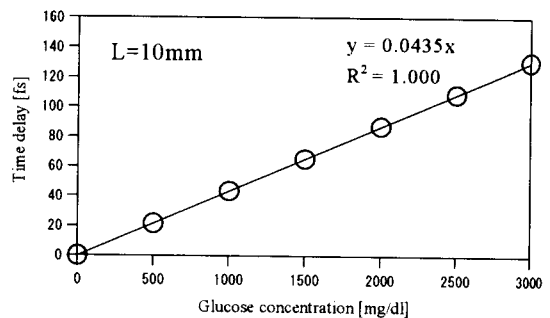


Fig.4 Relationship between glucose concentration and time delay (L=10mm, glucose solution sample)

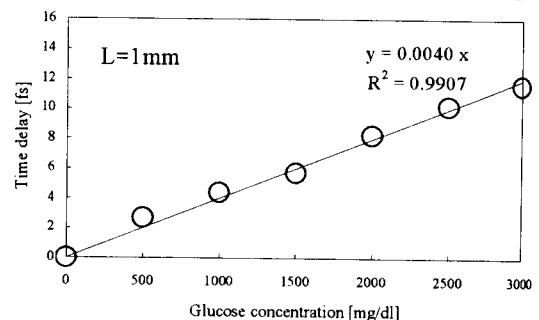


Fig.5 Relationship between glucose concentration and time delay in scattering medium (L=1mm, mixture of glucose and 1% intralipid solution)

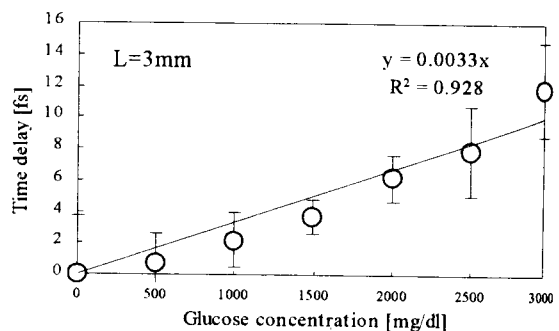


Fig.6 Relationship between glucose concentration and time delay in L=3mm scattering model (L=2mm: 1% intralipid solution, L=1mm: mixture of glucose and 1% intralipid solution)

- 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) 堀 他, 第 15 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, pp.121-122, 2003