

フェムト秒 2 色パルス干渉法によるグルコース濃度測定法の開発

Optical glucose monitoring based on femtosecond two-color pulse interferometry

○堀泰明¹⁾, 安井武史²⁾, 荒木勉²⁾

○Yasuaki Hori¹⁾, Takeshi Yasui²⁾ and Tsutomu Araki²⁾

産業技術総合研究所計測標準研究部門¹⁾, 大阪大学大学院基礎工学研究科²⁾

NMIJ, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology¹⁾,
Graduate School of Engineering Science, Osaka University²⁾

E-mail: y-hori@aist.go.jp

We demonstrate the potential of femtosecond two-color pulse interferometry for *in vitro* optical glucose monitoring, by use of dispersion of the group refractive index in a glucose solution sample with respect to a red-color light and a blue-color light. From comparison with femtosecond one-color pulse interferometry, basic performances of the present system are evaluated. Near-common-path configuration of the two-color pulse light provides good stability to fluctuations of sample temperature, which is significant to measurement in clinical applications.

1. はじめに

平成 14 年度厚生労働省による糖尿病実態調査によれば、糖尿病が強く疑われる人は約 740 万人と推計されており、前回調査(平成 9 年)より増加の一途をたどっている。糖尿病患者は治療中の病状把握やインスリン投与による血糖値コントロールのために一日に数回以上の血糖値モニタリングが必要とされている。現在は穿刺により血液を数滴採取し、酵素法により血糖値測定を行うのが一般的である。測定装置の小型化や高感度化により患者への負担の軽減が図られているが、長年に渡る穿刺の繰り返しはやはり苦痛が大きく、非観血型の測定法の実現はインパクトが大きい。

非観血型の測定法として、光学的な手法による検討が長年行われてきた。主なものに赤外吸収分光法[1]、旋光度測定法[2]、ラマン分光法[3]、さらに光音響法[4]、OCT[5]を用いた報告もある。In vivo 計測の研究においては、赤外吸収分光法と旋光度測定法の報告が多い。赤外吸収分光法では主に近赤外域の波長を用い、ヒトの指[6]、上腕[7]等での拡散反射光スペクトル、及び、舌[8]等での透過光スペクトルの測定が行われ多変量解析によりグルコース濃度が求められている。旋光度測定法では光ヘテロダイン法を用い、ウサギの眼球を対象として前眼房水を透過計測した報告がある[9][10]。しかし、散乱体を用いた場合では、偏光解消の影響で微小な偏光の回転を測定することが難しくなる。

我々は先の研究[11]において、散乱体中のグルコース濃度でも測定が行える透過型ヘテロダイン法の開発を目的として、フェムト秒単色パルス干渉法の提案を行った。測定原理はグルコース濃度により変化するサンプル光学的距離を飛行時間法により検出する。この研究において、当手法のグルコース濃度変化に対する感度、散乱体透過能、散

乱体中グルコース濃度測定の評価を行い、1 mm 厚のイントラリピッド溶液(濃度 1%)中のグルコース濃度を約 95 mg/dl の確度で測定可能であることを確かめた。

干渉計測では、その測定環境の攪乱(機械振動、空気揺らぎ)や測定サンプルの温度変化等が非常に大きな外乱要因となる。この影響を抑える手法としてフェムト秒 2 色パルス干渉法がある。共通光路型干渉計にフェムト秒パルス光源基本波光と第 2 高調波光を導入することで、精密な光学的距離測定を安定に行うことができる。元来は光学素子の形状計測[12]や空気屈折率の測定[13]を目的として開発された。

我々は、精密な光学的距離測定技術であるフェムト秒 2 色パルス干渉法を飛行時間法によるグルコース濃度測定に取り込み、外乱要因の多い生体計測において安定な測定が行える技術の開発を試みた。

本発表では、フェムト秒 2 色パルス干渉法によ

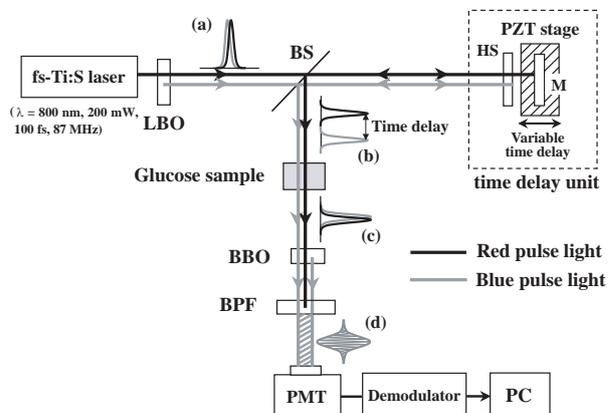


Fig. 1. Experimental setup of FTPI. LBO: LiB₃O₅ crystal, HS: harmonic separator, BBO: β-BaB₂O₄ crystal, PMT: photomultiplier.

るグルコース濃度測定法のシステム、測定感度、サンプル温度変化の影響の抑制効果をフェムト秒単色パルス干渉法の結果と比較する形で評価し、さらに測定部位に関する考察を行う。

2. システム

Figure 1 に測定システムを示す。光源はフェムト秒Ti:Al₂O₃レーザー(中心波長:800 nm, パルス幅:80 fs)を使用している。第2高調波(SHG光)はLiB₃O₅結晶で発生させる。SHG光(青色パルス光、波長:400 nm)と残りの基本波光(赤色パルス光、波長:800 nm)は空間的・時間的な重なりを維持して干渉計へ導かれる(Fig. 1(a))。2色光はTime delay unitによって時間遅延が与えられ(Fig. 3.3(b))、グルコース溶液に入射される。サンプル後のβ-BaB₂O₄結晶(BBO結晶、厚さ:1 mm)によって赤色パルス光はSHG光に変換され、サンプル内で発生する時間遅延が正確に補償される場合(Fig. 3.3(c))、青色パルス光同士の干渉信号が発生する(Fig. 3.3(d))。干渉信号のエンベロップ成分は復調器により抽出される。エンベロップ信号のピークの時間遅延はピエゾステージ備え付けのキャパシティブ位置センサの出力信号により読み取った

Figure 2 にサンプルのグルコース濃度とエンベロップ信号の時間遅延の関係をフェムト秒2色パルス干渉法(FTPI)、フェムト秒単色パルス干渉法(Red-, Blue-FOPI)の結果を合わせて示した。Red-, blue-FOPI はそれぞれ光源の基本波光(波長:800 nm)と第2高調波光(波長:400 nm)のパルス光をマイケルソン干渉計に導入したフェムト秒単色パルス干渉法を意味する。Red-FOPI および Blue-FOPI のプロットの傾きはそれぞれ 0.0435 fs-dl/mg, 0.0493 fs-dl/mg となり、さらに FTPI の傾きはこれらの差に相当する 0.0045 fs-dl/mg となった。この結果から、FTPI のグルコース濃度に対する測定の確度は 77 mg/dl, 再現性は 118 mg/dl であることが分かった。ここで確度は各濃度での測定値(10回平均)の近似直線からのばらつき(標準偏差)、再現性はある濃度での10回測定の標準偏差を意味している。

3. 結果

Figure 3 にサンプル温度変化による影響の抑制効果を示す。サンプルの群屈折率は温度によって値が敏感に変化する。したがって、本手法による時間遅延測定に直接影響をおよぼす。Figure 3 は時間遅延への影響を Fig. 2 の測定結果を用いてグルコース濃度に換算した値を縦軸に、横軸にサンプル温度をとって、Red-FOPI と FTPI の場合の比較を行った。群屈折率変化の波長依存により温度変化の影響が FTPIに残っているものの、Red-FOPI に比較して 57%まで抑制できることが分かった。

4. おわりに

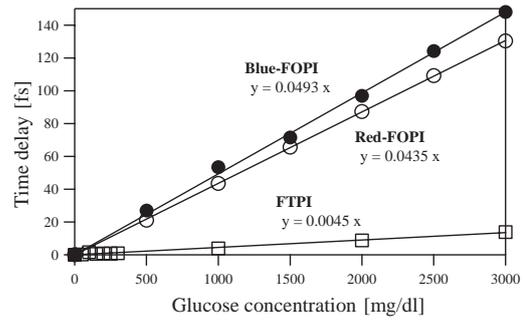


Fig. 2. Relationship between glucose concentration and time delay with respect to red-FOPI, blue-FOPI, and FTPI. Sample thickness is 10 mm.

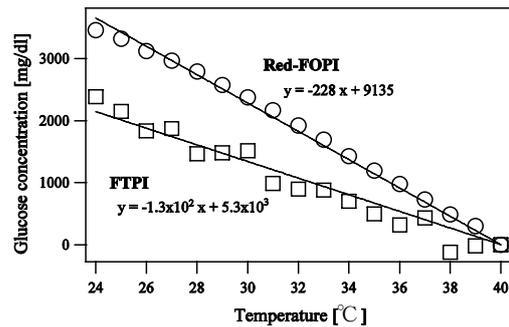


Fig. 3. Dependence of glucose concentration on sample temperature for red-FOPI and FTPI. Sample is pure water with 10 mm thickness.

先に述べた様に、旋光度測定において血糖値測定が唯一可能となっている眼球の前眼房水は、散乱特性がほとんどないという意味で魅力的な測定部位の候補である。本研究で用いた2色パルス光の青色パルス光(400 nm)は皮膚での散乱・吸収が非常に大きく、散乱体透過測定には向かない。眼球における血糖値測定の問題点として考えられているのは、(1)多成分系からのグルコース情報の分離抽出、(2)眼球運動による光学的距離のアーチファクト、(3)角膜における複屈折の影響、(4)温度変化、である[14]。(1)、(2)に関しては解決に困難が伴うと考えられるが、本手法は共通光路干渉計という特性上、少なくとも(3)、(4)に関してはその影響を抑制でき、なおかつ前眼房水の群屈折率変化を測定できる技術であると考えている。

参考文献

- [1]H. Zeller et al., Int. Artif. Organs **12**, 129 (1989).
- [2]T. Mitsui et al., Appl. Opt. **35**, 2253 (1996).
- [3]S. Y. Wang et al., Appl. Opt. **32**, 925 (1993).
- [4]H. A. MacKenzie et al., Clin. Chem. **45**, 1587 (1999).
- [5]M. G. Ghosn et al., Opt. Lett. **31**, 2314 (2006).
- [6]I. Gabriely et al., Diabetes Care **22**, 2026 (1999).
- [7]K. Maruo et al., Appl. Spectrosc. **57**, 1236 (2003).
- [8]J. J. Burmeister et al., Diabetes Technol. Ther. **2**, 5 (2000).
- [9]C. Chou et al., Appl. Opt. **37**, 3553 (1998).
- [10]J. S. Baba et al., J. Biomed. Opt. **7**, 321 (2002).
- [11]Y. Hori et al., Opt. Rev. **12**, 202 (2005).
- [12]K. Minoshima et al., Opt. Commun. **138**, 6 (1997).
- [13]L. Zeng et al., Opt. Commun. **203**, 243 (2002).
- [14]O. S. Khalil, Diabetes Technol. Ther. **6**, 660 (2004).