

高周波回路技術を適用した非侵襲血糖値センサー実現のための研究

A Research on Realizing a Non-Invasive Blood Glucose Sensor by Applying High Frequency Circuit Technique

電気電子情報通信工学専攻 藤森 賢人
Kento Fujimori

1 はじめに

糖尿病は慢性的に高血糖の状態が続く病気である。厚生労働省の調査によれば糖尿病の患者数は年々増加傾向にあり、血糖値管理の質の向上が期待される。現在の血糖値センサーは、採血した血液と特定の酵素と反応させ、その電気的特性や光学的特性から血糖値を算出する。測定のために消耗品の交換が必要でコストがかかったり、採血の際に身体に傷をつけなければならず、連続的な測定には患者に負担がかかる。このようなデメリットに対し、身体に傷をつける事なく血糖値を測定する非侵襲血糖値測定手法の実現が求められている [1]。本研究では、高周波回路技術を適用した血糖値測定を提案し、その実現に向けた研究を行った。

2 従来の非侵襲測定手法

過去にいくつか研究されてきた非侵襲測定手法の代表的な測定手法を例にとる。

2.1 インピーダンス法

インピーダンス法は細胞膜のイオン交換による生体の電気的特性の変化に着目した測定方法である。血液によって運ばれたグルコースは間質液を経て細胞に入る。血糖値が変化すると、細胞内外でイオンの交換が起き、細胞の電気的特性が変化する。

このような電気的特性の変化を、図 1 のようなシステムを用いて測定する。生体の等価回路は R と C で表され、先に述べた現象はこれらの定数の変化に対応する。外付けのインダクタと生体の等価回路で共振回路が構成されており、血糖値が変化するとその共振周波数が変化する。

この測定手法の問題点は個人差が大きい点にある。これは、着目している現象そのものに個人差があるためである。対策としては個々人でキャリブレーションを行えばよいが、未だ有効なキャリブレーション手法は提案されていない。

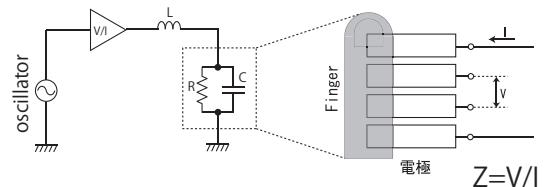


図 1: インピーダンス法概略図

2.2 近赤外線法

近赤外線法の概要を図 2 に示す。身体の一部に近赤外光を当て、その透過光の強度を測定する。近赤外線の領域において、グルコースは高い吸光度を持つ。よって高血糖のときは近赤外光がよく吸収されるため、透過光強度は弱くなる。この手法では光強度と血糖値を対応させる関数を用いて、血糖値を算出する。

この手法の研究は 20 数年前から始まっており、本分野においては比較的長い歴史を持つ。高精度に測定できたとの報告も多数あるにも関わらず、インピーダンス法と同様実用化には至っていない。この手法による測定は温度による影響を大きく受ける。対象の温度が一定であれば血糖値変化による微小な透過光強度変化を検出できるが、温度の変化を考慮すればこちらの方が支配的となり、血糖値変化による光強度変化を抽出する事は極めて難しいと考えられる。人間の体温には個人差があり、常に変化するものであるため近赤外線法においては誤差の要因となっている。

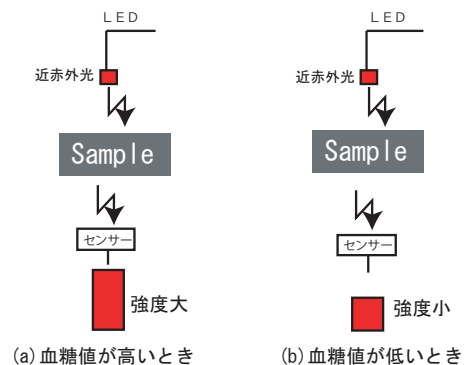


図 2: 近赤外線法概要

3 提案手法

従来の研究の問題点は、測定対象となる現象以外にも出力を変動させる要素があるにも関わらず、それを検出できていない事にある。また、測定対象となる現象が血糖値の変化に対して間接的であり、誤差が発生しやすい事も問題である。

そこで既存の手法とはまた別の測定手法を提案する。血糖値の変化によって生体にどのような変化が起こるのかという点から検討し直し、生体を単純な水溶液のモデルとして考える事のできる高周波誘電率測定法を採用した。

3.1 高周波誘電率測定

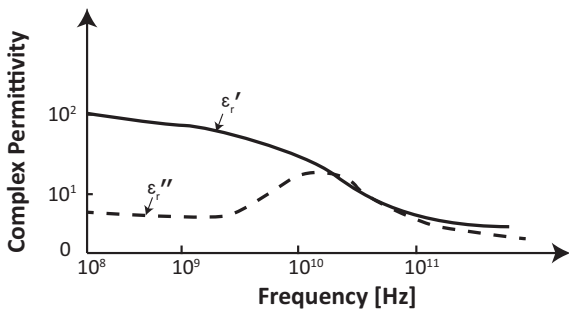


図 3: 生体の誘電率の周波数特性

図 3 に高周波領域における生体の誘電率の周波数特性を示す。この領域では電磁波は生体組織を一様に流れるようになる。これは生体を R と C の等価回路として見なせるため、高周波領域では C はショートしてしまうからである。そして生体の主成分は水であるから、この領域では水の誘電率によく似た周波数特性を示すようになる。すなわち、血漿中のグルコースの濃度変化を、グルコース水溶液の濃度変化と同じように考えることができる。グルコースという物質そのものの特性に着目しているため、測定結果に個人の体の働きによる違いは影響せず、誰に対しても同じ基準で測定結果を得ることができる。

3.1.1 同軸プローブ法

S パラメータは高周波領域で高損失材料を評価する際に用いられる誘電率測定法であり、試料に入射した電磁波の反射・伝送特性から誘電率を導出する。物質の誘電特性評価の方法には、同軸プローブ法、伝送線路法、共振器法、フリースペース法など各種方法があり、測定対象の試料によって適した測定手法が異なる。中でも同軸プローブ法は、プローブの被測定物を加工しなくてよく、液体、半固体に最適であり、固体に関しても十分平面であれば測定可能な測定方法である。広帯域に測定でき、

反射係数のみで測定するため簡単で使いやすい。この測定法の条件としては測定試料が半無限の厚さを有していることである。図 4 に同軸ケーブルの断面図およびその等価回路を示す。

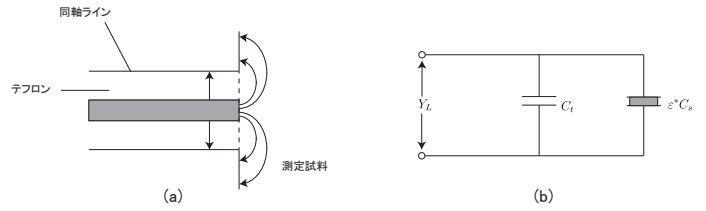


図 4: 同軸プローブ (a) 断面図 (b) 等価回路

3.1.2 フリースペース法

フリースペース法ではアンテナを使って被測定試料にマイクロ波エネルギーを集束/貫通させる。この方法は非接触型なので、高温/悪条件の環境下での材料の測定に適していることが特徴である。フリースペース法における誘電率測定の簡単な論理モデルは均質誘電体媒体でできた無限平行平板に直交入射する平面電磁波を考慮することであり、平板において起きた複素反射および透過によって複素誘電率が求められる。

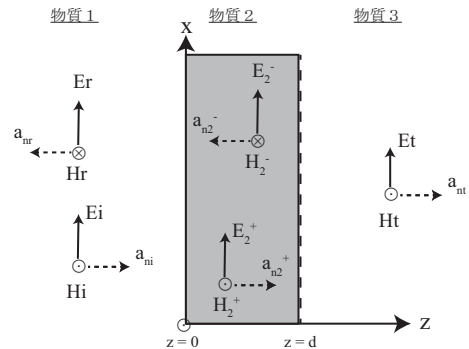


図 5: 3 層モデル

図 5 にフリースペース法 3 層モデルを示す。物質 1, 3 を真空、物質 2 を被測定試料としてみている。E は電界、H は磁界を表している。ここで入射波が +z 方向に向かって進み物質 1, 2 の境界面 ($z = 0$) および物質 2, 3 の境界面 ($z = d$) で反射と透過が起きる。厚さ d を考慮することで物質 2 に入射した電磁波は $z = d$ に向かって γ 分減衰する。被測定試料の誘電率を導くためには試料のウェーブインピーダンスを知る必要があり式 (1) で定義される。

$$\eta_{material} = \frac{\eta_0}{\sqrt{\epsilon_{r,material}^*}} \quad (1)$$

フリースペース法理論による境界条件で物質 1, 2 の境界面で起きる反射係数は式 (2)、物質 3 で透過する進行波の透過係数は式 (3) の様になる。

$$R_1 = \frac{\left(\frac{\eta_3}{\eta_1} - 1\right)\cosh(\gamma_2 d) + \left(\frac{\eta_2}{\eta_1} - \frac{\eta_3}{\eta_2}\right)\sinh(\gamma_2 d)}{\left(\frac{\eta_3}{\eta_1} + 1\right)\cosh(\gamma_2 d) + \left(\frac{\eta_2}{\eta_1} + \frac{\eta_3}{\eta_2}\right)\sinh(\gamma_2 d)} \quad (2)$$

$$T_3 = \frac{2}{\left(1 + \frac{\eta_1}{\eta_3}\right)\cosh(\gamma_2 d) + \left(\frac{\eta_2}{\eta_3} + \frac{\eta_1}{\eta_2}\right)\sinh(\gamma_2 d)} \quad (3)$$

4 グルコース水溶液の誘電率測定

本研究では高周波誘電率による血糖値測定に焦点を当てて検討を行った。この手法を実現するためには、グルコース水溶液の誘電率の特性を明らかにする必要がある。誘電率測定方法に関してはいくつかの手法が挙げられるが、今回は水溶液測定に適した同軸プローブ法とフリースペース法を採用した。そこで同軸プローブ法ではグルコース水溶液の誘電率の濃度依存特性、及び周波数特性について測定を行い、フリースペース法においてはグルコース水溶液の濃度変化による反射係数および透過係数の結果を調べた。

4.1 同軸プローブ法による測定

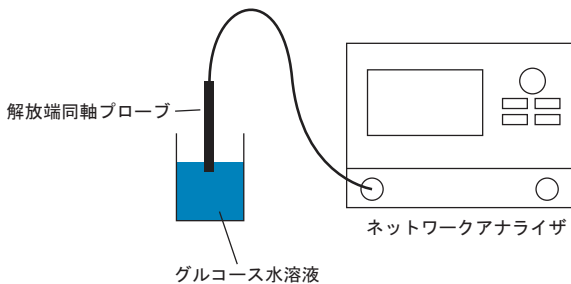


図 6: 同軸プローブ法測定系

図 6 にグルコース水溶液の誘電率測定のための同軸プローブ法の測定系を示す。ネットワークアナライザ (Agilent E8361A) で S_{11} のパラメータを測定し、複素誘電率を算出する。測定周波数は 1 ~ 20 GHz である。

4.1.1 濃度依存特性

水溶液の濃度を 1 ~ 4 w.t.% まで変化させ、誘電率 ϵ'_r を測定した。溶液の温度は 20 である。この結果を図 7 に示す。

濃度が高くなるにつれ、 ϵ'_r は低下していくことがわかる。水分子は高い極性を持つ分子であるため、高い誘電率を持つが、水にグルコースが混入すると、グルコースのもつ極性基と水分子が水素結合によって引き寄せられ、グルコース付近の水分子が束縛され、配向に寄与できなくなる。そのため、このように誘電率が低下すると考えられる。

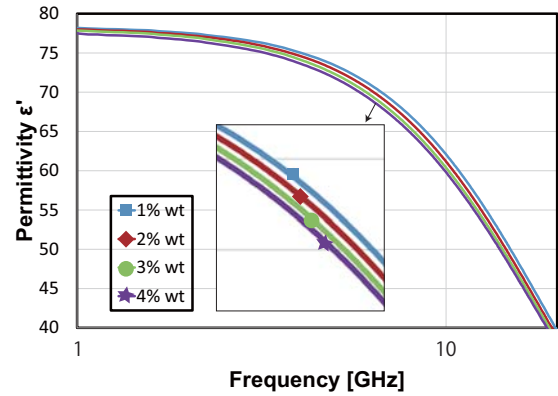


図 7: ϵ' の周波数特性の濃度依存

4.1.2 温度特性および最適な測定周波数

グルコース水溶液の温度を 30 ~ 39 に変化させ、誘電率の温度特性を測定した。温度が高くなると ϵ'_0 は低下する。これは、温度が上がることで分子の熱運動が大きくなり、溶液全体としての分極の大きさが低下するためである。実物の開発を目指すならば、温度による測定の影響を考慮しなければならない。温度特性による測定結果をグルコース濃度を上げたデータと比較した結果を図 8 に示す。前節による温度特性の測定について 7 GHz 付近に結果のばらつきが見えないことがわかる。よって 7 GHz において測定が最適点だとわかる。

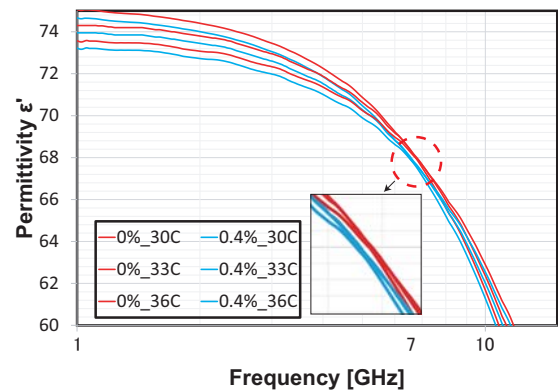


図 8: 温度特性および最適な測定点

4.2 フリースペース法による測定

ホーンアンテナを用いたフリースペース法による誘電率変化を測定を行った。図 9 に測定系を示す。同軸プローブ法と同じくネットワークアナライザで S_{11} および S_{21} のパラメータを測定し、各種パラメータを算出する。使用したホーンアンテナは Pasternack 社製の PE9859-20 モデル。20 dB のゲインを持ち、5.85 GHz ~ 8.2 GHz の範囲で測定できる。

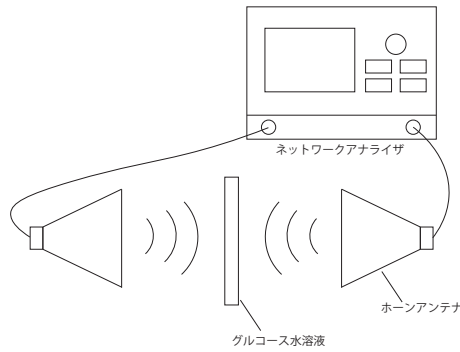


図 9: ホーンアンテナ測定系

4.2.1 反射係数の結果

フリースペース法による反射係数の測定は物質 3 に全反射を起こさせる銅版(ショート)を設置した。ここで物質 3 の特性インピーダンス $\eta_3 = 0$ になる。結果を見ると、水溶液の濃度を上げて結果によほど変化がない事が分かる。

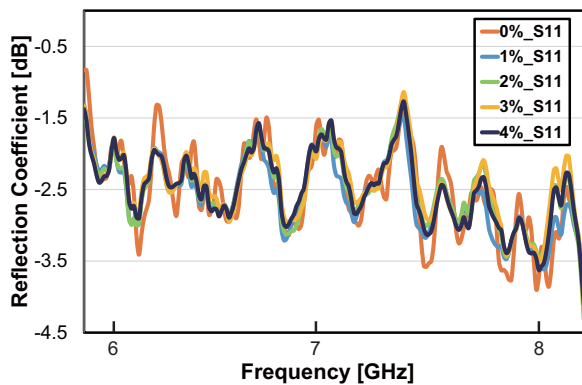


図 10: 反射係数測定結果

4.2.2 透過係数の結果

フリースペース法による透過係数の測定は物質 1, 2 を真空として設定しているため $\eta_0 = \eta_1 = \eta_3$ になる。結果は水溶液の濃度が上昇するほど透過係数が減少している事が分かる。

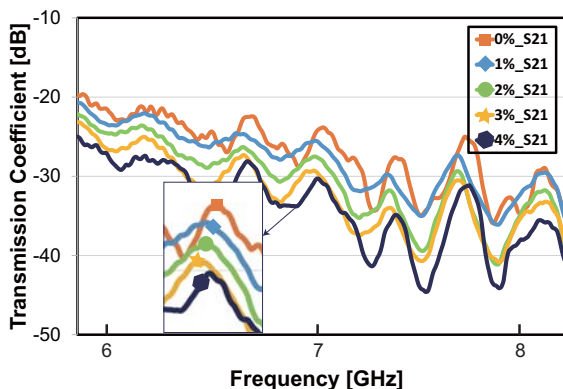


図 11: 透過係数測定結果

4.3 反射係数および透過係数の感度比較

表 1: R_1 の感度

Gluc %	@6 GHz	@7 GHz	@8 GHz
1%	0.00092	0.00059	0.00045
2%	0.00086	0.0006	0.00041
3%	0.00079	0.00062	0.00039

表 2: T_3 の感度

Gluc %	@6 GHz	@7 GHz	@8 GHz
1%	0.00192	0.0015	0.00093
2%	0.0019	0.00146	0.0009
3%	0.00188	0.00144	0.00089

人間の取りうる血糖値の範囲は 50 ~ 400 mg/dl である。これを水溶液の質量パーセント濃度に換算すると 0.05 ~ 0.4 w.t.% となる。フリースペース法による測定の検討を行った理由は 0.05 ~ 0.4 w.t.% の濃度変化に対して同軸プローブによる測定では血糖値測定を実現するために有する精度が低いからである。表 1, 2 に反射係数および透過係数のグルコース濃度変化に対する感度比較の結果を示す。結果から見るかぎり透過係数の濃度変化に対する感度が大きいことがわかる。今後の課題として透過係数を用いた精度向上の検討をする事が望まれる。

5 結論

本研究では非侵襲血糖値測定を実現するための新たな測定手法として高周波回路技術を適用した測定手法を提案した。そのうちの同軸プローブ法およびフリースペース法に焦点を当てて検討を行い、グルコース水溶液の誘電率の特性を明らかにする事で、提案手法の検討の方向性を示唆した。

参考文献

- [1] 彦坂 慎吾, “非侵襲血糖値センサー実現のための基礎的研究”, 中央大学 2015 年度修士論文
- [2] J. Musil and F. Zacek, “Microwave Measurements of Complex Permittivity by Free Space Methods and Their Applications,” Elsevier, Academia, Prague, Czechoslovakia, 1986
- [3] 熊谷 仁, “電気物性と誘電緩和” 「日本食品工学会誌」, Vol. 9, No.3, pp. 123-134, September. 2008