

非侵襲血糖測定器の開発及び精度調査 Development and accuracy survey of noninvasive blood glucose meter

竹内 僚[†] 瀬尾 敦生[†] 長尾 和彦[†]
Ryo Takeuchi Atsuki Seo Kazuhiko Nagao

1. はじめに

世界の死亡原因 TOP10 に糖尿病がある。WHO は世界の成人の 4 億 2200 万人が糖尿病と発表した^[1]。一方、平成 26 年の日本における糖尿病患者数は 316 万 6000 人で、これは 3 年前の調査結果よりも 46 万 6000 人増加している。また、図 1 に示すように、糖尿病が強く疑われる者の人数は平成 9 年から現在に至るまで増加しており^[2]、今後も糖尿病患者が増加すると予測されている。糖尿病患者の治療は、健常者と同程度の状態を保つことや、合併症の発生、悪化を防ぐことを目的として血糖値管理を行う。糖尿病管理の際は、継続的に血糖値を測定しなければならない。

現在、血糖値を家庭で測定できる血糖自己測定器が市販されている。これを用いることで、血糖値を確認することができる。しかし現在の血糖自己測定器は、指先から血液サンプルを針で抜き取り測定を行う。そのため、様々な問題が発生している。まず、針を用いて測定を行うため、痛みが伴い、測定のたびに患者にストレスがかかる。また、針や試験紙は使い捨てのためコストがかさむ、採血する際に感染症を引き起こす可能性がある。他にも、糖尿病管理における持続的な血糖測定を行う場合、重症度によって一日に数回の血糖測定が必要なため採血部分が炎症を起こす場合もある。これらの問題を解決するためには、安価で測定ごとに針や試験紙の交換が必要なく、自宅で簡単に測定でき、衛生上の問題が発生しない採血不要の血糖測定器が必要である。このような測定器は非侵襲血糖測定器と呼ばれており、現在実用化されたものは存在しない。

糖尿病患者だけでなく、医療施設における血糖値管理も重要性が注目されている。Berghe らの研究^[3]では、ICU 患者の血糖値を 80~110mg/dL に管理することで、死亡率を 8.0%から 4.6%に改善できること。また、合併症の減少が可能であることが確認された。他にも、米国の集中治療学会が敗血症やそれに付随するショック症に対する治療方針として、血糖値を 150mg/dL 以下に管理することが望ましいと発表している^[4]。このように、ICU における血糖値管理の重要性に対する認識は広がり、関連学会においても討議が行われてきた。しかしながら、現状では適切な血糖値モニタリングシステムは存在しておらず、臨床現場において数時間毎の採血により血糖値を測定している。そのため、採血のための感染症防止などを含めて多くの手間がかかっている。したがって、非侵襲かつ連続的に測定できる血糖値計が存在すれば、医療上のメリットは非常に大きいといえる。

非侵襲血糖測定法の理論は以前から研究が進められてきた。先行研究では光学的手法^[5]や、温度を用いた方法^[6]により血糖測定を試みていた。光学的手法の場合、電源を除いても 20×10×5cm の大きさとなる。それに対し、温度を

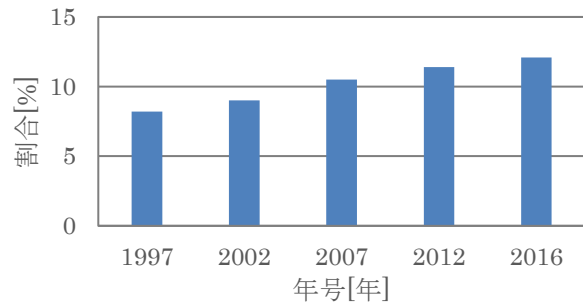


図 1 糖尿病が強く疑われる者の推移^[2]

用いた方法であれば、ウェアラブル端末へ搭載可能な小型測定器の開発が可能である。この方法は Metabolic Heat Conformation (MHC) 方式と呼ばれており、体内のブドウ糖濃度と人体から放出される熱量に相関があることを基にした理論である^[6]。

そこで本研究では、一般家庭で使用できる非侵襲血糖測定器及び血糖管理システムの開発を目標とする。本論文では、MHC 技術を適用した非侵襲血糖測定器及び血糖管理システムの開発を行った。また、精度調査を行い新たに血糖値計算式を算出した。

2. 理論

Stephnie らの先行研究^[6]によると、非侵襲血糖測定を行う際の適切な測定部位は、皮膚、前腕、手首、耳たぶ、指先である。また、MHC 技術に必要なパラメータは熱放射と熱対流である。熱放射は、シュテファン・ボルツマンの法則で測定可能であり、以下のように求められる。

$$hr = \rho \times \sigma \times (Ts^4 - To^4) \quad (1)$$

hr(W/m²):熱放射

ρ :皮膚表面の反射係数

σ :シュテファン・ボルツマン定数

Ts(°C):表面温度の測定値

To(°C):周囲温度の測定値

また、熱対流は次のように求められる。

$$hc = h \times (Ts - To) \quad (2)$$

hc(W/m²):熱対流

h:熱伝達係数

血糖値の計算式は、式(1)(2)と既存の血糖値計で測定した血糖値を基に線形回帰分析を行って算出した。線形回帰分析に使用したデータは、室温 28°C のときに成人男性 1 人の血糖値と指先温度を記録したもので、サンプル数は 8 である。その結果、血糖値の計算式は以下ようになった。

$$\text{血糖値} = 93.17 + hr \times -96.13 + hc \times 121.9 \quad (3)$$

[†] 弓削商船高等専門学校専攻科 生産システム工学専攻
National Institute of Technology, Yuge College

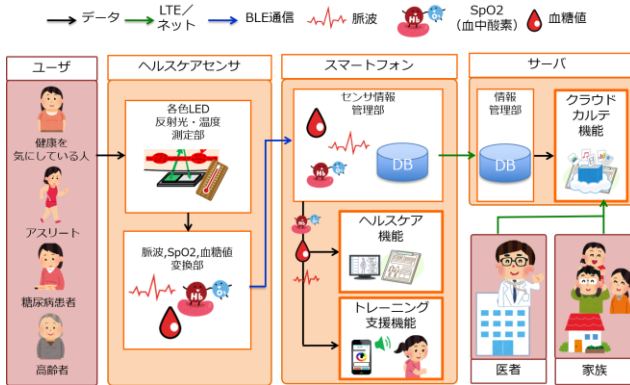


図2 システム構成図

また血糖管理を行うために、本システムでは HbA1c (Hemoglobin A1c) の算出を行っている。日本糖尿病学会が発表した科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン^[7]によると、HbA1c は血糖値管理の指標として重視されている値である。HbA1c は以下のように求められる^[7]。

$$\text{HbA1c} = (X + 46.7) / 28.7 \quad (4)$$

ここで X は、1~2 か月間に測定された血糖値の平均である。

3. システム構成

本システムは一般家庭でも簡単に血糖測定、血糖値管理を行えることを目的としている。本システムのシステム構成図を図2に示す。主に、血糖値を測定する非侵襲血糖測定器と血糖値を管理するスマートフォンアプリに分けられる。以下に本システムの説明を行う。

3.1 非侵襲血糖測定器

図3に今回開発した非侵襲血糖測定器を示す。非侵襲血糖測定器には反射型赤外線センサ(MAX30105)と高感度温度計(NTC サーミスタ)、BLE モジュールが搭載されている。本システムは非侵襲血糖測定器をスマートフォンで操作して使用し、指先で血糖値を測定することを想定している。まず、センサに指を置き、スマートフォンを操作して測定を開始する。温度計で指先温度と周囲温度を測定し BLE を用いてスマートフォンに測定データを送信する。スマートフォンは、受信したデータを用いて血糖値の算出を行う。結果はスマートフォンの画面に表示される。図4にスマートフォン画面の測定結果を示した。測定結果には、測定した温度の値と算出した血糖値が表示される。本研究で開発した非侵襲血糖測定器は心拍数及び血中酸素濃度の測定も同時に行う。これらの値は、血糖値管理のためのトレーニングメニューの提案を行う際に使用する。この二つの値は指先温度を測定しているセンサで同時にデータを取得することができる。

本システムにより、血糖測定において採血が不要となり、測定者は指を置くだけで痛みを伴うことなく血糖値の測定が可能となった。また、測定ごとに針やセンサの取り換えが不要となり経済的負担の軽減が可能となった。

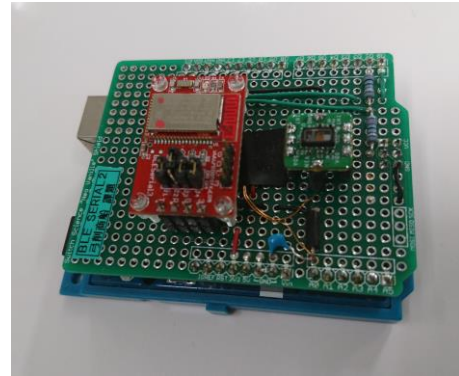


図3 非侵襲血糖測定器



図4 測定結果画面



図5 血糖値管理画面

3.2 血糖管理システム

血糖管理システムでは、図 5 に示したように血糖値の傾向や HbA1c を確認することが可能である。これらは、過去に測定した血糖値データをスマートフォンに蓄積することで実現している。HbA1c とはヘモグロビンと血糖の結合率であり、過去 1~2 か月の血糖値の傾向を知ることができる。これにより、自分の血糖値を総合的に見て良好な状態であったのかを一目で確認することが可能である。

また、糖尿病患者は食事療法と運動療法を重視している。特に運動療法では、いづどのような運動を行う必要があるのかという疑問を持つ人が多い。正しい運動療法を行うことで、血糖値管理に有効である^{[8][9]}。本システムでは、血糖値管理の一環として、トレーニングメニューの提案も行う。まず持病の確認を行い、安全にトレーニングを行えるか判断を行う。そして、持病の有無から可能なトレーニングだけを表示する。トレーニングは有酸素運動を多く取り入れており、運動療法に適したものを用意している。トレーニングの前には血糖値を測定し、血糖値が良好の時のみトレーニングが行える。

4. 精度調査

本研究では、非侵襲血糖測定器の精度調査や、測定環境に関する実験を行った。以下に、実験内容や結果について説明する。

4.1 エラーグリッド分析

今回開発した非侵襲血糖測定器の精度調査を行った。精度調査では、ISO 規格に基づいて EGA (Error Grid Analysis) 法を用いた。EGA 法は血糖測定器の臨床的精度を評価する際に使用される。また、この EGA 法を用いることにより非侵襲血糖測定器の信頼度が 5 段階のレベルで評価することができる。評価の定義を表 1 に示す。表 1 より、領域 A 及び B 内にデータがプロットされた場合、臨床的に容認できる精度である。一方で、領域 C 以降にデータがプロットされた場合は不正確で臨床的に容認できない。本精度調査は、夏季・冬季の 2 回に分けて行った。また、その結果から新たな血糖値の算出式を求め、改めて EGA 法を行った。

まず、夏季に行った精度調査の結果を図 6 に示す。夏季の精度調査では、成人男性一人から 25 のサンプルを得た。結果は領域 A に 80%、領域 B に 20%のデータがプロットされ、臨床的に容認できる精度であることが分かった。

続いて、冬季に行った精度調査の結果を図 7 に示す。冬季の精度調査は、第 31 回ゆめしま海道いきなマラソンで計測実験を行い、参加者 73 人から匿名で 118 のサンプルを得た。結果は領域 A に 16%、領域 B に 38%、領域 C に 44%、領域 E に 1.7%のデータがプロットされ、夏季よりも精度が悪いことが分かった。冬季は夏季よりも気温が低くなる。そこで、冬季の気温に対する血糖値の誤差を図 8 に示す。このグラフから、気温 24°C~30°C のとき誤差が小さく、気温が下がるにつれて誤差が大きくなっていることが分かる。そこで気温が 24°C 以上の場合と、24°C 未満の場合でそれぞれ線形回帰分析を用いて血糖値計算式を算出した。計算式の算出は、以下の手順で行った。まず、第 31 回ゆめしま海道いきなマラソンでの計測実験で得られたデ

表 1 EGA 法の定義

領域	Description
A	推定された血糖値は、実際の値から約±20%ずれる。
B	予測血糖値を与える自己監視装置の程度な結果が実際の値から 20%以上異なる
C	自己監視装置の貧弱な結果
D	検出に失敗した場合、実際の値(70~180mg/dL)の範囲外
E	糖尿病管理に重大な問題を起こす誤った血糖値。

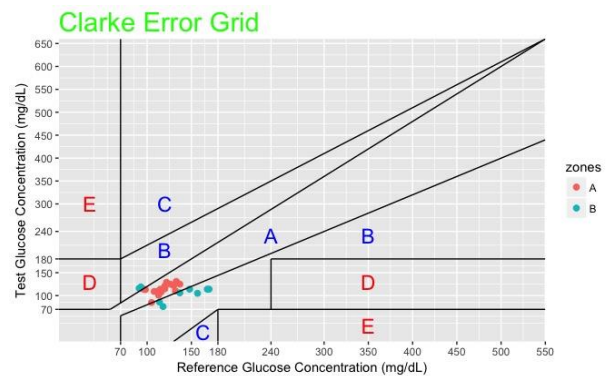


図 6 EGA 法の結果(夏季)

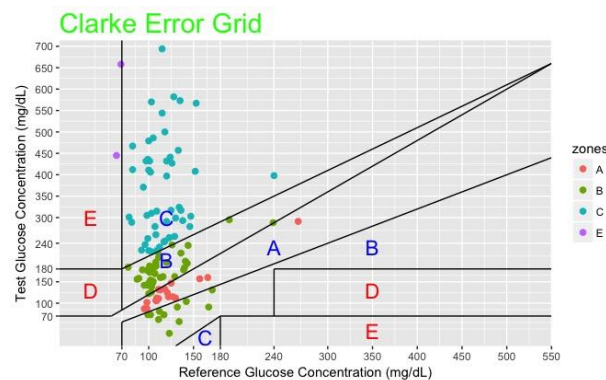


図 7 EGA 法の結果(冬季)

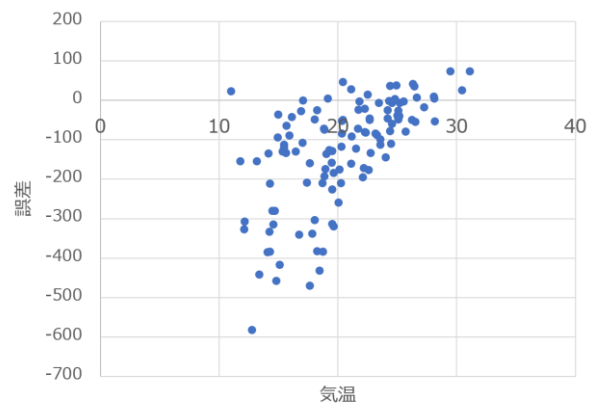


図 8 気温に対する血糖値の誤差

ータを気温 24℃以上と 24℃未満に分けた。また、それぞれのデータから半数を取り出し、線形回帰分析を行った。このとき、24℃以上のサンプル数は 15、24℃未満のサンプル数は 43 である。血糖値の計算式を式(5)及び(6)に示す。

$$\begin{aligned} \text{血糖値}(24^\circ\text{C以上}) \\ &= 126.5 \\ &+ \text{hr} \times 17.90 \\ &+ \text{hc} \times -22.41 \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \text{血糖値}(24^\circ\text{C未満}) \\ &= 103.2 \\ &+ \text{hr} \times 8.288 \\ &+ \text{hc} \times -8.426 \end{aligned} \quad (6)$$

この計算式を用いて再度 EGA 法を用いて精度調査を行った。この精度調査では、式(5)(6)の算出に使用していないデータ及び、前回の計測実験以降に成人男性 3 人から得られた 21 のサンプルを使用した。サンプル数は合計 79 である。その結果を図 9 に示す。図 9 よりすべてのデータが領域 A,B にプロットされていることが分かる。このことから、温度別に計算式を用いることで精度を向上させることができると考えられる。

4.2 測定部位に関する実験

本論文では指先で血糖値を測定していたが、先行研究^[6]によると指先だけでなく耳たぶ、前腕でも測定可能である。継続的な血糖値測定を行う場合、指先にセンサを取り付けると生活に支障をきたす可能性がある。そこで、指先以外の血糖値測定を行う場合に指先と同様に測定可能か検証を行った。本実験では、温度センサを 4 つ用いて気温と体の各部位の温度を食後から約 100 分間測定した。測定箇所は、指先、前腕、耳たぶである。実験結果を図 10 に示す。青が指先、赤が前腕、緑が耳たぶ、紫が気温のグラフである。図 10 より、耳たぶ及び前腕は、指先よりも温度変化が小さいことがわかる。そのため、耳たぶや前腕の血糖値を計測するには精度確保が難しいといえる。また、指先で測定した際に用いた血糖値計算式とは別に計算式を算出する必要があると考えられる。

5. 考察

本論文では、4.1 章にて EGA 法を用いた精度調査を基に新たな血糖値計算式の算出を行った。しかし、新たな計算式での精度調査は成人男性 3 人から 21 のサンプルしか得られていない。そのため、サンプル数を増やす必要がある。また、性別や年齢、センサの個体差についても考慮されていない。

4.2 章では、現在の計算式では指先以外で血糖値を正しく測定できないことが判明した。しかし、継続的に血糖値測定を行うためにも、指先以外での測定を可能にしなければならぬ。

今後の研究では、体の部位に合わせた血糖値計算式の算出、また性別や年齢による血糖測定への影響を調査していきたい。

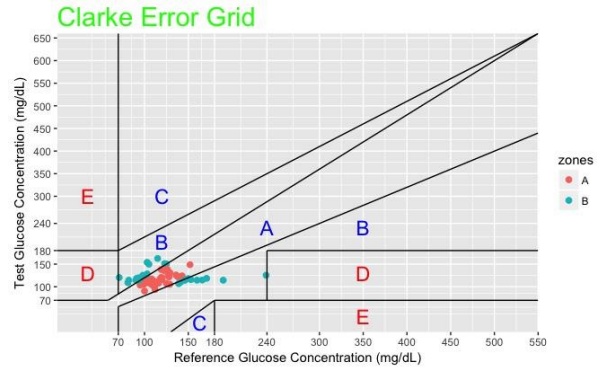
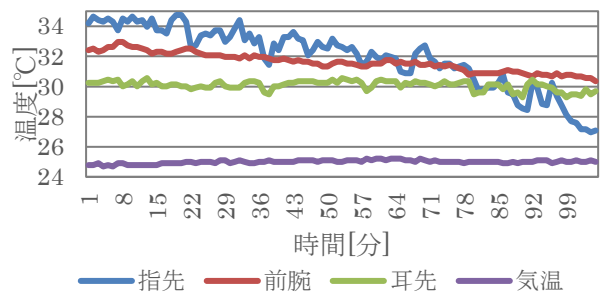


図 9 EGA 法の結果(温度別計算式)



2018年6月23日

図 10 各部位ごとの測定結果

6. おわりに

本研究では、MHC 技術を用いた非侵襲血糖測定器及び血糖管理システムの開発を行った。また、ISO 規格に基づいた精度調査を基に、新たな血糖値計算式の算出を行った。また、指先以外で血糖測定を行う場合、それぞれ体の部位によって計算式を算出する必要があることが確認された。本システムを一般家庭に普及させるために、医療機関と連携しシステムの精度向上を目指したい。

参考文献

- [1] World Health Organization: "GLOBAL REPORT ON DIABETES", October 2017
- [2] 厚生労働省: "平成 28 年 国民健康・栄養調査結果の概要", 2017 年 9 月
- [3] G. V. D. Berghe, Wouters, P., et al.: Intensive insulin therapy in critically ill patients, *New England Journal of Medicine*, 345, 19, 1359(2001)
- [4] Dellinger, P.R., Carlet, J.M., et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock, *Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee*, 32, 3, 858(2004)
- [5] M.C. Pande, A.K. Joshi: "Non-Invasive Blood Glucose Measurement", April 2015
- [6] S. Y. H. Kit, :Non-Invasive Blood Glucose Measurement Using Temperature-based Approach, *Universiti Teknologi Malaysia*, 81310 UTM Johor Bahru, Johor, Malaysia
- [7] 日本糖尿病学会: "科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013", 2013 年 5 月
- [8] Umpierre, D., Ribeiro, P.A, et al: Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 305 : 1790-1799, 2011
- [9] Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA : Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* : CD002968,(2006)