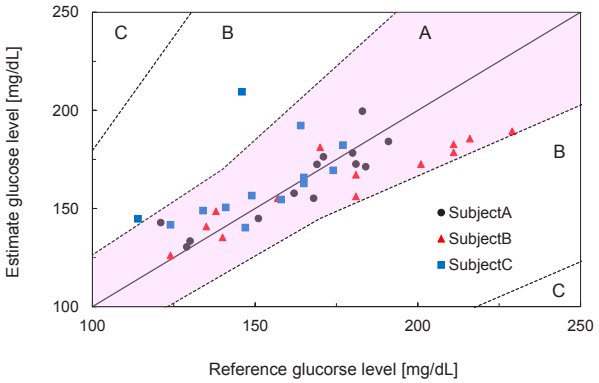
210　生体の複素誘電応答に基づく非侵襲的な血糖値計測法	村松　大陸

【目的】糖尿病は爆発的に罹患率が増加している病気の一つである。国際糖尿病連合の調査によると 2019 年の時点で世界の糖尿病患者は 4.6 億人におよび、有効な対策を施さなければ 2045 年には 7 億人に達する見通しである。糖尿病の進行は失明、四肢の壊死、脳梗塞、認知症など深刻な合併症を招くため、日常の血糖計測による血糖コントロールが必要不可欠となる。現在の血糖計測は酵素電極を用いる侵襲的な方法が一般的であり、 採血にともなう痛みや手間、消耗品のコストが問題となっている。本研究では、血液の電気定数が血中グルコース濃度によって変化することに着目し、ウェアラブル電極で測定した生体電磁応答から血糖値を推定する手法を検討した。

【方法および結果】血糖値とバイオインピーダンスの関係を明らかにするため、被験者の血糖値と手首のインピーダンスを同時に測定した。血糖値は市販血糖センサで指先を穿刺し測定した。バイオインピーダンスは左手首に装着した 1 対のステンレス電極（各 8×24 mm^2）をインピーダンスアナライザに接続し測定した。被験者は非糖尿病の 20 代男性 3 名（被験者 A、B、C）で、10 時間の絶食後、測定開始前に 75 g のグルコースを経口摂取し糖負荷とした。本研究の実験は東京理科大学臨床研究に係る倫理審査委員会の承認を経て行った。いずれの被験者においても血糖値の増加／減少にともないバイオインピーダンスが増加／減少する傾向が確認された。ここで血糖値とバイオインピーダンスの相関係数は、被験者 A で 0.89、B で 0.77、C で 0.52 と計算され、いずれも一定以上の相関が確認された。この結果から、生体電磁応答、特にバイオインピーダンスに基づいて血糖値の相対変化を推定できることが示唆された。一方で各被験者を比較すると、B や C における相関係数は A に比較して若干低下している。これは被験者 B と C は、グルコース摂取後 20〜40 分程度の血糖値が急激に増加する時間帯においてインピーダンスが減少していることが主な原因である。これはグルコースを摂取して測定を開始した直後、すなわちウェアラブル電極を装着した直後は、皮膚と電極の界面に滲む汗等の電解質に影響されインピーダンスが経時的に減少するためと考えられる。より高精度な血糖値推定を行うには、汗、体温、体動にともなう電極のずれといった、バイオインピーダンスに対する血糖値変化以外の影響を排除することが効果的と考えられる。得られた糖負荷試験下の血糖値とバイオインピーダンスの測定結果を用いて、バイオインピーダンスによる血糖値の推定式を導出した。各被験者における血糖値とバイオインピーダンスの相関係数 0.52〜0.89 は十分大きいと考え、血糖値の推定値を線形に定義した。本推定式の実用性を評価する指標として、コンセンサスエラーグリッドを用いた。図はエラーグリッド上に、市販の血糖センサで測定した血糖値を参照値、推定式で計算した血糖値を推定値として示したものである。エラーグリッドの表示範囲は 100〜250 mg/dL とした。データは被験者 C の 2 点を除きすべて範囲 A 内に分布しており、バイオインピーダンスを用いて高精度に血糖値推定が可能なことがわかる。さらに、血糖測定器に求められる臨床的正確性は ISO15197 において、「試験機器の測定値（今回は推定式による推定値）の 99%がエラーグリッド内の範囲 A および B に分布すること」と定められている。今回の検討では全被験者の全推定値がエラーグリッド内の範囲 A および B に分布しているため、ISO に規定された臨床的正確性の基準を満足している。

エラーグリッド分析による推定式の精度評価



210. 生体の複素誘電応答に基づく非侵襲的な血糖値計測法

村松　大陸

*東京理科大学 理工学部 電気電子情報工学科

Key words：血糖値，非侵襲，ウェアラブル，複素誘電応答，バイオインピーダンス

緒　言

糖尿病は爆発的に罹患率が増加している病気のひとつである。国際糖尿病連合の調査によると 2019 年の時点で世界の糖尿病患者は 4.6 億人におよび、有効な対策を施さなければ 2045 年には 7 億人に達する見通しである。糖尿病の進行は失明、四肢の壊死、脳梗塞、認知症など深刻な合併症を招くため、日常の血糖計測による血糖コントロールが必要不可欠となる。現在の血糖計測は酵素電極を用いる侵襲的な方法が一般的であり、 採血にともなう痛みや手間、消耗品のコストが問題となっている。一方で、近赤外や中赤外領域のレーザ光が血中グルコースに選択的に吸収されることを利用した非侵襲血糖測定法が提案されている。しかし、光学的手法ではグルコースと他の血中物質の分離精度が悪いことに加え、小型レーザでは光源輝度が低く SN が劣化する問題があり、実用化には至っていない。他には体中グルコース濃度と人体から放出される熱量の相関を用いた血糖推定法も提案されているが、測定時の気温など環境的要因に推定値が強く影響されることが問題とされている。

本研究では、血液の電気定数が血中グルコース濃度によって変化することに着目し、ウェアラブル電極で測定した生体電磁応答から血糖値を推定する手法［1］を検討した。まず、血液ファントムを用いて kHz～MHz 帯における血液の電気定数のグルコース濃度依存性を明らかにした。さらに、得られた血液電気定数のグルコース濃度依存性を適用したモデルで提案手法の実現可能性を示した。続いて、糖負荷試験下の被験者の血糖値と手首部インピーダンスを同時計測し、両者の相関を評価したうえで血糖値の推定式を導出した。最後に、エラーグリッド分析で推定式の精度を評価した。

方　法

1. 生体電磁応答に基づく血糖値推定法

血中グルコース濃度（血糖値）の変化は血中イオンの電離に影響して血液の電気定数を変化させるため［2］、例えばミリ波帯では人体に近接したアンテナの反射特性から血糖値を推定できる可能性が示唆されている［3］。本研究では、人体内での信号減衰量が小さく外乱に強い kHz～MHz 帯の生体電磁応答（バイオインピーダンスや反射／透過特性）に基づく非侵襲的な血糖値推定法を提案する。具体的には、手首に装着したウェアラブル機器背面に組み込んだ電極の入力インピーダンス、すなわち手首周辺の生体組織のバイオインピーダンスをパラメータとし、血糖値の相対変化を算出可能な推定式を導出する。はじめに、血中グルコース濃度変化に起因するバイオインピーダンス変動を、血液ファントムによる実験と簡略な生体モデルを用いた計算によって見積もった。詳細は次に示す。

2. 血液電気定数のグルコース濃度依存性

まず血液ファントムを用いた実験により、血中グルコース濃度に対する血液電気定数の変化量を平行平板法の測定で見積もった。申請者らの過去の測定にしたがい血液ファントムとして 0.45%NaCl 水溶液を用い、添加するグルコース濃度は 0～500 mg/dL の範囲とした。血液ファントムはインピーダンスアナライザ（Keysight、E4990A）に接続されたアクリル測定セル内部に充填され、両側面に白金電極を固定する。生体試料のように導電性の高い試料を低周波帯で測定する際、平行平板電極の表面がイオンで覆われ電気二重層が形成される。この現象は電極分極と呼ばれ、試料本来

*現在の所属：東京理科大学 研究推進機構 総合研究院

の電気定数測定に影響を与える。今回は電極分極を軽減するため、電気化学表面積が広い白金を用いた。測定周波数は 1 kHz から 120 MHz とした。血液ファントムのグルコース濃度を 150 mg/dL に固定した場合の、周波数に対するファントムの比誘電率および導電率の特性は、周波数増加にしたがって比誘電率は減少、導電率は増加した。本研究では特に、体組成計などで広く使用される 25 kHz に注目した検討を行った。図 1 に 25 kHz における、血液ファントムのグルコース濃度に対する比誘電率および導電率の特性を示す。図 1 から、グルコース濃度の変化に応じてファントムの比誘電率および導電率も変化することがわかる。血糖値が一般に取りうる 30〜500 mg/dL の範囲では、比誘電率は最大で 16.3%、導電率は最大で 3.3%変化した。この結果から、手首に配置される電極の入力インピーダンス、すなわち手首周辺のバイオインピーダンスも血中グルコース濃度に応じて変化すると予想される。著者らの過去に検討した限定組織モデル［4］に血液層を追加し電極入力インピーダンス特性を見積もったところ、極度の低血糖状態に相当する血中グルコース濃度 30 mg/dL と極度の高血糖状態に相当する 500 mg/dL におけるバイオインピーダンスを計算すると、両者には 2 Ω 程度の差が生じた。これは微小な差ではあるが、kHz 帯においては十分に測定可能な範囲と考えられる。また実際には、電流が高導電率の血液層に集中して流れることや、血液層以外の生体組織にも血液や間質液が分布していることを考慮すると、血糖値変動に起因するバイオインピーダンスの変化はさらに大きくなると予想される。

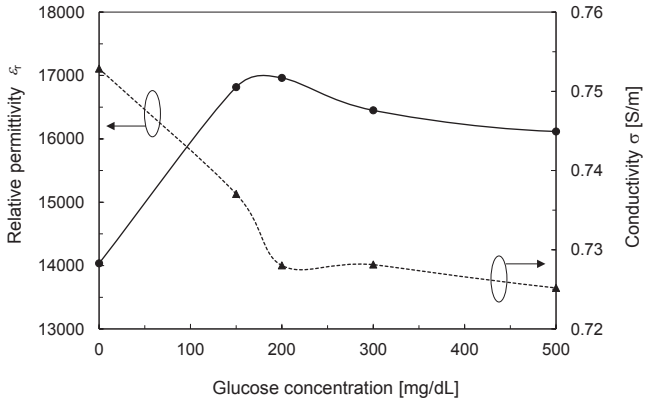


図 1. 血液ファントム電気定数のグルコース濃度依存性
グルコース濃度に応じて血液ファントムの比誘電率および導電率が変化している。

3. 糖負荷試験下のバイオインピーダンス測定方法

血糖値とバイオインピーダンスの関係を明らかにするため、図 2 に示す測定系で被験者の血糖値と手首のインピーダンスを同時に測定した。血糖値は市販血糖センサ（TERUMO MS-FR501）で指先を穿刺し測定した。バイオインピーダンスは左手首に装着した 1 対のステンレス電極（各 8×24 mm^2）をインピーダンスアナライザ（Keysight、E4990A）に接続し測定した。被験者は非糖尿病の 20 代男性 3 名（被験者 A、B、C）で、10 時間の絶食後、測定開始前に 75 g のグルコースを経口摂取し糖負荷とした。本研究の実験は東京理科大学臨床研究に係る倫理審査委員会の承認を経て行った。

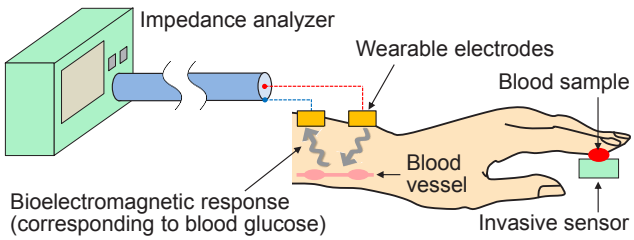


図 2. 血糖値とバイオインピーダンスの同時測定系
本測定系で被験者の指先で血糖値を、手首でインピーダンスを同時に測定した。

結果および考察

1. 糖負荷試験下のバイオインピーダンス測定結果

図 3 に、グルコースの摂取からの経過時間に対する血糖値と 25 kHz におけるバイオインピーダンスの関係を被験者 A について示す。いずれの被験者においても血糖値の増加／減少にともないバイオインピーダンスが増加／減少する傾向が確認された。ここで血糖値とバイオインピーダンスの相関係数は、被験者 A で 0.89、B で 0.77、C で 0.52 と計算され、いずれも一定以上の相関が確認された。この結果から、生体電磁応答、特にバイオインピーダンスに基づいて血糖値の相対変化を推定できることが示唆された。

一方で各被験者を比較すると、B や C における相関係数は A に比較して若干低下している。これは被験者 B と C は、グルコース摂取後 20〜40 分程度の血糖値が急激に増加する時間帯においてインピーダンスが減少していることが主な原因である。これはグルコースを摂取して測定を開始した直後、すなわちウェアラブル電極を装着した直後は、皮膚と電極の界面に滲む汗等の電解質に影響されインピーダンスが経時的に減少するためと考えられる。より高精度な血糖値推定を行うには、汗、体温、体動にともなう電極のずれといった、バイオインピーダンスに対する血糖値変化以外の影響を排除することが効果的と考えられる。

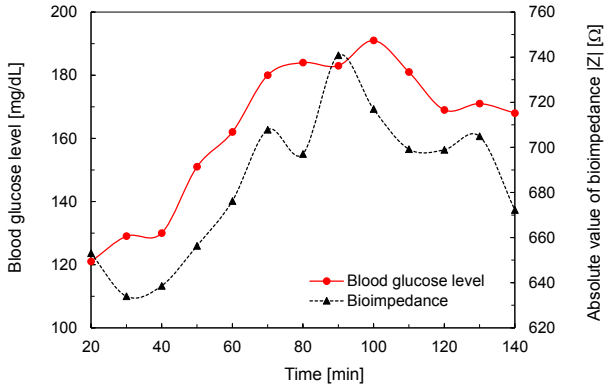


図 3. 血糖値とインピーダンスの時間変化（被験者 A）

グルコースの摂取からの時間に対する血糖値とバイオインピーダンスの関係。

2. 血糖値推定式の導出とエラーグリッド分析

前項で得られた糖負荷試験下の血糖値とバイオインピーダンスの測定結果を用いて、バイオインピーダンスによる血糖値の推定式を導出する。各被験者における血糖値とバイオインピーダンスの相関係数 0.52〜0.89 は十分大きいと考え、血糖値の推定値 を以下の回帰式で定義する。

$$B = a\left(\frac{Z-\bar{Z}}{\sigma}\right)+b \quad , \qquad (1)$$

ここで，Z は測定されたバイオインピーダンスの大きさ、σ は各被験者におけるバイオインピーダンスの全時間にわたる平均および分散である。また、a と b は回帰分析により決定される係数である。(1) 式の括弧内はバイオインピーダンスの標準化に相当し、この操作によりバイオインピーダンスの大きさが異なる被験者にも本推定式が適用可能となる。被験者 A の血糖値とバイオインピーダンスの測定値を用いて (1) 式の回帰分析を行った結果、以下の推定式が得られた。

$$B = 20\left(\frac{Z-\bar{Z}}{\sigma}\right)+163 \quad , \qquad (2)$$

本推定式の実用性を評価する指標として、コンセンサスエラーグリッドを用いる。コンセンサスエラーグリッドは血糖自己測定器の臨床的精度を表す指標として広く用いられている。本研究では現行の血糖測定器の評価にも利用されているパークスのコンセンサスエラーグリッドを用いた [5]。エラーグリッドは横軸に高精度の測定機器で計測した信頼

できる血糖値を、縦軸に評価対象となる血糖測定器で計測した値をそれぞれとったものであり、データプロットがグリッド上A～Eのいずれの範囲に分布するかで臨床的精度を評価する。各範囲はそれぞれ、A：治療の必要性判断や方針決定などの臨床行為に支障がない、B：臨床行為にわずかな支障が生じるが治療行為の有効性や病状の経過観察などの臨床転帰には支障がない、C：臨床行為と臨床転帰ともに支障がある、と定義されている。侵襲計測を行う一般的な血糖測定器は範囲Aの精度を有しているため、提案法についても範囲Aの精度を満たし臨床行為に支障なく利用できることが実用上満足すべきひとつの基準になると考えられる。

図4はエラーグリッド上に、市販の血糖センサで測定した血糖値を参照値、(2) 式で計算した血糖値を推定値として示したものである。エラーグリッドの表示範囲は100～250 mg/dLとした。データは被験者Cの2点を除きすべて範囲A内に分布しており、バイオインピーダンスを用いて高精度に血糖値推定が可能なことがわかる。さらに、血糖測定器に求められる臨床的正確性はISO15197において、「試験機器の測定値（今回は推定式による推定値）の99%がエラーグリッド内の範囲AおよびBに分布すること」と定められている。今回の検討では全被験者の全推定値がエラーグリッド内の範囲AおよびBに分布しているため、ISOに規定された臨床的正確性の基準を満足している。エラーグリッド分析の結果、臨床上有用な推定が可能なことを示されたといえる。今後は被験者を追加したうえで、より推定精度を改善できる周波数、推定式、汗や体動などの補償法について検討する予定である。

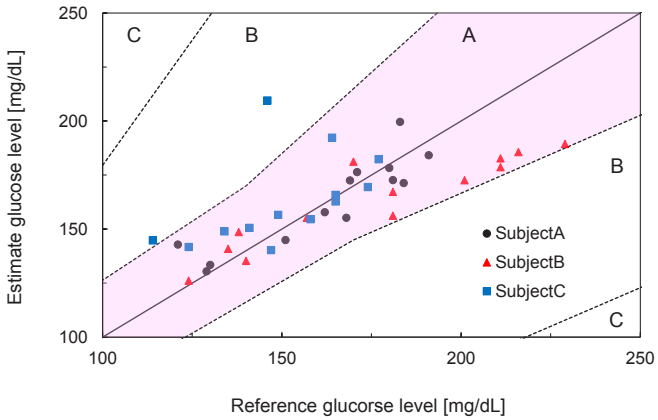


図4. エラーグリッド分析による推定式の精度評価
エラーグリッドに血糖センサ測定値を参照値（横軸）、計算値を推定値（縦軸）とし示した。

文　献

1) Takamatsu R, Higuchi K, Muramatsu D. Measurement Frequency Evaluation for Bioimpedance-Based Blood-Glucose Estimation. In: 2021 IEEE 3rd Global Conference on Life Sciences and Technologies. Nara, Japan; p. 309–10.

2) Freer B, Venkataraman J. Feasibility study for non-invasive blood glucose monitoring. In: 2010 IEEE Antennas and Propagation Society International Symposium [Internet]. Toronto, ON: IEEE; 2010 [cited 2021 May 2]. p. 1–4. Available from: http://ieeexplore.ieee.org/document/5561003/

3) Li J, Igbe T, Liu Y, Nie Z, Qin W, Wang L, et al. An Approach for Noninvasive Blood Glucose Monitoring Based on Bioimpedance Difference Considering Blood Volume Pulsation. IEEE Access. 2018;6:51119–29. DOI: 10.1109/ACCESS.2018.2866601

4) Muramatsu D, Koshiji F, Koshiji K, Sasaki K. Input Impedance Analysis of a Human Body CommunicationTransmitter Using a Realistic Human Model anda Simplified Layered Model. 2013;16:528–34. DOI: 10.5104/JIEP.16.528

5) Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. Diabetes Care. 2000 Aug 1;23(8):1143–8. DOI: 10.2337/diacare.23.8.1143