

# フェムト秒パルス光を用いた血糖値測定

安井 武史・堀 泰明

## Optical Glucose Monitoring Using Femtosecond Pulse Light

Takeshi YASUI and Yasuaki HORI

We have proposed a new optical glucose monitoring method using femtosecond one-color and two-color pulse lights. This method is based on the dependency of the group refractive index and dispersion on the glucose concentration. The concentration is informed as a time delay of the femtosecond pulse light after passing through the sample solution when carried out a time-of-flight measurement in combination with femtosecond pulse interferometry. Unwanted multiple-scattered light has been effectively eliminated by a coherence gate in the femtosecond pulse interferometry. Furthermore, we have demonstrated a multiple-scattering-free, glucose monitoring via a measurement of a mixture of glucose and scattering medium.

**Key words:** glucose, femtosecond pulse light, multiple scattering, coherence gate, interferometry, time-of-flight, group refractive index

光学的血糖値（血中グルコース濃度）測定の歴史は古く、これまでにさまざまな手法が提案されているが、実用化に至るまで成熟した手法はない。実用化を妨げるひとつの要因は、生体が強い散乱体であることに起因する多重散乱光の存在である。ここでは、フェムト秒（ $10^{-15}$ 秒, fs）パルス光を利用した多重散乱光除去型の光学的グルコース濃度測定法に関して紹介する。

### 1. fs 単色パルス光の利用<sup>1)</sup>

#### 1.1 測定原理

##### 1.1.1 グルコース濃度測定

光路長既知（ $=L$ ）のグルコース溶液サンプルに fs 単色パルス光を入射する場合を考える（図 1(a)）。グルコース溶液の群屈折率を  $n_g$ 、光速を  $c$  とすると、その通過時間は  $t=n_g * L/c$  となる。ここで、 $n_g$  はグルコース濃度に依存するため、水（グルコース濃度 0）を時間原点とした場合の時間遅延（フェムト秒オーダー）からグルコース濃度を定量することができる。ここでは、fs パルス干渉法（fs-PI）を用いた飛行時間測定により、グルコース濃度測定を行う。

##### 1.1.2 多重散乱光除去<sup>2)</sup>

fs パルス光を散乱体（例えば、血液）に入射させた場合を考える（図 1(b)）。入射光の大部分は多重散乱の影響を

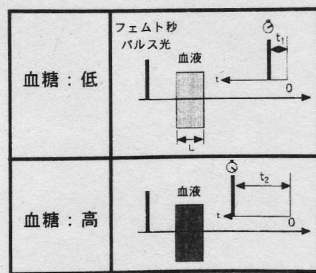
受けるが、一部は非散乱光（直進光）として射出される。ここで、光のコヒーレンスに注目すると、非散乱光は入射光のコヒーレンスを維持しているが、多重散乱光は散乱によりコヒーレンスを失う。本研究では、fs-PI のコヒーレンスゲートを用いて多重散乱光の除去を行う。

##### 1.1.3 多重散乱光除去型グルコース濃度測定

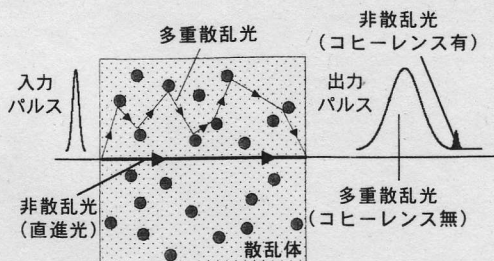
上述の 2 つの測定原理を複合することにより、多重散乱光除去型グルコース濃度測定の実現が可能である。すなわち、グルコース含有散乱体において、図 1(b) の非散乱光の時間遅延変化から、多重散乱の影響を受けずにグルコース濃度測定が可能である。

#### 1.2 測定装置

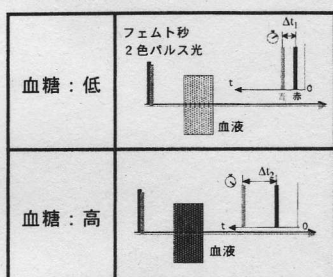
測定装置を図 2(a) に示す。モード同期チタン・サファイア（ML-Ti:S）レーザーから射出された fs パルス光は、ビームプリッター（BS）によって参照光路と測定光路の 2 つに分岐され、再び BS によって空間的に重ね合わされる。サンプルによって発生した時間遅延をピエゾステージの時間遅延調節によって補償することにより、パルス干渉信号が光検出器（PD）で測定される。増幅回路（AMP）を経た後、パルス干渉信号の包絡波成分を復調器（DEM）によって抽出し、包絡波ピークの時間遅延をピエゾステージ移動



(a)



(b)



(c)

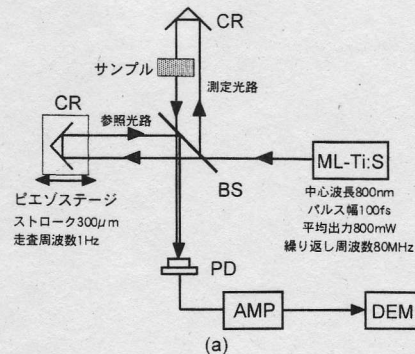
図1 測定原理。(a) fs単色パルス光を用いたグルコース濃度測定、(b) fs単色パルス光を用いた多重散乱光除去、(c) fs2色パルス光を用いたグルコース濃度測定。

量から決定する。

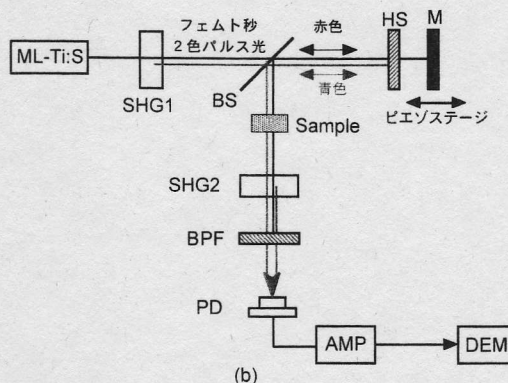
### 1.3 測定結果

fsパルス光の時間遅延に関するグルコース濃度依存性を評価した。サンプルには、実際の血糖値レベルのグルコース溶液（光路長10 mm, 1 mm）を用いた。各グルコース濃度において、10回の繰り返し測定を行った。その結果、時間遅延とグルコース濃度に良好な線形相関が得られていることがわかる（図3(a)）。光路長10 mmでは、グルコース濃度測定の確度（近似直線に対する各濃度平均値のばらつき標準偏差）および精度（10回反復測定におけるばらつき標準偏差）は、それぞれ8.34 mg/dlおよび9.10 mg/dlとなった。これらの値は、ピエゾステージの性能（直線性、位置決め再現性）およびサンプルの温度安定性によって制限されていると考えられる。一方、光路長1 mmの場合には、光路長の短縮比率（1/10）だけグルコース濃度依存性が緩やかになり、それに伴い測定確度（=93.8 mg/dl）および精度（=87.9 mg/dl）も低下した。

次に、多重散乱光除去型グルコース濃度測定に関する評



(a)



(b)

図2 実験装置。(a) fsパルス干渉計、(b) fs2色パルス干渉計。ML-Ti:S：モード同期チタン・サファイアレーザー、BS：ビームスプリッター、CR：コーナーリフレクター、PD：光検出器、AMP：増幅器、DEM：復調器、SHG1、SHG2：非線形光学結晶、HS：ハーモニックセパレーター、M：ミラー、BPF：青色透過フィルター。

価を行った。ここでは、血液と同等な散乱係数（ $1 \text{ mm}^{-1}$ ）を有する1%濃度イントラリピッド溶液にグルコースを溶かし込んだサンプル（光路長1 mm）を用いて、グルコース濃度測定を行った。その結果、散乱体がない場合と同様なグルコース濃度依存性が得られていることがわかる（図3(a)）。この測定における確度は94.7 mg/dl、精度は87.1 mg/dlになり、散乱体なしの測定結果と比較すると、本手法によって多重散乱光を除去しながらグルコース濃度測定を実現できていることがわかる。

## 2. fs2色パルス光の利用<sup>3)</sup>

### 2.1 測定原理

グルコース溶液の群屈折率は波長依存性（正の群屈折率分散）を示し、群屈折率分散もグルコース濃度に比例する。赤色パルス光および青色パルス光が時間的および空間的に重なったfs2色パルス光をグルコース溶液に入射させた場合、群屈折率分散により両パルス間に時間遅延差（ $\Delta t$ ）が生じる（図1(c)）。 $\Delta t$ のグルコース濃度依存を利用することにより、グルコース濃度測定が可能である。 $\Delta t$ はfs2色パルス干渉法（fs-TPI<sup>4)</sup>を用いた飛行時間測定により決定する。fs-TPIは共通光路干渉計であるため、サン

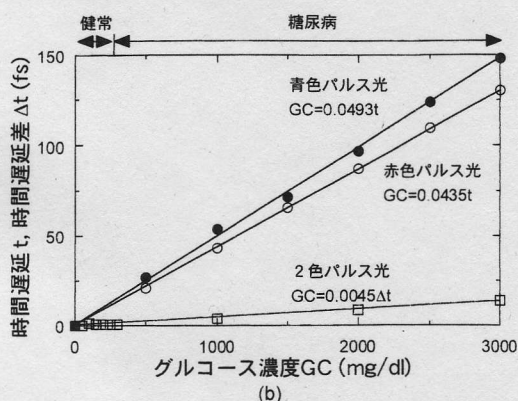
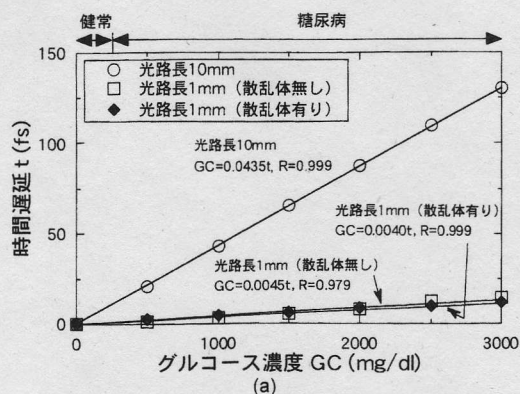


図3 グルコース濃度と時間遅延の関係。(a) fs 単色パルス光, (b) fs 2色パルス光。

ブル温度変化や外乱による変動が相殺され, 安定な干渉測定による臨床応用が期待できる。また, コヒーレンスゲートによる多重散乱光除去も可能である。

## 2.2 測定装置

測定システムを図2(b)に示す。ML-Ti:Sレーザーから射出された赤色パルス光(波長800nm)の一部を, 非線形光学結晶(SHG1)で青色パルス光(波長400nm)に波長変換し, fs 2色パルス光を発生させる。両者はハーモニックセパレーター(HS)で分離された後, ピエゾステージで時間遅延が調節され, HSによって再び重ね合わされる。サンプルを透過したfs 2色パルス光のうち, 赤色パルス光のみが2つ目の非線形光学結晶(SHG2)で青色パルス光に変換される。青色透過フィルター(BPF)で残存した赤色パルス光を除去し, 2つの青色パルス光が空間的に重ね合わされる。サンプルの群屈折率分散によって発生した2色パルス光の時間遅延をピエゾステージで補償することによ

り, パルス干渉信号が観測される。DEMによって抽出された包絡波成分の時間遅延からグルコース濃度を決定する。

## 2.3 測定結果

赤色と青色の単色fs-PIにおけるグルコース濃度依存特性(光路長10mm)を図3(b)に示す。グルコースが正の屈折率分散を有しているため, グルコース濃度依存性(近似直線の傾き)は赤色より青色パルス光のほうが大きくなっている。fs-TPIでは, 赤色と青色のグルコース濃度依存性の違いを利用してグルコース濃度測定差( $\Delta t$ )を行うことになる。実際に得られたfs-TPIの時間遅延とグルコース濃度の相関性を図3(b)にあわせて示す。fs-TPIによって得られたグルコース濃度依存特性は, 赤色と青色の単色グルコース濃度依存特性の差異とオーダー的に一致している。本手法の測定精度は76.9mg/dl, 精度は118.3mg/dlであった。これは, 群屈折率分散の利用により, 群屈折率を利用する単色fs-PIの場合より10倍程度グルコース濃度依存性が小さくなっているためである。

fsパルス光を利用した多重散乱光除去型血糖測定法を紹介した。実際の光学的血糖測定では, 多重散乱光以外にも解決すべき課題は多いが, そのような現状をブレイクスルーする手段のひとつとしてfsパルス光を利用した光学的血糖測定が展開していくことを期待する。

本研究は, 科研費奨励研究(A)13750045および立石科学技術振興財団より援助を受けた。

## 文 献

- 1) Y. Hori, T. Yasui and T. Araki: "Multiple-scattering-free optical glucose monitoring based on femtosecond pulse interferometry," *Proceedings of the 5th Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics* (Taipei, 2003) p. 467.
- 2) 安井武史, 美濃島薫: "超高速イメージングゲート", *レーザー研究*, **31** (2003) 647-653.
- 3) Y. Hori, T. Yasui and T. Araki: "Femtosecond two-color pulse interferometry for the measurement of glucose concentration," *Proc. SPIE*, **4829** (2002) 539-540.
- 4) K. Minoshima and H. Matsumoto: "In-situ measurements of shapes and thickness of optical parts by femtosecond two-colour interferometry," *Opt. Commun.*, **138** (1997) 6-10.

(2004年3月22日受理)