

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2016年7月28日(28.07.2016)



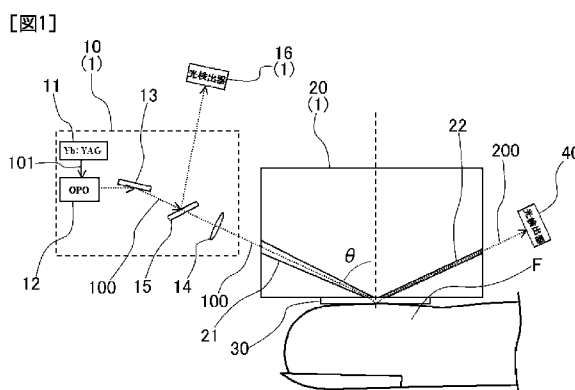
(10) 国際公開番号  
WO 2016/117520 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61B 5/1455 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/051339
- (22) 国際出願日: 2016年1月19日(19.01.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2015-009504 2015年1月21日(21.01.2015) JP
- (71) 出願人: 国立研究開発法人日本原子力研究開発機構 (JAPAN ATOMIC ENERGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3191184 茨城県那珂郡東海村大字舟石川765番地1 Ibaraki (JP).
- (72) 発明者: 山川 考一 (YAMAKAWA, Koichi); 〒6190215 京都府木津川市梅美台8丁目1番地7 国立研究開発法人日本原子力研究開発機構 関西光科学研究所内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 堀 城之, 外 (HORI, Shiroyuki et al.); 〒1000013 東京都千代田区霞が関3-3-1 尚友会館1階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[続葉有]

(54) Title: DEVICE FOR MEASURING CONCENTRATION OF SUBSTANCE IN BLOOD, AND METHOD FOR MEASURING CONCENTRATION OF SUBSTANCE IN BLOOD

(54) 発明の名称: 血中物質濃度測定装置及び血中物質濃度測定方法



16(1), 40... LIGHT DETECTOR

(57) Abstract: The present invention measures the concentration of a substance in blood noninvasively, with high accuracy, and using a simple configuration. Laser light 100 generated by a light source 10 is locally radiated into the bodily epithelium (the body) F of a subject, and diffuse reflected light 200 therefrom is detected by a light detector (a light detection unit) 40. The laser light 100 that is used is mid-infrared light, has a wavelength of, for example, 9.26 μm, and is oscillated by the light source 10. The light source 10 generates the laser light 100 by using an OPO (an optical parametric oscillator) 12 to simultaneously lengthen the wavelength of and amplify pulsed excitation light 101 that is oscillated from an excitation-light source 11. An approximately tubular window 30 that is configured from a material that is transparent to mid-infrared light is provided between a light-guiding unit 20 and the bodily epithelium F. The window 30 and the bodily epithelium F are in tight contact. Glucose concentration in interstitial fluid can be calculated using a normalized light intensity that is calculated from the signal ratio between the light detector 40 and a monitor light detector 16.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2016/117520 A1

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

---

非侵襲かつ高精度、単純な構成で血中物質濃度を測定する。光源 10 で発生したレーザー光 100 を被験者の生体上皮 (生体) F に対して局所的に照射し、その拡散反射光 200 が光検出器 (光検出部) 40 で検出される。ここで使用されるレーザー光 100 は、中赤外光であり、その波長は例えば  $9.26 \mu\text{m}$  であり、光源 10 によって発振される。光源 10 においては、励起光源 11 から発振されたパルス状の励起光 101 を OPO (光パラメトリック発振器) 12 で長波長に変換すると同時に増幅することによってレーザー光 100 が発生する。導光部 20 と生体上皮 F との間には、中赤外光に対して透明な材料で構成された略平板状のウィンドウ 30 が設けられ、ウィンドウ 30 と生体上皮 F とは密着する。モニター用光検出器 16 と光検出器 40 との信号比から算出される規格化された光強度を用いて間質液中のグルコース濃度を算出できる。

## 明 細 書

発明の名称： 血中物質濃度測定装置及び血中物質濃度測定方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、血液中の物質（グルコース、脂質等）を非侵襲で測定する血中物質濃度測定装置、血中物質濃度測定方法に関する。

### 背景技術

[0002] 近年、運動不足による肥満やストレスの蓄積などが原因で生活習慣病の人口が益々増加しているが、生活習慣病は血糖・血中脂質・血圧が上昇するメタボリックシンドロームに起因している。そのため、生活習慣病の予防・治療には、日常的に血糖値、血中脂質値及び血圧値の状態を調べることは重要である。なかでも、生活習慣病の一つである糖尿病の患者に対しては、深刻な合併症を防止するために、血糖値の日常的な管理が要求される。ここで、血糖値とは、具体的には血液に含まれるグルコースの濃度である。血糖値の測定においては、患者から採血を行い、この血液中の化学分析を行う侵襲法と、採血を行わずに体内の血液中の分析を行う非侵襲法とがある。

[0003] 侵襲法においては、採取された血液に対して様々な化学分析法を適用することができるため、血糖値を十分な高精度で測定することができる。血糖値の日常的な管理のため例えば自己血糖計（Self-Monitoring of Blood Glucose）を用いて、1日に複数回の測定を行い、血糖値の時間変化を計測する必要がある。この際、指などを針で穿刺して採血しなければならず、患者は煩わしさとともに精神的ストレスと苦痛を余儀なくされるうえ、感染症の危険性を伴う等の様々な問題がある。さらに、穿刺針やセンサチップの消耗品コストの負担が大きく、例えば年間20万円以上の費用が必要となるため、患者に対する経済的負担も大きくなる。

[0004] そのため、患者の精神的・身体的苦痛の解消と感染症予防の観点から、微侵襲的とも言われる針型のセンサが裏側についたパッチを貼り付ける方式の連続的に血糖値を測定できる血糖測定器（Continuous Gluc

ose Monitoring (CGM) : 持続型皮下血糖測定システム) が米国および日本でも発売されている。なお、日本では2009年秋に厚生労働省から医療機器として認可され、2010年2月には保険適応となっている。しかしながら、このパッチ型センサは針型センサを皮下に刺したままにするため依然として侵襲的であり患者に煩わしさやストレスを負荷する。なお本方式では、表皮直下の間質液(上皮間質液)中のグルコース濃度を測定している。例えば血糖値が時間的に変動する場合には、間質液中のグルコース濃度と血糖値との時間変化においては、時間差等はあるが、これらの間には強い相関関係があるため、実際には間質液中のグルコース濃度を血糖値として認識することができる。

[0005] 他方、非侵襲法は、患者に与えるストレスが小さいため、こうした問題は発生せず、特に血糖値の日常管理のために好ましく用いられる。しかしながら、非侵襲法の場合には、直接的に血液のグルコース濃度を測定する侵襲法と比べてグルコースを検出するための手法が限定されるため、侵襲法と比べて、現在までのところ、その測定精度は劣っている。このため、侵襲法と同様に高精度で血糖値の測定が可能な非侵襲血糖値測定方法の開発が試みられている。

[0006] 非侵襲法においては、光学式のものが広く用いられている。この測定方法においては、例えば特許文献1、特許文献2等に記載されるように、皮膚を透過した光の血液中における吸収等によって、グルコース濃度が測定される。ここでは、レーザ光が用いられ、光ファイバ等を用いてこのレーザ光が人体に局所的に照射され、人体からの透過光や散乱光の強度を測定することによって、血液中のグルコースによる吸収等が測定される。ここで使用されるレーザ光としては、グルコースによる吸収が測定可能であることに加え、体内に到達することも要求されたため、このレーザ光としては、皮膚等による吸収が小さい近赤外域(波長1~2 $\mu$ m程度)のものが広く用いられる。近赤外光は、ヘモグロビンや水の吸収が小さいため体内に到達しやすく、グルコースの吸収スペクトルにおける波長1.5 $\mu$ m付近の吸収によるこのレーザ

光の強度の変化が測定される。このため、人体中の血液を透過した後の光の強度を検出し、入射光の強度と比較することによって、血液中のグルコース濃度を測定することができる。

[0007] 特許文献1に記載の技術においては、照射用光ファイバを通して近赤外光を爪の下の皮下組織(真皮組織)に照射し、皮下組織からの拡散反射光を受光用光ファイバで受光手段に導いて吸光度スペクトル測定を行う。この測定結果から血糖値を算出(真皮組織中のグルコース濃度を血糖値の代用特性として測定して血糖値を推定)する。この際、多数の測定データや生体に関する変数と侵襲式による測定結果とのデータベースを用い、多変量解析することで得た検量式にスペクトルの計測値を代入演算して血糖値を算出する。これは、現在米国等で実用化されている逆イオンフォレーシスを用いた微侵襲血糖計グルコウォッチ(米国シグナス社製)で用いられている細胞間質液(ISF)と血糖値との相関を利用した血糖計測と類似のものである。

[0008] このように、近赤外光を用いて血糖値を測定する場合には、単色の光を用いた場合でも、多変量解析は必要となる。この一般的な理由は、近赤外光を用いる場合、吸収シグナルはグルコースの高調波(中赤外域の基準振動の倍音や結合音)を扱うために、赤外光に比べて非常に微弱である上、バンドの帰属が明確でないためである。このため、近赤外分光分析を用いてグルコースの定量分析・定性分析を行うためには、多変量解析等の統計処理が必要となる。

[0009] また、上記のような単色の光を用いず、ニクロム線ヒーターからの中赤外域の幅広いスペクトルをもつ黒体放射光の粘膜透過後のFTIR吸収スペクトルよりグルコースによる吸収のピークを認識することによって、非侵襲法で血糖値を測定することができることが非特許文献1に記載されている。さらに、人体熱からの中赤外域の黒体放射光を使用し、血糖値を測定する手法が特許文献3で提案されている。

[0010] また、特許文献4に示されるように、人体の奥深くの血液ではなく、表皮直下の間質液(上皮間質液)中のグルコース濃度を測定することもできる。

特許文献3に記載の技術においては、複数のレーザ光源を用い、赤外光の吸収スペクトルより、この上皮間質液中のグルコース濃度を算出する技術が記載されている。さらに、中赤外域の量子カスケードレーザを用い特定の波長域で波長掃引を行い、上皮間質液中のグルコース濃度変化に起因する光音響信号の変化を測定して、多変量解析を行うことによりグルコース濃度を推定する技術が非特許文献2に記載されている。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0011] 特許文献1：特開2005-80710号公報  
特許文献2：特開2012-191969号公報  
特許文献3：特表2001-503999号公報  
特許文献4：米国特許公開公報US2007/0213607号公報

### 非特許文献

- [0012] 非特許文献1：「Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fiber system」、Takeo Uemura、Kenro Nishida、Michiharu Sakakida、Kenshi Ichinose、Seiya Shimoda and Motoaki Shichiri、Frontiers of Medical and Biological Engineering、vol. 9、No. 2、p137 (1999年)  
非特許文献2：「In-Vivo Noninvasive Monitoring of Glucose Concentration in Human Epidermis by Mid-Infrared Pulsed Photoacoustic Spectroscopy」、Mig

uel A. Pleitez, Tobias Lieblein, Alexander Bauer, Otto Hertzberg, Hermann von Lilienfeld-Toal, and Werner Mantele, Analytical Chemistry, vol. 85, p1013 (2013年)

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0013] 特許文献1、2で用いられた近赤外光は生体上皮の毛細血管まで到達しやすいものの、近赤外光（例えば波長 $1.5\mu\text{m}$ ）でのグルコースによる吸収に起因する光強度の変化率は0.4%程度にすぎない。このため、検出される光強度は、グルコース以外の各種の血液中の物質（タンパク質、脂質等）の影響を大きく受ける。また、こうしたグルコース以外に起因する吸収は、環境条件（体温等）の影響を大きく受けるため、その不確実性が大きくなった。このため、グルコース濃度の測定誤差は、 $20\sim 30\text{mg/dL}$ 程度と大きく、侵襲法の場合と比べて大きく劣っていた。

[0014] 一方、非特許文献1、2、特許文献3、4においては、これらよりも波長の長い赤外光が用いられているため、グルコースによる吸収の影響をグルコース以外の生体成分による吸収の影響よりも充分大きくすることが可能である。しかしながら、この場合には、生体に対する光の透過率が低いため、検出される光の強度が低かった。更に、この波長域で用いられる光源から得られる単一波長当たりの尖頭出力（ピークパワー）は、一般的には近赤外光の場合と比べて極端に低く、かつこの波長域では背景光の強度が高いため、血糖値測定に必要とされる十分なS/Nを得るのが困難であった。あるいは、特許文献4に記載の技術のように複数のレーザ光源を用いた複雑な構成の測定器を用いることが必要であり、さらに、非特許文献2に記載の技術のように、上皮間質液中のグルコース濃度変化に起因する光音響信号の変化を測定して、多変量解析等の複雑な解析手法が必要となったり、測定装置や解析装置が大型、複雑となり、例えば血糖値の時間変化を計測する場合には不適

であった。

[0015] すなわち、非侵襲かつ高精度、単純な構成で血液中の物質を測定することは困難であった。

[0016] 本発明は、かかる問題点に鑑みてなされたものであり、上記問題点を解決する発明を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0017] 本発明は、上記課題を解決すべく、以下に掲げる構成とした。

本発明の血中物質濃度測定装置は、生体の血液中に含まれる物質の濃度を測定する血中物質濃度測定装置であって、 $2.5\ \mu\text{m}\sim 12\ \mu\text{m}$ の範囲の波長をもち前記物質に吸収される第1のレーザ光を発振するレーザ発振器と、前記第1のレーザ光を前記生体に導き、かつ前記第1のレーザ光によって発生した前記生体からの第1の拡散反射光を導く導光部と、前記第1の拡散反射光の光強度を検出する光検出部と、を具備することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記導光部は、前記第1のレーザ光を前記生体に導く入射側導波路と、前記第1の拡散反射光を前記光検出部に導く出射側導波路を具備することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記導光部は、 $35^\circ\sim 85^\circ$ の入射角で前記第1のレーザ光を前記生体に導くことを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記レーザ発振器は、前記第1のレーザ光とは異なる波長をもち励起光源から発せられた励起光を用い、第1の非線形光学結晶によって前記第1のレーザ光を発振する光パラメトリック発振器であることを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記励起光源は、受動QスイッチNd:YAGレーザ、又は受動QスイッチYb:YAGレーザであることを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記励起光源は、1Hz以上の繰り返し周波数でパルス状の前記励起光を発振することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記レーザ発振器は、炭酸ガス



レーザ発振器であることを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記レーザ発振器は、 $2.5 \sim 12 \mu\text{m}$ の範囲でかつ前記第1のレーザ光とは異なる波長をもち前記物質に対する吸収特性が前記第1のレーザ光よりも小さな第2のレーザ光を発振し、前記導光部において、前記入射側導波路は前記第2のレーザ光を前記生体に導き、前記出射側導波路は前記第2のレーザ光によって発生した第2の拡散反射光を前記光検出部に導くことを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記光パラメトリック発振器は、前記励起光を用いて前記第2のレーザ光を発振する第2の非線形光学結晶を具備することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置は、前記光パラメトリック発振器において、前記第1の非線形光学結晶と前記第2の非線形光学結晶とは、光路上で直列に配列されたことを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記レーザ発振器は、 $2.5 \sim 12 \mu\text{m}$ の範囲でかつ前記第1のレーザ光とは異なる波長をもち前記物質に対する吸収特性が前記第1のレーザ光よりも小さな第2のレーザ光を発振し、前記導光部において、前記入射側導波路は前記第2のレーザ光を前記生体に導き、前記出射側導波路は前記第2のレーザ光によって発生した第2の拡散反射光を前記光検出部に導くことを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記レーザ発振器は、 $1 \text{ Hz}$ 以上の繰り返し周波数でパルス状の前記第1のレーザ光及び前記第2のレーザ光を発振することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置は、前記導光部と前記生体との間に挿入され、前記第1のレーザ光及び前記第2のレーザ光を透過させる材料で構成され、前記導光部と前記生体との間に挿入され前記生体と密着した状態において、前記生体との間に前記第1のレーザ光及び前記第2のレーザ光が通過する空隙が形成される形状をもつウィンドウを具備することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定装置において、前記物質はグルコースであり、

前記第1のレーザ光の波長が $7.0\ \mu\text{m}$ ～ $11\ \mu\text{m}$ の範囲とされたことを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定方法は、生体の血液中に含まれる物質の濃度を測定する血中物質濃度測定方法であって、 $2.5\ \mu\text{m}$ ～ $12\ \mu\text{m}$ の範囲の波長をもち前記物質に吸収される第1のレーザ光を前記生体に照射することによって発生した第1の拡散反射光の光強度より、前記生体の上皮間質液中における前記物質の濃度を測定することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定方法は、前記第1のレーザ光を $35^\circ$ ～ $85^\circ$ の入射角で前記生体に導くことを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定方法は、前記第1のレーザ光を光パラメトリック発振によって発振することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定方法は、前記第1のレーザ光を炭酸ガスレーザ発振器によって発振することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定方法は、 $2.5$ ～ $12\ \mu\text{m}$ の範囲の波長をもち前記物質に対する吸収特性が前記第1のレーザ光よりも小さな第2のレーザ光を前記生体に照射し、前記第1の拡散反射光の光強度と、前記第2のレーザ光によって発生した第2の拡散反射光の光強度より、前記生体の上皮間質液中における前記物質の濃度を測定することを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定方法は、前記第1のレーザ光の光路と前記第2のレーザ光の光路、前記光強度を検出する光検出部に入射する前記第1の拡散反射光の光路と前記光検出部に入射する前記第2の拡散反射光の光路、をそれぞれ重複させることを特徴とする。

本発明の血中物質濃度測定方法において、前記物質はグルコースであり、前記第1のレーザ光の波長を $7.0\ \mu\text{m}$ ～ $11\ \mu\text{m}$ の範囲とすることを特徴とする。

## 発明の効果

[0018] 本発明は以上のように構成されているので、非侵襲かつ高精度、単純な構成で血中物質濃度を測定することができる。

## 図面の簡単な説明

- [0019] [図1]本発明の実施の形態に係る血糖計の構成を示す図（その1）である。
- [図2]本発明の実施の形態に係る血糖計において用いられる光パラメトリック発振器の構成を示す図である。
- [図3]本発明の実施の形態に係る血糖計の構成を示す図（その2）である。
- [図4]本発明の実施の形態に係る血糖計における規格化された光強度と実際の血糖値との間の対応関係を導光部及びウィンドウを用いた場合（a）、これらを用いない場合（b）について測定した結果である。
- [図5]本発明の実施の形態に係る血糖計において、レーザ光の繰り返し数を高めて3人の被験者に対して得られた、規格化された光強度と実際の血糖値との対応関係である。
- [図6]採血によって得られた血糖値と、本発明の実施の形態に係る血糖計を用いて得られた血糖値との間の比較を多くのデータについて行った結果である。
- [図7]本発明の実施の形態に係る血糖計の変形例の構成を示す図である。
- [図8]本発明の実施の形態に係る血糖計の変形例において用いられる光パラメトリック発振器の構成を示す図である。
- [図9]吸光度と波数の関係（吸光度スペクトル）を、3種類のグルコース濃度について模式的に示す図である。
- [図10]吸光度比と血糖値の関係を模式的に示す一例である。
- [図11]被験者のグルコース摂取後からの、レーザ光の3種類の入射角度における拡散反射光の光強度の時間変化を測定した結果である。
- [図12]侵襲法で測定された食後の血糖値の時間変化の一例である。

## 発明を実施するための形態

- [0020] 以下、本発明の実施の形態に係る血糖計（血中物質濃度測定装置）、あるいは血糖値測定方法（血中物質濃度測定方法）について説明する。図1は、この血糖計1の構成を示す図である。この血糖計1は非侵襲式であり、光源10で発生したレーザ光（第1のレーザ光）100を被験者の生体上皮（生

体) F に対して局所的に照射し、その拡散反射光 (第 1 の拡散反射光) 200 が光検出器 (光検出部) 40 で検出される。ここで測定される対象となる血中に含まれる物質はグルコースである。また、特許文献 3 に記載のように、正確には血液ではないが、上皮間質液中のグルコース濃度を測定し、これを血糖値として認識することができる。この場合においては、皮膚の直下の間質液中のグルコース濃度を測定することが必要となるが、この場合には、吸収が大きいために体内の奥深くまで侵入しない中赤外光を用いることは、特に好ましい。更に、近赤外領域の光では基準振動の倍音や結合音が重なり合うことが測定に影響を与えるのに対して、中赤外ではこうした影響が少なくなるため、グルコースの水酸基の測定を、近赤外の場合よりも正確に測定できる。血糖計あるいは血糖値測定方法においては、中赤外光が用いられ、実際に測定されるのは、上皮間質液中のグルコース濃度である。

[0021] 図 1 に示されるように、ここで使用されるレーザ光 100 は、中赤外光であり、その波長は例えば  $9.26 \mu\text{m}$  であり、光源 10 によって発振される。光源 10 においては、励起光源 11 から発振されたパルス状の中赤外光よりも短波長の励起光 101 を OPO (光パラメトリック発振器) 12 で長波長に変換すると同時に増幅することによってレーザ光 100 が発生する。光パラメトリック発振については、例えば特開 2010-281891 号公報に記載されている。ここでは、光パラメトリック発振によって発振される波長を  $9.26 \mu\text{m}$  としている。この波長は、グルコースによる吸収が大きい波長として設定される。この波長は、例えば、上記の非特許文献 1 に記載された、グルコースが含まれる液中のスペクトルより、設定することができる。

[0022] 励起光源 11 としては、パルス状、かつ中赤外光よりも短波長の励起光 101 を発振することができる Q スイッチ Nd : YAG レーザ (発振波長  $1.064 \mu\text{m}$ ) や Q スイッチ Yb : YAG レーザ (発振波長  $1.030 \mu\text{m}$ ) が特に好ましく用いられる。過飽和吸収体を用いてスイッチング動作を自動的に行わせることのできる受動 Q スイッチ Nd : YAG レーザまたは Yb :

YAGレーザは、励起光源11及びこれを制御するための構成を単純化、小型化することができるために、特に好ましく用いられる。Qスイッチ発振においては、例えばパルス幅約8 nsで10 Hz以上の繰り返しで励起光101を発振することができる。

[0023] 図2は、OPO12の構成を模式的に示す図である。OPO12においては、入射側半透鏡121と出射側半透鏡122との間に、非線形光学結晶123が設置される。入射側半透鏡121を透過した励起光101は、非線形光学結晶123に入射し、非線形光学結晶123で定まる波長である9.26  $\mu$ mの光に変換され、かつ入射側半透鏡121と出射側半透鏡122との間で反射されて閉じ込まれる際に光パラメトリック増幅される。増幅された光は出射側半透鏡122を透過してレーザ光100となって出力される。なお、図1では便宜上OPO12から発振されるレーザ光100の方向と励起光101の方向が異なって示されているが、この向きは適宜反射鏡を用いることによって適宜調整される。非線形光学結晶123としては、こうした波長変換に適したAgGaSが位相整合の条件で使用される。非線形光学結晶123の種類やその整合条件を調整することによって、発振されるレーザ光100の波長を調整することができる。非線形光学結晶としては、他にGaSe、ZnGeP<sub>2</sub>、CdSiP<sub>2</sub>、LiInS<sub>2</sub>、LiGaSe<sub>2</sub>、LiInSe<sub>2</sub>、LiGaTe<sub>2</sub>等も用いられる。OPO12から発せられるレーザ光100は、励起光101に対応した繰り返し周波数、パルス幅（例えば約8 ns）となり、この短いパルス幅により尖頭出力が10W~1kWの高強度となる。

[0024] レーザ光100は、ミラー13で進路が調整された後で集光レンズ14で集光され、導光部20に設けられた入射側導波路21に入射する。ただし、ミラー13と集光レンズ14の間には半透鏡で構成されたビームスプリッタ15が設けられ、レーザ光100の一部がモニター用として分岐される。分岐されたレーザ光100の一部はモニター用光検出器（モニター用光検出部）16で検出されるため、レーザ光100自身の強度に変動があった場合

でも、この変動をモニター用光検出器 16 の出力から認識することができる。

- [0025] 導光部 20 と生体上皮 F との間には、中赤外光に対して透明な材料で構成された略平板状のウィンドウ 30 が設けられ、ウィンドウ 30 と生体上皮 F とは密着する。ウィンドウ 30 を通過したレーザ光 100 は、生体上皮 F に入射する。生体上皮 F に対するレーザ光 100 の入射角は、導光部 20 の下面（ウィンドウ 30 の上面）に対する入射側導波路 21 の角度と、この角度でウィンドウ 30 に入射したレーザ光 100 の屈折角で定まる。
- [0026] 生体上皮 F に入射し、生体の上皮間質組織を通過して散乱あるいは拡散反射された拡散反射光 200 は、再びウィンドウ 30 を通過し、導光部 20 に形成された出射側導波路 22 を通過して、導光部 20 の外に取り出される。拡散反射光 200 の取り出し方向は、導光部 20 の下面（ウィンドウ 30 の上面）に対する出射側導波路 22 の角度で設定され、この角度は、前記の入射側導波路 21 と同様とされる。この拡散反射光 200 は、中赤外光を検出し電気信号として出力する光検出器 40 で検出される。
- [0027] 導光部 20 は、例えばステンレス鋼等の金属材料で構成され、その中に入射側導波路 21、出射側導波路 22 が貫通孔として形成される。入射側導波路 21、出射側導波路 22 の内面には、光の反射率を高めるために金コーティングが施されている。反射率を高めるためのコーティング材として、誘電体多層膜を用いることもできる。また、入射側導波路 21 は、その出射側が入射側よりも徐々に狭くなるように形成される。これによって、入射側導波路 21 でも集光を行うことができ、照射されるレーザ光 100 の照射範囲を限定することができる。
- [0028] ウィンドウ 30 は中赤外光に対して透明な材料、例えば ZnSe 等で構成され、その表面には無反射コーティングが施される。図 3 は、導光部 20、ウィンドウ 30、生体上皮 F の位置関係を図 1 における左側（入射側）から見た図である。例えば ZnSe の中赤外光に対する屈折率は 2.4 程度であり、レーザ光 100 のウィンドウ 30 における屈折角は、これによって定ま

る。後述するように、特に上皮間質液中のグルコース濃度を計測するに際しては、生体上皮Fに対するレーザ光100の入射角には最適な範囲が存在する。

[0029] また、ウィンドウ30の図3における下面側には、ウィンドウ30を指に密着させた場合において導光部20における入射側導波路21の出口及び出射側導波路22の入口周辺において生体上皮Fとの間に間隔Dの空隙が形成されるような凹部であるスリット30Aが設けられている。これによって、ウィンドウ30と指との間の密着の状況によらず、レーザ光100が入射、拡散反射光200が出射する部分における生体上皮Fとウィンドウ30とが直接接触れることが抑制され、これらの間には常に空気層（空隙）が形成される。ウィンドウ30を構成するZnSeの屈折率は大きいために生体上皮Fとの間の界面でレーザ光100は全反射を起こしやすく、特にこの全反射の状況はウィンドウ30と生体上皮Fとの密着の状況によって大きく左右されるが、スリット30Aによって安定して生体上皮Fとの間にこうした空隙を設けることにより、全反射が抑制された状況を安定して維持することができる。ウィンドウ30の厚さは例えば500 $\mu$ m、スリット30Aの幅は700 $\mu$ m、間隔Dは400 $\mu$ m程度とされる。一方、生体上皮Fは軟らかいため、スリット30Aが設けられた箇所以外における生体上皮Fとウィンドウ30との間は密着状態とされる。なお、図3においてスリット30Aを設けずにウィンドウ30の下面側を平坦形状とし、スリット30Aに対応する部分の外側にテープ等を貼付してこの部分を下側に凸形状とし、実質的にスリット30Aが形成されるような構成とすることもできる。

[0030] 光検出器40及び前記のモニター用光検出器16としては、例えば液体窒素で冷却したHgCdTe赤外線検出器が用いられる。この際、光検出器40は、背景光が無視できる程度に高い強度の拡散反射光200を検出し、その強度に応じた電気信号を出力する。この際、液体窒素で77K程度まで冷却することによって、高いS/N比で拡散反射光200の光強度を検出することができる。また、仮に生体上皮Fに入射するレーザ光100の強度が変

動した場合でも、モニター用光検出器 16 の出力（検出強度）で規格化された光検出器 40 の出力（検出強度）を用いることにより、後述するような精密な解析が可能となる。

[0031] 従来の光を用いた血糖計においては、分析に用いられる単色光として、体内への透過率が高い近赤外光が主に用いられた。上記の構成においては、分析に用いられる光として、体内への透過率が低い中赤外光（レーザ光 100）が用いられる。このため、表皮部分のみを観測することになり、それより深部に存在する他の生体成分の影響を受けにくい。また、前記の通り、基準振動の倍音や結合音の重なりによる測定への悪影響も少ない。一方、励起光源 11 と O P O 12 を用いたことにより、生体上皮 F に入射するレーザ光 100 の強度を高めることができ、波長 9.26  $\mu\text{m}$  の赤外光の従来の光源（例えば量子カスケード型レーザ）と比べて、 $10^3 \sim 10^5$  倍程度の高強度のレーザ光 100 を得ることができる。このため、光検出器 40 で検出される拡散反射光 200 の強度を背景光と比べて十分に高めることができ、同様の波長域の赤外光を用いる従来技術（特許文献 3、4、非特許文献 1、2 等）と比較してはるかに高精度の測定を行うことができる。この際、レーザ光 100 及び拡散反射光 200 は単色かつ高強度であるため、モニター用光検出器 16 と光検出器 40 との信号比から算出される規格化された光強度を用いて間質液中のグルコース濃度を算出でき、これを血液中グルコース濃度と 1 対 1 に対応させることができ、スペクトルの分析や多変量解析等を行う必要がない。さらに、量子カスケードレーザを用いた光音響光学法のように、波長掃引に要する時間が必要がないため、短時間で測定が完了する。

[0032] このため、光検出器 40 あるいはモニター用光検出器 16 に要求されるのは、光強度の検出のみとなる。このため、出力の S/N 比はやや低下するが、77 K まで冷却が可能な液体窒素を用いず、これよりも温度は高いが液体窒素を用いる場合と比べて簡便に使用できる冷却方式である電子冷却等を用いることもできる。

[0033] 図 4 は、グルコース 37 g を水約 200 ml に溶かした水溶液を経口摂取



した後に、同一生体に対して侵襲型の血糖値測定方法を用いて血糖値を測定した結果と、上記の構成によって光検出器40とモニター用光検出器16との信号比（規格化された光強度）との対応関係を、異なる血糖値について測定した場合の結果を示す。励起光源11としては、QスイッチNd:YAGレーザが用いられている。ここで、(a)が図1、3の構成を用いた場合の結果であり、(b)は、導光部20及びウィンドウ30を用いず、同じ入射角でレーザ光100を直接生体上皮Fに入射させた場合の結果である。ここで、侵襲型の血糖値測定方法を用いて測定された血糖値は、真の血糖値を表しているものと推定される。レーザ光100の照射回数は1回当たり256ショットであり、測定時間は約30秒である。

[0034] 図4において、(a)(b)どちらの場合においても、規格化された光強度は、血糖値の増大に伴い減少する。これは、波長 $9.26\mu\text{m}$ のレーザ光100が上皮間質液中のグルコースで吸収されたことに起因する。しかしながら、この回帰直線に対して、(b)の場合には $\pm 10.3\%$ のばらつきが存在するのに対し、(a)の場合には、このばらつきが図中で無視できる程度( $\pm 2\%$ 程度)まで減少している。このため、特に(a)の場合には、光検出器40で計測された光強度と真の血糖値とは1対1に対応し、検出器40で計測された光強度のみから1対1で真の血糖値を求めることができる。このため、複雑な統計解析等は不要であり、図1に示された単純な装置構成で、血液中のグルコース濃度（血糖値）を測定することができる。

[0035] なお、上記の例では、一回の測定に要する約30秒の間、生体上皮Fをウィンドウ30に安定して接触させることは必ずしも容易ではなく、初めての被験者においては精度良く測定を実施するのが困難である場合もあった。このため、励起光源11として、パルス状の波長 $1.064\mu\text{m}$ の励起光を100Hzの繰り返しで発振することができるQスイッチNd:YAGレーザを用いて複数の被験者に対して血糖値を測定した。この場合、レーザ光の照射回数は1回当たり256ショットであるが、レーザの繰り返し数が100Hzであるため、測定時間は約3秒と大幅に短縮されている。更に、この場

合には、光検出器40とモニター用光検出器16として、液体窒素冷却が不要であるが出力のS/N比が液体窒素冷却の場合と比べて劣る電子冷却型のHgCdTe検出器を用いた。なお、その他の構成例は上述した例と同様である。

[0036] グルコース37gを水約200mlに溶かした水溶液を被験者（健常者）に経口摂取させ、その後の血糖値を調べる経口ブドウ糖負荷試験（Oral Glucose Tolerance Test: OGTT）を被験者A、B、C、Dに対して行った。図5は、この際に採血型の血糖値測定方法を用いて血糖値を測定した結果と、上記の構成によってモニター用光検出器16と光検出器40との信号比（規格化された光強度）を、異なる血糖値について測定した場合の、これらの対応関係を示す。

[0037] 図5において、規格化された光強度は、血糖値の増大に伴い減少する。侵襲型の血糖値測定方法との比較による誤差の精度は、被験者Aの場合で±9%（下段）、±6%（上段）、被験者B、C、Dにおいてそれぞれ±5.5%、±12.5%、±19.5%となった。これらの値はISOの基準である±20%以内の測定精度を満たしており、市販の侵襲型の血糖値測定器と遜色ないデータが得られている。この場合、1回の照射時間はわずか3秒程度で測定が完了するため、生体上皮Fをウィンドウ30に安定して接触させるための特別な工夫は不要であり、初めての被験者においても市販の血糖値測定器と同等以上の精度で測定が可能となる。さらに、侵襲型の血糖値測定器よりも遙かに短時間で且つ簡便に測定することができ、患者のストレスを大幅に低減することができる。このように、レーザ光100の繰り返し周波数は高いことが好ましく、1Hz以上とすることが好ましい。

[0038] また、実際には、拡散反射光200（波長 $\lambda_1$ ）の光強度は、グルコース以外の要因、例えば皮膚による入射光の吸収、あるいは間質液中におけるグルコース以外の成分の影響も受ける。グルコースによる吸収が特に大きくなる波長に $\lambda_1$ を設定することによって、グルコース以外の要因による吸収の影響を小さくすることができる。また、例えば、同一被験者に対して図4の特性

を予め得れば、グルコース以外の要因による吸収の影響が時間的に変動しない場合には、血糖値の時間変動は正確に算出される。あるいは、同一被験者でなくとも、例えば、人種、性別、年齢等に応じて図4の特性を得れば、血糖値の測定精度を高めることができる。

[0039] 上記のOGTTを4人の健常者(A~D)に対して異なる日に複数回行い、侵襲型(採血)によって血糖値を測定すると同時に、上記の方法によって得られた規格化された光強度を用い、図5における近似直線から血糖値を算出した。これによって、採血によって得られた血糖値と上記の方法(非侵襲型)によって得られた血糖値との間の比較を多くのデータについて行った結果を図6に示す。

[0040] 実際には、血糖値センサは医療行為のために用いられ、この場合には、実際の血糖値の絶対値に応じて、許容される測定誤差は異なる。すなわち、血糖値の絶対値が小さな場合(健常者と認められる場合)と、血糖値の絶対値が大きな場合(治療が必要である場合)では、許容される測定誤差は異なる。この点を考慮して、一般的に、血糖値センサの評価には、その測定結果の誤差が患者に対する医療措置の適正性に対して与える影響を主眼として導入されたクラークエラーグリッド分析が用いられる(Clark WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL, "Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose", Diabetes Care, Vol. 10, p622~628 (1987年))。クラークエラーグリッド分析においては、図6のような対応関係の図が、正確な測定であると認められる範囲をAゾーン(最も望ましい範囲)として設定される。

[0041] Aゾーンとしては、血糖値が75mg/dl未満で±15mg/dl以内、血糖値が75mg/dl以上では±20%以内がAゾーンとなる。図6の結果より、測定点の大部分(95%以上)がAゾーンに入り、それ以外の測定点も、全てAゾーンの境界の極近傍に存在した。すなわち、上記のような

規格化された光強度を用いることによって、臨床的に十分な精度で血糖値を測定することができる。

[0042] なお、上記の例では、モニター用光検出器 16 を光検出器 40 と共に用い、拡散反射光 200 の規格化された光強度を用いて血糖値を算出したが、レーザ光 100 の安定性が高い場合、あるいは他の方法によってレーザ光 100 の変動がモニターできる場合には、モニター用光検出器 16、ビームスプリッタ 15 は不要である。この場合には、規格化された光強度の代わりに、光検出器 40 の検出強度（出力）を用いることができる。あるいは、他の方法でモニターされたレーザ光 100 の変動によって補正係数を算出し、この補正係数をモニター用光検出器 16 で検出された光強度の代わりに用いることができる。

[0043] ただし、グルコース以外の要因による吸収の影響も考慮することにより、血糖値の測定精度をより高めることができる。このためには、レーザ光 100 として、2 種類の波長のレーザ光を用いることが有効である。この点について以下に説明する。

[0044] 上記の測定においては、レーザ光 100 の波長は、グルコースによる大きな吸収が認められる  $9.26 \mu\text{m}$  とされた。このように、グルコースによる吸収の大きな波長  $\lambda_1$  のレーザ光 100（第 1 のレーザ光）と共に、グルコースによる吸収の影響のほとんどない波長  $\lambda_2$  のレーザ光 100（第 2 のレーザ光）も同時に用いることができる。すなわち、レーザ光 100 として、2 波長のレーザ光を用いることができる。

[0045] このように 2 波長を用いる場合の血糖計 2 の構成を、図 1 に対応させて図 7 に示す。この血糖計 2 においても、血糖計 1 で用いられた導光部 20、ウィンドウ 30 が同様に用いられる。ただし、ここで用いられる光源 50 と、拡散反射光の光強度を検出するための構成が異なる。光源 50 においては、励起光源 11、ミラー 13、集光レンズ 14、ビームスプリッタ 15 が同様に用いられ、モニター用光検出器 16 も同様に用いられる。

[0046] 図 8 は、ここで用いられる OPO 52 の構成を図 2 に対応させて示す図で

ある。この場合には、入射側半透鏡 5 2 1 と出射側半透鏡 5 2 2 との間に、非線形光学結晶（第 1 の非線形光学結晶） 5 2 3 と、これとは異なる非線形光学結晶（第 2 の非線形光学結晶） 5 2 4 とが直列に設けられる。ここでは、単一の励起光 1 0 1 を用いて、非線形光学結晶 5 2 3 によって波長  $\lambda_1$  の第 1 のレーザ光 1 0 0 A と、非線形光学結晶 5 2 4 によって波長  $\lambda_2$  の第 2 のレーザ光 1 0 0 B が同時に発振される。第 1 のレーザ光 1 0 0 A、第 2 のレーザ光 1 0 0 B は、同一の光路で生体上皮 F に入射し、それぞれに対応した第 1 の拡散反射光 2 0 0 A、第 2 の拡散反射光 2 0 0 B が同一の光路で導光部 2 0（出射側導波路 2 2）から出射する。

[0047] この構成においては、2 波長のレーザ光を単一の光源 5 0 で発振させることができる。この際に、高精度の調整が要求される光軸合わせを波長毎に行うことは不要であり、同一光路で第 1 のレーザ光 1 0 0 A、第 2 のレーザ光 1 0 0 B を用いることができる。すなわち、光パラメトリック発振器を光源に用いることにより、2 波長のレーザ光で導光部 2 0 等を用いることが特に容易に行われる。この際、第 1 のレーザ光 1 0 0 A、第 2 のレーザ光 1 0 0 B の光強度を共に高めることができる。

[0048] ここでは、この出射光は、半透鏡である波長選別ビームスプリッタ 6 0 に入射する。波長選別ビームスプリッタ 6 0 は、表面において、特定の波長域の光を透過させるためのコーティングが施された半透鏡であり、波長  $\lambda_1$  の第 1 の拡散反射光 2 0 0 A は波長選別ビームスプリッタ 6 0 を透過し、波長  $\lambda_2$  の第 2 の拡散反射光 2 0 0 B は波長選別ビームスプリッタ 6 0 で反射されるように設定することができる。このため、光検出器（第 1 の光検出部） 4 0 A をこの透過光の光路上に、光検出器（第 2 の光検出部） 4 0 B をこの反射光の光路上に設置すれば、光検出器 4 0 A は第 1 の拡散反射光 2 0 0 A の光強度を、光検出器 4 0 B は第 2 の拡散反射光 2 0 0 B の光強度を、それぞれ検出することができる。なお、波長選別ビームスプリッタ 6 0 における第 1 の拡散反射光 2 0 0 A、第 2 の拡散反射光 2 0 0 B の透過、反射の関係を逆転させてもよい。

[0049] この場合に血糖値を算出する方法を以下に説明する。図9 (a) (b) (c) は、吸光度と波数 ( $= 2\pi/\text{波長}$ ) の関係 (吸光度スペクトル) を、3種類のグルコース濃度について模式的に示す図であり、(a) から (c) に向かってグルコース濃度が高くなっている。ここで、波長 $\lambda$ における吸光度は、 $(\text{入射光における波長}\lambda\text{の光強度} - \text{透過光における波長}\lambda\text{の光強度}) / (\text{入射光における波長}\lambda\text{の光強度})$  に対応し、入射光はレーザ光 (第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100B)、透過光は拡散反射光 (第1の拡散反射光200A、第2の拡散反射光200B) に対応する。このため、レーザ光の光強度が一定であれば、吸光度は拡散反射光の強度から一義的に算出できる。波長 $\lambda_1$ は、前記と同様にグルコースによる吸収の大きな波長であり、前記のように例えば $9.26\mu\text{m}$ とされる。一方、波長 $\lambda_2$ は、これとは逆にグルコースによる吸収が無視できる程度に小さな波長であり、例えば $8.47\mu\text{m}$ とされる。このような $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ は、非特許文献1に示されたFTIR測定のスเปクトルを参照して設定することができる。グルコース濃度が最も低い(a)の場合における波長 $\lambda_1$ の吸光度を $I_{10}$ 、波長 $\lambda_2$ の吸光度を $I_{20}$ 、これよりもグルコース濃度が高い(b)の場合における波長 $\lambda_1$ の吸光度を $I_{11}$ 、波長 $\lambda_2$ の吸光度を $I_{21}$ 、最もグルコース濃度が高い(c)の場合における波長 $\lambda_1$ の吸光度を $I_{12}$ 、波長 $\lambda_2$ の吸光度を $I_{22}$ とする。図4、5の特性は、波長 $\lambda_1$ における吸光度と血糖値の関係に対応する。

[0050] ここで、グルコース以外の要因による吸収の影響は、波長 $\lambda_1$ における吸光度、波長 $\lambda_2$ における吸光度のどちらにも表れる。このため、図4における規格化された光強度の代わりに、図9に示されるように、吸光度比 $R = (\text{波長}\lambda_1\text{における吸光度}I_1) / (\text{波長}\lambda_2\text{における吸光度}I_2)$ を、図4における規格化された光強度 (波長 $\lambda_1$ における吸光度 $I_1$ ) の代わりに用いることにより、グルコース以外の要因による吸収の影響が無視できない場合でも、血糖値を高精度で算出することができる。この場合には、吸光度比 $R$ として、図9に示された $R_0$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ を用いることができるため、 $R_0$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ を測定し、これに対応した血糖値を侵襲法によって予め求めれば、図10に示

されるようなRと血糖値の関係を予め求めることができる。これにより、以降は、波長 $\lambda_1$ における拡散反射光200の光強度から波長 $\lambda_1$ における吸光度、波長 $\lambda_2$ における拡散反射光200の光強度から波長 $\lambda_2$ における吸光度を算出し、吸光度比Rを求めれば、図10の特性から血糖値を算出することができる。これによって、例えば、人種、性別、年齢等によらずに血糖値を正確に算出することができる。

[0051] このように、光検出器40Aで検出された第1の拡散反射光200Aの光強度と、光検出器40Bで検出された第2の拡散反射光200Bの光強度を用いて、上記のように血糖値を算出することができる。ただし、ここでも、光検出器40Aで検出された第1の拡散反射光200Aの光強度の代わりに、光検出器40Aで検出された第1の拡散反射光200Aの光強度をモニター用光検出器16で検出された第1のレーザ光100Aあるいは第2のレーザ光100Bの光強度で規格化した光強度を用いることによって、より精密な測定を行うことができる。この場合には、ビームスプリッタ15の設定によって、モニター用光検出器16が第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100Bのどちらかを検出するように設定することができる。第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100Bは共に単一のOP052を用いて発振されるため、光強度のモニター用（規格化用）には、第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100Bのどちらかをモニター用光検出器16で検出する設定としてもよい。あるいは、第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100Bの混合光をそのままモニター用光検出器16で検出してもよい。あるいは、拡散反射光と同様に、モニターされるレーザ光も波長選別ビームスプリッタで分岐させ、各波長毎にモニター用光検出器を用い、波長毎に規格化された光強度を用いて上記の算出を行ってもよい。

[0052] 上記の構成では、波長の異なる第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100Bが単一の光源50から同時に発振されて用いられた。その後、これらの各々によって得られた第1の拡散反射光200A、第2の拡散反射光200Bが波長選別ビームスプリッタ60を用いて分離され、光検出器40A

、40Bでそれぞれ検出された。しかしながら、例えば、第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100Bが入射側導波路21に入射する前に回転可能な波長選別フィルタを透過する構成とすることもできる。この場合には、波長選別フィルタの設定角度（回転角度）に応じてこれを透過する波長を、 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ のいずれかとすることができ、波長選別フィルタの回転に際して第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100Bのうちのいずれかが交互に生体上皮Fに入射し、これに応じて第1の拡散反射光200A、第2の拡散反射光200Bが交互に切り替わり出力される。この場合には、上記の波長選別ビームスプリッタ15は不要であり、図1の構成と同様に単一の光検出器40を用いて第1の拡散反射光200A、第2の拡散反射光200Bの光強度がそれぞれ検出可能であり、上記と同様に血糖値を算出できる。この場合には第1の拡散反射光200A、第2の拡散反射光200Bの同時検出は不可能となるが、波長選別フィルタの回転速度を速くすることによって、第1の拡散反射光200A、第2の拡散反射光200Bの検出タイミングのずれを例えばミリ秒オーダーとすることができる。血糖値の時間変化率を考慮した場合に、このずれは無視できる程度である。

[0053] グルコースに対する吸収の大きな波長である $\lambda_1$ は、吸収スペクトルから適宜設定できるが、 $\lambda_1$ は、約7 $\mu\text{m}$ ～約11 $\mu\text{m}$ の範囲内、好ましくは約9.0～約9.5 $\mu\text{m}$ の範囲内（上記の例では9.26 $\mu\text{m}$ ）から設定することが可能である。一方、グルコースに対する吸収が小さな波長である $\lambda_2$ も、同様に設定することができ、上記の例では、 $\lambda_2 < \lambda_1$ とされたが、 $\lambda_2 > \lambda_1$ としてもよい。第2のレーザ光100Bはレファレンスとして用いるため、波長 $\lambda_1$ の光と比較してグルコースに対する吸収の差が大きくなる波長を $\lambda_2$ として設定することが好ましい。 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ は、共に光パラメトリック発振器で高出力で発することのできる中赤外域である波長2.5～12 $\mu\text{m}$ の範囲内から設定することが好ましい。

[0054] 上記のように、 $\lambda_1$ の1波長のみを用いる場合、 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ の2波長を用いるどちらの場合においても、例えば、非特許文献1や特許文献3に記載のよう



な、スペクトル計測等は不要である。また、多変量解析等の複雑な処理も不要である。血糖値の算出は、レーザ光100（第1のレーザ光100A、第2のレーザ光100B）のパルス毎に得られる。このため、レーザ光100の繰り返し周波数を高くして多くのパルス毎の測定結果を得た後で、パルス毎に算出された血糖値の統計処理を行うことにより、血糖値の測定精度を更に高めることができる。

[0055] レーザ光100の繰り返し周波数は、励起光源11の繰り返し周波数で定まる。こうした場合において、受動QスイッチYb：YAGレーザまたは受動QスイッチNd：YAGレーザ（QスイッチNd：YAGレーザ）が好ましく、特に受動QスイッチYb：YAGレーザを好ましく用いることができる。この繰り返し周波数は1Hz以上とすることが好ましく、短時間で測定が完了する繰り返し周波数である約5Hz～約1kHzが好ましく、約10Hz～約100Hzが特に好ましく用いられる。

[0056] 前記の通り、上記の血糖計あるいは血糖値測定方法において実際に測定されるのは、上皮間質液中のグルコース濃度である。この場合には、吸収が大きいために体内の奥深くまで侵入せず、かつグルコースの水酸基による吸収を精密に測定できる中赤外光を用いることは、特に好ましい。この際、図1、7における法線方向を基準とした入射角 $\theta$ が小さい場合には、表皮からより深く光は進入し間質液中のグルコースによる吸収が大きくなる一方、水による吸収も大きくなるため、検出される拡散反射光の強度が低下する。逆に、 $\theta$ が大きい場合には、光は生体深く進入しないが、逆に上皮間質液にも十分届かず、グルコースによる吸収変化を捉えにくくなる。このため、血糖値を測定するという観点において、 $\theta$ には特に好ましい範囲が存在する。このため、入射角 $\theta$ を精密に制御することが必要となる。こうした場合において、上記のように入射側導波路21、出射側導波路22が設けられた導波部を用いることにより、この入射角度は厳密に制御される。

[0057] 図11は、図1における法線方向を基準とした入射角 $\theta$ を $60^\circ$ 、 $65^\circ$ 、 $70^\circ$ とした場合において検出された波長 $\lambda_1 = 9.26 \mu\text{m}$ の場合の光検

出器40の出力の経時変化を、被験者のグルコース摂取後から測定した結果である。 $\theta$ が大きくなるにつれて、レーザ光100の侵入深さが浅くなり、より皮膚近くにおける値が測定される。

[0058] また、図12は、食後における健常者Aの血糖値を侵襲法（採血による測定）で測定した値の時間経過と、 $\theta = 65.5^\circ$ として上記の方法によって測定された光検出器40の出力強度（入力強度で規格化）の時間経過である。一般的に、食後には血糖値が一時的に上昇し、その後減少することが知られており、図12における血糖値の変化は、このように変化している。血糖値が上昇する場合にはグルコースによる吸収が大きくなるために出力強度は減少する。図12の結果より、侵襲法による血糖値の変化とこの出力強度の変化が対応していることが明らかである。

[0059] 以上の結果より、少なくとも $\theta$ が約 $60^\circ \sim 70^\circ$ の範囲では、光検出器40の出力の絶対値は異なるが、グルコース濃度の変化が確認されており、 $\theta = 65^\circ$ の場合には、特に摂取後のグルコース濃度の減少が明確に確認できる。このため、少なくとも $\theta = 65^\circ$ の場合に認識されたグルコース濃度は、 $\theta = 65^\circ$ の場合に対応する深さにおける皮下間質液中のグルコース濃度となるが、測定すべき本来の血糖値に近いものと推定できる。なお、図11においては、各 $\theta$ 毎の光検出器40の出力が示されているが、各 $\theta$ 毎に図4等の特性を予め算出することによって、グルコース濃度に換算することができる。 $\theta$ は、前記の通り、導光部20の構造によって定められる。ただし、入射側導波路21を用いない場合でも十分な光強度のレーザ光100を入射角 $\theta$ で生体上皮Fに入射させることが可能な限りにおいて、導光部に入射側導波路を設ける必要はない。なお、図11においては、 $\theta = 60^\circ$ 、 $65^\circ$ 、 $70^\circ$ のデータが示されているが、少なくとも $\theta$ が $35^\circ \sim 85^\circ$ の範囲内において測定が可能である。

[0060] 上記の例では、血糖値（血液中のグルコース濃度）を測定する場合について説明したが、OPOを用いて発振できる中赤外域（波長約 $2.5 \sim 12 \mu\text{m}$ ）のレーザ光（波長 $\lambda_1$ ）を用いて吸収が測定可能な血中物質、例えば脂

質に対しても同様の測定を行うことができる。この際、同様の中赤外域において、その吸収が無視できる波長 $\lambda_2$ が設定できれば、上記と同様に、更にその測定精度を高めることができる。すなわち、上記の血中物質濃度測定装置、血中物質濃度測定方法は、こうした特性をもつ任意の血中物質に対して適用することができる。この際、OPOにおいて用いられる非線形光学結晶や励起光源は、 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ の設定に応じて選択することができる。励起光源としては、同様にパルス状の励起光をOPOにおいて発振できる光源であれば、同様に用いることができる。こうした場合においても、2つの非線形光学結晶を配列した単一の光パラメトリック発振器を同様に用いることができるため、測定装置全体の構成を単純とすることができる。また、複雑な解析方法を用いることも同様に不要である。

[0061] 更に、上記の光源10、50と同様の波長、かつ同様にパルス状の繰り返し発振が可能である光源として、炭酸ガス(CO<sub>2</sub>)レーザ発振器を用いることもできる。周知のように、CO<sub>2</sub>レーザ発振器は、発光に寄与する遷移における振動準位の設定によって9.1~10.8 $\mu$ mの帯域で調整可能な波長のレーザ光を発振する。このため、例えばグルコースに対する吸収の大きな波長である $\lambda_1$ を9.2 $\mu$ m、グルコースに対する吸収が小さな波長である $\lambda_2$ を10.2 $\mu$ mとし、 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ の波長のレーザ光を交互に発振させることもできる。

[0062] また、CO<sub>2</sub>レーザ発振器を用いる場合には、高速半導体スイッチング素子を用いることにより、立ち上がり及び立ち下がり時間が10ns程度であり10~50nsのパルス幅をもつレーザ光を1Hz以上で繰り返し発振することができる。この際、パルスの尖塔出力は10W~1kWとすることができる。このため、CO<sub>2</sub>レーザ発振器を上記の光源10、50の代わりに用いることもできる。

## 符号の説明

[0063] 1、2 血糖計（血中物質濃度測定装置）  
10、50 光源

- 1 1 励起光源
- 1 2、5 2 O P O (光パラメトリック発振器)
- 1 3 ミラー
- 1 4 集光レンズ
- 1 5 ビームスプリッタ
- 1 6 モニター用光検出器 (モニター用光検出部)
- 2 0 導光部
- 2 1 入射側導波路
- 2 2 出射側導波路
- 3 0 ウィンドウ
- 3 0 A スリット
- 4 0 光検出器 (光検出部)
- 4 0 A 光検出器 (第 1 の光検出部)
- 4 0 B 光検出器 (第 2 の光検出部)
- 6 0 波長選別ビームスプリッタ
- 1 0 0 レーザ光
- 1 0 0 A 第 1 のレーザ光
- 1 0 0 B 第 2 のレーザ光
- 1 2 1、5 2 1 入射側半透鏡
- 1 2 2、5 2 2 出射側半透鏡
- 1 2 3 非線形光学結晶
- 2 0 0 拡散反射光
- 2 0 0 A 第 1 の拡散反射光
- 2 0 0 B 第 2 の拡散反射光
- 5 2 3 第 1 の非線形光学結晶
- 5 2 4 第 2 の非線形光学結晶
- F 生体上皮 (生体)

## 請求の範囲

- [請求項1] 生体の血液中に含まれる物質の濃度を測定する血中物質濃度測定装置であって、
2.  $5\ \mu\text{m}$ ～ $12\ \mu\text{m}$ の範囲の波長をもち前記物質に吸収される第1のレーザ光を発振するレーザ発振器と、
- 前記第1のレーザ光を前記生体に導き、かつ前記第1のレーザ光によって発生した前記生体からの第1の拡散反射光を導く導光部と、
- 前記第1の拡散反射光の光強度を検出する光検出部と、
- を具備することを特徴とする血中物質濃度測定装置。
- [請求項2] 前記導光部は、
- 前記第1のレーザ光を前記生体に導く入射側導波路と、前記第1の拡散反射光を前記光検出部に導く出射側導波路を具備することを特徴とする請求項1に記載の血中物質濃度測定装置。
- [請求項3] 前記導光部は、 $35^\circ$ ～ $85^\circ$ の入射角で前記第1のレーザ光を前記生体に導くことを特徴とする請求項2に記載の血中物質濃度測定装置。
- [請求項4] 前記レーザ発振器は、
- 前記第1のレーザ光とは異なる波長をもち励起光源から発せられた励起光を用い、第1の非線形光学結晶によって前記第1のレーザ光を発振する光パラメトリック発振器であることを特徴とする請求項2又は3に記載の血中物質濃度測定装置。
- [請求項5] 前記励起光源は、受動QスイッチNd:YAGレーザ、又は受動QスイッチYb:YAGレーザであることを特徴とする請求項4に記載の血中物質濃度測定装置。
- [請求項6] 前記励起光源は、1 Hz以上の繰り返し周波数でパルス状の前記励起光を発振することを特徴とする請求項5に記載の血中物質濃度測定装置。
- [請求項7] 前記レーザ発振器は、炭酸ガスレーザ発振器であることを特徴とす

る請求項 2 又は 3 に記載の血中物質濃度測定装置。

[請求項 8] 前記レーザ発振器は、 $2.5 \sim 12 \mu\text{m}$  の範囲でかつ前記第 1 のレーザ光とは異なる波長をもち前記物質に対する吸収特性が前記第 1 のレーザ光よりも小さな第 2 のレーザ光を発振し、

前記導光部において、

前記入射側導波路は前記第 2 のレーザ光を前記生体に導き、前記出射側導波路は前記第 2 のレーザ光によって発生した第 2 の拡散反射光を前記光検出部に導くことを特徴とする請求項 4 から請求項 6 までのいずれか 1 項に記載の血中物質濃度測定装置。

[請求項 9] 前記光パラメトリック発振器は、前記励起光を用いて前記第 2 のレーザ光を発振する第 2 の非線形光学結晶を具備することを特徴とする請求項 8 に記載の血中物質濃度測定装置。

[請求項 10] 前記光パラメトリック発振器において、前記第 1 の非線形光学結晶と前記第 2 の非線形光学結晶とは、光路上で直列に配列されたことを特徴とする請求項 9 に記載の血中物質濃度測定装置。

[請求項 11] 前記レーザ発振器は、 $2.5 \sim 12 \mu\text{m}$  の範囲でかつ前記第 1 のレーザ光とは異なる波長をもち前記物質に対する吸収特性が前記第 1 のレーザ光よりも小さな第 2 のレーザ光を発振し、

前記導光部において、

前記入射側導波路は前記第 2 のレーザ光を前記生体に導き、前記出射側導波路は前記第 2 のレーザ光によって発生した第 2 の拡散反射光を前記光検出部に導くことを特徴とする請求項 7 に記載の血中物質濃度測定装置。

[請求項 12] 前記レーザ発振器は、 $1 \text{ Hz}$  以上の繰り返し周波数でパルス状の前記第 1 のレーザ光及び前記第 2 のレーザ光を発振することを特徴とする請求項 11 に記載の血中物質濃度測定装置。

[請求項 13] 前記導光部と前記生体との間に挿入され、前記第 1 のレーザ光及び前記第 2 のレーザ光を透過させる材料で構成され、前記導光部と前記

生体との間に挿入され前記生体と密着した状態において、前記生体との間に前記第1のレーザ光及び前記第2のレーザ光が通過する空隙が形成される形状をもつウィンドウを具備することを特徴とする請求項8から請求項12までのいずれか1項に記載の血中物質濃度測定装置。

[請求項14] 前記物質はグルコースであり、  
前記第1のレーザ光の波長が $7.0\ \mu\text{m}$ ～ $11\ \mu\text{m}$ の範囲とされたことを特徴とする請求項1から請求項13までのいずれか1項に記載の血中物質濃度測定装置。

[請求項15] 生体の血液中に含まれる物質の濃度を測定する血中物質濃度測定方法であって、  
2.  $5\ \mu\text{m}$ ～ $12\ \mu\text{m}$ の範囲の波長をもち前記物質に吸収される第1のレーザ光を前記生体に照射することによって発生した第1の拡散反射光の光強度より、前記生体の上皮間質液中における前記物質の濃度を測定することを特徴とする血中物質濃度測定方法。

[請求項16] 前記第1のレーザ光を $35^\circ$ ～ $85^\circ$ の入射角で前記生体に導くことを特徴とする請求項15に記載の血中物質濃度測定方法。

[請求項17] 前記第1のレーザ光を光パラメトリック発振によって発振することを特徴とする請求項15又は16に記載の血中物質濃度測定方法。

[請求項18] 前記第1のレーザ光を炭酸ガスレーザ発振器によって発振することを特徴とする請求項15又は16に記載の血中物質濃度測定方法。

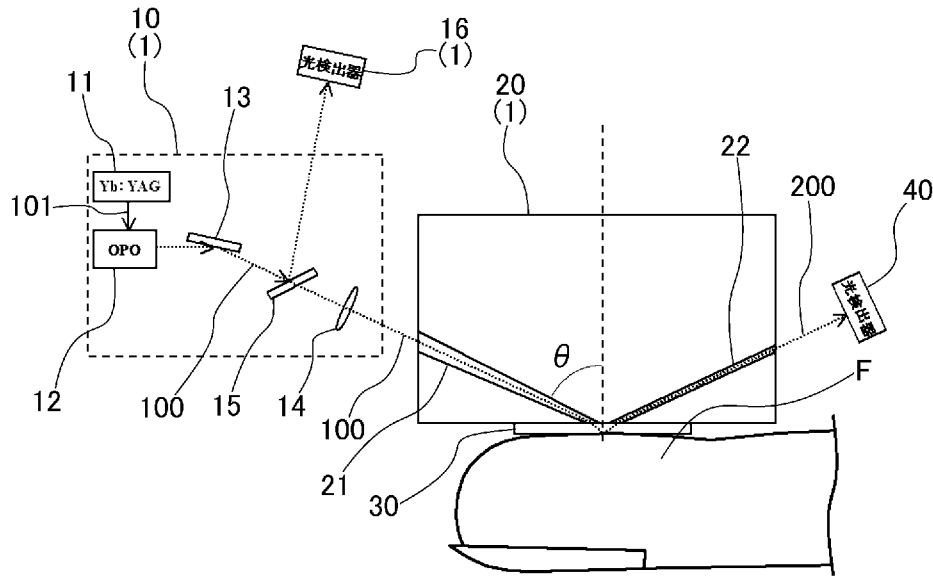
[請求項19] 2.  $5\sim 12\ \mu\text{m}$ の範囲の波長をもち前記物質に対する吸収特性が前記第1のレーザ光よりも小さな第2のレーザ光を前記生体に照射し、  
前記第1の拡散反射光の光強度と、前記第2のレーザ光によって発生した第2の拡散反射光の光強度より、前記生体の上皮間質液中における前記物質の濃度を測定することを特徴とする請求項15から請求項18までのいずれか1項に記載の血中物質濃度測定方法。

[請求項20] 前記第1のレーザ光の光路と前記第2のレーザ光の光路、前記光強度を検出する光検出部に入射する前記第1の拡散反射光の光路と前記光検出部に入射する前記第2の拡散反射光の光路、をそれぞれ重複させることを特徴とする請求項19に記載の血中物質濃度測定方法。

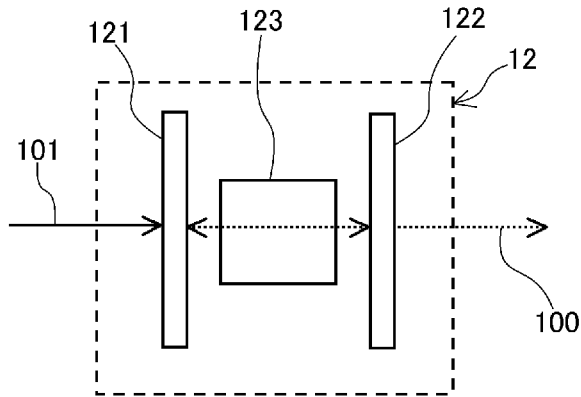
[請求項21] 前記物質はグルコースであり、  
前記第1のレーザ光の波長を $7.0\ \mu\text{m}$ ～ $11\ \mu\text{m}$ の範囲とすることを特徴とする請求項15から請求項20までのいずれか1項に記載の血中物質濃度測定方法。



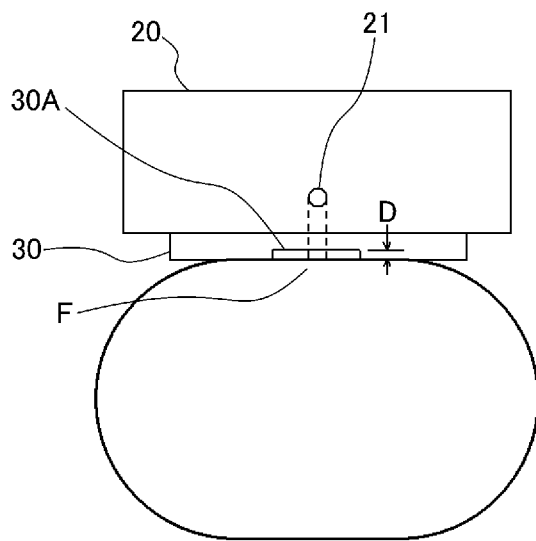
[図1]



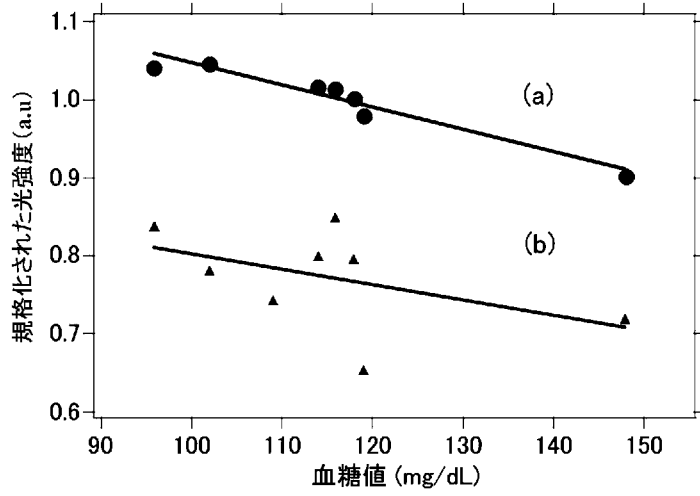
[図2]



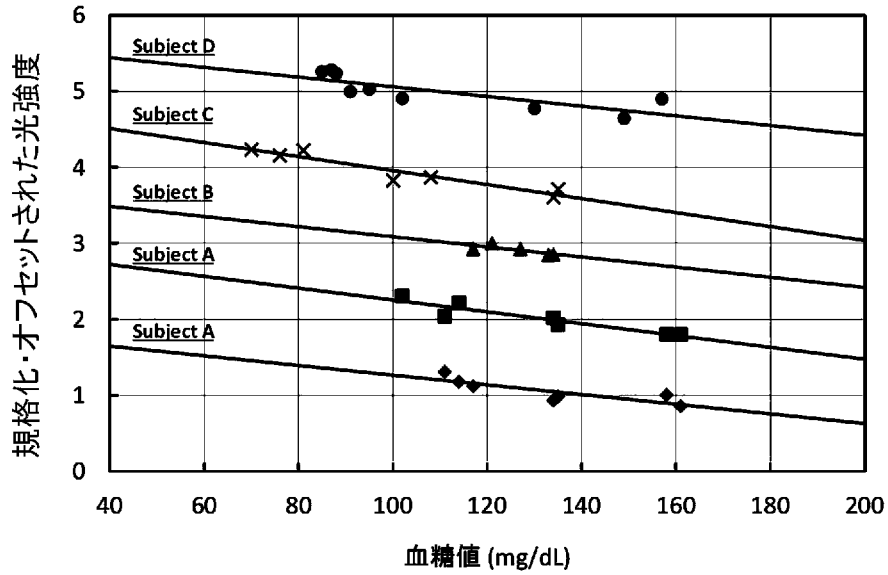
[図3]



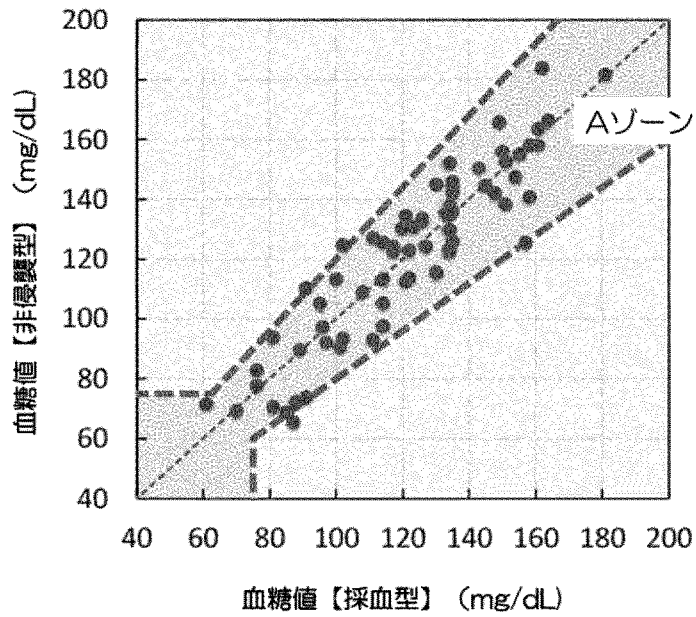
[図4]



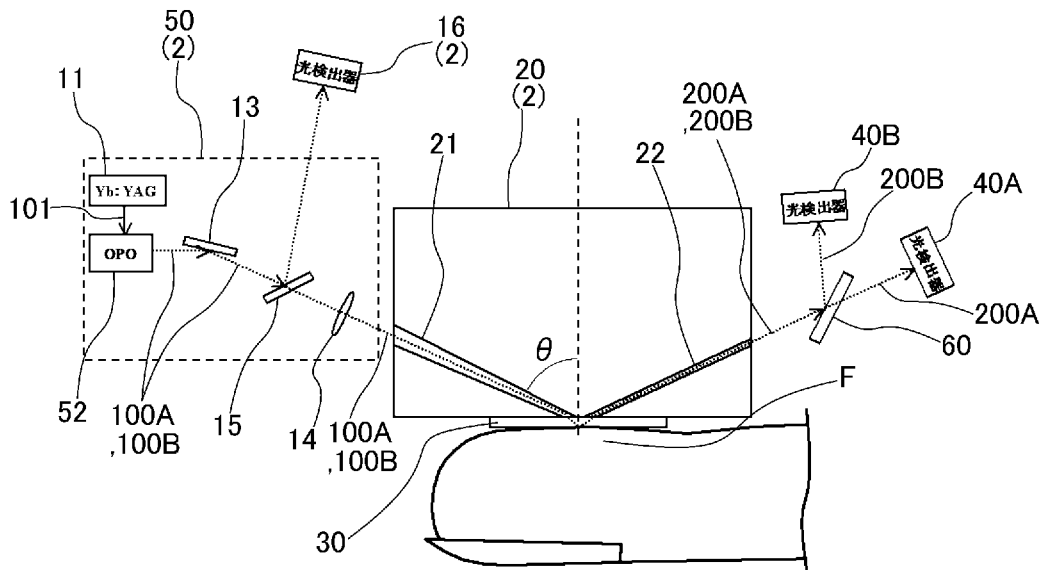
[図5]



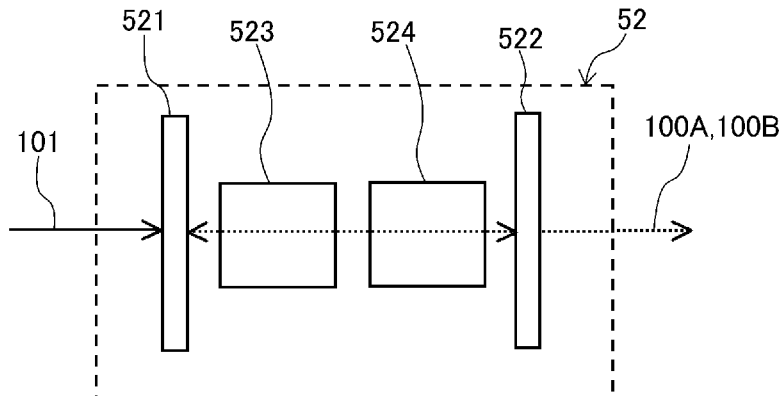
[図6]



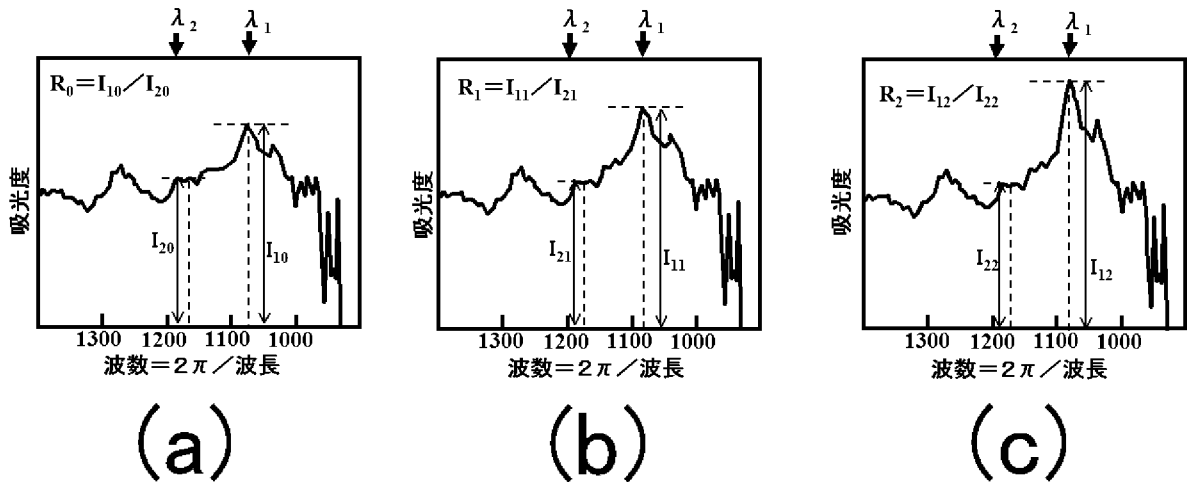
[図7]



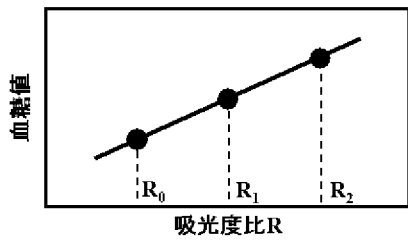
[図8]



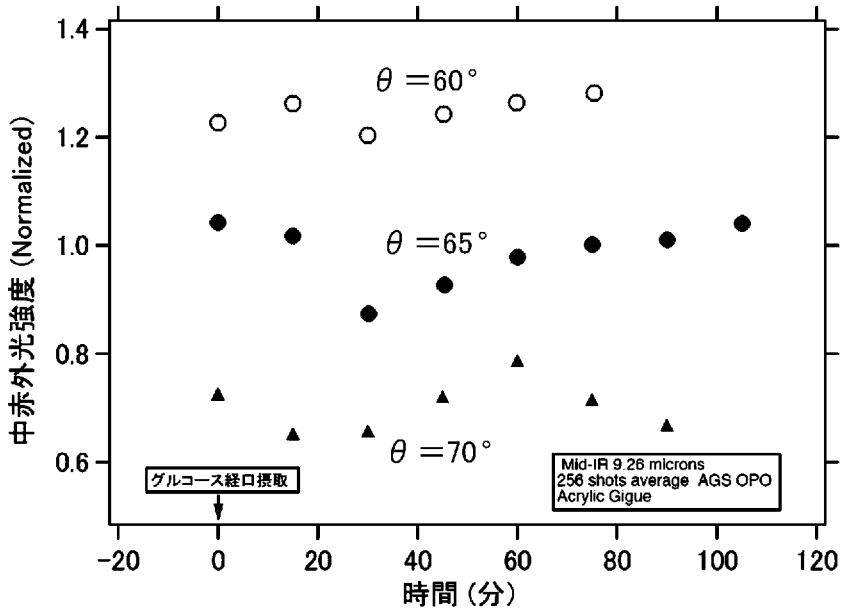
[図9]



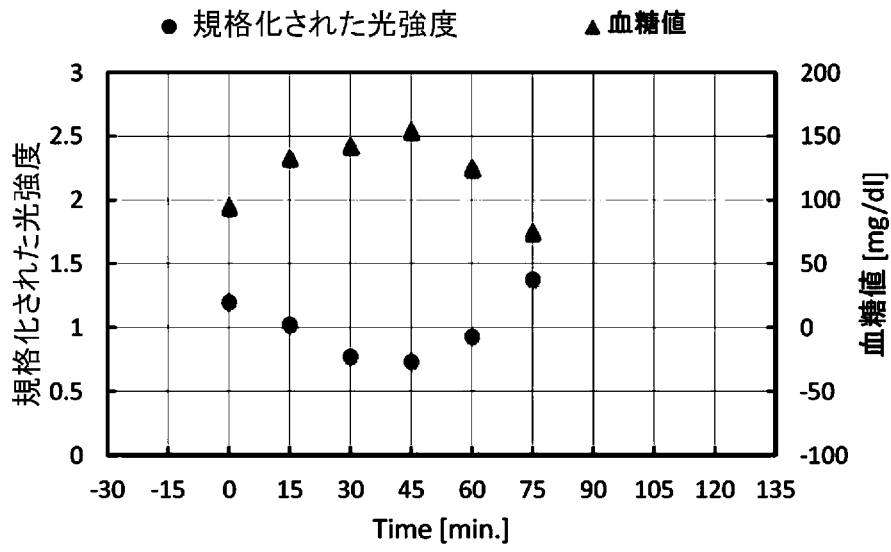
[図10]



[図11]



[図12]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2016/051339

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61B5/1455(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61B5/1455

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/051778 A1 (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.),	1-3, 7, 14-16, 18, 21
Y	18 May 2006 (18.05.2006), paragraphs [0017] to [0044]; fig. 1 to 5 & US 2008/0068592 A1 paragraphs [0044] to [0100]; fig. 1 to 5 & DE 602005022456 D & CN 101056579 A	4-6, 8-13, 17, 19-20
Y	WO 2014/033465 A1 (ITI SCOTLAND - SCOTTISH ENTERPRISE), 06 March 2014 (06.03.2014), description, page 1, lines 31 to 37; page 8, line 31 to page 9, line 5; fig. 2 & JP 2015-526741 A & US 2015/0260572 A1 & CA 2883482 A	4-6, 8-13, 17, 19-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 March 2016 (30.03.16)	Date of mailing of the international search report 12 April 2016 (12.04.16)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2016/051339

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-46246 A (Advantest Corp., Tohoku University), 28 February 2008 (28.02.2008), paragraphs [0026], [0030], [0051]; fig. 1 (Family: none)	8-13, 19-20
Y	WO 2007/141859 A1 (Omron Healthcare Co., Ltd.), 13 December 2007 (13.12.2007), paragraphs [0050] to [0054] & US 2009/0105564 A1 paragraphs [0065] to [0069] & CN 101336371 A	8-13, 19-20

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61B5/1455(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61B5/1455

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2006/051778 A1（松下電器産業株式会社）2006.05.18, [0017]-[0044], 図1-5 & US 2008/0068592	1-3, 7, 14-16, 18, 21
Y	A1([0044]-[0100], Fig. 1-5) & DE 602005022456 D & CN 101056579 A	4-6, 8-13, 17, 19-20
Y	WO 2014/033465 A1 (ITI SCOTLAND - SCOTTISH ENTERPRISE) 2014.03.06, 明細書第1頁第31行-第37行, 第8頁第31行-第9頁 第5行, Figure2 & JP 2015-526741 A & US 2015/0260572 A1 & CA 2883482 A	4-6, 8-13, 17, 19-20

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

30.03.2016

国際調査報告の発送日

12.04.2016

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁（ISA/J P）  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

姫島 あや乃

2Q

5062

電話番号 03-3581-1101 内線 3292



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2008-46246 A (株式会社アドバンテスト、国立大学法人東北大学) 2008.02.28, [0026], [0030], [0051]及び図1 (ファミリーなし)	8-13, 19-20
Y	WO 2007/141859 A1 (オムロンヘルスケア株式会社) 2007.12.13, [0050]-[0054] & US 2009/0105564 A1 ([0065]-[0069]) & CN 101336371 A	8-13, 19-20