

## Ⅱ 採血を伴わないヒト血糖値の非侵襲測定と食品のグリセミック・インデックス測定への応用

### 1. はじめに

生活習慣病予防・治療の観点から食生活の改善に関心が寄せられ、食後の血糖値の上昇性を示すグリセミック・インデックス (GI) が注目されている。GI はその値が高い食品ほど食後の血糖値を高く押し上げやすいことを意味する。糖尿病患者および糖尿病予備軍とよばれる人々にとって、食品の GI は良好な健康管理を行う上で重要な指標となる。食品の GI を測定するためには、指先から少量ではあるが数十回もの採血が必要で、被験者に大きな苦痛を与えることから、GI は未だ食品産業分野で広く採用されるまでには至っていない。

そこで、近赤外スペクトルの測定により、非侵襲で血糖値を測定する方法の開発を行うとともに、その方法の食品の GI 測定への応用を試みた。

### 2. 血糖値とは

血糖とは血液に含まれるブドウ糖 (グルコース) のことを意味し、その血液中の濃度を示した値が血糖値である。健常者の空腹時血糖値は、60～110 mg/dL である。食後、摂取した栄養素のうち糖質は消化酵素により分解されてグルコースになって小腸で吸収され、吸収されたグルコースは血液によって全身に運搬され、その血中グルコースはエネルギーとして消費される。エネルギーとしてすぐに消費されない余剰の血中グルコースは、肝臓や筋肉組織等でグリコーゲンとして、またさらには脂肪組織で中性脂肪として貯蔵される。エネルギー源として血糖が消費され血糖値が低下すると、蓄えられたグリコーゲンがグルコースに分解されて血液中に放出され、血糖値はほぼ一定に維持される。

この糖代謝のメカニズムをコントロールしているのがインスリンという酵素である。食後血糖値が上昇すると膵臓からのインスリンの分泌量が増加し、増加したインスリンの働きにより血中のグルコースが肝臓・筋肉組織・脂肪組織に取り込まれ、血糖値が低下する。血糖値が通常のレベルに達すると、インスリンの分泌量が低下する。このようなメカニズムにより血糖値はほぼ一定に維持される。空腹時血糖値が 126mg/dL 以上、かつ食後 2 時間時の血糖値が 200mg/dL 以上であり、別の日の検査でも同様の結果である場合、被験者は「糖尿病」と診断される。「平成 19 年国民健康・栄養調査」<sup>1)</sup>によると、「糖尿病が強く疑われる人」は約 890 万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」は約 1,320 万人であり、約 2,210 万人の者が糖尿病である可能性が高い。

糖尿病には「1 型糖尿病」と「2 型糖尿病」とがある。前者の「1 型糖尿病」は遺伝的な傷害により膵臓のインスリン分泌機能が極端に低下あるいは失われた

ことが原因で起こる糖尿病で、インスリン注射などの治療を必要とする。日本では糖尿病患者の約3～5%がこのタイプと言われている。後者の「2型糖尿病」は、インスリン分泌低下とインスリン感受性低下の二つを原因とする糖尿病で、糖尿病になりやすい生活習慣を行うことによって誘発される。日本の糖尿病患者の90%以上がこのタイプと言われている。糖尿病患者の大部分を占める「2型糖尿病」の場合、血糖値を低下させる能力が低下していることから、膵臓に負担を掛けないためには食後血糖値を高値に上昇させないことが食生活改善のポイントになる。

### 3. グリセミック・インデックス (GI) とは

グリセミック・インデックス (GI) は Jenkins ら<sup>2)</sup> によって提唱された指標で、図1の様に、空腹の状態です糖質50グラム相当量の検査食を摂取した際の摂取後2時間までの血糖上昇曲線下面積を、基準食のそれに対する比率で表示した値で、次式で示される。

$$GI = \left\{ \frac{\text{検査食の血糖上昇曲線下面積}}{\text{基準食の血糖上昇曲線下面積}} \right\} \times 100$$

高GI食品摂取後の血糖値は急激に上昇して高値に達し血糖上昇曲線下面積が大きいのにに対し、低GI食品の血糖値は緩やかに上昇し、そのピーク値が低く血糖上昇曲線下面積が小さいことを意味する。従って、低GI食品はインスリン分泌低下とインスリン感受性低下を起こしている2型糖尿病患者にとって膵臓の負担を軽減する意味から適している。

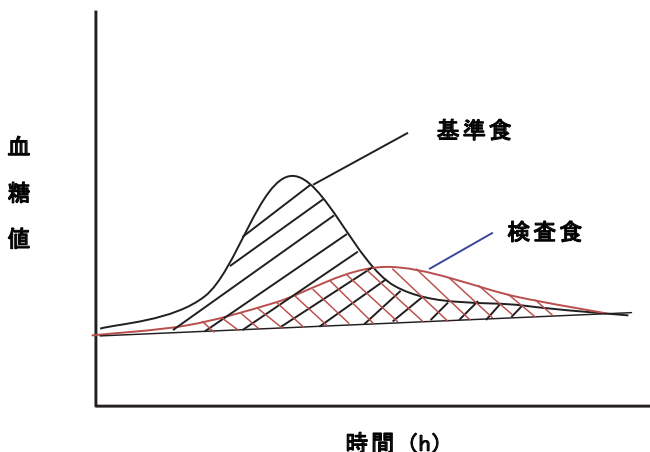


図1 基準食と検査食の血糖上昇曲線下面積

## 4. 非侵襲血糖値測定の精度に及ぼす要因の検討<sup>3)</sup>

### 4.1 スペクトル測定に適した部位

まず、ヒトの体のどこでスペクトルを測定すべきかを明らかにするためにスペクトル測定に適した部位について検討した。測定部位として腕、手首および手の平を選び、腕と手首の比較、手首と手の平の比較を行った。それぞれの比較試験で、グルコース負荷試験を実施し、比較する測定部位でスペクトルを測定、その後直ちに指先から採血、簡易型血糖値測定器（アークレイ社製、グルコカードダイアメーター）を用いて血糖値を測定した。測定したスペクトルデータと血糖値データを基に多変量解析の方法の一つである PLS（Partial Least Square）回帰を行い、測定精度を比較した結果、手の平の小指側（小指球）で最も良い結果が得られた。小指球で最もよい結果が得られた理由として、その領域には毛細血管が分布し生体組織が比較的均一であることが影響していると考えられた。大きな血管の近くでは測定プローブのセットの僅かなズレが測定するスペクトルに大きく影響する。

### 4.2 測定プローブのサイズの影響

今回のスペクトルの測定ではインタラクタンス法という方法を採用した。インタラクタンス方式の光ファイバプローブの構造を図2に示す。ドーナツ状の部分（照射部）から光が照射され、試料内部で拡散反射した光が中央部（検出部）で検出される。照射部と検出部の距離は測定する視野の広さおよび測定部分の深さに影響することから、測定プローブのサイズの影響についてグルコース負荷試

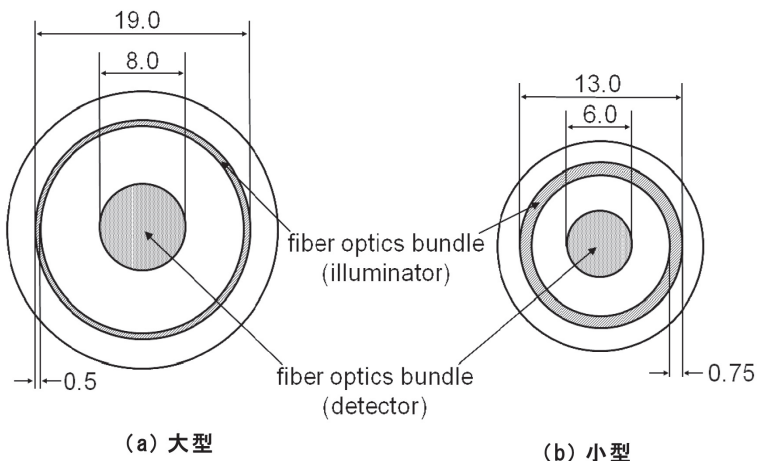


図2 インタラクタンス方式の光ファイバプローブ<sup>3)</sup>

験を行い測定精度を比較した。その結果、大きい光ファイバープローブでよい結果が得られた。大きければ大きいほどよいという訳ではないが、今回比較したプローブでは、大きい方がより広い範囲の平均スペクトルが測定できるためと考えられる。

#### 4.3 測定プローブの保持方法の影響

スペクトル測定中のプローブの安定性は測定スペクトルに影響を及ぼす。そこで、「手で保持する方法」と「台に固定する方法」の測定精度に及ぼす影響について検討した。4.1の場合と同様にグルコース負荷試験を行い、測定精度の比較を行った結果、後者に於いて高い精度が得られた。その理由として、後者の方がプローブと手の平の接触圧力および手の平の温度がより安定しやすいことによると考えられる。

#### 4.4 スペクトル測定と血糖値測定の時間的ズレの影響

グルコース負荷試験中は血糖値が急激に変化する。従って、スペクトル測定と従来法による血糖値の測定の僅かな時間のズレが測定誤差を大きくする危険性がある。そこで、スペクトル測定後に血糖値を測定する「順次測定」と両者の測定を同時に行う「同時測定」の測定精度に及ぼす影響について検討した。4.1の場合と同様にグルコース負荷試験を行った結果、後者に於いて二つの値によりよい一致が見られた。

#### 4.5 総合評価

以上の結果を総合してすると、最良のスペクトル測定条件は次のようになった。



(a) 手で保持する方法



(b) 台に固定する方法

図3 測定プローブの保持方法<sup>3)</sup>

- (1) 測定部位は手の平の小指球とする。
- (2) プローブのサイズは図2の(a)大型とする。
- (3) フローブの保持方法は図3の(b)台に固定する方法とする。
- (4) スペクトル測定と血糖値測定は同時測定とする。

上記の条件でグルコース負荷試験を行った結果、決定係数 ( $R^2$ ) 0.85, フルコース・バリデーションによる測定誤差 (SECV) は 9.7 mg/dL という最良の結果が得られた。

## 5. 非侵襲測定装置による食品 GI の測定<sup>4)</sup>

### 5.1 非侵襲血糖値測定装置

上記の成果を踏まえ、食肉用のインタラクタンス方式の分光装置を改良することにより、手の平の近赤外スペクトルを非侵襲的に測定する血糖値測定用分光装置を開発した。その装置の構造を図4に示す。本装置は、光源、スペクトル測定

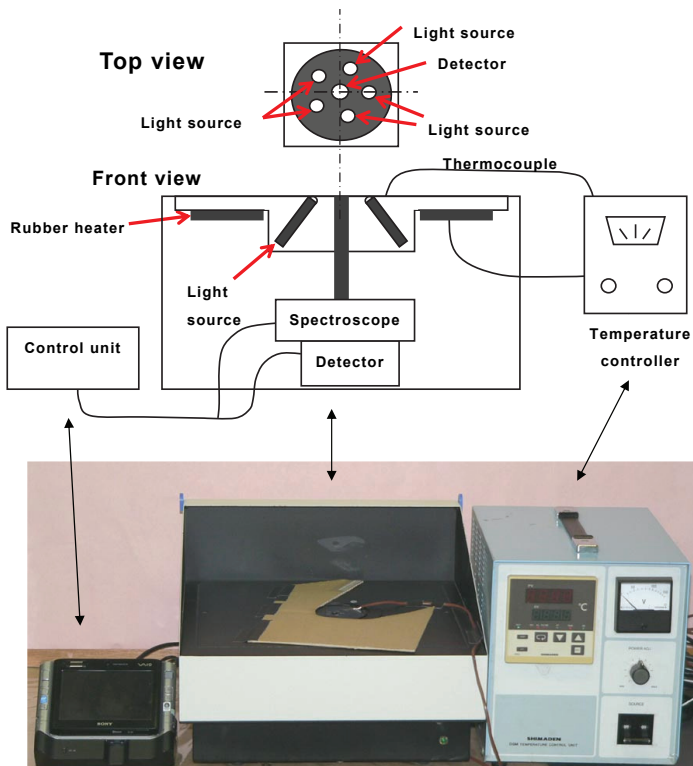


図4 非侵襲血糖値測定装置<sup>4)</sup>

部、分光器、検出器、制御装置および温度コントローラーから構成されている。スペクトル測定部には、小型タングステンハロゲンランプ5個が測光用パイプを中心にして半径8.5mmの円周上に配置されている。ランプから発した光は測定対象である手の平の内部で拡散反射され、その一部が測光用パイプを介して分光器に導かれ、アレイ型検出器によりスペクトルが測定される。スペクトル測定中の手の平の温度を一定に保持するため、手の平が接触するスペクトル測定部の内側にラバーヒーターが取り付けられている。ラバーヒーターの温度は銅-コンスタンタン熱電対からの温度シグナルによりヒーターへの供給電圧をコントロールする温度コントローラーにより調節される。血糖値測定装置の制御装置として小型コンピュータが設置されている。

## 5.2 基準食の負荷試験

基準食の負荷試験はFAO/WHOのプロトコル<sup>5)</sup>に準拠して行った。一晚絶食した健常者1名を対象に4.1の場合と同様にグルコース負荷試験を実施した。グルコース50gを溶かした水溶液150mLを摂取し、摂取前および摂取後15分、30分、45分、60分、75分、90分、105分、および120分時点のスペクトルおよび血糖値を同時測定した。血糖の測定は指先から採取した血液を用いて医療用血糖値測定装置(富士フィルムメディカル社製、ドライケムFDC300G)で行った。測定した手の平のスペクトルの2微分値データと血糖値データを基にPLS回帰を行った結果、図5に示すような良好なPLS検量モデルが得られた。血糖値の

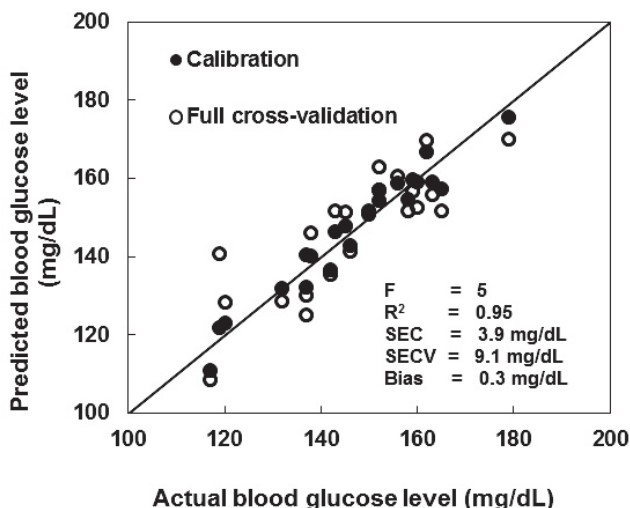


図5 非侵襲測定装置による血糖値の測定精度<sup>4)</sup>

測定誤差 (SECV) は 9.1 mg/dL であった。前に行ったインタラクタンス方式のスペクトル測定装置を用いた実験結果とほぼ同等の測定精度が得られた。

### 5.3 検査食の負荷試験

検査食の負荷試験も基準食と同様、FAO/WHOのプロトコルに準拠して実施した。検査食には、高GI食品として米飯、中GI食品としてかまぼこ、低GI食品としてヨーグルトを用い、糖質 50 g 相当量 (米飯 147g, かまぼこ 476g, ヨーグルト 424g) を水 150mL とともに摂取し、基準食と同様な手順によりスペクトルおよび血糖値の測定を同時に行った。

### 5.4 食品 GI の算出

開発した被験者専用の検量モデルを検査食摂取時に 5 分間隔で測定した手の平のスペクトルに適応し血糖値を算出した。GI 測定に必要な摂取後 15, 30, 45, 60, 90, 120 分時の血糖値は測定時の前後 5 分時の推定値の平均値を持ってその値とした。但し、5 分間隔の連続した推定値において直前の値との差が 30mg/dL 以上ある値は異常値と見なし計算から除外した。

基準食および各検査食の血糖上昇曲線を図 6 に示す。各検査食において、近赤外法による値と血糖の実測値の変動は類似した。現段階では、近赤外分光法による血糖値測定は安定性に欠けることから、基準食の血糖上昇曲線下面積は実測値から算出した。基準食および検査食の血糖上昇曲線下面積および GI を表 1 に示す。米飯、かまぼこ、ヨーグルトの GI は、近赤外値および実測値においてほぼ同じ値を示した。

## 6. まとめ

被験者に苦痛を与えない、食品のグリセミック・インデックス (GI) の測定法の確立を目的として、採血を伴わない非侵襲血糖値測定法の開発を行った。インタラクタンス法と言うスペクトル測定方法を用い、手の平の小指側 (小指球) の近赤外スペクトルを測定することにより、良好な血糖値用検量モデルを作成することに成功した。この実験結果を踏まえ、非侵襲血糖値測定装置を試作した。同装置を用い食品の GI 測定を試みたところ、近赤外法による推定値と実測値はほぼ同じ値となり、近赤外法により非侵襲的に食品の GI が測定可能であることが実証された。しかし、今回の実験では、被験者が一人で、血糖値測定用の検量モデルは被験者専用であり汎用性に欠け、また、非侵襲血糖値測定装置による血糖値推定値も必ずしも安定しておらず、今後更なる研究が必要である。

## 7. おわりに

この研究は農林水産省が実施する「食品・農産物の表示の信頼確保と機能性解

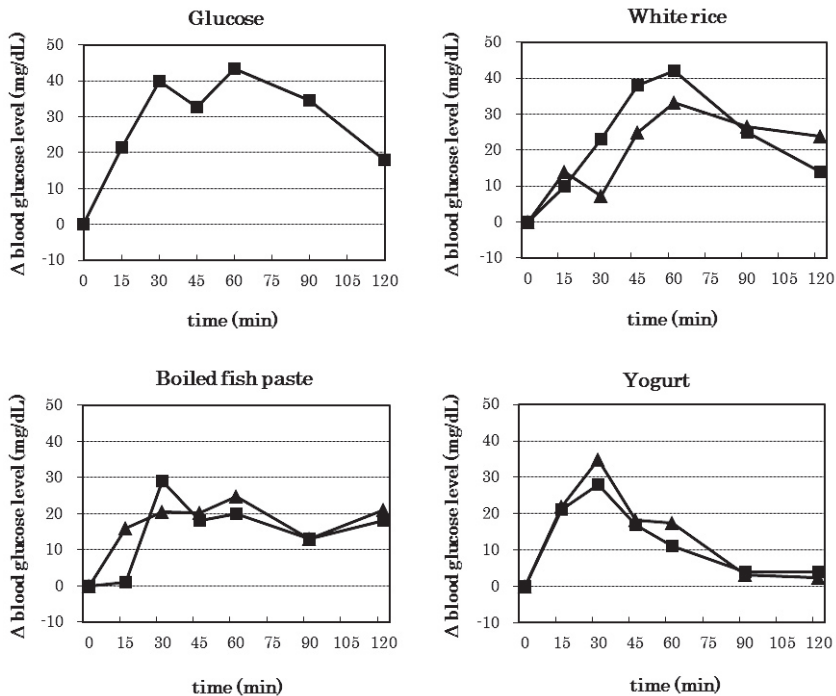


図6 基準食および各検査食の血糖値上昇曲線<sup>4)</sup>

■：実測値，▲：近赤外法による値

表1 食品のグリセミック・インデックス (GI) の測定例<sup>4)</sup>

| 食 品   | 面積   |      | GI  |      |
|-------|------|------|-----|------|
|       | 実測値  | 近赤外値 | 実測値 | 近赤外値 |
| グルコース | 3698 |      | 100 | -    |
| 米飯    | 2970 | 2590 | 80  | 70   |
| かまぼこ  | 1830 | 2122 | 49  | 57   |
| ヨーグルト | 1418 | 1652 | 38  | 45   |

析のための基盤技術の開発(略称：信頼機能プロ)の研究の一環として実施した。また、この研究を実施するに当たり、筑波大大学院生の上平安紘君を始め、多くの方々のご協力を頂いた。ここに厚くお礼申し上げます。

(食品分析研究領域 非破壊評価ユニット 河野 澄夫)



## 参考文献

- 1) 厚生労働省：平成 19 年度国民健康・栄養調査報告 (2010)
- 2) D.J.A. Jenkins, T.M.S. Wolever, R.H. Taylor, H. Barker, H. Fielden, J.M. Baldwin, A.C. Bowling, H.C. Newman, A.L. Jenkins and D.V. Goff, *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 362 (1981) .
- 3) Y. Uwadaira, N. Adachi, A. Ikehata and S. Kawano, *J. Near Infrared Spectrosc.*, **18**, 291-300 (2010)
- 4) 上平安紘, 足立憲彦, 池羽田晶文, 河野澄夫, 日本食品科学工学誌, **58(3)** 印刷中 (2011)
- 5) FAO/WHO: FAO/WHO expert consultation carbohydrates in human nutrition, FAO, (1998)