

A preliminary study on development of a novel optical instrument for non-invasive blood alcohol measurement: Proposal of pulse alcometry

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/31955 |

光電容積脈波式血中アルコール濃度計測装置の開発 —*in vivo* 試験による予備的検討—

山越 健弘^{*}・小川 充洋^{**}・松村 健太^{**}・板坂 優希^{*}・宮崎 慎平^{*}
山越 康弘^{***}・Peter ROLFE[†]・廣瀬 元^{††}・山越 憲一^{**}

A Preliminary Study on Development of a Novel Optical Instrument for Non-invasive Blood Alcohol Measurement : Proposal of Pulse Alcometry

Takehiro YAMAKOSHI,^{*} Mitsuhiro OGAWA,^{**} Kenta MATSUMURA,^{**}
Yuki ITASAKA,^{*} Shinpei MIYAZAKI,^{*} Yasuhiro YAMAKOSHI,^{***}
Peter ROLFE,[†] Hajime HIROSE,^{††} Ken-ichi YAMAKOSHI^{**}

Abstract In this preliminary study, we examined in human volunteers the performance of the developed prototype device for non-invasive quantification of blood alcohol concentration (BAC) by near-infrared light which is highly transparent to the body. We aimed at applying the results to the final goal of developing a novel alcohol-based vehicle ignition-interlock device. Accumulating evidence shows that one of the ethyl alcohol absorption peaks in the near-infrared region is present at 1,185 nm. We combined this with our recent development of a non-invasive optical method for blood glucose measurement, which we call pulse glucometry, using blood volume pulsations in a finger within a cardiac cycle. Thus, we developed a novel method, pulse alcometry, for non-invasive measurement of BAC. We calculated second derivative values of optical density (OD_{λ}'') to remove baseline over a band including three wavelengths, 1,150 nm, 1,185 nm, and 1,220 nm. Then, a simple linear regression analysis was performed with the measured OD_{λ}'' to predict BAC levels. In 3 healthy male volunteers, during alcohol intake and washout, periodic optical measurements using the present device were made simultaneously with collection of blood samples for *in vitro* BAC analysis. In leave-one-out cross validations within an individual, the measured BAC and the predicted BAC correlated well ($r = 0.773 \sim 0.846$, mean absolute error = 0.134~0.333 mg/ml). We conclude that, from the results of this preliminary study, the new method appears to be able to estimate BAC levels non-invasively. However, further investigations in a larger group of subjects will be needed in order to determine fully the operational performance of this new measurement system.

Keywords : ethyl alcohol, near-infrared spectroscopy, photo-plethysmograph, second derivative.

1. はじめに

飲酒運転は極めて危険な犯罪行為である。しかし我が国では、度重なる道路交通法の改正により飲酒運転に関する

罰則が強化されたことで事故数は近年減少傾向にあるものの[1, 2], 事故を完全に無くすことは極めて困難な実状にある。このような状況を鑑み、近年では“飲んだら乗れない”ようにするアルコール・イグニッション・インターロック装置 (alcohol ignition interlock device ; 以下 AIID と略す) が先進諸国で注目され始め、スウェーデンでは既

2011 年 12 月 21 日受付, 2012 年 2 月 12 日改訂, 2012 年 3 月 5 日再改訂

Received December 21, 2011; revised February 12, 2012, March 5, 2012.

^{*} 金沢大学大学院自然科学研究科
Graduate School of Natural Science and Technology,
Kanazawa University

^{**} 金沢大学理工研究域機械工学系
School of Mechanical Engineering, College of Science and
Engineering, Kanazawa University

^{***} 株式会社ユーシス
yu.sys Corporation

[†] ハルビン工業大学自動化測試と制御系
Department of Automatic Measurement and Control,
Harbin Institute of Technology

^{††} 金城大学短期大学部ビジネス実務学科
Department of Business Administration, Kinjo College

にその実用化が進んでいる[3]. AHD の血中アルコール濃度 (blood alcohol concentration: 以下 BAC と略す) の検出指標としては, 研究段階ではあるがエタノール臭気センサを利用した手法[4], 皮膚組織液への拡散反射分光法を利用した手法[5, 6], 精神運動パフォーマンスを応用した手法[7, 8]なども進んでいるが, 実用化されているものとしては, 半導体ガスセンサあるいは燃料電池式ガスセンサを用いた呼気ガス手法 (呼気ガスを用いて BAC を推定する方法を総称して alcometry と呼ばれている) [9]が一般的である. しかし, 呼気式はマウスピースを用いるため, 使用に対する煩わしさや衛生面の安全性に欠けること, また精度維持のための定期的なメンテナンスが必要であることなどといった複数の問題点が挙げられており, マウスピースを用いず吐息によって計測する方法も研究が進んでいる[10, 11]. 以上のことから, BAC を簡易に計測できるような多方面からの新たな技術開発は, 飲酒運転を防止する上で極めて重要な研究課題であると言える.

そこで本研究では, 一般的な呼気ガス手法の問題点を克服できると考えられる生体透過性に優れる近赤外光 (750~2,500 nm) を利用した光学的手法[5, 6, 12]に着目する. この方法は, 特定の分子が特定の波長の光エネルギーを吸収する特性を利用したもので, 計測対象分子の化学反応に依存しない非破壊的な測定方法である. そのため, 測定のため前処理を行う必要がなく, 長期間にわたって安定した測定が期待できると考えられる. また, 呼気ガス手法が間接的に BAC を反映する指標であるのに対して, 本手法は直接的に BAC を計測する点で原理的に優位であると言える. 光学的かつ非観血的に血液成分の情報を得るための試みとして, 筆者らは近赤外領域 (900~1,700 nm) の血液容積変動に伴う透過光強度変化, すなわち光電容積脈波を利用して血糖値の定量化を行う方法 (pulse glucometry; パルスグルコメトリ) を提唱してきた[13-16]. また, 従来までの研究により, 近赤外領域にアルコール固有の吸収波長が存在することが明らかとなっている[17-20]. そこで, これらの知見に基づき, 筆者らは 3 波長の指尖部光電容積脈波から BAC を定量化する新たな方法 (pulse alcometry—パルスアルコメトリーと命名) を考案し, この方法に基づいた新たな BAC 計測装置の試作を行った. 本論文では, その装置概要と, 大規模実験の前段階として 3 名の参加者に対してアルコール負荷試験を行い, 本法の妥当性について検証したので報告する.

2. 方 法

2.1 計測原理

ある溶液中のターゲットとする物質濃度を調べる光学的手法としては, 溶液に光を照射し, 特定波長での吸光度変化から濃度の予測を行う分光法が一般的に広く用いられている. その際には, スペクトルのベースライン調整 (変動

の除去) を目的として, 波長方向に二次微分を施したスペクトルを用いる手法がケモメトリクス分野で幅広く用いられている[21, 22]. 本研究では, この二次微分の手法に着目した.

本研究での計測原理を模式的に表したものを図 1 に示す. まず図 1-A に示すように, 心拍動による光電容積脈波に関する単純な光学モデルを仮定する. 筆者らが報告してきた血糖値計測法のパルスグルコメトリ[13-16]は, この光学モデルに基づくものであり, 本法もそれに従う. このモデルに示すように, 生体組織を「動脈」, 「静脈」, 「血管以外の組織」の 3 つの要素から成るものとした場合, 波長 λ における透過光強度の脈動成分は, 動脈血のみに由来するものと考えられる. このとき, 波長 λ における透過光強度の時系列を $I_{\lambda}(t)$ とし, 入射光強度を I_0 とすると, 時刻 t における生体の光学密度 (optical density: OD) は時間の関数 $OD_{\lambda}(t)$ であり, 次式で与えられる.

$$OD_{\lambda}(t) = \log\left\{\frac{I_0}{I_{\lambda}(t)}\right\} \quad (1)$$

このとき, 任意の時刻 t_1 と t_2 ($t_1 \neq t_2$) での OD の差分 $\Delta OD_{\lambda}(t_1, t_2)$ を考えると, 次式で与えられる.

$$\Delta OD_{\lambda}(t_1, t_2) = \log\left\{\frac{I_0}{I_{\lambda}(t_2)}\right\} - \log\left\{\frac{I_0}{I_{\lambda}(t_1)}\right\} = \log\left\{\frac{I_{\lambda}(t_1)}{I_{\lambda}(t_2)}\right\} \quad (2)$$

さらに, 時刻 t_1 と t_2 での透過光強度の差分 $\Delta I_{\lambda}(t_1, t_2)$ を考えると, 次式で与えられる.

$$\Delta I_{\lambda}(t_1, t_2) = I_{\lambda}(t_1) - I_{\lambda}(t_2) \quad (3)$$

すなわち, (2) と (3) 式により, $\Delta OD_{\lambda}(t_1, t_2)$ は次式で与えられる.

$$\Delta OD_{\lambda}(t_1, t_2) = \log\left\{1 + \frac{\Delta I_{\lambda}(t_1, t_2)}{I_{\lambda}(t_2)}\right\} \quad (4)$$

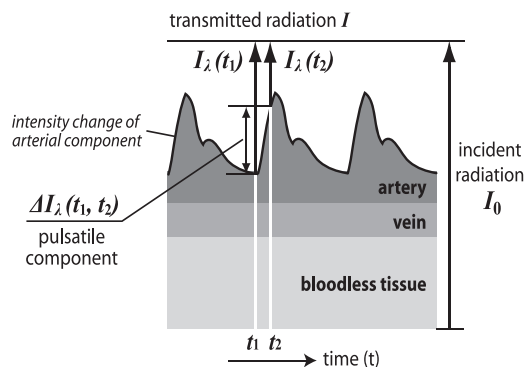
この $\Delta OD_{\lambda}(t_1, t_2)$ は, 入射光強度 I_0 を計測しなくても透過光強度の時間差分から求めることができ, そして図 1 に示した光学モデルの動脈変動に由来するものと考えられる. なお, 複数の t_1 と t_2 の選び方が考えられるが, 既報では t_1 を心臓の拡張期に t_2 をこれに対応する収縮期にとる方法が示されており[13, 14], 本報もそれに従う.

次に, アルコール吸収ピーク波長 λ_i で得られた脈波と, その前後直近かつアルコール感受性が低い波長 λ_{i-1} , λ_{i+1} ($\lambda_i - \lambda_{i-1} = \lambda_{i+1} - \lambda_i = \Delta\lambda$) で得られた脈波から ΔOD を抽出する ($\Delta OD_{\lambda_{i-1}}(t_1, t_2)$, $\Delta OD_{\lambda_i}(t_1, t_2)$, $\Delta OD_{\lambda_{i+1}}(t_1, t_2)$). ここで, 波長分解能が $\Delta\lambda$ のときの, 波長方向に対する二次微分値 $\Delta OD''_{\lambda_i}(t_1, t_2)$ は, 次式で与えられる (図 1-B).

$$\Delta OD''_{\lambda_i}(t_1, t_2) = \frac{\Delta OD_{\lambda_{i-1}}(t_1, t_2) + \Delta OD_{\lambda_{i+1}}(t_1, t_2) - 2 \cdot \Delta OD_{\lambda_i}(t_1, t_2)}{(\Delta\lambda)^2} \quad (5)$$

さらに, 光路長を補正するために, アルコール感受性のより低い $\Delta OD_{\lambda_{i-1}}(t_1, t_2)$ (或いは $\Delta OD_{\lambda_{i+1}}(t_1, t_2)$ でも可) で除することによって正規化を行うと, 次式で与えられる.

A: Optical model of biological tissue (fingertip)



$$\Delta OD_{\lambda}(t_1, t_2) = \log \left\{ \frac{I_{\lambda}(t_1)}{I_{\lambda}(t_2)} \right\} = \log \left\{ 1 + \frac{\Delta I_{\lambda}(t_1, t_2)}{I_{\lambda}(t_2)} \right\}$$

B: Basic principle of "Pulse Alcometry"

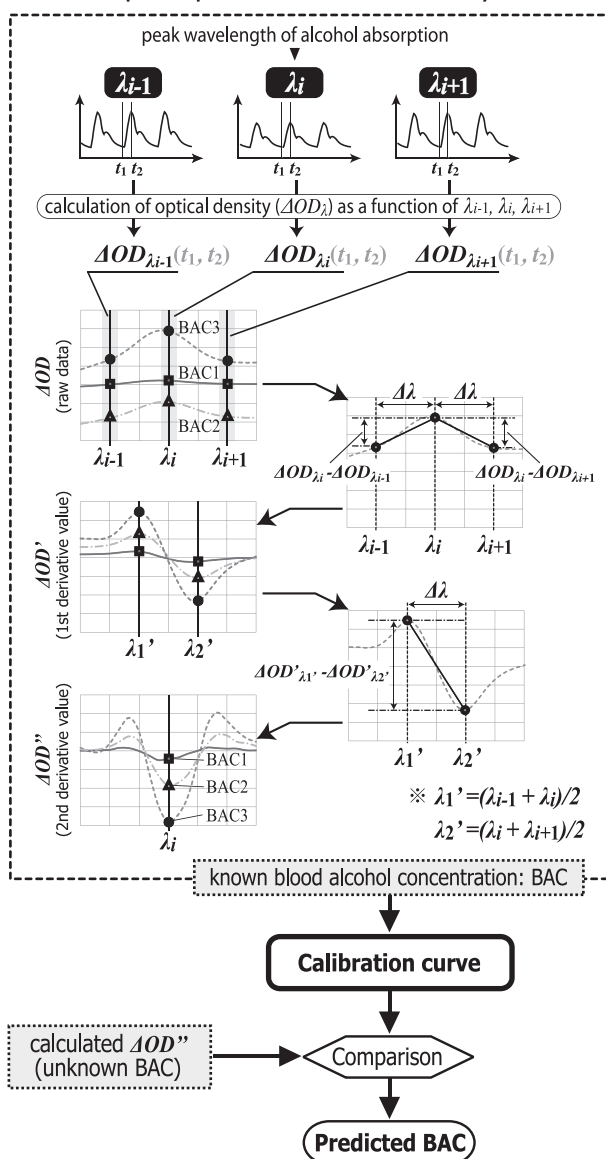


図1 生体組織の光学モデル (A) と近赤外光による非観血アルコール計測法 (パルスアルコメトリ) の原理 (B)

Fig. 1 Optical model of the biological tissue (fingertip) (A), and basic principle of non-invasive blood alcohol concentration (BAC) measurement using NIR spectra, named "pulse alcometry" (B).

$$\Delta OD''_{\lambda}(t_1, t_2)|_n = \frac{\Delta OD_{\lambda_{i-1}}(t_1, t_2) + \Delta OD_{\lambda_{i+1}}(t_1, t_2) - 2 \cdot \Delta OD_{\lambda_i}(t_1, t_2)}{\Delta OD_{\lambda_{i-1}}(t_1, t_2) \cdot (\Delta \lambda)^2} \quad (6)$$

この二次微分差分吸光度 $\Delta OD''_{\lambda_i}(t_1, t_2)|_n$ は、血中アルコール濃度 BAC のレベルに応じて変動する値であると期待される。このようにして得られた $\Delta OD''_{\lambda_i}(t_1, t_2)|_n$ を BAC 由来のパラメータと考えて校正曲線を構築し、未知 BAC のヒトより得られる $\Delta OD''_{\lambda_i}(t_1, t_2)|_n$ から BAC を予測する方法が、本論文で提案するパルスアルコメトリの基本原理である。

なお、本研究では、既往の研究[19]で報告されているアルコール吸収ピーク波長である 1,185 nm 付近に着目する。上記の理論を用いるため $\Delta \lambda = 35$ nm, すなわち、 $\lambda_{i-1} = 1,150$ nm, $\lambda_i = 1,185$ nm, $\lambda_{i+1} = 1,220$ nm として、中心ピーク波長 1,200 nm (半値幅: ± 50 nm) の市販 LED から上記 3 波長を光学フィルタリング処理にて抽出し、それぞれの指尖部光電脈波を瞬時に検出する装置を試作した。なお、参考までに、*in vitro* 下において計測された 1,140~1,230 nm の差分吸光度スペクトル (アルコール溶液と水との差分) を図 2 に示す。図 2-A は生スペクトラム、図 2-B はその二次微分後のスペクトラムである。この二次微分差分吸光度スペクトラムを利用して生理的許容濃度範囲の BAC を予測することの妥当性に関しては既に *in vitro* 下で実証済みであるので、既報[19, 20]を参照されたい。

2.2 装置概要

上述した原理に基づいて試作した装置の概要と回路のブロック線図を図 3 に示す。本システムは大きく分けて、計測部、信号処理部、波形表示・記録部の 3 つのブロックにより構成される。

将来的な実用化を視野に入れ、汎用されている発光ダイオード (以下 LED と略す) とフォトダイオード (以下 PD と略す) を用いた計測方式の確立を目指した。計測部は、図 2-A~C に示されるような筆者らが独自に試作開発した指固定治具を使用し、その中に近赤外 LED 3 個 (L1200-03, epitex Inc.: 中心ピーク波長; 1,200 nm, 半値幅; ± 50 nm), 今回対象とする波長領域に十分な感度を有する PD 1 個 (FGA21, ソーラボジャパン(株)), 光学フィルタ 3 枚 (特注品, (株)陸コーポレーション: 中心ピーク波長; 1,150 nm, 1,185 nm, 1,220 nm, 半値幅; 1,150 nm と 1,220 nm は ± 10 nm, 1,185 nm は ± 5 nm) が配置されている。光学的計測法には、ラマン散乱現象を用いる方法[23]なども考えられるが、本研究においては、最も単純な透過光計測による吸光度計測について検討した[24]。図 2-D に信号処理部のブロック線図を示す。3 波長の LED は、マイクロコンピュータ (dsPIC30F2012, Microchip Technology Inc.) を用いて復調パルス発光される (LED の発光周期は 52.91 Hz, 別波長の LED への切替周

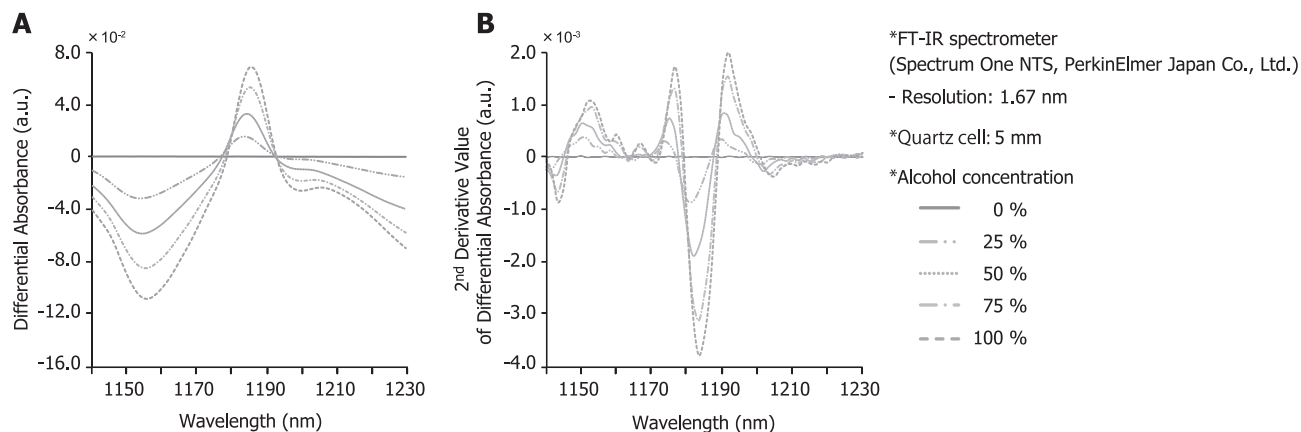


図 2 1,140~1,230 nm におけるエチルアルコール溶液の差分吸収スペクトル (A) と、その二次微分差分吸収度スペクトラム (B)
 Fig. 2 Near-infrared differential absorbance spectra of ethyl alcohol in the wavelength range of 1,140~1,230 nm (A), and the second derivative value of differential absorbance spectra (B).

期は 158.73 Hz). それら光は指尖部を通過し, PD で受光される. PD で得られた信号は, 電流電圧変換アンプ (C9329, 浜松ホトニクス(株)) により増幅され, サンプル・ホールド回路 (LF398A, National Semiconductor Corp.) を介すことで個別の情報として取得される. また, 実験開始時に PC 側からのコマンド送信により, デジタルポテンショメータ (MAX5160, MAXIM) を用いて LED の光量調整ができ, 被験者の指に合わせて適切な光量を得ることが可能となっている. なお, 本装置においては, ごく微量な血液中のアルコール成分 (飲酒時に 0~4.0 mg/ml 程度[25]) を捉えるという極めて高精度を求められる超精密計測であるため, ノイズ軽減対策として LED 駆動部と信号処理部のグラウンドをフォトカプラ (TLP521-4, 東芝(株)) にて切り離した. これは, LED 駆動に際して, 約 100 mA の電流がパルス的に変化しており, 微小ながら回路全体のグラウンドレベルを変化させる可能性があったためである. 処理されたそれぞれの脈波信号は, サンプリング周波数 400 Hz の条件で高分解能 24 bit A/D コンバータ (NI 9239, National Instruments Corp.) により波形表示・記録部である PC へ取り込まれ, リアルタイムで波形表示, そして保存される (LabVIEW 2009, National Instruments Corp.).

2.3 実験方法

参加者: 実験は, 金沢大学医学部倫理委員会の承認を得た後, 所定の同意書にサインし, 十分な実験主旨説明を受けた健康成人男性 3 名 (21, 24, 27 歳) を対象とした. なお, 3 名共にアルコール耐性試験 (アルコールパッチテスト) をクリアした参加者であった.

アルコール: 摂取するアルコール飲料は, 濃度 40% のウイスキー (山崎 10 年, サントリーホールディングス(株)) を用いた. 標的 BAC は 0.3 mg/ml 刻みで, 最大 1.8 mg/ml (ほろ酔い極期ないしは酩酊初期に相当) に設定した. 摂取するアルコール量は, 下記の上野式算定法

[26] によって目安を立て, 熟練した実験者が適宜調整した.

$$\begin{aligned} & \text{Volume (ml)} \\ &= 1.056 \times \text{Body Weight (kg)} \\ & \times \{ \text{Target BAC (mg/ml)} + \text{ER (mg/ml/h)} \times t \}^{(7)} \\ & \div 0.4 \end{aligned}$$

ここで, 1.056 はアルコールの比重 0.789, 体水分量 2/3, 及びアルコール欠損 0.8 から算出した定数であり, 0.4 はアルコール飲料の濃度, ER は BAC 消失速度 (0.12~0.19 mg/ml/h: 個人毎に異なると考えられるが本実験では中央値の 0.155 を採用), そして t は経過時間 (h) である.

計測対象: 実験では, 本装置による 3 波長の指尖部光電容積脈波, 採血による血中アルコール濃度 BAC (gold-standard) (ガスクロマトグラフ GC17A, (株) 島津製作所: (株) エスアールエルに検査委託), 及び呼気中アルコール濃度 BrAC (T-ALC-MP200, 東海電子(株)) を計測した.

実験手順: 実験は, 室温 25°C・湿度 50% に保たれた実験室内で行われ, 参加者は 27 インチディスプレイの前に置かれたリラクスクチェアーに座った. その上で, 右手人差し指を本装置による脈波計測用の固定治具に挿入し, 左手正中皮静脈に BAC 計測のための採血用のカテーテルを刺した状態で固定した. 計測時間は 12 時間とし, 段階的に BAC を一方的に上昇させる系 (3 時間) と個々人のアルコール分解速度に従って下降させる系 (9 時間) で構成した. その期間中, 呼気による BrAC と採血による BAC は上げる系で 30 分毎, 下げる系で 60 分毎に採取し, 光電容積脈波は BrAC・BAC 計測直後安静リラクスク状態で 10 拍分 (約 10 秒間) 計測 (モーションアーティファクトが混入した場合は再測定) し, 参加者は中性的な動画 (映画や報道番組) を鑑賞することが許可された. なお, 採取された血液検体は速やかに冷凍保存して検査会社へ輸送し

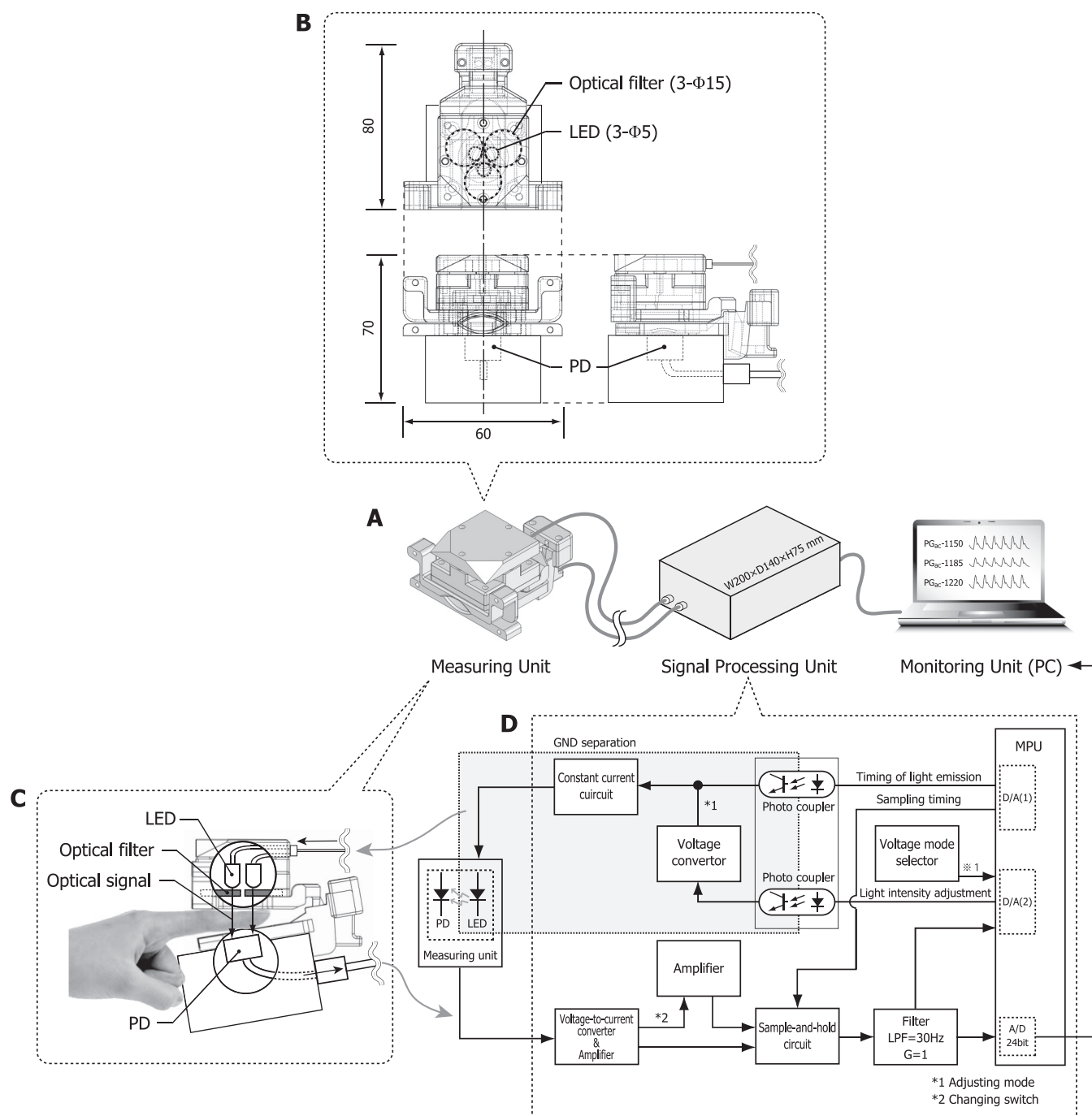


図3 光電容積脈波型血中アルコール濃度計測システムの概要. 全体システム (A), 計測部の図面 (B), 計測イメージ (C), 信号処理部のブロック線図 (D)

Fig. 3 Structural outline of the newly developed blood alcohol measurement system using finger photo-plethysmogram. Overall system (A), schematic drawing of the measuring unit (B), demonstration of measurement methods (C), and schematic block diagram of the signal processor (D).

た。また、実験中は極力アルコール摂取に伴う影響のみを評価するために、参加者には飲酒中（BAC を上げる系）の食事を禁止したが、醒める系では枝豆と水の飲食は許可した。なお、BAC を 0.3 mg/ml 上げるための飲酒であるが、(7)式に基づいた規定量を採血後 15 分以内に摂取して貰い、やむを得ず時間内に摂取しきれなかった場合は残すことを許可した。

2.4 解析方法

まず、得られた光電脈波に対してピーク検出を行う必要がある。この特徴点（2.1 計測原理における t_1 と t_2 ）の決定基準は、脈波高値 $\Delta I_A(t_1, t_2)$ が主変量となる本提案原理における BAC 推定の精度において決定的な意義を持つと考えられる。そこで、本報ではその特徴点の決定には、まず Savitzky-Golay 法にて脈波の平滑化処理を行い（次数

3, フレームサイズ 401), それを一次微分した波形から, 脈波の立ち上がり点・立ち下がり点を検出する方法を採用した [27] (MATLAB Version 7.0.4, The MathWorks Inc.). 次いで, 決定されたピーク・ボトムから一拍毎の差分吸光度 $\Delta OD_{\lambda}(t_1, t_2)$ を算出する. 分析に用いた二次微分差分吸光度 $\Delta OD''_{\lambda i}(t_1, t_2)|_n$ は, 採血後 10 拍分 (約 10 秒) の一拍毎に算出された $\Delta OD''_{\lambda i}(t_1, t_2)|_n$ の平均値を使用した.

BAC の定量化を行う上で, まず, 実測 BAC と本装置より得られた $\Delta OD''_{\lambda i}(t_1, t_2)|_n$ で回帰検量モデルを作成した. 次に, 構築したモデルの評価を行うために, leave-one-out cross validation 法 [28] を用いて交差検定を行った (R 2.10.1, The R Foundation). なお, 相関分析には Pearson の積率相関係数を用いてその係数の有意性検定も行った (SPSS Release 18.0J, SPSS Japan Inc.).

3. 結 果

図 4 は, 本装置により得られた 3 波長 (1,150 nm, 1,185 nm, 1,220 nm) の指尖光電容積脈波計測結果の一例である. 平滑化処理を行う前の生波形であるが, 全ての波長で良好に計測できていることが確認できる.

図 5 は, 各被験者の校正モデルと各被験者内にて leave-one-out cross validation 法を用いて交差検定を行った結果である. 横軸は実測 BAC, 縦軸は $\Delta OD''_{\lambda i}(t_1, t_2)|_n$ と予測 BAC を表す. 校正モデルの相関係数は, Sub.A が $r = -0.816$ ($p < 0.01$), Sub.B が $r = -0.882$ ($p < 0.01$), そして Sub.C が $r = -0.886$ ($p < 0.01$) であった. 交差検定における相関係数と平均予測誤差 (mean absolute error: 以下 MAE と略す) は, Sub.A が $r = 0.773$ ($p < 0.01$), MAE = 0.333 mg/ml, Sub.B が $r = 0.842$ ($p < 0.01$), MAE = 0.134 mg/ml, そして Sub.C が $r = 0.846$ ($p < 0.01$), MAE = 0.227 mg/ml であった.

図 6 は, 各被験者の実験時間経過に伴う予測 BAC と実測 BAC・BrAC の変化を経時的に示したものである. 横軸は時間, 縦軸はアルコール濃度を表す. 実測 BAC・BrAC の上昇・下降に伴い, 予測 BAC の値が追従して変化している様子が確認できる.

4. 考 察

本研究の目的は, 生体透過性の良い近赤外光を利用し, 飲酒運転撲滅のためのアルコール・イグニッション・インターロック装置へと応用可能な, 非観血型の光電容積脈波式血中アルコール濃度計測装置を開発することであった. そのため, 波長 1,150 nm・1,185 nm・1,220 nm の指尖部光電容積脈波から血中アルコール濃度 BAC を定量化する新たな方法 (pulse alcometry: パルスアルコメトリ) を考案して, その方法に基づく新たなプロトタイプを開発した. 次いで, 大規模実験の前段階として 3 名の被験者を用

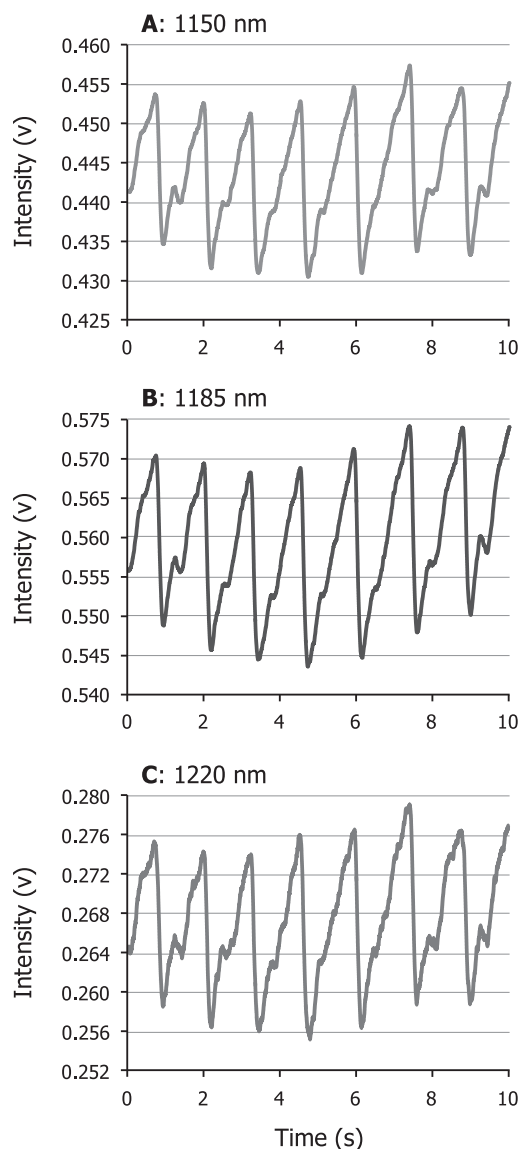
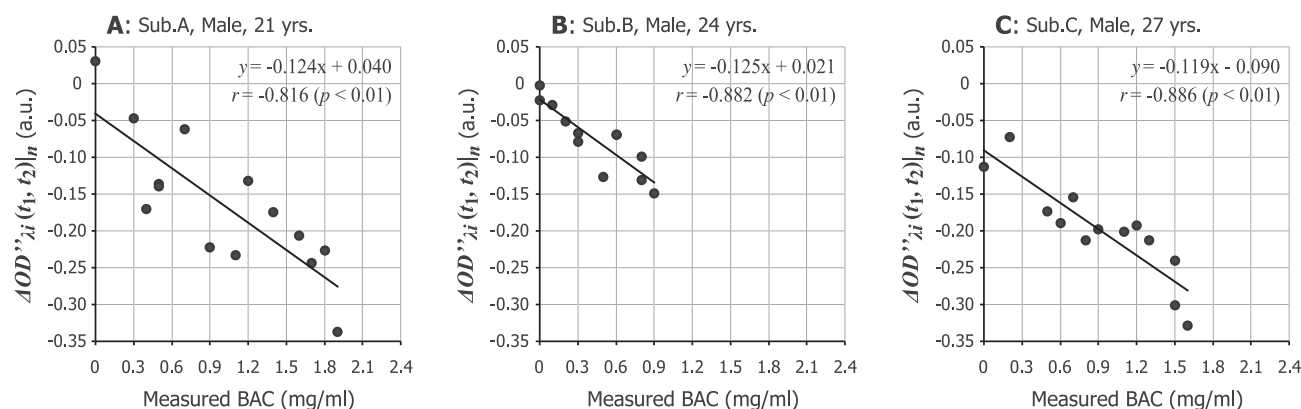


図 4 本装置により得られた 3 波長 (1,150 nm, 1,185 nm, 1,220 nm) の指尖光電容積脈波計測結果の一例

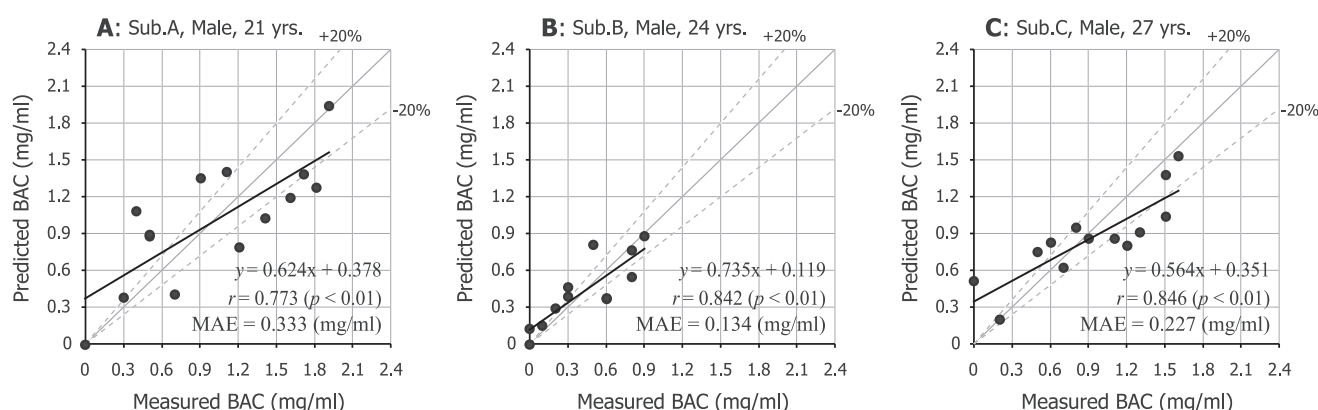
Fig. 4 Typical examples of finger photo-plethysmogram (1,150 nm, 1,185 nm, 1,220 nm) obtained in the present system.

いてアルコール負荷試験を行い, 本法の妥当性を検証した. その結果, 同一個人内という条件では, 予測 BAC と実測 BAC の間には強い相関が確認された. しかしながら, MAE は実用に供するレベルにあるとはいえず, 予測精度に関しては今後更に向上させる必要がある. 以下, 特にその打開策に焦点を当てて考察を述べる.

選定波長に関して: 既往の研究によると, アルコール濃度変化に応じて吸光度が変化する領域は, 本研究で用いた 1,185 nm 以外にも *in vitro* 下で複数確認されている [18-20, 29-31]. 近赤外領域 (750~2,500 nm) においては, 900 nm, 1,700 nm, 及び 2,300 nm 付近がこれに該当する. 通常ヒトが飲酒をした際の BAC は, 0~4.0 mg/ml (0~0.4%) の範囲とされており [25], その血液中の極微



(a) Calibration Model



(b) Leave-One-Out Cross Validation

図5 各被験者の校正モデル (a) と leave-one-out cross validation 法による血中アルコール濃度 (BAC) 予測結果 (b)

Fig. 5 Calibration plots (a) and estimated concentration of blood alcohol (BAC) against measured BAC using leave-one-out cross validation (b).

量なアルコール濃度を捉えるには極めて精密な計測が求められる。そのため、アルコールの変化に対してより吸光度変化の大きい波長を選定することが望ましい。上記の波長は、赤外領域に近づく（長波長になる）につれて吸収が大きくなる。より具体的には、*in vitro* 条件下においてアルコール濃度を変化させて吸光度スペクトルを計測した際、1,185 nm での吸光度変化の割合は、900 nm のそれと比較して約 6 倍 [18, 19]、1,700 nm に関しては、約 60 倍であることが報告されている [17-19]。従って、一見、1,700 nm（或いは 2,300 nm）の方が選定波長として有利と思われるかもしれないが、1,350 nm 以降の波長域では水の吸収が極めて大きくなり、構成成分の約 60% が水分であるヒトに対しては計測が極めて困難となる [12]。これらを考慮して、本装置では 1,185 nm をアルコール吸収波長として採用した。しかし、回帰に用いる波長が多ければ、それだけ予測精度の向上が見込めると考えられるため、他波長、特に 1,700 nm、2,300 nm といったアルコール量の変化に対してより敏感な波長の使用が可能となれば、更なる精度向上が期待できる。また、本装置で用いた透過法の原理で

は、指尖部を構成する骨など全てを透過するため、ターゲットとしている血液・組織液（水分）以外の生体組織による吸収の影響も受けやすい。骨の吸収スペクトルに関しては先行研究がなされており、1,700 nm、2,300 nm において大きな吸収ピークがあることが報告されている [32]。従って、透過法に代わりに反射法 [33] を用いることで、光電容脈波取得に関係のない骨などの生体組織での吸収を抑えることができる可能性もある。先行研究として、反射法による光電脈波から血液情報の取得を試みたものがある [34] ので、今後はこれらの波長情報の取得も視野に入れ、更なる精度向上を目指していく必要がある。

また、光路長をキャンセルさせるための差分吸光度 ΔOD であるが、本研究ではアルコール吸収ピークの直近である $\Delta OD''_{il}(t_1, t_2)$ ($\lambda_{i+1} = 1,150$ nm) を使用した (式 (6) 参照)。当該 ΔOD は、アルコールの感受性が低いとは言っても全く無いわけではない。理想的にはアルコール感受性の全く無い波長を利用することが望ましいと考えられるため、今後はこの光路長を完全にキャンセルするための波長追加も精度向上のために重要であろう。

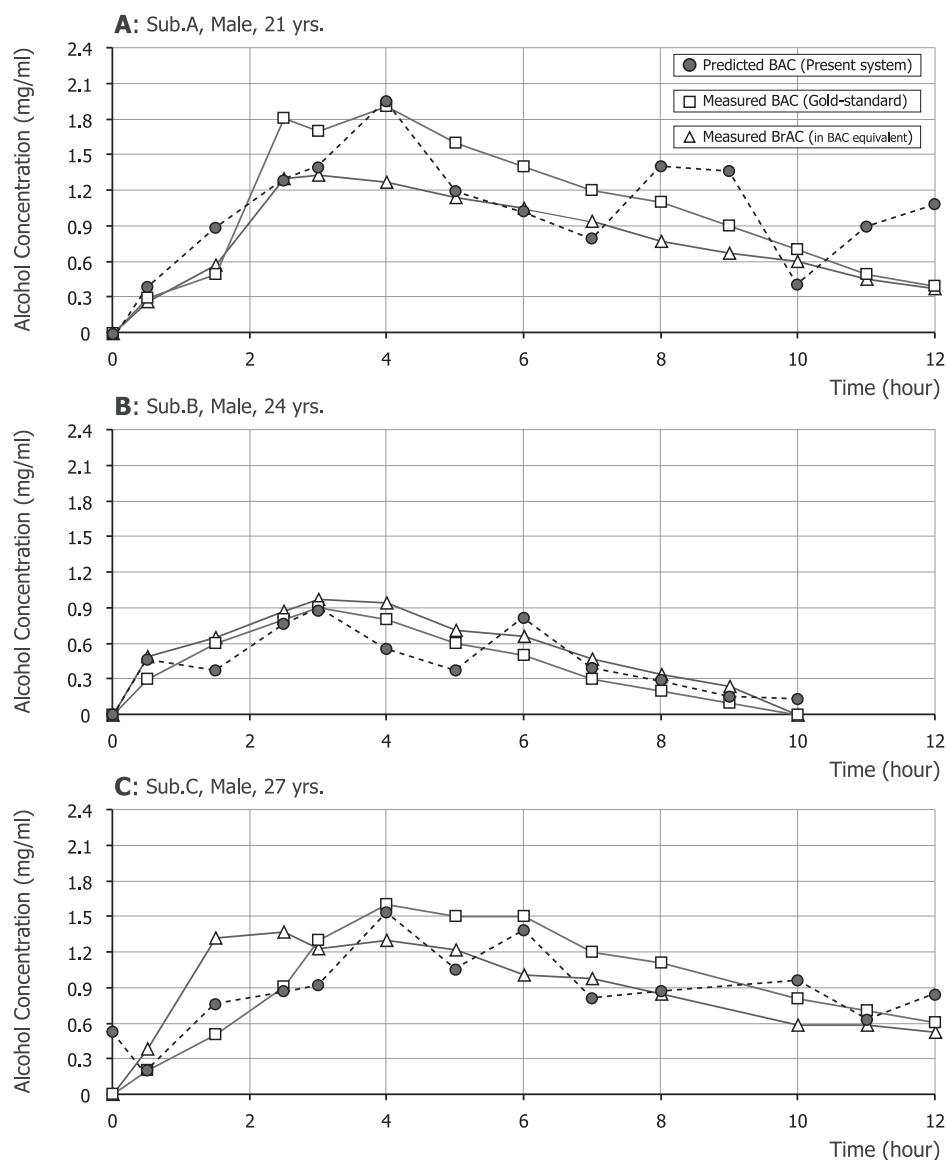


図6 予測血中アルコール濃度 (BAC) と実測 BAC・呼気中アルコール濃度 (BrAC) の経時変化

Fig. 6 Time course changes of measured and estimated blood alcohol concentration (BAC), and measured breath alcohol (BrAC).

最適な脈波特徴点の検出法に関して：ある時点の BAC に対応する一拍毎の二次微分差分吸光度 $\Delta OD''_{\lambda i}(t_1, t_2)|_n$ は“ほぼ同一”になると期待されるが、実際にはバラツキが存在する。例えば、各被験者のベースライン (BAC = 0 mg/ml) における $\Delta OD''_{\lambda i}(t_1, t_2)|_n$ を一拍毎に算出し、その 10 拍分の平均 \pm S.D. を計算すると、Sub.A は -0.031 ± 0.102 , Sub.B は -0.014 ± 0.027 , Sub.C は -0.113 ± 0.035 となる (このバラツキ $\pm 0.027 \sim \pm 0.102$ は、BAC 換算で $\pm 0.216 \sim \pm 0.82$ mg/ml に相当)。このバラツキを生じさせている原因は、脈波の特徴点の検出法が関与している可能性もある。従って、多種特徴点の検出法[27]を比較検討することでこのバラツキを低減させることができれば、更なる精度向上も見込めると考えられるため、この

$\Delta OD''_{\lambda i}(t_1, t_2)|_n$ の再現性に関する詳細検討も今後の重要な課題である。

より大きな血液情報 (ΔOD) の取得法に関して：本報では、光電容積脈波の任意時間 t_1, t_2 での絶対吸光度 OD の差分 ΔOD を、純粋な動脈血のみの情報が反映されるものとして扱ってきた。その差分吸光度 ΔOD の絶対値をより大きくとることが可能であれば、そこから得られた ΔOD は、BAC 情報をより正確に反映すると報告されている[35]。光電容積脈波以外に指尖部から血液情報の取得を試みる先行研究としては、上腕を圧迫する前後で得られた指尖部の吸光度 (光電容積信号の直流成分) の差分を、血液情報として取り扱うというものがある[36]。今後は、こういった手法も検討・応用することを視野に入れて装置の

更なる精度向上を進めていく必要もある。

以上のように、予備実験的位置付けである本研究を通して、“選定波長の拡張”、“最適な脈波特徴点の検出”、及び“手法の改良”と言う課題点を明確化し、これらの解決によってBAC計測精度を更に向上できれば、それは極めて有意義である。しかしながら、今後は予測精度に影響を及ぼす生理的な要因にも踏み込む必要もあると考えられる。すなわち、本予備実験では被験者間でも予測精度にバラツキが見られた。この原因の一つとしては、水以外の血液に含まれる各種成分の変動量や絶対量の違いなどにより生じた可能性もある。ヒトの血液は、その約45%を赤血球が占めており、残りの55%が血漿となる[37]。より細かく見ていくと、赤血球成分のうち約60~70%を水分が占めており、残りの部分のほとんどを占めているのがヘモグロビンである。残りは極微小の蛋白質や脂質である。また、血漿成分の内訳は、その約90%を水分が占めており、7%が蛋白質、残りは主に脂質やアミノ酸など様々な成分が存在している[38]。これらのことから、血液を構成している物質のうちの約80%が水であり、その他の成分が約20%存在することがわかる。筆者らは蛋白質の一種であるアルブミンの吸光特性[39, 40]、グルコースとアセトアルデヒド（アルコールの一次代謝物）がBAC予測に与える影響[20]、に関して既に精査しており、これらは今回着目している1,185 nm前後の波長域に及ぼす影響は小さいことを確認しているが、残りの血液成分の中で、BAC予測に影響を与える因子の解明及びその影響除去法も今後の重要な研究課題であろう。

最後に校正曲線（検量線）についてであるが、本研究では同一個人内という条件でleave-one-out cross validation法にてBACを推定した。しかし、実用的な計測法として実現するためには、多人数サンプルにて汎用的な校正曲線を作成する必要がある。今後は上述した課題を踏まえた改良型装置を作成し、大規模な飲酒負荷実験にて校正曲線に関する検討も行っていく予定である。

5. おわりに

近赤外領域の指尖部光電容積脈波による血中アルコール濃度（BAC）計測法を確立するために、筆者らが報告してきたpulse glucometryを応用させたpulse alcometryを提案し、その提案原理に基づく試作機、すなわち、アルコール固有の吸収波長である1,185 nmと、その前後直近の1,150 nm, 1,220 nmの3波長を同時に取得可能な指尖部光電容積脈波計測装置を新たに開発した。さらに*in vivo*条件下において本装置の予備検証を行い、同一個人内においてはBACの予測が可能であることが示された。この結果は、光学式のBAC簡易計測の実現可能性を示唆するものであり、今後の更なる進展が期待される。

謝辞 本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金・基盤研究（A）（課題番号：21240047）および挑戦的萌芽研究（課題番号：23650349）の助成を受けて行われた。ここに記して謝意を表する。また本装置開発にご協力頂いた、金沢大学大学院自然科学研究科の井田孝之氏に深謝する。

文 献

1. 警察庁交通局(2010).平成21年中の交通事故の発生状況.〈<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001062201>〉[accessed Dec 12, 2011]
2. 白石洋一, 萩田賢司: 飲酒運転に関する道路交通法の改正の効果. 国際交通安全学会誌. **31**(2): 105-112, 2006.
3. Volvo Trucks Corporate Communication (2008). Volvo Alcolock. 〈http://www.etsc.eu/documents/PILSKOG_Alcolock.pdf〉[accessed Dec 12, 2011]
4. 星加安之, 最上由美, 田口喜一郎: エタノールのにおいのエピソードとSnO₂型半導体においセンサーの応答に関する研究. 日本味と匂学会誌. **3**(3): 518-520, 1996.
5. Ridder TD, Hendee SP, Brown CD: Noninvasive alcohol testing using diffuse reflectance near-infrared spectroscopy. Appl Spectroscopy. **59**(2): 181-189, 2005.
6. Ridder TD, Ver Steeg BJ, Laaksonen BD: Comparison of spectroscopically measured tissue alcohol concentration to blood and breath alcohol measurements. J Biomed Opt. **14**(5): 0540391-11, 2009.
7. Matsumura K, Yamakoshi T, Ida T: Performance measures of alcohol-induced impairment: Towards a practical ignition-interlock system for motor vehicles. Percept Mot Skills. **109**(3): 841-850, 2009.
8. 松村健太, 山越健弘: 作業検査式イグニッション・インターロック装置開発に向けた標準的な検査性能評価法の提唱. 認知心理学研究. **9**(2): 125-135, 2012.
9. Gibb KA, Yee AS, Johnston CC, Martin SD, Nowak RM: Accuracy and usefulness of a breath alcohol analyzer. Ann Emerg Med. **13**(7): 516-520, 1984.
10. Lindberga L, Brauerb S, Wollmerc P, Goldbergd L, Jonese AW, Olssonb SG: Breath alcohol concentration determined with a new analyzer using free exhalation predicts almost precisely the arterial blood alcohol concentration. Forensic Sci Int. **168**(2-3): 200-207, 2007.
11. Hok B, Pettersson H, Kaisdotter Andersson A, Haasl S, Akerlund P: Breath analyzer for alcolocks and screening devices. IEEE Sens J. **10**(1): 10-15, 2010.
12. 西村吾朗: 近赤外生体分光法の展望-1 μm 波長域の可能性. 脈管学. **49**: 139-145, 2009.
13. Yamakoshi K: International Patent No. PCT/JP03/03587. 2003.
14. Yamakoshi K, Yamakoshi Y: Pulse glucometry: a new approach for noninvasive blood glucose measurement using instantaneous differential near-infrared spectrophotometry. J Biomed Opt. **11**(5): 0540281-9, 2006.
15. 山越康弘, 小川充洋, 山越健弘, 田村俊世, 山越憲一: 近赤外瞬時差分分光法による非観血的血糖計測のための多変量校正モデルの検討. 生体医工学. **46**(1): 49-57, 2008.
16. Yamakoshi Y, Ogawa M, Tamura T: Multivariate regression and classification models for estimation of blood glucose levels using a new non-invasive optical measurement technique named “Pulse-Glucometry”. The Open Opt J. **3**: 63-69, 2009.

17. Jiang JH, Berry RJ, Siesler HW, Ozaki Y: Wavelength interval selection in multicomponent special analysis by moving window partial least-squares regression with applications to mid infrared and near-infrared spectroscopic data. *Anal Chem.* **74**(14): 3555-3565, 2002.
18. 岩本令吉: 近赤外スペクトル法. 講談社, 東京, 2008, pp. 48-54.
19. Ida T, Itasaka Y, Yamakoshi K, Tanaka S, Nogawa M, Ogawa M, Yamakoshi Y, Matsumura K, Osaki R, Nishii K, Yamakoshi T: Noninvasive blood alcohol measurement using near-infrared light —Feasibility study on ethyl alcohol prediction under *in vitro* condition—. *Proc of the 49th Ann Conf of the Jp Soc Med Biol Eng.* **48**(1): PS3-5-4, 2010.
20. 板坂優希, 宮崎慎平, 井田孝之, 小川充洋, 山越憲一, 田中志信, 野川雅道, 松村健太, 山越康弘, 廣瀬元, 山越健弘: 近赤外領域におけるグルコースのアルコール濃度予測へ及ぼす影響の検討. 第 50 回日本生体医工学学会大会生体医工学論文集. **49**(1): 10029, 2011.
21. 尾崎幸洋, 宇田明史, 赤井俊雄: 化学者のための多変量解析. 講談社, 東京, 1992, pp. 81-86
22. Hans BP: Analysis of water in food by near infrared spectroscopy. *Food Chem.* **82**(1): 107-115, 2003.
23. Rein AJ, Saperstein DD, Pines SH, Radlick PC: Blood plasma investigations by resonance raman spectroscopy: Detection of carotenoid pigments. *Cell Mol Life Sci.* **32**(10): 1352-1354, 1976.
24. 尾崎幸洋, 岩橋秀夫: 生体分子分光入門. 共立出版, 東京, 1992, pp. 1-111.
25. 今泉和彦, 立屋敷かおる: 飲酒と健康. *体力科学.* **54**(3): 279-286, 2005.
26. (財)交通事故分析センター(2009). ちょっとのお酒なら大丈夫なの!? 交通統計平成 20 年度版. <<http://www.itarda.or.jp/itardainfomation/info72.pdf>> [accessed Dec 12, 2011]
27. 山家智之, 白石泰之, 丸山満也, 金野敏, 山口済, 中島博行, 片平美明, 柴田宗一, 渡辺誠, 三引義明, 大沢上, 佐藤尚, 秋野能久: 第 3 章 CAVI 測定の基礎的検討, 1. CAVI 計測における脈波の立ち上がりポイント計測に関する臨床研究. 折茂肇, 斎藤康監修, 新しい動脈硬化指標 CAVI のすべて. 日本メディカル開発, 東京, 2009, pp. 74-82.
28. Kohavi R: A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. *Int Joint Conf on Artificial Intelligence.* **14**(12): 1137-1143, 1995.
29. Cavinato AG, Mayes DM, Ge Z, Callis JB: Noninvasive method for monitoring ethanol in fermentation processes using fiber-optic near-infrared spectroscopy. *Anal Chem.* **62**(18): 1977-1982, 1990.
30. Barboza FD, Poppi RJ: Determination of alcohol content in beverages using short-wave near-infrared spectroscopy and temperature correction by transfer calibration procedures. *Anal Bioanal Chem.* **377**(4): 695-701, 2003.
31. Engelhard S, Kumke MU, Löhmansröben HG: Examples of the application of optical process and quality sensing (OPQS) to beer brewing and polyurethane foaming processes. *Anal Bioanal Chem.* **384**(5): 1107-1112, 2006.
32. 田中茂雄, 野川雅道, 山越憲一: 近赤外スペクトル分析による骨密度計測. *生体医工学.* **44**(4): 582-587, 2006.
33. Heise MH, Küpper L, Butvina LN: Attenuated total reflection mid-infrared spectroscopy for clinical chemistry applications using silver halide fibers. *Sensor Actuat B-Chem.* **51**(1): 84-91, 1998.
34. Reuss JL, Siker D: The pulse in reflectance pulse oximetry: modeling and experimental studies. *J Clin Monit Comput.* **18**(4): 289-299, 2004.
35. 井田孝之, 板坂優希, 宮崎慎平, 小川充洋, 山越憲一, 田中志信, 野川雅道, 松村健太, 山越康弘, 廣瀬元, 山越健弘: 多波長型光電脈波利用新規アルコールイグニッションインターロック装置開発に向けた基礎的検討. 日本生体医工学学会北陸支部大会論文集. 7-8, 2010.
36. 嶋脇聡, 酒井直隆, 田村広行: 上腕圧迫による近赤外光を用いた手指透過血管像変化. 日本機械学会論文集 C 編. **75**(756): 186-191, 2009.
37. 中竹俊彦: 「流れる臓器」血液の科学. 講談社, 東京, 2009, pp. 32-35.
38. 廣海啓太郎: 実験で学ぶ生化学. 化学同人, 京都, 1982, pp. 318-319.
39. 小川充洋, 山越健弘, 田中志信, 山越憲一: ヒト血清アルブミンリン酸緩衝溶液の近赤外領域における分光学的特性およびその定量化の試み. *生体医工学.* **48**(3): 259-268, 2010.
40. Ogawa M, Yamakoshi T, Yamakoshi Y, Yamakoshi K: Determination of concentrations of human serum albumin in phosphate buffer solutions using near-infrared spectroscopy in the region of 750-2500 nm. *Int J Bioeng.* **4**(2), 2010.

山越 健弘 (ヤマコシ タケヒロ)

2006 年福井大学大学院工学研究科博士後期課程修了. 博士 (工学). 2006 年金沢大学大学院自然科学研究科・システム創成科学専攻・信頼性システム工学講座 (寄附講座) 特任准教授に就任, 現在に至る. 生体情報の無侵襲・無拘束計測と解析, 健康・福祉科学, スポーツ科学, 温熱生理学に関する研究に従事.



日本生体医工学学会, 日本自動車技術会, 電子情報通信学会, 計測自動制御学会, 国際医用生体工学会議, IEEE Engineering in Medicine & Biology Society に所属.

小川 充洋 (オガワ ミツヒロ)

1998 年東京医科歯科大学大学院医学系研究科博士後期課程修了. 博士 (医学). 1998 年 (財) 長寿科学振興財団リサーチ・レジデント, 1999 年国立療養所中部病院長寿医療研究センター流動研究員, 同年, 東京医科歯科大学生体材料工学研究所助手, 2005 年 Microvitae Technologies 社 (仏) 主席技師, 2006 年 TYT (株) 研究員, 2007 年 (株) ユーシス取締役, 2010 年金沢大学理工研究域博士研究員, 現在に至る. 無侵襲生体計測, バイオセンサなどの研究開発に従事.



日本生体医工学学会, 国際医用生体工学会議, IEEE Engineering in Medicine & Biology Society, DiGRA JAPAN などに所属.

松村 健太 (マツムラ ケンタ)

2007 年北海道大学大学院文学研究科博士後期課程修了。博士 (文学)。2006 年日本学術振興会特別研究員 DC2, 2007 年同 PD, 2008 年国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所流動研究員, 2011 年金沢大学理工研究域博士研究員, 現在に至る。ストレス負荷時やスポーツ中の心理生理的反応, 外傷後ストレス障害 (PTSD) のバイオマーカー, 運転適性を測定するソフトウェア開発, 生体計測機器の開発に関する研究に従事。

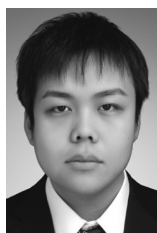
日本心理学会, 日本生理心理学会, 日本認知心理学会, 日本健康心理学会, 日本トラウマティック・ストレス学会, American Psychosomatic Society などに所属。



板坂 優希 (イタサカ ユウキ)

2010 年金沢大学工学部人間・機械工学科卒業。現在, 金沢大学大学院修士課程在学中。主に無侵襲生体計測法, 生体情報計測・解析に関する研究に従事。

日本生体医工学会に所属。



宮崎 慎平 (ミヤザキ シンペイ)

2011 年金沢大学工学部人間・機械工学科卒業。現在, 金沢大学大学院修士課程在学中。主に無侵襲生体計測法, 生体情報計測・解析に関する研究に従事。

日本生体医工学会に所属。



山越 康弘 (ヤマコシ ヤスヒロ)

2010 年千葉大学大学院工学研究科博士後期課程修了。博士 (工学)。2004 年 TYT 技研株式会社に研究員として入社, 2007 年株式会社ユーシス代表取締役, 現在に至る。無侵襲生体計測機器, 健康・福祉機器, スポーツ機器に関する研究開発に従事。

日本生体医工学会, 国際医用生体工学会議, IEEE Engineering in Medicine & Biology Society などに所属。



Peter ROLFE (ピーターロルフ)

Final affiliated college : 1975. PhD ; Royal Postgraduate Medical School, University of London. 1980. MA status, Green College, Oxford University. Career summary : Professor ROLFE has held professorial positions in the UK, Italy, and China. Whilst founding Director of the Biomedical Engineering Centre at Oxford University. He also set up two spin-out companies. He has been Editor-in-Chief of two international biomedical journals, has for many years acted as a consultant to the World Health Organization, been the Director of a WHO Collaborating Centre, and currently acts as an assessor for EU research programmes. Special field of study : Physiological measurement, micro and nano sensors, cellular engineering, tissue engineering, perinatal technology, environmental monitoring.

Society Memberships : Fellow Royal Society of Medicine ; Member IEEE ; Founding Fellow International Academy of Medical & Biological Engineering.



廣瀬 元 (ヒロセ ハジメ)

2003 年東北大学大学院博士後期課程修了。博士 (工学)。1998 年金城短期大学短期学部秘書学科専任講師, 同大学共同研究センター専任講師, 2006 年金城大学短期大学部ビジネス実務学科准教授, 現在に至る。X 線材料強度学に関する研究に従事。

日本機械学会, 日本材料学会などに所属。



山越 憲一 (ヤマコシ ケンイチ)

1972 年早稲田大学大学院修士課程修了。工学博士, 医学博士。1972 年東京女子医大助手, 1974 年東京医科歯科大助手, 1980 年同大講師, 同年北海道大学助教授, 1987 年オックスフォード大学客員教授, 1994 年金沢大学教授, 2002 年中国大連大学客員教授, 2003 年早稲田大学客員教授, 2008 年中国黒竜江大学客員教授, 現在に至る。生体計測と制御, バイオメカニクス, 健康・福祉工学などの研究開発に従事。

日本生体医工学会, 計測自動制御学会, 日本機械学会, 日本臨床モニター学会, 国際医用生体工学会議, IEEE Engineering in Medicine & Biology Society などに所属。

