

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Life-Style related Diseases including
Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus

研究開発課題名： (日本語) 非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の実用化を加速するための研究
(英語) Research to accelerate the development of non-invasive devices for glucose
monitoring

研究開発担当者 (日本語) 公立豊岡病院組合立 豊岡病院 内分泌糖尿内科 部長 岸本 一郎
所属 役職 氏名： (英語) Department of Endocrinology and Diabetes, Toyooka Public Hospital, Ichiro
Kishimoto

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

研究開発分担者 (日本語) 日本電気株式会社 海外SI・サービス事業開発本部 マネージャー 深井 敏晶
所属 役職 氏名： (英語) NEC Corporation Global SI Service Business Development Division
Manager Toshiaki Fukai

研究開発分担者 (日本語) 日本電気株式会社 未来都市づくり推進本部 マネージャー 大橋 昭生
所属 役職 氏名： (英語) NEC Corporation Future City Creation Promotion Division
Manager Akio Ohashi

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

従来の採血を用いた侵襲的な手法では、測定時間や回数および場所が制限されるため、早期の血糖値異常を簡便に発見して是正することは容易ではない。そこで、より微小侵襲または非侵襲的な血糖推定技術が望まれている。本事業では、これらのデバイスに求められる仕様を明らかにする目的で、食後および夜間にも血糖を持続的にモニタリングすることの必要性和有用性を解析し、在宅での高血糖早期スクリーニングや、より良い血糖管理のために求められる機器としての特徴を検討した。また、NECが開発中の非侵襲である近赤外線グルコースセンサを用いての検討を行った。

1. 臨床評価検討

平成26年度には、糖尿病患者におけるCGM（持続血糖モニタリング：Continuous Glucose Monitoring）測定結果を解析しその様々な血糖変動パターンから、在宅で血糖を測定する場合に決められた時間帯における一回毎の血糖測定ではなく持続モニタリングによる変動を見ることの必要性を明確にした。また、赤外線グルコースセンサのプロトタイプ機を用いた臨床試験を、糖尿病患者を被験者として実施したが、被験者の食後の血糖変動とプロトタイプ機の受光量の変動は必ずしも一致せず、機器開発上の新たな検討課題が明らかになった。

平成27年度には、糖尿病患者の在宅での血糖変動を確認することに加え、健診未受診者等の糖尿病・耐糖能異常を従来の健診と異なる方法で早期診断できるかを臨床試験により検討した。その結果、糖尿病患者では、病期の進行に応じて血糖変動が増大すること、しかしながらその変動パターンは糖尿病剤やその他の変動要因により様々変化することを確認した。また、非糖尿病患者の血糖モニタリングにおいても、糖尿病患者ほどダイナミックではないが、様々な血糖変動パターンを示していた。

平成28年度には、“健常者”を対象とした糖尿病早期発見における在宅血糖測定の有用性を確認するため、50歳以上でかつBMI（体格指数：body mass index）が25以上の肥満男性の中で健診等にて「糖尿病の疑いがある」などの指摘を受けていない50例を被験者とし、CGMによる日常血糖変動および経口ブドウ糖負荷試験と食事撮影等の生活習慣を記録する臨床試験を実施し、十分なデータ数を取得できた40例を対象に解析を行った。その結果、多くの被験者に食後高血糖傾向を認め、“健常者”においても在宅血糖測定が有用であることを明らかにした。また、食後高血糖が食事内容に密接に関わっていることを明らかにし、今後血糖変動の“見える化”による食事内容の改善が糖尿病発症予防や体重管理につながることを期待される。これらの結果から在宅血糖モニタリング装置に求める性能として、低侵襲での頻回測定が最重要であると考えられた。さらに、各例において血糖変動の程度を解析し糖尿病診断や耐糖能異常のスクリーニングなどそれぞれの目的により機器に要求される測定精度を明らかにした。

2. 事業化に関する検討

在宅における非侵襲グルコースモニタリングの実現性、事業化に関し、学会、各種セミナーの参加、医療機関、企業等への訪問と文献、特許、web等の情報を調査した。その結果、糖尿病の進展防止のICTを活用するなどの新しいシステムに対する市場の期待は大きく、解決方法の一例として、食事療法を中心とした在宅における血糖管理の重要性を確認できた。また、血糖管理には本人の理解のための「見える化」、行動変容促進のための「自分ごと化」が重要であるとの知見を得た。事業化にはこれらに留意する必要がある。

3. 機器開発

非侵襲グルコースモニタリングの装置開発においては、最適波長の検討、リファレンス測定、温度補正などの改良をプロトタイプ機に施し、改良試作器を作製した。改良試作機は、グルコース溶液、グルコース濃度調整血清等の測定では、グルコース濃度依存の良好な応答が確認されたが、生体測定においては十分な安定性、測定精度が確認できなかった。また、身体の測定部位についての検討も行ったが、同様に十分な安定性、測定精度が確認できなかった。このため、本事業においては平成27年度に実用化開発を中断することとした。

英文

Because, with the conventional self-monitoring blood glucose techniques, pricking oneself with a sterile lancet is required to get a drop of blood, it is not easy to obtain glycemic data frequently in the outpatient setting or in people without diabetes. In the present study, we try to determine what is necessary for less-invasive glucose sensors to guide earlier diagnosis and/or better treatment of diabetes.

1. Clinical evaluation

In the first year, we analyzed the results of CGM (Continuous Glucose Monitoring) in people with overt diabetes. The glucose variability was often difficult to predict or totally unexpected. Because these unexpected glucose excursions could not be detected easily using conventional blood glucose meters with finger prick, it is suggested that more frequent glucose testing with less-invasive techniques are necessary for early screening of dysglycemia in people without diagnosis of diabetes.

In the second year, we conducted a pilot study to analyze glucose variability in people without previous diagnosis of diabetes. The results of CGM suggested that, even in people who have not been pointed out hyperglycemia, some showed a notably high glucose variability, although it is not as dramatic as seen in overt diabetes, suggesting that, in people with undiagnosed dysglycemia, non-invasive devices can be utilized to detect subclinical glucose abnormality, if it has sufficient power to distinguish such glucose difference.

In the last year, to further elucidate the effectiveness and to characterize the specification of home glucose measurement, we extended the pilot study performed in the second year. Fifty obese male subjects who had not been diagnosed as diabetes were chosen. CGMs were performed and day-to-day or diurnal variations of glucose were analyzed, which revealed that, in a significant proportion of the subjects, notably high postprandial glucose excursions were depicted. Therefore, if with sufficient easiness, cheapness and preciseness in addition to non-invasiveness, home glucose monitoring is considered useful for earlier detection of dysglycemia and possibly for prevention of diabetes.

2. Investigation of Industrialization

As to the industrialization and feasibility of non-invasive home glucose monitoring, we investigated information from various sources including scientific meetings, patents, papers and industries through whole three years. As results of the investigation, it is revealed that, in the market of glucose sensing, new systems such as utilizing ICT are greatly expected. In addition, combination of medical nutrient therapy and glucose monitoring to achieve better glucose control is also desired. Furthermore, transparency for one's glucose perception and dysglycemia relevance for behavioral changes are two of the key factors necessary for industrialization of new glucose sensors.

3. Development of devices

During the first year, R&D department of NEC produced various trial devices to examine optimal wavelength, different referencing methods, and thermal correction. With new prototypes, these improvements ensure preferable responsiveness to glucose solution in solvents such as water or artificial serum. However, when it is applied to human body, results of bio-measurements were unsatisfactory with respects of stability and accuracy, wherever the sites of measurements in the body were. Therefore, the development of trial prototypes was decided to discontinue its production in the second year.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
特になし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日常生活において食後高血糖を来す者の特徴と検査値との関連性の検討、岸本一郎、2016 年度 AMED 4 事業合同成果報告会、2017/2/24、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし

(4) 特許出願
特になし