

血糖値測定器の開発の歴史と現状

外山 滋*

History and Current State of Development of Blood Glucose Meter

Shigeru TOYAMA

Abstract

This article reviews the past history and the current situation of development of blood glucose meters. In the past few decades, enzyme electrode-based glucose sensors have been the mainstream technology of the blood glucose meters. In the first half, our glucose sensor developed in the laboratory of National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities, especially that based on platinized-platinum electrode, is introduced. The recent improvements of performance and usability of commercialized blood glucose meter are shown. Here, we also introduce our development of a voice-functionalized glucose meter for visually-impaired diabetic patients. Finally, the current topics of bloodless and/or noninvasive devices to estimate blood glucose are described.

キーワード：血糖値測定器、グルコースセンサ、白金黒電極、音声化血糖計

2010年9月24日 受付

2010年10月14日 採択

1. 血糖値測定器の歴史とグルコースセンサ

糖尿病は血中のグルコース濃度のコントロールに支障を来した病気であるが、これにより網膜症、腎症、神経症など様々な合併症を生じることが問題になる。そしてこれらの合併症の結果、視覚障害、腎臓機能障害、下肢切断などの身体障害に至るケースも多い。そこで、合併症を生じる様な重篤な状態に至る前に、日常的に血糖値をコントロールすることが必要であり、インスリンの自己注射器とともに血糖値自己測定器はその一翼を担う重要な役割を果たしている。

簡易型血糖計は穿刺針を用いて指から一滴の血液を出し、これを使い捨てのチップに吸い込ませてから自動的に血糖値を測定するものであるが、糖尿病患者が自分で測定できることに意義がある。この様な使用形

態の簡易型の血糖値測定器は1974年に米国のAmes社によって開発された比色方式のものが世界で最初である。この測定器は酵素等が含まれた一種の検査紙を利用するが、酵素反応によってサンプル中のグルコースの濃度に応じて変化する検査紙の色を自動的に読み取る方式である。このように、酵素反応による色変化を利用する比色方式を原理とするものは、現在でも簡易型血糖値測定器の重要な方式の一つとして使われている。しかし、最近の血糖値測定器の主流は酵素を固定化した電極方式のもの、すなわちグルコースセンサと言って良いであろう。

世界で最初のグルコースセンサの原型は1962年に米国においてClarkらによって提唱された^[1]。さらに1967年にUpdikeとHicksらによって酸素濃度を検出

* 国立障害者リハビリテーションセンター研究所障害工学研究部

* Department of Rehabilitation Engineering, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

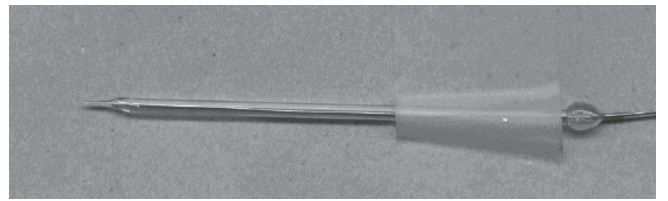
する電極の上にグルコース酸化酵素を固定化したグルコースセンサが開発された^[2]。生体由来の酵素を利用していることからバイオセンサとも呼ばれる。しかし、グルコースセンサが血糖値測定器に応用されたのはやや後のことであり、現在の様に血糖値を簡便に測定できるセンサが実用化されたのは米国の1986年のMedisense社のものが最初である。日本では(株)京都第一科学(現アークレイ(株))が1991年に市販化したものが最初である。

2. 国リハ研究所におけるグルコースセンサの研究

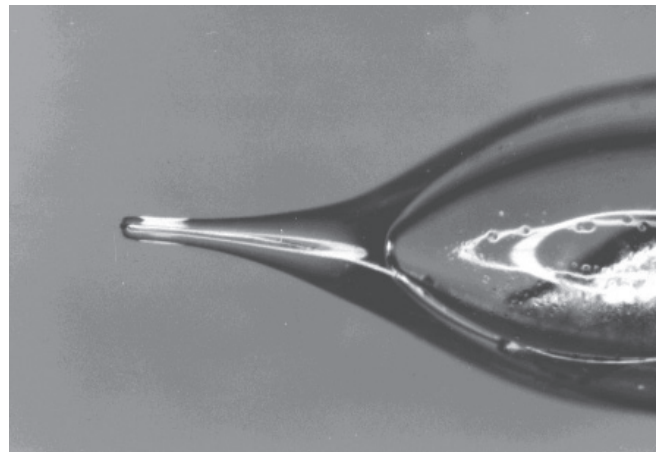
グルコースセンサが血糖値測定器に応用された経緯は上記のごとくであるが、その実現には大学等での基礎的な研究が重要な役割を果たしてきたものと思われる。また、小型臨床検査機器や簡易型血糖計への応用に加えてグルコースセンサの研究開発は別の方向への応用をも目指して盛んに行われている。その一つは生体内in vivo測定の道具としてであり、特に人工臓器の基幹部品としての研究などが進められてきた^[3, 4]。さらに、グルコースセンサは他の酵素センサに必要な要素技術を開発するためのモデルとして現在も盛んに研究されている。

こうした背景の中にあって、国立障害者リハビリテーションセンター研究所では従前より独自のセンサの開発を行っている。以下に碓山らが行ったマイクログルコースセンサを紹介する^[5-11]。このセンサは白金線の先端部に多孔性の白金を結晶成長させたもの(これを白金黒と言う)を電極とし、この白金黒にグルコース酸化酵素を吸着固定化させたものである(図1)。センサをサンプル溶液に入れると、溶液中のグルコースが固定化された酵素によって酸化される。同時に溶液中の溶存酸素がこの酵素によって還元されて過酸化水素が生成される。ここで、電極に酸化的電位(実際には約600mV vs.Ag/AgCl参照電極)を加えることによってこの過酸化水素が電極酸化されるが、このときに流れる電流が過酸化水素の量、元をたどればグルコースの濃度に比例することをセンサの動作原理としている。センサの検出感度は得られる電流が大きいほど向上するが、そのためには多くの酵素が電極上に固定化されている必要がある。白金黒型センサは表面積が大きいため(見かけの数倍以上)多くの酵素が固定されており、同じサイズの白金電極型センサと比べてはるかに大きな感度を有する。言い換えれば、電極径を小さくしても十分な感度が得られる。実際に最も小さい電極としては、使用している白金線の直径が10 μ mのものも作製している^[9]。センサとしての可

a) 全体写真



b) 電極先端部の写真



c) 電極の先端部に形成された白金黒の走査型電子顕微鏡画像

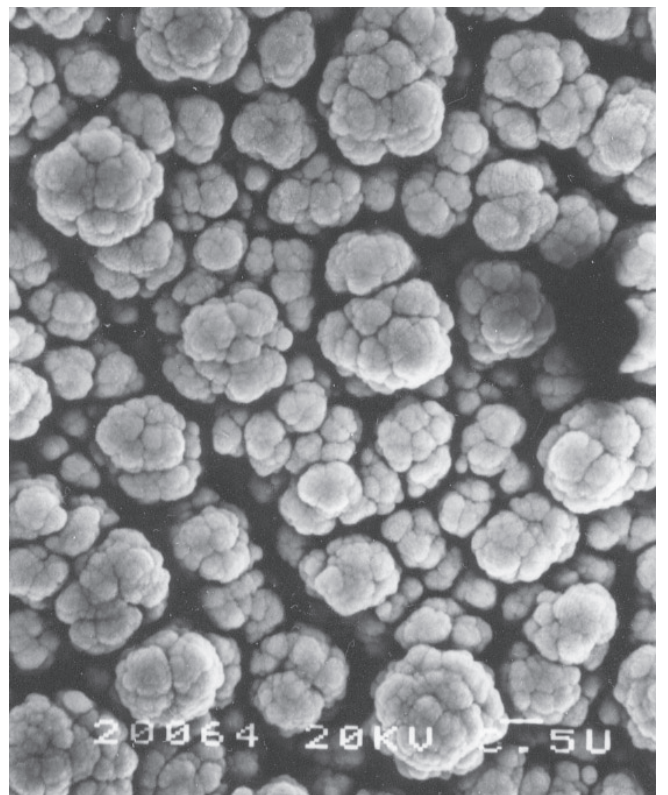


図1 白金黒電極

動範囲（線形応答領域）もグルコース濃度にして3桁以上あり（図2）、血糖値の測定領域も十分にカバーしている。なお、白金は触媒活性が高く、過酸化水素のみならず様々な還元糖（フルクトースやグルコースなど）を直接酸化しその電流も流れるという問題があったが、これに対してあらかじめ電極表面に酸化被膜を形成するという技術によってこの問題を解決している^[7]。そのため、酵素の基質（つまりグルコース）のみに選択的に応答させることに成功している。また、パルス測定法を考案しているが、これによりサンプル量に依存しない応答性も得ている（図3）^[8]。

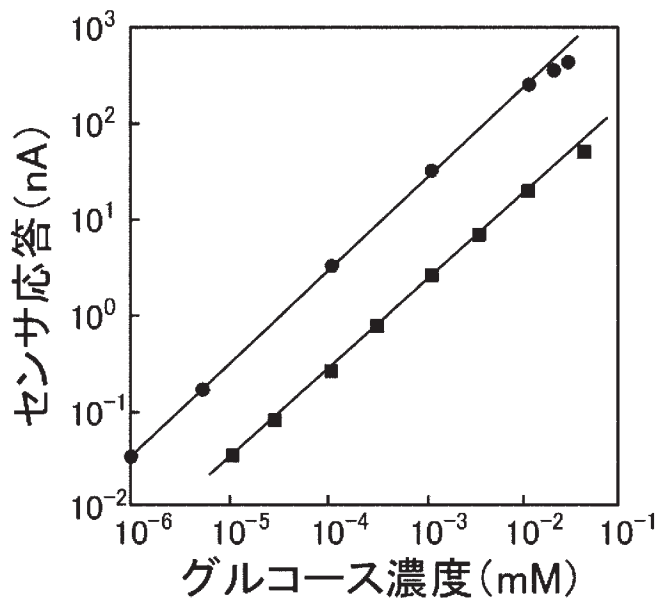


図2 白金黒型グルコースセンサの応答のグルコース濃度依存性^[9]

（センサ応答はグルコース添加前後のセンサ出力の差を表す。）

なお、筆者自身も途中でこの研究に参加し、白金黒型センサの改良型として、金白金黒型電極を用いてグルコース酸化酵素を化学的に強固に電極に固定化する研究を行った^[12-15]。白金黒型電極の場合、白金表面には酵素が単に物理的作用による吸着しかしないため、さらにアルブミン膜で被服するなどの皮膜処理が必要であった。これに対し、まず金と白金との多孔性合金を白金先端部に成長させることに成功し^[12]、このうち金原子の上にメルカプチド結合を介して酵素を化学的に強固に結合させることができた。この方法では被膜処理が不要となる。

ところで、白金黒センサはこの様に極めて細いものが作製可能なので様々な用途がある。その一つが生体

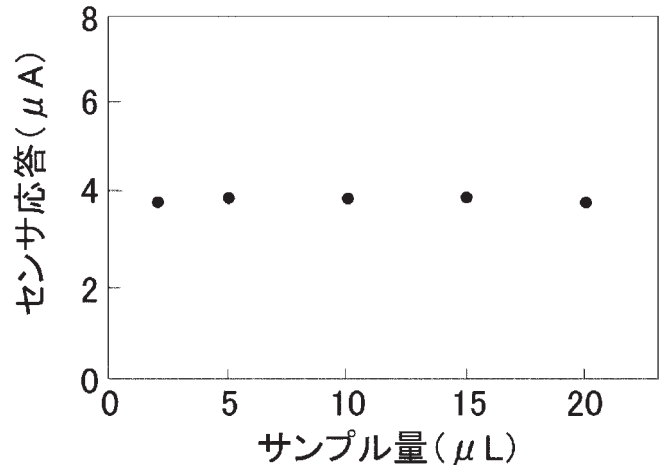


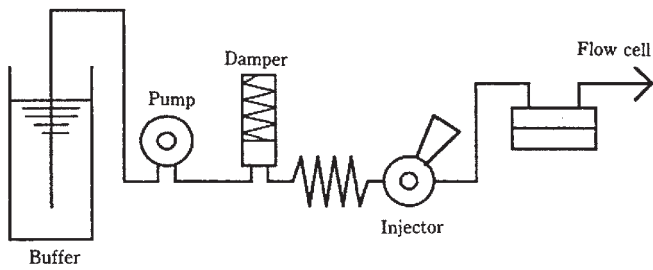
図3 白金黒型センサの応答とセンサに適用したサンプル量との関係^[8]

先端直径（白金線径）50 μ mのセンサに対して10mMの濃度のグルコース溶液をサンプルとして与えた際のパルス測定法適用時の応答電流。

内に刺入して体組織内のグルコース濃度を測定するというものであり、様々な研究に利用されている。例として、萩原らは国リハで開発された白金黒型センサを応用してラットの脳内のグルコース濃度を測定している^[16]。また、矢尾板らは金魚の背中にセンサを刺入し、泳がせた状態でのin vivo測定を行っている^[17]。また、池田らは体内埋込型血糖値測定器を目指した研究の中で、白金黒センサの利用を図っている^[18]。

一方、白金黒センサはフローインジェクション解析（FIA）システムの部品として組み込むことが可能である。FIAシステムは、ポンプによって送り込まれる流路中にセンサを配置し、センサの上流にサンプル注入バルブがあるシステムである（図4）。センサの応答は連続的にモニタリングされるが、サンプルが注入されると、サンプル中の測定対象物質の濃度に応じてセンサが反応する。サンプル非注入時におけるベースラインとの差を取ることで、高感度に測定対象物質の濃度が検出できる。センサは流路中に配置されるので、できる限り小型化されたものが望ましく、この点で白金黒型センサは適している。センサが小さくなれば、流路の直径も小さくすることができ、サンプル量も少なくすることが可能となる他、システムとしての時間分解能も向上するため多数のサンプルに対応できる。実際に白金黒センサをFIAシステムに組み込んで性能試験を行ったところ、1000回以上にわたるサンプル注入に対し再現性のある応答が得られている^[7, 10]。FIAシステムに組み込まれた白金黒センサは臨床検査機器の小型化に役立つと考えられるが、実用シス

a) システム全体の模式図



b) フローセル部分の詳細

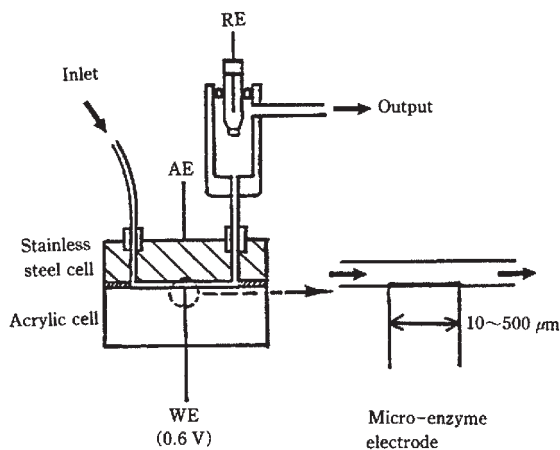


図4 白金黒型グルコースセンサを組み込んだフローインジェクションシステム

テムへの採用には至っていない。

こうしたマイクロセンサの研究の他に、我々はカーボンペースト型グルコースセンサに関する研究^[19-21]やフレキシブルグルコースセンサの研究^[22]も行った。電極方式の簡易型血糖値センサの多くは、カーボンペースト型酵素電極を用いている。これは、導電性を有するカーボン粉末を酵素などとともにオイル等で固化したものであるが、ペースト状なので印刷製造が可能である。工業プロセスにのせやすいことから、市販の血糖計に用いられている使い捨てセンサもカーボンペーストを使用していることが多い。既にグルコースセンサは実用化されているが、我々はグルコースセンサの性能向上を進めることで、他のセンサ（特にオキシダーゼ系の酵素を用いたセンサ）の開発に応用可能な技術を開発するという観点から研究を行った。

ここで、酵素センサは血液等のサンプルを適用するため、酵素反応とは関係無く血液中にある夾雑物質が電極反応を避けることが望ましい。そのためにはできるだけ低電位でセンサを駆動する必要がある。そこで、我々はカーボンペーストにニッケロセンと白金微粒子を添加して、-200mV (vs. Ag/AgCl)と低電位で作

動するセンサを作製し、夾雑物質のセンサへの接触を防ぐフィルター無しに血清中で動作することを確認した。

血液中には様々なバイオマーカーがあり、こうしたバイオマーカーは酵素を用いることによって選択的に高感度に検出できる可能性がある。しかし、現状では血糖値以外には、乳酸センサなどを除いて実用的な酵素センサはあまり開発されておらず、今後の一層の研究開発が必要となると考えられる。

3. 簡易型血糖計の性能と利便性の向上

現在では電極方式の血糖計は市場に出て20年以上経つが、内外を含めて十社以上にのぼる会社が市販するに至った。競争が激しいためか、その性能は徐々に進歩しており、当初は測定時間に1分かかっていたものが、現在は数秒程度で測定可能なものもある。また、必要とする血液も数十 μL だったものが、現在では $1\mu\text{L}$ 以下と一桁以上下がっている。より高機能なセンサの開発も行われており、Abott社のPrecision Xceedでは、グルコースセンサに加えて β -ケトン体センサを使用できる。

一方、血糖計の利便性の向上という観点からも様々な改良がなされている。その一つの方向性は測定の自動化である。典型的な血糖計は、使用毎にセンサチップを血糖計に差し込み、そこに穿刺針で出血させた血液を吸引させることで測定がなされる。しかし、この一連の動作は面倒なものであり、操作が部分的に自動化されているものがある。例えば、十数個のセンサチップをディスク (Ascensia, Bayer Medical) あるいはドラム (AccuChek Compact, Rosh Diagnostics) にまとめたカートリッジを一度に血糖計に装着し使用毎に自動交換してくれるものがある。また、穿刺、血液吸引、測定を自動化したものもある (Sof-Tact, Abbott; メディセーフ Ez, テルモ など)。血糖値測定器そのものではないが、針の代わりにレーザーで穿刺を行うものもある (Lasette Plus, Cell Robotics)。また、最近は測定結果をパソコンにダウンロードして管理する機能を持たせたものもある。

こうした様々な改良がなされる中、我々も網膜症などの視覚障害者の利便性を考えて血糖計の改良を行った^[23-25]。市販の血糖計の多くは測定結果が液晶で表示される様になっている。そのため暗眼者が使用するには困らないが、糖尿病の合併症により網膜症になられた方々にとって使用するのが難しいという問題があった。そこで、筆者らは市販の血糖計を改造し、測定後

に血糖計の測定値を読み上げる様にした。その後、さらに(財)テクノエイド協会の助成金を得て、複数の企業（松下電器産業(株)、松下寿電子工業(株)、(株)京都第一科学（現アークレイ(株)、(株)アートロニクス）との協力のもとに音声化血糖計を開発し、最終的には、既存の血糖計にオプションとして装着する音声化モジュールとして市販化に至った（図5）。この装置は、単に測定結果を読み上げるだけでなく、センサチップ取付や血液導入などの測定プロセスなどの音声によるガイド、血糖計の時間調整やキャリブレーションなどの音声によるガイドをするものとなっている。

a) 試作1号機



b) プロジェクト試作機



c) 市販機（Plus Talk™；血糖値測定器のオプション）



図5 開発した音声化血糖計

4. 将来の血糖計について

簡易型血糖計は現在は世界中に広く普及し使用されているが、依然として微量であっても採血を必要とする。そのため使用に抵抗感があるばかりでなく、感染の危険がある他、指先の皮膚が固くなるなどの問題が起きる。特に日に何度も測定する必要がある人の場合はこの問題は大きい。

そこで、何度も針を刺さなくても、連続的に血糖値が測定できるものを米国において数社（FreeStyle Navigator[®], Abbott; MiniMed Paradigm[®], Medtronic; SEVEN[®] PLUS, DEXCOM）が実用化している。これらは、針型のセンサが裏側に付いたパッチを腹部に貼り付ける。パッチの貼り付けにはそれぞれ専用の器具を用いるが、いずれも針型センサは皮下に刺さることになる。このパッチには超小型の送信機が付いており、血糖測定値を無線送信する。このパッチとは別に糖尿病患者は小型のレーザーを持っており、このレーザーで連続モニタリングするというのがおおその仕組みである。皮下に埋め込まれたセンサは様々な理由から寿命はあまり長くないが、最長で一週間程度の使用が可能である。ただし、使用中にたびたびキャリブレーションが必要になる（機種にもよるが一日あたり約2回）ので、さらなる改良が望まれる。また、現在は針の直径が0.5mmくらいあり、長さも6-13mm程度あるので、より細いものに改善され

ることが望まれる。なお、Medtronic社の物は、インシュリンの自動注射器との連動機能もある。これらの装置がどの程度普及しているのかは擱んでいないが、血糖計の今後の一つの方向であるものと思われる。

上記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ので依然として侵襲的である。そこで求められているのが非侵襲的な血糖測定器である。その一つの方法は、血液以外の体液から血糖値を推定することである。まず、非観血的な測定器として尿糖測定器が数種類市販されている。しかし、尿糖の増減は血糖に対しタイムラグがある他、腎機能に影響される場合があることが知られている。また、唾液中の糖濃度を測定する試みもあるが、これもタイムラグがあるとのことである^[26]。市販されている測定器としては、体温計程度のサイズのものが多いが、TOTO(株)からは尿糖センサを組み込んだトイレが製品化されている。なお、尿糖計に組み込まれているグルコースセンサは、血液よりも洗浄が容易なために繰り返し何度も使用できる様に設計されている。そのため、血糖計の場合には個々のセンサが使い捨てで構造的にも安価なものであるのに対し、尿糖計に使用されているセンサはFET (field emission transistor) という半導体デバイスを用いており、高感度な測定ができる構造となっている。

必ずしも非侵襲的とは言いきれないが、非観血的な測定方法の一つとして、皮膚からの滲出液中の糖濃度を測定する方法が注目されている。問題は皮膚から如何にして滲出液を得るかということである。滲出液の採取は腕からの研究例があるが、ポンプで腕から吸引採取する方法などが考案されている^[27]。ただし、あらかじめ粘着テープを用いて吸引部の角質層を除く必要がある。

また、新しい技術としてイオントフォーシスと呼ぶ一種の電気浸透現象を利用した採取方法も提案されている。米国のCygnus社では、この方式の腕時計型の血糖値測定器を開発している。この時計の裏側にはグルコースセンサを組み込んでいるが、それに加えて滲出液を電気浸透により採取するための電極対を設けている^[28, 29]。体細胞は一般に負の表面電荷を有するが(細胞膜上のリン脂質や膜蛋白などから水素イオンが解離していて、全体として負の電荷を持つ)、そのため細胞間(特に細胞表面近く)には陽イオンの数が多い。電界を加えると陽イオンが電界に引かれて負電極の方向に移動する。このとき、陰イオンも陽イオンに付随して移動する(この点、電気泳動とは異なる)。さらには水分と一緒に移動し、この水分の移動に伴っ

て中性分子であるグルコースなども移動する。こうして取り出した滲出液がセンサに触れてグルコースが測定されるという原理である。研究論文上は皮膚滲出液を用いた測定法に基づくグルコース測定器はまずまずの測定結果を出しているが、現時点ではまだ実用化されている様子はない。なお、使用後に一部の人には皮膚の痛みがある様であるが、その理由として電気浸透のための電流の印加が考えられる(0.3 mA/cm²^[28])。

上記の様に紹介した体液のグルコース測定は、血糖値と連動するもののタイムラグがあったり、採取組織の機能に影響を受けることが問題である。これに対し、近赤外分光法による血糖測定法が内外で数多く研究されている^[30-32]。可視光は水にほとんど吸収されないのに対し、近赤外光(波長800-2500nm付近)は水に吸収される。その一方で、グルコース等の有機物質も、分子振動に由来する物質固有の吸収スペクトルをこの領域で有する。有機物質の吸収スペクトルは分子振動の基準振動に由来するため、赤外領域(2.5 μm ~ 1mm)の方が判別しやすいものの、近赤外領域でも分子振動の高調波成分として観測が可能である。一方、赤外領域では水の吸収は大きすぎて溶質のスペクトル観測が困難である一方、近赤外での吸収はあまり大きくない。また、吸収が小さい波長範囲が存在する。こうしたことから、水溶液中のグルコースの測定は不可能とは言えず、実際に果物の糖度測定などでは実用化されている^[33]。しかし、果物とは異なり血中のグルコースの濃度レベルでは明確なスペクトルが得られず、統計処理によってかろうじて算出されている。この様に近赤外測定方式は十分な信頼性があるとは言えない状況でありながら、既に製品化されたものとしてBiocontrol Technology社のDiasensor1000やArithmed GmbH社のGluControl-GC300などがあ。しかし、市販されているのはヨーロッパなどの一部の国だけであり、米国ではFDAの承認が得られていないとのことである。

非侵襲血糖計は未だ信頼性の高いものが実用化されていない。既存のいずれの方式が良いのか、また今後ブレイクスルーとなる新しい方式が出てくるのかわからないが、世界中で待望されているものであることは間違い無い。今後の発展に期待したい。

参考文献

- 1) Clark, L. D., Lyons, C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 102, 1962, p. 29-45.
- 2) Updike, S. J., Hicks, G. P. The enzyme embodied electrode. *Nature*. 214, 1967, p. 986.
- 3) Goriya, Y., Kawamori, R., Shichiri, M., Abe, H. The development of an artificial beta cell and its validation in depancreatized dogs. *Physiological restoration of blood glucose homeostasis. Med. Prog. Technol.* 6, 1979, p. 99-108.
- 4) Shichiri, M., Kawamori, R., Yamasaki, Y., Hakui, N., Abe, H. Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor. *Lancet*. 320, 1982, P.1129-1131.
- 5) Ikariyama, Y., Yamauchi, S., Yukiashi, T., Ushioda, H. Micro-enzyme electrode prepared on platinized platinum. *Anal. Lett.* 20(9), 1987, p. 1407-1416.
- 6) Ikariyama, Y., Yamauchi, S., Aizawa, M., Yukiashi, T., Ushioda, H. High performance micro-enzyme sensor using platinized microelectrode. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61, 1988, p. 3525-3530.
- 7) Ikariyama, Y., Yamauchi, S., Yukiashi, T., Ushioda, H. Surface control of platinized platinum as a transducer matrix for micro-enzyme electrodes. *J. Electroanal. Chem.* 251, 1988, p. 267-274.
- 8) Ikariyama, Y., Shimada, N., Yamauchi, S., Yukiashi, T., Ushioda, H. Pulse voltammetric biosensing system for the rapid determination of glucose with micro-enzyme sensor. *Anal. Lett.* 21(6), 1988, p. 953-964.
- 9) Ikariyama, Y., Yamauchi, S., Yukiashi, T., Ushioda, H. Electrochemical fabrication of amperometric microenzyme sensor. *J. Electrochem. Soc.* 136(3), 1989, p. 702-706.
- 10) Ikariyama, Y., Yamauchi, S., Yukiashi, T., Ushioda, H., Aizawa, M. Micro-enzyme electrode as a high-performance detector of flow injection analysis. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62, 1989, p. 1869-1874.
- 11) Yamauchi, S., Yaoita, M., Ikariyama, Y. Development of a pulse voltammetric biosensing device using an enzyme embodied electrode. *Anal. Sci.* 7, 1991, p. 875-878.
- 12) Toyama, S., Someya, M., Takei, O., Ohtake, T., Usami, T., Horikoshi, K., Ikariyama, Y. Fabrication and Characterization of Gold-Platinum Black Electrode. *Chem. Lett.* 2001, p. 160-161.
- 13) Takei, O., Toyama, S., Someya, M., Kurokawa, T., Usami, R., Horikoshi, K., Ikariyama, Y. Glucose Sensor Based on Au-Pt Black Electrode - Preparation of Functionally Different Sites on Electrode Surface. *Electrochem.* 69, 2001, p. 956-958.
- 14) 碓山義人, 外山滋. バイオセンサー. 特許第3393361号.
- 15) 碓山義人, 外山滋. 金白金電極を用いたバイオセンサー. 特許第3477511号.
- 16) Hagiwara, Y., Suzuki, Y. Practical application of a microbiosensor: Measurement of glucose in rat brain in vivo. *Neurosci.* 19, 1993, p. 37-44.
- 17) 矢尾板仁. バイオエレクトロニクスからバイオインターフェイス (生体情報変換) へのアプローチ. *帝京科学大学紀要*. 1, 2005, p. 91-103.
- 18) Ikeda, S., Watanabe, H., Igarashi, I. Development of a micro glucose sensor using an electrodeposited platinum black with mechanical stability. *DENKI KAGAKU.* 63(12), 1995, p. 1138-1140.
- 19) Toyama, S., Nakata, Y., Yamauchi, S., Ikariyama, Y. Design and Characterization of Nickelocene, Pt Microparticle, and Enzyme Co-blended Glucose Sensor. *DENKI KAGAKU.* 63, 1995, p. 1095-1099.
- 20) Toyama, S., Chisuwa, Y., Ikariyama, Y. Glucose Sensor Based on Nickelocene Blended Carbon Paste Electrode. *電気学会論文誌E センサ・マイクロマシン準部門誌*. 119-E, 1999, p. 560-564.
- 21) 碓山義人, 外山滋, 山内繁, 中田友紀. バイオセンサー. 特許第3885121号.
- 22) Toyama, S., Aoki, K., Kato, S., Nakamura, M., Usami, R. Fabrication of Electrodes for Chemical Sensors on Overhead-Transparency Film. *Electrochem.* 74, 2006, p. 128-130.
- 23) Toyama, S., Tejima, N., Ikariyama, Y. Audiovisualized Blood Glucose Measuring System for Blind Diabetics. *国立身体障害者リハビリテーションセンター研究紀要*. 16, 1995, p. 79-81.
- 24) 外山滋, 碓山義人. 糖尿病網膜症患者のための音

- 声化血糖値測定システム. 日本糖尿病眼学会誌. 2, 1997, p. 127-129.
- 25) Toyama, S., Ikariyama, Y., Uenoyama, H., Sato, Y., Nankai, S., Tokuno, Y., Uchiyama, M. Blood Glucose Meter with Voice Announcing Module for Blind Patients with Diabetic Retinopathy. *Asia and Pacific Journal on Disability*. 3, 2000, p. 11-15.
- 26) 山口昌樹, 鹿野快男, 三ツ森正之. 唾液分析システムを用いた非侵襲血糖測定、電気学会論文誌Eセンサ・マイクロマシン準部門誌. 118(12), 1998, p. 621-626.
- 27) Kimura, J., Ito, N., Kuriyama, T., Kikuchi, M., Arai, T., Negishi, N., Tomita, Y. A novel blood glucose monitoring method an ISFET biosensor applied to transcutaneous effusion fluid. *J. Electrochem. Soc.* 136(6), 1989, p. 1744-1747.
- 28) Kurnik, R. T., Berner, B., Tamada, J., Potts, R. O. Design and simulation of a reverse iontophoretic glucose monitoring device. *J. Electrochem. Soc.* 145(12), 1998, p. 4119-4125.
- 29) Garg, S. K., Fermi, S. J., Potts, R. O., Tamada, J. A., Ackerman, N. R., Chase, H. P. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 22(10), 1999, p. 1708-1714.
- 30) Arnold, M. A., Small, G. W. Determination of physiological levels of glucose in an aqueous matrix with digitally filtered fourier transform near-infrared spectra. *Anal. Chem.* 62, 1990, p. 1457-1464.
- 31) Marbach, R., Koschinsky, TH., Gries, F. A., Heise, H. M. Noninvasive blood glucose assay by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy of the human inner lip. *Appl. Spectr.* 47(7), 1993, p. 875-881.
- 32) Noda, M., Kimura, M., Ohta, T., Kinoshita, A., Kubo, F., Kuzuya, N., Kanazawa, Y. Completely noninvasive measurements of blood glucose using near-infrared waves. *Int. Congr. Ser.* 1100, 1995, p. 1128-1132.
- 33) Kawano, S., Watanabe, J., Iwamoto, M. Determination of sugar content in intact peaches by near infrared spectroscopy with fiber optics in interactance mode. *J. Jpn. Soc. Hort. Sci.* 61, 1992, p. 445-451.