

半導体センサーを活用した生体ガス計測技術

Human VOC's analyzing system with semiconductor gas sensors

香田弘史

Hiroshi Koda

NISSHA 株式会社

〒532-0027 大阪市淀川区田川 2-4-28

Tel 06-7176-3919

E-mail:koda@fisinc.co.jp

1. はじめに

ヒトから排出される呼気、口腔内ガス、皮膚ガス、腸内ガスなどの生体ガスは、代謝などの生命活動によって産生される多種多様の化合物を含んでおり、血液や尿と同様に多くの情報を持つ重要な生体情報源である。患者から発せられる臭いによって病気を診断する「嗅診」は、古くは紀元前から経験的な手法として用いられてきた。19世紀の半ばに糖尿病患者の呼気からリンゴが分解したようなにおいがすること、その原因物質がアセトンであることが報告されたのが呼気と疾病の関係についての学術的第一報であると言われており、以降、呼気成分と疾病の関係についてさまざまな研究が行われてきた[1-3]。生体ガスは、試料採取時の肉体的、精神的な苦痛が小さく低侵襲で、また被験者の年齢や状態に関わらず比較的容易に採取できること、検体からの感染の心配が少ないことなどのメリットもあり、疾病の診断や健康管理のひとつの方法として、呼気を中心に近年さまざまな研究が行われている。

弊社では微量のガスを計測する測定器として、高感度な半導体ガスセンサを検出器に用いたガスクロマトグラフを開発してきた。弊社が開発したセンサガスクロマトグラフ（以下SGC）は簡単な操作で数ppbの濃度域からガスを定量することができ、呼気ガス成分の分析に適していると思われる。本稿では、SGCを用いた呼気ガス分析の試みについて紹介する。

2. 生体から発生するガスとその測定意義

生体ガスはヒトの体内の生命活動によって産生されるガスであり、呼気、口腔内ガス、経皮ガス、腸内ガスなど、さまざまな形態で存在し、体外に排出される。生体ガスを発生起源で考えた場合、表1に示すようにヒト細胞の代謝産物、共生する細菌の産物、外因性ガスの3つに分類できる⁴⁾。

表 1：生体ガスの分類⁴⁾

分 類	主なガス成分
代謝産生ガス	アセトン、イソプレン、アセトアルデヒド、 CO、一酸化窒素 など
共生細菌産生ガス	水素、メタン、アンモニア、硫化水素、 メチルメルカプタン、イソ吉草酸 など
外因性ガス	CO、エタノール、トルエン など

生体ガスの中でも呼気は最も多くの種類のガスを含んでおり、その数は200種類以上とされている。その中で臨床的な意義が研究されているガスを表2に示す[4-11]。

表 2：生体ガス成分とその測定意義⁴⁾

ガス種	起源	排出経路	臨床的意義、用途
アセトン	代謝	呼気・経皮	ダイエット管理、I型糖尿病の診断
イソプレン	代謝	呼気	コレステロール生合成の指標
	細菌	口腔	口臭の指標（歯周病、歯肉炎）
アンモニア	代謝	呼気・経皮	肝性脳症など肝疾患の指標
	細菌	呼気	ピロリ菌感染の指標
	細菌	口腔	口臭の指標（歯周病、歯肉炎）
水素	細菌	呼気	消化活動指標、乳糖不耐症の診断
	細菌	放屁	腸管活動の指標（術後回復指標）
メタン	細菌	呼気	腸内環境の指標
CO	代謝	呼気	ヘモグロビン代謝の指標 再生不良性貧血の診断
	外因	呼気	CO中毒指標、喫煙習慣の指標
一酸化窒素	代謝	呼気	気管支喘息の指標
エタノール	外因	呼気・経皮	酩酊度の指標
アセトアルデヒド	代謝	呼気・経皮	アルコール代謝の指標
二酸化炭素	代謝	呼気	栄養素代謝指標
	細菌	呼気	ピロリ菌感染の指標
硫化水素、 メチルメルカプタン	細菌	口腔	口臭の指標（歯周病、歯肉炎）

3. 生体ガス測定器に要求される性能

生体ガス測定器に要求される性能を以下に挙げる。

高感度 … 一部のガスを除いて呼気中ガスの濃度は ppb レベル、あるいはそれ以下であることが多い。少量の試料から低濃度のガスを測定するためには十分なガス感度が必要である。

高選択性… 多種の成分を含む呼気の中から目的ガスだけを見分けて濃度を測定するためのガス選択性が必要である。

高精度 … 健康管理や疾病の検査に使用するためには有意差を判定する測定精度が必要である。

現場で測定できること… 測定するガス種にもよるが、呼気中ガス成分を呼気中での濃度を維持したまま保管することは困難であるため、試料を採取する現場で測定できることが望ましい。

操作が簡単であること … 専門知識がなくても誰にでも測定できることが望ましい。

小型、ポータブル、低価格であること

4. 実用化されている呼気及び口腔内ガス測定器

すでにいくつかの呼気ガス測定のための専用機器が上市されている。代表的なものを表3に示した。その性能は医療機器として認定されているものから、自己簡易テストという意味合いの強いものまでさまざまである。

表3：実用化されている呼気及び口腔内ガス測定器

対象ガス	用途		検知方式
エタノール	呼気	運転手の業務可否判断	半導体ガスセンサ、電気化学式ガスセンサ
一酸化窒素	呼気	気管支喘息治療検査	電気化学式センサ
メチルメルカプタン、 硫化水素、硫化ジメチル	口腔内	口臭検査	半導体ガスセンサ使用ガスクロ
水素、CO、メタン	呼気	乳糖不耐症、腸内細菌異常増殖検査	半導体ガスセンサ使用ガスクロ
一酸化炭素	呼気	禁煙検査、喘息等呼吸器疾患検査	電気化学式センサ 半導体ガスセンサ使用ガスクロ
$^{13}\text{CO}_2$	呼気	ピロリ菌の胃感染検査	$^{13}\text{CO}_2$ 赤外分光分析 ¹²⁾

5. 半導体ガスセンサを検出器に用いたガスクロマトグラフの呼気分析への応用

我々は半導体ガスセンサを検出器に用いたガスクロマトグラフ（センサガスクロマトグラフ：SGC）の開発を行ってきた。

図1にSGCの外観、図2に構成図、図3に検出器に使用している半導体ガスセンサ

の素子構造を示した。



図 1 : SGC 外観写真

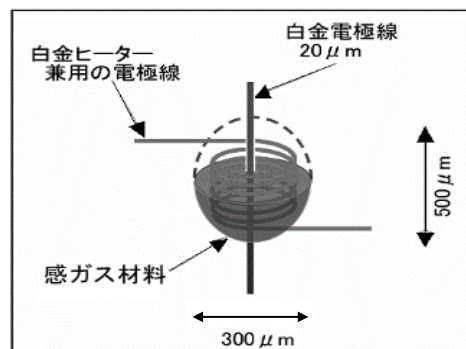


図 3 : 検出器用ガスセンサ

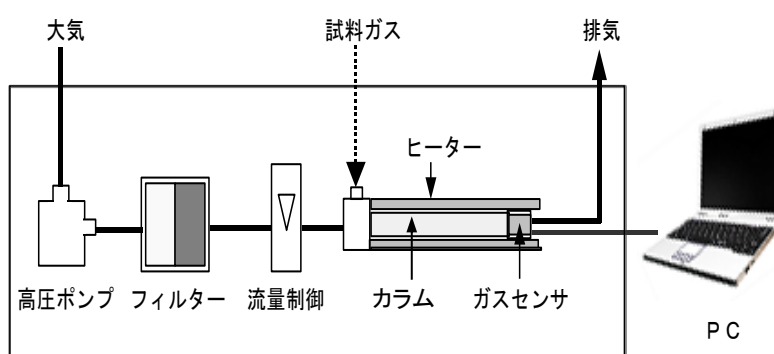


図 2 : SGC 構成図

SGCは種々のガスに非常に高感度であるという半導体ガスセンサの長所と、ガスを成分ごとに分離して検出できるというガスクロマトグラフィーの長所を組み合わせることにより、高感度と高選択性の両方を実現し、また、構成をシンプルにし、検知対象ガスを絞って用途を限定することにより、簡便性、小型可搬性、低価格を実現した測定器である。SGCは3項で述べた種々の呼気ガス測定器に要求される性能を満たすものであると考えている。

6. SGCの特徴

SGCはキャリアガスに自然大気を使用し、混合ガス成分の分離をパックドカラム部で行い、各ガス成分の検出はガスセンサが担う。また一般的なガスクロマトグラフとは異なり、ガス種を限定した用途限定ガスクロマトグラフ装置として開発した。各々の装置はパックドカラム部の充填剤の種類、動作温度、流量、最適センサーを組み合わせ構成している。分析時間は最長8分で、事前に登録されているリテンションタイムとセンサー出力からガス種の定性・定量を行い、測定結果をクロマトグラムと共にパソコン上に表示する。高圧ガスを使用する必要がなく、測定結果は自動解析されるので専門知識のない作業員でも使用可能である。現在、5機種7仕様を標準品として上市しているが、その中で呼気ガス測定に適している4機種のクロマトグラムを図4に示す。企業、大学の研究所や、品質管理部門等での利用が大部分で、場合によっては仕様を変更して

希望の特性に調整して提供している。

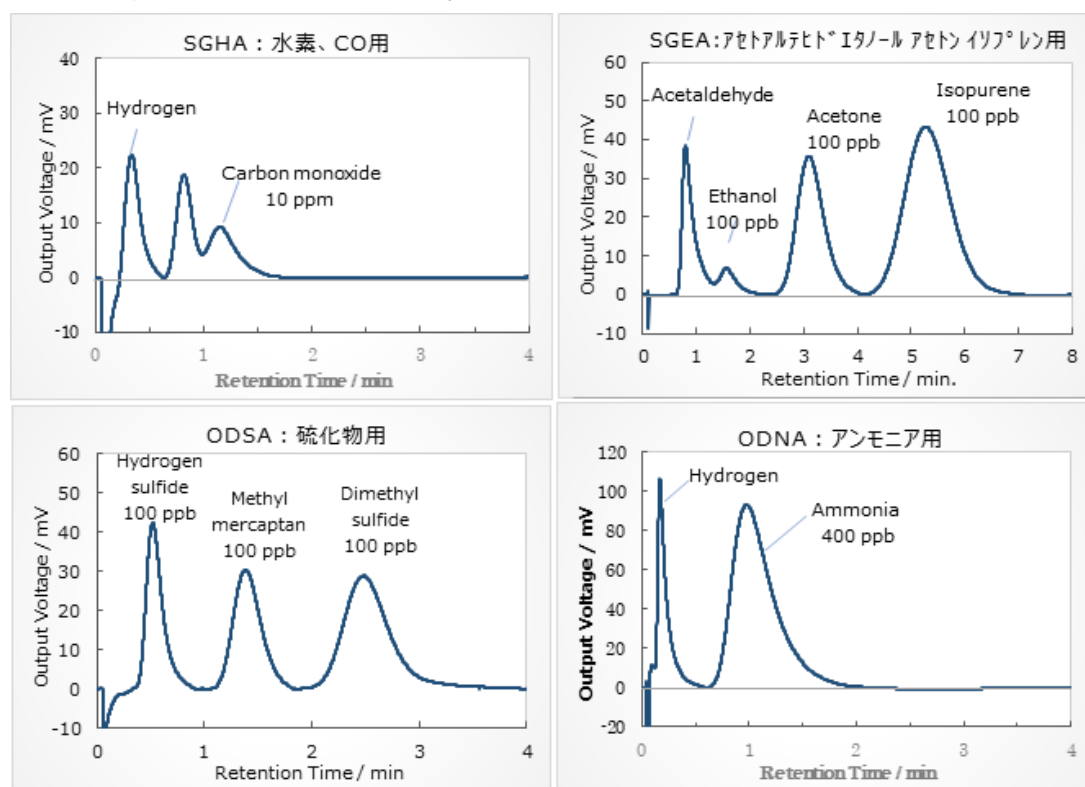


図4：SGCの標準ガスクロマトグラム

7. おわりに

現時点で、生体ガスを指標とする専用の測定器が実用化されているのは、ピロリ菌検査のための $^{13}\text{C}\text{O}_2$ [12]、喘息状態モニターのための一酸化窒素、口臭・歯周病検査のための硫化物など、数例に留まっている。その原因の一つに、アセトンなどごく一部を除き、生体ガス成分の持つ臨床的意義や疾病あるいは健康状態との関係が定性的、定量的に明確になっていないことが挙げられる。測定対象成分が確実に指標となりうる程度がある程度明らかにならない限り、装置の開発には繋がりにくい。

もう一つの原因に、多くの生体ガス成分は非常に低濃度であるため、簡便にかつ高精度に測定できないことが挙げられる。本稿では生体ガスの中でも比較的濃度が高い主要成分の利用について紹介したが、数百とも言われる生体ガス成分のほとんどは ppb ないしはそれ以下の ppt レベルであるため、今後更に微量の成分の検出が必要となる。

いくつかある呼気分析手段の中で、信頼性の面での実績があり、かつ高感度を特長とする半導体ガスセンサを利用した半導体センサガスクロマトグラフは、この課題を解決する策の1つになり得ると考えており、濃縮技術も加えた更なる高感度化、高精度化を目指している。

今後、医療分野での生体ガス活用のためには、対象ガス成分に関する基礎医学、臨床医学、測定技術に関する分析化学、装置工学などの分野が連携し、実用可能な技術として確立する必要がある。近い将来、呼気をはじめとする生体ガス分析が「健康な長寿社

会」に広く貢献する技術となることを期待したい。

参考文献

- [1] B. D. Jansson、 et. al.、 *J. Lab. Clin. Med.*、 **74**、 961 (1969)
- [2] G. F. Hyden、 *Postgrad. Med.*、 **67**、 110 (1980)
- [3] A. Manolis、 *Clin. Chem.*、 **29**、 5 (1983)
- [4] 植田秀雄、 見えないものを視るサイエンスー生体ガス試論、 日本呼吸病態生化学研究会 (2003)
- [5] M. J. Henderson、 et. al.、 *Diabetes* **1**、 188 (1952)
- [6] S. Levey、 et. al.、 *J. Lab. Clin. Med.*、 **63**、 574 (1964)
- [7] O. B. Crofford、 et. al.、 *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*、 **88**、 128 (1977)
- [8] B. O. Jansson、 et. al.、 *J. Lab. Clin. Med.*、 **74**、 961 (1969)
- [9] D. Gelmont、 et. al.、 *Biochem. Biophys. Res. Commun.*、 **99**、 1456 (1981)
- [10] B. G. Stone、 et. al.、 *Lipids*、 **28**、 705 (1993)
- [11] 八重垣健 他、 臨床家のための口臭治療のガイドライン、 クインテッセンス出版 (2000)
- [12] 中田浩二ら : *RADIOISOTOPES*, **56**, 629-636 (2007)