

ガスセンサを用いたヘルスケアセンシング技術の開発

— 呼気分析用医療機器に向けて —

申 ウソク*、伊藤 敏雄、伊豆 典哉

人間の生体情報を非侵襲的に得る呼気等の生体ガスモニタリング技術において、呼気分析システムが広く普及するためにはシステムの低コスト化が必須となる。この研究では、複ガスセンサ素子単体に十分な感度とガス選択性を持たせることにより、複雑な前処理システムを必要とせず、かつ医療診断が可能なレベルまでの高性能な呼気ガス検知機器の作製を目標として、センサデバイスおよび検知機の開発を行った。センサおよび検知機器開発に必要な構成要素を、社会的なニーズという境界条件に合わせて、各要素の特長を最大に引き出すことができた。

キーワード: 口臭センサ、水素センサ、VOC ガス検知、呼気分析、ナノ粒子

Health care application of gas sensors

– Medical devices of breath analysis –

Woosuck SHIN*, Toshio ITOH and Noriya IZU

For the research goal of exhaled breath detection system in human health care or medical application, gas-selective and sensitive gas sensors have been developed. High performance sensors satisfying the boundary conditions, such as fast response and highly sensitive and selective detection, were developed with three essential components of a novel working principle, nanoparticle technology, and a ceramic integration process of sensing materials.

Keywords: Halitosis sensor, hydrogen sensor, VOC sensor, breath analysis, nanoparticle

1 はじめに

高齢化が進む中、健康、医療、介護分野においては、ヘルスケア関連機器とサービスの充実および社会福祉コストの抑制が社会課題として挙げられている。こうした中、呼気を用いた検診は人体には非侵襲で、手軽に検体を採取することができる、迅速に結果が確認できるという利点もあり、新たな診断技術として注目されている。

人間の呼気は、大気中に最も多く含まれる窒素、呼吸によって生成する二酸化炭素、消費されずに残った酸素、体液から発生する水蒸気が主成分であるが、100種類以上のガス成分で構成されて、その成分と濃度から病気やストレスの有無など健康状態のモニタリングに役立つ情報が引き出せる。これらの分析または検診には、呼気に含まれる多様なガス種と、口臭、代謝、疾患との因果関係のある重要なガス種を選択的に検知しその濃度を計測する技術が必要である。

ガスセンサの技術は、すでに民間企業の開発レベルも高く、しっかりとした製造技術があり、我々はそれとの差別化ということで、従来のガスセンサ技術とは異なる検知機構のセンサを開発した。我々は、酸化物ナノ粒子を用いて、口内の口臭の成分を高感度で迅速に計測するセンサを開発し、口臭検知器への商品化に成功した。また、新しい熱電式センサを用いて呼気中の水素、一酸化炭素モニタリングに向けた検知器を開発している。さらに、肺がん等のマーカー物質と考えられる揮発性有機化合物 (VOC) ガスについて、ガスクロマトグラフィー (GC) の分離技術と半導体ガスセンサとを活用したセンシング技術を開発している。現在、我々が開発したセンサおよびシステムを実応用するにあたっての社会受容性の観点から、医学分野との連携を精力的に進めている^[1]。

将来、この研究で開発されたガス分析機器が日常的な呼気モニタリングを可能にし、個々が自身の健康状態を管

産業技術総合研究所 無機機能材料研究部門 〒463-8560 名古屋市守山区下志段味穴ヶ洞 2266-98
Inorganic Functional Materials Research Institute, AIST 2266-98 Anagahora, Shimo-Shidami, Moriyama-ku, Nagoya 463-8560, Japan
* E-mail: w.shin@aist.go.jp

Original manuscript received April 30, 2015, Revisions received July 6, 2015, Accepted July 9, 2015

理できる生活が実現すれば、今後の医療費抑制にも大きく寄与しうると期待されている。世界のヘルスケア・メディカル需要額が2011年32兆円から2020年49兆円になるとの見通しが発表されている^[2]。ヘルスケアに使われる機器等は輸入品が多く、事業化が難しい問題がある。すなわち、医療機器は各機器のマーケットが小さいこと、許認可を含む実用化に不可欠な医工連携が欧米と比較して遅れていること等により、国内メーカーの開発経験が少ない。したがって従来の製品開発では、国内外の医療現場で使用可能な新規技術の市場化は困難な状況にある。この論文では、ヘルスケア分野を中心とする応用において、我々のセンサ技術の開発成果をいかに新産業創出に繋げられるかについて考察した。

2 センサに求められる社会的なニーズ（性能）

最近、医師法に触れずに簡単にしかも無侵襲で健康状態を測り、病気を事前に予測する、そういったことが注目されている。中でも簡単なのは、昔は医師が患者の匂いを嗅いでいたように、生体ガスから予測することである。図1にさまざまな生体ガスと関連しているといわれている人間状態または疾患との関係およびセンシング方式をまとめた。代表的な例は呼気中のアルコール検知であり、アルコールチェッカーが販売されている。しかし、これらは外因的なもので、人間状態の指標とすることは難しい。ここでは挙げてないがピロリ菌を発見するための尿素呼気試験装置、喘息の患者が使っているNOを測る装置がある。

最近、話題になっているのが水素である。人間が水素水を飲むと元気になるといった理由で商売も広がっている。人間が水素を吸うと活性酸素を殺すという学説が日医大から発表^[3]されたことをきっかけに水素に対する関心が高くなっている。人間は水素を作らないが、腸内環境の中で細菌が作る。食べ物が小腸で吸収されなかった場合、そのまま大腸に流れていくと細菌の餌となり、細菌が大量繁殖してさらにガスが大量発生する^[4]。

つまり、食べ物が自分のお腹（消化器）と合うのかどうかで水素がたくさん出たり、出なかったりすることから、水素を計測するニーズがあり、それに向けて水素検知器を開発している。我々が手掛けているのは、水素、メタン、一酸化炭素、主に腸内環境のモニタリングである。日本人のほとんどは水素しか出ないが、他のアジアの人やヨーロッパの人はメタンが出るらしい。

消化と代謝では、メタボリックガスとして、アセトン、イソブレンが注目されている。過去にアセトンが血糖値を反映すると信じられて、多くの研究開発が行われていたが、血糖値との相関はない。その代わりに、ダイエットコントロールで応用されている。例えば、体型を気にする人は脂肪を効率良く燃やしたい、自分の脂肪を燃やした分だけ美味しいケーキとかを食べたいといった欲求があるが、これらに対応するための腹ぺこセンサは呼気または皮膚のアセトンを測る^[5]。アセトンが脂肪を燃やす指標で、イソブレンが筋肉を代謝してエネルギーとして使う際の指標として、こういったメタボ系のガス検知は非常に高いニーズがある。ア

大分類	化学式	ガス名称	体調との関連（文献情報）	センシング方式
還元性	H ₂	水素	腸内嫌気性菌の異常	半導体 (ppm)
	CH ₄	メタン	腸内嫌気性菌の異常	
	CO	一酸化炭素	喫煙、酸化ストレス	El-Chem(ppm)
	C ₂ H ₅ OH	エタノール	飲酒	半導体 (ppm)
	CH ₃ COCH ₃	アセトン	糖尿、肥満、ダイエット	
	H ₂ O ₂	過酸化水素	喫煙	
	C ₅ H ₈	イソブレン	コレステロール合成中間体	半導体 (ppm)
硫黄系	H ₂ S	硫化水素	歯周炎	GC/MS(ppb)
	CH ₃ SH	メチルメルカプタン	歯周炎、肝疾患、大腸がん	GC/MS(ppb)
アミン系	NH ₃	アンモニア	肝炎、ピロリ菌検査	半導体 (ppm)
VOC	C ₉ H ₁₈ O	ノナナール	肺がん	GC/MS(ppb)
		ベンゼン系	肺がん	

高精度で且つ高速応答する
湿気に影響されずに水素検知
全てのガスに同じく応答する



図1 生体ガスの種類と体調または疾患との関係。センシング方式を併記した。

ンモニアによる肝機能モニター、イソプレンによるコレステロール代謝の評価、一酸化炭素による血中カルボキシヘモグロビンモニター等、各種疾病と呼気成分の関連を明らかにする研究が活発に行われている。

呼気中の臭気成分複合分析による歯周病判定装置はすでに販売されている。口臭を測る、その計測装置を必要とするのは歯科医である。口臭の主な原因は歯周炎によって発生するメチルメルカプタンと言われている^[6]。メチルメルカプタン等の硫黄系の生体ガスは、大腸がん、肝疾患等のマーカーであるという報告もあり、今後、その計測のニーズが期待できる。実際、歯科医は、患者の口を開けて診るため、歯周炎の有無はすぐ判る。しかし、口臭を気にする方が多いので、歯周炎の治療の前後で口臭が大分減ったことを数値で見せるということで、口臭測定器が販売されている。

そして、世の中で関心度が一番高く、今では日本の疾患による死亡率のトップである肺がんについてである。肺がんの死亡率が高い背景としては、肺がんは病院で診断されて、告知された際に、すでに手遅れのケースが多いためである。肺がんの兆候が早めに判れば、手術して治せることができるはずだが、なかなかいい測定方法が無い。胸部エックス線では発見が難しく、精密検査としてCT検査、痰を出してもらっての検査を経て診断する。ほとんどが技術的には程遠いが、匂いで肺がんが判るというニュースが度々出るのを見てその期待感の高さを改めて認識できる。実際に、肺がんのマーカーと注目されているのはアルデヒド系のVOCである。特にノナナールガスについて報告が多い^[7]。このノナナール等のVOCを肺がんまたは色々ながんとの関

係を疑って非常に精度の高い分析機器を用いて測っている研究が盛んである。ノナナールは、加齢臭ともいうが、分子量が多いため、普通の半導体式センサでは検知がやや難しい。

3 ガスセンサ開発での構成学的要素

3.1 呼気分析に必要な技術要素について

現在の医療機関において、受診した人の生体ガスを採集し病理室に持ち込み、診断に使うことは減多にないが、研究として呼気等を分析する事例は多くなっている。特に、医療機関で一番多いのがガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS）で代表されるガス分析装置の性能が、分析速度と分析精度の面で大きく改善されていることが一番の背景である。

図2に示したように、計測器の分析の流れは、ガスクロマトグラフィー（GC）を通してガス種を分離して、そのあと、質量分析計でその量を測るとというのが一般的である。他には、より簡単なFlame ionization detector (FID) 分析器を使う場合もある。これらの機器は、フローガスにヘリウムを使ったり、設備が大きかったり、オペレーターがいないと医師が自分では使えないということで、まだまだ手軽に測れる環境とは言えない。生体ガス分析、環境ガス分析のニーズが高まり、より簡便にガス分析ができるように、GCを通して、半導体式センサを用いてガス検知器の商品が開発されている。我々も肺がんの分析のために、同じような検知器を開発しているが、その違いと特徴については後で述べる。

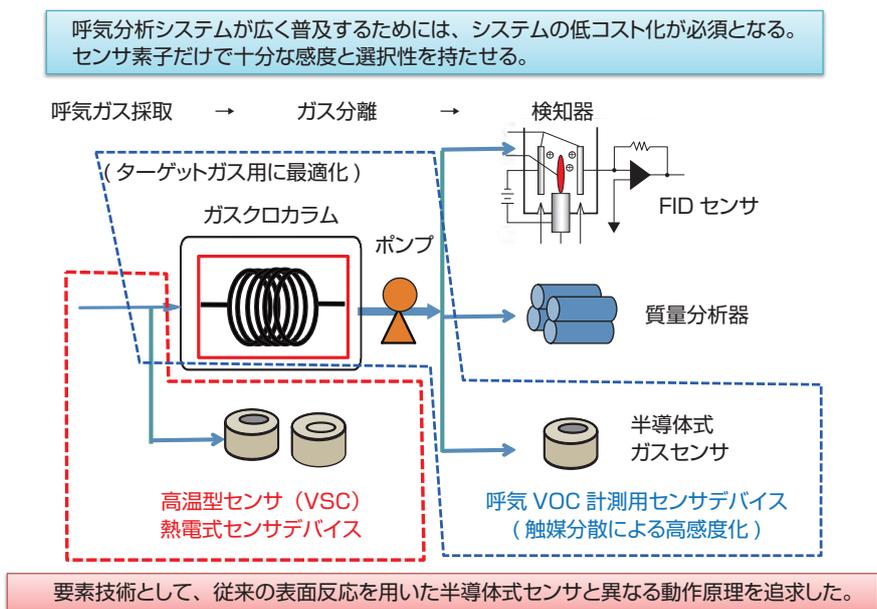


図2 呼気分析における計測方法の構造と流れ

ガス分析が広く使われるためには、このような分析機器がより簡単に手軽に使われる必要がある。この研究では、複雑な前処理システムを必要としない、ガスセンサ素子単体でも十分な感度とガス選択性を持たせることで、医療診断が可能なレベルまでの高い測定精度・性能の呼気ガス検知を目標とした。最もシンプルな構造だと、図2の赤い破線で示したように、ガス分離機構を通さずに呼気から直接測るのであり、それを実現させるのは、ガス選択性と高感度検知を両立させる要素技術である。今まで無かった新しい技術への挑戦であり、我々にとっては従来技術の弱点を見直す契機となった。

3.2 二つの主要要素技術

我々が開発した高温動作型セリアセンサ、熱電式水素センサは、センサのみを簡易検知器に組み込む簡単な呼気計測システムである。この2つは、呼気を直接測って、大体数十秒レベルで何ppbである、または何ppmである、ということを示すという機器である。

硫黄系生体ガスであるメチルメルカプタンは歯周炎による口臭の主成分である。また、最近は大腸がんまたは肝疾患とも相関があると報告されている。この揮発性硫黄化合物（VSC）ガスを湿気の高い環境で、素早く計測する新しいセンサの開発に成功した。図3に、高温動作型セリアセンサのメチルメルカプタンを選択的に検知するメカニズムを、従来の表面反応型の原理と比較した。従来の表面反応を用いた半導体式センサは、高感度であるが、湿気の影響を受けやすく、応答速度が遅かった。我々は、これと異なる動作原理のバルク応答型を追求し、材料全体の電導キャリア濃度を用いる方法をガス検知性能として実現した。

我々が開発したバルク応答型である高温動作型セリアセンサ^[8]は、電子伝導性の酸化物の酸素空孔から生じるキャリア電子濃度の変化でガスを検知する。表面反応 $2Ce_{Ce}^{x} +$

$O_o^{x} \rightarrow 2Ce_{Ce}^{x'} + V_o^{\bullet\bullet} + 1/2O_2$ で生じる酸素空孔の拡散速度が非常に速いため、キャリア電子濃度変化は表面だけでなくバルク全体を使っており、そのためにセンサ温度を高く上げる必要があり、500℃以上の温度で動作させる。この動作温度はVSCセンサとしての応用にも重要なポイントで、VSC以外のガス種は高温のためガスセンサ厚膜のセリア近傍で酸化反応が生じやすくなることから、セリアのキャリア濃度変化への寄与が小さくなる。よって、高温動作型セリアセンサは、VSCガスに対するppbレベルの高感度と選択的な検知が両立できた。動作温度が高いことで応答が速く、旧型のセンサに代わって搭載することになり、商品名は今までの商品名に“II”を付けて区別した^[9]。

腸内環境の指標である水素の検知の場合、これとは逆に、センサの触媒を100℃に保つ。熱電式水素センサでは、燃焼触媒が水素だけを燃やすように、触媒の温度を低くしている。この水素センサは、燃焼熱を電気信号に変換する方法が新規な動作原理であり、高湿度で0～200ppmの水素濃度である呼気水素計測といった新たな応用先へと開発を進めた。この技術は半導体式の抵抗変換の原理ではなく、水素燃焼を用いて、かつ、微弱な燃焼熱を熱電変換原理で効率良く検知するため、湿気の影響、他の可燃性ガスの影響を受けにくくなり、高感度ガス検知が実現できた^[10]。応答速度も速く、特にガスを成分分離する時間が不要なことから1検体当たりおよそ1分での計測が可能で、自動校正、自動吸引と計測等の機能を設けて現場の医療従事者が簡単に操作できるような検知器を試作した。

3.3 3番目は要素間合成と統合システム化

3番目のガスセンサ技術は、疾患と関連するといわれている匂い（VOC）のセンサについてである。例えば、アルデヒド系VOCが肺がんあるいは他のがんと関係があるの

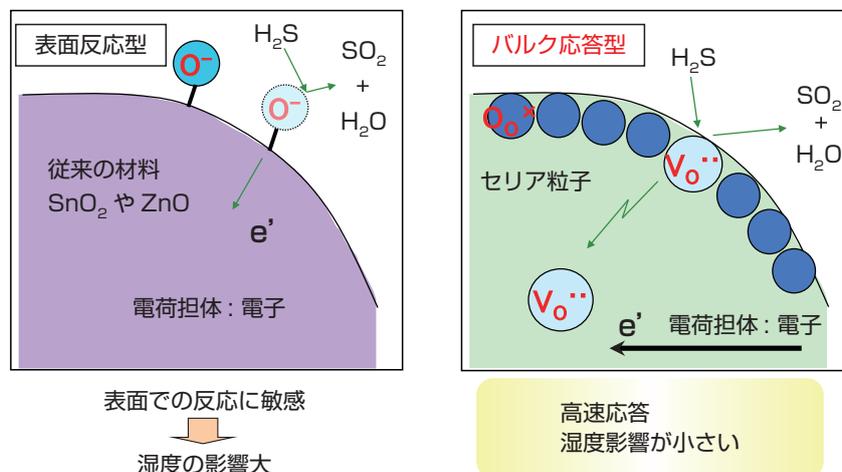


図3 同じ酸化物半導体の抵抗変化型センサであっても表面反応型とバルク応答型は根本的にメカニズムが異なり、実用上の信頼性が異なる。(O_o^xとV_o^{••}は、それぞれ結晶中の酸素と酸素が抜けてできた酸素空孔を示す)

ではないかと、高価で操作の難しい分析装置で計測して調べる。しかし、VOC だけが問題であれば、すべてのガス種を全部測る必要はなく、幾つかの VOC だけを測ることができればいい。その場合、センサにはどのような性能が必要かが問題である。まずは、匂い物質である VOC はそれほど高い濃度ではなく、ppb レベルが多いことから、センサは低濃度のガスをしっかりと計測する高い精度が必要である。呼気には、水素が多く、また、湿気、その他の色々なガスに対して選択性がどうあるのかである。高感度でありながら高選択性というのは極めて難しい。

そのため、先ずガスを分離する GC との組み合わせを考えたシステムが、図 2 の青い破線のものである。このような簡易 GC とセンサのシステムの場合は、GC と組み合わせることでガス分離機構が設けられていることから、センサには、特定のガスを選択的に測れるというよりもむしろ均等に全部のガス種が測れる必要があるというニーズがある。我々は、呼気 VOC センサとして、触媒を多く担持するナノ粒子分散技術とそれを用いた塗膜技術で低濃度ガス検知を実現し、VOC センサ感度を向上させることを試みた。

応答を向上させるために、センサ材料の分散ペーストの開発と共に、膜厚とセンサ応答の関連を明らかにすることで、センサの高感度化を試みた。Pt、Pd、Au を SnO₂ 微粒子に担持させたセンサ材料の均一分散ペーストの作製に向け、エチルセルロース含有のピヒクル（有機分散剤）との混合過程における材料の分散技術を開発し、基板上に塗布・焼成することによって、均一な膜厚とガスの出入りが可能な空孔を持った触媒担持膜を形成させた。センサ応答

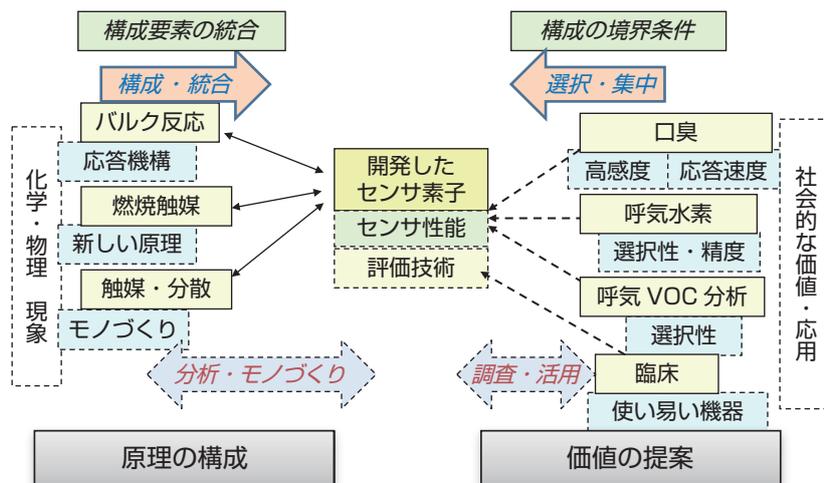
に対する膜厚の最適化を行うことによって、肺がんマーカーの候補であるノナナルの 55 ppb 濃度の検知を達成した^[11]。この半導体式センサと GC 分離技術を活用し、呼気中の VOC 検知を ppb レベルで分析することができた。

4 研究結果

4.1 構成要素と構成条件

上記で述べた、口臭センサは、既存製品の応答性能を大きく改善することで、新商品となった。水素センサは、簡便な呼気水素計測が可能であり、医療機関において集団計測の実施に応用された。呼気 VOC センサは、肺がんを早期診断する機器開発の要素技術として開発を進めている。ただし、この論文での検知器開発での一番の骨子は、各センサの技術的内容より、それを実際に使えるレベルにまでどうやって進めていくかということである。図4にはユーザーが必要とする、製品の価値、つまり、構成の境界条件と、それに向けて開発を進めた構成要素の統合を整理した。

口臭センサについては、応答速度が遅いセンサ素子を使った旧型の検知器では、口内ガスをサンプリングして測定する時間は 45 秒で、実際体験してみると長く感じる。ガスサンプリングは筒状の部品（マウスピース）をくわえて口を完全に閉じた状態を作り、鼻呼吸をする必要があるのだが、この体勢を 45 秒間維持するのはつらい。集中していると口が開いてしまったり、口呼吸をしてしまったりする。これを体験するとセンサの応答時間を短縮する必要性を痛切に感じられる。ここで注意しないといけないのは、商品



複雑な前処理システムを必要としない、ガスセンサ素子単体でも十分な感度とガス選択性を持たせることで、医療診断が可能なレベルまでの高い測定精度・性能の簡易検知器を実現した。

図4 センサ開発における構成学的な要素とそれを構成するための境界条件の相関図

としての応答速度とセンサ素子の応答速度は同じではないことである。商品では安全率をかけているので、センサ素子の応答時間は商品の応答時間よりもかなり短くする必要がある。

水素センサについては、水素センサを搭載した呼気水素検知器を用いて、あいち健康プラザにおいて、簡単・迅速・高精度に水素ガス濃度の測定を行い、同時に、被験者に詳細な問診を行うことにより、水素ガス濃度と生活習慣や食事、あるいは病気との関連を解明した^[12]。約200人の呼気ガス中の水素濃度を計測し、1) 息の水素ガス濃度と年齢、運動習慣、牛乳摂取、排便、脂質異常症、貧血について関連性が認められた。2) 特に、運動習慣、牛乳摂取、脂質異常症、貧血については、「あり」の群で、明らかに息の水素ガス濃度が高かったとの結果が得られた。呼気水素濃度については、いまだ十分な数の計測が行われていないため、引き続き行っている、延べ600人規模の計測が実現できれば、日本人の呼気水素濃度の平均値を得ることも可能である（世界的にも平均値はまだ発表されてない）。

肺がんのセンサ、つまり、呼気VOCセンサと検知器については、愛知県がんセンターの肺がん患者、約200人の手術前後の呼気を全部GC-MSで分析し、呼気ガスのマーカーとそれを検知する機器について特許出願した。発明の内容は、ノナナールという一つのガス種だけではなく、幾つかのガス成分の組み合わせである。

それに併せて開発するのが先ほどのGCとセンサを組み合わせたもので、GCによって分離されたさまざまなガス種に均等にレスポンスして、キャリブレーションが容易なセンサ特性が求められる。実際に医師の使い勝手がいい、実際に現場で使える簡易的な、世の中に貢献できるような検知器に必要なセンサとして開発が必要である。

4.2 製品化へのシナリオ

研究開発で新しいものを社会に出すのは構成学的な技術要素とそれを構成するための境界条件としての社会ニーズのマッチングが不可欠である。今まで、以下の4つのステップでその流れを説明した^[13]。しかし、ヘルスケア、医療機器の場合、もっと工夫が必要である。

- ①アイデア：新しい着想で発見する、またはニーズを発掘する
- ②知識の融合：それを具体化した実験等で定量化する
- ③構成する：応用に必要な特性を定め（目標）、開発を進める
- ④仕上げる：研究成果をまとめ、次の研究に繋げる

医療機器等は、研究開発に多くの資源が必要であり、さらに臨床での有効性を確認する等の資金と時間も要る。しかし、実際のマーケットはこれらの投資をペイバックするほ

ど大きくない。研究開発および製品化に向けたリスクが非常に高く、鋭い経営判断が最も求められる。技術者の観点からリスクを減らすためには、プラットフォーム技術を培うことである。

例えば、ベーカリーで言うと、いろいろなパンを焼くのに、使っている技術と機械は同じでなければいけない。マイクロヒーターがあり、触媒を乗せる集積化技術があり、その触媒が分散良くきちんとデバイスに塗布できるセラミックの技術があり、さらには、ガスを流して応答を評価できる、ガス計測の評価システムがあり、そういったものをしっかりと持つことである。今、ガスセンサの研究開発を行っている大学の研究室もだいぶ少なくなり、産総研でも我々の研究室だけでここを何とか守って技術を維持することが重要である。

商品化への最後の課題は医工連携である。図5にこの論文でのセンサ3つを並べた。左側の口臭センサは製品化された。真ん中の水素センサは2016年度製品化の予定である。右のVOC検知器は臨床での実証実験をきちんと行ってからでないと実用化の展開は不明である。呼気水素センサは2014年度から愛知県の健康プラザで約600人のボランティアの方の呼気を測定し、水素濃度と健康状態の相関を調べる臨床研究を実施した。それがなかったらなかなか商品化の企画は難しかったと考えられる。医療機関での実績が無いと計測器は単なる研究用の設備または遊び道具になるわけである。

今後の課題として、生体ガスの採集方法についての検討が必要である。図5に示したように、生体ガス種によって、さらには疾患によって、ガスサンプリングの方法が異なる。水素の場合、被験者に指導する際に、息を吸ってから2、3秒間息を止めて、最初の1、2秒間息を吐き出して、そのあとの呼気を採集するプロトコルを使う。口臭の場合は、その逆で、鼻呼吸してもらい、口内のガスをポンプで吸い取る。喘息患者が使うNO計測の場合、一定の流速で装置に息を吹き続ける。皮膚からの採集、排泄物からのガスサンプリングの場合はもっと複雑で、かつ、統一されたサンプリング方法が無い。センサを開発する研究集団からすると、研究要素が無いようにみえるが、これらを最後まで仕上げる過程で、新しい着想・発見があると思う。

5 考察；シナリオの次

5.1 どう使うのかを積極的に提案するべき

製品化のシナリオでも述べたように、簡易検知器ができて、医療現場で使ってもらうにはガス濃度と健康指標・疾患との関係の定量化が不可欠である。ヘルスケア・医療分野との連携が重要であるが、実際は異なる分野間の壁

が存在する。産総研での研究開発で優れた技術が得られたら、いかに事業化するかという最終ゴールを目指したい。しかし、ヘルスケア・メディカル事業の場合、中小、大手企業を問わず実用化へ進むが難しい。特に事業化の経験が少なく、バリューチェーンが判らない。

この現状を変えるべく、ヘルスケア応用を目指したセンシング技術を中心に、産総研コンソーシアムを立ち上げた。材料メーカー、計測機器開発メーカー、医療用標準ガスの製造メーカー、ガスセンサメーカー、医療機器メーカー等、さまざまな企業の法人会員と、大学、公的機関、医療機関によるアカデミック会員で構成している。企業会員と共に、先ず医療機関従事者とどう付き合いをすべきか、どのようなニーズがあるのか、今後は何が必要であるか、その方向性等を探っている。コンソーシアム活動の講演会は、外部組織との医工連携だけではなく、産総研内のライフ系の研究者との協業の可能性を模索する場としても活用している。いずれ面白い話が生まれてほしい。

新しい技術の場合より積極的な提案が必要である。著者は、水素ガス計測の事例、疾患との関係を共同研究のメンバーの医学部の先生たちに教えてもらおうと、お願いをしたことがある。しかし、数回の打ち合わせの後、工学系の著者が医学系の論文を調べてまとめることになった。米国とは大きく異なる文化である。医療機関の従事者は、工学系の提案を待っている。

空気の汚れやにおいを嗅ぐ電子嗅覚を備えるスマートフォンが早ければ2～3年の内に市販されると予測されている。将来的には、医療機器に匹敵する機器が一般的な家電製品またはモバイル機器として普及する。その際には、ヘルスマonitoringという形で未病への適用、健康管理にも使ってもらえるように、小型化と高精度を兼ね備えた開発を急がねばならない。

6 まとめ

人間の生体情報を非侵襲的に得る呼気等の生体ガスモニタリング技術において、呼気分析システムが広く普及するためにはシステムの低コスト化が必須となる。この研究では、複雑な前処理システムを必要としない、ガスセンサ素子単体でも十分な感度とガス選択性を持たせることで、医療診断が可能なレベルまでの高性能の呼気ガス検知機器を目標としたセンサデバイスおよび検知機の開発を行った。それらを実現するために、目的基礎研究で培った、ナノ粒子化技術、ペースト技術、高温動作のための小型ヒーター技術の組み合わせが重要であった。しかし、それだけでは事業化は難しく、実際に検知器を使う医療現場の医師が、どうすれば使い勝手がいいのか、さらには生体ガスを測れば何が判るのか、積極的に提案する努力が不可欠である。

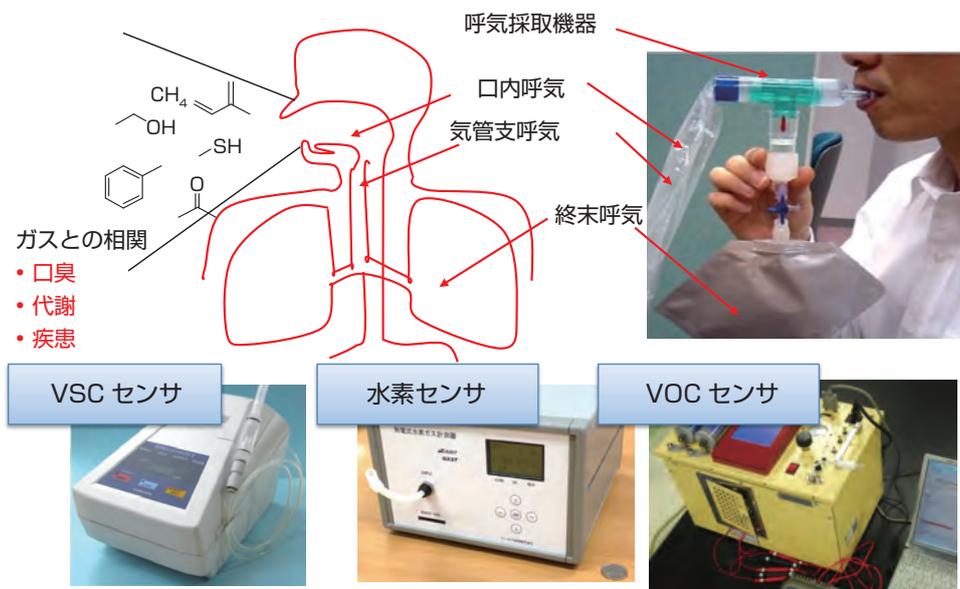


図5 呼気計測に応用されるセンサ技術と人体ガスとの相関のまとめ

参考文献

- [1] 知の拠点あいち: 重点研究プロジェクト事業 プロジェクト3 超早期診断技術開発プロジェクト, <http://www.astf-kha.jp/project/project3/>, 閲覧日2012-04-01.
- [2] 電子情報技術産業協会: JEITAセンサ・グローバル状況調査, 2012年12月.
- [3] I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi, M. Watanabe, K. Nishimaki, K. Yamagata, K. Katsura, Y. Katayama, S. Asoh and S. Ohta: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, *Nature Med.*, 13, 688-694 (2007).
- [4] 石黒洋, 三井隆弘, 藤木理代, 成瀬達, 近藤孝晴: 呼気テストによる消化器疾患の病態診断呼気中水素および亜酸化窒素測定による消化吸収機能および消化管内細菌叢の評価, *消化器科*, 39 (2), 144-148 (2004).
- [5] 山田祐樹, 檜山聡: 「バイオチップ携帯」の実現に向けた呼気アセトン計測装置の開発, *NTT DoCoMoテクニカル・ジャーナル*, 20 (1), 49-54 (2012).
- [6] K. Yaegaki and K. Sanada: Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients, *J Periodontol*, 63 (9), 783-789 (1992).
- [7] P. Fuchs, C. Loeseken, J. K. Schubert and W. Miekisch: Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer, *Int. J. Cancer*, 126 (11), 2663-2670 (2010).
- [8] T. Itoh, Y. Taguchi, N. Izu, I. Matsubara, S. Nakamura, K. Suzuki, K. Kanda, W. Shin and M. Nishibori: Alternating current impedance analysis of CeO₂ thick films as odor sensors, *Sensor Letters*, 9 (2), 703-705 (2011).
- [9] 新コスモス電機株式会社 (2012-06-19): 測定時間を2/3に短縮した歯科医院向け口臭測定器を開発しました, ニュースリリース, <http://www.new-cosmos.co.jp/news/newsrelease/20120619.html>, 閲覧日2012-06-19.
- [10] W. Shin, M. Nishibori, N. Izu, T. Itoh, I. Matsubara, K. Nose and A. Shimouchi: Monitoring breath hydrogen using thermoelectric sensor, *Sensor Letters*, 9 (2), 684-687 (2011).
- [11] T. Itoh, T. Nakashima, T. Akamatsu, N. Izu and W. Shin: Nonanal gas sensing properties of platinum, palladium, and gold-loaded tin oxide VOCs sensors, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 187, 135-141 (2013).
- [12] 知の拠点あいち (2014-10-30): 「知の拠点あいち」重点研究プロジェクトにおいて、ヒトの息を調べて健康管理に役立てる実証試験に取り組んでいます!, <http://www.pref.aichi.jp/0000077082.html>, 閲覧日2014-10-30.
- [13] 申ウソク, 西堀麻衣子, 松原 一郎: 水素センサーの研究開発-水素安全技術から国際規格まで-, *Synthesiology*, 4 (2), 92-99 (2011).

執筆者略歴

申 ウソク (しん うそく)

1998年名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程応用化学専攻修了、同年工業技術院名古屋工業技術研究所入所。2001年産総研、2008年より名古屋工業大学未来材料創成工学専攻准教授(兼務)、現在、無機機能材料研究部門電子セラミックスグループ研究グループ長。博士(工学)。産総研技術移転ベンチャーの㈱NASTを立上げて産総研発のセンサ技術の実用化に従事。専門は水素センサ、熱電変換材料、熱電物性計測技術およびマイクロデバイス加工技術の開発。この論文では、熱電式水素センサデバイスおよび全体構想の取りまとめを行った。



伊藤 敏雄 (いとう としお)

2005年名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程修了、同年産総研入所。現在、無機機能材料研究部門電子セラミックスグループ主任研究員。VOCセンサ、半導体式ハイブリッド材料の開発に従事。ISO等国際標準化事業を担当。この論文では、VOCセンサの開発およびセリアナノ粒子によるVSCセンサの応答メカニズム解析部分を担当した。



伊豆 典哉 (いず のりや)

1997年大阪大学大学院工学研究科博士前期課程材料開発工学専攻修了。2001年産総研入所。現在、無機機能材料研究部門テラードリキッド集積グループ主任研究員。専門分野はガスセンサ、結晶化学、ナノ粒子であり、コアシェル型ナノ粒子の開発および応用技術開発、高温動作型ガスセンサ開発に従事。この論文では、口臭センサ(VSCセンサ)開発を担当し、特にセンサ材料であるセリアナノ粒子の開発を行った。



査読者との議論

議論1 全体

コメント(小林 哲彦:産業技術総合研究所)

この論文は、ガスセンサを用いて呼気等のガス成分を分析することにより、安価な健康モニタリングや医療診断を実現する技術を提供しようとするものです。ガス分析システムの開発のみならず、ヘルスケア/医療機関とも連携して、開発した技術の有用性の検証も行っていきます。社会ニーズを強く意識した開発であり、シンセシオロジーへの掲載に値すると判断されます。

コメント(角口 勝彦:産業技術総合研究所)

人体に影響を及ぼさず健康状態・病気の有無を簡便に判断するための医療・計測機器の開発は、世界的なマーケット拡大が予想されるヘルスケア・医療分野における今日的ニーズを的確に捉えた課題です。独自の呼気センサ・分析技術を改善し、要素技術のシステム化・製品化を医療機関、ボランティアの協力を得て達成したプロセスは、構成学的に記述するに相応しい内容を含んでいます。

議論2 医療分野(異分野)における開発手法・アプローチについて

質問(角口 勝彦)

この研究では医療機関と被験者(患者)の協力の下、多数のサンプルを入手し技術開発を進めています。一方で最終的に、この技術を取り入れた機器を簡便にかつ広く活用してもらうには、実際に医師が患者の治療を行う現場に研究者が同席し、その作業を観察し、患者への指摘・指導等を把握しつつ、診察上のニーズ、場合によっては医師本人も気づかないようなニーズをエスノグラフィックに拾い上げ、これを踏まえて開発することが最も理想的でしょう。しかしこれは患者の個人情報守秘の観点からはほぼ不可能であり、ここにこの技術開発の難しさがあると判断されます。コンソーシアム形式でのニーズ把握はどうしても間接的になりがちではないかと推察しますが、いかがでしょうか。

回答(申 ウソク)

機器開発において、医師が患者の呼気を採集する現場に立ち会うことは重要です。実際、医師には呼気採集方法につき患者への指導を的確に伝えています。肺がんの患者の呼気採集は診療室で行われるため、立ち会いは難しいです。メタボ系の呼気計測の場合は、集団健診等の場を借りて、呼気採集方法を直接指導しています。ご指摘のとおり、医療従事者が気づかないようなニーズをエスノグラフィック

クに収集するのは重要だと考えています。今後医工連携の開発を行う時にはあらかじめ研究計画に盛り込みたいと思います。また、モノづくりの研究グループがこれらを担当するのは無理があり、所内または外部機関との連携が不可欠で、いかに総合的な体制作りをするのが開発の成果の質を高めるポイントとなります。

議論3 発展性・将来展開について

コメント（角口 勝彦）

ヘルスケアの観点では、病院または自宅における日常的なセルフチェック（自己診断）という実態も想定されます。この場合機器使用者は医師や看護師ではなく一般人となるので、協力的な被験者を探して試作品を実際に使ってもらえる等の開発上のアプローチも可能かと考えられます。現状の技術開発は医療現場での使用を対象としていると判断されますが、将来的にこのような裾野の広い分野への展開をどのように考えるか、この技術の将来展望（例えば専門家用から一般用への展開、病気の治療のみならず未病への適用等）についても言及していただければと考えます。

回答（申 ウソク）

ご指摘の展開につき、近年のモバイル機器の進化に伴うニーズと共に、考察の最後に言及しました。

議論4 異常の検知に関して

質問（角口 勝彦）

この技術の適用に際し、個体差の部分はどのように処理されているのでしょうか（男性と女性、大人と子供、身長・体重の大小等）。また同一人の場合でも、病気や体調不良とまではいかななくても、空腹時と満腹時、休息十分な時と疲労時等で、呼気の成分への影響はないのでしょうか。

回答（申 ウソク）

ご質問のような医学的な疑問に対して、呼気水素ガスについては、

2014年度にボランティア426名を対象とした実験を行いました。

対象者の呼気水素平均値は 20.2 ± 21.1 ppmであり、性差は認められませんでした。呼気水素の基準範囲（呼気水素測定値の95%信頼区間）は0～79.4 ppmと考えられました。呼気水素は年齢と弱い正の相関を示し、女性の高齢者で高値を示しました。呼気水素と生活習慣の関連では、牛乳摂取、排便、運動習慣の項目において関連が認められました。なお本内容については、「安定同位体と生体ガス：医学応用」（2015年11月）に投稿中です。

議論5 センサ技術について

コメント（小林 哲彦）

ガスセンサについてももう少し詳しい技術的な説明があったほうが、読者がセンサ技術者の場合に理解が深まるのではないかと思います。例えば1)揮発性硫黄化合物（VSC）センサの選択性が出る理由、2) VSCセンサでバルク応答型でも高感度が出る理由、3) 熱電式水素センサで従来の触媒燃焼式ではなく熱電変換を用いるメリット等。

回答（申 ウソク）

それぞれこの論文にガスセンサの技術的説明を追記しました。

議論6 産総研内の異分野研究連携について

質問（小林 哲彦）

外部組織との医工連携は記述されていますが、産総研内のライフ系研究者と材料・デバイス系研究者との連携についてはどのようにお考えでしょうか。

回答（申 ウソク）

まだ具体的な連携には至ってないのですが、コンソーシアム活動の講演会に産総研のライフ系研究者を招き、連携を模索しております。いずれ面白い「化学反応」が起きることを期待しています。