

呼気中のアンモニア成分だけを選択的に素早く測定できる携帯型呼気センサー

Mobile Sensor that Quickly and Selectively Measures Ammonia Gas Components in Breath

● 壺井 修 ● 百瀬 悟 ● 高須良三

あらまし

近年、急速に少子高齢化が進んでいる。現役世代の健康寿命を増進させるために、病気の早期発見と生活習慣の改善をサポートする、予防医療を主眼にした個別ヘルスケアへの期待が高まっている。このような状況の中、先端のデバイス技術やICTを活用して自宅や診療所などで手軽に継続的に体の状態の指標をモニタリングする手段が有効と考えられる。そこで筆者らは、呼気中の生体由来のガス成分を調べて様々な疾病の早期発見を目指した呼気分析技術に注目し、呼気センサーシステムを開発した。

本稿では、呼気に必ず含まれている物質であるアンモニアを区別して検知できる呼気センサーシステムについて説明する。半導体材料である臭化第一銅にアンモニアガス分子を選択的に吸着させる独自の検知メカニズムにより、ほかの生体由来のガスに対して3桁以上高い選択比でアンモニアガスを検出することに成功した。開発したガスセンサーデバイスを呼気センサーシステムに搭載することで、苦痛を伴う採血なども必要なく、体温計のような手軽さで生活習慣による息の成分の変動を継続的に調べることが可能となった。

Abstract

Amid the increasing trend of aging societies across the world, there are now expectations for healthcare tailored to individuals that helps to more quickly detect diseases and improve lifestyles to ensure health and longevity for the current generation. Therefore, it is thought that it will be effective to use device technology and information and communications technology (ICT) to monitor an index related to the state of the body, easily and continuously in the home, clinic, and such like. We have focused research on diagnostic methods using breath analysis to examine the gaseous components of a person's breath as an indicator of the condition of his or her body, and developed a mobile breath sensor. This paper describes a breath sensor system that can selectively measure the concentration of ammonia that is present in everyone's exhaled breath. By applying the ammonia-adsorbing characteristic of copper(I) bromide films, we successfully developed a sensor that measures tiny amounts of ammonia in a person's breath at a sensitivity differential that is more than treble that of a gas having other living body origins. By using the sensor device, we have developed a breath sensor system. As a result, it has become possible to continuously and easily examine changes in components of the breath in relation to lifestyle without any accompanying pain such as the pain of collecting blood, similar to using a clinical thermometer.

ま え が き

少子高齢化社会の到来に伴い、医療費の増大と労働人口の減少が社会問題となりつつある。日本では国民全体の医療費は2013年に40兆円を突破し、国民総生産の8%に達している。疾病別で大きな割合を占める高血圧やメタボリックシンドロームに代表される生活習慣病は、放置すると重篤な疾病につながるケースが多く、費用と労働力の両面で大きな損失となる。これに対し、生活習慣病を早期に発見・治療することで、現役世代の健康長寿化を図ることが有効である。このような目的のために、先端デバイスを含むICTの活用により、新たなヘルスケアサービスが求められている。

ヒトの呼気中には、血中成分の一部が肺で気化した生体由来の希薄なガス成分が多種類含まれている。これを健康状態の指標として検査することにより、様々な疾病の早期発見を目指した呼気分析の研究⁽¹⁾が行われている。この呼気分析は非侵襲的な検査であるため、苦痛を伴う採血なども必要なく、手軽に検査できることが魅力である。

体内のアンモニアは、主に腸内のタンパク質の分解で発生し、肝臓の尿素サイクルで代謝・排出され平衡を保っている。呼気には必ず含まれている物質でありながら、肝臓や腎機能の状態、胃がんの危険因子であるヘリコバクター・ピロリ菌感染との相関が示唆されている⁽²⁾。疲労や加齢による増加が報告されているためバイオマーカーとして有用となる可能性が高い。

本稿では、このような背景のもとに開発した、生活習慣によるアンモニアの変動を手軽に高頻度に測定できる携帯型呼気センサーについて述べる。

新しいアンモニア検知材料CuBr

呼気分析として例えば、表面修飾を施した金ナノ粒子を検知材料に用いたセンサーアレイの応答パターンから、肺がん患者を判別できるという結果が報告されている⁽³⁾。しかし、このようなパターン認識による方法には、未知のパターンに接した際に検知できないというリスクがある。そのため筆者らは、呼気に含まれる様々な成分のうち、濃度が100 ppb (10億分の1) のオーダーであるアンモニアだけを検知するセンサーデバイスの開発を

行った(図-1)。

アンモニアに対して応答を示す半導体材料は、数多く知られている。現在ガス漏れ警報器などで広く使われている金属酸化物半導体を用いたガスセンサーでは、動作時に300℃程度に加熱することでキャリア濃度(半導体中を流れる電流の量)を上げるとともに、半導体表面を活性化している。これにより、ガスに対する応答が鋭敏になるが、これは、異なる種類のガスにも応答しやすくなるということも意味している。

しかし、呼気センサーとして使用するためには、標的のアンモニアに対して鋭敏に応答し、かつアンモニア以外のガスには全く応答しないようなセンサーデバイスが理想的である。臭化第一銅(CuBr)は、アンモニアとそれ以外のガスに対する応答が桁違いであることが知られているため、呼気センサー用のアンモニア検知材料として選定した。これは、一価の銅イオン(Cu^+)がアンモニア分子と配位結合し、錯体を形成しやすい性質があるためである。更に、固体電解質としての性質を併せ持つCuBr膜中では、銅イオンが移動することでアンモニアを吸着させやすい。これにより銅イオンがトラップされ、結果としてキャリア濃度が大きく減少するものと考えられることができる⁽⁴⁾。上記の機構から、CuBrを薄膜化することで高感度

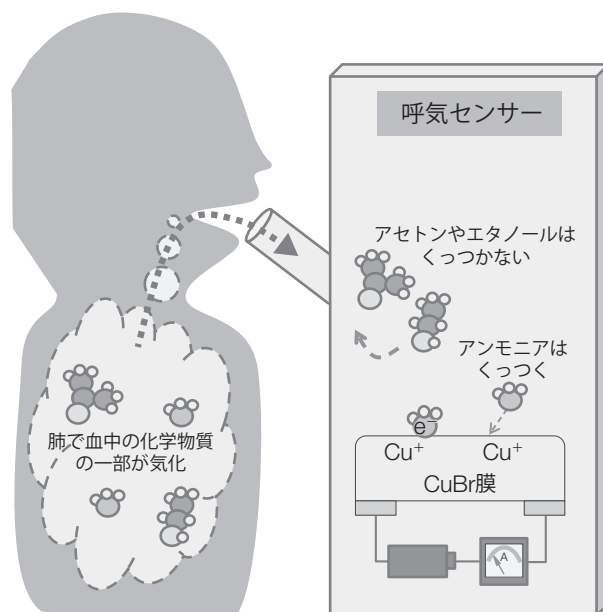


図-1 開発した技術の構成・使用イメージ

化が期待できる。

しかし、これまでCuBrデバイスの作成法として報告されてきた、銅(Cu)の膜を臭化第二銅(CuBr₂)水溶液を用いて臭化する方法⁽⁴⁾およびスパッタ法⁽⁵⁾のいずれも、ppm(100万分の1)オーダーの感度しか得られておらず、目標とするppbオーダーでの検出は困難であった。これは従来の方法では、薄膜化による高感度化と、検知材料としての安定性が相反するためである。

そのため筆者らは、CuBr₂のメタノール溶液を用いて、Cu薄膜を臭化する方法を開発することにより、安定性、感度ともに良好なCuBr薄膜を作成可能とした。この作成法は、スパッタ成膜のようにCuとBr(臭素)の組成にばらつきが生じないため、結晶構造が安定である。また、メタノールは水よりもCuBrに対する親和性が低いため、結晶が大きくなり過ぎず、結果として膜剥離が起きにくい、

安定な膜が得られる。

作成手順は、以下のとおりである。

- (1) 一対の金(Au)電極膜の上に、5 mm四方の矩形である膜厚60 nmの銅膜を、真空蒸着によって形成する。
- (2) 上記構造体を、濃度0.2 mol/LのCuBr₂メタノール溶液に60秒間浸漬し、純メタノールで洗浄した後、乾燥させる。この条件で作成されるCuBr膜の厚さは、約300 nmである。

高感度・高選択なセンサーデバイス

前章で述べた作成法によるCuBrセンサーデバイスの外観、断面構造、走査型電子顕微鏡(SEM)によるCuBr膜の断面像を図-2に示す。また、このCuBr薄膜デバイスが示す大気中における典型的な応答プロファイルを図-3に示す。本図は、アンモニア濃度が100 ~ 1,000 ppb (0.1 ~ 1 ppm) の場

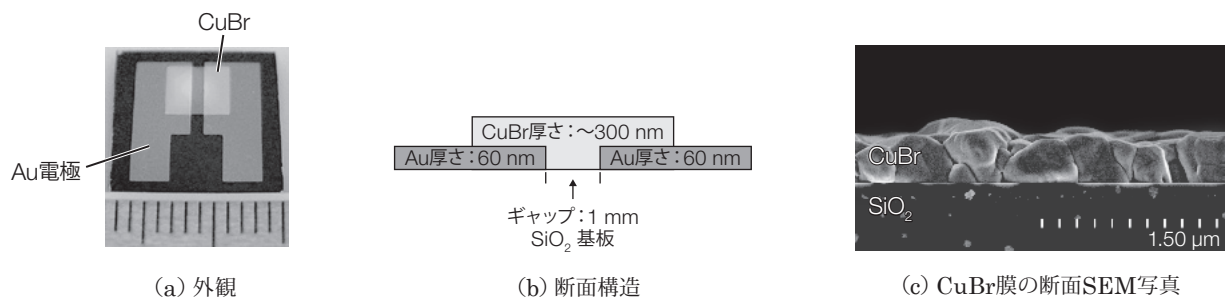


図-2 臭化第一銅によるガスセンサーデバイス

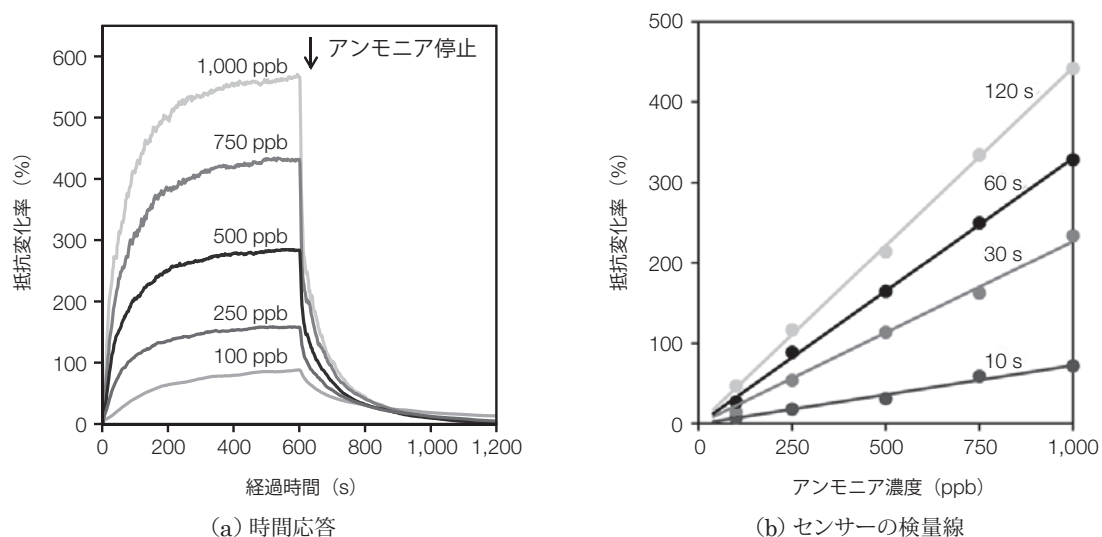


図-3 アンモニアガスに対するセンサーの応答

合の応答プロファイルである。

図-3(a)は、CuBr薄膜デバイスの応答の強さ（抵抗変化率）の時間経過を示したものである。時間が経過するとアンモニアの濃度に応じた一定の抵抗変化率に収束していくことが分かる。図-3(b)は、経過時間ごとにアンモニアの濃度と反応の強さの関係を示したものである。ここから、経過時間が1分以内であっても、反応の強さはアンモニア濃度に対して線形性を示すことが分かる。これらの結果から、CuBr薄膜デバイスによってアンモニアの濃度を測定する際に、抵抗変化率が収束することを待つ必要はなく、例えば10秒程度の初期段階の応答を用いた高速な測定が原理的に可能であることが示唆されている。

また、呼気中においてアンモニア以外で濃度が高いアセトアルデヒド、エタノール、アセトン、硫化水素に対する応答を測定したところ、その強さはアンモニアに対してそれぞれ0.01%、0.06%、0.04%、1.8%であった。通常の半導体ガスセンサーでは10%前後の応答を示す場合が多いのに対して、CuBrセンサーデバイスのアンモニアに対する応答は、相対感度が硫化水素と比較して2桁高く、それ以外の有機ガスに対しては3～4桁高い。この結果は、CuBrセンサーデバイスに対して呼気を接触させた場合に、呼気に含まれる様々な代謝関連ガスのうち、実質的にアンモニアの濃度のみを測定できることを意味するものである。特に、化学反応性が強い硫化水素に妨害されることなく、呼気中のアンモニアの測定が可能であることが判明したのは、今回が初めてである。

手軽で迅速な呼気センサーシステム

本センサーデバイスを使用した呼気センサーシステムは、医療機関だけではなく、家庭や職場などにおいて日常生活の中で手軽に使用してもらうことを想定している。そのため、被験者の負担が小さい呼気分析を目指して、先に述べたようにセンサーデバイスの初期応答を利用することで、呼気ガスのサンプリング時間を可能な限り短くする高速測定手法を開発した。また、呼気センサーユニットは電池で駆動できる小型のものとし、スマートフォンとBLE（Bluetooth Low Energy）で無線接続して使用する形態とした。スマートフォンは

インターネットに接続されるため、将来的に医療クラウドの入り口となり、個人の測定値の履歴管理や異常検知に役立つことを期待している。

また、専門知識がなくても操作できるように、センサーユニット本体には複雑な操作部や表示部は設けず、電源スイッチのみとした。センサーユニット内には、前述のCuBrセンサーデバイスと、金属酸化物ガスセンサー群のほか、各種の判定や補正に使うことを意図して温度、湿度、気圧の各センサーを設置した。ユニットにはマイコンを内蔵しており、電源を入れるとガスセンサー個々の電気抵抗値、温度、湿度、気圧のデータをリアルタイムに1秒間隔でスマートフォンに送信する。

スマートフォン側のアプリケーションは、被験者への動作指示、および測定データの受信、演算、表示、保存を行う。アプリケーションを起動し、開始ボタンをタップすると、呼気を吹き込むよう指示が表示され、15秒間のカウントダウンタイマーが表示されている間、被験者は呼気を吹き込む。

この間、アプリケーションは各センサーの値をモニタリングしている。呼気中アンモニア濃度は個人差が大きいため、呼気が正しく吹き込まれているか否かの判断は、呼気に含まれる様々な有機物に広く感度を持つ金属酸化物ガスセンサーの抵抗値を基に行った。抵抗値の変化率が設定値を超えて呼気吹き込みが適切であったと判断された場合、吹き込みの前後におけるアンモニアセンサーの抵抗値変化を基に、あらかじめ求めておいたガス濃度－抵抗値変化曲線に当てはめてアンモニア濃度を算出し表示する。

センサーユニットの試作機と、アプリケーションを実行しているスマートフォンを図-4に示す。ガス濃度をppb単位で表示するほか、後述のサンプリング調査に基づく偏差値も表示しており、集団の中で自分の値がどの程度に位置するのかを判断できる。過去の測定履歴は本体内に全て記憶しており、アプリケーションからは直近10回分の測定データと呼び出せる。将来的には、ここからクラウドへの接続を行う。

呼気中アンモニア濃度のサンプリング測定

開発した呼気センサーシステムを使用して、社内の従業員（平均年齢43歳）のうち、あらかじめ



図-4 呼気センサーユニットの試作機と、動作中のスマートフォン

実験内容に同意した128人の呼気中アンモニア濃度測定を行った。匿名であるため、年齢や既往歴との対応付けは行っていない。

呼気中アンモニアの測定結果を図-5に示す。中央値440 ppbの対数正規分布となり、幾何標準偏差(GSD)は2.30であった。Spanelらは20～60歳のサンプリングにおいて中央値が833 ppb、GSDは1.62であり、年齢層により分布がシフトすると報告⁽⁷⁾している。年齢分布差による違いがあると仮定すれば、おおむねSpanelらの報告と矛盾しない結果が得られた。以上の結果より、本センサーシステムを用いることでほぼ適切な測定ができていると考えられる。

む す び

本稿では、呼気中のアンモニア濃度を正確に定量できる携帯型呼気センサーを紹介した。血液検査には精度で数段見劣りするものの、呼気分析の魅力は非侵襲的な検査であるため苦痛を伴う採血なども必要なく、手軽に検査できることにある。開発した呼気センサーでは、携帯性と併せて素早く測定できるため、生活習慣による変動をリアルタイムに継続して調べることが可能となる。

今後、従来の大型分析装置では難しかったスマートデバイスやウェアラブルデバイスへの呼気分析の搭載に向け、開発を進める。また、医療クラウドへの接続により、家庭でも手軽な呼気測定の実

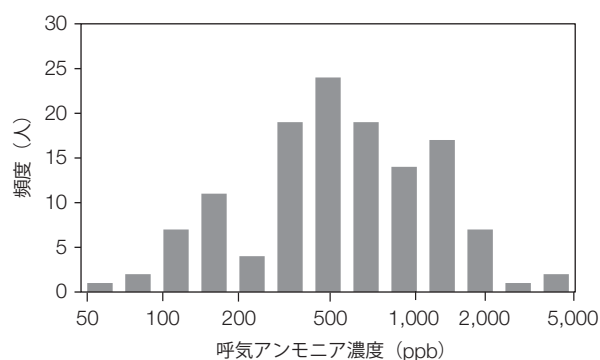


図-5 呼気アンモニア濃度のサンプリング結果

現と新しいヘルスケアサービスの創出を目指していく。

参考文献

- (1) T. L. Mathew et al. : Technologies for Clinical Diagnosis Using Expired Human breath Analysis. Diagnostics, 5, p.27-60, February 2015.
- (2) M. Bendahan et al. : Development of an Ammonia Gas Sensor. Sens. and Act. B, 95, p.170-176, 2003.
- (3) G. Peng et al. : Diagnosing Lung Cancer in Exhaled Breath using Gold Nanoparticles. Nature nanotechnology, 4, p.669-673, October 2009.
- (4) Y. Zheng et al. : NH₃ Sensing Mechanism Investigation of CuBr : Different Complex Interactions of the Cu⁺ Ion with NH₃ and O₂ Molecules. J. Phys. Chem. C, 115, p.2014-2019, 2011.
- (5) M. Bendahan et al. : Sputtered Thin Films of CuBr for Ammonia Microsensors : Morphology, Composition and Ageing. Sens. and Act. B, 84, p.6-11, 2002.
- (6) M. Bendahan et al. : Morphology, Electrical Conductivity, and Reactivity of Mixed Conductor CuBr Films : Development of a New Ammonia Gas Detector. J. Phys. Chem. B, 105, p.8327-8333, 2001.
- (7) P. Spanel et al. : Acetone, ammonia and hydrogen cyanide in exhaled breath of several volunteers aged 4-83 years. J. Breath Res. Vol.1 (2007).

著者紹介



壺井 修 (つぼい おさむ)

デバイス&マテリアル研究所
デバイスイノベーションプロジェクト
バイタルセンシング技術の研究に従事。



百瀬 悟 (ももせ さとる)

デバイス&マテリアル研究所
デバイスイノベーションプロジェクト
センシングデバイスの研究に従事。



高須良三 (たかす りょうぞう)

デバイス&マテリアル研究所
デバイスイノベーションプロジェクト
センシングシステムの研究に従事。