

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：17701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659700

研究課題名(和文) 呼気ガスバイオマーカーの周術期管理における有用性の検討

研究課題名(英文) Usefulness of volatile biomarkers in breath for perioperative management

研究代表者

松永 明 (Matsunaga, Akira)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：70284883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、周術期の患者管理に有用な呼気ガス中の揮発性有機化合物(volatile Organic Compounds: VOCs)を特定し、そのガスセンサを開発することである。ガスクロマトグラフィーを用いて侵襲度の高い手術における呼気ガス中VOCsの変動を測定したが、有用なマーカーを特定できなかった。VOCs測定のためのガスセンサは、水蒸気の影響や触媒活性の低下などがその測定精度に影響を与えることが分かった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify the useful volatile organic compounds (VOCs) in breath for evaluating perioperative patients, and to develop the accurate gas sensor for measuring the concentration of the VOCs. Changes in VOCs in breath were analyzed by gas chromatography in patients who underwent highly invasive operations. However, the useful volatile biomarkers were not identified. Water vapor content and lowering catalytic activity decreased the accuracy of gas sensor for measuring VOCs.

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：ガスセンサ 揮発性有機化合物(VOCs) 患者評価

1. 研究開始当初の背景

麻酔管理の本質は手術という侵襲と生体の調和をはかることである。手術侵襲に対する生体反応を調節するために麻酔薬が投与され、適正な循環、呼吸状態が維持される。しかしながら、手術操作という大きな侵害刺激、出血や輸血、また患者が有する合併症が麻酔レベルを上回った場合、嫌気性代謝物質が蓄積し、心筋虚血や腎不全など重大な術後合併症をひきおこす。現在、パルスオキシメーターや血液ガス分析により酸素化、酸塩基平衡、電解質、ヘモグロビン、乳酸値などから適正な臓器への酸素供給量を推測しながら麻酔管理をおこなっている。しかし間欠的な採血データでは血流遮断などの循環変動の大きな変化、代謝異常に対して発見や対応が遅れ、臓器傷害の進行を助長するため、リアルタイムで計測できるモニタリングシステムの開発が要望されており、特に呼気ガスによる検出は簡便性、非侵襲性の点から優れている。

2. 研究の目的

本研究は、全身麻酔、集中治療(ICU)管理における有用な呼気中生体マーカーを特定し、そのガスセンサの開発と実用化を目的としたものである。

3. 研究の方法

(1) 周術期の患者管理に有用な呼気ガスの揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds: VOCs) の特定
ガスクロマトグラフィーを用いて侵襲度の高い手術 (臍頭十二指腸切除術、肝切除術、腹部大動脈瘤手術、冠動脈バイパス術、弓部大動脈瘤置換術) における呼気ガス中のVOCs (メタン、アセトン、イソプレン、アセトアルデヒド) の変動を手術前後で測定した。ま

た、VOCsの術中変動と血液ガスデータ (pH, PaO₂, PaCO₂, B.E., HCO₃⁻, Na, K, Cl, Hb, lactate)、および生化学データ (AST/ALT, T-BIL, PT/APTT, BUN, Cr)との関連を検討した。

(2) VOCs の呼気ガス半導体センサ開発と実用化

未開発のVOCsを認識するレセプターを探索する必要がある。

部分酸化あるいは酸化活性をもつ金属酸化物について、そのVOCsに対する触媒特性をガスクロマト質量分析を用いてスクリーニングを行う。

その結果を参考にいくつかのレセプターを典型的なトランスデューサーである金属酸化物 (酸化スズ: SnO₂) に担持し、VOCsに対するセンサ特性を検討する。

上記の手順で探索したセンサ材料について他ガス (水蒸気、CO₂、アルコールなど) の影響を検討し妨害ガスの影響が少ない組み合わせを選定する。

ガスセンサの高感度化のために、レセプターのナノサイズ化、担持酸化物のクラスター化を検討し、薄膜ガスセンサ素子としての最適化をはかる。

4. 研究成果

(1) 周術期の患者管理に有用な呼気ガスのVOCs の特定

冠動脈バイパス術および弓部大動脈瘤置換術の人工心肺前後において、メタンの上昇を認めたが (図 1) 他の VOCs の有意な変動は認めなかった。

人工心肺を使用しない手術では、すべてのVOCsに有意な変動は認めなかった。

VOCs の変動と関連を認める血液ガスデータおよび生化学データ中の測定パラメータはなかった。

人工心肺前後でメタンのみが上昇した原因は特定できず、他の検査結果との関連も認めなかったことから、メタンが患者管理に有用な呼気バイオマーカーとは言えないと考えられた。

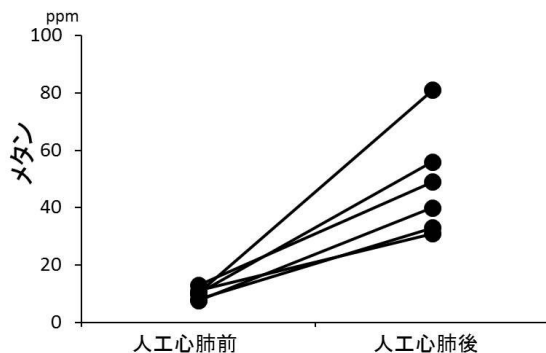


図 1. 人工心肺前後でのメタンの変動

(2) VOCs の呼気ガス半導体センサ開発と実用化

官能基を有する VOCs の代表例としてトルエン、官能基を持たない VOCs の代表例としてメタンを選択した。トルエンは半導体式 Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) デバイス、メタンは接触燃焼式 MEMS デバイスとして検討した。

トルエン

トルエンに対するセンサ応答を検討した。1) 粒子をクラスター化すること、2) パラジウム (Pd) を表面に担持することでセンサ感度が向上し、0.2mol% Pd-SnO₂ のクラスターが最も高い感度を示した (図 2, 図 3)。

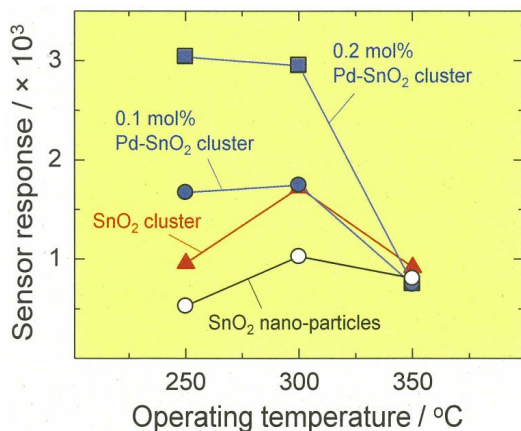


図 2. トルエンに対するセンサ応答

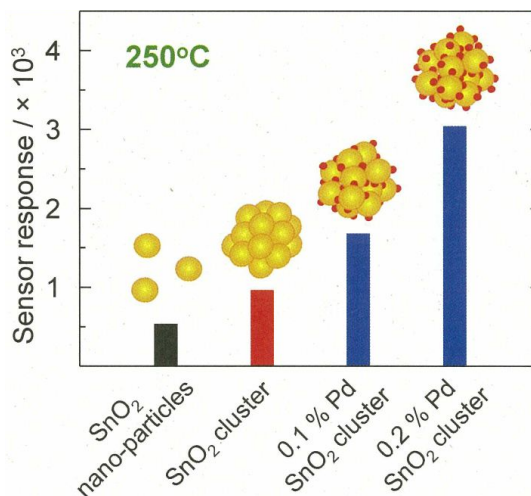


図 3. 250 °C のトルエンに対するセンサ応答
これらの結果より、0.2mol% Pd-SnO₂ のクラスターの MEMS デバイスへの応用を検討した (図 4)。

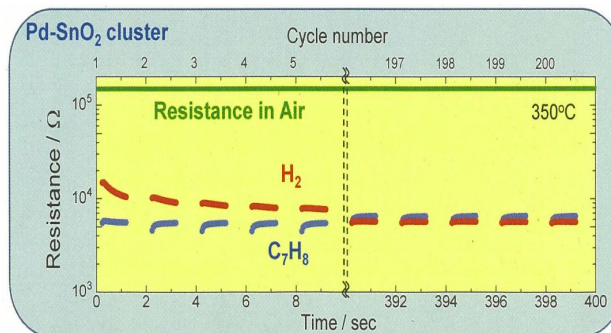


図 4. パルス駆動 MEMS センサの応答特性

0.2mol%Pd-SnO₂ クラスターはトルエンガスに対して高い感度を示し、MEMS デバイスにすることで迅速な測定が可能である。しかし、測定感度が水蒸気濃度の影響を受けることが判明したので、今後さらに検討が必要である。

メタン

メタンに対する接触燃焼式 MEMS センサの感度を検討した。メタン酸化活性は 0.95mol%PdAl₂O₃ が最も優れていた (図 5)。しかし、センサ感度がメタン濃度と比例しなかった (図 6)。原因としては、触媒活性の低下が考えられ、今後さらに検討が必要である。

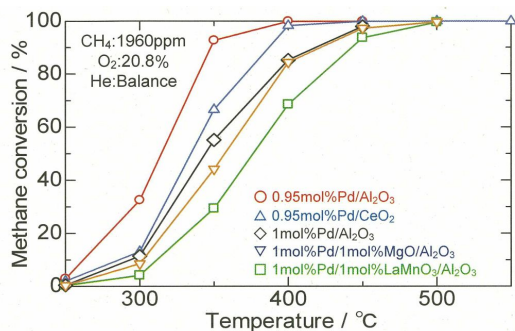


図 5. メタン酸化活性序列

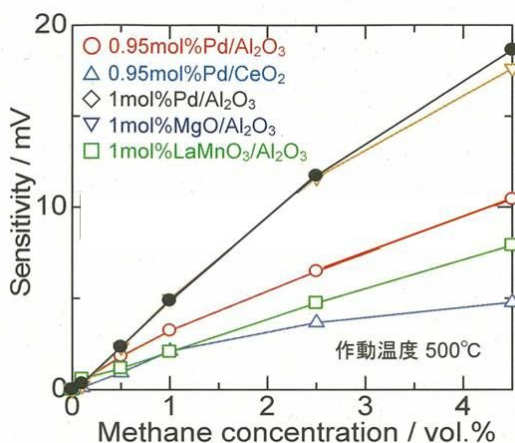


図 6. センサ感度のメタン濃度依存性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Suematsu K, Shin Y, Hua Z, Yoshida K, Yuasa M, Kida T, Shimano K.

Nanoparticle cluster gas sensor: controlled clustering of SnO₂ nanoparticles for highly sensitive toluene detection. ACS Appl Mater Interfaces. 査読あり 2014;6:5319-26.

Kuroki C, Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, Matsunaga A, Kanmura Y, Kuwaki T. Perfusion index as a possible predictor for postanesthetic shivering. J Anesth. 査読あり 2014;28:19-25.

Nakahara M, Ito T, Kawahara KI, Yamamoto M, Nagasato T, Shrestha B, Yamada S, Miyauchi T, Higuchi K, Takenaka T, Yasuda T, Matsunaga A, Kakihana Y, Hashiguchi T, Kanmura

Y, Maruyama I. Recombinant Thrombomodulin Protects Mice against Histone-Induced Lethal Thromboembolism. PLoS One. 査読あり 2013;30:8:e75961.

Terashi T, Takehara A, Kuniyoshi T, Matsunaga A, Kawasaki K, Kanmura Y. Remifentanyl temporarily improves renal function in adult patients with chronic kidney disease undergoing orthopedic surgery. J Anesth. 査読あり 2013;27:340-5.

Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, Matsunaga A, Kanmura Y. Increased carboxyhemoglobin level during liver resection with inflow occlusion. J Anesth. 査読あり 2013;27:306-8.

〔学会発表〕(計 2 件)

松永 明、磯脇純和、上村裕一、多波長パルスオキシメータによるメトヘモグロビン血症患者モニタリング, 第 35 回日本手術医学会総会, 2013, 横浜.

松永 明、磯脇純和、上村裕一、麻酔科領域におけるタブレットツールの応用, 第 34 回日本手術医学会総会, 2012, 東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 明 (MATSUNAGA Akira)
鹿児島大学・歯学部総合研究科・准教授
研究者番号: 70284883

(2) 研究分担者

島ノ江 憲剛 (SHIMANO Kengo)
九州大学・総合理工学部・教授
研究者番号: 10274531

(3) 連携研究者

垣花 泰之 (KAKIHANA Yasuyuki)
鹿児島大学・歯学部総合研究科・教授
研究者番号: 20264426