

非観血と低侵襲を目指す医療工学

松浦弘幸 野田信雄 小井手一晴 根本哲也 中野正博*

IRYO Vol. 60 No. 12 (773-779) 2006

要旨 多くの医療機器は、非観血と低侵襲を目指して、患者さんのQOLを改善すべく発展してきた。血糖値測定機器の臨床現場では、グルコースを特異的に加水分解するグルコースオキシダーゼという酵素を利用して、血中のグルコース値を測定している。その代表的な測定原理には、反射光度法と固定化酵素電極法がある。しかし、ヒトの体表面から立ち上るガス状化学物質を分析して、血糖値を推定する皮膚ガス生化学分析法や、新たに複合センサーを開発し、生体の代謝に関する熱エネルギー、酸素供給量、血流量などの各種の生理学的パラメータから、血糖値を推定する機器などは、新規の非観血的低侵襲検査法といえる。放射光を用いた位相差法やX線暗視野法は、従来のX線撮像法では得られなかった軟骨、乳癌細胞や小脳などの軟部組織に対する新たな観察法を提案した。さらに、フェムトテクノロジーとしての放射線治療は、試験的ではあるが炭素イオンやネオンイオンなどの重粒子を用いた治療に重点が移動しつつあり、その成果が期待されている。

キーワード 非観血と低侵襲、皮膚ガス、フェムトテクノロジー、X線暗視野法、位相差情報

はじめに

大多数の人は、検査といえば、X線写真と採血を思い浮かべるであろう。X線写真は、その被曝量が多少は気になるものの、採血時の針を刺される痛みと比較すれば、「まだましだ」と感じる人が多いと思われる。医療技術は、「苦痛を少しでも軽減したい」という方向に発展してきたといっても過言ではない。たとえば、マイクロマシンが話題に上った時期には、注射針をマイクロの剣山に見立てた「痛くない注射針」が提案された。

常に多くの新しい医療機器が開発され臨床試験を繰り返しては、市場に出回ろうとしている。本論文

では、多くの機器の中から、非観血と低侵襲という立場で、血糖値測定装置と、放射線診断と治療装置に限定して記述する。

観血的血糖値の測定法

生活習慣病の1つとして、糖尿病がある。一説によると、入院患者数は、108万人、さらに、治療を受けていない潜在的な糖尿病人口は、約100万人に上るといわれている。ひとたび糖尿病、とくにインスリン注射を使用することが日常生活の一部となってしまった患者さんは、血糖のコントロール（血糖値の測定）が、重要な日課となっている。このた

国立長寿医療センター 長寿医療工学研究部 *産業医科大学 産業保健学部
別刷請求先：松浦弘幸 国立長寿医療センター 長寿医療工学研究部 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾36-3
(平成18年7月4日受付，平成18年9月21日受理)

Medical Engineering aimed at non-and minimally invasive Bioinstrumentation
Hiroyuki Matsuura, Nobuo Noda, Kazuharu Koide, Tetsuya Nemoto, Masahiro Nakano*

Key Words: Non-and minimally invasion, gas from skin, femto-technology, phase contrast information, dark field method for X-ray

めに、患者さんは自らの指先を、針状物（ランセット）で突き、出血してくる血液を用いて血糖値を測定する¹⁾。

測定には、グルコース量と発色色素の変化量を、光を用いて測定する方法と、グルコース量に応じた電極電流の変化を検知する方法とに大別される。現在、臨床の現場では、グルコースを特異的に加水分解するグルコースオキシダーゼという酵素を利用して、血中のグルコース値を測定している。代表的な測定原理には、反射光度法と固定化酵素電極法がある。

反射光度法では、試薬が塗布された使い捨てのプラスチックフィルムに、血液をたらして一定時間後にふき取り、発光ダイオードから発せられる光を当て、反射強度を計測する。反射強度は、発色の強さに依存し、さらに光量は血中のグルコース量に依存することから、血糖値を推定します。反射光度法では、グルコオキシダーゼを試薬内に混入し、この酵素を用いて、血液中のグルコースをグルクロン酸に変化させる。この時、産生される過酸化水素を用いて、発色色素源をペルオキシダーゼにより酸化されて発色が生じる。

（反応過程）

グルコース + 酸素 + 水 → (グルコースオキシダーゼ) → グルクロン酸 + 過酸化水素
過酸化水素 + 発色色素源 → (ペルオキシダーゼ) → 水 + 発色した色素 (定量する)

酸化反応を利用しているために、色素の発色は、常に変化している。このために、測定時間などに注意が必要となる。

反射光度法に対して、使い捨て電極チップを用いる固定化酵素電極法に基づく血糖値測定装置が、臨床の現場で普及している。測定装置にセットされた電極チップの先端に血液を接触させると、毛細管現象で微量の血液（約 7 μg）が電極部まで吸い上げられる。

電極には、グルコオキシダーゼとフェリシアン化カリウムが固定されている。グルコースは、グルクロン酸になる。試薬中のフェロリアンイオンは、還元されてフェロシアンイオンに変化する。生成したフェロシアンイオンは、やがて電子を放出し、元のフェリシアンイオンに戻るが、この時、陰極から陽極に電子が移動し電流が回路に流れる。この発生し

た電流の値は、血液中のグルコースの量に依存するので、電流値からグルコース量が推定可能となる。

また、グルコースと特異的に反応する酵素と電極を組み合わせたバイオセンサーは、生体分子の持つ選択性を利用した製品であり、試料中の特定の化学物質を迅速かつ簡便に測定することができる。

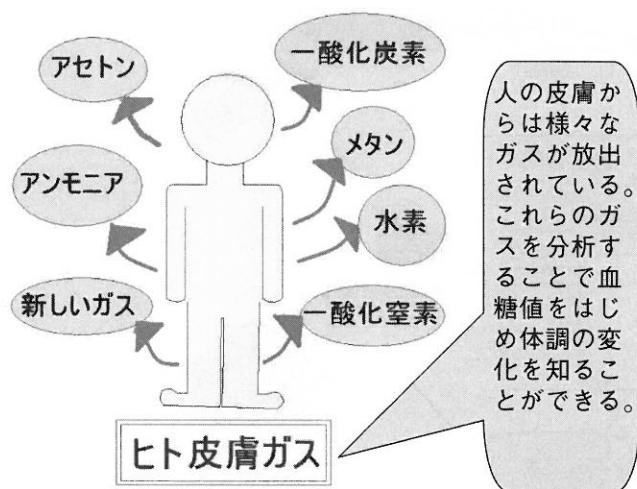
非観血的な生化学検査

易者の宣伝に、「黙って座ればピタリと当たる」という口上がある。われわれの健康状態を知るための生化学検査も、「血液採取なくとも、ピタリと当たる」ほど、望ましいことはない。とくに、血糖値の測定が必須の糖尿病の患者さんにとっては、非観血・低侵襲的検査法の開発は、切実な問題である。

当時、名古屋工業大学の津田教授（現在、ピコデバイス）たちは、汗の研究を進める中で、飲酒後の皮膚表面へのアルコールの排出量を測定中に、血中アルコール成分と汗中アルコール成分との間に非常に高い相関関係が成立することを発見した。その時、ガスクロマトグラフ上に多数のピークが出現していることに気が付き、人間の皮膚から各種のガス状成分が放出されていることに注目した。これが、ヒト皮膚由来の気体状化学物質（皮膚ガス）の発見である。つまり、ヒトの体表面からアセトン、アンモニア、一酸化炭素、メタン、水素、一酸化窒素など諸々の気体が常時発散しており、健康状態に応じて、これらの気体成分の濃度が変化する（図 1）^{2)~4)}。

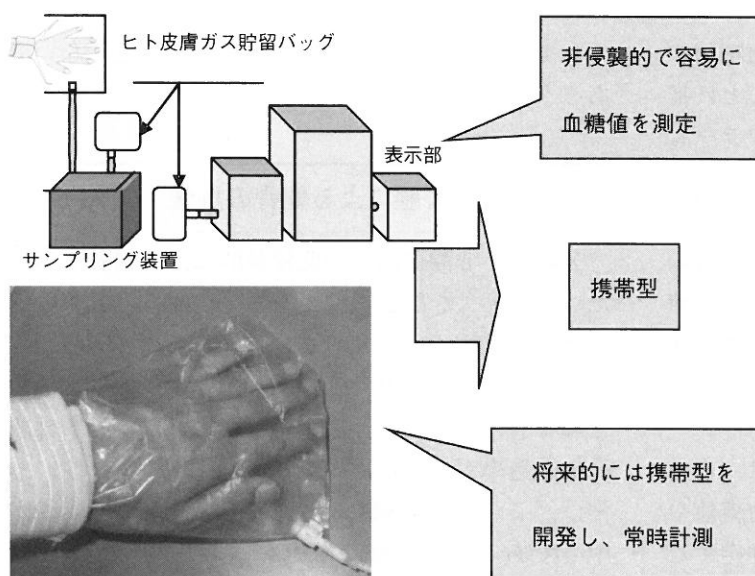
アセトンは、グルコースの代謝産物として、また脂質の燃焼にともない生成した脂肪酸の代謝から生じる。このために、アセトンは血中グルコースとの相関から、糖尿病や肥満の指標となる。また、水素やメタンは、大腸に存在する腸内細菌が、炭水化物やセルロースをエネルギーとして分解し利用する過程で発生する。このために、腸内における消化吸収の良否の指標を与える。肝硬変の程度を知るマーカーの 1 つとしてアンモニアがある。肝機能の低下とともに、肝臓で代謝されるアンモニア量が減少し、血中のアンモニア濃度が上昇してくる。このためにアンモニアも皮膚ガス的一种として、皮膚から放出されている。

皮膚ガスの収集（アセトンガス）は、図 2 に示すように、貯留バッグを手や指に装着し、装着部位の皮膚表面から放出するガスを捕集する（サンプリング時間は約 5 分）。こうして捕集された皮膚ガスを



ヒトの体表面からは、メタン、アセトン、一酸化炭素などの各種の気体が放出されている。これらの皮膚から発散されるガスを、津田等のグループは、皮膚ガスと名付けた。皮膚ガスの成分濃度は、その人の生活習慣や健康状態と相関があり、このような生理的意義を持つガスを捕集、濃縮、そして分離することにより、その数値から、血液中の血糖値やアンモニア濃度、中性脂肪値などの生化学的成分の値を推定する方法を、皮膚ガス生化学分析法という（図：津田孝雄氏）。

図1 皮膚ガスとは？



写真に示した皮膚ガス貯留バッグを、ヒトの手首に装着し、装着部位の皮膚表面から放出されるガスを収集する（現在は、写真のように手掌全体でなく、指のみでガスの捕集が可能である）。サンプリング時間は、3-4分である。これにより、容器内に皮膚ガスが得られ、このガスを濃縮、分析することにより、血中の生化学成分濃度を推定する（写真と図：津田孝雄氏より、一部改変）。

図2 皮膚ガス生化学分析装置

分離・濃縮過程を経て、ガス分析装置に送られ、アセトンガスの濃度が測定される。また、表示部では、このアセトン値を血中のグルコース量と関連付けを行い、血糖値を推定している（現在、臨床治験段階

にある）。この皮膚ガス生化学分析法の特徴は、指を貯留バッグに入れておくだけで、血糖値や中性脂肪などの各種の生化学データが連続してモニタリング可能な点にあり、また、各種の生化学データが一度の皮膚ガスの採取で、同時分析・測定の可能性をもたらす点にある。さらに、汗分析を組み合わせることで、喘息の薬剤として有名なテオフィリンの血中濃度の推定も可能となる。皮膚ガス法は、このようにマルチ生化学測定システムの構築性に優れ、また、将来的には、携帯可能な設計に移行するものと考えられる。やがて、一般生化学においても皮膚ガス検査法が標準化し利用される日が来るかもしれない。

また、日立製作所ヘルス・ベンチャーカンパニーは複合センサーの構築技術を開発し（<http://www.hitachi.co.jp/New/cnews/040223.html>）、生体の代謝に関する熱エネルギー、酸素供給量、血流量などの各種の生理学的パラメータから、血糖値を推定する非観血的推定法を開発した。この方法は、代謝による生成熱、ヘモグロビンの酸素飽和度、血流量、指先の温度、および光学的特性を正確に測定し、代謝熱生成に関する生理パラメータの整合性から血糖値を推定する。複数の生体情報を迅速かつ正確に収集し処理するために、接触温度計、輻射温度計、多波長の反射散乱光度計などの多様なセンサーを1つのユニットの中に組み込んだ様式となっている。この血糖値推定装置は、指を検出部に乗せるだけで血糖値の推定が可能なシステムであり、測定時間も約10秒と短く検査チップの交換も不要で簡便性に優れている。

アメリカで既に製品化されている測定器にグルコウォッチという腕時計型の血糖測定器がある。メーターの裏にオートセンサーといわれる小さなパッチを2個セットして、それが皮膚組織の間質液を取り出し、間質液中の血糖値を調べる構造になっている。採血を必要とせず、微

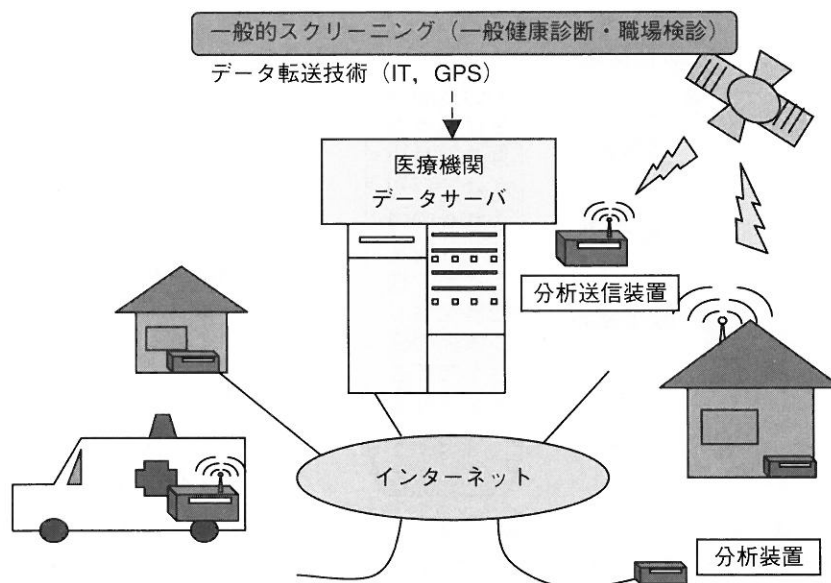


図3 非観血・非侵襲的な連続モニタリングと在宅・遠隔医療

GPS やインターネットなどの双方向通信システムと、この小型簡便化された非観血・低侵襲検査法が結びつくことにより、状態の連続モニタリングが可能となり、自動的に医療機関にデータが蓄積され、必要に応じて医療機関からのアドバイスを受けるホームドクター制度の充実が見込まれる。さらに、救急車や被災地にこのシステムが導入されれば、専門の医療従事者がその場にいないとも、臨床データを取得し、即座に医療機関と交信して適切な指示を受けることが可能となる。

電流を流すことによって12時間の連続した血糖値の推定が可能であり、一度セットすると20分ごとに推定し、もし、血糖値に異常が発生すれば、アラームで知らせてくれる仕組みである (<http://www.glu-cowatch.com/>)。この他にも、東芝、シスメックス社の製品も (<http://www.sysmex.co.jp/news/press/2003/030417.html>) 組織液を採取して血糖値を測定する方法であり、従来の採血による方法と比較して低侵襲性を達成している (http://www.rakuraku-cooking.net/topics/0403_1.html)。

非観血かつ低侵襲の生体計測法の主眼は、容易に測定できる説明変数群から、目的変数（血糖値やコレステロール値、アンモニア値など）を推定する式を見出すこと、そして、どのような説明変数を採用するかを決定し、その変数群を迅速に計測するセンサー・機器を開発することにある。つまり、統計学という回帰式（線形、または、非線形を含めて）

$$(y) = f(\text{変数群}; X_{\text{血流}}, X_{\text{代謝}}, X_{\text{酸素飽和度}} \text{ など})$$

を見出し、説明変数群で目的変数（血糖値など）を推定する方法である。

今後も、多くの臨床検査法が非観血的、低侵襲性の方向を目指して進展する。小型簡便化された検査機器が通信手段と結びつく時、在宅・遠隔医療シス

テムや災害時の救済などに活躍する日も遠くないであろう（図3）。

X線による軟骨の撮像

X線は、非観血かつ低侵襲的に生体情報を知るために不可欠な診断機械である。これは、X線の透過性と直進性、そして、物質によるX線の吸収能の差を利用して、医療や工業などの分野で大いに活用されてきた。しかし、従来のX線撮像法では軟部組織は透過率が高いために十分な情報が得られず、通常は、これらの組織に対して、MRIによる検査が中心であるが、一般にMRIによる検査はX線診断に比較して解像度が低いことがあり、

解像度の更なる改善が待たれていた2004年頃、高エネルギー加速器研究機構（旧：高エネルギー物理学研究所）放射光科学研究施設の安藤正海教授グループと岡山大学整形外科が共同で、X線暗視野法を独自に開発し、世界で初めて臨床に近い条件で関節軟骨の撮影に成功した。この撮像には、KEK-PFやSpring-8という位相が揃ったシンクロトロン放射光が用いられているが、被曝量は通常用いられているX線撮影法と同等かそれ以下である (<http://www.kek.jp/newskek/2003/marapr/xray.html>)。

X線暗視野法では、指向性が高い放射光を関節軟骨病変部に照射すると、通常の軟骨はX線を吸収しにくいので透過するが、病変部では縁などでわずかに屈折が生じる。この屈折量は、20kmにつき1cmという微小量ではあるが、試料透過後の多量の直進X線をさえぎることで、この屈折X線のみを捕らえる方法がX線暗視野法である。この直進X線と屈折X線の分離には、厚さ2.1mm程度のシリコン単結晶板を用いて波長0.0354nmのX線の直進光を遮蔽し、この結晶板の位置をわずかに変えることにより、病変部の情報を担う屈折X線のみを取り出すもの。実験では、壊死のために取り出された大腿骨頭と、献体御遺体からの肩、指関節等が用いられたが、今まで周囲組織と区別が困難なため見えなかった軟骨病変組織の描出に成功した (<http://www.kek.jp/newskek/2004/novdec/xray.html>)。

この他にも、X線の波の位相差情報を用いて、従来のX線画像の約1,000倍近い高感度化が期待できるX線位相コントラストを応用した小脳や乳癌組織の撮影法などの進展がみられる。

フェムトテクノロジーの治療

1895年、レントゲンによるX線の発見は、多くの分野に影響を与えたが、医療応用は論文発表のわずか数カ月後には、早くも骨折の診断に利用される一方、咽頭癌の治療にも応用されたという記録が残っている。また、1898年にキュリー夫妻により発見されたラジウムはガンマ線を放出するが、今日、コバルト60からのガンマ線を患部に集中することでガンマナイフとして実用化されている。1930年には、サイクロトロンの原理が実証されてから、8年後の1938年にはサイクロトロンを用いた重陽子線とベリリウムを組み合わせ発生する中性子を用いた咽頭癌治療が行われた。今日、癌の治療には手術が最も多く採用されるが、化学療法や放射線治療法の対効果比の進展如何により、重要度が増してくると思われる⁵⁾。

粒子線による癌治療の原理は、使用する粒子を高速に加速して、人体内に打ち込み、癌細胞のDNAを破壊して、ついには、癌細胞そのものを死滅させるということである。基本的には、粒子の飛程の制御であり、入射粒子の種類、そのエネルギー、そして照射深度と範囲の決定である。これらの制御を誤ると、正常細胞の破壊による急性障害や、晩発性障

害としての癌化を誘発することになる。正確な制御を実現するためには、フェムト (10^{-15}) オーダーでの時間と粒子の管理が要求され、フェムトテクノロジーといえる⁶⁾。

熱中性子や熱外中性子を治療に用いる場合には、ホウ素を含む薬剤を患部に集積させておくことが重要である。中性子捕獲反応、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ により、 α 粒子が生成されるが、飛程が $10\mu\text{m}$ 程度と短いために、有効なDDS (drug delivery system) の開発が鍵となる。

荷電粒子の飛程は、癌治療では非常に重要である。電子より重い荷電粒子は、物質に照射されると、エネルギーが高いうちは周囲の物質を電離しながら直線的に進む。しかし、速度が十分に遅くなると、断面積が急激に大きくなり(反応をおこしやすくなり)、飛程の終端部で一気にエネルギーを放出し鋭いピーク(ブラッグピーク)を形成する。荷電粒子のエネルギーを調節して、このピークの形成深度を癌の患部に調整すれば、正常組織へのダメージを減少させ、逆に癌細胞を有効に破壊できる。たとえば、エネルギー180MeVの陽子では、約20cm程の深さまで到達して、ピークを形成する。湯川秀樹博士が予言したパイ中間子では、運動量150MeV/cの時には約12cm、173MeV/cならば約16cm程に達する。パイ中間子には、ブラッグピークの形成する以外にも、強い相互作用(核力)により、付近の原子核に捕獲され、その原子核を大きなエネルギーで破壊するというスター生成の機構を持っている。この際にイオン化力の強い粒子を放出するために、癌治療には有効な粒子とされた。しかし、パイ中間子の生成コストが高額であることや、多重散乱の問題が表面化することにつれて、1994年頃からは行われなくなってきた。

重粒子線治療は、試験的な段階にある。使用される重イオンは、炭素、ネオンなどの重い元素のイオンを光速の8割前後まで加速させた後に、直接体内の癌病巣に照射する。現在の所、副作用として認められたものには、高い線量を受けた消化管の壊死による穿孔が認められた例がある。重粒子線は、陽子線、電子線と比較して線エネルギー付与が高いために、照射領域の一層の限定と計画性が求められている。一般に重粒子線の制御は、困難をきわめるが、炭素やネオンなどの人体を構成する原子と同程度以上の質量を持つイオンの場合、人体組織を通過しても、組織中の原子と多重散乱の影響が小さいために、照射境界が鮮明となり、線量の集中が向上し、正常

組織への影響を少なくできる。

炭素イオン線を用いた粒子線治療装置は、放射線医学研究所の重粒子線癌治療装置 HIMAC が試験運転されている。この HIMAC では、ケイ素イオンが水中で約 30cm (核子当たり 800MeV) まで到達するといわれている。臨床試験の結果は、放射線医学研究所のホームページで公開されているように、多くの医師と研究者により議論されている。

一般に重粒子線による癌治療は、ガンマ線と比較して、止まる直前までに吸収される線量が少なく、正常組織の破壊が少ないといわれている。しかし、放射線による治療は、一般には術中迅速による病理検査により癌細胞を同定するわけではない。画像認識できないほどの小さな癌は見過ごされやすい。とくに、境界不明瞭な癌では、照射後に癌細胞を十分に殺傷できていない可能性が高く、生き残った癌細胞の急激な増殖による様態の悪化が懸念される。

現在の癌治療は、手術による外科的治療法、抗癌剤の投与による内科的治療法、免疫療法、遺伝子治療法、そして、この放射線療法がある。治療の選択肢は多いほどよい。低侵襲かつ非観血的で、患者さんの負担が少なく、大きく QOL の改善に役立つほうがよい。フェムトテクノロジーは、その意味でもこの目的に将来的にも貢献できると思われる。

ま と め

非観血と低侵襲検査の一例として、血糖値測定装置と、新しい X 線撮像法、および、放射線癌治療を取り上げた。しかし、医療工学も日進月歩であり、すべてを網羅することは困難である。神経再生電極やマイクロニューロプログラムによる神経応答の制御⁷⁾、バーチャルリアリティとロボット手術の結合、脳磁図、医療材料などの多くの先端医療技術が考案されてきている。しかし、いかに治療・診断技術が進

歩しようとも、目の前のベッドに横たわっているのは、生身の人間であることは忘れてはいけない。機械の最適値を求めるのではなく、人にとっての“より望ましい環境”を優先することが重要である。

最後に、われわれの研究部では、f-MRI を高速情報処理・通信システムと融合させ、認知症の早期診断法を目指す Medical Grid システムの開発、そして支援機能付車椅子、在宅・遠隔医療システムの構築などという比較的臨床に近い研究から、分子機能材料設計や氷結晶法による組織保存法の開発、さらには、放射光、放射線を利用した分子標的の破壊を目指した DDS の開発などの基礎的研究も行っている。

〔文献〕

- 1) 馬場憲一：ME 臨床での医用工学。日本医事新報社、東京、p.64-68、1994
- 2) 津田孝雄：化学の招待、ヒトの発汗活動と汗に含まれる化学物質から分かること。日本化学会東海支部、名古屋、p.15-29、2001
- 3) Ohshima Y, Asaoka A, Shimizu H et al: Changes in Concentration of Sodium and Potassium in Perspiration before and after Iontophoresis with Alternating Current in Palmoplantar. 皮の科 3 : 266-270, 2004
- 4) 加藤勇治, 津田孝雄, 吉田忠義：異なる光強度の連続 2 パルス光を光源とする光吸収法による低濃度有機ガス濃度測定. 分析化学 54 : 399-402, 2005
- 5) 山田聡：加速器によるがん治療の最前線. 日本物理学会誌 61 : 401-407, 2006
- 6) 中野正博, 松浦弘幸, 根本哲也ほか：フェムトテクノロジーのガン治療への応用 バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌 6 : 80-84, 2004
- 7) 古川俊之編：先端技術が拓く医療工学の未来, アドスリー, 東京, 2004

Medical Engineering Aimed for Non-and Minimally Invasive Bioinstrumentation

Hiroyuki Matsuura, Nobuo Noda, Kazuharu Koide, Tetsuya Nemoto and Masahiro Nakano*

Abstract Many types of medical equipment have been developed with the aim of realizing noninvasive/minimally-invasive procedure so as to improve the quality of life (QOL) of patients. At the clinical stage where blood sugar level measuring instruments are used, blood glucose levels are measured by using an enzyme called glucose-oxidase which does hydrolysis of glucose in a specific way. The representative measuring methods include the light-reflex magnitude measurement and immobilized enzyme electrode method. Meanwhile, some new developments have recently been made such as skin-gas biochemical analysis method to estimate blood sugar level through analysis of gaseous chemical substances rising from the body surface, and a new type of compound sensor. A new noninvasive/minimally-invasive test method is introduced in an instrument which estimates blood sugar level based on various physiologic parameters such as living-body metabolism related heat energy, oxygen supply, and blood flow volume. The phase-contrast method and X-ray dark-field method, which use radiant light, provide a new method of observing soft tissues such as cartilage, breast cancer cells, and cerebellum, which is not possible with conventional radiography. Moreover, as for radiation cancer therapy based on femto-technology, the focus has shifted to trial-based therapy using heavy particles such as carbon ion and neon ion and there are high expectations regarding their use.