におい識別装置「FF-2020」を用いた医薬品の測定例

喜多 純一

The Introduction of Medical Product's Applications by Using Flavor and Fragrance Analyzer “FF-2020”

Junichi Kita

Analytical & Measuring Instruments Division, Shimadzu Corporation; 1 Kuwabara-cho, Nishinokyo, Nakagyo-ku, Kyoto 604-8442, Japan.

(Received August 31, 2013)

The design concept of flavor and fragrance analyzer “FF-2020” was described; at first how to recognize the quantification of odor, introducing traditional quantification of odor and how to compose the analyzer. At last two analysis of the medical goods were described. The most important thing to quantify the odor is to recognize the three faces of odor that is chemical component face, subjective feeling and objective feeling. For the electronic nose like a flavor and fragrance analyzer, objective feeling should be quantified by the analyzer. Then the original mode of analysis was made to realize the quantification of the objective feeling.

Key words—three faces of odor; electronic nose; metal oxide semiconductor

1. はじめに

嗅覚能力については、日常生活において常に使っているもので、その能力のすばらしさが実感されにくい、ある側面では、ヒトの嗅覚能力は高価な機器分析を利用してもいまだ完全には置き換えることができないほどすばらしい。

例えば感度では、検出限界として *bbp* レベル以下まで検知できるにおい種が存在する。これは、通常においガスの分析に用いられる GC/MS（質量分析付きガスクロマトグラフィー）において、前段になんらかの濃縮装置を用いてようやく検出できるレベルである。濃縮装置を含めて GC/MS 装置のおよその価格は、約 2000 万円にもなる。

においを有する化学物質の数は、一説には 40 万種も存在するといわれるが、ヒトの鼻は感度は高いがその化学組成までは特定できない。それは、ヒトのにおい検知メカニズムが、ガスクロマトグラフィーのようにカラムを用いて単一成分に分離してか

ら検知するというものではなく、複合成分のまま複数の嗅覚レセプター（センサ）を用いてパターン分析する手法のためである。¹⁾

ちなみに、ヒトの場合、機能している嗅覚レセプターの数約 390 種と言われており、におい成分組成の違いについて、においの質（品質ではなく種類）として認識をしている。また嗅覚は高感度ではあるが、濃度の濃いにおいにも感知できるために、他の五感と同様に、対象物の量（においについてはにおい物質の濃度）に対して対数で応答するいわゆるウェーバーヘフナーの法則が成り立っている。

以上のメカニズムによりヒトはにおいを検知しているので、成分分析で求めたにおい物質（成分組成）とその濃度に対し、嗅覚で認識しているにおいの強さと質について直接的には対応がつけづらい。またにおいを有する成分種が 40 万種もあり、それらの混合したにおいも考えるとその組み合わせは無数といってもよいほどの数になり、それらすべてに対し、色にたとえたとして、赤色や黄色として定義することはできないため、においの認識には主観が入り易いことになる。これがにおいの定量化を難しくしている理由となる。このことをまとめたのが Fig. 1 である。

The author declares no conflict of interest.

島津製作所分析計測事業部（〒604-8442 京都市中京区西ノ京桑原町 1）

e-mail: j-kita@shimadzu.co.jp

本総説は、日本薬学会第 133 年会シンポジウム S30-302 で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Three Faces of Odor

Three faces of odor are explained such as face of chemical component, face of objective feeling and face of subjective feeling.

通常、ヒトはにおいを Fig. 1 の一番右の主観的感覚で認識をしているが、このフェーズではにおいの認知に主観が多分に含まれるため、主観的感覚で感じた不快なにおいの原因追求には、できるだけ客観性の高い分析が求められ、左側の成分分析が行われる。しかし、成分分析の結果から主観的感覚の結果を説明することは一般的に難しいことが多い。その理由は大きく分けて、今まで説明したことのまとめになるが、2つの理由がある。

1つは、においは濃度の対数でにおいの強さが変わるということ、におい成分の検知閾値（嗅覚で感じる最低の濃度）が成分毎に大きく異なるため、成分とその濃度からにおい質と強度への変換が難しい。ただこの部分は慎重に手順を追って進めれば Fig. 1 の中央の嗅覚感覚量（においの強さと質）までは成分と濃度から客観的に得られる。しかし、この中央の嗅覚感覚量から主観的感覚の間では主観が大きく介在し、成分分析をうまく反映できない場合が多い。

もう1つの理由は、においを構成する成分に分離してしまうと、複合臭で存在したときの性質、例えば立体障害的なメカニズムと思われるが、いわゆるマスキングやペーリングと呼ばれる現象が見えなくなってしまうためである。そこでわれわれは、においの客観評価として GC/MS のような成分分析とは別に、においを成分全体の性質としてとらえ、においの強さや質が求められるにおい嗅ぎ GC 若しくは今回紹介するにおい識別装置の有効活用もにおいの定量化方法として提唱している。

2. においの強さ及びにおいの質に対する従来の定量化方法

におい識別装置の考え方を説明する前に、従来のにおいの強さとにおいの質の定量化がどのように行われてきたかを理解しておく必要がある。

Figure 2 は、悪臭防止法におけるにおいの強さ評価法の変遷である。²⁾ 日本において、悪臭防止法は一番系統だったにおいの強さの評価方法を提供している。この悪臭防止法は昭和 46 年に制定されたが、その当時、成分濃度分析を機器分析で行い、その濃度からにおいの強さを求める物質濃度規制を導入すべきか、嗅覚を利用して、測定対象のにおいを無臭空気希釈し、無臭になるまでの希釈倍率でにおいの強さを定義する臭気指数規制を導入すべきか議論になったと聞いているが、物質濃度規制の方がより客観的ということで採用されたとのことである。

当時は悪臭が発生する場所や、そこで問題になっている悪臭成分が特定し易かったという背景もあ

喜多純一

京都大学工学部化学工学科卒業。1981 年堺島津製作所中央研究所研究員。太陽エネルギー蓄積高歪み化合物、赤外検出器用焦電材料の開発。2011 年分析事業部 GCTABU。高温超伝導体磁気検出素子の開発、赤外線液晶チョッパの開発、輻射アレーセンサの研究、導電性高分子においセンサの研究、におい識別装置の開発、以後におい関連の研究。2001 年におい識別装置 FF-1 にて第 4 回日食優秀食品機械資材賞、2007 年におい識別装置 FF-2A にて(株)においかおり環境協会平成 18 年度技術賞、2011 年電気学会進歩賞を受賞。

Fig. 2. The Transition of Offensive Odor Control Law in Japan

At first reducing the concentration of malodor's component was used and secondary measuring odor index by human nose was added.

る。例えばし尿処理場、化製工場、塗装工場などが対象であり、そこで問題となった硫化水素やアンモニアなどの5物質からの規制で開始され、最終的には22成分まで増やされた。

機器分析で物質濃度が測定できたとしても、物質毎にその濃度とにおいの強さの関係は異なるため、その関係をあらかじめ求めておく必要がある。その関係式をグラフ化したものがFig. 3になる。この関数は、²⁾ 当時の環境関連の研究所においてクロスチェックをされたと聞いているが、この関数を求める作業はかなり時間が必要であったことは容易に想像できる。

Figure 3からも、におい物質により、臭気強度が1になるところ（検知閾値濃度）が物質により大きく異なり、また、においの強さが濃度の対数で変化することも理解される。

Figure 2にあるように、平成7年頃になると制定当初の悪臭源からのにおいては対策が進み、それらの悪臭の問題は減少してきたが、代わって焼肉臭や野焼きなど、一般生活臭が問題になり、臭気指数規制が導入されることになった。

この背景には、従来の悪臭22物質では新たなおいには対応できなくなったこと、物質濃度規制を続けるためには、より多くの対象物質を特定し、そのたびにそれらのおい物質の濃度とにおいの強さの関係を求める必要があり多大な労力が必要なこと、成分数が多い複合臭については、いくつかの単成分の濃度だけでは評価しきれないことなどの背景があったものと思われる。

臭気指数規制における臭気指数の求め方がFig. 4

Fig. 3. The Relationship Function between Odor Concentration and Odor Strength

に示されている。この方法は三点比較式臭袋法と呼ばれ、図中の写真にあるように、6名のパネルを用いて測定を行う。それぞれのパネルは、嗅覚試験により5種が嗅ぎ分けられる必要があり、試験全体のオーガナイズは、臭気判定士が行うことが望ましい。試験の手順としては、まず、臭気判定士が先にサンプル臭を3倍系列（30, 100, 300, 1000倍…など）に希釈し、どの当たりで無臭になるか見当をつけておき、その30倍若しくは100倍濃いところから試験を開始する。

試験は、6名に3つのバッグを提示し、3つのバッグのうち1つには、サンプル臭が何倍か希釈されたものが入っており、残りの2つには無臭空気が入っている。6名のパネルはその3つのバッグのにおいを嗅ぎ、どれが無臭でないかを嗅ぎ分ける。

Fig. 4. The Measuring Odor Index Method by Human Nose

Figure 4 の下側の表に実際の試験例が示されているが、濃度の高いところ（希釈率が小さいところ；表の左側）から試験が行われるが、この試験の場合、30 倍と 100 倍については A-F の 6 名すべてのパネルが嗅ぎ分けることができ、300 倍では、C と F のパネルが嗅ぎ分けられなかった。嗅ぎ分けられなかったパネルはそこで試験が中断され、すべてのパネルが嗅ぎ分けられなくなるまで試験は進められ、最後に、一番感度の高かったパネルと、感度が低かったパネル 2 名を除き、残り 4 名の結果の平均から臭気指数が決定される。

臭気指数の計算方法は、無臭になるまでの希釈倍率がそのまま臭気濃度と呼ばれ、臭気指数は臭気濃度から下記の式により計算される。

$$\text{臭気指数} = 10 \times \log_{10}(\text{臭気濃度})$$

Figure 4 の表では、臭気閾値が既に記載されているが、

$$\text{臭気閾値} = \log_{10}(\text{臭気濃度})$$

のため、この試験の臭気指数は、臭気閾値の 10 倍なので 29 になる（臭気指数は小数点以下については四捨五入することになっている）。

悪臭防止法については、どんなに快適なおい種であっても、嗅ぎたくない人にとっては不快なおいになってしまうので、におい質を問わない。

次に、におい質を定量的に求める方法としては、ISO 化されている quantitative descriptive analysis (QDA)³⁾がある。

この QDA 法は、どの食材でも使える官能特性用

語を探すのではなく、食材ごとに、それを表すのにふさわしいにおい質を選定する方法である。具体的な手順は、①評価するサンプル間のおいの違いを表現する言葉だしを行う。この言葉は、どのようなにおい質のことを言っているのかを明確にするために、実際に準備ができるにおいを選定することが望ましい。②それらの言葉だしから、表現は違うが同じにおい質のことを表わしているものを省き、官能特性表現用語を選定する。③選定された官能特性表現用語を使って熟練したパネル 12 名程度で試し評価と尺度あわせを行い、尺度に大きなばらつきがなければ、④本評価を行う。

本評価では、官能特性表現用語の得点を用いたレーダーチャート以外に、統計検定として分散分析や多重比較、多変量解析として主成分分析や PLS 回帰分析などが行われる。

Figure 5 では、実際に市販の食パンについて QDA 法を適応したレーダーチャートが示されている。

3. におい識別装置

3-1. 装置原理 官能評価を利用せず、装置のみでのおい強さとおい質の情報が得られるにおい識別装置を説明する。におい識別装置の設計思想のポイントを記載したものが Fig. 6 である。

成分分析では、においに含まれる化学成分とその濃度を求めることになるが、におい識別装置では、嗅覚と同様のおい検出機能を持たせ、においの強さ（臭気指数相当値）とおい質（基準のおい

からの近さ度合いを%で示す) というように、嗅覚に近い出力が得られるようにしている。

嗅覚に近い出力が得られるように、カラム等で分離をせず複合臭のまま複数の金属酸化物半導体センサで検出するようにしている。またこの金属酸化物半導体センサは、ガス警報機などにも使われている

Fig. 5. Output of QDA Analysis of Pain de Mie

が、濃度の対数で応答するため、嗅覚と同様にウェーバーヘフナーの法則に則る。さらに、嗅覚はにおい物質毎に検出できる濃度が(検知閾値)が大きく異なるが、金属酸化物半導体の感度は、嗅覚レセプターの感度とは一致しないため、後で説明する解析処理で嗅覚感度に合わせるようにしている。

装置の全景を Fig. 7⁴⁾ に示す。一番左側の金属容器がアロライトボンベと呼ばれ、基準のガス9種分用意されている。それらの基準ガスは、センサ感度の校正に使用するとともに、スタンダードモードと呼ばれる解析方法の基準ガスになる。その右はバッグ用のオートサンプラで、写真ではセットされていないが、黒いゴムの部分に、サンプルバッグが左右6個ずつ合計12個が設置できるようになっている。

その右側は、100 mL のガスタイトシリンジが自動で上下する機構を有するガスの希釈混合装置で、今回は説明を省略するが、センサ出力の濃度に対する非線形性が、におい質評価の誤差になるのを避け

Fig. 6. Original Concept of Flavor and Fragrance Analyzer

Fig. 7. Flavor and Fragrance Analyzer FF-2020S System

Fig. 8. The Mechanism of Flavor and Fragrance Analyzer

るために、10個のセンサの総合出力を一定に保つために使うのが主目的である。

その右が本体で、ここにセンサ10個とサンプルガスを濃縮する捕集管が入っている。

実際の構成と動作を示したのが、Fig. 8⁵⁾である。図の右半分に、本体の構成が記載されている。バッグサンプルの場合には、Aの場所から導入されたにおいサンプルガスが、いったん捕集管に通され濃縮される。濃縮後、捕集管の反対側から乾燥窒素を流し、捕集管から不要な水蒸気を追い出すとともに、捕集管にトラップされ難いにおいガスを6秒だけセンサに導き、ダイレクトモードの信号とする。その後、十分に捕集管を乾燥窒素で乾燥後、捕集管温度を40℃から220℃まで加熱することにより、出てきたにおいガスをセンサに導き、捕集管モードの信号を得ている。

以上の工程により、捕集管モードの信号は、水蒸気の影響がない、またサンプルが濃縮されているので高感度化された信号が得られ、ダイレクトモードは、捕集管にトラップされ難い成分の信号が得られる。

3-2. 信号解析 3-1.の測定を行うと、Fig. 8の左側の信号が得られるが、ダイレクトモード及び捕集管モードの10個のセンサ信号のピーク値を用いて以後の解析を行う。ダイレクトモードも捕集管モードも信号は異なるものの解析方法は同じであるため、捕集管モードの信号解析方法について説明する。

Figure 9はそのピークデータからの解析方法だが、ch1からch10の出力軸が記載されているが、これらは同一平面上に描かれているように見えるが、実

Fig. 9. Principle of the Signal Processing of Flavor and Fragrance Analyzer

際は10次元空間を作る軸となる。各軸について各センサのピーク出力を目盛ると、それらの出力を基に1つのセンサ出力ベクトルが設定できる。

このベクトルに対して、より強いにおいを測定するとベクトル長が長くなり、におい質が違えばベクトルの方向が変わる。これによりにおい強度、におい質の変化分は求めることができるが、これだけでは相対比較となってしまう。それを避けるために、あらかじめ基準となるにおいを複数種設けて、それらにおいベクトル (Fig. 9では点線で引かれたベクトル) を基に未知のにおいの強さと質を判定するのがにおい識別装置の解析原理である。

その原理を基に、Table 1の6つの解析方法が準備されているが、ここでは、医薬関係品のにおいを

Table 1. The Sorts of Signal Processing Methods of Flavor and Fragrance Analyzer

	Target item	Analysis method	Principle	Scale
1	odor Intensity odor similarity (similarity to 9 std gas)	standard mode	all odor is assigned to be divided into 9 gases	odor index
2	odor Intensity	user mode with intensity parameter	calibrated with target gas	odor index
3	odor similarity with one reference gas	user mode	degree of angle between odor vector	% choose from 3 full scale
4	odor similarity with two reference gases	user mode with two reference gases	make 100% between two reference gases	%
5	deviation from reference gas	odor deviation map	calibrate with deviation gas from reference gas	angle or discrimination threshold
6	visualization of separation	principal component analysis or cluster analysis	reduction of dimensions	dimensionless and relative value

測定した1番目の解析方法と3番目の解析方法の応用例を紹介する。

4. 医薬関係品の測定

4-1. スタンダードモードの応用例 Table 1の1番目は、センサの校正に用いた9種の基準ガスを基に解析する方法である。具体的にはFig. 10の左側に示されるが、9種の基準ガスベクトルを測定しておき、それを基に未知のにおいの強さを臭気指数相当値で、また、においの質については9種の基準ガスとの近さ度合いを類似度%で求める。

未知のにおいガスのベクトルの方向と、基準ガスベクトルの方向との角度に応じた類似度(%)を求めて、類似度レーダーチャートを表示する。また、その9種の類似度のデータを基に、未知のにおいがこの9種の基準ガスの混合でできていると仮定し、その混合割合を臭気指数の尺度で表したものが臭気寄与である。さらにその9種の臭気寄与を総合して全体の臭気指数相当値を求めている。

Figure 10では素材の異なるゴム手袋について調べており、Aに比べてB, Cとにおいが弱いのがわかる。また素材AについてA社のものだけ少しにおい質が違うことが分かる。

この解析方法を用いて、アルミピローの内部のにおいを求めたのがFig. 11である。ここではA社, B社, C社を比較しているが、C社が特ににおいが強いことが分かる。またにおい質においてもC社だけがアルデヒド臭系や有機酸臭系のにおい質に近

いということも分かる。

これらの結果が、1サンプル当たり40分程度で得られる。

4-2. ユーザーモードの応用例 次にユーザーモードという解析方法を貼り薬に対する香料のマスクング効果判定に利用した場合の結果を紹介する。

ユーザーモードとはFig. 12に示すように、1つ若しくは2つのユーザーが定めた基準臭との近さ度合いでサンプルのにおい質を類似度%で表わすものである。

Figure 12の左側が、基準のにおいが1つの場合であり、その類似度についてはフルスケールを3段階に設定できる。同一食材間のにおいなどほとんど同じにおいの微妙なにおい質の差を見る場合は、Fineモードを利用し、Fineモードのフルスケールは3.5°である。プラスチックの種類の違いなどを見る場合であればMediumを利用し、そのフルスケールは7°である。Coarseモードの類似度は、スタンダードモードの類似度に近く、全におい空間を表現する時に用い、フルスケールが14°である。

今回このユーザーモードの2つの基準臭を用いる方法を使って、貼り薬の酢酸臭をマスクングする香料を探した結果を紹介する。まず準備したサンプルとしては、Fig. 13に示すように、それぞれの香料Xに対して、3つのバッグを準備する。1つは酢酸のみが入っているバッグで、もう1つ香料Xしか入っていないバッグ、それに酢酸と香料Xが混在

Fig. 10. The Result of Standard Mode Analysis of Latex Gloves

Fig. 11. The Result of Standard Mode Analysis of Aluminum Pillow

Fig. 12. The Principle of the User Mode Analysis

したバッグである。香料 X の種類は、香料 G、香料 M それに香料 P の 3 通りであった。

これらを用いて識別装置で測定し、酢酸のみと、香料 X のみを 2 つの基準臭として、酢酸に香料 X を混入したものが両者から見てどこに位置づけされるかを測定した。

Figure 13 に結果を示すが、M が一番酢酸から遠いという結果になり、マスキング効果があることが分かり、官能とも一致した。

これ以外に Table 1 の 2 番目の方法は、においの強さを求めたい場合に、9 種の基準ガスを基準ガス

Fig. 13. The Result of User Mode Analysis of Adhesive Skin Patch

に用いるのではなく、求めたいにおいにおいてその検知閾値を求めておいて、そのにおいでおい識別装置を校正する方法である。この求めたいにおいは単成分でなくても複合臭でもよい。この方法は現在、繊維業界において ISO 化が進められており、2014 年の夏には ISO になる予定である。

5. まとめ

においを定量化するにあたり、3 つの側面を正確に把握しておく必要があることを記載した。官能評価には、主観をできるだけ排した分析型官能評価と主観が含まれた嗜好型官能評価があり、分析型官能評価については、におい成分からその応答を予測することができるが、嗜好型官能評価については主観が入ってくるので、におい成分だけではその応答を予測することはできないことを説明した。よってこの両者を分けずに論じることにはかなり危険であり、分析型官能評価といっても嗅覚が濃度の対数でにおいの強さを感じることで、成分毎にその検知閾値が大きく異なること、またこの検知閾値が物質の化

学構造から現状では検知閾値は予想できないことに注意が必要である。

さらに、いくつかのにおい物質が混合されることにより、マスキングやベアリングと呼ばれる現象が起こることにも注意が必要である。このような条件の中で、におい識別装置は、嗅覚に似た検知機構を利用して嗅覚に近い感度が出せるようになってきており、その装置の仕組みと信号解析の原理を説明した。

また、これらの解析方法を利用した場合の医薬品関連の測定事例を紹介した。

今後さらに、検討が加えられ、まず分析型官能評価自身の求め方を確実なものにし、その信頼できる値に近づける努力が少しずつ続けられるものと思われる。

安全で快適な暮らしにはにおいという側面は無視できない。物質構造から検知閾値が求まることや、マスキングのメカニズム解明など、基礎となる科学が発展することも期待したい。

REFERENCES

- 1) Buck L., Axel R., *Cell*, **65**, 175–187 (1991).
- 2) “Akushu-Boushi-Ho Handbook,” 4th ed., ed. by Akushu-Hourei-Kenkyukai, GYOSEI Corporation, Tokyo, 2001.
- 3) Stone H., Sidel J., Oliver S., Woodlsey A., Singleton R. C., *Food Technol.*, **28**, 24–34 (1974).
- 4) FF-2020 system: <http://www.an.shimadzu.co.jp/prt/ff/ff2020.htm>, Shimadzu Corporation Web, cited 25 August, 2013.
- 5) Kita J., Okada M., Akamaru H., Kinoshita M., *J. Japan Association of Odor Environment*, **37**, 172–178 (2006).