

1. 委託事業名： 低濃度一酸化窒素による感染症予防に関する実用化研究

2. 委託事業者名： 委託団体:株式会社アステクノス

連携大学:東京大学大学院理学系研究科 特任研究員 宮原秀一

連携団体:株式会社プラズマコンセプト東京

3. 研究成果概要：

【背景】

新型コロナウイルス感染症は発症者へのダメージに加え、社会活動制限など社会経済面でも大きな影響を与えた。With Corona への移行が加速する一方、新たに出現する変異株への対応が繰り返されたことも記憶に新しい。原因ウイルスが SARS と同類であることから考えれば、新たな変異株や未知のウイルスによって再びパンデミックが発生する可能性も否定できない。

新型コロナウイルスの罹患者は息苦しさや味覚障害などの後遺症に悩まされる人も多く、呼吸器症状が認められることが多い。こうした観点から、理想的には日常環境下での感染予防や、日常復帰後も適用可能な後遺症軽減のための手法の実用化が望まれる。

【目的】

本研究では、感染予防および後遺症の軽減方法として低濃度の一酸化窒素（以下、NO）を生活環境下で継続的に吸引することの安全性と有効性について検討すること、また NO 発生方法として大気圧プラズマ応用技術や空間濃度の推定方法に関する検討から、NO 発生器の商品化可能性について検討することを目的とする。

【研究結果および成果】

1. 低濃度 NO の継続吸引に関する有効性と安全性

NO は既に医療用ガスとして肺高血圧の治療に用いられ、医療における有効性が確立されている。この有効性は肺動脈の拡張作用によるもので、治療下では成人の場合 7 日間程度までを目安に 20ppm から吸引を開始、離脱に向けて 5ppm まで漸減後、さらに漸減して離脱する。

NO は吸入により血管平滑筋に到達して肺血管を弛緩拡張させるが、血中のヘモグロビンにより急速に不活性化されるため全身には行き渡らず、前述の肺血管の選択的な拡張が起きる。一方で NO は一酸化窒素合成酵素により生体内でも合成され、特に副鼻腔で多く産生されている。Lundberg らは上顎洞内の NO 濃度が 20ppm に達し、殺菌効果を有すると報告した¹⁾。副鼻腔で産生した NO は線毛運動機能を賦活させていると考えられるが、慢性気道疾患では気道内の NO 産生量が 50%以下に低下²⁾し、感染抵抗力の低下が懸念される。低濃度の NO を継続的に吸引することで感染防御を補うとともに後遺症に伴う呼吸機能の改善が期待できないかと考えた理由である。

一方、NO 自体の環境濃度基準は明示されていない。これは NO が大気中では化学的に不安定で自然酸化により大半が NO₂ に変化するため、独立して試験を実施することが難しいことによるようである。また窒素酸化物の中で NO₂ が最も毒性が高いことから、例えば急性曝露ガイドラインレベル(AEGL, Acute Exposure Guideline Level) では NO₂ の値が NO にも適用可能とされており、NO₂ の AEGL1(8 時間値)は 0.50ppm である³⁾。公害対策基本法では、NO₂ の大気一般環境基準が 1 時間値の 1 日平均値で 0.04~0.06ppm の範囲内またはそれ以下、産

業現場での NO_2 の許容濃度は日本産業衛生学会勧告値で 5ppm と、 NO_2 に関する複数の異なる基準が存在する。医療現場では NICU における微量曝露の影響が報告されており、 NO/NO_2 が未検出レベルでも頭痛を訴えた医療従事者の存在が報告されている⁴⁵⁾。また新生児 NO 吸入療法の環境では 0.2ppm 以下の NO_2 濃度が望ましいとされている⁶⁾。これらから、幅広い年齢層への適応を考えると NO の目標空間濃度は 0.5ppm 程度と考えるべきではないか。

2. NO の空間濃度に関する解析手法の開発

NO の空間濃度と必要発生量を推定するため、まず平均濃度レベルでの空間濃度の解析手法を検討した。 NO の自然酸化は風速や温度、気中成分など環境要因で大きく変化すると考えられることから、まず気流のない閉空間内において NO 発生量と NO の半減期をパラメータとするモデルを考えた。プラズマによる NO および副生成物の発生量を解析的に求めた研究⁷⁾があるが、今回は単純に目標濃度に対して必要となる NO 発生量を推定することを目的とした。

閉空間の空気質量を $M_R(\text{kg})$ とし、 NO は一定の時間発生量 $G(\text{kg/s})$ で発生するが、発生する NO は空間内の N_2 、 O_2 由来で全気体質量は変化しないと仮定する。

NO の半減期を T_{HL} とし、微小時間 Δt のうち前半 $\Delta t/2$ で NO が発生し、後半 $\Delta t/2$ で NO が減少すると考える。 NO の初期質量を $M_0(\text{kg})$ とすると、 Δt 経過後の NO の質量 $M_{NO}(\text{kg})$ が推定できると考えた。この計算を Δt ステップで繰り返し、任意時間経過後の閉空間内の NO の質量を推定し、これと空間内の空気質量との比から平均値としての空間濃度を推定する。

ここで、半減期 T_{HL} の設定が問題となる。標準空気希釈による暗反応での NO の酸化速度に関する研究⁷⁾として図 1 の例があるが、同研究では都市部での NO および NO_2 の時間濃度に関する事例⁷⁾も示され、実環境での NO から NO_2 への反応は紫外線や他の気中成分等の影響により、図 1 の特性に比べてはるかに高速であることが示唆される。一般環境下で NO の拡散と減少を考慮可能な解析法は今後の開発課題であり、計測上は NO と NO_2 の分離が課題になると思われる。図 2 は開発した解析手法による NO 濃度の推定例で、引用文献⁷⁾を参考に半減期を 1(hr)とした解析例である。

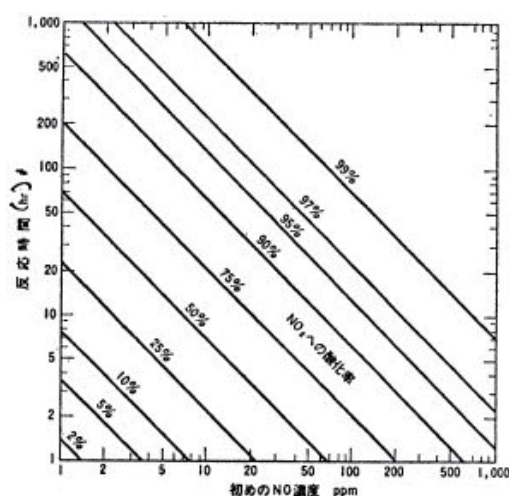


図 1 NO の酸化速度特性 (25°C)⁷⁾

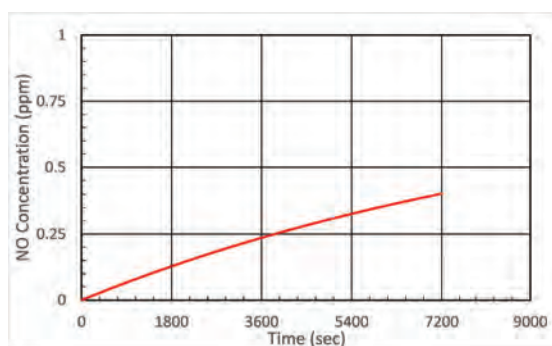


図 2 NO の空間濃度推定例

3. NO 発生源に関する開発

(1) プラズマ発生源の構成

NO の発生源として誘電体バリア放電による大気圧プラズマ技術を選定し、電極構造および誘電体バリア材料を絞り込むための試験を行った。誘電体バリア放電は導体間に固体誘電体を挟んで放電させる方法で、交流またはパルス電圧を電極に印加する。この方法ではアークなどの定常放電に遷移せず、ns 程度のパルス性のマイクロ放電が誘電体表面に次々に発生する。マイクロ放電により発生するプラズマは電子温度のみが高いため高耐熱材料を必要とせず、本研究の目標とする一般環境での NO 発生源として安全であると考えた。また、最終的にコンパクトな電極構造とするためバリア層形成後の整形を行う可能性を考慮し、可撓性を持つ電極を試作した。このため試作した電極は銅箔を導体とし、誘電体バリアはポリカーボネート(PC)、PET、ポリイミド(PI)のシートとした。電極構造は導体を両面から誘電体バリアで挟む構造とし、接合は PC、PET ではアクリル系接着剤、PI はアクリル系粘着剤を使用した。

放電電源は、極力小型で安価な装置への実装を考慮し、ブロッキング発振回路によるパルス電源を用いた。図 3 は試作した電極、図 4 は電源盤の内部、図 5 は放電試験機の外観である。

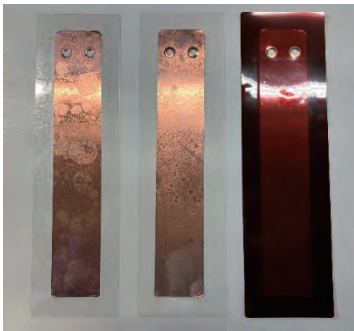


図 3 試作電極(PC,PET,PI)

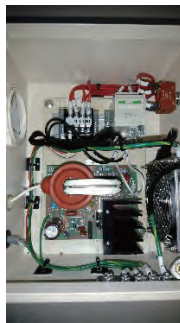


図 4 電源盤の内部

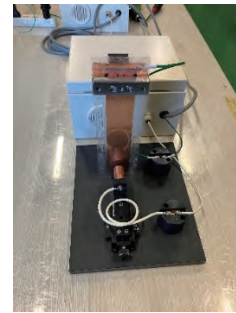


図 5 放電試験機

(2) 誘電体バリアの耐久性

誘電体バリアの耐久性からの材料選択を目的として、各試作電極に放電試験機の放電電極を接触させた状態で連続放電を実施し、フラッシュオーバーまでの放電時間を測定した。放電電源は 10kV_{0-P}、発振周波数は 10kHz である。実用上は放電電極と誘電体バリア間に数 mm のギャップを開けるため、本試験は誘電体バリアに対する過酷試験となる。図 6 はプラズマ発生の状態、図 7 はフラッシュオーバー発生時の状況、表 1 は試験結果である。

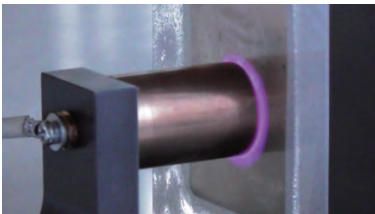


図 6 放電時の状態(PET)

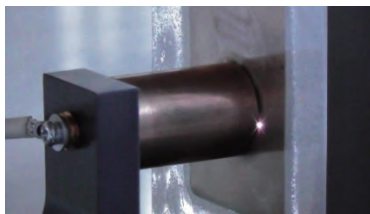


図 7 フラッシュオーバー(PET)

表 1 耐久性試験結果

材質	t(mm)	放電時間(sec)
PC	0.1	3~4
PET	0.1	3~436
PI	0.125	109~382

(3) 放電試験結果の解析と改良の方向性

耐熱性の最も低い PC は他の 2 種に比較して極端に短い放電時間となった。PET、PI は PC に比較して長時間だがばらつきが大きい。原因推定のため、PET と PI について放電部の拡大観察を行ったところ、いずれも接合層に残留するボイド内部の変色を認め、PC に比べ PI は

顕著であった。この状態からボイド内でも放電が発生しており、接合層側から誘電体バリアの劣化を促進したことが疑われる。図 8 から図 10 に放電前後での放電部周辺の拡大像を示す。



図 8 放電部(PET)

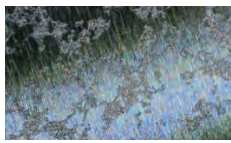


図 9 未放電部(PET)



図 9 放電部(PI)



図 10 未放電部(PI)

ボイド内放電の原因推定のため、バリア層と接合層の各静電容量 C_B 、 C_C の関係に注目した。接合層と誘電体バリアの等価回路を直列コンデンサと考え、導体から誘電体バリア表面間の静電容量 C の測定結果と、 C_B はバリア層の材料特性と厚さ t から既知として C_C を推定した。

PET では接合層の静電容量が圧倒的に大きく、ボイド内放電が PI より起きやすいと考えられる。一方で PI では PET に比べて強いボイド内放電の発生が疑われることから、PI を用いて放電電圧を下げ、バリア厚さを薄くすることでボイド放電の抑制および長寿命化が期待できると考えられる。

表 2 各層の静電容量の推定値($\phi 20$)

	t(mm)	C(pF)	C_B (pF)	C_C (pF)
PET	0.25	24.8	25.6	802.4
	0.1	53.0	64.0	310.0
PI	0.125	41.1	71.2	97.2
	0.05	45.9	178.0	61.8

【まとめ 地域社会への波及効果】

低濃度 NO の継続吸引による感染症予防および呼吸器症状の改善に関して、一定の効果が期待できることを過去の研究成果から明らかにした。一方、大気中の NO は自然酸化により容易に NO_2 に変化することから一般環境下での酸化反応速度は明らかでなく、今後は環境による半減期への影響や気流など濃度分布の支配要因を考慮した解析技術を開発する必要がある。

NO 発生源として安価な電源の適用可能性を示した。放電条件の最適化は今後の課題であるが、量産可能な電極と電源の開発を引き続き進め、地域産業への経済波及を図りたい。

参考文献

1) Lundberg, et al. “Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. Eur. Respir. J., 7”, 1501-1504,1994

2) 久保 “気道防御における一酸化窒素の役割”, 日本気管食道科学会会報 No.49,2(1998)

3) 国立衛研 HP “急性曝露ガイドライン濃度(AEGL) 窒素酸化物”

4) 長岡ほか “非侵襲的一酸化窒素吸入療法を施行した重症新生児慢性肺疾患の一例”, 日本周産期・新生児医療学会誌 No.56, 1(2020)

5) 横井ほか “Non-invasive ventilation neutrally adjusted ventilator assist と一酸化窒素吸入療法の併用で呼吸管理を行った重症慢性肺疾患の一例”, 日本周産期・新生児医療学会誌 No.53(2017)

6) 山口 “NO(一酸化窒素)吸入療法中のモニタリング”, 新生児スタッフのための HOW TO モニタリング, メディカ出版(1999), pp.193~200

7) 鈴木 “光化学スモッグ生成反応”, 環境技術 No.3,7(1974)

8) Sakudo, et al. “Crucial roles of reactive chemical species in modification of respiratory syncytial virus by nitrogen gas plasma”, Materials Science and Engineering C 74(2017)