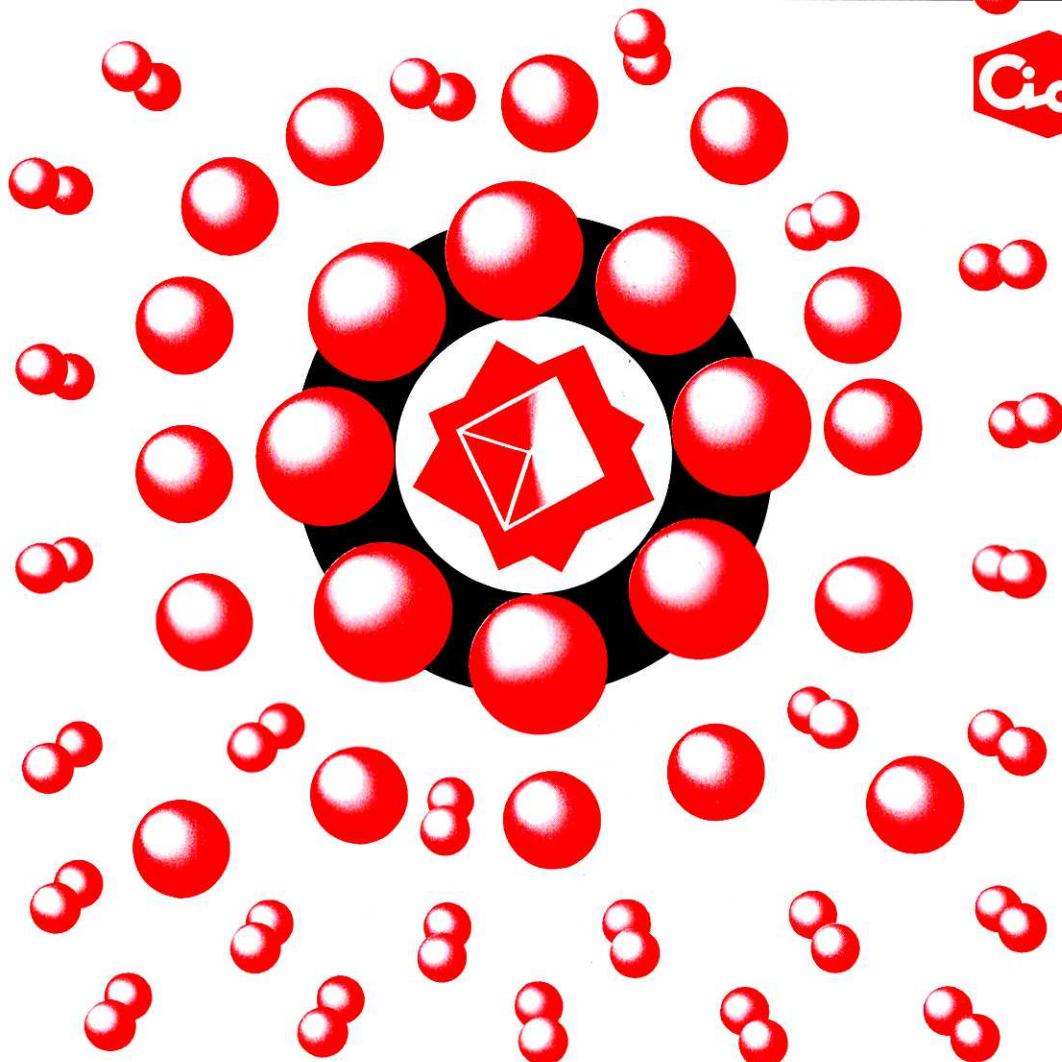


# THE

# CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446  
KANTO CHEMICAL CO., INC.  
1999 No.2 (通巻172号)



## 目 次

医療における薬物分析.....	江 藤 精 二..... 2
— Therapeutic Drug Monitoring から派生した基礎的研究 —	
臨床化学および臨床化学検査への接近.....	佐々木 権 一..... 7
22. 臨床化学検査における isoenzyme の利用(その 1)	
電子材料と電子デバイス; 研究開発とその成果.....	三 宅 清 司..... 13
トランジスタから集積回路への工業的発展(IV)	
宇宙の彼方に生命を求めて.....	小 池 悅 平..... 19
その 8. 人工的なミニ地球計画・CELSS	
編集後記.....	24

# 医療における薬物分析

## —Therapeutic Drug Monitoring から派生した基礎的研究—

産業医科大学病院 薬剤部科長 薬学博士 江藤 精二

### I. はじめに

医療における薬物分析といえばまず「薬物中毒における起因薬物の分析」を思い浮かべる読者も多いのではないかだろうか。確かにこの種の要望もあるが、最近では薬物投与設計を目的とした薬物血中濃度測定が多くなった。臨床では Therapeutic Drug Monitoring (TDM) と呼ばれることがあるが、薬物の血中濃度測定を行い測定値の薬物動態学的な解析により患者個人毎の合理的な投与設計を行う手法である。一般的に次のような薬物が TDM の対象となる。

- ① 治療有効域 (Therapeutic Window) が狭い薬物
- ② 薬物の吸収あるいは代謝・排泄能力の個人差が大きい薬物
- ③ 非線形な体内動態を示す薬物
- ④ 効果を直接評価しにくい薬物
- ⑤ 依存性を持つ薬物

TDM の対象となる薬物の中でも、抗てんかん薬、抗不整脈薬、免疫抑制剤および強心配糖体など約40種の薬物については特定薬剤治療管理料として保険請求が認められている。筆者は約15年間調剤業務の傍ら、患者に適正な薬物治療を提供するために、投与薬物だけでなくその代謝物あるいは蛋白非結合型（遊離型）の薬物血中濃度測定を行ってきた。その間、光学活性薬物の光学分離定量法の開発、また抗てんかん薬の血液中新規代謝物を発見しその体内動態を初めて明らかにした。これから数回に分けて TDM が薬物治療に役に立った症例とともに、筆者らが開発した薬物分析法の開発経緯や TDM の基礎となる薬物代謝研究を紹介することにより、医療における TDM の有用性を論述する。

### II. TDM の実際

基本的に「適正な投与設計」のために TDM を行うが、具体的に示すと下記のような場合に TDM が有用である。

- ① コンプライアンス（患者が指示通りに服薬すること ⇔ ノンコンプライアンス）の確認

### ② 薬物投与設計を行う場合

- 1) 薬物投与量あるいは投与回数を設定する場合
- 2) 服用中の薬物が無効であるため他の薬物に変更する場合

### ③ 異常な薬物体内動態が考えられる場合

- 副作用症状を呈している、あるいは期待した効果が得られない患者においてその原因が薬物体内動態に起因している可能性がある場合。例えば次のような原因が考えられる場合である。

  - 1) 薬物の吸収不全
  - 2) 内因性の薬物代謝・排泄能の低下あるいは亢進
  - 3) 薬物相互作用による体内動態の変動

### ④ 薬物による中毒が疑われる場合

次に TDM を行った症例を示す。

#### 1. TDM によるコンプライアンスの把握

TDM の目的として最も多いのはコンプライアンスの確認である。コンプライアンスは薬物治療において極めて大きな問題である。現実的な問題として、患者自身からのコンプライアンスに関する申告の信憑性は低いといわざるを得ない。医師は患者のコンプライアンス状況を把握できなければ、投与量を変更することも他薬へ変更することにも躊躇する。例えば期待通りの効果が得られない場合、薬が患者に適していないのか、投与量が少ないのか、あるいはコンプライアンスが悪いのか判断しなければならないが、気まぐれなコンプライアンスは投与設計において誤った判断の要因となる。また、結果として漫然とした薬物投与が行われることになる場合も多い。コンプライアンスの確認は TDM が最も有用である。基本的に薬物（親薬物）血中濃度を測定すれば、長期的あるいは完全なノンコンプライアンスは直ちに確認できる。しかし、親薬物の TDM だけでは、短期的あるいは気まぐれなコンプライアンスと薬物体内動態的変動、すなわち吸収不全や薬物代謝能亢進による薬物血中濃度の低下との区別は難しい。このような場合、次のように対応策を考えられる。

#### ① 長期にわたる定期的な TDM

SEIJI ETO

Department of Hospital Pharmacy, School  
of Medicine, University Occupational and  
Environmental Health

- ② 薬物血中濃度の経時的变化の検討
- ③ 主代謝物の血液あるいは尿中濃度測定
- ④ 薬物の毛髪中濃度測定

最も重要で簡便なのは定期的なTDMである。定期的にTDMを行うことにより定常状態における患者個々の薬物血中濃度レベルを把握できるので、ある時点では薬物血中濃度に大きな変動が生じた場合、ノンコンプライアンスがその要因の一つとして考えられる。典型的なノンコンプライアンスの症例をFig. 1に示す。躁うつ病の患者であるが抗うつ作用を期待してカルバマゼピン(CBZ)を投与しているが、ノンコンプライアンスの可能性があるためTDMを開始した。その結果CBZ血中濃度は定量下限以下(0.5 μg/ml、測定法：蛍光偏光イムノアッセイ法)であり、全く服用していないことが明らかとなった。2回目の測定ではCBZ血中濃度が4.5 μg/mlと投与量相応であったが、その後もコンプライアンスは改善せず、增量も全く意味がないことが分かった。このような場合、患者だけでなくその家族への忍耐強い服薬説明が必要となる。

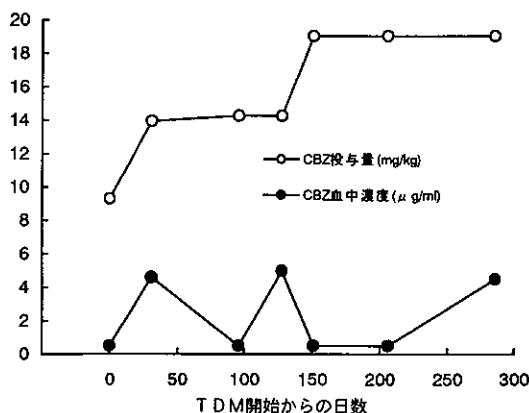


Fig. 1 コンプライアンスが不良と思われる症例  
投与薬物：カルバマゼピン(CBZ)。

TDMの目的としてはコンプライアンスの確認とともに、治療有効域を目安にしながら投与法を設計することが重要である。抗てんかん薬、テオフィリン(気管支拡張薬)、強心配糖体、抗不整脈薬など治療有効域が設定されている薬物については、基本的に治療有効域を維持するような投与法が設定される。しかしながら、治療有効域以下でも症状が改善されれば無理に有効域に達するように增量する必要はないし、中毒域に達しても特に中毒症状が見られず症状の改善が得られれば減量する必要はない。

い。さらに、治療有効域にもかかわらず中毒症状を呈する患者もいる。TDMの本当の威力が発揮されるのはこのような患者においてである。このような患者の場合、TDMの手段として遊離型血中濃度測定が有用である。薬物は体内において、生体中蛋白分子と結合あるいは非結合(遊離)状態で存在する。基本的に薬理作用を示すのは遊離型薬物であるので、遊離型薬物血中濃度を測定する方が臨床的には有用であるが、総濃度を測定する方がコスト的および時間的に有利であるのでルーチン的には総濃度を測定している。しかしながら、薬理作用と総薬物血中濃度の相関が乏しい患者においては遊離型を測定した方が有用な情報が得られるので、総濃度を目安にするよりも合理的に投与設計ができる。そこで遊離型血中濃度測定について触れておきたい。

## 2. 遊離型薬物血中濃度測定の臨床的意義

最初に、遊離型フェニトイン(PHT)血中濃度の測定が薬物投与設計に有用であった2つの症例を紹介する。フェニトインは代表的な抗てんかん薬であるが、蛋白結合率が90~95%とほとんどが血液中アルブミンと結合した状態で存在している。また、治療有効域が5~20 μg/mlと狭い上にPHT代謝を司る酵素系が飽和し易いため、PHT投与量が大きくなるにつれて血中濃度が急激に上昇する(典型的なミカエリス-メンテン型代謝反応)ので投与量設定が難しい薬物の一つである(Fig. 2)。

PHTの遊離型血中濃度は、血清分離後直ちにMPS-3(amicon)を用いた限外濾過法で遊離型を分離し、蛍光偏光イムノアッセイ(FPIA法)により測定した。

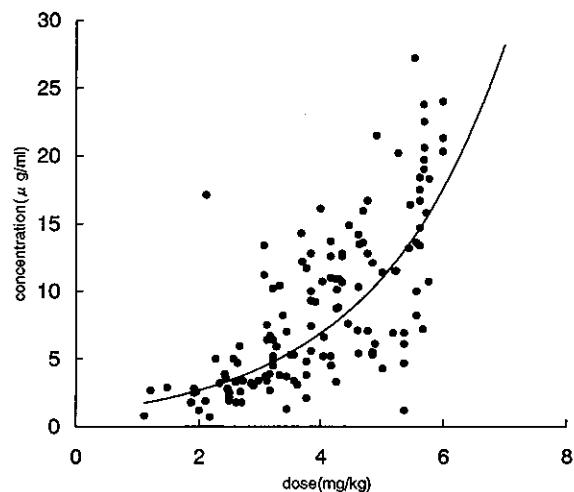


Fig. 2 Relationship of dose and serum concentration of PHT at steady state.

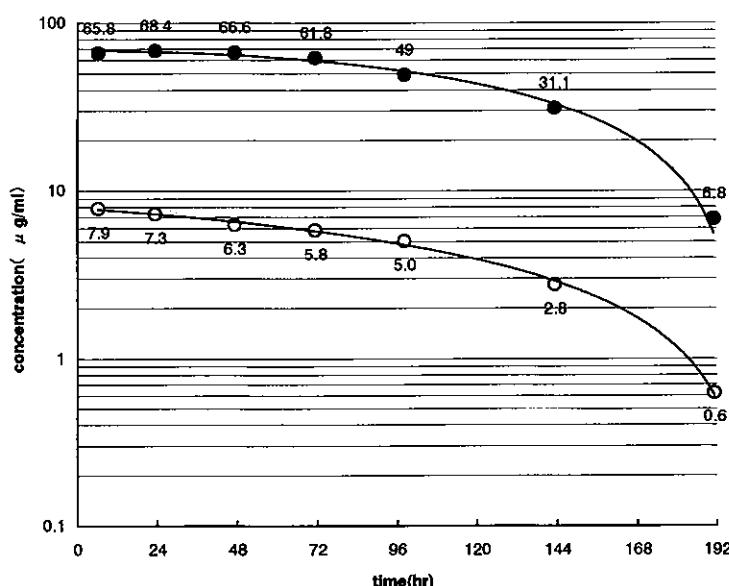
**【症例1】**年齢34才(男性), てんかん発作型: 前頭葉てんかんから始まる全般化発作, 腎機能・肝機能は正常。

〈経過〉抗てんかん薬のバルプロ酸(VPA, 徐放性錠剤として投与)800mg/日を単独投与していたが, 発作を抑制できなかった。この時のVPA血中濃度は104.4μg/ml(VPAの治療有効域: 50~100μg/ml)であった。そこでVPA400mg/日とPHT300mg/日を併用したところ眼振および複視を生じた。この時の総PHT血中濃度は25.6μg/ml、遊離型PHT血中濃度3.2μg/ml(遊離型比率: 13%), VPA血中濃度69.6μg/mlであった。VPA併用により遊離型PHT血中濃度が上昇したと考えられたため、VPAを中止しPHT単独投与とした。PHT250mg/日の投与により発作が抑制され副作用症状も消失した。この時の総PHT血中濃度は23.6μg/ml、遊離型PHT血中濃度は1.7μg/ml(遊離型比率: 7%)であった。

この症例は、VPA併用によりPHTの内因性クリアランス(ほぼ肝薬物代謝と考えてよい)が低下し、遊離型PHT濃度が上昇したことにより副作用が生じたと判明した症例である。したがって、VPA併用を中止しPHT単独投与に変更することにより副作用は消失し、症状のコントロールも良好となった。このような患者においてはPHTの総血中濃度の測定だけでは的確な判断ができない。

**【症例2】**年齢6才(男性), てんかん発作型: 複雑部分発作, 腎機能・肝機能は正常。

〈経過〉2才の時から近医に受診し、抗てんかん薬のカルバマゼピン(CBZ)とPHTを内服していたが発作を完全にコントロールできず、月に1~2回の発作を繰り返していた。ある日、突然立ち上がりがれなくなり、眼球偏位および眼振を惹起したため当院に緊急入院した。入院直後に昏睡状態となり、CBZが1.4μg/ml(CBZの治療有効域: 4~12μg/ml)、PHTが69.3μg/mlであり、PHTによる中毒症状と診断された。Fig. 3に示しているように、総PHT血中濃度は最終服薬後72時間まで60μg/ml以上を示したが、48時間後には自発的に開眼するなど、中毒症状は徐々に改善した。この裏付けとして、最終服薬後48時間まで総濃度は同じレベルを維持したが、遊離型濃度は約20%低下しており、総濃度より遊離型濃度の方が臨床症状を反映しているように思われた。最終的に、遊離型濃度がほぼ2μg/ml以下となった7日目より投与が再開された。



**Fig. 3** Serum concentrations of total and free PHT as a function of time in an overdosed child.  
Administration of last dose is indicated as zero time.

● : Total PHT, ○ : Free PHT

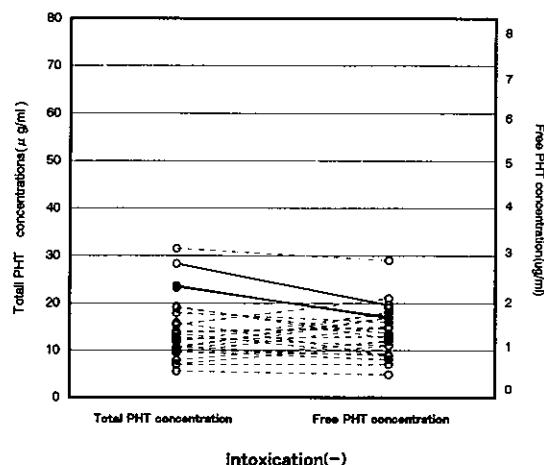
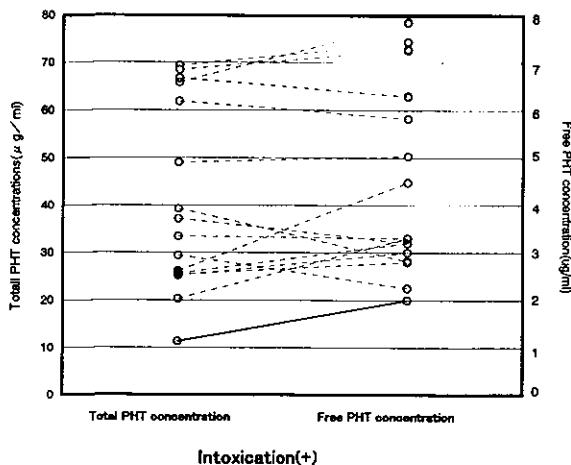
これらの症例だけでなく他にも遊離型薬物血中濃度の測定を必要とする患者に少なからず遭遇する。基本的にPHTのように蛋白結合率が高い薬物を服用し、血漿蛋白の変化が予想される病態（肝・腎障害、妊娠後期等）、あるいはクリアランスを減少させる薬物を併用する場合には遊離型薬物血中濃度を測定することが望ましい<sup>1)</sup>。これは総濃度よりも遊離型濃度の方が、生体での薬理作用をより的確に反映すると思われるからである。しかしながら、最も重要な情報と思われる遊離型濃度の治療有効域あるいは副作用発現域については、かなり以前に歐米ではいくつかの報告があるだけで十分に検討されているとは言い難い<sup>2)3)</sup>。したがって、測定した遊離型濃度の結果をどう活用するか、というような一般化された指針がないのが現状である。そこで、遊離型PHT血中濃度の副作用発現域および副作用症状との関連を検討した<sup>4)</sup>。遊離型PHT血中濃度の測定対象としたてんかん患者は27名、そのうちPHT単剤投与患者が15名、バルプロ酸(VPA)のような他の抗てんかん薬の併用患者が12名であった。遊離型濃度と副作用との関連性は、Kruskal-Wallis およびScheffé test を用いる有意差検定により検討した。

PHTによる副作用発現患者群および無副作用患者群の血清中総PHT濃度と遊離型PHT濃度との関係をそれぞれ患者毎に示した(Fig. 4)。

遊離型PHT濃度が2μg/ml以上では、ほとんどの患者が何らかの副作用症状を呈し、それ以下では副作用が認められなかった。総血中濃度がPHTの中毒域である20μg/ml以上にもかかわらず副作用を生じなかった3名の患者は、遊離型濃度がいずれも2μg/ml以下であった(Fig. 4右図中実線で示す)。また、総濃度が20μg/ml以下にも関わらず副作用が生じた1名の患者において、遊離濃度は2μg/mlに達していた(Fig. 4左図中実線で示す)。

次に遊離型PHT濃度と副作用症状との関連性を示す(Fig. 5)。2μg/ml以上で複視(diplopia)、運動失調(ataxia)あるいは眼振(nystagmus)が出現し、7μg/ml以上では嗜眠(lethargy)状態となった。複視、運動失調および眼振を呈した患者の遊離型濃度に有意差はなかったが、嗜眠状態の患者の遊離型濃度は、他の副作用症状を惹起した遊離型濃度と顕著な有意差( $p < 0.001$ )があった。

この検討により、遊離型PHT濃度における副作用発現域として2μg/mlが目安となることが示唆された。DeMonacoらも遊離型PHT濃度の中毒域を2μg/mlと報告している<sup>2)</sup>。また、Bookerらは、遊離型PHT濃度と副作用との関連性について次のように報告している<sup>3)</sup>。すなわち遊離型濃度が1.5μg/ml以下では副作用が認められず、1.5~3μg/mlでは眼振、3~5μg/mlでは運動失調、



**Fig. 4** Relationship of Total and Free PHT serum concentrations in epileptic patients with or without clinical signs of intoxication.

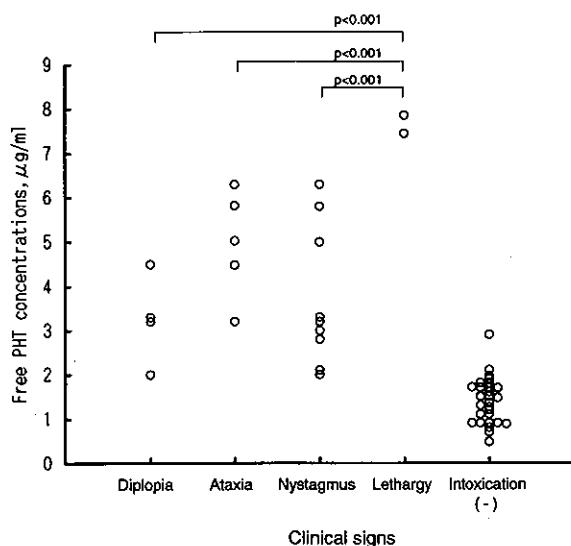


Fig. 5 Relationship of Free PHT concentrations and clinical signs of intoxication. Free PHT concentration of patients with each clinical signs is significantly different from that of group without clinical signs of intoxication,  $p < 0.001$ .

5 μg/ml 以上では眼振、運動失調および言語障害など種々の副作用症状が同時に観察された。われわれの症例でも、複視・眼振・運動失調および嗜眠と遊離型濃度レベルとの関連性が認められた。このように、遊離型PHT濃度は副作用の確認に有用である。

ところで、てんかんに対する薬物治療は単剤投与が基本とされる。LesserらはPHTの大量投与かつ単剤投与が、難治性てんかんの治療に有用としている<sup>5)</sup>。この場合、総PHT濃度が30~40 μg/mlにもかかわらず副作用が見られなかった患者については、遊離型PHT濃度が低かったことを指摘している。著者らの症例でも、総PHT濃度が30 μg/ml近くまで上昇しているにもかかわらず遊離型濃度が2 μg/ml以下の患者では副作用症状を呈しなかった。したがってPHT単剤の大量投与を行う場合にも、遊離型PHT濃度の測定が有用である。また、VPA併用によりPHTの遊離型が増加することはよく知られている<sup>6,7)</sup>。これはVPAによるPHTの血漿蛋白結合部位における競合的置換とともに、VPAによるPHT代謝酵素阻害（内因性クリアランスの低下）によると考えられる<sup>8)</sup>。したがって、VPA併用時には、遊離型PHT濃度を測定することが極めて望ましいと思われる。VPA以外にも蛋白

結合の強い薬物あるいはクリアランスを低下させる薬物を併用している場合には、同様の注意が必要である<sup>9)</sup>。

今回はTDMの概念と臨床適用について述べた。次回はTDMの一環として、筆者らが開発した抗てんかん薬とのその光学活性代謝物の同時光学分離定量法とその測定意義について紹介したい。

### References

- 1) M. Levine, and T. Chang : Therapeutic drug monitoring of phenytoin. Rationale and current status, *Clin. Pharmacokinet.*, 19(5), 341-358 (1990).
- 2) H. J. DeMonaco, and L. M. Lawless : Variability of phenytoin protein binding in epileptic patients, *Arch. Neurol.*, 40, 481-483 (1983).
- 3) H. E. Booker, and B. Darcey : Serum concentrations of free diphenylhydantoin and their relationship to clinical intoxication, *Epilepsia*, 14, 177-184 (1973).
- 4) 篠原義剛, 江藤精二, 帆足まさ子, 高橋浩二郎, 野田浩司: てんかん患者における血中遊離型フェニトイン濃度測定に基づく投与量管理, *九州薬学会会報*, 52, 33-37(1998).
- 5) R. P. Lasser, C. E. Pippenger, H. Lüders, and D. S. Dinner : High-dose monotherapy in treatment of intractable seizure, *Neurology*, 34, 707(1984).
- 6) E. Perucca, S. Hebdige, G. M. Frigo, G. Gatti, B. Sci, S. Lecchini, and A. Crema : Interaction between phenytoin and valproic acid: plasma protein binding and metabolic effects, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28, 779-789(1980).
- 7) I. Johno, T. Kuzuya, K. Suzuki, M. Hasegawa, T. Nakamura, S. Kitazawa, K. Aso, and K. Watanabe : Is free fraction measurement of phenytoin always necessary in pediatric epileptic patients ?, *Ther. Drug Monit.*, 10, 39-44(1988).
- 8) P. N. Friel, K. W. Leal, and A. J. Wilensky : Valproic acid-phenytoin interaction, *Ther. Drug Monit.*, 1, 243-248(1979).
- 9) D. G. Fraser, T. M. Ludden, R. P. Evens, and E. W. Sutherland : Displacement of phenytoin from plasma binding sites by salicylate, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27(2) 165-169(1980).

# 臨床化学および臨床化学検査への接近

## 22. 臨床化学検査における isoenzyme の利用 (その 1)

札幌医科大学附属病院 検査部 非常勤講師 佐々木 穎一

### I. はじめに

前報では臨床酵素学と酵素診断学について、実例を含めて解説した。

この分野で扱っている大部分の酵素には、いわゆる isoenzyme (Iz) の存在が確認されており、その何割かは、日常単に総活性のみならず、各 Iz に分別測定して臟器特異性を高め、診断の確度の向上に重要な役割を果している。

本報では現在最もよく調べられ、また利用されている lactate dehydrogenase (LDH, LD, EC 1.1.1.27) の場合について、

- ① Iz とはどんなものか？
  - ② Iz の各種分析法の評価
  - ③ その各々のもたらす診断的意味
- 等について、少々詳しく説明したい。

### II. Iz の定義と命名

Iz は厳密な定義に従えば、“同一組織中に見出される異質同名酵素群”とされている。しかし以前から実際上“酵素としての触媒作用は同じであっても、物理化学的、化学的或いは免疫学的性質のことなる 2 種以上の酵素群”をさしており、その定義も比較的不統一なものであった。事実現在 Iz と統一して呼んでいるものが、過去には isoenzyme (イソ酵素)、同位酵素、異性酵素、等力酵素等の表現もあり、広義の Iz として heteroenzyme, isoalloenzyme, allosteric enzyme、および狹義の Iz を指していた。

厳密にはヒトの amylase とブタの amylase、イースト菌の aldolase と動物組織中の aldolase、或いは肝、骨、腸、胎盤中の alkaline phosphatase、唾液と涙液中の amylase は、heteroenzyme と呼ぶことになるが、現在臨床、臨床検査の分野では、通常血清或いは他の体液中の heteroenzyme も含めて、Iz として扱っている。

### III. Iz の分別法

Iz を分別する方法としては、表 1 に示したような幾種

かの方法が実施されている。この中で臨床診断的にニードに応えるものとしては、各種の電気泳動法が最も適切であり、特に LD Iz の場合には cellulose acetate 膜を用いる電気泳動法が主流で、その際の実施上の諸条件も設定されており、適確な分別成績が得られている（後述の IV の項参照）。

表 1. isoenzyme の分別法

- |                                 |
|---------------------------------|
| 1. 電気泳動法：                       |
| 支持体 — 液天ゲル, cellulose acetate 膜 |
| 2. イオン交換クロマトグラフィ：               |
| DEAE-Sephadex A-50, 他           |
| 3. affinity chromatography :    |
| 4. 免疫化学的測定法 :                   |
| 5. 阻害反応および失活反応を利用する方法 :         |
| 6. その他                          |

しかし Iz の種類によっては、その他の分別法、例えば column chromatography、免疫化学的方法等が、実際使われているケースも多い。これ等の分別法については、具体的に IV の項の LD の場合において解説する。

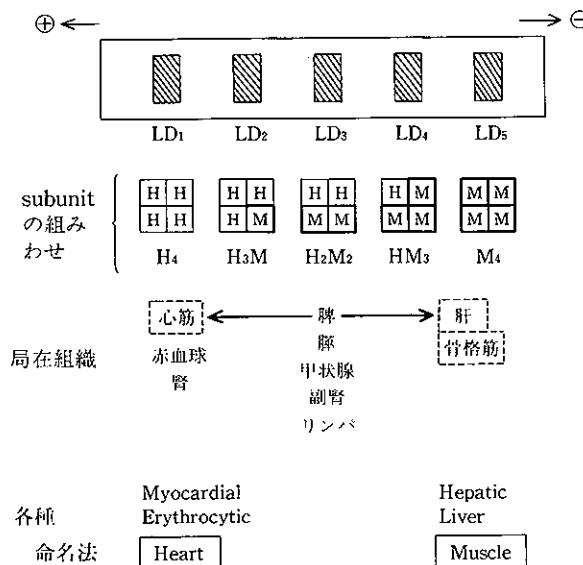
### IV. LD Iz の分別

現在臨床化学の分野では、LD の Iz の分別が診断的なニードが高く、最も広く行われており、しかも Iz の分子レベルでの性状が最も明確にされている。以下の Iz の命名法、最も広く用いられている電気泳動法、および各種の Iz 分別法について述べてみよう。

#### 1. 電気泳動法による LD Iz の分別とその命名法：

血清試料中の LD Iz を cellulose acetate 膜を支持として電気泳動すると、LD<sub>1</sub> から LD<sub>5</sub> までの 5 種の LD Iz が等間隔に分別される（図 1 参照）。現在は指定された条件下で、一番早く陽極側に移行するものから、アラビヤ数字で順次 1 から 5 まで附して呼んでいる。しかし以前はローマ数字を附して LDH<sub>I</sub>～LDH<sub>V</sub> と呼んでいたり、逆に陰極側から番号を附していたこともあった。

図1. LD isoenzyme の電気泳動パターン  
と各種性状並びに命名法



註) 現在電気泳動的に一番早く陽極側に移行するものから、順次アラビア数字を附して表わす。  
この逆の命名並びにローマ数字を附したものもあったが、現在は使われていない。

LD の分子は心臓 (heart) 由来の subunit H と、筋肉 (muscle) 由来の subunit M の 2種類が 4 個集まってできる tetramer で、H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>M, H<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, HM<sub>3</sub>, および M<sub>4</sub> として表わされ、それぞれ LD<sub>1</sub>, LD<sub>2</sub>, LD<sub>3</sub>, LD<sub>4</sub>, および LD<sub>5</sub> に該当する。H型 LD は心臓に多く、一方 M型 LD は筋肉 (主に骨格筋) および肝臓に多い。かつては心筋型を myocardial と、また骨格筋型を hepatic (肝臓の) と呼んで、現在の H型, M型を逆に表現したこともあり、因乱の元となっていた。

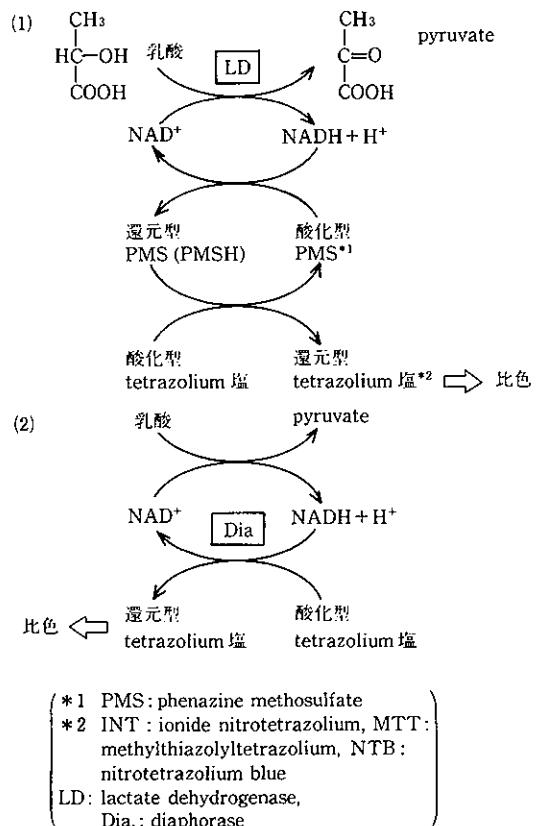
## 2. LD Iz pattern の染色検出法：

電気泳動的に分別した各 LD Iz の band は、図2に示した様に、乳酸を基質とした反応系を利用し、最終的に還元型の tetrazolium 塩 (還元型の NTB, INT, MTT) として、その色調を densitometry で測定する。

## 3. column chromatography による血清 LD Iz の分別：

図3に示した様に、ヒト血清中の LD Iz を DEAE Sephadex-50 の column を用いて LD<sub>1</sub> から LD<sub>5</sub> までの 5 分画を分別できる。いづれかの LD Iz 分画を分別収集する

図2. LD isoenzyme の測定反応



\*1 PMS : phenazine methosulfate

\*2 INT : ionide nitrotetrazolium, MTT : methyithiazolyltetrazolium, NTB : nitrotetrazolium blue

LD: lactate dehydrogenase,  
Dia.: diaphorase

には、スケールも大きく、少なくとも日常検査の目的には適していない。

## 4. 抗血清を用いる LD Iz の分別：

2種の subunit (肝由来の M型、心筋由来の H型 sub-unit) に対する抗血清を用いる方法である。図4に示した様に、抗肝 LD 血清では肝ならびに筋肉由来の LD を数十%阻害し、抗心筋 LD 血清では心筋由来の数十分%を阻害するが、前立腺や骨、腎、脳、赤血球由来のものもかなり阻害する。従って各 LD Iz の分別測定には適していない。

## 5. M型およびH型 LD Iz の阻害法：

図5から分かる様に、M型 (M<sub>4</sub>) LD は加熱処理で容易に失活し、一方 H型 (H<sub>4</sub>) LD は 30分後でも 40%程度しか阻害されない。尿素処理によっても同様の傾向が認められている。また基質 (L-lactate もしくは L-pyruvate) による阻害も、M<sub>4</sub> と H<sub>4</sub> との間では差異が認められる。しかしこの方法により両 Iz を明別することは困難である。

図3. DEAE-Sephadex A-50 column chromatography  
による血清 LD isoenzyme の分別 pattern  
(E. D. Wachsmuth & Pfleiderer, 1963)

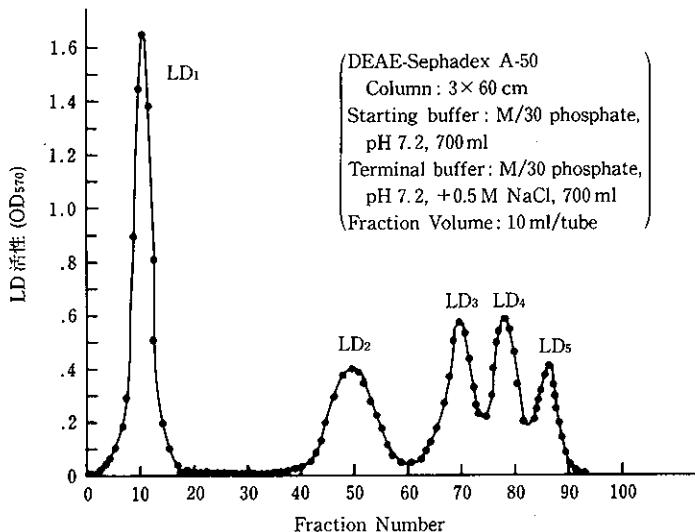


図4. 抗心筋 LD 血清および抗肝 LD 血清によるヒト臓器  
LD 活性の阻害度 (J. S. Nisselbaum & O.  
Bodansky, 1961)

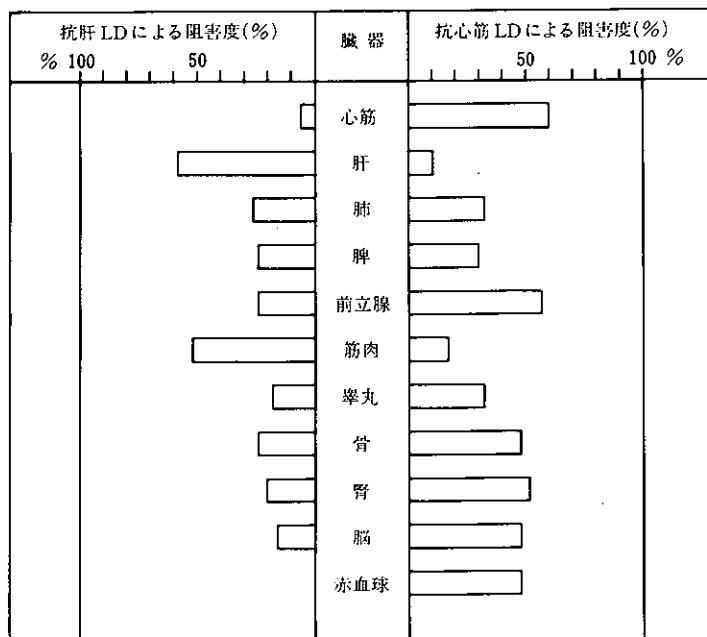
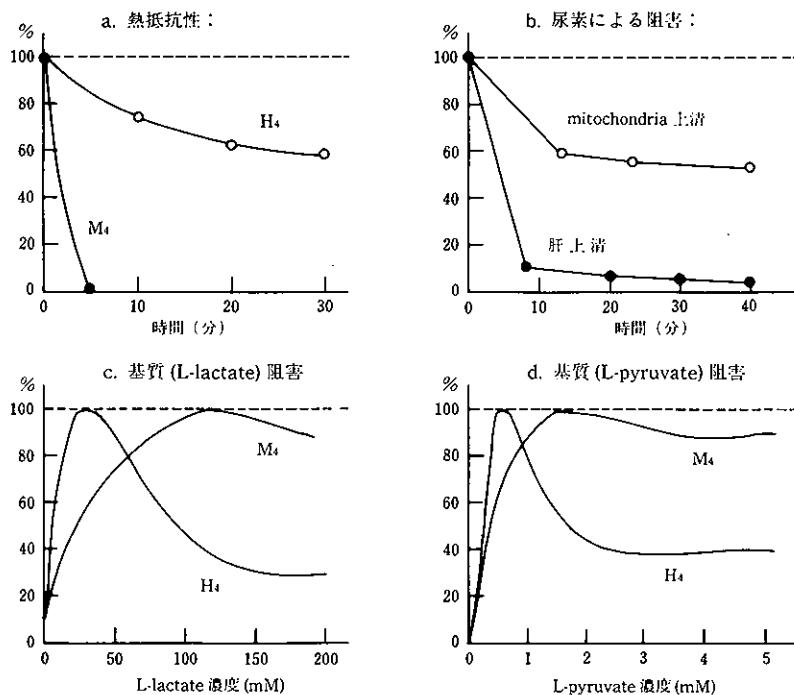


図 5. LD M型およびH型 isoenzyme の阻害試験



## V. ヒト臓器中の LD Iz の局在と診断的解析

### 1. ヒト LD Iz の臓器局在性 :

ヒト血清および各種臓器中の LD Iz を電気泳動的に調べた pattern (zymogram と呼ぶ) を図 6 に示した。

血清中 LD Iz 分画の正常値を表 2 に示したが、診断的には単に数値(%)のみにこだわらず、 $LD_2 > LD_1 \approx LD_3 \gg LD_4 \approx LD_5$  としてデータを解析すると便利である。

図 6 から心筋には LD<sub>1</sub> が、肝臓や骨格筋では LD<sub>5</sub> が多く含まれることが分かる。従ってこれ等臓器が損傷を受ける様な疾患、すなわち心筋梗塞、肝炎、筋肉疾患等では、血清中の LD<sub>1</sub> や LD<sub>5</sub> 等の分画の増加がみられ、診断上有用な情報となり得る。

表 2. 血清 LD isoenzyme 分画の正常値(%)

LD <sub>1</sub> : 21 ~ 33 %
LD <sub>2</sub> : 36 ~ 43 %
LD <sub>3</sub> : 23 ~ 32 %
LD <sub>4</sub> : 1 ~ 6 %
LD <sub>5</sub> : 0 ~ 5 %

$$\therefore LD_2 > LD_1 \approx LD_3 \\ > LD_4 \approx LD_5$$

### 2. M型およびH型 LD と筋の代謝 :

生体内で M型と H型 LD はどの様な役割を果しているか、筋肉と心筋での働きを図 7 に示した。すなわち筋肉内では glucose の代謝により pyruvate を生成するが、これは M型 LD の働きにより lactate となる。この lactate は血流を通じて心筋に到達し、ここでは助酵素 NAD<sup>+</sup> の関与の下で H型 LD により pyruvate となり、エネルギーの生成に使われている。

### 3. 精液中の LD Iz pattern について(図 8 参照) :

ヒト血清或いは各種臓器中に見出される LD Iz は、通常 LD<sub>1</sub> ~ LD<sub>5</sub> に限られているが、特殊な体液、例えは精液中には LD<sub>1</sub> ~ LD<sub>5</sub> の他に、LD<sub>3</sub> と LD<sub>4</sub> の間に泳動するもう一つの band (LDHx) が見出される。

### 4. マウス胎児および成熟組織中の LD Iz pattern :

図 9 に示した様に、臓器中の LD Iz pattern をみると、胎児組織の場合と成熟組織の場合とでは、全く異なることが分かる。図示した例はマウスの場合であるが、心筋、肝臓、腎、骨格筋、大脳および小脳で明差が認められ、成熟に伴なう臓器中 LD Iz pattern の顕著な変化は、極めて興味深いものである。

図6. ヒト LD isoenzyme の臓器局在性を示すパターン

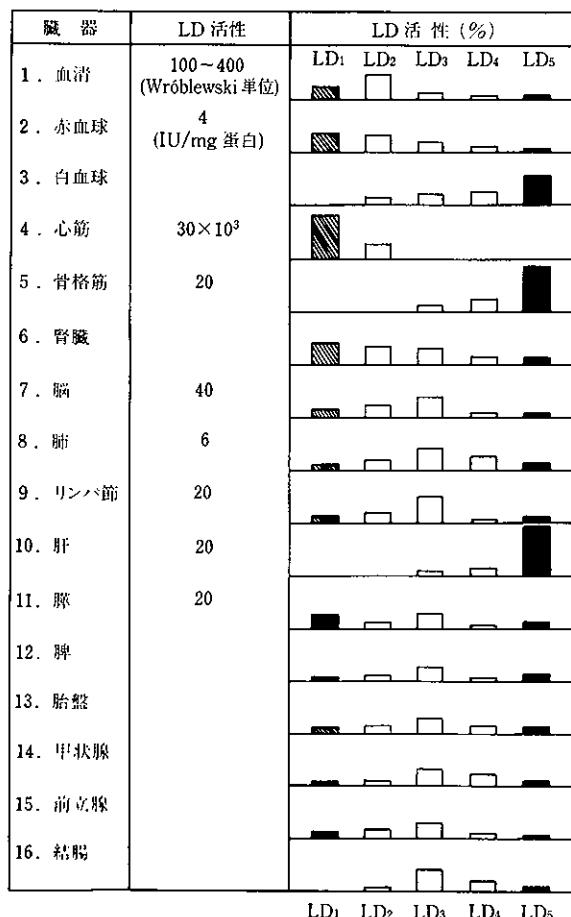


図7. M型およびH型 LDと筋の代謝

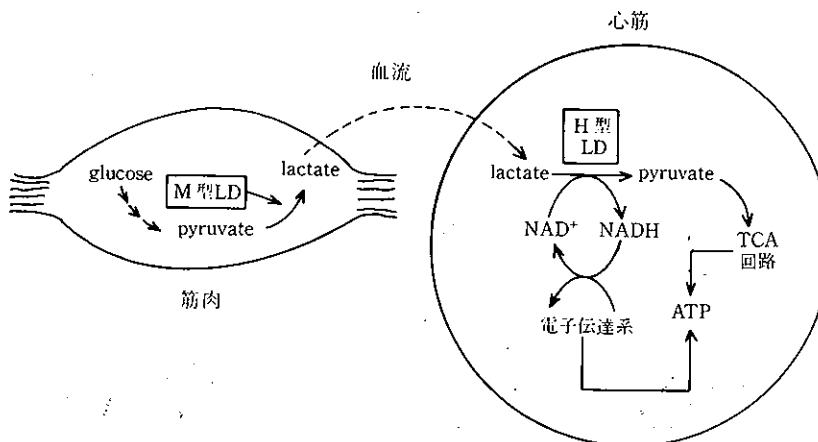
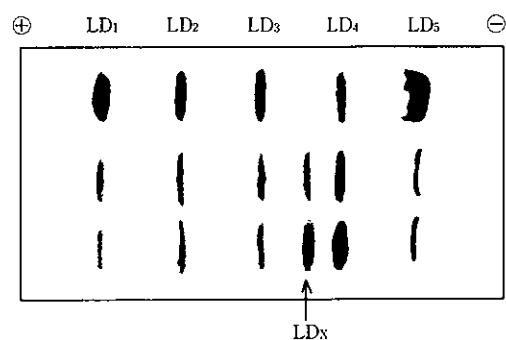


図8. 精液中の LD isoenzyme 像



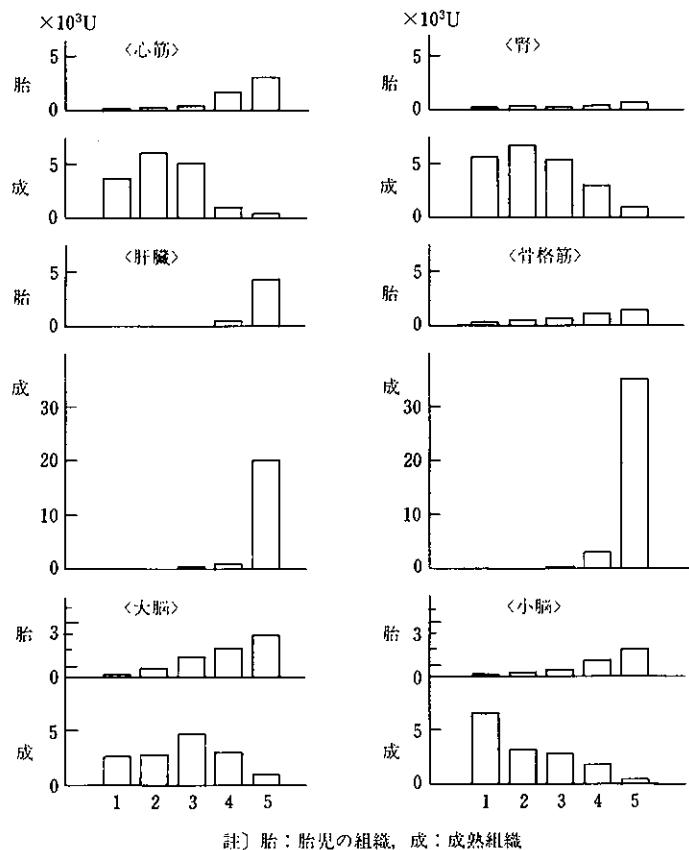
#### VII. LD Iz 解析の診断上の利点

血清中 LD 活性的異常は多くの疾患で認められるが、その反面臓器特異性に欠けている。従って総 LD 活性と共に各 Iz の分画比(%)を求めるとき、臓器特異性が増し、その結果診断確度が高くなる。

図10に示したのは、血清中の LD 総活性が上昇する代表的な疾患の47例の場合の成績である。総活性のみでは若干例で正常値を示すものもあり、診断的確度は90数%止まりであるといえよう。しかしこれ等症例について LD Iz pattern を調べると、全例において LD<sub>5</sub> 分画の上昇がみられ、診断確度は100%になることが分かる。

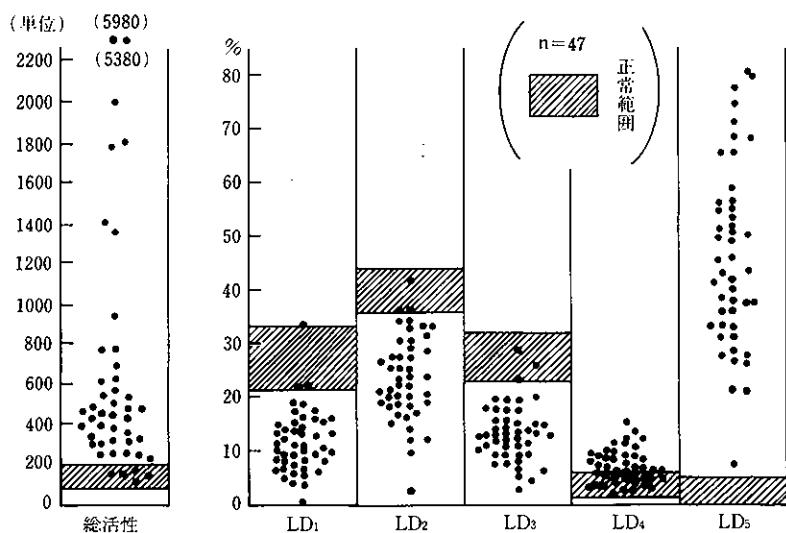
日常総 LD 活性と共に LD Iz pattern も同時に調べる診断的理由はここにある。

図9. マウス胎児および成熟組織の発育過程におけるLD isoenzyme パターン（門脇武博ら, 1972）



註】胎：胎児の組織，成：成熟組織

図10. 急性肝炎における血清 LD isoenzyme 分画 (吉田光孝, 吉場 朗, 1969)



# 電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果

## トランジスタから集積回路への工業的発展 (IV)

元帝京大学教授 理学博士 三宅 清司

- トランジスタ、集積回路と金属膜の応用
- 薄膜受動電子部品
- 薄膜ハイブリッド集積回路

### 1. まえがき

“マイクロエレクトロニクスとその工業的発展”との副題で、かなり前に本誌で触れた事があるマイクロモジュール (Micro-Module) と名付けた電子回路の超小型化の方法は、工業的配慮が欠けていたため、その実現はみられなかった。<sup>1-4)</sup> この小型化 (microminiaturization) の方法を初めて発表したのは1958年の事で、S. F. Danko, W. L. Doxey, および, J. M. McNaul である。<sup>5)</sup>

他方、S. M. Sze によると、<sup>6)</sup> P. K. Weimer がユニポーラーの薄膜トランジスタ (TFT) を提案したのは1961年であり、その TFT の集積回路への応用を発表したのは1964年との事である。Danko et al, および, Weimer が目的としたのは、いずれも、電子回路を超小型化するものであったが、工業的立場で調査研究したとは述べているものの、Danko et al はマイクロモジュールを、当時としては、実現可能な第一の方法であると結論づけたのである。しかしながら、それが誤りであった事は前に述べた通りである。なお、Weimer の薄膜トランジスタとその集積化の研究開発は、最近になって見直され、一部の製品に若干ながら利用されてはいる。

トランジスタから集積回路への工業的発展の過程で金属膜として重要な役割をしてきたものに厚膜技術と薄膜技術とがある。厚膜技術はハイブリッド集積回路に、そして、薄膜技術はモノリシック集積回路に利用され、前者は化学的方法、後者は物理的方法と云ってさしつかえない。また、前者については、R. Ilgenfritz がその論文、"Thick Film Hybrid Microelectronic Circuit Technology" の中で可成り詳しく述べている。<sup>7)</sup>

他方、薄膜技術は物理的方法であって、以前にも述べたように、放電管の陰極附近の黒い汚れに気付いた1800年代の終りの頃の事で、金属のスパッタリング現象の発見に始まり、高融点金属膜の製作とその応用に発展した。

この物理的手法はゲルマニウムトランジスタの発展と共に次第に個別シリコントランジスタに利用され、次いでモノリシック集積回路へ全面的に使用されるようになつた。その方法は、云うまでもなく、真空蒸着とカソードスパッタリングである。

個別シリコントランジスタおよびモノリシック集積回路の製作に関しては、物理的手法が主であるが、薄膜の形で関与している手法としては、気相から不純物を必要領域に薄層の製作を行なう不純物拡散、また、トランジスタ、抵抗などを製作するに関連して金属薄膜の使用などがあり、また、最近の大規模集積回路の相互接続導線の製作には物理化学的方法を用いるものもある。

現在、および、将来に亘り使用される金属および合金の薄膜の製作に用いられる物理的手法は真空蒸着およびカソードスパッタリングであるが、これらの技術は真空技術、云いかえると、容器の中の空気、あるいは、ガスを取り除く技術、つまり、排気技術の進歩発展が支えているのであって、排気装置の性能の良否が、特に、高密度の集積回路、いわゆる、LSIの製作と歩留に直接的に関係する。

薄膜技術に関し本文では述べる事になるが、極めて古い論文ではあるが、見逃がす事の出来ない貴重な論文について触れる事を予め述べておきたい。その論文の題名は、"Microcircuitry by Chemical Deposition" である。<sup>8)</sup> その発表は1963年であって、その冒頭には次のように書いてある。エレクトロニクス装置の超小型化の最近の傾向は、使用する部品の容積の小型化が必然的要望となる。それを満たすものは部品の薄膜化であって、その容積は最小であり、面積も厚さも数100 Åの程度に制御できるとしている。こゝでは、以下、薄膜の製法とその応用について述べるが、製法については、筆者の著書など数多くの参考書があるので少し触れる程度にしておきたい。<sup>9)</sup>

## 2. トランジスタ、集積回路と金属膜の応用

金属薄膜のトランジスタへの応用は、合金接合型ゲルマニウムトランジスタの高周波特性改良の必要性から始まった。すなわち、薄膜技術の応用はゲルマニウムトランジスタの中の一つの形式であったメサ型トランジスタ、あるいは、台形のトランジスタの電極形成の必要性からである。電極形成に用いた方法は真空蒸着法であり、電極形状をした金属板のマスクを用いその製作を行った。

しかしながら、この方法による高周波特性の改良には限界があり、次第にプレナーモードシリコントランジスタの開発と実用化によりその姿を消した。現在の半導体工業でも利用されている金属薄膜は、ゲルマニウムトランジスタの製作に利用されていたものとは、したがって本質的に異なり、膜の製法は同じであっても、その目的は全く異なると云える。その応用目的は後で述べるように数多くあるが、その第1は集積回路の相互接続導線である。

図1は、1966年、Ilgenfritzが示したマイクロエレクトロニクス技術の分類であって、ハイブリッド集積回路(hybrid integrated circuits)を薄膜と厚膜に分けている。その説明によると、ハイブリッドサーキットには基本的型式として薄膜型と厚膜型とがあり、両者共、抵抗、容量などの受動部品およびトランジスタなどの能動部品は、いずれも、平坦な基板(flat substrate)の上に接続導線と共に作成(deposite)し、能動部品はハンダ付け、熔接、熱圧着(thermocompression bonding)などの方法で取付(attach)けるとある。

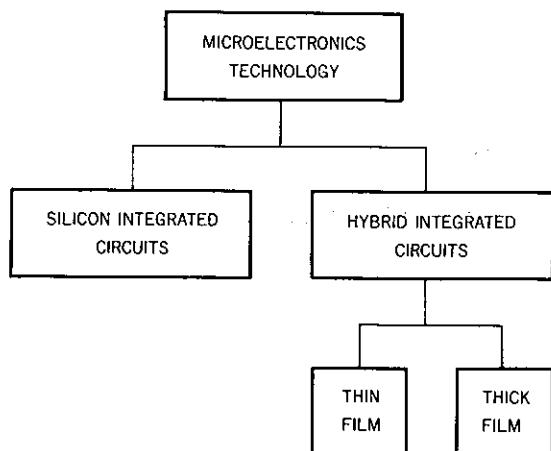


図1. マイクロエレクトロニクスの分類(microelectronic classifications).<sup>7)</sup>

薄膜受動回路(thin film passive circuits)は100~1000Åの厚さで真空蒸着またはスパッタリングで、ガラス基板、または、ガラス被覆(glazed)アルミニナセラミック基板の上に作る。また、厚膜マイクロエレクトロニクス回路は、厚さ0.0005~0.0002inchで、スクリーンプリントにより導線、抵抗、絶縁(insulating)物の膜をセラミックの基板上に作り、個々の能動部品は必要個所に取付けるとある。<sup>8)</sup>

このうち、厚膜回路技術はIBMが360系計算機に採用したのであるが、間もなく、その技術の採用を取りやめ、図1に示したシリコン集積回路の使用に変更した。厚膜回路技術は、現在なお未完成であり、世界的に見ても、各社、各様の方向で種々の目的の厚膜集積回路を作りしている。しかしながら、度々述べているように、モノリシック集積回路に比較すると量産製品としての数量が小さい。また、基本的设计思想に量産品としての配慮に欠けるところがあり、結果として製品原価は高い。

始めに戻って、金属および合金の薄膜とその応用を分類すると次のようになる。

- (i) モノリシック集積回路の相互接続導線
- (ii) モノリシック集積回路を形成する受動回路部品
- (iii) 集積回路の能動、受動部品の電極
- (iv) 薄膜受動部品
- (v) 薄膜能動部品

薄膜のみならず、厚膜であっても、上記の(i), (ii)に該当する膜は金属に限られない。ここではモノリシック集積回路への利用を対象とするから、その応用の第一は、もちろん、金属薄膜であり、それは回路を構成するための相互接続導線である。また、(i), (ii), (iii)はモノリシック集積回路製作の前工程、つまり、ウエハー工程におけるもので、金属薄膜はウエハー全面に真空蒸着、または、カソードスパッターにより作られる。

金属薄膜のうち、必要部分は、例えば、導線、あるいは電極部分のみであるから、蒸着などで作られた薄膜の大部分は不要となる。不要な金属薄膜を取りのぞく工程をフォトレジスト(Photoresist)工程と、通称よばれているが、フォトレジストとは、もともと、コダック(社)の製品である耐酸性有機感光剤であって、上に述べた相互接続導線など、必要な金属薄膜部分のみを残す工程において使用するものである。すなわち、この感光剤の薄膜をウエハー上の金属膜の全面に塗布し、写真乾板をマスクとして紫外線を照射し、その照射により硬化、耐酸性を生じた、例えば、導線部分はフォトレジスト膜の除去液により剥離され、不要部分は酸性液で除去し、結果として導線のみが残る。もちろん、写真乾板は導線、電

極などの形状を持つもので、別途作成されたもので、白黒が逆である。また、金属膜も必要部分を残し除去する。

なお、フォトレジスト工程とその材料の取扱いは、ウエハープロセスの中では特異の技術的知識ならびに設備を必要とし、さらに、マスクの製作と取扱いは写真工業に依存するものである。それだけに、半導体工業の中での最も重要な工程であるにもかかわらず、技術的進歩のおくれと、工業的取扱いの不適切さが多いと推測されるが、今後の技術的発展を半導体工業の発展と云う見地で進める必要があると考える。

さて、上記の(i)から(v)までの分類の中、(iv)についての研究開発は極めて古くからあり、半導体工業の発展について述べるとき、具体的なものとして先づ引用しなければならないものは、“まえがき”でのべた Hebb の論文であると思う。著者である Hebb は化学を専攻した研究者と推察され、純化学的手法により超小型回路を薄膜により製作する事を物理学や電子工学を専攻した研究者にさきがけ研究開発した事は極めて立派である。その内容の材料、薬品その他の取扱いは、現在の半導体工業にたずさわる技術者、あるいは、物理学でも材料に関連する研究を行っている者達が最も注意しなければならない基本的姿勢を極めて詳細に取扱ったものである。

そのようなものである Hebb の論文についての記述は、本副題の中では別途のべる事がより大切かと考えるので、さきに述べた(i)から(v)の何れにも関係するが、本文では最後にまわす事にする。

### 3. 薄膜受動電子部品

先にあげた Danko et al の論文の表 1 の表題は、中電力および小電力レベルモジュールの構成としてあり、マイクロモジュールが、1959 年当時としては、電子回路の超小型化の手法として最も実現の可能性が高いものとしている。その表のモジュール (module)、すなわち、規格化された独自の機能を持つ構成要素は大きさの相対的比較項目の中で二番目にあげられているが、現在で云うハイブリッド集積回路であって、それには integrated circuits なる言葉がつけ加えてある。

上にあげたモジュールなる構成要素の説明は次の通りである。原則的に部品は抵抗と中容量のコンデンサーに限られ、薄膜として作成できない能動部品などは導線に接着する。基板としては無機材料を使用する。この回路を完成するためには、部品とその製法に多くの研究開発が必要であり、特に、多量生産をするためには部品の標準化のための方法、例えば、二次元のモジュールの三次元化への集積化が超小型化技術としては困難であるとし

ている。<sup>5)</sup>

他方、1976 年に出版された、“The Engineering of Microelectronic Thin and Thick Films”なる題名の著者、C. E. Jowett によると、ハイブリッド集積回路の設計と製造を行なうとき、薄膜回路を採用すべきか、また、厚膜回路を採用すべきかで迷うと思う。しかし、薄膜ハイブリッド回路は、まだ、未完成であり、その歴史は古いが、厚膜ハイブリッド集積回路にとってかわられつつあると述べている。<sup>10)</sup> この推測はハイブリッド集積回路に関する限り當を得たものであり、モノリシック集積回路に関しては、そのチップを用い、大規模のハイブリッド集積回路を完成するとの考えに導いている。この構想は 21 世紀に入り工業的立場で多量生産が実現する事を考えると注目に値するものである。

さて、“まえがき”で述べたように、1958 年、Danko et al が、中電力および小電力レベルでのモジュールのうち、無機絶縁物基板上に形成する薄膜部品からなる超小型化の方法について触れているが、1961 年当時の薄膜技術水準を総括した論文、“A Survey of Thin-Film Technology”の中で Thin-Film Electronics なる項目をあげ次のように述べている。<sup>11)</sup> 薄膜部品 (thin-film devices) は超小型化技術の中で最も重要な進歩を遂げつつあるもので、部品薄膜の厚さは  $1/10^6$  inch、形状は任意で、しかも大量に同じものが出来ると示唆している。

さらに、薄膜部品と半導体部品を単結晶半導体基板の上、または、中に作る事も可能で、このようないものが半導体集積回路を意味すると述べている。もちろん、ここで云う半導体集積回路 (semi-conductor integrated circuitry) なる言葉は、1958 年、Danko et al がその論文の中で表示し、使用された言葉であるから、現在のモノリシック集積回路を意味するものではない。

本項で扱う薄膜受動部品に関する技術は、前項で述べた金属および合金薄膜の応用の(ii)に該当するものであって、モノリシック集積回路の表面酸化膜上に作られた電気抵抗、および、電気容量である。電気抵抗には、表面酸化膜の該当部分を取り除き、気相よりの不純物拡散で抵抗層を作る事もあるが、通常は酸化膜上に、回路を構成するに必要な位置に薄膜の電気抵抗を作る。図 2 はモノリシック集積回路の表面酸化膜上の薄膜相互接続導線を示したものであり、図 3 は、同様に、酸化膜上に作成した薄膜抵抗と薄膜コンデンサーを、それぞれ、断面図として示したものである。<sup>12)</sup>

図 2 に示した酸化膜の厚さは、プレナートランジスタ上の酸化シリコン ( $\text{SiO}_2$ ) 膜のものであるが、他の部分の厚さに比較して極めて厚く書いてある。実際のトランジ

スタでは、相互接続導線の厚さより  $\text{SiO}_2$  膜の厚さは薄い。接続導線の厚さは、通常、 $1\mu$  の程度である。また、図 3 は薄膜電気抵抗と電気容量を示したものであるが、図 2 と同様、抵抗薄膜と電気容量の電極を含めその厚さは他の部分の厚さに比較し拡大し示してある。

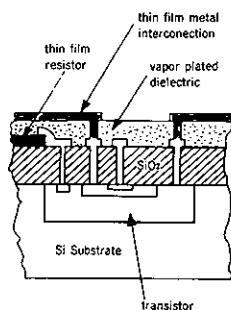


図 2.  
シリコン酸化膜上の  
薄膜相互接続導線。<sup>12)</sup>

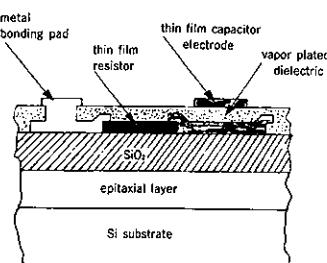


図 3.  
シリコン酸化膜上  
に作った薄膜電気抵抗と電気容量の薄膜  
電極。<sup>12)</sup>

図 2、図 3 に示した vapor plated dielectric (誘電体) は、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$ 、 $\text{SiO}_2$ 、および  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{B}_2\text{O}_3$  であって、酸化アルミニウムが主体の薄膜であり、いずれも、カソードスパッタリング法を用いて作成したものである。薄膜電気抵抗は 70-30 ニクローム膜で、その抵抗は  $100 \sim 400 \Omega/\text{square}$  の範囲であり、その必要な形状は化学的腐蝕法を用いて作成する。なお、電気容量の上部電極はアルミニウム膜であるが、下部電極は薄膜抵抗と同じ膜であるが、図の上では異なるもののように示してある。

図 4 は先に述べたシリコンウエハー上の酸化膜の必要部分をいったん取り除き、気相拡散でトランジスタ、ダイオード、電気抵抗、および、電気容量を製作した極めて初期の集積回路の断面図を示したものである。<sup>13)</sup> 1963 年 C. Abott 他により発表された論文から引用したものであるが、Abott 他の論文は、30 数年前にモノリシック集積回路の製法について詳細を述べたもので、集積回路の製法についての基本的知識を得るために極めて貴重なものと云える。なお、図 4 はシリコンウエハーの部分断面図であって、特に薄膜を集積回路製作の観点から強調したものではない。

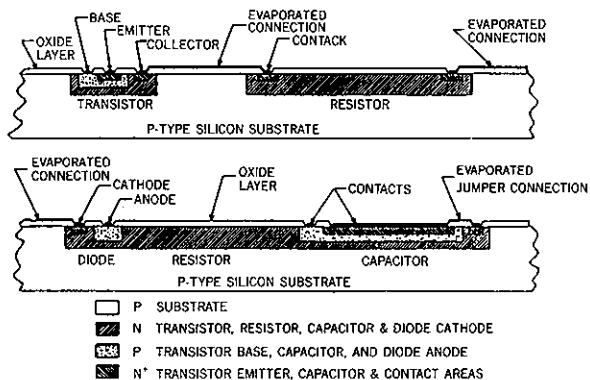


図 4. 回路を構成する電子部品とそれらを接続する蒸着  
薄膜導線を示す断面図。<sup>13)</sup>

#### 4. 薄膜ハイブリッド集積回路

絶縁物基板の上に薄膜回路部品を用いて電子回路を作成する事については、度々あげてきたように、Danko と Doxey が 1958 年にその可能性について示唆している。<sup>5)</sup> また、Weimer が薄膜電界効果トランジスタ (TFT) を用いて薄膜集積回路の可能性を示したと述べているのは Sze である。<sup>6)</sup> しかしながら、薄膜集積回路と云う実用回路が具体化したのは極めて新しい事であって、それは平面型表示 (flat panel display) 装置についてである。

その表示装置に用いてある液晶 (liquid crystal) とその表示板 (panel) に関する電気光学効果 (electrooptic effect) の研究は極めて古く 30 年も前の 1968 年の事である。<sup>14)</sup> 液晶を用いたパネル表示装置の可能性を示したのは 1971 年の事であって、"Liquid Crystal Displays" なる論文が B. J. Lechner et al によって発表されている。<sup>15)</sup> この液晶を用いた表示装置として実用するために不可欠なものとして、薄膜を用いた可視光を透過し、なおかつ電気伝導性の高い薄膜、つまり、透明電極がある。この透明導電薄膜は酸化インジウムを主体とするもので、"液晶表示素子" なる題名の論文が T. Uchida と M. Wada によって発表されている。<sup>16)</sup>

始めに述べたように、1958 年、Danko と Doxey が示唆した薄膜回路を作る事が、薄膜電界効果トランジスタを能動素子として用い、液晶表示装置として工業的に大量生産されるようになるまでには 30 年の年月が必要であった。しかも、それを可能にした透明導電膜、あるいは、透明電極を工業的に生産する事を可能としたのは、実は、筆者自身、K. Miyake であり、その指導の下に、半導体工業におけると同様の製造方法、装置と製造環境の実現に努力したのは Sanyo-Shinku (社) の K. Sakai であ

る。現在、極めて多くの用途に用いられている透明導電膜とその開発に着手したのは1980年の頃であったと記憶している。<sup>17)</sup>

さて、薄膜を用い電子回路を作成したものは、もちろん、ハイブリッドの集積回路である。先にあげた、Abbott et alがその論文で述べている集積回路はモノリシック集積回路の設計と製法であって、薄膜のハイブリッド集積回路に関するものではない。薄膜ハイブリッド集積回路の basic思想は、回路基板としてガラス、および、表面をガラスで覆ったセラミック基板(glazed ceramic substrate)を利用する事である。図5はその例である。図5(a)は基板、図5(b)はトランジスタチップ、図5(c)は電気抵抗チップである。導線は薄膜であり、また、図5(a)の導線の上に丸く書いたものは、(b), (c)の丸で書いたものと

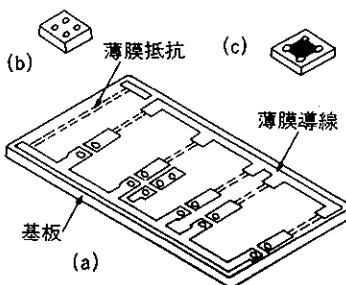


図5.  
絶縁物基板上に作成した薄膜ハイブリッド集積回路。  
(a) ガラス、または、表面をガラスで覆ったセラミック基板、  
(b)トランジスタチップ、(c) 電気抵抗チップ。

同じもので、(b)(c)のチップを裏返して基板(a)上の決められた場所に固定するためのバンプ(bump)である。その構造は図6に示すような断面構造を持つものであって、

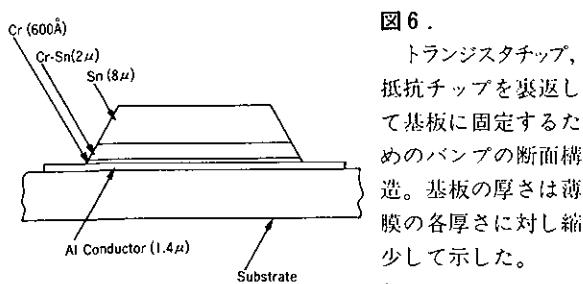
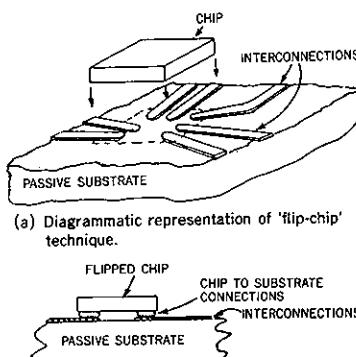


図6.  
トランジスタチップ、抵抗チップを裏返して基板に固定するためのバンプの断面構造。基板の厚さは薄膜の各厚さに対し縮少して示した。

その上面は錫、Snであってチップは基板上にハンダ付け、または、超音波を用い接着される事になる。このような方法で回路を構成する方法を“Flip-Chip”組立法と称している。この方法に関する詳細はR. NaylorとR. Fair-

bankが1967年、“The Preparation and Application of Tantalum Thin Film Passive Components”と題する論文にて発表している。<sup>18)</sup> 図7はフリップチップ法による薄膜ハイブリッド集積回路の製法を示すものであって、図5に示した集積回路の構成をより理解を容易にする役立つものであると考える。この方法は1967年、つまり、30年以上も前のものであるが、将来、厚膜の大規模ハイブリッド集積回路への応用も考えられるもので、極めて重要な方法である。



(a) Diagrammatic representation of 'flip-chip' technique.

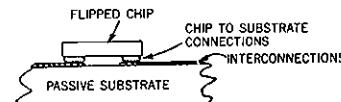


図7.  
(a)トランジスタチップをフリップチップ法により基板上に取り付けるようす。  
(b) 基板と取りつけられたチップの様子を側面図として示したもの。<sup>13)</sup>

(b) Section through substrate and flipped chip.

さて、最後に、金属膜の応用の項で述べたHebbの論文について触れておきたいと思う。すなわち、Hebbは純化学的方法のみを用いて超小型電子回路を薄膜で製作し、“Microcircuitry by Chemical Deposition”なる題名で1963年に論文を発表している。その論文のアブストラクトで述べている事は次の通りである。絶縁基板の上に化学的にニッケル合金膜を作る事は既に知られている事であり、金属薄膜で導線を化学腐蝕法で形成する事も知られている事である。従って、ニッケル合金の薄膜抵抗や金属導線を用い電子回路を作る事は単なる従来技術の延長にすぎない。化学的に作られる抵抗の範囲は数  $\Omega/\text{square}$  から数  $\text{k}\Omega/\text{square}$  であって、誤差範囲は  $\pm 30\%$  であるとしている。

さらに、最近(1963年頃のこと)の傾向として、電子回路を超小型化する種々の試みがなされているが、そのためには回路を形成する部品を最小の体積(minimam volume)にする事が必要である。この要望を満す事が出来るのが薄膜であって、純化学的方法で作り得る膜は、面積および厚さとも数  $100\text{ \AA}$  の程度であるとしている。Hebbが試みた具体的薄膜回路は硬質ガラス(パイベックス、 $2 \times 3$  inch)を基板とし、Ni-Pの合金薄膜抵抗と薄膜導線からなるものであって、その製作に関する化学的手順、

用いた化学用器具とその取扱い、特に、基板や器具の洗滌と、基板の表面活性化の方法の詳細、さらに、合金抵抗膜の作成に用いた試薬の調合、最後に、Ni-P膜の製作条件と抵抗値の関係を述べている。応用として、Fabrication of microcircuitなる見出しで一項目をもうけ、試作した超小型回路として中間周波増幅器についての写真まで掲載している。

以上、“まえがき”で述べたように、Weimer が薄膜トランジスタを用い集積回路への応用の可能性を発表した1964年より1年前に Webb は純化学的方法で薄膜電子回路を試作した事実と内容は驚くべき事であり、集積回路技術者はこの論文は一読すること極めて重要であると思う。

### 5. あとがき

“まえがき”で述べたように、Danko et al が電子回路の超小型化の方法として幾つかの可能性あるものをあげ、1958年当時としてはマイクロモジュールが第一の方法であるとして結論づけたが、それは部品の標準化に終り、電子回路の工業的多量生産への配慮が無く、この方法は失敗に終った。

個別トランジスタであっても、モノリシック集積回路であっても、また、今後の発展が期待されるハイブリッド集積回路であっても、工業的に如何に製造するかの基本的配慮が、調査研究の段階でなされていない場合は、その製品の寿命は長くはない。設計技術者の工業生産に対する事前の調査、端的に表現すれば、製造現場の知識と経験が必要である。

我が国では、今もって、製造に直接、間接に関係する事柄を軽視する傾向があるが、それあるが故に、先進諸国の技術に出し抜かれるのである。少なくとも、固体電子工学に関する教育者、技術者は、理論にかたよらず、化学全般、つまり、材料とその性質、並びに、その取扱いに関する知識を持つべく努力する必要がある。薄膜を用い電子回路の製作を試みた最初の例が化学を専門とした Webb であり、それも純化学的方法によるものであり1963年の事であったのである。

薄膜技術そのものは、蒸着装置、スパッタ装置、および、それら装置の排気技術の知識が基礎である事は云うまでもないが、極めて薄い数100Å、あるいは、数1000Å以下の金属、合金、あるいは、その化合物の膜に関する基礎知識の習得に努力する事が固体電子材料に係る技術者達はおこたってはならない。特に材料の取扱いに関する化学的知識に関する事は極めて重要である。技術者として大切な事柄は、専門の周辺に関する知識の習得に努力して貰いたいことである。

### 参考文献

- 1) 三宅清司, Chemical Times, Vol. 154, No. 4, p. 7, (1994).
- 2) 三宅清司, Chemical Times, Vol. 155, No. 1, p. 15, (1995).
- 3) 三宅清司, Chemical Times, Vol. 157, No. 3, p. 2, (1995).
- 4) 三宅清司, Chemical Times, Vol. 158, No. 4, p. 2, (1995).
- 5) S. F. Danko, W. L. Dooley & J. M. McNaul, Proc. IRE, May, p. 894, (1959).
- 6) S. M. Sze, "Physics of Semiconductor Devices", J. Wiley & Sons, Inc, (1969).
- 7) R. Ilgenfritz, SCP and SOLID STATE TECHNOLOGY, June, 1966, p. 35.
- 8) E. L. Hebb, ELECTROCHEMICAL TECHNOLOGY, July-Aug. 1963, p. 217.
- 9) 三宅清司, “薄膜の基礎技術”, (1969), 朝倉書店, 東京.
- 10) C. E. Jowett, "The Engineering of Microelectronic Thin and Thick Films", (1976).
- 11) J. Watkins, ELECTRONIC INDUSTRIES, Sept., 1961, p. 92; ibid Oct., 1961, p. 102.
- 12) C. D. Philips, Semiconductor Products and Solid State Technology, May, 1966, p. 43.
- 13) C. Abbott et al, Semiconductor Products, Oct., p. 15, (1963).
- 14) G. H. Heilmeier et al, Proc. IEEE, Vol. 56, No. 7, p. 1162, (1968).
- 15) B. J. Lechner et al, Proc. IEEE, Vol. 59, No. 11, p. 1566, (1971).
- 16) T. Uchida & M. Wada, 応用物理, Vol. 49, No. 6, p. 530, (1980).
- 17) K. Miyake et al, 山口大学工学部研究報告, Vol. 30, No. 1, p. 105, (1979).
- 18) R. Naylor & R. Fairbank, Radio and Electronics Engineer, Vol. 33, No. 4, p. 229, (1967); electronics October 18, p. 82.

# 宇宙の彼方に生命を求めて

## その8. 人工的なミニ地球計画・CELSS

東京工業大学 生命理工学部 理学博士 小池 悅平

### プロローグ

1960年ボストーク1号によって宇宙に打ち上げられたソ連の宇宙飛行士ガガーリン少佐が地球に帰還後『地球は青かった』といった言葉は有名である。これが“宇宙船地球号”的言葉のいわれである。つまり、地球も無限に広がっている宇宙に浮かんでいる構造体の一つであることの証しを初めて宇宙飛行士が実際に体験したのである。

人類は約200万年前に地球上に姿をあらわした。類人猿から数えれば約450万年前と考えられている。そして原始人類は食物を求め、よりよい環境を求めて移動し、最初の文明は今から5千年前、チグリス・ユークラテス川の流域にメソポタミア文明が栄えたのである。表に示した生物史のカレンダーにみられるように、宇宙の誕生を100億年前（すこし前までは150億年前と考えられていた。さらに以前には200億年前といわれていた。つまり宇宙誕生は短くなっていく傾向にある？）と考えれば、人類誕生は除夜の鐘の鳴る約2時間前、文明の誕生はなんと除夜の鐘の3分前ということになる。そして、新年を迎えて

### 生物の歴史

宇宙の誕生	100億年前	1月1日
太陽系の誕生	46億年	6月中旬
地球生命の誕生 〈化学進化〉	38億年	7月中旬
光合成生物の繁殖 〈酸素大気〉	20億年	9月末
多細胞生物の出現 〈恐竜時代：約2億年＝約1週間〉	8億年	11月初旬
恐竜の絶滅	6500万年	12月29日昼頃
人類の誕生	200万年	12月31日22時
文明	数千年	12月31日23時57分

あと何分人類は存在するのであろう。西暦元年すなわちキリスト誕生の頃の人口は約2億人であったが、20世紀が終ろうとしている現在ではなんと約60億人、21世紀半ばには100億人に達するといわれている。ある人口問題を専門にしている学者によると、地球上でまかなえる人口はせいぜい50億人であるという。この理論でいけば、とっくに地球の人口許容量をうわまっていることになる。この限られた地球という閉鎖環境をいかに理解し、大切に考え、いかに長持ちさせるかが現在の我々に課せられた重大な問題である。

### CELSS 計画の意義

CELSS（セルス）とは *Closed Ecological Life Support System* の頭文字をとったもので、日本語では閉鎖型生態系生命維持システムと訳されている。なんだか普段ないんでいない文字の羅列で理解がむずかしいであろうが、一言でいえば「地球」という意味である。私達の地球は宇宙からみれば、まさに立派な CELSS なのである。ジム・ラブロックがガイア仮説で述べているように“地球そのものがまさに生命体なのである”。すなわち、地球という閉鎖した空間で様々な生物が生態系を維持して制御された物質循環を行っているわけである。過去40年ほど前から、各国で CELSS の研究は活発に進められてきた。その主な目的は、将来の次世代有人宇宙ステーションや月面基地、火星基地にそなえて行われたものであるが、もう一つの大きな目的は、地球の環境問題を考えるために、CELSS を作って、そこに人工的なミニ地球を再現し、いかにしたら正常な地球環境を維持できるかについて様々な研究を行うためである。

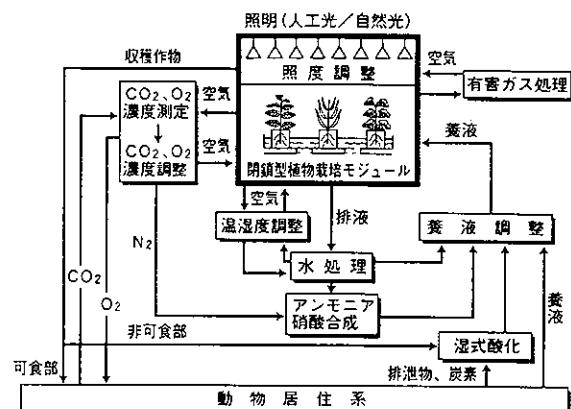
こうした研究は、近い将来人類が宇宙に出かけていて、そこで自給自足をして長期間滞在するためには欠かせない技術なのである。さらに、将来、海底や地下に大がかりな居住空間を作る計画もある。こうした開発のためにも、食料生産をはじめ水や空気の浄化、廃棄物の処理など CELSS の技術がどうしても必要にな

る。

一方、人口増加や環境破壊が懸念されている地球をいつまでも我々人類が住みやすい惑星として維持するためには、CELSSは格好の研究テーマなのである。地球で日常なんの不思議もなく行われている物質循環を、我々は科学的にまだ正確に証明することができない。したがって、ミニ地球とはいっても、地球と同じような生態系を人工的に構成し制御するとなると大変である。あらゆる学問分野の研究者が集まって国際的な協力のもとに長い時間をかけて行われなければ実現は困難であろう。そして、この巨大プロジェクトには大変な費用がかかる。現在、こうした分野は米国とロシアが進んでいるが、日本でも数年前から本格的に実験が開始された。本稿では、こうした各国の開発状況を紹介しようと思う。

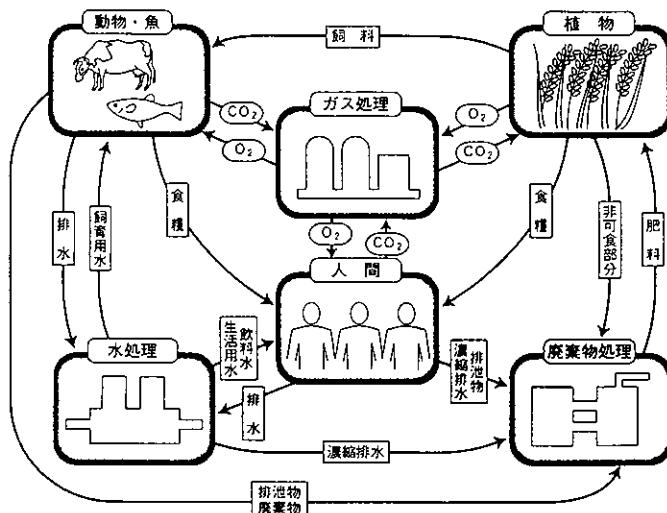
### 閉鎖生態系での物質循環

(環境科学技術研究所)



### 地球で行われている物質の循環

(CELSS学会)



### 米国の CELSS 計画

1992年9月26日、アリゾナ州ツーソンの砂漠のなかに「バイオスフェアII」とよばれる大規模な閉鎖実験施設が民間企業スペース・バイオスフェア・ベンチャーズ社(SBV)の出資によって作られ、そこに男女8名が入って2年間の居住生活を行った。「バイオスフェア」とは「地球生命圏」の意味で、「バイオスフェアI」は地球で、「バイオスフェアII」はまさに第2の地球という意味なのである。1万3000平方メートルという広大な土地に閉鎖系のミニ地球生命圏を作ったのである。2年間は完全に閉鎖されて、緊急事態でもおこらないかぎり、いっさい出

ることはできないようになっている。実験施設内には、居住区域、農業区域、自然区域を作り、すべてその内部で自給自足できるようにできている。自然区域は、熱帯、熱帯雨林、サバンナ、湿地帯、海、砂漠の5つの生物圏から構成されていて、そこに約3800種の動植物を入れた。農業区域では、イネ、コムギなどの穀類、レタス、トマト、キュウリ、ニンジン、イモなどの野菜類の栽培、ニワトリ、ミニブタ、ヤギ、テラピアなどを飼育した。また、居住区域は、6階建てのドーム状のアパートになっていて、そこには寝室、食堂、仕事部屋などが設備されている。



バイオスフェアⅡの内部の構造(上)と外観(左)  
内部には農場や居住区のほかに高さ28mの熱帯林や深さ  
8mの海もある。閉鎖された巨大な温室のような建物で、  
8名の男女の科学者が2年間自給自足の生活をした。

(SBV)

しかし、この実験は結果的に失敗であったという様々な意見がある。確かに、実験開始後3か月で、予想もしなかった二酸化炭素濃度の異常増加が観測されたため、きゅうきょ吸着剤をいれて上昇を防いだり、1993年1月にはこんどは酸素濃度が異常低下したため、液体酸素を注入したりといったハプニングが相次いだことは事

実である。そのため、当初の目標であった完全閉鎖実験は中断されたが、なにしろ初めての試みであるため、色々と予期せぬ事態が起こるのは当然のことであろう。それよりも、こうした経験を参考にしてよりよい条件を作り上げることの方が必要かと思う。

もちろん、NASA(アメリカ航空宇宙局)も独自の CELSS 研究を行っている。2005年までに植物を使って、完全な生命維持システムを作ろうとしている。そして、実際に火星基地を維持するのに、どのくらいの大きさのシステムが必要となるのかすでに予備実験に入っている。NASAの場合、火星の基地計画は SF 小説ではなくて現実的な巨大プロジェクトなのである。



火星基地で植物を栽培するための実験を行っている。

(NASA)

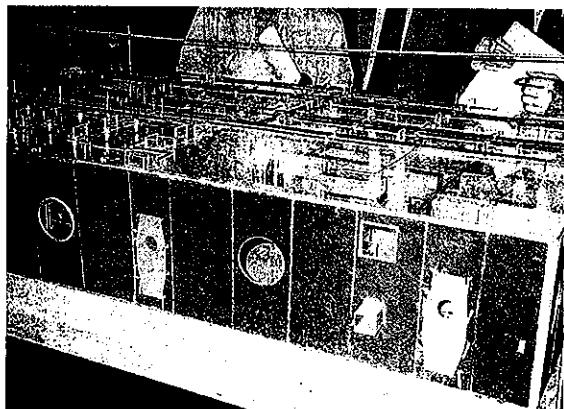
#### ロシアの CELSS 計画

ロシア科学アカデミー・ペリア支局の生物物理研究所にロシアの閉鎖実験施設 BIOS (Biological Life Support System) がある。ロシアは CELSS 研究を 1960 年代から始めていて、現在は BIOS-3 という実験施設を使って、主に高等植物による食料供給をめざす研究をおこなっている。



BIOS-3 の内部

24時間ライトを照射して、水耕でコムギを苗から栽培している。



BIOS-3 の模型

植物栽培区、クロレラ培養区、居住区に分けられている。居住区内は3名の居住者のための個室、台所、トイレ、制御室で構成されている。

BIOS-3 は315立方メートルの容積をもち、全体は4つの区域に分けられている。その内の2つは植物栽培区、1つはクロレラ培養区、残りの1つが3人の居住者のための居住区になっている。居住区の中は個室、台所、トイレ、植物栽培区用の制御室で構成されている。

1972年から1984年にかけて、4ヶ月から6ヶ月間の閉鎖実験がおこなわれた。栽培された植物は、コムギ、マメ、ジャガイモ、ニンジン、ラディッシュ、トマト、キュウリなどで、居住者の食料として利用された。居住者に必要な酸素は、植物から得られ、触媒フィルターを通して浄化再生している。また、水は植物からの蒸散水や室内の水分を凝集して回収し、それを再生して飲料水としている。BIOS-3 は植物しか栽培していないため、動物性

タンパク質および肥料の一部はあらかじめ持ち込んでいる。したがって、食料の自給率は約80%、酸素と水に関しては100%となっている。排泄物の処理に関しては、尿はそのまま植物の肥料に利用し、糞は脱水、乾燥して貯蔵し、実験終了後に外部に持ち出している。さらに、居住者の精神的なストレスを解消するために、外部と電話で会話ができるようになっている。その結果、6ヶ月間の実験では、居住者の健康状態にはなんら異常はみられなかっただと報告されている。

将来、BIOS-4 を開発して、食料生産手段や環境制御のための物理化学的方法を導入することを計画している。しかし、ロシアの国内情勢を考えると、自国だけでこのプロジェクトを進めるのは困難な状況で、国際協力による研究の推進が必要であろう。

#### わが国の CELSS 計画

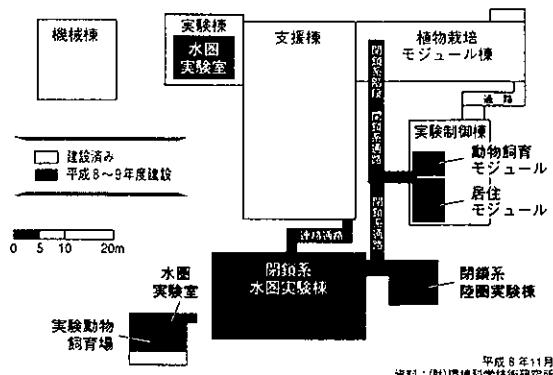
1991年、日本のCELSSはやっと産声を上げたのである。青森県の下北半島の付け根にある六ヶ所村に完全閉鎖型生態系実験施設(CEEF: Closed Ecology Experiment Facilities)が作られた。この施設は財團法人環境科学技術研究所が科学技術庁の予算で建設をはじめ1999年に全ての施設が完成する予定である。



1995年3月に完成した閉鎖系植物実験システム。左側手前が植物栽培支援モジュール。右側奥は植物栽培モジュール。右側手前は支援棟である。(環境科学技術研究所)

この施設は、当初、地球の環境生態学や物質循環を研究する目的に作られたのであるが、こうした閉鎖系システムが将来は大型宇宙プラットフォームや月面基地、火星基地の技術に応用できることを当然見越してのことである。施設は、植物栽培モジュールと水圈モジュール、陸圏モジュール、動物飼育・居住モジュールから構成されている。各モジュールは隔離されていて、独自で管理・制御でき、ある管理された条件下で定量的に数値的にコントロールできることが特徴である。そして、最終的には全てを開放して人や動物を入れた完全な閉鎖系にする予定である。

### 閉鎖性生態系実験施設の建屋関係の建設計画



すでに植物栽培区では実験が始まっている。1998年に陸・水圏実験棟が完成し、柴ヤギの飼育、プランクトンや魚が飼育される。(環境科学技術研究所)

現在、植物栽培モジュールでは、すでにイネ、ダイズ、ゴマ、および葉菜類の1つとしてコマツナの水耕栽培がおこなわれている。そこでは、結露評価試験、ガス濃度制御試験、照明特性試験、栽培室内風流試験などがおこなわれ、制御実験が検討されている。水圏モジュールは青森県沿岸海城の魚類をつかって、水槽内により自然に近い模擬生態系をつくり、動・植物プランクトン、海草、魚貝類などの食物連鎖の実験が検討されている。また、動物飼育・居住モジュールではすでにヤギの飼育が始まられ、これから中に入る実験者の募集を始めようとしている。

このように、本施設は閉鎖された環境でどのような生物物理化学的な変化がおきるのかを経時的に数値化して観測できるため、地球環境のシミュレーション実験から地球環境の汚染や生態系の変化などの研究、さらに宇宙ステーションでの生命維持の基礎的研究でもおおいに期待をされている。この施設は世界最高の技術を有していて、これは世界各国から大いに期待されているところである。

### エピローグ

1992年ブラジルで開催されたリオ・サミットで地球環境保全が検討されて以来、グローバルな意味で地球の環境問題がクローズアップされた。我が国でも1993年環境基本法が成立し、その翌年には基本計画が国会に承認された。そして、1997年12月京都において国連の地球温暖化防止のための世界会議が160か国の代表を集めて枠組

条約締結国京都会議がもたれたのはまだ記憶にあたらしい。しかし、そこで提案された各国の二酸化炭素削減数値は、はっきりいってなんの意味も示していない。我が国でも削減数値に対してなんら具体的な対処がなされていないのが現状である。

そこで、筆者は大胆にもこんな予測をしてみた。つまり、『人類はあと数百年で地球上から姿を消すであろう』。この結論にいたった根拠は、多分我々人類では地球環境の再生はできないという予測から至った結論である。再生が不可能であるとすれば、地球自体から考えれば、少々乱暴な言い方ではあるが出来るだけ早く人類がいなくなってくれた方が良いわけである。その方が再生が早まるからである。冒頭の生物史の表からもわかるように我々人類が文明を持ってから経過した時間は宇宙的規模からみればほんの数分（数千年）にみたない短い時間である。そして、産業革命以降人類は急激に地球環境を破壊し続けてきている。恐竜が約1週間（約2億年）生きたのと比較するとあまりにも短いことがお分かりいただけると思う。恐竜は自然環境と共に生き、けっして破壊はしていない。したがって、人類はあと数百年もたたないうちに滅亡する運命にある訳である。ただ、地球史からみれば人類の誕生と滅亡はささいな出来事であろう。多分、人類が滅亡しても10億年もすれば新しい知的生物が現れるであろう。現に、我々人類は多細胞生物誕生からほぼ8億年で現在に至っている。土壤中の微生物から再度進化が始まったとしても、10億年もあれば新しい知的生物が誕生するには十分である。こう考えると、地球はあと50億年は存在すると考えられているから、地球自体が消失するまでに人類のような知的生物は数字の上ではあと数回誕生し滅亡する可能性があることになる。ただ、我々人類も滅亡するのをじっと待っている程無能ではないから、多分宇宙の他の惑星への移住を考えるであろう。現に、こうした研究を行っている研究者もいる。次回は、火星への移住計画について述べてみようと思う。乞うご期待！

**P.S.:** 本シリーズもしばらくお休みをいただきました。それというのも、1997年7月4日にNASAの火星探査機マーズ・パスファインダーが火星着陸に成功したこととうけて、火星に関する本を8月に出版したため、少々多忙をきわめました。本の名前は参考文献に記載致しましたので、興味のある方は是非お読みいただき、コメントをいただきたい。ちなみに、定価は1,500円（本体価格）です。著者が云うのもなんですが、定価の割りには内容は充実していると自負しています。

昨年7月4日に我国も火星探査機のぞみを宇宙科学研

究所が打ち上げに成功致しました。又、NASA のグローバルサーベイラーも昨年11月頃から火星のデーターを送ってきてています。今年は、火星が又話題になるものと思います。皆様、是非“火星通”になっていただきたい。

#### 参考文献

1. 河島信樹・小池惇平著、「図解・火星探査」、PHP研究所出版、平成9年8月5日発行。
2. 財団法人環境科学技術研究所、閉鎖型生態系実験施設資料。
3. CELSS学会設立10周年記念学会誌、平成10年7月21~23日。

4. International Committee for Material Circulation in Geo-hydrosphere and Its Applications, Aomori, July 21-23, 1998.
5. 「ニュートン」教育社、1988年6月号、1992年5月号、1993年2月号、1996年2月号。
6. 新田慶治・木部勢至朗著、「宇宙で生きる」テクノライフ選書、オーム社出版、平成6年10月30日発行。
7. 水谷 広著、「地球とうまくつきあう話」、未来の生物科学シリーズ10、共立出版、1987年3月1日発行。
8. 河崎行繁著、「宇宙生命科学・生命、宇宙へ行く」最新科学論選書、学習研究社出版、1993年12月25日発行。

## GLP / GMP Validation Support · Certified Quality

# Mightysil GP シリーズ

GLP / GMP における分析バリデーションをサポートします。

充填剤パッチ間・カラムロット間偏差を厳しい規格として設定し、高精度の充填を行っています。

バリデーションが必要とされるあらゆる分析工程において、安心してご利用いただけます。

充填剤の物性・溶離特性を証明する「Certificate of Analysis」を添付。

酸性、塩基性、金属配位性化合物などの幅広い試料に対して、抜群のピーク形状と高い再現性をお約束します。

当時3バッチの充填剤をご用意しています。

医薬品などの分析法検討の際、充填剤パッチの異なるカラム3本をあらかじめ試験することができます。

RP-18(ODS) · RP-8(C8) · RP-4(C4) 充填剤をご用意。

幅広い化合物の分析にご利用頂けます。  
カラムサイズも、各種ご用意しています。

製品に関する資料をご用意しております。下記までお問い合わせ下さい。



関東化学株式会社 試薬事業本部

<< 関東化学インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp> >>

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-11-5 03(3663)7631  
〒541-0048 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(6222)2796  
〒812-0015 福岡市博多区山王1-1-32 博多堀ビル 092(414)9361

#### 〈編集後記〉

陽春の候、新しい年度もスタートし、読者の皆さんにはお忙しい毎日を過ごされていることと存じます。

新年には正月の行事を通じて心の改まりを覚えますが春は自然界での芽吹きや開花などのようにより実際的なものごとの展開に向けての胎動を感じます。

昨年度来、弊社では国による知的基盤整備の一環である国家標準にトレーサブルな標準物質の整備に関する業務を実施し、担当部署は相当多忙ですが年度ごとの実施事項は順調に消化しております。今後、環境など測定結果の精度管理面での成果が期待されます。

皆さまのますますのご健勝をお祈りいたします。（青井）



関東化学株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号  
電話 (03) 3279-1751 FAX (03) 3279-5560  
インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp>  
編集責任者 青井 克夫 平成11年4月1日 発行