

---

**原 著****膵臓癌患者の皮膚から放散する微量生体ガスに関する研究**

戸高 惣史<sup>1)</sup> 平林 健一<sup>2,3)</sup> 川西 彩<sup>4)</sup> 森町 将司<sup>4)</sup>  
関根 嘉香<sup>2,5)</sup>

1) AIREX 株式会社

2) 東海大学先進生命科学研究所

3) 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学

4) 東海大学医学部内科学系消化器内科学

5) 東海大学理学部化学科

**Study on human skin gases emanating from  
pancreatic cancer patients**

Michihito TODAKA<sup>1)</sup>, Kenichi HIRABAYASHI<sup>2,3)</sup>, Aya KAWANISHI<sup>4)</sup>  
Masashi MORIMACHI<sup>4)</sup> and Yoshika SEKINE<sup>2,5)</sup>

1) AIREX Inc.

2) Institute of Advanced Biosciences, Tokai University

3) Department of Pathology, School of Medicine, Tokai University

4) Department of Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, Tokai University

5) Department of Chemistry, School of Science, Tokai University

---

**要旨**

癌の早期発見は患者の生命予後を延ばす上で重要であるが、膵臓癌などの難治癌では早期診断が困難なために進行癌で発見され、治療が困難な場合がある。一方、癌患者から放散する生体ガスには特有のにおいがあることが報告されている。そこで本研究では、体臭の原因となる皮膚表面から放散される微量生体ガス（皮膚ガス）に着目し、膵臓癌と診断された患者の皮膚ガスをパッシブ・フラックス・サンプラー法により捕集し、ガスクロマトグラフ-質量分析計（GC-MS）により74成分を分離・定量し、癌患者の皮膚ガス組成の特徴を解明することを目的とした。その結果、癌患者と健常者では、いくつかの成分の放散フラックスに有意な差が見られた。また癌患者において、アセトアルデヒド、2-ノネナール、アセトンおよび外因性化学物質である2-エチル-1-ヘキサノールおよびトルエン、フェノール、エチルベンゼン、キシレン、スチレン、*p*-ジクロロベンゼン、ジオオスミンに関して、特異的に高い放散量を示す症例があった。

---

受付：2021年11月19日 採用：2022年1月25日

責任著者：戸高惣史

AIREX 株式会社

〒259-1292 神奈川県平塚市北金目4-1-1

この皮膚ガス組成を基に因子分析を適用した結果、癌患者群と健常者群を大別することができ、皮膚ガス組成によって癌の判別ができる可能性が示唆された。

(臨床環境 30 : 7 - 16, 2021)

---

《キーワード》皮膚ガス、パッシブ・フラックス・サンプラー (PFS)、膵臓癌、放散フラックス

---

## Abstract

Early diagnosis for cancer is important for extension of prognosis. However, in the incurable cancer cases such as pancreatic cancer, almost of patients are discovered in advanced stage because of difficulty of early diagnosis. This study aimed to examine the possibility of early diagnosis for carcinoma on non-invasive basis by investigating trace gases emanating from human skin surface, so-called human skin gas, by passive flux sampler coupled with gas-chromatography- mass spectrometry (GC-MS) methodology. In this paper, dermal emission fluxes of 74 human skin gases collected from pancreatic cancer patients were determined by the solvent extraction – GC-MS method and compared with those collected from healthy volunteers. As a result, significant differences in the dermal emission fluxes were found for several skin gases between cancer patients and healthy subjects. Notably, some specific greater values were found in cancer patients of acetaldehyde, 2-nonenal, acetone and exogenous chemicals including 2-ethyl-1-hexanol and toluene, phenol, ethylbenzene, xylene, styrene, *p*-dichlorobenzene and geosmin. Applying the factor analysis to the data, the human skin gas composition can be a tool for early detection of the pancreatic cancer by distinguishing between cancer patient and healthy subject groups.

(Jpn J Clin Ecol 30 : 7 - 16, 2021)

---

《Key words》 Human skin gas, Passive flux sampler (PFS), pancreatic cancer, emission flux

---

## 1. 緒言

癌は主に血液検査、各種画像検査、組織細胞検査などにより診断されている。癌の早期発見は患者予後につながるが、膵臓癌の早期発見は困難であり、進行癌で発見される場合が多く、難治癌の代表である。さらに血液検査、画像検査、組織細胞検査には少なからず患者への侵襲を伴う。理想的な診断方法は、早期診断可能な感度・特異度の高い検査、評価対象者へ侵襲が少ない検査、簡便な検査である。

非侵襲な生体サンプルとして、尿の他、呼気、皮膚などから発せられる生体ガスがあげられる。癌の判定を目的とした方法として、尿を生体サンプルとし、分子細胞遺伝的解析を行う方法<sup>1)</sup>、呼気中の複数のマーカー物質を測定して癌を判別する方法<sup>2)</sup>などが報告されている。また、イヌや線虫が癌患者の呼気や尿のにおいから癌を判別出来ることが報告されている<sup>3,4)</sup>。イヌや線虫は癌

患者特有のにおい物質を感知することで、癌患者を判別していると考えられているが、イヌや線虫が感知する特有のにおい物質に関して詳細な検討は十分行われていない。

一方、皮膚ガス<sup>5)</sup>とは、ヒト皮膚表面から放散する微量生体ガスである。皮膚ガスは、揮発性の有機・無機化合物であり、エネルギー基質（炭水化物・タンパク質・脂質）の代謝生成物、腸内細菌による分解生成物、吸入曝露・経口摂取された外因性化学物質（外来因子）、皮膚表面における生物的・化学的な反応生成物などから構成される混合ガスである。放散経路は表面反応由来、皮膚腺（汗腺・脂腺）由来、血液由来に大別できる。

皮膚ガスは、疾病の状態、疾病の予兆、疾病の治癒程度を反映するバイオマーカーとしての利用可能性があり、これまで肝障害患者の病態診断<sup>6)</sup>、皮膚ガスを利用したストレス診断や睡眠の質のモニタリング<sup>6)</sup>、農薬中毒患者の病態診断<sup>7)</sup>、

重度熱傷患者の熱傷創の治癒程度の観察<sup>8)</sup>等の臨床研究においてその有用性が示されている。皮膚ガスは非観血的な生体サンプルであり、非医療従事者でも採取が可能のため、癌患者の皮膚ガスに特徴を見出すことができれば、遠隔・在宅において癌の早期発見が可能になると思われる。

しかし、皮膚ガスによる悪性腫瘍へのアプローチは、悪性黒色腫を対象とした検討<sup>9)</sup>が報告されているのみであり、膵臓癌など内臓発生の悪性腫瘍に関しては報告例がない。そこで本研究では、膵臓癌と診断された患者の皮膚ガスの特徴を明らかにするため、膵臓癌患者の皮膚ガスをパッシブ・フラックス・サンプラーにより捕集してガスクロマトグラフ/質量分析計で分析して放散フラックスを求め、健常者との皮膚ガス放散フラックスの比較、および皮膚ガスの傾向から健常者との判別可能性について検討した。

## 2. 方法

### 2.1 被験者

研究目的を説明し同意が得られた膵臓癌患者 (47~86歳、19名、男性： $n=15$ 、女性： $n=4$ 、Stage II-IV) および健常者 (17~59歳、16名、男性： $n=8$ 、女性： $n=8$ ) と対象とした。

### 2.2 皮膚ガスの捕集

皮膚ガスは、モノリスシリカ系吸着材 (ジーエルサイエンス社製、MonoTrap<sup>®</sup> SG DCC18) を用いたパッシブ・フラックス・サンプラー (PFS)<sup>10)</sup> により捕集した。PFSは分子拡散の原理を利用してガスを捕集する小形デバイスであり、容器状の本体部、捕集材および止め具で構成されている (Fig. 1)。PFSの開口部側を前腕部にのせて固定し、この時生じるヘッドスペース内を皮膚ガスが分子拡散して捕集材に捕捉される。今回、皮膚ガスの捕集部位は、左右いずれかの前腕部とし、捕集時間は患者の状態を見ながら1~2時間を目安とした。

### 2.3 皮膚ガスの分析

捕集材からの脱離には、抽出溶媒として二硫化

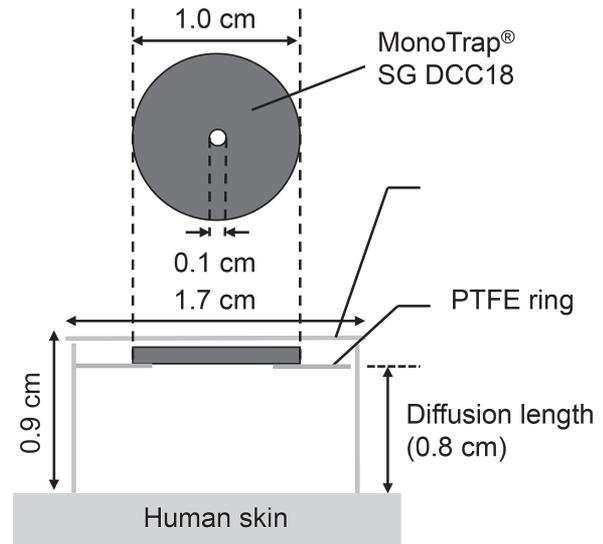


Fig. 1 Schematic view of the passive flux sampler for human skin gas.

炭素0.5 mLを用い、内部標準としてトルエン-d<sub>8</sub>、吉草酸-d<sub>9</sub>、デカン酸-d<sub>2</sub>を添加して調製した。調製後、0.3 mL分注し、誘導体化試薬としてN, O-ビス (トリメチルシリル) トリフルオロアセトアミド (BSTFA) とトリメチルクロロシラン (TMCS) の99:1混合試薬 (sigma-aldrich社製) を25  $\mu$ L添加し、4時間静置した。BSTFA-TMCS混合試薬は、極性官能基を持つ化合物をトリメチルシリル化する。誘導体化後、ガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC: 7890B、Agilent Technologies社製 MS: Q1050GC MkII、日本電子社製) に導入し、分析を実施した。注入口温度は300 $^{\circ}$ C、スプリット比は35:1とし、試料ガスの分離にはキャピラリーカラム (DB-1MS 30 m  $\times$  0.25 mm I.D.  $\times$  0.25  $\mu$ m、Agilent Technologies社製 + DB-35MS 30 m  $\times$  0.25 mm I.D.  $\times$  0.25  $\mu$ m、Agilent Technologies社製) を使用した。昇温条件は50 $^{\circ}$ Cで8分間保持、6 $^{\circ}$ C/minで120 $^{\circ}$ Cまで昇温、20 $^{\circ}$ C/minで280 $^{\circ}$ Cまで昇温し、2分間保持した。分析対象は74成分とし、SIMモードにより検出した。標準試薬の希釈系列を用いて検量線を作成し、試料のピーク強度から皮膚ガスの捕集量を求めた。

GC-MSによって得られた捕集量から (1) 式

によって皮膚ガスの放散フラックス  $E$  ( $\text{ng cm}^{-2} \text{h}^{-1}$ ) を求めた。 $W$ は皮膚ガスの捕集量 ( $\text{ng}$ )、 $S$ はPFSの捕集面積 ( $0.594 \text{ cm}^2$ )、 $t$ は捕集時間 ( $\text{h}$ ) である。

$$E = \frac{W}{St} \quad (1)$$

## 2.4 統計解析

癌患者群と健常者群の皮膚ガス放散フラックスの値は平均 $\pm$ 標準偏差で表し (Table 1)、両群の比較はJMP<sup>®</sup> 14.2 (SAS Institute Inc.) を用いてWilcoxonの順位和検定を行った。有意水準は5%とした。また皮膚ガス組成を用いた両群の判別可能性を検討するため、因子分析を行った。因子分析には、解析ソフトIBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> ver. 27 (International Business Machines Corporation) を使用し、相関行列に基づき因子を抽出した。軸の回転にはVarimax法を用いた。尚、因子分析において酢酸の放散フラックスは他の成分に比べて顕著に高いため除外した。

本研究は、東海大学医学部臨床研究審査委員会 (承認番号: 17R090、20R011) および東海大学湘南校舎「人を対象とする研究」に関する倫理委員会 (承認番号: 20086) の承認を得て実施した。

## 3. 結果

Table 1に癌患者および健常者の放散フラックスの平均および標準偏差、平均値の比 (癌患者/健常者) およびWilcoxonの順位和検定における $p$ 値を示す。健常者群に比べて癌患者群で有意に高い値を示した皮膚ガス成分は、2-エチル-1-ヘキサノール (2E1H)、ノナノール、デカノール、2-ノネノール、酪酸、2-オクタノン、キシレン、スチレンおよび $p$ -ジクロロベンゼンであった。一方、癌患者群の方が有意に低い値を示した皮膚ガス成分は、プロパノール、ブタノール、ヘキサノール、ノナノール、デカノール、プロパナール、2-ヘキセナール、酢酸、2-ペンタデカノン、6-メチル-5-ヘプテン-2-オン、酢酸-3-ヘキセニル、 $\alpha$ -ピネン、 $\beta$ -ピネン、リモネン、アリルメチルスルフィド、 $\gamma$ -ヘキサノラクトン、 $\gamma$ -オクタノラクト

ン、 $\gamma$ -ノナノラクトン、 $\gamma$ -デカノラクトンおよびバニリンであった。

因子分析は観測されたデータ (ここでは被験者の皮膚ガス組成) の背後に潜む共通因子を探索する手法である<sup>11)</sup>。癌患者および健常者の各皮膚ガス組成を用いた因子分析では、有意な因子が12個抽出され、寄与率は因子1が12.0%、因子2が10.8%、因子3が10.4%、因子4が9.4%、因子5が8.6%、因子6が8.1%、因子7が8.0%、因子8が7.2%、因子9が6.8%、因子10が6.7%、因子11が6.1%、因子12が6.0%であった。これらの中で、寄与率の高い因子1~4に着目し、各因子の意味づけを試みた。Fig. 2は各因子間の因子負荷量を癌患者および健常者に分けてプロットしたものである。因子負荷量は $\pm 1$ に近いほど各データと因子との関連が強いことを示している<sup>11)</sup>。癌患者の場合、因子1、2、4に高い因子負荷量を示す被験者が多かった。一方、健常者の場合、因子3に高い因子負荷量を示す場合が多く、因子1-3、因子2-3、および因子3-4における散布図において、両群を大別できた。一方、Fig. 3に因子1~4における各皮膚ガス成分の因子得点を示す。因子1はキシレンおよびスチレン等の外因性化学物質と考えられる皮膚ガス成分、因子2はヘキサノールおよびノナノール、デカノール、オクタノール、因子3はプロパノールおよびリモネン、 $\gamma$ -ヘキサノラクトン、因子4はアセトアルデヒドで特徴づけられた。

## 4. 考察

癌患者群および健常者群における皮膚ガス放散フラックスを比較した結果、いくつかの成分において違いが見られた。癌患者に特徴的な皮膚ガス成分を探索するため、放散フラックスの平均値比 (癌患者/健常者) が比較的高い成分についてまず考察する。放散フラックスの平均値比が最も高かったのは2E1Hの平均値比304であり、また2E1Hの両群の放散フラックスには有意差が認められた ( $p=0.0006$ )。2E1Hはポリ塩化ビニルの可塑剤として添加されるフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) の分解物<sup>12)</sup> であり、ポリ塩化ビニル

**Table 1. Analytical results on the dermal emission flux of skin gases collected at the forearm of patients and healthy volunteers using passive flux sampler-solvent extraction-GC/MS methodology.**

No.	Human skin gas	Dermal emission flux (ng cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup> )				Ratio (P/H)	p value
		Patient(n=19)		Healthy volunteer(n=16)			
		Mean	± SD	Mean	± SD		
1	Propanol	3.3	± 2.5	6.0	± 2.9	0.5	0.004
2	Butanol	4.3	± 11	6.1	± 11	0.7	0.028
3	Pentanol	3.0	± 2.3	4.2	± 3.6	0.7	0.23
4	Hexanol	1.9	± 3.0	3.2	± 2.6	0.6	0.023
5	Heptanol	2.8	± 2.9	2.9	± 2.4	1.0	0.51
6	Octanol	4.6	± 6.6	4.1	± 2.9	1.1	0.29
7	Nonanol	1.4	± 1.7	4.8	± 2.9	0.3	0.0001
8	Decanol	0.67	± 1.0	8.3	± 13	0.1	0.0001
9	2-Ethyl-1-hexanol	12	± 20	0.039	± 0.035	307	0.0006
10	Acetaldehyde	25	± 69	1.5	± 2.0	16	0.91
11	Propanal	3.6	± 4.5	5.8	± 2.5	0.6	0.04
12	Butanal	3.7	± 3.8	2.4	± 2.1	1.6	0.54
13	Isovaleraldehyde	2.7	± 3.1	2.3	± 2.8	1.2	0.91
14	Valeraldehyde	3.7	± 2.8	2.0	± 1.2	1.8	0.11
15	Hexanal	4.4	± 5.3	1.6	± 1.4	2.8	0.21
16	Heptanal	3.5	± 3.4	2.9	± 3.2	1.2	0.40
17	Octanal	3.2	± 5.4	2.6	± 3.1	1.3	0.58
18	Nonanal	10	± 7.9	3.4	± 3.7	3.0	0.010
19	Decanal	6.1	± 4.6	2.2	± 2.1	2.7	0.008
20	2-Hexenal	0.84	± 1.2	1.9	± 1.8	0.4	0.013
21	2-Nonenal	10	± 9.8	1.7	± 1.8	6.2	0.0003
22	Acetic acid	149	± 142	670	± 266	0.2	0.0001
23	Propanoic acid	9.7	± 20	2.2	± 2.8	4.5	0.35
24	Butanoic acid	5.3	± 4.8	2.0	± 2.1	2.7	0.03
25	Isovaleric acid	1.2	± 1.8	0.74	± 0.8	1.6	0.93
26	Valeric acid	3.9	± 8.0	2.5	± 3.4	1.6	0.83
27	Hexanoic acid	4.0	± 7.1	1.5	± 1.9	2.8	0.12
28	Heptanoic acid	3.7	± 6.8	1.8	± 1.8	2.0	0.27
29	Octanoic acid	6.2	± 9.8	1.6	± 2.0	3.9	0.17
30	Nonanoic acid	5.4	± 10	3.1	± 2.9	1.7	0.78
31	Decanoic acid	5.0	± 14	1.8	± 2.0	2.8	0.80
32	Acetone	15	± 32	1.6	± 0.89	9.2	0.21
33	2-Butanone	5.0	± 5.9	1.6	± 1.6	3.2	0.18
34	2-Pentanone	2.8	± 3.6	1.8	± 2.5	1.6	0.85
35	2-Hexanone	2.0	± 2.4	1.8	± 1.7	1.1	0.40
36	2-Heptanone	1.3	± 2.2	1.9	± 2.9	0.7	0.27
37	2-Octanone	2.6	± 2.3	1.2	± 1.6	2.2	0.03
38	2-Nonanone	4.0	± 3.0	3.2	± 4.0	1.2	0.25
39	2-Decanone	1.9	± 2.8	2.5	± 2.0	0.8	0.14
40	2-Undecanone	4.8	± 6.1	2.6	± 2.0	1.8	0.88
41	2-Dodecanone	3.1	± 3.9	2.2	± 1.9	1.4	0.95
42	2-Tridecanone	2.5	± 4.4	1.8	± 1.6	1.4	0.27
43	2-Tetradecanone	1.5	± 1.3	2.7	± 3.1	0.5	0.31
44	2-Pentadecanone	1.3	± 1.7	3.5	± 3.6	0.4	0.01
45	Diacetyl	2.8	± 3.8	3.2	± 3.5	0.9	0.58
46	Acetoin	5.5	± 6.2	5.9	± 4.0	0.9	0.38
47	6-Methyl-5-hepten-2-on	2.2	± 3.1	3.9	± 3.1	0.6	0.02
48	Ethyl acetate	2.9	± 4.1	2.6	± 2.1	1.1	0.27
49	3-Hexenyl acetate	0.92	± 0.7	4.2	± 3.2	0.2	0.0001
50	Butylated hydroxytoluene	2.9	± 6.3	2.1	± 1.7	1.4	0.07
51	Benzaldehyde	3.7	± 4.9	3.3	± 2.8	1.1	0.36
52	Phenol	0.73	± 1.1	0.32	± 1.0	2.3	0.21
53	Toluene	21	± 52	0.23	± 0.8	93	0.12
54	Ethyl benzene	2.4	± 3.5	0.30	± 1.0	8.1	0.37
55	Xylene	13	± 16	0.55	± 2.0	24	0.0002
56	Styrene	3.9	± 6.2	0.34	± 1.3	11	0.04
57	p-Dichlorobenzene	3.8	± 7.0	0.32	± 1.2	12	0.0005
58	Geosmin	3.7	± 7.7	0.58	± 1.2	6.5	0.86
59	Indole	1.0	± 1.7	0.37	± 0.4	2.6	0.31
60	Skatole	0.3	± 0.4	0.29	± 0.7	0.9	0.48
61	α-Pinene	2.2	± 2.5	3.2	± 2.1	0.7	0.045
62	β-Pinene	1.3	± 1.9	3.1	± 2.1	0.4	0.003
63	Limonene	0.48	± 0.6	3.7	± 3.3	0.1	0.0001
64	Methyl mercaptan	2.0	± 3.3	2.0	± 2.7	1.0	0.08
65	Ethyl mercaptan	1.7	± 2.9	0.60	± 0.4	2.8	0.83
66	Allyl methyl sulfide	0.10	± 0.2	0.71	± 0.6	0.1	0.0001
67	Diallyl disulfide	0.79	± 1.1	1.2	± 2.4	0.7	0.50
68	γ-Hexanolactone	1.3	± 2.6	3.8	± 3.7	0.3	0.009
69	γ-Heptanolactone	2.6	± 3.8	4.0	± 2.8	0.7	0.08
70	γ-Octanolactone	0.72	± 2.0	2.9	± 2.3	0.2	0.0002
71	γ-Nonanolactone	1.4	± 2.1	3.4	± 3.5	0.4	0.02
72	γ-Decanolactone	0.49	± 0.7	2.7	± 2.8	0.2	0.002
73	γ-Undecanolactone	1.7	± 3.4	1.8	± 1.9	1.0	0.25
74	Vanillin	1.1	± 2.6	3.0	± 2.4	0.4	0.0008

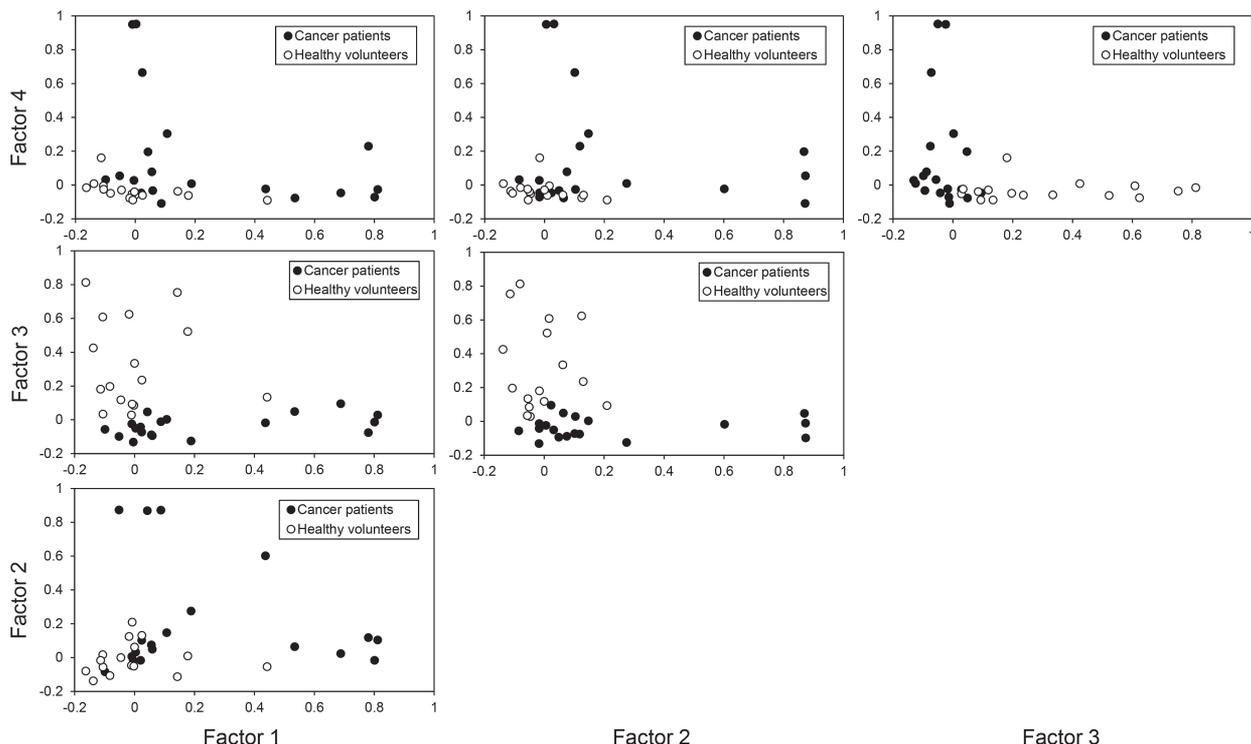


Fig. 2 Plots of factor loadings of each sample for factor 1-4.

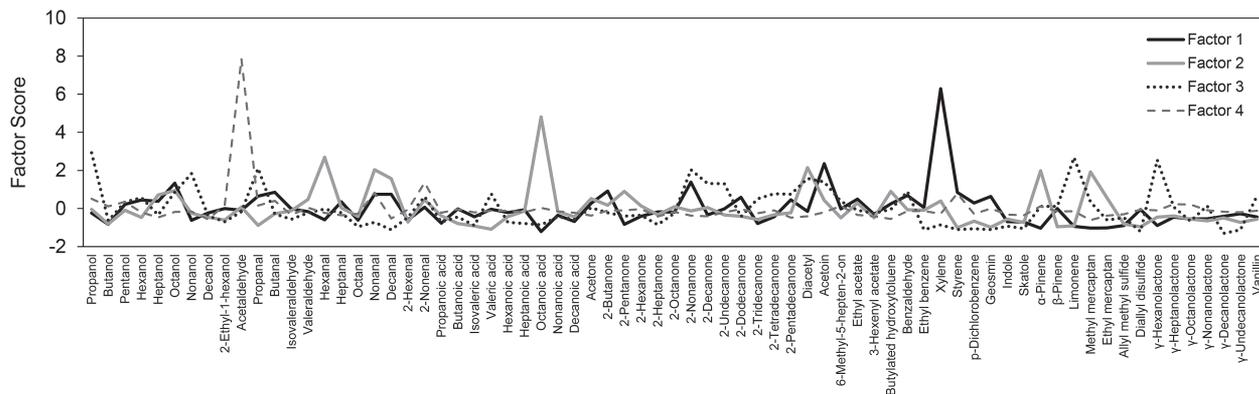
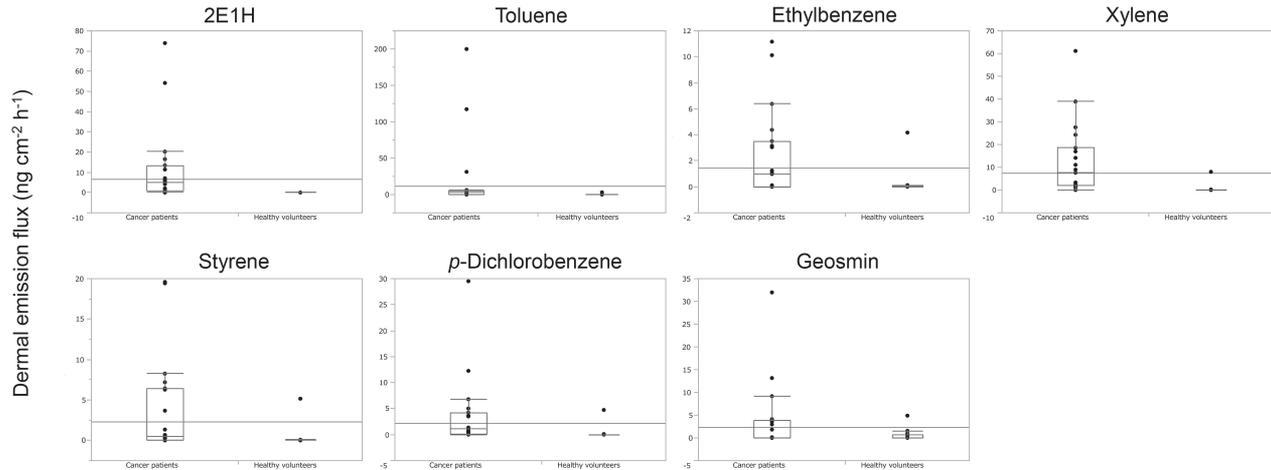


Fig. 3 Factor score of each sample for factor 1-4.

製の壁紙、床材、日用品などから室内空气中に放散されること<sup>13)</sup>が報告されている。皮膚から放散する2E1Hは、室内環境中の2E1Hの経口、吸入または経皮曝露に起因すると考えられ、体内に侵入して血中に移行し、体内を循環する過程で血液から直接揮発して皮膚から放散される<sup>14, 15)</sup>。同様に、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、スチレンおよび*p*-ジクロロベンゼンも室内環境中に存在し得る人工化学物質であり、外因性化学物

質として皮膚から放散することが知られている<sup>15)</sup>。Fig. 4にこれら外因性化学物質の放散フラックスの箱ひげ図を示す。健常者群に比べて癌患者群の方が放散フラックスの個人間差が大きく、また特異的に高値を示す患者が存在したため、放散フラックスの平均値比は8.1~93となった。Sekine et al.<sup>16)</sup>は室内空气中トルエンの吸入曝露と皮膚からの放散量の関係について検討し、皮膚からの放散フラックスはトルエン曝露中に速



**Fig. 4** Box-and-whisker plot of dermal emission fluxes of 2E1H, toluene, ethylbenzene, xylene, styrene, *p*-dichlorobenzene and geosmin for pancreatic cancer patients and healthy volunteers.

やかに増加すること、曝露後は半減期46分で減衰することを明らかにした。ただし、同一環境下においても被験者間で皮膚トルエンの放散フラックスは異なり、トルエンの摂取量だけでなく、トルエンの吸収速度や代謝速度など、被験者の身体的・生理的状态にも依存すると考えられた<sup>16)</sup>。また“かび臭さ”の原因となるジェオスミンの放散フラックスも癌患者において高い値を示す例が見られ (Fig. 4)、平均値比は6.5であった。ジェオスミンは放線菌の代謝物であり<sup>17)</sup>、室内空気中のジェオスミンの吸入曝露あるいは体表面に付着した放線菌からの影響と思われる。癌患者におけるこれら外因性化学物質の高値は、病院内の室内環境だけでなく、個人の化学物質に対する生体応答性の違いを反映した可能性も考えられ、癌の進行度や併発している疾病との関連性を今後さらに検討したい。

癌細胞は活性酸素を産生することが報告されており<sup>18, 19)</sup>、活性酸素によって過酸化脂質の生成が助長されることから、過酸化脂質と不飽和脂肪酸の反応によって生成するアルデヒド類は、癌のバイオマーカーになる可能性がある<sup>20-22)</sup>。アルデヒド類 (Table 1中の No.10~21) の中で、癌患者群で有意に高い放散フラックスを示したのはノナナール、デカナールおよび2-ノネナールであり、いずれも不飽和脂肪酸と過酸化脂質との反応生成物である<sup>20-22)</sup>。ただし、これらの中で2-ノネナール

は加齢に伴って皮膚放散量が多くなることから“加齢臭”とも呼ばれている<sup>10, 20)</sup>。今回の解析対象とした癌患者および健常者の年齢と2-ノネナール放散フラックスの関係を Fig. 5に示す。本研究においても2-ノネナールの放散フラックスには年齢依存性が認められ、癌患者群で有意に高値になったのは被験者の加齢の影響と考えられる。一方、ノナナールおよびデカナールの放散フラックスには、明確な年齢依存性は認められず、これらは癌患者に特徴的な皮膚ガス成分である可能性が示唆された。

アセトアルデヒドおよびアセトンの放散フラックスは、両群間で有意差は認められなかったが、特異的に高い値を示す患者が存在した。Fig. 6にアセトアルデヒドおよびアセトンの散布図を示す。健常者の場合、いずれも図の左下にプロットが集中したのに対して、癌患者の中にはどちらか一方が著しく高値になる例が見られた。癌細胞では嫌気的な糖分解系である解糖系 (乳酸合成系) が好气的条件下においても著しく亢進しており<sup>23)</sup>、その代謝物であるアセトアルデヒドは癌細胞に由来する可能性が考えられる。一方、アセトンは脂質の代謝生成物として皮膚から放散することが知られている<sup>24)</sup>。絶食、減食 (ダイエット)、飢餓などにより糖質の供給やその利用が不十分になると脂質の分解が促進され、肝臓においてケトン体 (アセト酢酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸およびアセ



びアルデヒド類で特徴づけられていた。前述の通り、外因性化学物質は癌との関連性を検討する必要があるが、アルデヒド類は癌のバイオマーカーとなる可能性がある。因子3は健常者の皮膚ガスに対し、高い負荷量を示したが、プロパノールおよびリモネン、 $\gamma$ -ヘキサノラクトンは香料の一種である。また、 $\gamma$ -ラクトンは甘い香りを持ち、若い女性に特徴的な皮膚ガス成分であることが報告されている<sup>26)</sup>。このように、癌患者および健常者それぞれの皮膚ガスに特徴が見られ、特に因子1および因子3を用いてプロットした図で癌患者群と健常者群で大別することができた。健常者の中で因子3に対して高い負荷量を示し、判別が困難であった検体は27歳の女性であった。また、癌患者では因子3に対する負荷量と癌の進行度に相関関係は認められなかった。大別することはできたが、癌患者と健常者の年齢の違いや、入院環境による影響があることが考えられる為、対照となる被験者の検討が必要である。

## 5. 結論

本研究では、膀胱癌患者の非侵襲的サンプルである皮膚ガスの特徴を明らかにするため、健常者の皮膚ガスと比較検討を行った。癌患者の皮膚ガスには、疾病(癌)の影響を反映するもの、入院環境を反映するもの、個人差を反映するものなどが複合して影響していると考えられるが、癌患者の皮膚ガス放散フラックスは健常者と比べて、外因性化学物質、アセトアルデヒド、2-ノネナールおよびアセトンが多く放散していた。しかし、有意差が生じない、もしくは癌とは無関係な皮膚ガス成分であったことから放散フラックスの単純な比較では癌の判別が難しいことがわかった。因子分析では、癌患者は外因性化学物質およびアセトアルデヒド、ヘキサナール、ノナナール、デカナール、オクタン酸で特徴づけられる皮膚ガス組成を示し、健常者との判別が可能になることが示唆された。今後は、癌の診断を目的とした判別アルゴリズムの開発を検討する。

## 利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反事項はありません。

## 謝辞

本研究はJSPS 科研費 JP21K06518、東海大学先進生命科学研究所の助成を受けたものです。

## 参考文献

- 1) Ikemoto K, Matsuda K, et al. Diagnosis of bladder urothelial carcinoma by molecular cytogenetic methods Multi-color FISH and DNA ploidy. *J Jpn Soc Clin Cytol* 44: 195-200, 2005. doi: 10.5795/jjsc.44.195
- 2) Bajtarevic A, Ager C, et al. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer* 9: 348, 2009. doi: 10.1186/1471-2407-9-348
- 3) Sonoda H, Kohnoe S, et al. Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut* 60: 814-819, 2011. doi: 10.1136/gut.2010.218305
- 4) Hirotsu T, Sonoda H, et al. A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection. *PLoS One* 10: e0118699, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0118699
- 5) Sekine Y, Toyooka S, et al. Determination of acetaldehyde and acetone emanating from human skin using a passive flux sampler—HPLC system. *J Chromatogr B* 859: 201-207, 2007. doi: 10.1016/j.jchromb.2007.09.033
- 6) Sekine Y, Kimura K, et al. What does human skin gas analysis work for? *J Japan Association on Odor Environment* 48: 410-417, 2017. doi: 10.2171/jao.48.410
- 7) Umezawa K, Sekine Y, et al. Emanation of Fenitrothion from the Skin Surface of A Patient Who Attempted to Commit Suicide by Acute Poisoning. *Jpn J Clin Path* 66: 949-956, 2018
- 8) Kimura K, Sekine Y, et al. Clinical application of ammonia emanating from severe burn patients during critical care. *J Japan Association on Odor Environment* 47: 421-429, 2016. doi: 10.2171/jao.47.421
- 9) D'Amico A, Bono R, et al. Identification of melanoma with a gas sensor array. *Skin Res Technol* 14: 226-236, 2008. doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00284.x
- 10) Kimura K, Sekine Y, et al. Measurement of 2-nonenal and diacetyl emanating from human skin surface employing passive flux sampler—GCMS system. *J Chromatogr B* 1028: 181-185, 2016. doi: 10.1016/

- j.jchromb.2016.06.021
- 11) 関根嘉香. 品質管理の統計学 製造現場に生かす統計手法. オーム社, 東京. 2012
  - 12) Nalli S, Horn O, et al. Origin of 2-ethylhexanol as a VOC. *Environmental Pollution* 140: 181-185, 2006. doi: 10.1016/j.envpol.2005.06.018
  - 13) Kamijima M, Shibata E, et al. Indoor air pollution due to 2-ethyl-1-hexanol airborne concentrations, emission sources and subjective symptoms in classroom users. *Jpn J Public Health* 52: 1021-1031, 2005. doi: 10.11236/jph.52.12\_1021
  - 14) 久永真央, 津田孝雄, 他. GC/MSによるヒト皮膚ガス中の環境由来揮発性有機化合物の測定. *分析化学* 61: 57-61, 2012. doi: 10.2116/bunsekikagaku.61.57
  - 15) 関根嘉香. ヒト皮膚から放散する微量生体ガスと臨床環境. *臨床環境医学*, 25 (2): 69-75, 2016
  - 16) Sekine Y, Nikaido N, et al. Measurement of toluene emanating from the surface of human skin in relation to toluene inhalation. *J Skin Stem Cell* 6: e99392, 2019. doi: 10.5812/jssc.99392
  - 17) Asano K, Onji Y, et al. Analysis of microbial volatile organic compounds (MVOCs) with canister sampling and microscale purge & trap GC/MS for chemical screening of mold growing. *Indoor Environment* 14: 95-101, 2011. doi: 10.7879/siej.14.95
  - 18) Irani K, Xia Y, et al. Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts. *Science* 275: 1649-1652, 1997. doi: 10.1126/science.275.5306.1649
  - 19) Vaquero E, Edderkaoui M, et al. Reactive oxygen species produced by NAD(P)H oxidase inhibit apoptosis in pancreatic cancer cells. *J Biol Chem* 279: 34643-34654, 2004. doi: 10.1074/jbc.M400078200
  - 20) Haze S, Gozu Y, et al. 2-Nonenal Newly found in human body odor tends to increase with aging. *J Investigative Dermatology* 116: 520-524, 2001. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01287.x
  - 21) Mochalski P, Unterkofler K, et al. Potential of volatile organic compounds as markers of entrapped humans for use in urban search-and-rescue operations. *Trends in Analytical Chemistry* 68: 88-106, 2015. doi: 10.1016/j.trac.2015.02.013
  - 22) Mochalski P, King J, et al. Emission rates of selected volatile organic compounds from skin of healthy volunteers. *J Chromatogr B* 959: 62-72, 2014. doi: 10.1016/j.jchromb.2014.04.00
  - 23) Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 123: 309-314, 1956. doi: 10.1126/science.123.3191.309
  - 24) Sekine Y, Toyooka S, Watts S F. Determination of acetaldehyde and acetone emanating from human skin using a passive flux sampler -HPLC system, *J Chromatogr B* 859: 201-207, 2007. doi: 10.1016/j.jchromb.2007.09.033
  - 25) Lee D, Na E, et al. *In vitro* tracking of intracellular metabolism-derived cancer volatiles via isotope labeling. *ACS Cent* 4: 1037-1044, 2018. doi: 10.1021/acscentsci.8b00296
  - 26) Sekine Y, Uchiyama S, et al. Clinical study on  $\gamma$ -Lacton emanating from the surface of human skin. *The Koryo* 289: 21-27, 2021.