

液中粒子数濃度の計測および校正技術に関する調査研究

飯田健次郎*

(平成22年6月8日受理)

Measurement and Calibration Techniques for the Particle Number Concentration in Liquids: A Review and Prospects

Kenjiro IIDA

Abstract

This paper gives an overview on the measurement and calibration techniques associated with the particle number concentration in liquid. In today's society, the particle number concentrations in liquid media are routinely measured in various circumstances. There are regulations and industrial standards that specify the measurement methods and interpretations of the measurement results. Light scattering, light extinction, electrical-resistance-sensing, and electron microscopy are the commonly used measurement techniques, and all of these techniques except the electron microscopy are implemented in commercially available single-particle-counting instruments.

The counting efficiency of the particle counters are calibrated by using particle number standard suspensions. In these standard suspensions monodisperse standard particles of known diameters are suspended in water at known number concentration. Particle diameters range from 60 nm to 15 μm , which roughly correspond to the measurable diameter range of commercially available liquid particle counters (LPCs). The LPC users in the electronic device manufactures strongly wish the particle number concentration in the standard suspension to be traceable to the national metrology standard. However, the current calibration technique limits the traceable range to be above 600 nm, and the AIST provides the calibration service traceable to the national metrology standard. In order to satisfy the strong needs from the industries AIST plans to extend the traceable particle size range down to 100 nm by the year 2014 and down to 50 nm by the year 2020.

The current calibration technique used at the AIST is light scattering LPC method. Then the results are validated by using another independent method: microscopic method. Both methods count the total number of particles in an aliquot mass (or volume) or sample. The traceable diameter range of the light scattering LPC methods can be extended down to 200 nm, and the measurement results will be validated by the dried-mass-of-liquid-suspension method. The essence of this method is to convert the dried mass of the particle diameter standard suspension into the number of particles in the mass, knowing the average mass of one particle in the population. In principle, the traceable diameter range can be extended down to sub 50 nm using this method; however, the measurement uncertainty of this method will be significantly high (on an order of 10 %) for size below 100 nm because the uncertainty of the standard particles below 100 nm range is relatively large. Condensation-particle-counting type aerosol-technique-assisted method (or CPC method) can be used in the diameter range from sub-50 nm to 200 nm. In this method, aerosolized standard particles will be first grown to micrometer-sized-droplets by inducing the condensational growth of working fluid vapor onto the particles. Then each individual droplet is counted by light scattering technique. The particle number concentration calibrated by the dried-mass-of-liquid-suspension method or CPC method can be validated by extending the diameter range of the microscopic methods down to sub 50 nm. By

* 計測標準研究部門 物性統計科 応用統計研究室

increasing the number of particles in a smaller field of view one can count sufficient numbers of particles to satisfy statistical confidence level even when the electron microscope is operating under high magnifications. One way to minimize the viewing area of microscopic methods is to use inkjet technology to deposit micro-droplets of the diameter standard suspension onto a flat substrate.

1. はじめに

粒子*は様々な産業分野で応用されている。生産過程で粒子の使用が定着している例として、食品、薬品、セラミック、農薬、化粧品、洗剤、研磨剤、トナー、核燃料、鉄鋼、粉末冶金、ガラス、シリカ、顔料、塗料、石炭、火薬、などが挙げられる¹⁾。これらの粒子は化学組成が均一な固体粒子であることが多いが、ユニークな形態の粒子として、巨大分子である高分子(粒径約数 nm - 数 100 nm)、機能性有機分子が粒子の殻となっているミセル(数 nm - 数 10 nm)、液中浮遊液滴であるエマルジョン(100 nm - 1 mm) などがある。そしてこれらは主に液中でのプロセスに利用されている。また、生体粒子として、ウイルス(数 10 nm - 100 nm)、バクテリア(数 10 nm - 100 nm)、血球などを含む細胞(> 約 1 μm) などがある。

一方近年、粒径約 100 nm 以下のナノ粒子の産業利用範囲が拡大しつつある。これらのナノ粒子の例として、カーボンナノチューブ(CNT)、金・銀ナノ粒子、酸化チタン、メゾポーラスシリカなどが挙げられる。これらの中で特に注目を浴びているのは CNT である。CNT は強度および光吸収率に優れ、熱および電気伝導率も比較的高いことより、構造材料、導線、トランジスタ、キャパシタ、太陽光セル、バイオセンサなどへの応用が期待されている。金・銀ナノ粒子は、医療や太陽光発電の分野での応用が期待されている。メゾポーラスシリカは薬品投与に、そして酸化チタンは太陽光発電、光触媒、抗菌、化粧品などに応用されている。

このように粒子の応用範囲は広がりつつあるが、粒子は汚染源・有害物質としての側面を有する。大気中のエアロゾル粒子は温暖化予測における重要なパラメータであるが、エアロゾル粒子は大気中での滞在時間が約一週間と短いため、これらによる気象変動への効果を正確に予測することは難しい²⁾。また、人体に摂取された産業用ナノ粒子による健康への影響はナノテクノロジー分野での最重要課題の一つである。また、粒子は製品の品質を低下させる汚染物質としての側面も有する。クリーン製造環境では、気中および洗浄用液体中の粒子に対する

清浄度管理が行われている。特に半導体製造の分野では、製品の歩留まり向上を目的とした汚染粒子に対する品質管理が常時厳しく行われている。

したがって、ナノ粒子を使った製造プロセスの品質管理、ナノ粒子に対する暴露制御などを目的とした計測技術の開発、精度向上、範囲拡張が強く求められている。産業技術総合研究所の第三期中期計画においても、産業の国際展開を支える計量標準の整備の一つとして、ナノデバイス・ナノ材料の技術開発・利用に資する計量標準の開発・整備を行うことが挙げられており、この中で、ナノ粒子の機能・特性評価やナノ粒子生産現場の環境モニタリングのための標準の開発を目標の一つとしている。測定の対象となるナノ粒子の特性には、粒径、粒径分布、粒子数濃度、表面積、拡散係数、フラクタル次元、アスペクト比、ゼータ電位、有効密度、空隙率、結晶構造、コロイドの安定性、凝集状態、化学組成および純度、などがある。

上述の様々な粒子の特性の中で、本稿で対象としているのは液中における粒子数濃度である。粒子数濃度は、汚染源としてのナノ粒子に対する品質管理において特に重要視されている。そして、粒子数濃度の測定結果を保証するための国家計量標準の開発が、電子デバイス製造分野において特に強く望まれている。本稿では、第 2 章で現在社会で一般的に利用されている液中粒子数濃度の測定技術について説明し、第 3 章では、産業界で液中粒子数濃度が重要な意味を持つ事例を紹介する。第 4 章では、液中粒子数濃度の国家標準の現状を紹介し、産業技術総合研究所(以下、AIST)において開発予定の校正技術について述べる。

2. 代表的な粒子数濃度の測定法

2.1 光散乱式液中パーティクルカウンタ

光散乱式の液中パーティクルカウンタ(Liquid Particle Counter, 以下、LPC)は粒径約 50 nm - 1 μm の粒子を対象としており、サンプル液体中の粒径と粒子数を測定し、個数濃度の粒径分布を算出する。

* 本稿では原子やクォークなどの素粒子を議論の対象としない。

2.1.1 液中浮遊微粒子による光散乱

気中や液中の浮遊微粒子による光散乱は、Mieの理論³⁾により算出することができる。Mie理論は、球状粒子からの光散乱をMaxwellの電磁方程式より導いた解である。粒子内部では入射光の持つ電場により双極子が誘発される。双極子は入射光の電波と共振し、この振動による光の二次放射が起こる。強度 I_0 (W/m²) を持った単波長非偏光の入射光による、粒子からの光散乱強度 I (単位: W/m²) は次式で表わされる⁴⁾。

$$I = I_0 \frac{C'_{scat}(\hat{n}, \alpha, \theta)}{r^2} \quad (1)$$

ここに、 $C'_{scat}(\hat{n}, \alpha, \theta)$ は微分散乱断面積 (m²) であり、立体角あたりの散乱断面積である。 θ は散乱角であり、その定義を図1に示す。 \hat{n} は粒子種の屈折率 $\hat{n} = n - ik$, r は粒子中心からの距離である。無次元数 α は粒径パラメータと呼ばれ、粒子断面の円周と入射光波長の比 $\alpha = 2\pi a / (\lambda / \hat{n}_0)$ で定義される。ここに a は粒子半径 (= 粒径 ÷ 2), \hat{n}_0 は粒子が浮遊する媒体の屈折率, λ は真空中における入射光の波長である⁵⁾。

微粒子による光散乱は、粒径パラメータにより三つの領域に分けられる。 α が1より十分に小さい ($\alpha \ll 1$) 領域での粒子光散乱は、Rayleighにより最初に議論されたことより、Rayleigh散乱領域と呼ばれる。 α が1のオーダー ($\alpha \approx 1$) はMie散乱領域と呼ばれる。 α が1より十分に大きい領域 ($\alpha \gg 1$) は、幾何学散乱領域と呼ばれる。

Mie理論による微粒子からの光散乱特性を、Bohren and Huffman⁶⁾の数値計算コードを使い解析した。微分散乱断面積 C'_{scat} の散乱角 θ への依存性には、粒径パラメ

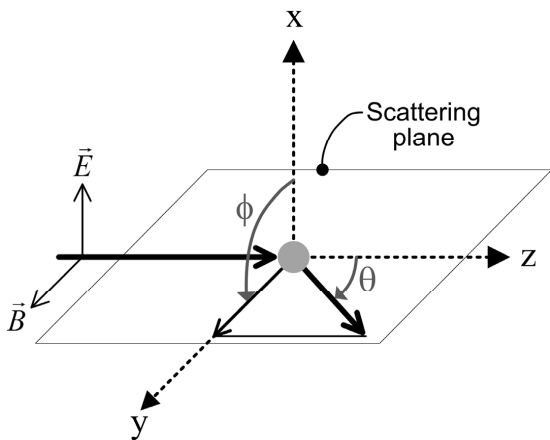


Figure 1 The definition of scattering angle θ and angle ϕ . Incoming electric field \vec{E} and magnetic field \vec{B} are both parallel to x- and y-axis, respectively.

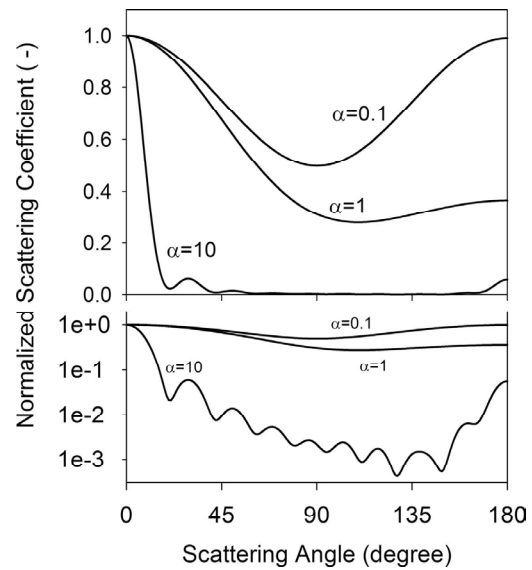


Figure 2 Light scattering intensity as a function of the scattering angle θ . The light scattering intensities are normalized by the maximum value in the entire scattering angles. The size parameter $\alpha = 0.1, \alpha = 1$, and $\alpha = 10$ are the representative value in Rayleigh, Mie, and geometrical regime, respectively.

ータ領域により特色がある (図2)。 $\alpha = 0.1$ はRayleigh散乱領域、 $\alpha = 1$ はMie散乱領域、 $\alpha = 10$ は幾何学散乱領域における代表値とする。ここでは C'_{scat} を散乱角範囲 $0 \leq \theta \leq 180^\circ$ での最大値で無次元化した値を示す。図2(a)が示すように、Rayleigh散乱領域 ($\alpha = 0.1$) での C'_{scat} は、前方 ($\theta \approx 0^\circ$) および後方 ($\theta \approx 180^\circ$) での散乱光が $\theta = 90^\circ$ を中心に対称である。Mie散乱領域 ($\alpha = 1$) では前方および後方散乱光が相対的にそれぞれ増加・減少し始め、幾何学散乱領域 ($\alpha = 10$) では前方散乱光が支配的になる。また、対数スケールで表わした図2(b)が示すように、幾何学散乱領域では光干渉の効果が顕著に現れる。

散乱断面積は C_{scat} (m²) は C'_{scat} を全立体角で積分し算出される。

$$C_{scat}(\hat{n}, \alpha) = \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \frac{C'_{scat}(\hat{n}, \alpha, \theta)}{r^2} \cdot r \sin \theta \cdot rd\theta \cdot d\phi \quad (2)$$

C_{scat} を粒子の幾何学断面積 πa^2 で無次元化すると、散乱係数 $Q_{scat} = C_{scat} / (\pi a^2)$ が得られ、これは粒子への入射光がどれほど散乱光へと変換されたかを表わす指標となる。図3に Q_{scat} を α の関数として示す。Rayleigh散乱領域における Q_{scat} は α への強い依存性があり、粒径に対して4乗 ($Q_{scat} \propto \alpha^4$), 波長に対して-4乗 ($Q_{scat} \propto \lambda^{-4}$) の依存性がある。一方、幾何学散乱領域では $Q_{scat} = 2$ と定数へと収束する。散乱光パワーが粒子への入射光パワー

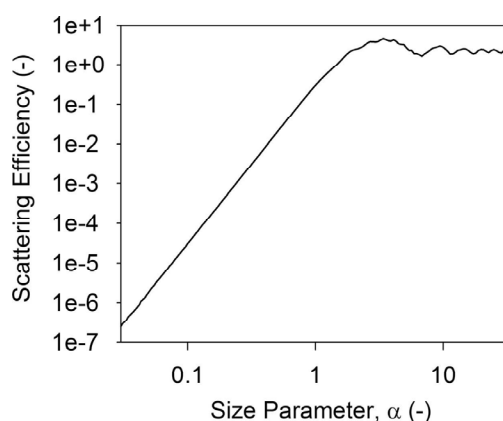


Figure 3 Light scattering efficiency, which is defined as the ratio of the scattering cross section to the geometrical cross section, as a function of size parameter. The wavelength of the incoming light under vacuum $\lambda = 532\text{nm}$, the refractive index of particle material $\hat{n} = 1.59 - 0i$, and the refractive index of the scattering medium $\hat{n}_0 = 1.33 - 0i$, which corresponds to pure water.

の2倍になるのは、粒子の輪郭での光の回折による効果が入射光パワーと同量含まれるためである⁴⁾。

2.1.2 全数計数型光散乱式LPC：原理と特色

光散乱式LPCは、全数計数型と部分計数型とに大別される。全数計数型の検出部位の例を図4に示す。紙面に向かってサンプル試料液が流れるとし、サンプル流が光源であるレーザーと直角に交差する断面を示す。光散乱式LPCではレーザー光を粒子が横切った時に生じる粒子からの散乱光を、フォトダイオードで検出し電圧パルスへと変換し、このパルスの高さがあるしきい値以上であれば粒子として計数し、パルスの高さを粒径へと変換する。全数計数型では、入射光を平面状に絞り、入射光強度 (W/m^2) が一様なレーザー光を、フローセル断面全体に照射する。そして、入射光の側面もしくは前方への散乱光を集光する。

全数計数型は、フローセルを通過する全粒子からの散乱光を検出し、液中の粒子数濃度 c_p を、検出粒子数 N 、サンプル時間 Δt 、フローセルを流れるサンプル流量 Q_{sample} より算出する。

$$c_p = \frac{N}{\Delta t \cdot Q_{\text{sample}}} \quad (3)$$

全数計数型の場合、 Q_{sample} が正確であれば、粒子数濃度を正確に測定できる。しかし、全数計数型光散乱式LPCにより計数効率100%が保証できる粒径域は、粒径約200 nm以上のサブマイクロメートル粒径域である^{7),8)}。これは、フローセルの壁からの反射光、屈折光、表面汚染

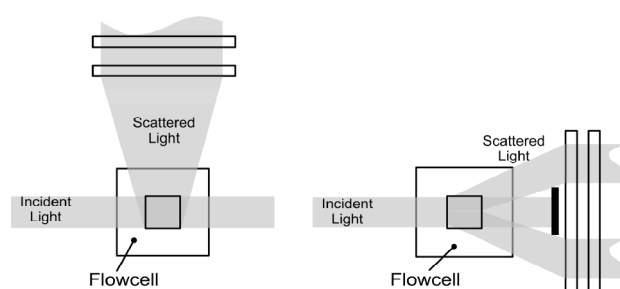


Figure 4 A schematic diagram of the particle sensing region in a total-counting-type light scattering LPC. The axis for the liquid sample flow is perpendicular to the page. Configuration of the light-collecting optics varies depending on the instrument manufacture therefore not described in detail here.

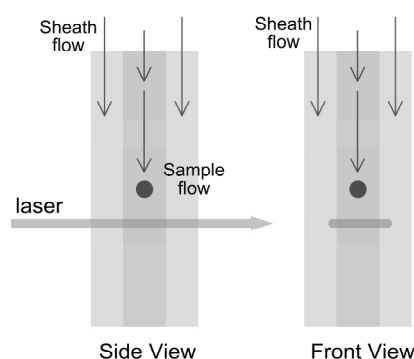


Figure 5 A schematic diagram of a flow cell in a total-counting-type light scattering LPC with a sheath flow arrangement.

により迷光が発生し、これらがフォトダイオードの背景ノイズとなり、散乱光のS/N比を低下させるからである⁹⁾。壁からの反射光による背景ノイズはおおよそ入射光強度に比例するため、より小さい粒子からの散乱光を検出するため入射光強度を上げて、S/N比の顕著な向上は期待できない。

また、壁からの背景ノイズを減らす手法として、シース流の構造を応用する手法がある。図5に例を示す。シース流によりサンプル流をフローセルの軸周辺に集中させ、全ての粒子を入射光の境界内へと輸送することにより、全数計数型の特性を維持しつつ背景ノイズを減らすことができる^{9),10)}。この手法は、AISTにおける粒子数濃度標準液の校正技術に適用されているが¹¹⁾、市販の光散乱式LPCには応用されていない。その理由には、サンプル流量の数10倍以上の超純水がシース流として必要なこと、フローセルの構造がより複雑になり、光学系と流体の軸合わせなどに高い精度が要求されること、またサンプル流とシース流との界面での流体の揺動により屈折率が揺動し、これが新たな背景ノイズの要因になってしまうこと、などが挙げられる。

2.1.3 部分計数型光散乱式LPC：原理と特色

部分計数型光散乱式LPCには、背景ノイズを低減するための工夫が施されている。現在市販されている部分計数型光散乱式LPCの最小可測粒径は約50 nmであり、超純水の清浄度管理に広く使われている。部分計数型はより小さい粒子（すなわち Rayleigh 領域の粒子）を検出する目的で設計されているため、粒径のダイナミックレンジは粒径50-200 nmに制限されている[†]。

部分計数型光散乱式LPCの検出部位の模式図を図6に示す。光源には比較的強度の強い固体レーザーもしくは半導体レーザーが使われている。レーザー光をフローセルの中心にフォーカスすることにより、粒子への入射光強度(W/m²)と散乱光強度を増加させる。またフローセルの中心のみから集光することにより迷光を最小限おさえる。部分計数型の粒子検出領域は、光を照射された粒子からの散乱光による電圧パルスがあるしきい値以上となる一帯である。液中の粒子数濃度 c_p は全数計数型と同様、式(3)で算出されるが c_p の絶対値の不確かさは大きい。これは、部分計数型では粒子検出領域の範囲が粒径に大きく依存するため、粒子検出領域を通過する流量 Q_{sample} が(全数計数型とは違い)一定ではないためである^{12), 13)}。

2.2 光遮へい式液中パーティクルカウンタ

光遮へい式液中パーティクルカウンタ（以下、光遮へい式LPC）は、注射剤および輸液中の異物検査、油圧作動液中の固体汚染粒子の管理において使われており、その他、上水中の濁度評価にも使用されている。

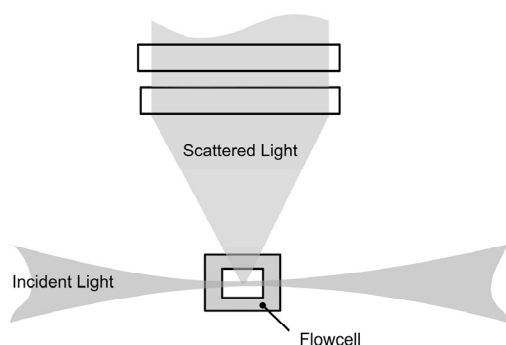


Figure 6 A schematic diagram of the particle sensing region in a partial-counting-type light scattering LPC. The axis for the liquid sample flow is perpendicular to the page. Configuration of the light-collecting optics varies depending on the instrument manufacture therefore not described in detail here.

[†] Rayleigh 領域における散乱光強度の依存性が粒径の6乗と強いためである。

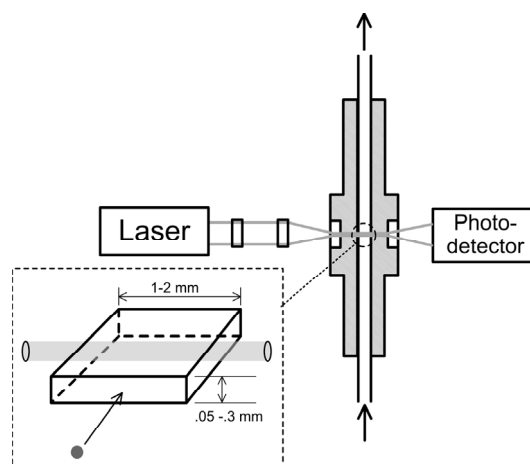


Figure 7 A schematic diagram of the particle sensing region of a light extinction LPC.

2.2.1 原理と特色

光遮へい式LPCの概要を図7に示す。光遮へい式LPCは粒径約1 μm以上を対象としている。流入射光を平面状に絞り、0.05-0.3 mm × 1-2 mm程度の面積のフローセルの断面全体に照射し、この一帯が検出領域となる。受光素子であるフォトダイオードは光の進行方向に位置し、検出領域内に粒子が存在しない場合は、光源から一定の受光量を検出している。そして、粒子が検出領域を通過すると、粒子により光が散乱および吸収され、フォトダイオードへの受光量が減衰し、負方向へのパルスが発生し1個の粒子として計数される。粒子1個により減衰した受光量パワー ΔP (単位: W) は次式で表わされる。

$$-\Delta P = I_0 A_p Q_{ext} \tag{4}$$

I_0 は入射光強度 (W/m²)、 A_p は粒子の投影面積 (m²)、 Q_{ext} は消散係数。消散係数は散乱係数と吸収係数の和で表わされ、

$$Q_{ext} = Q_{scat} + Q_{abs} \tag{5}$$

粒子による光吸収が無視できる場合は、(または粒子材質の屈折率 $\hat{n} = n - ik$ において複素数の値が無視できる場合は)、 Q_{abs} は無視できる。したがって、 $Q_{ext} \approx Q_{scat}$ が成立する。一般的な可視光領域の光源 (He-Ne レーザーなど) を使った場合、粒径約5 μm以上での Q_{ext} の値は漸近値の2である。これより、光遮へい式LPCの検出パルスの波高は粒子の投影面積、または粒径の2乗に比例する。

2.3 顕微鏡を使った粒子画像観察による計数法（顕微鏡法）

顕微鏡による粒子数濃度の測定（以下、顕微鏡法）は、①シリコン基板や平面度の高いフィルタの表面上に粒子を捕集し、②この表面上の全体もしくは一部分に沈着している粒子数を光学顕微鏡や電子顕微鏡で数え、③粒子数濃度を算出する測定法である。顕微鏡法の利点は、測定原理がシンプルであり、人間が画像より粒子種の識別を行えること、が挙げられる。2章で紹介する全ての事例における工業規格では、LPCが適用できない場合や、LPCの測定結果を検証することが必要な場合に、顕微鏡法が推奨されている。一方、顕微鏡法の難点は、測定に多くの時間を要する点である。例えば、測定対象となる粒径が小さくなるに従い、おおよそ粒径の2乗に反比例して測定時間が増加する。また、顕微鏡法では試料採取から測定完了までの手順において自動化できない要素が多々あるため、試料の取り扱いと粒子種の識別がより難しい低粒径・低濃度域での条件下では、測定結果が測定実施者の技術や体調に依存することが懸念されている。

2.3.1 フィルタ捕集型顕微鏡法：原理と特色

フィルタ捕集型顕微鏡法は、低粒子数濃度の条件でも適用できる手法であり、測定下限粒径は数10 nmである。現状の光散乱式LPC法では粒径約50 nm以下での粒子検出は困難であるため、フィルタ捕集型顕微鏡法は、超純水などの低濃度環境での粒径約50 nm以下を対象とした測定が可能な唯一の方法である。

超純水中の粒子数濃度測定では、一定時間の間、既知の流量の超純水をフィルタに通過させ、フィルタ表面を走査電子顕微鏡（scanning electron microscope, 以下、SEM）などで観察し、既知のフィルタ面積内の粒子を計数する。現在最も一般的に使われているフィルタはミリポア社のニュクリポア膜である。このフィルタは、平面度に優れた厚み6-11 μm程度のポリカーボネイトフィルムに、径が均一な穴が 10^5 - 10^8 個/cm²の密度で開いた構造を有している。細孔径は0.015-12 μmの範囲より選択できる¹⁴⁾。一方、ニュクリポア膜以外のフィルタも超純水中のナノ粒子の捕集に使われている。最近では、細孔径20 nmの限界ろ過用の中空糸膜（マカロニ状のフィルタ）を顕微鏡法に応用する例が報告されている¹⁵⁾。中空糸膜の特徴の一つは、ニュクリポア膜に比べ、ろ過速度が約一桁大きいことである。もうひとつの重要な特徴

は、使用以前に既にフィルタ上に付着しているブランク粒子が少ないことである。すなわち、ニュクリポア膜には通常ブランク粒子が多く付着しているが、中空糸膜の場合は非常にまれであると報告されている¹⁵⁾。

顕微鏡法を超純水中の粒子数濃度測定に適用する際の制限要素は、フィルタ捕集に要するサンプル時間である。すなわち、統計的な信頼率を確保しつつサンプル時間を最小限にすることが要求される。フィルタ捕集型顕微鏡法による粒子数濃度測定の工業規格であるJIS K 0230「純水の清浄度の測定方法及びクラス判定方法」では、必要最少限の粒子計数値を20個としており、これにより計数値の不確かさを±40%以内に抑えている[‡]。サンプル時間が短くても、電子顕微鏡で観察する面積を増やせば20個の粒子を計数できるが、現場で一人の測定実施者が、集中して粒子種を識別しながら画像を観察できる画像数（以下、観察画像数）には上限があり、100枚程度である。したがって、100枚程度の観察画像数内で一定の粒子計数値を得るためには、フィルタによる捕集時間を長くする必要があり、この捕集時間が許容範囲内でなければならない。また、ある粒子計数値に、ブランク粒子が含まれている可能性が無視できない場合は、この可能性を考慮した粒子計数値の不確かさの評価が必要となる^{16),17)}。またさらに、フィルタの中心から端まで常に粒子が均一に分布しているとは限らないため、粒子計数のための選択したフィルタ上の位置の違いによるばらつきに対する考慮も必要である。

2.3.2 全数計数型顕微鏡法：原理と特色

フィルタ捕集型顕微鏡法の弱点である「場所の違いによるばらつき」の効果を影響されない方法が全数計数型顕微鏡法である。AISTでは、粒子数濃度標準液の校正

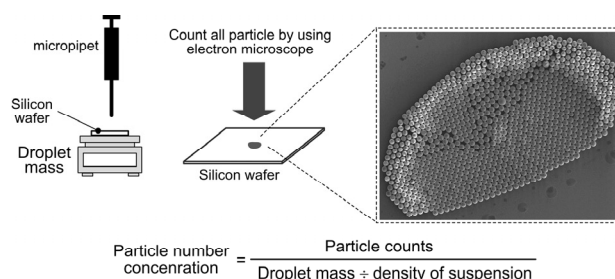


Figure 8 An overview of the total-counting-type microscopic method; particle number concentration of liquid suspension containing diameter standard particles is calibrated.

[‡] フィルタ上のある一定面積を観察し粒子が20個計数された場合、フィルタ全体における一定面積あたりの粒子数は95%の確率で12~28個の範囲に属する。

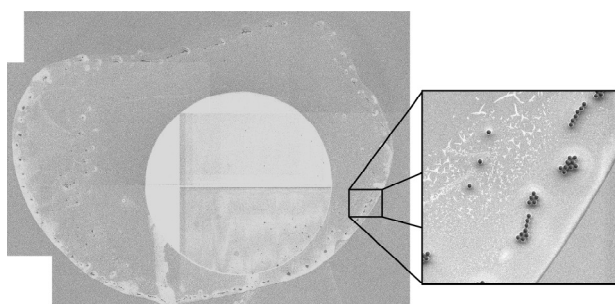


Figure 9 An image showing the standard particles failed to cluster together as the droplet evaporated on a flat substrate. The images are taken by scanning electron microscope. The white circle is a part where the surface is coated with a hydrophilic layer.

技術である光散乱式LPC法の測定結果を検証するための方法として、全数計数型顕微鏡法を適用している¹¹⁾。この手法の概要を図8に示す。この手法では、シリコンウェハなどの平面度の高い固体表面の上に、粒子を多数含んだマイクロリットルオーダーの体積が既知である液滴をマイクロピペットを使い一つ落とし、液滴蒸発後固体表面に残された粒子群の画像を電子顕微鏡で取得し、画像より全数計数する。得られた計数値を液滴体積で除することにより、粒子数濃度を算出する。統計的信頼度を維持するためには、1個の液滴の中に十分多数の粒子が含まれている必要があるため、液中粒子数濃度が本来低い清浄度管理の環境ではこの手法は適用できない。この手法による測定時間を最小限にするためには、図8の画像が示すように、液滴が蒸発するとともに粒子が中心方向へと移動し、蒸発後、粒子が一か所に凝集している状態を達成することが重要である。しかし、図9の例が示すように、液滴蒸発後、粒子が中心に凝集せず不特定の場所に取り残されている様子が画像よりうかがえるのであれば、液滴蒸発後の痕跡を注意深く観察する必要がある。測定者が集中して観察できる画像枚数の上限は約100であるため、液滴の痕跡全体の直径を、マイクロピペットにより滴下された体積1 μlの液滴径と同一の1.2 mmとした場合、痕跡全体を約100枚以内の画像に収められる観察倍率の上限は約1000倍である。約1000倍の観察倍率で識別できる標準粒子の最小粒径は約600 nmであり、これが現状の最小可測粒径である。

2.4 電気抵抗検知式液中パーティクルカウンタ

電気抵抗検知式LPC（以下、電気抵抗検知法）の測定原理を図10に示す。電極間には一定の電流が導電性の

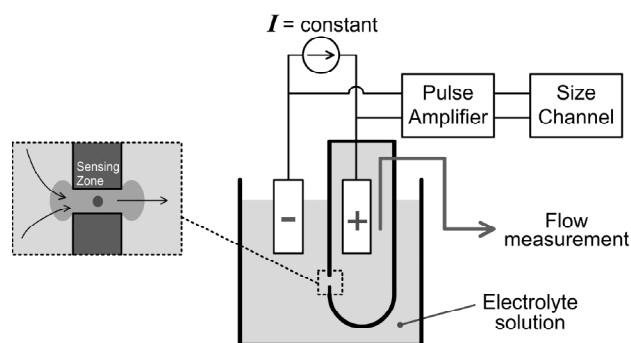


Figure 10 A schematic diagram of an electrical-resistance-sensing-type LPC.

液体を通じて常時流れている^{18),19)} §。陰極側と陽極側とを電気的に絶縁しているチューブの壁には微小な穴（細孔）が1個開いており、細孔の周辺および内部が検出領域となる。細孔の直径は20 μmから600 μmの範囲より選択できる。液体には電解質が加えられ、検出領域の電気抵抗が5 kΩ-100 kΩになるように調整される。陰極側に粒子懸濁液のサンプルがセットされ、陽極側より数mlの一定体積の液体が吸い出される。粒子が細孔を通過すると、検出領域内の電気抵抗が粒子の体積に比例し増加し、オームの法則より電極間の電圧が上昇する。

$$I = \frac{V}{R} = \frac{V + \Delta V}{R + \Delta R} = \text{const.} \quad (6)$$

この電圧変化によるパルスを計数し、パルス電圧の大きさを波高分析器で記録する。電気抵抗検知法による粒径分布測定法に関する規格にISO 13319「Determination of particle size distributions -- Electrical sensing zone method : 粒径分布の求め方—電気検出ゾーン法」があり、この規格のAnnex Dに使用可能な電解液と、特定の粒子材質に対し推奨される電解液がリスト化されている。

電気抵抗検知法には、①構造が光散乱式LPCに比べ格段にシンプルであること、②粒子検出の応答特性の長期変動が少ない、③応答特性が粒子の材質にほとんど依存しない、などの利点がある。液体中に浮遊する液滴であるエマルジョンや細胞なども固体粒子と同様に計数でき、また、粒子表面ではHelmholtz電気二重層が形成されるため、粒子材質の導電性は検出信号の波高に実質あまり影響を与えない^{20),21)}。

一方、電気抵抗検知法には以下の欠点がある。①測定を行うには、サンプルの導電率の調整が必要であるこ

§ 発明当時は電圧を一定とする電気回路構造であったが、この構造の下ではパルス波高が電解質濃度に依存するため校正に手間を要した。Coulterら¹⁹⁾により、電流が一定で、電解質濃度にパルス波高が依存しない電気回路構造が発明された。

と、一般的な電解質であるNaClを使った場合、必要とされる濃度は10 g/Lと比較的高い。このような高濃度下では、赤血球などの細胞は電解液中での強い浸透圧により体積が収縮する。また、粒子が電解液に溶解しないことを確認する必要もある。②電気的なノイズが大きいいため最小可測粒径（約600 nm）は光散乱式LPCに比べ約一桁大きい。より小さな粒子を電気抵抗検知法で検出するためには、細孔の直径をより小さくし、イオン化合物をさらに加えて溶媒の導電性を上げればよいが、これらの操作はどちらも電気ノイズを大きくさせる効果がある。ノイズを最小限にする策として、装置をFaraday Cageの内部に囲う工夫がなされているが、この工夫を用いても、最小細孔径である30 μmでの検出下限粒径は0.6 μmである**。③粒子数濃度の測定下限の評価で考慮すべきパラメータが多い。背景ノイズは細孔径、電解質の種類、導電性などに依存する。したがって、純水や薬液の清浄度管理などのように、測定下限濃度が測定結果に大きく影響する用途には不向きである。

2.5 濁度計

濁度 (turbidity) とは水道水や河川中の粒子状物質に対する清浄度を表す無次元パラメータであり、これを測る装置は濁度計と呼ばれる。濁度計は特に上水試験に広く使われている。図11に一般的な濁度計の模式図を示す。容器に定量の液体サンプルが入れられ、光源により照射された体積中の粒子群からの散乱光と透過光を測定する。測定法には前方散乱光のみ、90°の散乱光と透過光の比などと数種あり、散乱光の角度は計測器メーカーにより異なる。濁度が上れば透過光は下がり散乱光は上がる。したがって、散乱光/透過光の比をとることにより、信号感度を上げることができる。

濁度には単位が無いため測定量が何であるかを理解す

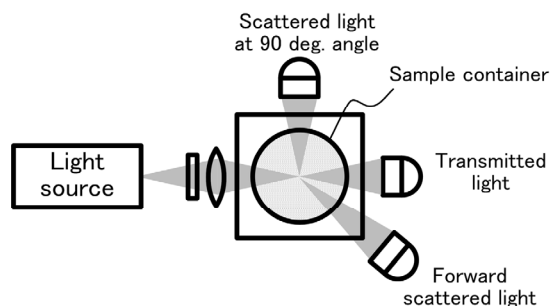


Figure 11 A schematic example of turbidity meters

** ちなみに、検出上限粒径は約数100 μmであり、これ以上の粒子径では粒子の重力沈降の効果が顕著になるため、一定体積中の粒子数を正確に測定することが困難となる。

ることが難しいが、本質的には粒子数濃度を示している。校正用懸濁液には、粒径0.5-10 μmのポリスチレン標準粒子が既知の質量混合比率で懸濁されており、この標準懸濁液の濁度を100度としている。この懸濁液を段階的に希釈し校正を行った場合、検出信号を濁度とした関数は直線で近似することができる。したがって見かけ上は、濁度は粒子の質量濃度を変数とした関数であるといえる。しかし実際には式(7)が示すように、濁度計の検出信号 P は個数濃度の粒径分布に依存する。

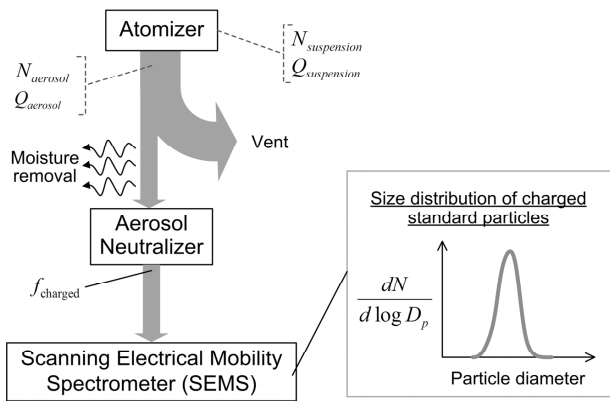
$$P \propto N \int C_{ext} \rho da \quad (7)$$

ここに、 N は粒子数濃度、 ρ は粒子半径 a を関数とする確率分布（以下、粒径分布）、 C_{ext} は光消散断面積であり a の関数である^{4), 22)}。このように、濁度計の検出信号 P は本質的には粒子数濃度の関数である。

2.6 粒径分布測定型エアロゾル技術援用法

質量濃度がパーセントオーダーの比較的濃いナノ粒子懸濁液の粒子数濃度の評価法として、エアロゾル技術を援用した粒子数濃度の評価法がある。この手法はナノリスキの分野で暴露試験用懸濁液の評価法として応用されており²³⁾、最近では、標準粒子懸濁液の粒子数濃度の評価にも応用されている (Section 4.1.2 参照)²⁴⁾。エアロゾル科学の分野では、気中ナノ粒子を対象とした計測技術が既に確立されている。粒径分布測定型エアロゾル技術援用法では、懸濁液サンプルをエアロゾル化し、粒子数の粒径分布 (particle size distribution 以下、PSD) より気中粒子数濃度を算出し、この情報と噴霧された懸濁液の体積より、懸濁液中の粒子数濃度が評価できる。(以下、PSD測定型)

図12にPSD測定型エアロゾル法の概要をまとめる。懸濁液を加圧噴霧式エアロゾル発生器（以下、アトマイザー）で噴霧し、気中での標準粒子のPSDの測定の結果より気中粒子数濃度を測定する。アトマイザーは標準粒子懸濁液を消費速度 $Q_{suspension}$ でエアロゾル化し清浄気流へと随伴させる。アトマイザーからのエアロゾル流量 $Q_{aerosol}$ の一部はエアロゾル中和器へと輸送される。エアロゾル中和器の内部では、放射線源による正負イオンの生成と再結合が絶えず繰り返されており、この領域を通過するエアロゾル粒子はこれらのイオンと衝突を繰り返す。エアロゾル中和器を通過した粒子群の帯電率は粒径の関数であるため、粒径が既知である標準粒子の帯電率



$$N_{aerosol} = \frac{1}{f_{charged}} \int \frac{dN}{d \log D_p} d \log D_p$$

$$N_{suspension} = N_{aerosol} \frac{Q_{aerosol}}{Q_{suspension}}$$

- $N_{suspension}$: Particle number concentration of standard particles in liquid suspension
- $N_{aerosol}$: Particle number concentration of aerosolized standard particles
- $Q_{suspension}$: consumption rate of liquid suspension inside atomizer
- $Q_{aerosol}$: aerosol flowrate from atomizer
- $f_{charged}$: Electrically charged fraction of aerosolized standard particles
- $dN/d \log D_p$: Particle number concentration based size distribution of aerosolized standard particles

Figure 12 An overview of aerosol-technique-assisted-method with particle size distribution measurements: a liquid suspension of particle size standard is aerosolized using an atomizer. A part of the aerosol flow is directed to an aerosol neutralizer to achieve steady state charge distribution. The particle size distribution (PSD) of the standard particles is measured by scanning electrical mobility spectrometer (SEMS). The PSD is integrated to obtain the total number concentration of aerosolized standard particles, $N_{aerosol}$. Assuming the generation rate of standard particles from the atomizer is conserved the particle number concentration in the liquid suspension, $N_{suspension}$ is calculated.

$f_{charged}$ を理論より推定することができる²⁵⁾⁻²⁷⁾。エアロゾル粒子は走査型電気移動度分級器 (Scanning electrical mobility spectrometer, 以下, SEMS)²⁸⁾ へと輸送され, 荷電された標準粒子の個数濃度の PSD $dN/d \log D_p$ が測定される。測定された $dN/d \log D_p$ を積分し, SEMS 入り口での帯電粒子の個数濃度を算出し, これを帯電率で除することによりエアロゾル中和器入口での標準粒子の気中粒子数濃度 $N_{aerosol}$ を算出する。

$$N_{aerosol} = \frac{1}{f_{charged}} \int \frac{dN}{d \log D_p} d \log D_p \quad (8)$$

そして, アトマイザーにより噴霧される標準粒子の発生頻度が保存されていることを仮定し, 次式より標準粒子懸濁液中の粒子数濃度 $N_{suspension}$ を算出する。

$$N_{suspension} = N_{aerosol} \frac{Q_{aerosol}}{Q_{suspension}} \quad (9)$$

ナノ粒子懸濁液の粒子数濃度測定技術として, この手法を粒径約 10 nm まで適用することが原理的には可能である。しかし, 測定結果の正確さの点においてこの手法の信頼性は低い。アトマイザーにより発生させた粒径 100 nm 以下のエアロゾル粒子をエアロゾル中和器へと輸送した場合, 帯電微粒子の中和が不完全であることより, 式(8)で算出される $N_{aerosol}$ が実際の値との誤差が 60 nm 以下で指数的に増加し, 粒径 20 nm では誤差が実際の値の 2.5 倍に達することが報告されている²⁹⁾。また, アトマイザー内部では懸濁液の液滴を乱流状態の清浄気流へと随伴させるため, 噴霧された液滴がアトマイザー出口付近の配管壁へと無秩序に沈着する。これより $Q_{suspension}$ を正確に精度良く測定することは難しいと想定される。また, 式(8)と(9)ではアトマイザーによる標準粒子のエアロゾル化が経時的に安定していることを前提としているが, 懸濁液をアトマイザーで噴霧した場合, 容器内の懸濁液の粒子数濃度は媒体の蒸発に伴い徐々に増加することが知られている⁵⁾。

3. 液中粒子数濃度測定の代表的な応用分野

社会では様々な状況で液中粒子数濃度が測定されている。ここでは, 工業規格や法律により, 測定方法と測定結果の評価方法が明確に規定されている例を紹介する。

3.1 半導体製造における液中粒子数濃度測定

3.1.1 超純水中の粒子数濃度測定

超純水もしくは純水はエネルギー, 半導体製造, 医療, 発電, 電子機器, 微生物工学, 精密加工, 光学部品, 食品加工など, 様々な産業分野で利用されており³⁰⁾, これらの分野では汚染浮遊粒子の個数濃度に対する品質管理が行われている。測定対象とする粒径が数 100 nm 以上であれば, 全数計数型光散乱式 LPC を使うことにより粒子数濃度を十分な精度で測定することができる。しかし, 半導体製造工程において問題となる粒子の粒径は 50 nm 以下であり, この粒径域での粒子数濃度は十分な精度で測定できていない。

技術の向上により集積回路内の DRAM メモリーセル間の距離が年々狭まっている。集積回路の工程には, 材料の注入, 蒸着による成膜, 研磨による平坦化, 洗浄, フォトリソグラフィなどがある。これらの工程において超純水による洗浄は 20-50 回程あるといわれている³⁰⁾。洗浄が不十分のため汚染粒子が付着した状態で回路層が

Table 1 The diameter of contaminant particles and their number concentration in the ultrapure-water that should be constantly measured during the semiconductor manufacturing process³¹⁾.

Year	Unit	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
DRAM 1/2 pitch	nm	50	45	40	36	32	28	25
Critical particle size (Table YE9)	nm	25	23	20	18	16	14	13
Number of particles >critical size (Table YE9)	/ml	<0.1	<0.1	<0.1	<0.3	<0.2	<0.2	<0.2
Year	Unit	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
DRAM 1/2 Pitch	nm	22	20	18	16	14	13	11
Critical particle size (Table YE9)	nm	11	10	9	8	7	6	6
Number of particles >critical size (Table YE9)	/ml	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2

積み上げられてしまうと、粒子が埋没した個所で断線・ショートが発生しやすくなり、信頼性に深刻な影響を与える（国際半導体技術ロードマップ 2008, International Technology Roadmap for Semiconductors, 以下, ITRS). ITRSには今後数十年間における半導体製造技術への様々な要求がまとめられており、表1にITRSより抜粋した超純水中の汚染粒子に対する品質管理を十分に行うために必要な、粒子径および粒子数濃度の測定下限を示す。

デバイス構造の微細化に伴い、測定対象となる汚染粒子の粒径 (critical size) も年々小さくなっている。現在から5年後の2015年の製造環境における清浄度管理には、粒径13 nm以下の汚染粒子の検出が必要とされている。これより、粒子数濃度の測定技術を粒径10 nm以下へと拡張することが求められているが、測定技術の現状を考慮するとその達成は容易ではない。

製造現場における超純水中の粒子数濃度の連続測定には、部分計数型光散乱式LPCが使用されている。現状の検出下限粒径は約50 nmとされているが、この種のLPCにより測定される粒径100 nm以下の粒子数濃度の不確かさは大きい。検出下限粒径が同一の二種のLPCであっても、型式や製造メーカーが異なる場合、測定結果の不一致が著しく、また、同じメーカーの同型式のLPC間でも測定結果が一致しないことが報告されている³²⁾³⁴⁾。しかしながら、部分計数型光散乱式LPCは生産ラインにおける粒径50 nm以上の粒子を常時監視できる唯一の計測器であるため、この装置は清浄度管理に欠かせない存在となっている。したがって当面の課題は、粒径50 nmでの部分計数型光散乱式LPCの粒子計数効率の校正技術を開発することである。

3.1.2 薬液・溶剤中の粒子数濃度に対する要求

Silicon ウェーハの洗浄はKern and Puotien³⁵⁾らに開発されたRCA (Radio Corporation of America) Standard

Clean 標準法を基礎として、その後様々な改良が加えられている³⁶⁾。洗浄工程で使われる薬液は、 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}_2$ 溶液、HF、そして $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ 溶液が主であり、これらの薬液がリンス用の超純水と交互に使用される³⁰⁾。超純水同様これら洗浄用薬液中の浮遊粒子の清浄度管理は重要であり、ITRSで管理対象となっている薬液はHF、HCl、 H_2O_2 、 NH_4OH 、isopropylalcohol (IPA)、Post CMP Chemicalsの5種である。要求値は超純水に対する程は厳格でなく、要求濃度値は2桁以上高い。そして、現状の光散乱式LPCの洗浄用薬液中粒子に対する検出下限粒径が約60 nmであるため、この粒径での濃度要求値がITRSで示されている。

また上述の洗浄薬液のみならずフォトリソグラフィで使用されるフォトレジスト溶液に浮遊する微粒子の個数濃度測定に対する需要が近年高まっており、測定には光散乱式LPCが使われている³⁷⁾³⁸⁾。フォトレジスト中の分子散乱光による背景ノイズは、洗浄用薬液などに比べ約2-18倍大きいことが報告されている³⁸⁾。フォトレジスト中の高分子からの散乱光ノイズは個別のフォトレジストの成分に依存するため、検出信号のS/N比を常時一定に確保することが難しい。これに対応するため、ユーザー自身がLPCのノイズの波高分布を観察し、粒子検出波高のしきい値を設定できる機種も最近では販売されている。しかし、粒径分布測定に必要な「検出波高 vs. 粒径」および「粒子計数効率 vs. 粒径」の校正は、薬液からの背景ノイズが再現された状態で行われる必要がある。したがって、薬液用LPCの校正をユーザー自身が行える校正技術の開発が、現在求められている。

3.1.3 関連工業規格

半導体製造過程のみならず、製造業で使用される超純水・溶剤・薬液中の粒子数濃度の測定結果の精度保証に対する産業界からの要求は強い。表2に液中粒子数濃度

Table 2 ISO and JIS standards related to the measurements of particle number concentration in ultrapure-water, purified-water, and liquid chemicals

ID	Title	発行年
JIS K 0554	Testing methods for concentration of fine particles in highly purified water	1995
ISO 21501-2 JIS B 9925	Determination of particle size distribution-Single particle light interaction methods- Part 2: Light scattering liquid-borne particle counter	2007
JIS K 0230	Determination and classification of purified water cleanliness	2007

の管理に関連する工業規格を示す。

JIS K 0554は主としてフィルタ捕集型顕微鏡法（1.3.1参照）の詳細が記されている。ISO 21501-2（またはJIS B 9925）は溶剤・薬液・超純水を対象としており、光散乱式LPCの仕様・性能および性能の試験法や測定結果の信頼区間の評価法が記されている。JIS K 0230はクリーンルームの空気清浄度評価方法（JIS B9920, ISO 14644-1）で採用されている手法を土台として作成されている。粒径0.1 μm以上の累積個数濃度が粒径のべき乗の関数であることを想定し、測定下限粒径が（0.1-0.5 μmの範囲内で）異なっているLPCが使われた場合でも、純水の清浄度クラスが容易に評価できる実用的な規格である。

3.2 工業用ナノ粒子の毒性評価

3.2.1 ナノテクノロジーの発展

化石燃料や鉱物などの地下資源の消費量が増加し、また、地球温暖化による気象変動により自然環境が破壊されつつあるなど、人間社会の持続および発展が脅かされつつある近年、この状況の改善策として、地下資源の消費を最小限に抑え、かつ同時に技術の行使に伴う環境への負荷を最小限に抑える技術の開発が必要とされている。この要求を満たす可能性の高い技術として、ナノテクノロジーが様々な産業分野で世界的に注目されている。我が国においても、ナノテクノロジーは国際競争力維持を目指す分野の一つであり、先進国の政府間組織であるOECD^{††}加盟国の中で、日本は対GDP比で最も高いナノテクノロジー研究開発投資を行っている。

OECDの化学品委員会－工業ナノ材料作業部会で選択されている、代表的な工業ナノ材料^{††}には、フラーレン（C60）、単層カーボンナノチューブ（SWCNT）、多層カーボンナノチューブ（MWCNT）、銀ナノ粒子、鉄ナノ

粒子、カーボンブラック、二酸化チタン、酸化アルミニウム、酸化セリウム、酸化亜鉛、二酸化ケイ素、ポリスチレン、 dendrimer、ナノクレーがある³⁹⁾。近年のナノテクノロジーの発展に伴い、工業ナノ材料の生産量および市場が増大し続ける傾向にある^{40),41)}。既に大量生産されているナノ粒子には、カーボンブラック（83万トン/年）、二酸化ケイ素（1.3万トン/年）、二酸化チタン（1250万トン/年）があり、また、フラーレン（2トン/年）、やCNT（60トン/年）、など新しいナノ物質の生産も始まっている⁴²⁾。特に生産量の多い酸化チタンの場合、全体の生産量におけるナノ粒子の割合が今後さらに増加すると予測されている⁴³⁾。

3.2.2 安全性評価の標準化と課題

このようにナノマテリアルの生産量が増加し続けられれば、これらが環境へと放出されることが想定されるため、ナノテクノロジーの研究開発では、有益な技術を開発すると共に、その技術が社会に与える影響やナノ物質が人体や環境に与える影響等を事前に正しく評価することが世界的に重要視されている^{44),45)}。これを受け、ナノテクノロジーの分野では、国際的に調和の取れた規格の開発や普及を促進する活動が行われており、この代表的な技術委員会の例にISO/TC 229がある。そして、ナノテクノロジーやナノ材料の命名法と用語を明確に定義する活動や、そのリスク評価法や管理法を取り決め、廃棄やリサイクルまで含めた製品管理法を取り決める活動が行われている。

今日に至るまで、ナノ材料が直接の原因となった死亡事故は報告されていないが⁴⁴⁾、ナノ材料の環境や生体への影響には未知な部分が多い⁴⁶⁾⁻⁴⁸⁾。この大きな理由の一つは、ナノ粒子の毒性が粒径、表面積、表面化学、形状、帯電数、暴露量などにより影響され一定でないことであ

^{††} Organization for Economic Co-operation and Development, 経済協力開発機構,

^{††} ISO/TR 27687:2008 : 「ナノテクノロジー－ナノ物体の用語及び定義－ナノ粒子、ナノ繊維及びナノプレート」による定義では、工業ナノ材料には、ナノオブジェクトとナノ構造の材料がある。前者は、大きさが、各1次元（薄膜）、2次元（棒状）、3次元（粒子状）でナノスケール（約1 nm-100 nm）の物を意味する。ナノ構造の材料とは、ナノオブジェクトが固体中に存在する複合材料や、ナノオブジェクトが集合した物である。

Table 3 The range of particle diameter and number concentration of human red blood cells, white blood cells, and platelets⁶³⁾

	Red cells (erythrocytes)	White cells (leukocytes)	Platelets (thrombocytes)
Particle diameter	6-9 μm	7-22 μm	2-5 μm
Number concentration (cm^{-3})	$3.8\text{-}5.6 \times 10^9$ ⁶⁴⁾	7×10^6	2×10^8

る⁴⁹⁾。二酸化チタン TiO_2 などの本来毒性の低いものでも、ナノ粒子の場合より強い毒性を示す実験結果が報告されている⁵⁰⁾。しかし、粒子毒性のサイズ効果は確認できたりできなかったりの違いがあり、サイズのみを指標として毒性を予測することを疑問視する意見もあり⁵¹⁾、ISO/TC 229を含め様々なナノリスク関連委員会で、どのような物理・科学特性がナノ材料の毒性を評価するのに適切な指標であるかについて、評価・検討されている。

3.2.4 国家計量標準機関による標準化への貢献

工業ナノ材料のどのような特性が環境や人体に最も悪影響を及ぼすかを知るためには、工業ナノ材料を正確に評価する必要があり、この目的における計測技術の役割は大きい³⁹⁾。そして、ナノ材料の毒性評価に関連した国際標準化の活動に国家計量標準機関は大きく貢献している^{23), 52), 53)}。ワークショップがISO/TC 229のワーキンググループや国家計量標準機関が中心となり開催されており、①工業ナノ材料の安全性評価に使われる標準物質、②それらの標準物質が具備すべき特性、③それらの特性を対象とした標準測定法、などの課題について議論されている。そして、NIST, NIOSH, Defra, IRMM, AIST^{§§}などの研究機関で、上述の課題を目的とした研究開発が行われている²³⁾。そして現在、標準物質の候補となっている参照ナノ粒子には、酸化金属系のナノ粒子、CNTなどの炭素構造の工業用ナノ粒子、および燃焼により発生するナノ粒子がある²³⁾。

3.2.4 工業ナノ材料懸濁液中の粒子数濃度測定

ナノ材料による暴露評価に必要なとされる計測技術が報告されており、これらの技術の一つに、液中におけるナノ粒子の計数技術がある^{46), 54), 55)}。生体、環境媒体、そ

して暴露試験用懸濁液中の粒子数濃度測定が必要とされている^{39), 56)}。暴露試験法としては、ナノ粒子をエアロゾル化する吸入暴露試験が一番現実に近いが、より簡易的な試験法として、ナノ粒子懸濁液を使う気管内注入試験やin vitroがある⁵⁷⁾。この簡易的試験法では、質量濃度が既知であるナノ粒子懸濁液を使用することが一般的であるが、質量濃度は比較的大きな粒子の存在に大きく左右されてしまう。一方、ナノ粒子は粒子数濃度への寄与率が大きい。したがって、粒子数濃度が評価された懸濁液を使った健康影響の評価も並行して行われるべきである。しかし現状では、ナノ粒径域で懸濁液中の粒子数濃度測定を直接液中で行うことは困難であるため、Section 2.6で紹介した粒径分布測定型エアロゾル技術援用法により間接的に測定されている²³⁾。

3.3 赤血球・白血球の個数濃度測定

病院の検査室での血液検査においては、赤血球、白血球、血小板の個数濃度測定が日常的に行われている。これらの細胞の個数濃度測定には、電気抵抗検知式のLPC法が最も広く使われている。近年市販されている血液分析装置には赤血球、白血球、血小板を計数する機能だけではなく、ヘモグロビンの質量濃度、白血球の5分類、網赤血球の分類を行う機能が備わっており、一つの装置で総合的な血液分析が行えるようになっている。

3.3.1 電気抵抗検知式LPCによる血球の粒径分布および個数濃度測定

個数濃度が評価される赤血球、白血球、血小板の三種の中で、比較的小さい不確かさでの粒子数濃度の評価が可能なのは赤血球である^{***}。一般的なヒト血液中の赤血球、白血球、血小板の粒径および個数濃度を表3に示し、

^{§§} NIOSH: National Institute of Occupational Safety and Health

IRMM: Institute for Reference Materials and Measurements

^{***} 白血球の個数濃度も電気抵抗検知式LPC法にて計数されるが、その際に計数値が白血球のみに起因することを実証することが現状では困難と思われる。表3と図13(a)とが示すように白血球の粒径範囲は赤血球と多少オーバーラップすることがあり、また個数濃度が2桁以上低い。赤血球を溶血剤により破壊、あるいは他の方法で分離したとしても、白血球の粒径分布の小粒径域側において赤血球や血小板の存在による大きなノイズが分布に現れる⁵⁸⁾。

血液学標準化国際委員会(International Committee for Standardization in Haematology)および国際検査血液学会(International Society for Laboratory Hematology)により推奨されている血小板の個数濃度測定の参照法では、蛍光散乱光を解析することにより赤血球と血小板との個数濃度比(Red blood cell / Platelet Ratio)を測定する手法が採用されている⁵⁹⁾。したがって本稿では、電気抵抗検知LPCによる血小板の個数濃度測定は考慮しない。

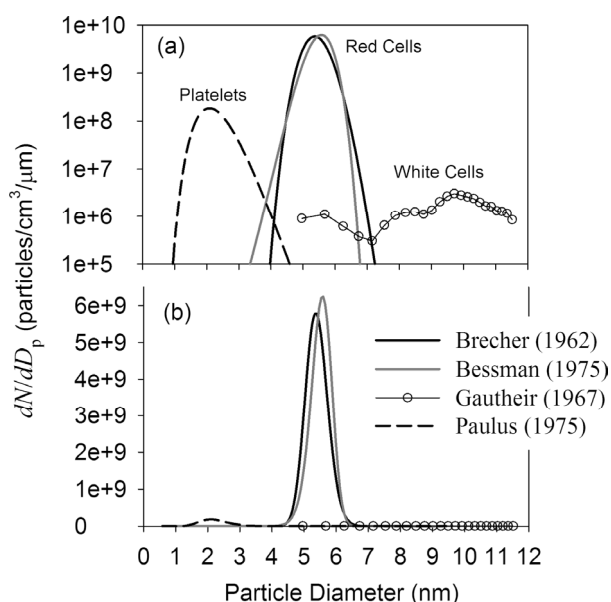


Figure 13 Particle size distributions of the red blood cell, white blood cell, and platelets. The y-axis is plotted on (a) logarithmic scale and (b) regular scale.

Brecher et al., Gautheir and Harel, Bessman and Johnson, Paulusらの測定結果に基づく個数濃度の粒径分布を図13に示す^{58), 60)-62)}.

図13(b)の通常スケールの粒径分布が示すように、血小板や白血球による赤血球の粒径分布への影響は無視できるため、赤血球の個数濃度は粒径分布より比較的正確に算出することができる。また、赤血球の粒径は数μm以上と比較的大きく、分布幅も限定されているため、現状のAISTにおける液中粒子数濃度の校正技術を応用することができる。

3.3.2 赤血球の個数濃度測定のトレーサビリティ

臨床検査における測定値の国際的相互性とトレーサビリティの必要性が高まっており、これを推進する組織として「臨床検査医学におけるトレーサビリティ合同委員会, JCTLM (Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine)」が2002年より発足した。2005年にJCTLMで赤血球の基準測定操作法の詳細と測定不確かさについて議論され、この時より血球の個数濃度測定のトレーサビリティと不確かさ評価の国際標準化への機運が高まっている^{65), 66)}。そして、血球カウンタ製造メーカーでは「ISO 15189 臨床検査室と適合能力に対する特定要求事項」の品質マネジメントシステムを導入し、この認定を受け、検査室での日常的な検査結果が社内一次標準へとトレーサブルになる体制を整えている。

化学物質の濃度に対するトレーサビリティ体制では、機器校正用の標準物質が一次標準となりユーザーに供給される形態が基本であるが、血球の個数濃度を保証するための標準物質は現状では存在しない。この理由は、血液学の専門家の中で、健常者のヒト新鮮血による血球カウンタの校正が最も信頼できる、との意見が強いためと思われる。そして、赤血球と同等の移動および変形特性が維持され、かつ、安定した代替試料を調整することは困難とされている⁶⁷⁾。血液学標準化国際委員会 (International Committee for Standardization in Haematology, 以下, ICSH) により推奨されている赤血球・白血球の個数濃度の国際標準測定法 (以下, ICSH 標準測定法) では電気抵抗検知式LPCを使用することとしている⁶⁸⁾。すなわち、血球の個数濃度のトレーサビリティ体制においては、電気抵抗検知式LPCが一次標準としての役割を担っている。

3.3.3 一次標準器による赤血球の粒子数濃度評価：問題と解決へのアプローチ

ここで、ICSH 標準測定法に従い電気抵抗検知式LPCで赤血球の個数濃度を測定する際の問題点について述べる。健常者の新鮮血を一定倍率 (5万倍) で希釈することとしているが、希釈後の赤血球の個数濃度は、電気抵抗検知式LPCがサンプル中の個々の血球を数え落とさず測定できる範囲よりも高い。あえてこの状態で測定が実施されている理由は、サンプル中の血球の重力沈降を抑え、そして最長でも一分以内に統計的信頼度の確保に十分な計数値を得るためである。図14のイメージ図が示すように、個数濃度が高いと検出部位の体積内を複数の赤血球が同時に通過してしまい、5万倍希釈後の血液サンプルの場合、約10%の数え落としが生じる。この問題への対処策として、サンプルを段階的に希釈し同時通過が起こらない状態へとデータを外挿する手法がICSH 標準測定法に記されている。しかし、この同時通過補正法の妥当性および不確かさ評価の報告例は非常に

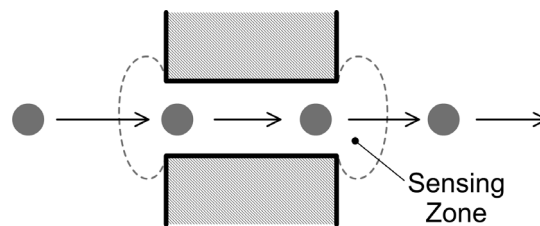


Figure 14 A cartoon description of a coincidence loss occurring inside the sensing zone of an electrical resistance sensing LPC.

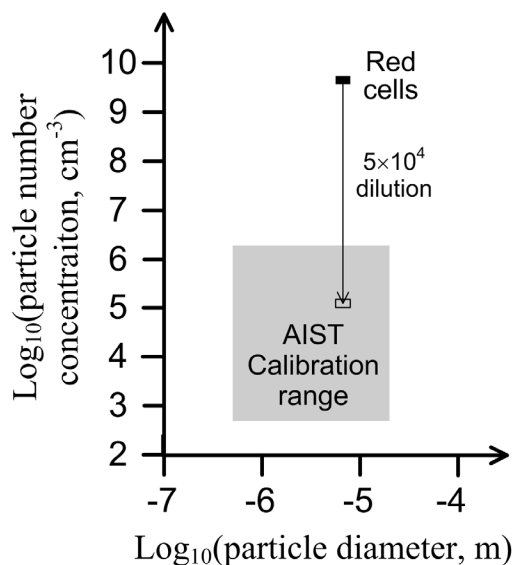


Figure 15 The range of particle diameter and number concentration that AIST can carry out traceable calibration of particle number concentration in liquid. The figure also shows the size and concentration range of human red blood cells and its concentration range after being diluted by a factor of 5×10^4 according to the ICSH standard reference method.

限られている⁶⁴⁾.

一方、PSLの粒子数濃度標準液を使うことにより、電気抵抗検知式LPCの同時通過補正の検証を行える可能性は高い。図15に示すように、ICSH標準測定法に従い5万倍希釈された血液サンプル中の個数濃度は、現在AISTでPSL標準液の値付けが行える粒子数濃度の許容範囲内である。したがって、図16のイラストが示すように、5万倍希釈後の血液サンプル中の個数濃度である約 10^5 個/mlの付近の濃度に値付けされた粒径約 $5\text{--}6\ \mu\text{m}$ のPSLの粒子数濃度標準液を使うことによって、ICSH標準測定法の同時通過補正法の検証を行うことができる。これらの検証結果は、新鮮血の個数濃度がより真の値に近づくことに貢献するため、標準器から検査室まで連鎖しているトレーサビリティ体系全体の質の向上をもたらす。

また、国家計量標準トレーサブルな測定結果は、国家計量標準機関間の相互承認であるMRA^{†††}(Mutual Recognition Arrangement)の下、国際的に相互承認される要素を持つ。したがって、国家計量標準にトレーサブルな粒子数濃度標準を使うことによって、ICSH標準測定法が検証できたならば、ICSH標準測定法により校正

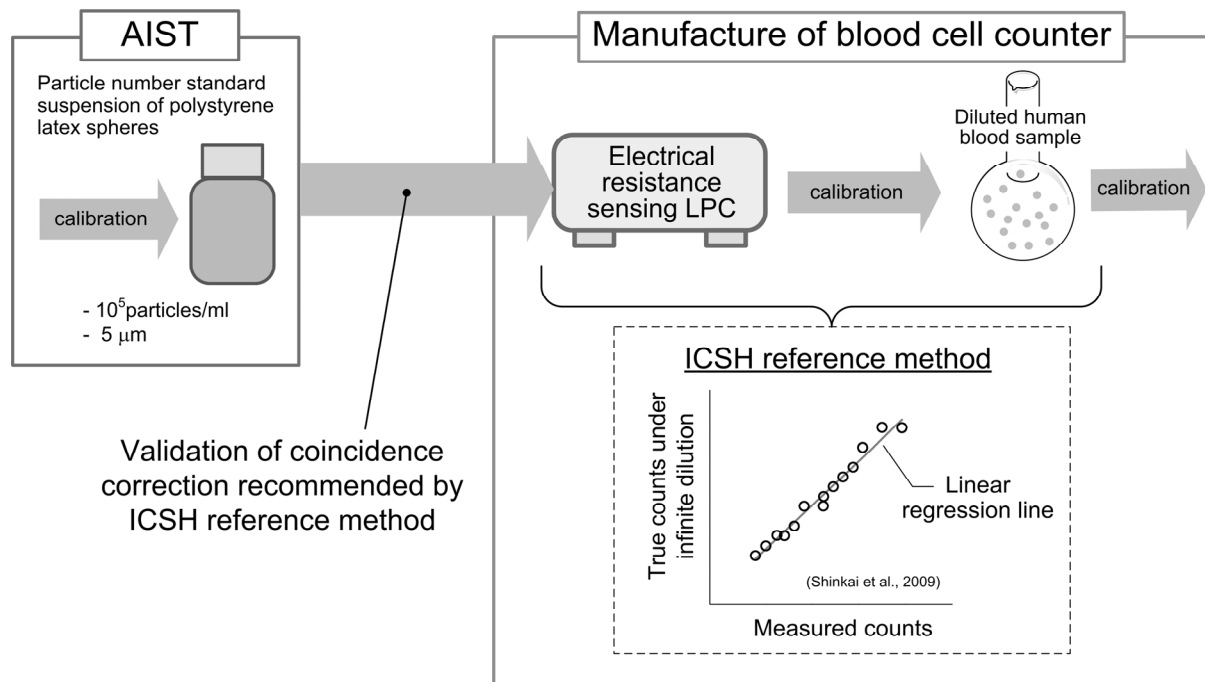


Figure 16 An overview of the verification of the coincidence correction of the ICSH standard reference method using particle number standard liquid suspension with particle diameter at $5\ \mu\text{m}$ and particle number concentration at 10^5 particles/cm³.

^{†††} メートル条約の付属書規則第10条に基づいて、国際度量衡委員会(CIPM)が作成した。国家計量標準の相互承認と国家計量標準機関(NMI)が発行する校正・測定証明書の相互承認について規定している

された電気抵抗検知式LPCより連鎖している検査室での赤血球の個数濃度の測定結果も、これからのJCTLM委員会の流れによっては国際的に相互承認される可能性もある。

3.4 注射剤および輸液中の異物検査

3.4.1 注射液・輸液中に含まれる粒子状物質による健康影響

注入や点滴などのカテーテルに関連した血流感染は、catheter related blood stream infection (CR-BSI) と呼ばれ、2000年以降でも血流感染のリスクは数%と比較的高い割合を示しており、CR-BSI発症による死亡率はいまだ数10%と高いことが報告されている⁶⁹⁾。CR-BSI発症の原因はバクテリアによる感染が主であるが、感染のほか、注射液中の固体微小異物による肺の微小血管の塞栓が知られている。有害性が確認されている微小異物の粒径は数 μm 以上であり、これらの微小異物には、ゴム栓由来の破片、容器から発生するガラス・プラスチックの破片、タルク、注射筒からのシリコン、凍結乾燥製剤中に含まれる異物、綿の繊維、輸液中に浮遊する脂質エマルジョンなどがある⁶⁹⁾⁻⁷³⁾。また輸液の配合変化により発生した結晶の沈殿物が、微小血管の塞栓を引き起こした事例も報告されている⁷⁴⁾⁻⁷⁶⁾。

3.4.2 注射液・輸液中の微小異物の粒子数濃度に対する規制およびトレーサビリティ体制

日本・米国・EUのそれぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成されるICH (International Conference on Harmonization) により、注射液中の不溶性微粒子の試験法は標準化されており、相互利用が可能になっている。それぞれの地域の薬局方における参照資料を表4に示し、表5にこれら薬局方における不溶性微粒子の上限値を示す。

薬局方では、光遮へい式LPC、または、顕微鏡法で注射液・輸液中の不溶性微粒子を測定し、通常は光遮へい式LPCでの測定を優先することとしている。また、光遮へい式LPCの計数効率の確認を行うことが要求されており、参照物質である液中粒子数濃度標準液を使った品質管理の手順が規定されている。日本と米国では参照物質の粒径、粒子数濃度、および計数効率の検証の合否判定基準に違いがある。日本の薬局方では参照物質が国家計量機関（日本ではAIST）の標準にトレーサブルであることを要求しているのに対し、米国の薬局方ではこれを要求していない。米国ではDuke Scientific社がPHARM-TOL Count Precision Standardシリーズとして、NISTトレーサブルの粒径15 μm ($\leq 2\%$ C.V.) の粒子数濃度3800個/ml ($\pm 15\%$) の粒子数濃度標準液を販売している。日本ではJSR社が粒径10 μm の粒子数濃度標準液 (1000個/ml, $\pm 10\%$) をCLINTEXシリーズとして販売しており、この製品からAISTの国家計量標準へのトレーサビリティのしくみについてはSection 4.1で説明する。

3.5 油圧作動液中の固体汚染粒子の管理

油圧作動油中や潤滑油中で摩擦により発生したマイクロメートルオーダーの固体汚染粒子は、接触部材が損傷する要因となる。例えば、自動車、鉄道、タービンなどの重機の回転機構に応用されているジャーナル（棒軸）—ベアリング（軸受）間の摩擦は、潤滑油の機能に大きく依存する。回転時の潤滑油膜の厚さは数～数100 μm であり、ジャーナル—ベアリング間の接触を妨げる役割を担っている。この油膜と同じ程の粒径の固体粒子が隙間に侵入すると、これらの粒子は軸受に徐々に埋め込まれ、潤滑油が膜切れを起こし摩擦が増大し、やがて軸表面を損傷させる⁷⁷⁾⁻⁷⁹⁾。また、粒径が潤滑油膜より小さい粒子であっても、潤滑油中の粒子数濃度が増加し続けると接触部材が損傷する^{79), 80)}。

Table 4 The sections within the pharmacopeia in EU, USA, and Japan that specify the requirements for the number of particles in injection fluids.

region	Name	Issued on
EU	Particulate Contamination : Sub-visible Particles (reference 01/2005:20919)	2005, January
Japan	6.07 Testing method for non-soluble fine particles in injection fluids	2006, March
USA	<788> Particulate Matter in Injections	2007, April

Table 5 The upper concentration limit for non-soluble fine particles in injection fluids

Volume of Injection Fluids	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
$\geq 100\text{ ml}$	$\leq 25\text{ particles/ml}$	$\leq 3\text{ particles/ml}$
$< 100\text{ ml}$	$\leq 6000\text{ particles/container}$	$\leq 600\text{ particles/container}$

Table 6 A list of ISO, JIS, and NAS standards about the contaminant particles in hydraulic fluids

ISO	JIS	Title
4407:2002 (IDT)	B 9930:2006	Hydraulic fluid power -- Fluid contamination -- Determination of particulate contamination by the counting method using an optical microscope
11171:1999 (IDT)	B 9932:2003	Hydraulic fluid power -- Calibration of automatic particle counters for liquids
11500:1997 (IDT)	B 9934:2000	Hydraulic fluid power -- Determination of the particulate contamination level of a liquid sample by automatic particle counting using the light-extinction principle
11943:1999 (IDT)	B 9935:2001	Hydraulic fluid power -- On-line automatic particle-counting systems for liquids -- Methods of calibration and validation
5884:1987 (IDT)	W 2923:2000	Aerospace -- Fluid systems and components -- Methods for system sampling and measuring the solid particle contamination of hydraulic fluids
16889:1999 (IDT)	B 8356-8:2002	Hydraulic fluid power -- Filters -- Multi-pass method for evaluating filtration performance of a filter element
ISO 4406:1999		Hydraulic fluid power -- Fluids -- Method for coding the level of contamination by solid particles
NAS† 1638		Cleanliness Requirements of Parts Used in Hydraulic Systems

† National Aerospace Standard

3.5.1 工業規格に準拠した粒子数濃度測定

光遮へい式LPCを使った作動油中の固体汚染粒子の粒子数濃度測定は長い。1960年代後半にオクラホマ州立大で光遮へい式LPCを使った油圧作動液中の微粒子測定技術の研究が最初に行われ、その後、LPCによる粒径測定およびLPCの校正法の標準化がアメリカ国内で進み、現在では国際規格へと発展している。表6に作動油中の汚染固体粒子の粒子数濃度測定に関するISO規格および対応JIS規格を示す。また参考として、表6の作動油中の粒径分布測定法に関する規格の主旨と関係を図17に示す。

まず、作動油中の粒子数濃度の粒径分布測定において最も応用性の高い二つの規格について述べる。ISO 4407 (JIS B 9930) には、顕微鏡法を使った作動油中の粒子数濃度の粒径分布の測定法が規定されている。ISO 11171 (JIS B 9932) には、NISTトレーサブルである校正用標準液を使った参照用の光遮へい式LPCの校正手順が記されている。この校正用標準液は、ISO-MTDと呼ばれるシリカ・アルミナを主成分とした粒径範囲1-100 μm の多分散の粒子がオイル中に分散されたものである^{†††}。そして、液中粒子数濃度に関する要求事項については、付属書E「粒子計数精度の確認」に記されている。光遮へい式LPCにより測定された、粒径5 μm 以上の各粒径範囲におけるISO-MTDの累積粒子数濃度が、規定の誤差範囲内に収まっていること、そして、繰返し測定結果の変動係数が規定値以下であることを要求している。

次に、作動油中の粒子数濃度分布測定が行われる各状況に特化した規格について述べる。ISO 11500 (JIS B

9934) には、試料瓶に採集された作動油中の粒子数濃度分布を光遮へい式LPCで測定する手順が記されている。そして、ISO 5884 (JIS W 2923) では自動計数法を採用する場合は、光遮へい式LPCを使うこととしている。これらの規格ではISO 11171 (JIS B 9932) に準拠し校正された光遮へい式LPCを使うことを前提としている。作動油中の粒径5 μm 以上の汚染固体粒子に対する清浄度の評価は、これまでは米国の規格であるNAS-1638の等級で表現されるのが一般的であった。今後は、ISO 4406のシステムを使って表現することが一般的になると予測される。ISO 16889 (JIS B 8356-8) には自動車などに使われるオイルフィルタの性能評価の手順が記されており、この規格ではISO-MTDを試験粉体とした、マイクロメートル粒径域でのフィルタの粒子捕集効率の評価が行われる。フィルタ下流で測定された粒子数濃度よりフィルタの捕集効率が定量的に評価される。この試験に使われる現場LPCの精度保証を行うための規格がISO 11943 (JIS B 9935) である。ISO-MTDを原料とし、二次校正用標準液を現場で調製し、LPCの性能を定期的に検証し、必要に応じてLPCを校正する手順の詳細が記されている。

3.5.2 粒子数濃度測定に関するトレーサビリティ

ここで、光遮へい式LPCによる作動油中の粒子数濃度分布測定におけるトレーサビリティを図18にまとめる。現場で日常的に使われるそれぞれのLPCは現場で調製される二次標準懸濁液により定期的に性能が検証されることで、二次標準懸濁液へとトレーサブルになって

^{†††} ISO-MTD (Medium Test Dust) については、ISO 12103「路上走行車-フィルタ評価のための試験粉じん-第1部:アリゾナ試験粉じん」に記載されている。ちなみに、ISO MTDであるアリゾナ試験ダストと同等の用途にて国内にて使われている試験用粉体として、JIS Z 8901試験用粉体「関東ローム」がある。

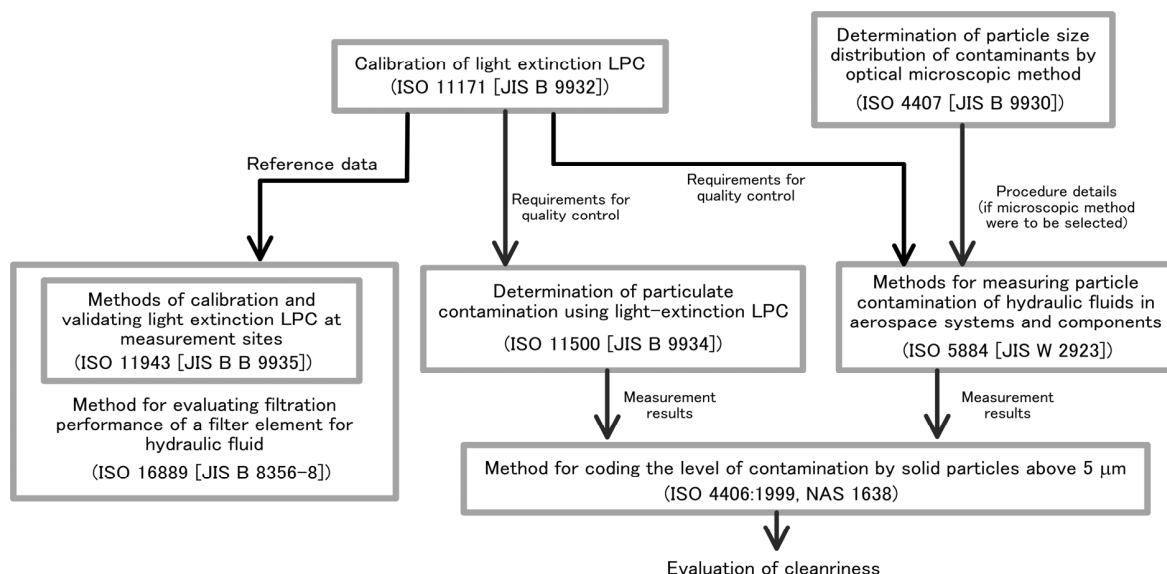


Figure 17 Relationship among the industrial standards related to the measurement of particle number concentration and their particle size distribution of contaminants in hydraulic fluids.

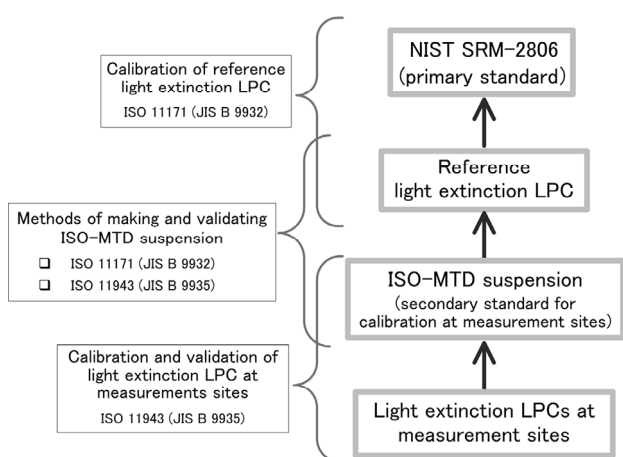


Figure 18 Metrological traceability of the measurements of particle number concentrations and their particle size distributions of contaminants in hydraulic fluid.

いる。ISO-MTDを使い調製された懸濁液は、参照用LPCで測定された結果が許容範囲に収まることで二次標準と認められる。したがって、二次標準懸濁液は、参照用LPCにトレーサブルである。そして、参照用LPCはNIST参照標準物質であるNIST SRM 2806の粒子数濃度分布を測定した結果が、許容範囲に収まることで参照用と認められる。したがって、参照用LPCはNIST SRM 2806にトレーサブルである。

3.5.3 現状の測定技術における課題

数 μm 以上の気泡、水滴、エマルジョンが作動油に混入

していた場合、光遮へい式LPCはこれらを固体汚染粒子と識別する事が出来ない。そして、これらの効果は測定された粒径分布に影響を与える事が報告されている⁸¹⁾。特に作動油中の気泡の存在は問題であり、気泡は油膜を破断させ、作動油の潤滑性を損なわせる。また、気泡が急激に圧縮されると気体の温度が上昇し、発火しやすくなることもある。潤滑油に通常使用されている消泡剤はジメチルシリコンであり、エマルジョンとして分散されている⁸²⁾。ISO 11500 (JIS B 9934) やISO 11943 (JIS B 9935) においても、気泡、水、エマルジョンによる偽計数発生への注意が書かれている。したがって、現在求められている技術開発の一つは、固体汚染粒子、気泡、エマルジョンをリアルタイムで識別し計数する技術である。

3.6 水道法に基づく上水中の濁度評価

生活用水となる上水中に粒子状物質が浮遊している度合いは、「濁度」として厚生労働省の省令である水道法の中で定義されている。濁度は「度」という無次元数で表される。そして、現在の水道により供給される水の濁度の厚生労働省による水質基準は2度である（厚生労働省2003）。生活用水の濁度評価が必要とされる主な理由は、上水の汚染による集団感染の発生を防ぐためである。

3.6.1 上水の濁度成分と健康影響

生活用水中の濁度は、病原性のバクテリアの生存率を大きく左右する。濁度が高すぎるとUVランプを使った紫外線による滅菌効果が弱まるだけでなく、塩素に代表

される消毒薬品の効果が弱まってしまう。これより、自然災害下において生活用水が汚染された場合の復旧作業において、濁度評価は重要な手順の一つとなっている⁸³⁾ -⁸⁶⁾ §§§。また、人間の消化器官に寄生する原生動物も、濁度成分である。これら寄生虫****に対する消毒効果はほとんどないため、浄水プロセスであるろ過池（ろかち）で物理的に除去する必要がある。しかし、ろ過池で通常使われている粒状活性炭や砂では、これら寄生虫を完全に除去することは難しい^{84), 87), 88)}。

3.6.2 上水濁度の測定法と品質管理

上水の濁度評価に使われている計測器は、Section 2.5で説明した濁度計である。濁度計の校正には濁度標準液が使われる。平成15年に改正された水道法では、濁度標準液として粒径0.5-10 μmのポリスチレン標準粒子が、既知の質量混合比率で懸濁された標準液を校正に使うことと規定されている。この標準懸濁液の濁度100度が100 mlボトルで販売されており、日本水道協会が出版する上水試験法に濁度計の校正手順が記されている⁸⁹⁾。濁度標準液100度を段階的に希釈し、適切な濁度範囲の濁度標準液を調製し、「散乱光と透過光の比 vs. 濁度標準液の濁度」の校正を行う。また、粒子を含まない精製水をサンプルとした場合の濁度をゼロとして校正点に加える。

一方、光散乱式LPCも濁度評価に応用できる。上水試験法では、濁度が低いために濁度計では安定した測定結果が得られない場合は、光散乱式LPCを「低濁度専用濁度計」として使うこととしている。希釈された濁度標準液を定量分サンプルさせ、フローセルを通り検出された個々の粒子からの散乱光の総和をその濁度に対する信号とする。光散乱式LPCを使った濁度成分の粒子数濃度粒径分布の測定を行うことにより、シストに対しより感度の高い計測が可能である⁹⁰⁾⁻⁹³⁾。また近年では、通常の濁度計と光遮へい式LPCとを直列につなぐことにより、0.01から10度の比較的広い濁度範囲を正確に測定できる新しい濁度計も報告されている⁹⁴⁾。

4. 液中粒子数濃度の国家標準

第3章の中で、なんらかの形で液中粒子数濃度のトレーサビリティ体制が既に存在している事例について簡単

に説明した。第4章では、現在、計量標準整備計画で目標としている液中粒子数濃度標準の開発について説明する。この目標を設定するにあたっては、産業界からの要求が明確であり、目標達成による経済効果が大きいことを重視した。その結果、現在取り組むべき課題は、半導体製造現場などで測定されるナノ粒子の粒子数濃度を国家標準へとトレーサブルにすることであると結論した。

4.1 トレーサビリティ

4.1.1 標準供給のしくみ

図19に現場で測定される液中粒子数濃度から国家標準へのトレーサビリティを示す。粒子数濃度標準液は、標準粒子製造メーカ（日本では化学製造メーカである

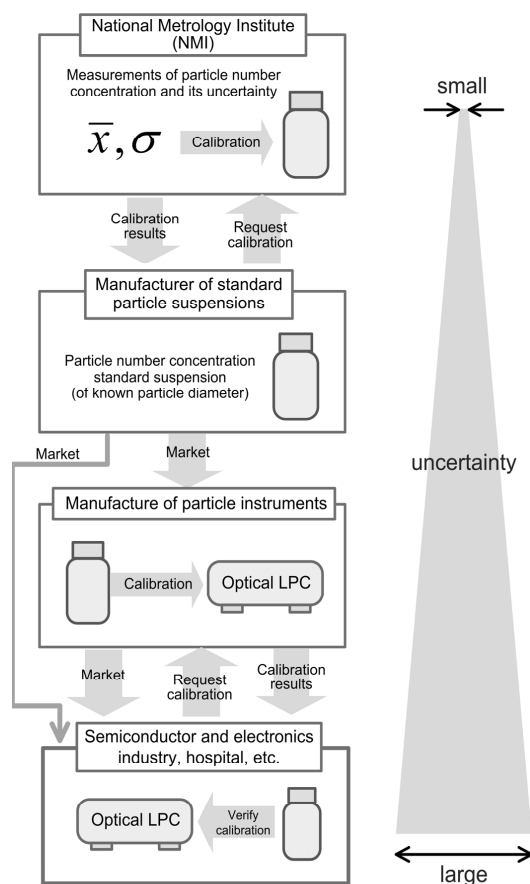


Figure 19 An overview of the traceability of particle number concentration in liquid. The concentration measured by light scattering LPC at user level are traceable to the national metrological standard.

§§§ 腸炎を引き起こすバクテリアである大腸菌 (E. Coli) やカンピロバクター (Campylobacter) は濁度成分となる土壌粒子に蓄積し生存できる。これらのバクテリアは、それら自身のみでは塩素への対抗性が低いにもかかわらず、濁度の高い環境では残留塩素が十分に含まれていても死滅しない。

**** これらの寄生虫は飲料水や食物を通じ人体に摂取される時点ではシスト（嚢胞）とよばれる殻に守られた休眠状態にあるが、消化器官に到達すると殻から出て摂食・増殖し下痢と腹痛などの症状を引き起こす。

JSR社)により製造される。粒子数濃度標準液は粒径が既知である単分散性の高いポリスチレンの粒子が、凝集することなく分散されている懸濁液であり、これらの標準粒子は一般的にPSL (polystyrene latex) と呼ばれている。標準粒子製造メーカは粒子数濃度標準液からサンプルを取り分け、このサンプルの校正を国家計量標準機関に依頼する。国家計量標準機関では、このサンプルの粒子数濃度とその不確かさを評価し、結果を校正証明書に記し標準粒子製造メーカに提供する。この時点で、校正されたサンプルが属する同じロット内の製品は国家計量標準機関へとトレーサブルになる。粒子計測器メーカは粒子数濃度標準液を購入し、光散乱式LPCにこの標準液をサンプルさせ粒子計数効率を粒径ごとに校正する。校正された粒子計数効率の不確かさは大きく三つの要素、①計数効率の測定に付随する不確かさと、②標準粒子製造メーカでの同一ロット内での粒子数濃度のばらつきによる不確かさと、③国家計量標準機関で校正された粒子数濃度の不確かさ、に分けられる。

半導体、電子デバイス、医療産業などの現場ユーザーは、計測器メーカで校正された光散乱式LPCを購入し、液中の粒子数濃度分布を測定し品質管理を行う。測定された粒子数濃度の不確かさには、現場での測定による不

確かさと、計測器メーカで校正されたLPCの粒子計数効率の不確かさが合成される。現場ユーザーは年1-2回の頻度で、LPCを計測器メーカへと輸送し、粒径分解能および粒子計数効率の校正を依頼する。しかし年数回以下の校正だけでは、LPCの性能に不具合や変動が生じた場合、長期間これらに気付かない状態で清浄度管理を続けてしまう恐れがある。したがって、現場ユーザーは粒子数濃度標準液を直接標準粒子製造メーカより購入し、年1-2回より高い頻度でLPCの性能検証試験を行うことがより望ましい。現場で行われるLPCの性能検証試験とは、特定の粒径に限定した簡易的な粒子計数効率の検証であり、日常的に実施可能であることが好ましい。

4.1.2 粒子数濃度標準液

ここでは標準供給の仕組みで必要不可欠となっている、市販されている粒子数濃度標準液について簡単に説明する。

JSR社：CLINTEXシリーズ

標準粒子製造メーカであるJSR社は、LPCの校正に必要である粒子数濃度標準液をCLINTEXシリーズとして製造販売している。CLINTEXシリーズの粒径範囲は0.23-15 μmである。粒子数濃度は1000 ± 100~150個/ml

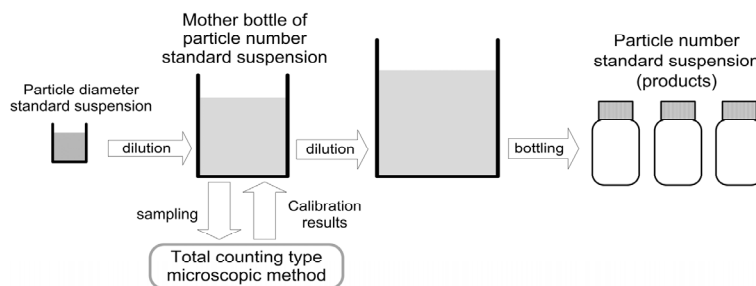


Figure 20 An overview of the manufacturing procedure for particle number standard suspension at JSR⁸²⁾.

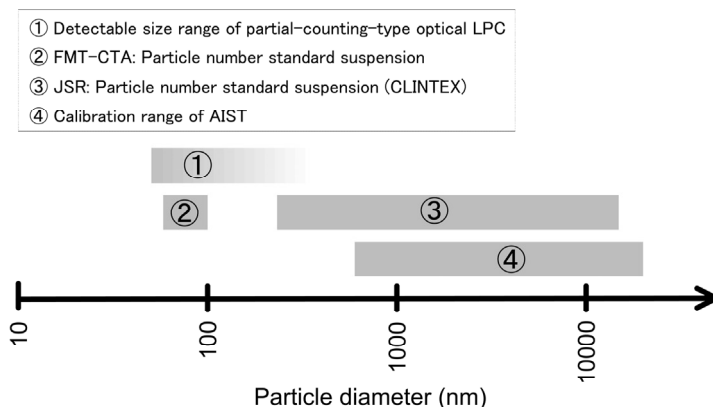


Figure 21 The detectable diameter range of light scattering LPC, the diameter range of particle number standard suspension available from JSR and FMT-CTA, and the diameter range in which AIST can carry out traceable calibration of particle number concentration in liquid.

に設定されており、LPCの校正に適した仕様になっている。図20にHikata et al.⁹⁵⁾により紹介されているJSR社での校正技術の概要図を示す。標準粒子懸濁液を純水で希釈し、比較的濃度の高い母液を作成する。そしてこの母液の粒子数濃度を全数計数型顕微鏡法で評価する。母液はさらに純水で希釈され、ボトルへと小分けされたものがCLINTEX粒子数濃度標準液となる。

Fluid Measurement Technology (FMT) 社

上述のJSR社のCLINTEXは、クリーンルーム環境で製造されクリーンボトルに詰められる。クリーンボトルの清浄度評価試験が行われ、この試験に合格したボトルのみが製品に使われている。しかし、液体が入ったボトルは内壁から発塵することが知られており、粒径100 nm以下では発塵による汚染粒子の個数濃度は指数的に増加すると報告されている⁹⁵⁾。これらボトルからの発塵は、粒径230 nm以下での粒子数濃度標準液の製造を妨げる要因の一つとなっている。この問題に影響されない粒径60-100 nmの粒子数濃度標準液が、アメリカのFluid Measurement Technology (FMT) 社とCT Associates (CTA) 社との共同で実用化されている。製品中のPSLの粒子数濃度が 4×10^7 個/mlと比較的高い状態で出荷することにより、ボトル内の標準粒子の粒子数が、ボトル内での発塵による粒子数を圧倒できる状態にしている。この工夫により、現場での粒子数濃度の再現性を保持している。一方、光散乱式LPCを校正するためには、 1000 個/cm³程度の適当な粒子数濃度に希釈される必要がある。これに対処するため、同社では濃度を 10^7 個/mlから 10^3 個/mlの範囲へと希釈できる自動小型希釈器も販売している。

FMT社での粒子数濃度標準液は、Section 4.3.3で紹介する懸濁液の乾燥質量測定により校正されている。この校正技術で必要となる標準粒子1個あたりの平均質量は、エアロゾル化された標準粒子の粒径分布測定結果より算出されている^{****}。

4.1.3 国家標準へとトレーサブルな粒径および濃度範囲

上述の通り、ボトル詰めされた粒子数濃度標準液が入手可能であることより、製造現場での汚染粒子の品質管理が粒径60 nm以上の範囲で可能になっている。図21

に部分計数型光散乱式LPCの検出粒径範囲を示す。JSR社およびFMT-CTA社の粒子数濃度標準液の粒径範囲を同じ図に加える。図が示すように、市販の粒子数濃度標準液を使用することにより、光散乱式LPCの粒子計数効率の校正が粒径60 nm以上で可能となっている。そして、製造現場のLPCユーザーは、これらの粒子数濃度標準液が国家標準へとトレーサブルになることを強く望んでいる。

これらの社会からの要望に応えるためには、AISTで校正が行える粒径範囲を拡張する必要がある。図21に現在AISTで技術的に対応可能な粒径範囲を加える。現在技術的に対応可能な粒径範囲は600 nm以上であり、目標とする光散乱式LPCの検出下限粒径(50 nm)より約1桁高い。また、標準粒子製造メーカーからの依頼試験に対し、AISTが正式に校正を行う粒径範囲は現状では10-20 μmである。これより、現在JSR社のCLINTEXシリーズのなかでAISTへのトレーサビリティが確立されているものは、日本薬局方に準拠した光遮へい式LPCの性能評価に使われる粒径10 μmのCLINTEXのみである。現在AISTでは、計量標準整備計画の中で、2014年までにトレーサブルな粒径範囲を100 nmまで拡張すること、そして2020年までに粒径50 nmへ拡張することを、目標として掲げている。

4.2 現行の粒子数濃度標準液の校正技術

現在のAISTにおける液中粒子数濃度の測定は、全数計数型光散乱式LPC法により行われるが、個数は直接SI単位にトレーサブルでないため、この結果をもう一つの独立した手法である全数計数型顕微鏡法の結果と比較し、LPC法による校正結果の妥当性を検証している。そして、これら二つの独立した手法で測定された粒子数濃度の拡張不確かさ($k=2$)は2%以内に収まっている。依頼試験では、標準粒子製造メーカーより製造ロットの母液の一部がAISTに供給され、全数計数型顕微鏡法では、この母液から1 μlをマイクロピペットで採集し、この体積に含まれる約1000個の粒子を全数計数する。マイクロピペットにより採集される体積のSI単位へのトレーサビリティは確立されていないため、ピペットにより滴

**** FMT社の技術文書では、Section 2.6で紹介した「粒径分布測定型エアロゾル技術援用法」で校正された粒子数濃度標準液であることを強調されているがこれは妥当ではない。FMT社の手法では、エアロゾル化された標準粒子の粒径分布測定により質量濃度 $M_{aerosol}$ を算出し、別途、懸濁液中の標準粒子の質量濃度 $M_{suspension}$ を懸濁液の乾燥質量より算出する。そして、液中から気中への粒子質量の発生頻度の保存則 $M_{aerosol} Q_{aerosol} = M_{suspension} Q_{suspension}$ を仮定し、懸濁液の噴霧速度 $Q_{suspension}$ を算出する。そして、エアロゾル化された標準粒子の粒径分布測定より粒子数濃度 $N_{aerosol}$ を算出し、懸濁液中の粒子数濃度 $N_{suspension}$ を粒子数の発生頻度の保存則 $N_{aerosol} Q_{aerosol} = N_{suspension} Q_{suspension}$ より算出する。上述の二つの保存則を組み合わせると $N_{suspension} = M_{suspension} / (M_{aerosol} / N_{aerosol})$ が得られ、ここに $M_{aerosol} / N_{aerosol}$ は標準粒子1個あたりの平均質量である。したがってFMT社の測定法では、懸濁液の乾燥質量測定による $M_{suspension}$ を $N_{suspension}$ へと変換するために必要な「標準粒子1個あたりの平均質量」を、エアロゾル化した標準粒子の粒径分布測定により得ていることとなる。

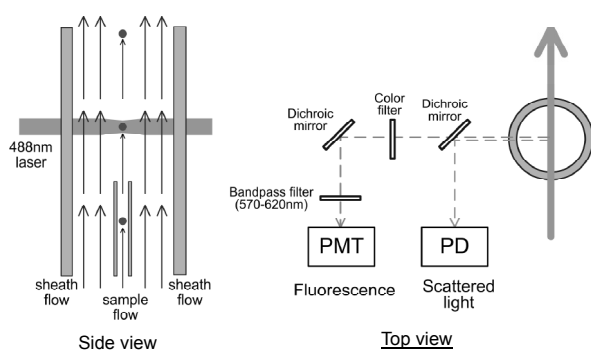


Figure 22 Schematic diagram of the total-counting-type LPC used at AIST and the procedure used at AIST to distinguish the particle counts from the false counts due to bubbles.

下された約1 mgの質量を、SI単位にトレーサブルである電子天秤で測定している。これより、校正結果は個/質量で表現される¹¹⁾。

全数計数型光散乱式LPC法では、母液を 10^3 個/cm³へと希釈し、一定質量中に含まれる全粒子数を光散乱法で計数している。実際に使われている計測器は、シース構造のフローセルを持ったフローサイトメータに改良を加えた装置である。この計測器の検出部位の概要図を図22に示す。通常フローサイトメータは細胞の蛍光分析などを行うために使用されている。フローサイトメータが全数計数型光散乱式LPCとして使われている理由の一つは、流路内での気泡発生による偽計数の評価を行うためである。この効果の有無を評価するため、あらかじめ蛍光色素が付着した標準粒子をフローサイトメータにサンプルさせ、蛍光および散乱光が同時検出された場合のみを粒子として認識する。光散乱式LPC法での相対拡張不確かさは約2% ($k=2$)であり、最も大きな不確かさは、 10^3 個/cm³への手作業による希釈の際に生じる。ちなみに、気泡発生による偽計数の不確かさは0.6%と無視できるレベルである¹¹⁾。

4.3 粒径範囲拡張のための粒子数濃度標準液の校正技術

現在目標としている部分計数型光散乱式LPCの検出粒径範囲(>50 nm)における、粒子数濃度標準液の校正を可能にするために、AISTでは現状の校正技術が対応できる粒径範囲を最大限に拡張すると同時に、これまでに液中粒子数濃度の校正技術としては一般的でない手法を適用する。以下にそれぞれの校正法について説明を加える。

4.3.1 全数計数型光散乱式LPC法の粒径範囲拡張

現状の全数計数型光散乱式LPC法の性能を拡張する

にあたって実践可能な工夫は、フローセルの表面加工精度の向上である。市販されている純水用の全数計数型光散乱式LPCには、コストパフォーマンスを考慮した合成石英のフローセルが使われている。フローセルの表面磨き精度を向上させることにより、フローセルの壁からの迷光による背景ノイズを、ある程度低減できると予想される。背景ノイズが低減できれば、粒子からの散乱光を増加させるために入射光強度を上げることが、粒子検出パルスのS/N比の増加にある程度反映されると予測される。これら光学系部材の改良による効果を定量的に見積もることは困難であるが、S/N比が向上されることにより、最小可測粒径である粒径200 nmでの粒子検出パルスが、パルス波高分布中でこれまでよりもより確実にノイズと分離できるようになると予測される。これにより光散乱式LPC法によるAISTの校正対象粒径範囲を200 nmまで確実に拡張できる。

4.3.2 全数計数型顕微鏡法の粒径範囲拡張

顕微鏡法の利点は、測定実施者が画像より標準粒子を他の異物などと識別できること、そして、濃度算出に必要な液滴の体積を、液滴の質量と密度から精度よく評価できることである。シンプルかつ説得力の強いこの手法は、今後もLPC法などの自動計数法の検証に必要であるため、今後引き続き校正が行える粒径範囲の拡張に取り組む必要がある。Section 2.3.2で議論したように、マイクロピペットを使い滴下された懸濁液の痕跡を、電子顕微鏡で粒子画像を取得し全数計数できる粒径範囲の下限は約600 nmである。この粒径範囲を600 nm以下に拡張できる可能性のある校正技術として、インクジェット技術を応用した手法を以下に紹介する。

インクジェット技術を応用する目的は、平面上に滴下する液滴の量をさらに小さくし、観察対象となる面積を低減することである。インクジェットは一定体積の液滴を、一定頻度で吐出し基板上に沈着させることができる。インクジェットにより生成される液滴径は使用されるノズルに依存し、約10-100 μm の範囲である。現在のマイクロピペットで滴下される液滴径が約1.2 mmであるから、液滴径50 μm のインクジェットを使用した場合、滴下時の平面基板上における面積を約1/600に縮小できる。基板上へと滴下された懸濁液中の粒子の乾燥中の挙動は、滴下される基板との化学的親和性に依存して、中心方向への凝集度が異なる。したがって、インクジェットを使用したことによる液滴の微小化が、どれほど観察画像数の減少に反映されるのかを正確に見積もることは難しい。したがってここでは、基板と液滴との接触角が

Table 7 Number of image files taken by electron microscope to visually inspect the entire area where a droplet was deposited. Comparison between two deposition devices: micropipette and inkjet.

Particle diameter of standard particles		600 nm	100 nm	50 nm	30 nm
Magnification of electron microscope ⁽¹⁾		1,000	6,000	12,000	20,000
Area of each view on a screen = 10 ² cm ² ⁽²⁾		100			
Observed area/ view, μm ²		10000	278	100	25
Number of image files	Micropipette (droplet diameter = 1.2 mm)	~190	~6900	~27000	~77000
	Inkjet (droplet diameter = 50 μm)	1	11	45	125
	Inkjet (droplet diameter = 16 μm)	1	1	5	13

(1) Values are taken from the example calculation in Sugiyama and Endo (2006)

(2) Assumed to be 10 cm by 10 cm square

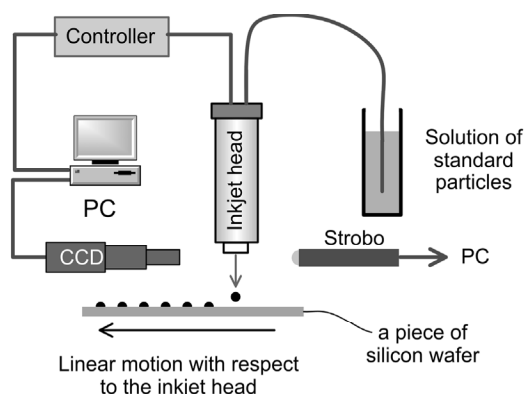


Figure 23 Schematic drawing of depositing the micro-droplets of particle size standard suspension onto a piece of silicon wafer by an inkjet, which is a part of the inkjet-assisted total-counting-type microscopic method.

90度であることを想定し、滴下時の面積を全て観察しようとした場合における観察画像数の見積り計算の結果を表7に示す。

インクジェットノズルにより生成される液滴径は50 μmと16 μmとを想定した。液滴径が50 μmのノズルは、一般的な産業用インクジェットノズルであり、安定した動作が既に確認されているノズルである。液滴径が16 μmのノズルは、最近のインクジェットプリンタに使われているインクジェットヘッドに対応している⁹⁶⁾。粒径100 nm以下の範囲では、マイクロピペットを使用した場合の観察画像数は許容範囲外であることは明白である。一方、液滴径が50 μmのインクジェットでは、粒径30 nmを対象とした場合でも、観察画像数は約125と許容範囲内である。液滴径が16 μmのインクジェットを使った場合、粒径30 nmでも観察画像数は15枚以下であり、さらに低粒径域側へと拡張できる可能性を示している。この例が示すように、インクジェットを全数計数型顕微鏡法に応用すれば、校正対象粒径範囲を、現在目標としている50 nmまで拡張できると期待される。

実際に平面基板上に液滴を捕集する手法の概要図を図23に示す。ナノ粒径域の標準粒子が均一に分散された

懸濁液をインクジェットの吐出液供給ボトルに入れ、基板上への吐出を開始する。インクジェットの液滴吐出が定常状態であることが、吐出状況の動画より確認されたら、平面基板をノズルに対し相対的に移動させ、あらかじめプログラムされた位置に液滴を付着乾燥させ、観察用のサンプル基板を作成する。

インクジェットを使用した場合、これまでの顕微鏡法と同様に、発生される液滴の質量およびその不確かさ評価が必要である。インクジェットにより生成される液滴の質量は数10ナノグラムのオーダーであるため、これまでの校正手順と同様に液滴1個の質量測定を電子天秤で測定することは困難である。しかし、液滴1個あたりの質量の平均値と標準偏差はいくつかの方法で測定することができる。平均値は、天秤上に設置された水面へと液滴を捕集し続けた時の、質量変化速度を液滴発生頻度で割算することにより算出できる。そして、液滴1個当たりの体積の標準偏差は、液滴1個に含まれる標準粒子の数を、複数の液滴との間で比較し、これら粒子数のばらつきからポアソン統計による必然的なばらつきを差引くことにより算出する。

インクジェット応用型的手法で粒子数濃度が評価される懸濁液は、比較的濃度が高いことが求められる。その理由は、インクジェットにより生成される微小液滴の中に統計的信頼度の維持に必要な粒子個数(約1000個)を計数するためである。液滴径が50 μmと16 μmであった場合に必要とされる懸濁液中の粒子数濃度は、それぞれ 1.5×10^{10} 個/mlおよび 4.7×10^{11} 個/mlであり、これらの濃度を有する懸濁液として、すでに市販されている粒径標準懸濁液(JSR STADDEXシリーズ)が利用できる。例えば、粒径30 nmおよび100 nmの粒径標準懸濁液中の粒子数濃度はそれぞれ約 10^{15} および約 10^{13} 個/mlであり、これらの値は必要とされる濃度より数桁高い。

4.3.3 懸濁液の乾燥質量測定による校正技術

現状では、全数計数型光散乱式LPC法で粒子数濃度標準液の校正が行える粒径は200 nm以上である。LPC

法に替わる測定法として、懸濁液の乾燥質量測定による粒子数濃度の校正法がある。この手法では、既知の体積（または質量）の粒径標準の粒子懸濁液を乾燥させ、蒸発残渣中の標準粒子群の質量を、標準粒子1個当たりの平均質量で除することにより、蒸発残渣中の粒子数を算出する。この懸濁液乾燥質量測定法には二つの利点がある。一つ目は、質量測定のみ起因する不確かさが非常に小さいことである。今日市販されている分析用質量天秤は、通常6桁の分解能を持っている。したがって、粒子を直接計数することによる粒子数濃度測定の不確かさが数%のオーダーであることを考慮すると、乾燥した粒子群の質量測定のみ起因する不確かさは無視できる。二つ目の利点は、液中粒子数濃度をSI単位にトレーサブルにできる点である。個数はSI単位にトレーサブルではないため、これまでの粒子数を直接計数する手法では、液中粒子数濃度をSIトレーサブルとすることはできなかった。しかし、懸濁液中の粒径標準粒子の乾燥質量に基づく粒子数濃度は、乾燥質量および粒径分布の測定結果より、それぞれ質量と長さのSI単位にトレーサブルである。一方、懸濁液の乾燥質量測定による校正法（以下、懸濁液乾燥質量測定法）では個々の粒子を計数せず粒子群全体の質量より粒子数濃度を求めるため、この校正法が妥当であることを実証するためには、懸濁液中で粒子同士の凝集が無視できることを実証する必要がある。このためには、粒径を関数とした質量もしくは粒子数の確率分布を測定し、凝集粒子の存在が無視できることを示すことでも実証できるが、より好ましいのは、他の粒子計数型の手法と乾燥質量法との校正結果と直接比較することである。

粒径200 nm以上では全数計数型光散乱式LPC法に対して、粒径200 nm以下ではインクジェット式全数計数型顕微鏡法に対して、校正結果の比較検証が行えると想定される。以下に、懸濁液の乾燥質量測定による校正法（以下、懸濁液乾燥質量測定法）の概要を説明し、理想的な測定環境における不確かさの見積り結果を基に、この校正技術の可能性について議論する。

図24に懸濁液乾燥質量測定法の概要図を示す。校正の対象となる標準粒子懸濁液の例として、JSR社の粒径標準懸濁液であるSTADEXシリーズが挙げられ、この製品には約1%の質量の標準粒子が懸濁されている。この懸濁液を十分に攪拌し粒子を均一に分散させた後、マイクロピペットで懸濁液を天秤上の親水性プレートへと滴下する。そして液滴の質量 m_l を測定する。液滴の体積 V_l は m_l を懸濁液の質量密度で割り算出される。その後、プレートを真空チャンバーへと移し、常温低圧下で懸濁

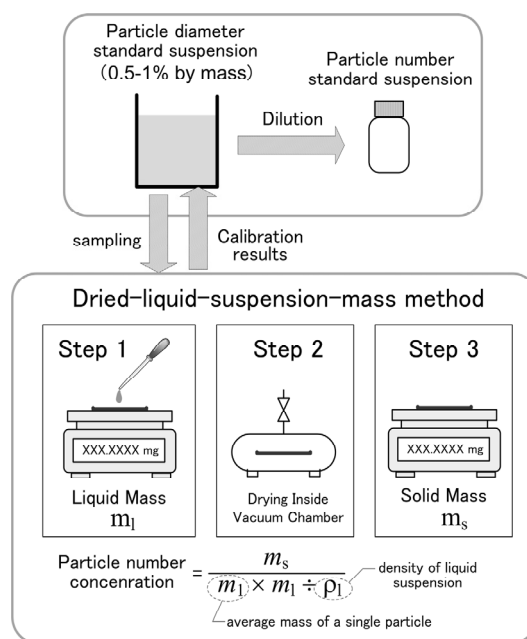


Figure 24 An overview of the dried-mass-of-liquid-suspension method; the particle number concentration of liquid suspension is calibrated based on the dried mass of the particle size standard suspension.

液中の水分を蒸発させ、プレート上に標準粒子群のみを残す。そしてステップ3でプレート上に残された固体の質量 m_s を測定する。この固体に含まれる粒子数 N_p は、 m_s を粒子1個当たりの平均的な質量 \bar{m}_p で割り算することにより算出でき、 \bar{m}_p は標準粒子の粒径分布と質量密度の情報より算出できる。そして粒子数濃度 c_p は $c_p = N_p / V_l$ より算出される。

懸濁液乾燥質量測定法により達成可能な粒子数濃度の不確かさを、理想的な測定環境を想定し見積った。粒径標準懸濁液の例として、JSR社のSTADEXシリーズの粒径範囲30-500 nmを想定した。考慮した不確かさ要素は、①標準粒子の個数平均粒径の不確かさ、②標準粒子の粒径分布幅の不確かさ、③懸濁液の液滴の質量測定の不確かさ、④液滴乾燥後の標準粒子の質量測定の不確かさ、⑤懸濁液の質量密度測定の不確かさ、⑥標準粒子の質量密度測定の不確かさ、⑦懸濁液中の不揮発性不純物の質量濃度の不確かさ、⑧粒子数濃度が校正された粒径標準懸濁液を 10^7 個/cm³へと段階的に希釈する際に行う質量測定の不確かさである。図25に、算出された粒径標準懸濁液の粒子数濃度と、上述の不確かさ要素による粒子数濃度の相対不確かさを、粒径の関数として示す。図が示すように、達成可能な粒子数濃度の拡張不確かさは、粒径30 nmにおいて約10%、粒径100 nm以上において約2%と見積もられた。不確かさの最も大きな要素は標

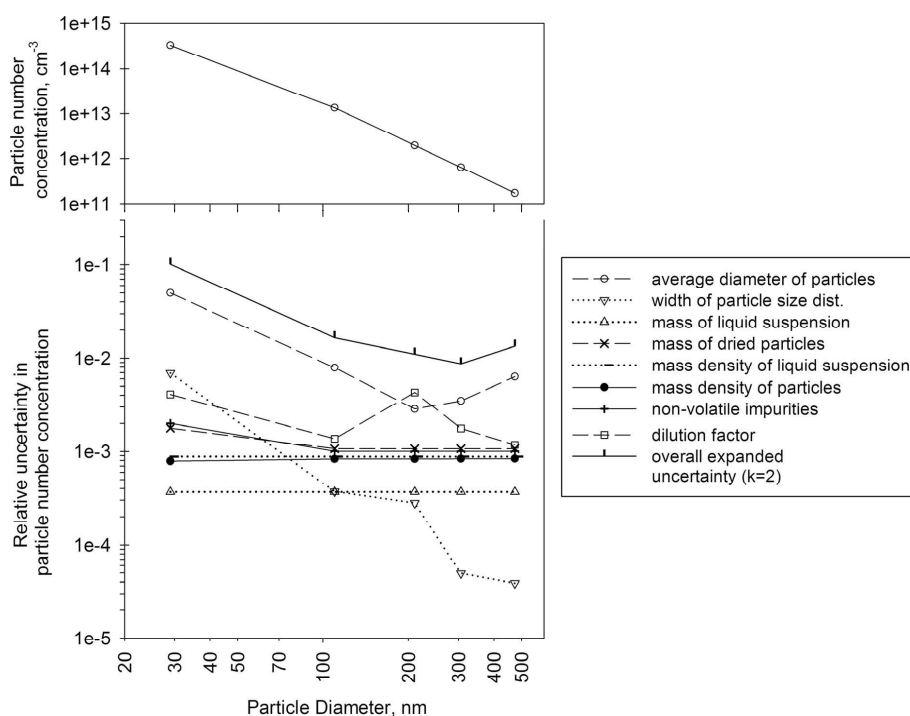


Figure 25 Estimates of each element of measurement uncertainty in the particle number concentration calibrated by dried-mass-of-liquid-suspension method as a function of particle diameter. The particle-related parameters necessary to carry out the calculations are taken from the calibration results at AIST or the specifications of the JSR STADDEX series (particle diameter standard suspension).

準粒子の粒径の不確かさである。 \bar{m}_p は粒径の三乗の関数であることより、 \bar{m}_p の不確かさは粒径の不確かさの約3倍となり、粒径の不確かさが c_p の不確かさの支配的な要素となる。粒径100 nm以上では計数ミリカン法(Ehara et al. 2006)が標準粒子の粒径の校正に適用でき、この装置による粒径の不確かさは0.5% ($k=2$)以下と十分に小さい。しかし、粒径30 nmにおいては微分型電気移動度分級器が校正に使われており、この装置による粒径の不確かさは3.5% ($k=2$)と計数ミリカン法の約6倍であるため、粒径30 nmでの c_p の不確かさは目標とする数パーセントの範囲をを超えてしまう。

これらの見積もり計算の結果より、懸濁液乾燥質量測定法は粒径100 nm以上における粒子数濃度の校正に適用できると結論した。したがって、この校正技術は計量標準整備計画における目標(2014年までに粒径100 nmまで範囲拡張)を達成する手法として応用できる。しかし、質量測定や標準粒子の粒径分布の不確かさ以外の、実際の測定に付随する不確かさ要素^{††††}をこの見積もり計算に考慮することは難しいため、理想的な測定状況を仮定している本計算結果は、達成可能な不確かさの最小値と見なすのが妥当である。

^{††††}懸濁液中における粒子の分散状態の不均一性、濃度の経時的な安定性、校正実施者の作業の再現性など

4.3.4 縮粒子計数型エアロゾル技術援用法による粒子数濃度標準液の校正技術

全数計数型光散乱式LPC法に替わるもう一つの粒子数濃度標準液の校正技術として、凝縮粒子計数型エアロゾル技術援用法がある。この手法では、標準粒子懸濁液を気中噴霧し、標準粒子をエアロゾル化し、これらのエアロゾル粒子を気中で全数計数する手法である。(以下凝縮エアロゾル粒子計数法)。Section 2.6で述べたように、エアロゾル科学の分野では、気中ナノ粒子を対象とした計測技術が既に確立されており、凝縮エアロゾル粒子計数法ではこの利点を粒径100 nm以下の標準粒子懸濁液の粒子数濃度測定に応用する。また、気中で粒子数濃度を測定することにより、粒径10-200 nmの範囲においてAISTの気中粒子数濃度の国家標準であるファラデーカップ式エアロゾル電流計^{97),98)}へとトレーサビリティを確立できる。

凝縮エアロゾル粒子計数法では、全数計数型光散乱式LPC法と同様に、既知の体積中に含まれる標準粒子を全て計数する。懸濁液を気中へと噴霧(エアロゾル化)し、一定粒径以上の粒子のみに蒸気を凝縮成長させ、成長した液滴を光散乱技術により検出する手法である。この手

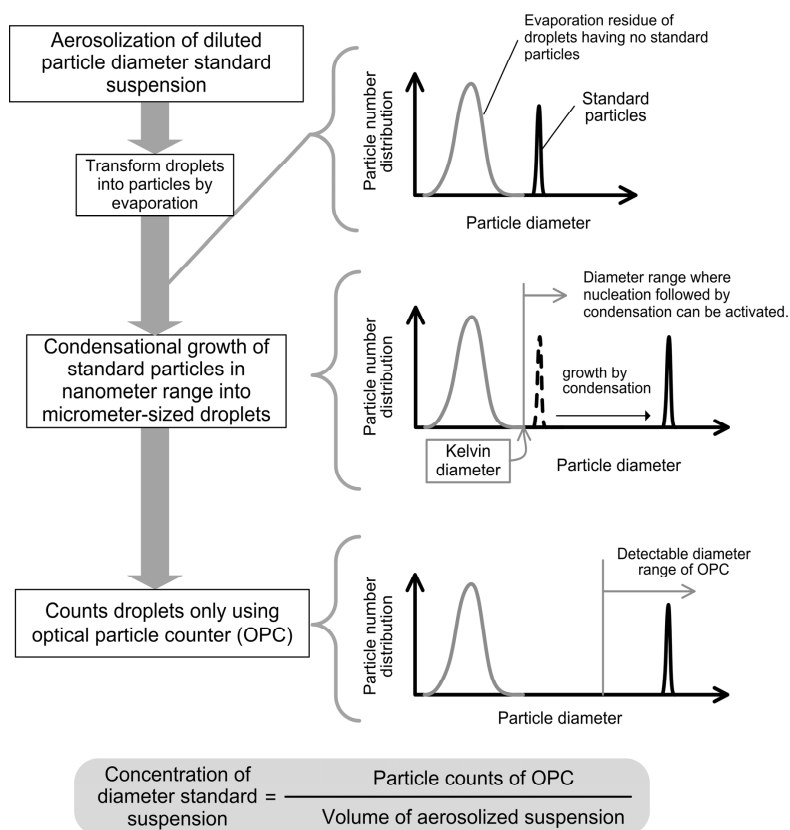


Figure 26 An overview of condensation-particle-counting-type aerosol-technique-assisted-method: the particle diameter standard suspensions are aerosolized, condensational growth is induced onto the standard particles by controlling the degree of super-saturations, and each grown droplets are detected by light scattering method. The concentration of diameter standard suspension is calculated by the number of particles detected by OPC divided by the volume of aerosolized diameter standard suspension.

法を超純水中の汚染粒子の検出技術として応用し、検出信号が粒径20 nm以上の粒子数濃度に対する感度を実証した例が報告されている⁹⁹⁾。この測定方法の定量的な検証は未だ行われていないが、いくつかの課題が克服できれば、粒子数濃度標準液の校正技術として実現できる可能性がある。

図26に凝縮エアロゾル粒子計数法の概要図を示す。標準粒子懸濁液は液滴としてエアロゾル化され、標準粒子を含んだ液滴は蒸発し、標準粒子を含んでいない液滴は蒸発残渣の粒子となる^{§§§§}。エアロゾル化された標準粒子および蒸発残渣粒子は凝縮成長管へと送られる。凝縮成長管の内部では、作動液蒸気の過飽和度が調整されており、ある一定の粒径以上の粒子に対し、作動液蒸気が粒子を核として凝縮（以下、核生成）する。作動液蒸気がある過飽和度に対し核生成を起こす粒径の下限はケルビン粒径 d_p^* と呼ばれ、次の式により定義される。

$$d_p^* = \frac{4\sigma m_1}{\rho k_B T \ln S} \quad (10)$$

ここに、 σ と ρ はそれぞれ作動液の表面張力と質量密度、 m_1 は作動液分子の質量、 k_B はボルツマン定数、 T は粒子の温度、 S は作動液蒸気の過飽和度である。したがって、過飽和度 S を制御することにより、ケルビン粒径を蒸発残渣粒子の粒径より十分に高くしつつ標準粒子の粒径よりやや低く設定すれば、標準粒子のみに核生成を起こすことができる。核生成後の粒子は1 μm 以下程度の液滴へと凝縮成長し、これらの液滴は最小可測粒径が数100 nm以上である光散乱式気中パーティクルカウンタにより計数される。

凝縮エアロゾル粒子計数法では、ナノ粒子をマイクロメートル粒径域の液滴へと凝縮成長させ光散乱により粒子を計数するが、この仕組みを持った装置が、凝縮成長

§§§§ 標準粒子懸濁液を噴霧する際には、液滴一個に複数の標準粒子が含まれている確率を無視できるレベルまで低くする必要があるため、標準粒子懸濁液を十分に希釈する。これにより、噴霧された液滴のほとんどは標準粒子を含んでいない。これらの標準粒子を含まない液滴は、乾燥後は標準粒子よりさらに小さな蒸発残渣となりエアロゾル中に標準粒子と共に浮遊している。

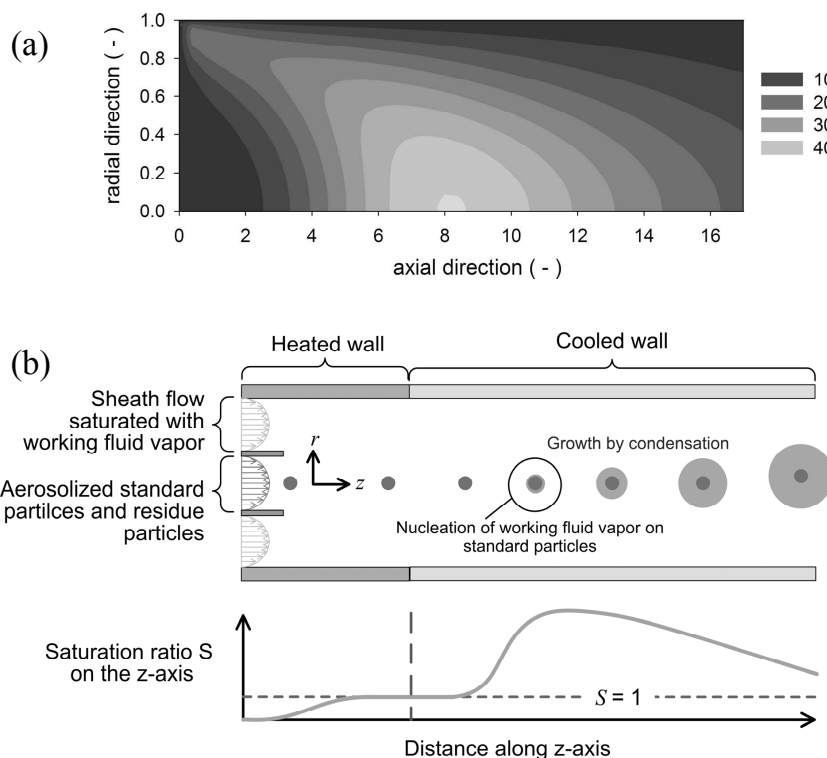


Figure 27 (a) Calculated profile of saturation ratio, S , inside the cooled section of the condensational growth tube (CGT) using ethylene glycol as working fluid. (b) Illustration of GCT for activating the nucleation of working fluid vapor onto all the incoming standard particles sampled into the CGT. The working fluid vapor is introduced as sheath flow to focus all the particles along the z -axis. All the particles are confined in a region where the S is high and uniform along the radial direction.

式気中パーティクルカウンタ (Condensational Particle Counter, 以下, CPC) として1980年代より市販されている。最小可測粒径が数ナノメートルであるCPC機種^{100, 101)}が, 1990年代より研究開発, 大気観測, 気中汚染粒子に対する品質管理などの用途で使われ続けている。しかし, 市販のCPCではサンプルされる全てのエアロゾル粒子の計数は難しいため, これらのCPCを全数計数型に直接使用することは好ましくない。

図27(a)にCPCの凝縮成長管の内部における, 典型的な過飽和度 S 分布を示す。図が示すように過飽和度の分布は一様ではなく, 特に管壁付近では十分に高い S が達成できない。壁付近に沿って流れるエアロゾル粒子は十分な大きさの液滴へと成長することができず, 液滴からの光散乱が微弱になってしまい検出できない。この効果により, 市販のCPCでは約数%の計数損失が発生する。

上述の課題を解決するためは, 図27(b)が示す作動液蒸気で飽和された気流をシース流とする凝縮成長管が必要となる。サンプルされた全てのエアロゾル粒子を過飽和度が一様である凝縮成長管の z 軸上の一帯に集中させ, これら全ての粒子に対し核生成を起こし, 単分散性の高い数 μm の液滴へと凝縮成長させる。凝縮成長管の設計

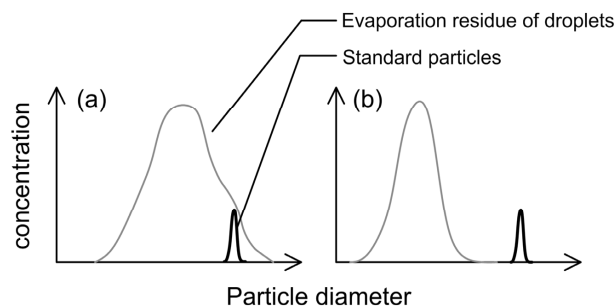


Figure 28 Particle size distribution (PSD) generated by the aerosolization of particle diameter standard liquid suspension. The PSD contains both standard particles and residue particles. Residue particles are the evaporation residue of the droplets containing no standard particles. The PSD are shown for two cases; an aerosolization device produces relatively (a) polydisperse large droplets, which are undesirable, and (b) monodisperse small droplets, which are desirable.

にあたっては, 凝縮成長管内部での作動液蒸気の過飽和度の分布, 核生成から凝縮成長までの数値計算を行い, 過飽和状態および凝縮成長を達成するために必要な管の長さを決め, ケルビン径を10 nm以上の適切な値に設定できる蒸気圧を持った作動液を選定する必要がある。

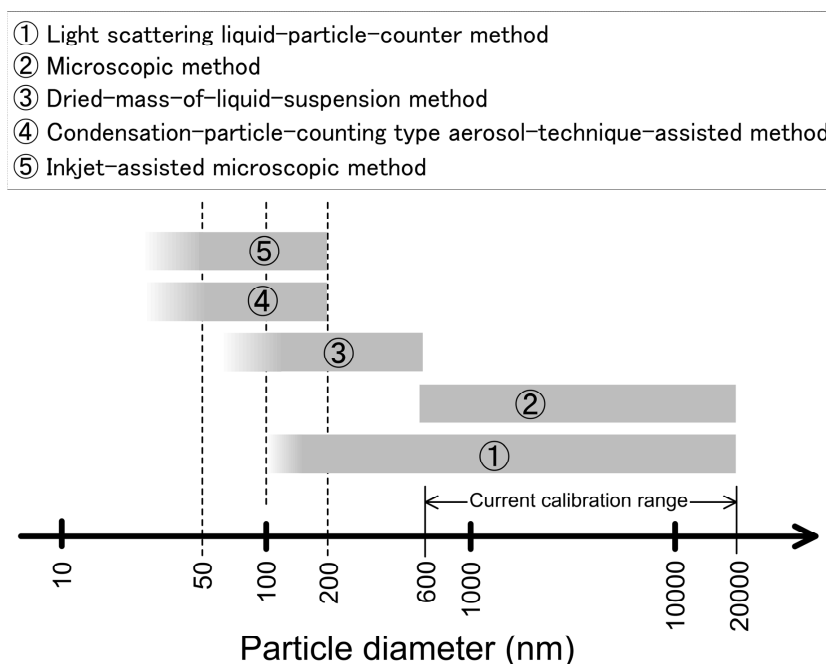


Figure 29 Summary of calibration techniques for the particle number standard suspension as a function of particle diameter.

凝縮エアロゾル粒子計数法を実用化するための最大の課題は、噴霧式エアロゾル発生器の開発である。このエアロゾル発生器に要求される特性は、①壁への沈着による内部損失が少なく、②噴霧される液滴が小さくかつ単分散性が高いことである。この手法を実用化するためには、エアロゾル化された標準粒子が、流路内壁へと沈着することなく、全て計数される必要があり、流路内壁への粒子損失は懸濁液を噴霧する段階で最も発生しやすいと想定される。図28は標準粒子懸濁液を気中に噴霧した際、液滴乾燥後に生成される粒径分布のイメージ図である。液滴乾燥後、標準粒子を含まない液滴は、粒子懸濁液中に溶解している不揮発性不純物による蒸発残渣粒子となり、標準粒子を含んだ液滴は、エアロゾル化された標準粒子となる。噴霧器により発生される液滴が比較的大きく多分散性であると、図28(a)が示すように、蒸発残渣粒子の粒径分布と標準粒子の粒径分布に重なりが生じてしまい、エアロゾル化後の標準粒子の気中粒子数濃度の測定が困難になる。一方、図28(b)が示すように、噴霧器により発生される液滴が比較的小さく単分散であれば、粒径分布と標準粒子の粒径分布が明確に分離される。標準粒子懸濁液中に溶解している不揮発性不純物の濃度を推定し見積もり計算を行った結果、噴霧式エアロゾル発生器により発生される液滴の粒径が5 μm以下であれば、蒸発残渣粒子を10 nm以下に抑えることができるため、粒径数10 nm以上の標準粒子と蒸発残渣粒子を

粒径分布上で完全に分離できる。上記の2つの要求項目を両方満たす市販の噴霧器は現状では存在しないが、粒径5 μm以下の液滴のみを噴霧できるアトマイザーを使い発生した粒径分布が、図28(b)の形体を持っていることが近年報告されている²⁴⁾。

粒径範囲拡張のための技術のまとめ

まとめとして、図29に標準整備計画において目標としている液中粒子数濃度標準の粒径範囲と、各粒径範囲で適用できる粒子数濃度標準液の校正技術の概要図を示す。また表8にこれらの校正技術の、①粒径範囲の下限を決める要因、②利点および欠点をまとめる。

これまでの粒径600 nmまでの範囲においては、全数計数型光散乱式LPC法がトレーサビリティにおける正式な校正法として適用されており、LPC法の妥当性を実証する目的で全数計数型顕微鏡法が適用されている。今後もこのアプローチを低粒径側へと拡張する際にも維持することが望ましい。全数計数型光散乱式LPC法の利点は、比較的高速での粒子検出が可能のため測定時間が短いこと（上限：数100個/秒）であるが、粒子光散乱光の粒径依存性が強い（粒径の6乗）ことより、ナノ粒子の粒径域では背景ノイズに対し十分なS/N比が得られないことが欠点である。LPC法は粒径200 nmまで適用できるが、この校正結果の検証を全数計数型顕微鏡法で行える粒径範囲は600 nm以上である。粒径200~600 nm

Table 8 The characteristics of the methods to calibrate the particle number concentration of a liquid suspension containing diameter standard particles: the limiting factor of the lowest measurable size, advantages, and disadvantages of each method.

Calibration method	The limiting factor of the lowest measurable size	Advantages	Disadvantages
Light scattering LPC method♦	Background noise (stray light from flow-cell wall, fluctuation of refractive index of fluid, Brownian motion of molecules)	Measurement time is relatively short (several hundreds of particles / second)	The scattering signal from particles cannot overcome the background noises in the size range of nanoparticles.
Dried-mass-of-liquid-suspension method	Measurement uncertainty of the diameter of standard particles	Traceable to SI units (particle mass, particle diameter, and mass density of liquid suspension)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Uncertainty of the particle diameter has a large impact on the calculated particle number concentration ○ The method assumes that the fraction of coagulated particles in the suspension is negligibly small.
Condensation-particle-counting type aerosol-technique-assisted method♦	Particle size distribution (mean size and width of the PSD) of the aerosolized liquid suspension	<ul style="list-style-type: none"> ○ Condensational growth of aerosol particles enables single particle counting down to a few nanometer ○ Measurement results are traceable to the national metrology standard for the aerosol particle number concentration 	There is no commercially available aerosol generator that can generate sufficiently small droplets having a sufficiently narrow size distribution and does not cause any significant internal particle losses.
Microscopic method ♦	Number of images files that needs to be analyzed for particle counts. It is practically unbearable to observe more than 200 images.	An analyst can visually distinguish whether the object seen in the image is a standard particle or not.	The method is very time consuming and labor intensive therefore impractical for diameter below 600 nm.
Inkjet-assisted microscopic method♦	The droplet diameter produced by an inkjet device.	Number of images files to be analyzed is within a practical limit even at a few tens of nanometers.	It is very difficult to measure the volume of single droplet; therefore, a population of droplets generated by an inkjet device needs to be analyzed to evaluate the droplet volume and its uncertainty.

♦Any method involving particle counting are total-particle-counting type. In other words the method counts all the particles in an aliquot mass (or volume) of sample.

以上におけるLPC法との比較において、最も実用的な校正法は懸濁液乾燥質量測定法であり、この手法の校正結果はSI単位へとトレーサブルにすることができる。しかし、懸濁液乾燥質量測定法は懸濁液中の粒子同士の凝集が無視できることを想定した手法であるため、直接粒子を計数する他の校正法との比較検証を必要とする。懸濁液乾燥質量測定法は目標とする粒径約50 nm以上まで適用できるが、校正結果の不確かさを数%以内に抑えられる粒径範囲は約100 nm以上と想定される。

粒径数10 nmから200 nmの範囲においては、凝縮粒子計数型エアロゾル技術援用法を適用できる。この手法の最大の利点は、気中ナノ粒子を対象とした計測技術が確立されていることであり、また、気中粒子数濃度の国家標準（エアロゾル電流計）にトレーサブルにできることであるが、懸濁液を気中噴霧する際に要求される条件（液滴が小さく単分散性が高い、内部損失が少ない）を全て十分に満たすエアロゾル噴霧器が現状ではないことが欠点である。

そして、インクジェット技術を応用することにより、全数計数型顕微鏡法を現状の600 nmより目標とする粒径50 nm以下へと拡張することも可能であるため、粒径200 nm以下における懸濁液乾燥質量測定法の検証、粒径数10 nm–200 nm域における凝縮粒子計数型エアロゾル技術援用法を検証する技術として、インクジェット式全数計数型顕微鏡法を適用できる。この手法の最大の利点は、粒径数10 nm以下の粒径でも観察画像数を現実的な範囲に抑えられることであるが、濃度算出に必要な「液滴1個の体積」を直接測定することは難しいため、液滴群の体積分布の平均値よりこの値を導き出す必要があ

る。

半導体製造現場で使われている部分計数型光散乱式LPCの検出下限粒径は約50 nm以上であり、これらのLPCを校正するための粒子数濃度標準液の粒径範囲は50 nm以上であるため、標準液の校正技術を粒径50 nm以下へと拡張する必要はない。しかし、表1で示したように、ITRSロードマップが提案する液中粒子数濃度の測定対象とすべき粒径は、2014年および2020年ではそれぞれ14 nmおよび7 nmである。したがって、これらのニーズに応えるため、粒径50 nmから10 nm以下における粒子計数技術の開発は非常に重要である。また現状では、ボトル詰めされた標準液がユーザーに供給されているが、輸送中に起こるボトル内でナノ粒子の発塵は不可避である⁹⁵⁾。すなわち、現状の標準供給形態はナノ粒径域に対しては最適ではない。したがって、粒子数濃度標準液を現場で発生させる装置の開発も、着手されるべき研究課題である。

5. おわりに

今日の社会では、粒子による汚染を防ぐ目的で液体中の粒子数濃度測定が常時行われている。これらの液体の例は超純水、産業用薬液、潤滑油、注射液、上水などである。そして、これら液体中の粒子数濃度の測定法や清浄度への要求が、工業規格や法令により規定されている。また、医学的な目的においても粒子数濃度測定は行われており、血液検査における血球計数が代表的な例である。そして、工業ナノ材料に対するリスク管理の分野においても、液中ナノ粒子の計数技術の開発、標準化、そして測定のトレーサビリティの整備が望まれている。

最も一般的に利用されている液中での粒子数濃度の測定原理は光散乱法、光遮へい法、電気抵抗検知法、顕微鏡法である。これらは主として液中の個々の粒子を計数することを目的としており、光散乱法、光遮へい法、電気抵抗検知法は市販のLPCに適用されている。LPCの粒子計数効率は、粒子数濃度標準液を使い校正される。この粒子数濃度標準液は、粒径標準の粒子が既知の個数濃度で水に懸濁されたものであり、標準粒子製造メーカーより市販されている。現在供給されている粒径範囲は60 nm–15 μmであり、この粒径域はLPCの測定可能粒径範囲に対応している。

半導体製造に代表される電子デバイス製造分野の光散乱式LPCのユーザーは、これらの標準液中の粒子数濃度が国家計量標準へとトレーサブルになることを強く望んでいる。AISTでは液中粒子数濃度の標準供給を行っているが、技術的に対応できる粒径範囲は600 nm – 20 μmと限定されている。これらの産業界からの強い要望に応えるため、AISTではトレーサブルな粒径域を2014年までに100 nm、2020年までに50 nmへと拡張する計画である。

現在のAISTにおける粒子数濃度の校正法は全数計数型光散乱LPC法であり、この校正結果を全数計数型顕微鏡法の結果と比較検証している。このLPC法は粒径200 nm以上まで適用可能であり、粒径200~600 nmでのLPC法の比較検証は懸濁液乾燥質量測定法で行うことができる。粒径100 nm以下での標準粒子の粒径の不確かさが現状では比較的大きいことより、懸濁液乾燥質量測定法が不確かさを許容範囲（数%以内）に抑えられる粒径範囲は約100 nm以上と想定される。一方、粒径数10 nm–200 nmの範囲においては、凝縮粒子計数型エアロゾル技術援用法が適用できる。全数計数型顕微鏡法の対応可能粒径範囲を拡張するためには、インクジェット技術を援用することが有望であり、この工夫により現状の下限粒径である600 nmを目標とする粒径50 nm以下へと拡張できると予測される。

謝辞

本調査研究は、粒子計測器メーカー、標準粒子製造メーカー、および超純水製造メーカーの方々の情報提供無くしては達成不可能でありました。これらの企業の方々に深く感謝いたします。また、多大なるご助力・ご意見を下さいました、馬場上席研究員、応用統計研究室の榎原室長、坂口主任研究員に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) Y. Kousaka, Ed., *粉体工学便覧*, (日刊工業出版, Tokyo, Japan, 1998) .
- 2) IPCC, *Chapter 2: Changes in Atmospheric Constituents and in Radiative Forcing*. Working Group I: The Physical Basis of Climate Change (2007).
- 3) G. Mie, *Ann. Phys.* **25**, 377 (1908).
- 4) M. Kerker, *The Scattering of Light and Other Electromagnetic Radiation*. E. M. Lober, Ed., Physical Chemistry (Academic Press, 1969), vol. 16.
- 5) W. C. Hinds, *Aerosol technology : properties, behavior, and measurement of airborne particles*. (Wiley, New York, ed. 2nd ed., 1999).
- 6) C. F. Bohren, D. R. Huffman, *Absorption and scattering of light by small particles*. (Wiley, 1983).
- 7) K. Ichijo, S. Arashiki, K. Shinohara, H. Mochiji, T. Hoshina, *空気清浄* **31**, 6 (1997).
- 8) PMS. (Particle Measurement Systems, 2007).
- 9) R. Xu, in *Particle characterization : light scattering methods*. (Springer, 2000).
- 10) E. G. M. Pelssers, M. A. Cohen Stuart, G. J. Fleer, *Journal of Colloid and Interface Science* **137**, (1990).
- 11) T. Sakaguchi, K. Ehara, *Measurement Science & Technology* **22**, 024010 (2010).
- 12) A. Lieberman, in *Liquid- and Surface-Borne Particle Measurement Handbook*, J. Z. Knapp, T. A. Barber, A. Lieberman, Eds. (1996), pp. 173-195.
- 13) R. Bryant, in *Technical paper posted at the website of Particle Measurement Systems®*. (2007), vol. 2009.
- 14) M. Hirano, *クリーンテクノロジー* **12**, 67 (2006).
- 15) T. Kusano, *クリーンテクノロジー* **11**, 37 (2007).
- 16) M. Endo, H. Shinozaki, I. Sugiyama, *クリーンテクノロジー* **9**, 17 (2003).
- 17) M. Matsumoto, *クリーンテクノロジー* **8**, 16 (2006).
- 18) W. H. Coulter, *U. S. Patent* **2,656,508**, (1953).
- 19) W. H. Coulter, W. R. Hogg, J. P. Moran, W. Clpas, *U. S. Patent* **3,259,842**, (1966).
- 20) R. W. Lines, in *Liquid- and Surface-Borne Particle Measurement Handbook*, J. Z. Knapp, T. A. Barber, A. Lieberman, Eds. (1996).
- 21) A. Lieberman, in *Filtration in the Biopharmaceutical Industry*, T. H. Meltzer, M. W. Jornitz, Eds. (1998).
- 22) J. Gebhart, in *Aerosol Measurement: Principles, Techniques, and Applications*, P. A. Baron, K. Willeke, Eds.

- (Wiley-Interscience, 2001), pp. 419.
- 23) R. J. Aitken *et al.*, U. Institute of Occupational Medicine, Ed. (2007).
- 24) D. Blackford, D. Grant, in *SEMICON West 2008 Standards Workshop*. (2008).
- 25) N. A. Fuchs, *Geofisica Pure e applicata* **56**, 185 (1963).
- 26) W. A. Hoppel, G. M. Frick, *Aerosol Science and Technology* **5**, 1 (1986).
- 27) G. P. Reischl, J. M. Mäkelä, R. Karch, J. Nucid, *Journal of Aerosol Science* **27**, 931 (1996).
- 28) S. C. Wang, R. C. Flagan, *Aerosol Sci. Technol.* **13**, 230 (1990).
- 29) S. K. Liu, T. Deshler, *Aerosol Sci. Technol.* **37**, 916 (2003).
- 30) Y. Harada, *クリーンテクノロジー* **6**, 31 (1991).
- 31) ITRS, *International Technology Roadmap for Semiconductors, 2008 Update, 2008Tables CROSSCUT.xls*, (2008).
- 32) D. C. Grant, W. Wayne, D. Carriori, paper presented at the Proceedings of the 18th Annual Semiconductor Pure Water and Chemicals Conference, Santa Clara, California, USA, 1999.
- 33) D. Beal, in *Semicon West 2008 Standards Workshop*. (2008).
- 34) H. Wang, paper presented at the SEMI LPC Workshop at SEMICON West 2008, 2008.
- 35) W. Kern, D. A. Puotien, *RCA Review* **31**, 187 (1970).
- 36) K. Reinhardt, W. Kern, Eds., *Handbook of Silicon Wafer Cleaning Technology*, (William Andrew, 2008).
- 37) K. Kondo, *クリーンテクノロジー* **5**, 17 (2008).
- 38) T. Matsuda, *クリーンテクノロジー* **10**, 25 (2006).
- 39) M. Yamazaki, T. Takahashi, Eds., *ナノ材料物性と計測*, (NTS, Tokyo, Japan, 2009).
- 40) Freedomia, *World Nanotubes*. (2006).
- 41) Nanocyl, in *Nanocyl Press Release*. (2009).
- 42) TORAY, “平成19年度厚生労働省ナノマテリアル安全対策調査業務” (2008).
- 43) C. O. Robichaud, A. E. Uyar, M. R. Darby, L. G. Zucker, M. R. Wiesner, *Environmental Science & Technology* **43**, 4227 (2009).
- 44) M. Ata, in *ナノテクノロジーで未来を拓く*. (NTS, Tokyo, Japan, 2009).
- 45) S. Ishizu, M. Sekiya, Yasu, in *ナノテクノロジーで未来を拓く*. (NTS, Tokyo, Japan, 2009).
- 46) M. Gamou, in *未来社会への懸け橋 ナノテクノロジー*, M. Ata, Y. Negami, Eds. (2005).
- 47) A. D. Maynard *et al.*, *Nature* **444**, 267 (2006).
- 48) RS/RAE. (The Royal Society & The Royal Academy of Engineering, 2004).
- 49) A. E. Nel *et al.*, *Nature Materials* **8**, 543 (2009).
- 50) G. Oberdörster, *Environ. Health Perspect.* **113**, 823 (2005).
- 51) N. Kobayashi, paper presented at the AIST ナノテクノロジー戦略WG ナノテクノロジーの社会受容勉強会・第二回, 2008.
- 52) ISO/IEC/NIST/OECD. (2008).
- 53) NIST, in *Workshop on Enabling Standards for Nanomaterial Characterization, October 8-9, 2008*. (Gaithersburg, MD, USA, 2009).
- 54) S. Hankin, paper presented at the Workshop on Enabling Standards for Nanomaterial Characterization, Gaithersburg, Maryland, USA, 2008.
- 55) NEDO. (2008).
- 56) Defra, F. a. R. A. Department for Environment, UK, Ed. (2007).
- 57) T. Myojo, paper presented at the AIST ナノテクノロジー戦略WG ナノテクノロジーの社会受容勉強会・第4回, 2008.
- 58) J. Gauthier, P. Harel, *Canad. Med. Ass. J.* **97**, 793 (1967).
- 59) ICSH, ISLH, *American Journal of Clinical Pathology* **115**, 460 (2001).
- 60) J. D. Bessman, R. K. Johnson, *Blood* **46**, 369 (1975).
- 61) G. Brecher, E. F. Jakobek, M. A. Schneiderman, *Annals New York Academy of Sciences* **99**, 242 (1962).
- 62) J. M. Paulus, *Blood* **46**, 321 (1975).
- 63) F. Yoshino, H. Oosawa, *血液検査における自動化測定法*. 日本分光学会測定シリーズ **11** (1986).
- 64) E. Shinkai, A. Shirakami, K. Fujimoto, in *不確かさ評価事例集*, K. Ehara, H. Tanaka, K. Shirono, Eds. (2009), pp. 183-195.
- 65) E. Shinkai, *医療と検査機器・試薬* **30**, 277 (2007).
- 66) E. Shinkai, A. Shirakami, K. Fujimoto, *生体試料分析* **31**, 325 (2008).
- 67) Sysmex, *Hematology 測定値の質保証*. (シスメックス株式会社 学術情報部, 2006).
- 68) ICSH, *Clinical Laboratory Haematology* **16**, 131 (1994).
- 69) T. Shouji, paper presented at the *注射剤における不溶性微粒子/異物の測定・評価と臨床現場での対応・輸液フィルターの有効性*, 東京流通センター, 10/28, 2009.

- 70) A. J. Cant, W. Lenny, N. Kirkham, *British Medical Journal* **296**, 968 (1988).
- 71) J. W. Puntis, K. M. Wilkins, P. A. Ball, D. I. Rushton, I. W. Booth, *Archives of Disease in Childhood* **67**, 1475 (1992).
- 72) D. F. Driscoll, N. B. Marc, R. B. Bruce, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **20**, 296 (1996).
- 73) P. A. Ball, K. Bethune, J. Fox, R. Ledger, M. Barnett, *Nutrition* **17**, 926 (2001).
- 74) J. S. Bradley, R. T. Wassef, L. Lee, S. Nambiar, *PEDIATRICS* **123**, e609 (2009).
- 75) S. E. Hill, L. S. Heldman, E. D. H. Goo, P. E. Whippo, J. C. Perkinson, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **20**, 81 (1996).
- 76) J. B. Knowles, G. Cusson, M. Smith, M. D. Sitrin, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **13**, 209 (1989).
- 77) J. W. Broeder, J. W. Heijnekamp, paper presented at the 4th. Lubrication Wear Group Conv, Scheveningen, Holland, 1966.
- 78) J. K. Duchowski, K. G. Collins, W. M. Dmochowski, *Lubrication Engineering* **58**, 34 (2002).
- 79) K. Isawa, *潤滑経済* **8**, (2004).
- 80) M. Tomimoto, *Wear* **254**, (2003).
- 81) T. Ogasawara, *潤滑経済* **10**, 29 (2009).
- 82) M. Okada, in *泡トラブルの対策と消泡技術*. (技術情報協会, 2002), pp. 205.
- 83) WHO, in *Technical Notes for Emergencies*. (2005).
- 84) WHO, in *Guidelines for drinking-water quality, 3rd Ed., Volume 1, Recommendations*. (2008).
- 85) WHO, in *Household water treatment and safe storage*. (2008), vol. 2008.
- 86) 厚生労働省. (2003), vol. 水質基準等分類: 基 4 9/ 目 2 5.
- 87) B. M. Hsu, H. H. Yeh, *Water Research* **37**, 1111 (2003).
- 88) M. W. LeChevallier, W. D. Norton, R. G. Lee, *Applied and Environmental Microbiology* **57**, 2617 (1991).
- 89) 日本水道協会, *上水試験法*. (2001).
- 90) J. Gregory, *Filtration & Separation* **31**, 283 (1994).
- 91) S. Hatukai, Y. Ben-Tzur, M. Rebhun, *Water Science Technology* **36**, 225 (1997).
- 92) M. W. LeChevallier, W. D. Norton, *Journal of Air and Waste Management Association* **87**, 54 (1995).
- 93) M. Pronk, N. Goldscheider, J. Zopfi, *Environmental Science & Technology* **41**, 8400 (2007).
- 94) K. Ebie, D. Yamaguchi, H. Hoshikawa, T. Shirozu, *Water Research* **40**, 683 (2006).
- 95) M. Hikata, M. Sakuma, Y. Fukai, *Earozoru Kenkyu* **22**, 282 (2007).
- 96) K. Nakajima, in *日経BPNet IT Pro*. (2004), vol. 「技術の広場」.
- 97) H. Sakurai, K. Saito, K. Ehara, paper presented at the 27th American Association for Aerosol Research, Orlando, FL, USA, 2008.
- 98) H. Sakurai, H. Ehara, *Measurement Science & Technology* **22**, 024009 (2010).
- 99) D. Blackford, D. Grant, *Ultrapure Water* **January**, 10 (2009).
- 100) M. R. Stolzenburg, P. H. McMurry, *Aerosol Science and Technology* **14**, 48 (1991).
- 101) J. Bricard, P. Delattre, G. Madelaine, M. Pourprix, in *Fine Particles: Aerosol Generation, Measurement, Sampling, and Analysis*, B. Y. H. Liu, Ed. (Academic Press, New York, 1976), pp. 565-580.

