

# Readout

HORIBA Technical Reports

特集 血液をはかる

July 1991 ■ No.3

---

## センサー開発と血液分析

Sensor Development and Blood Analysis

青海 隆

Takashi AOMI

(Pages 19-24)

---

株式会社 堀場製作所



## センサー開発と血液分析

## Sensor Development and Blood Analysis

青海 隆

Takashi Aomi

**要 旨**

当社において臨床検査分野，特に血液を測定対象とする分析装置は，会社設立の初期の段階から手掛けられてきた。その最初のものはガラス電極式 pH 計を応用したものと，シンチレーターなどの放射線検出器に基づくものであった。現在ではこの分野の分析装置としては血球計数装置ならびにイオンセンサーを用いた血液電解質分析装置が中心となっている。

本稿ではこれらの分野の過去および現在の分析装置について概説し，あわせて血液電解質分析装置に用いられるイオンセンサーが具備すべき精度（電位分解能）などについて述べた。

**Abstract**

Since the founding of the corporation, Horiba has been closely involved in the development of clinical analysis equipment, particularly in the area of blood testing. Our first models were either applications of glass-electrode pH meters or were based on radiation detectors, such as scintillators. At present, we are concentrating our activities on the development of equipment for blood analysis, primarily blood cell counters and blood electrolyte analyzers using ion sensors. This paper gives an overview of past developments and the present state of the art in blood-testing field, including a discussion of the degree of precision (i.e., emf resolution) necessary for blood electrolyte analyzers.

**1. はじめに**

血液の化学的な成分（組成）を測定し，その経時的（経日的）な変化を把握して臨床診断に役立つ試みは相当早くから行われてきた。この血液分析の分野においては，測定方法，装置の使用方法などのソフト的な面のみならず，必要なセンサー自体の開発に対しても医学，生化学分野の方々の寄与が極めて大きい。

現在，機器分析についての解説書の入門編に必ず登場するガラス電極式 pH 計は今世紀初頭にその原理が確立されたものであるが，その時の研究者の多くも医学，生化学分野の方々であった。Sørensen, Cremer, Haber ら次々と先駆者の名前が思い起こされる。Sørensen については，清水 栄 京都大学名誉教

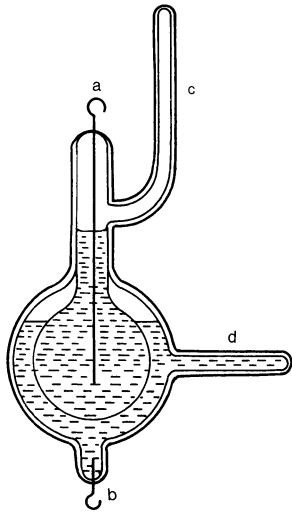


図1 ガラス電極の端緒の例<sup>2)</sup>  
Small glass Daniel's Cell



図2 胃内に挿入された pH 複合電極のレントゲン写真<sup>3,4)</sup>  
X-ray photo of combination pH gastro-electrode inserted in the stomach

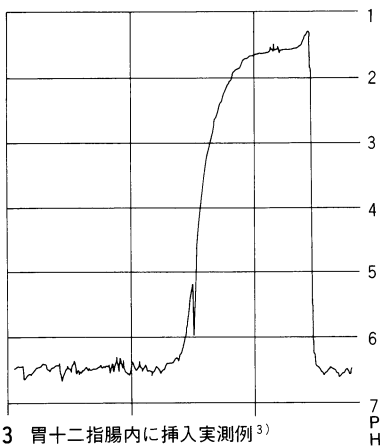


図3 胃十二指腸内に挿入実測例<sup>3)</sup>  
Typical pH reading with electrode inserted in duodenum

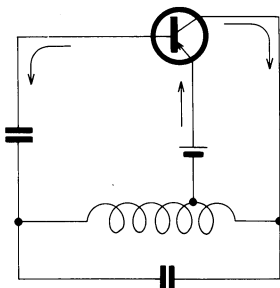
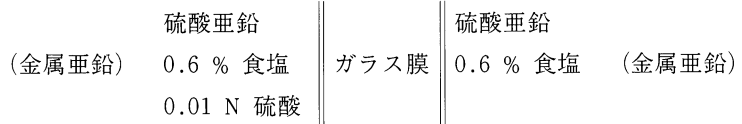
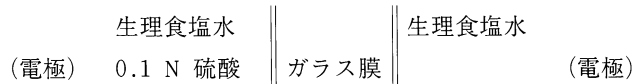


図4 1960年代の pH テレメタリング. ラジオカプセル発信回路の例<sup>5)</sup>  
Circuit diagram for 1960s-type pH telemetering radio capsule

授によって本誌に特別寄稿<sup>1)</sup>をいただいたとおり、あらためてその業績の素晴らしさ、豊富さに驚くばかりである。一方 Cremer は、ガラス膜の内外面に水素イオン濃度の異なる溶液を接触させた時、水素イオン濃度の差に対応して起電力が発生することを具体的に報告<sup>2)</sup>した人である。その内容を少し紹介する。すなわち、彼は次のような電池系で190mV の起電力を観測した。



また次の電池系についても報告している。



さらに、今日のガラス電極系を象徴的に暗示した電池系の図も紹介している。(図1)

さて本稿の趣旨に戻って、当社では固体、液体および気体を対象とする数多くの分析装置が取り扱われているが、血液を始めとする体液の測定を目的とする装置も会社設立の初期の段階から手掛けられてきた。その最初のものはやはりガラス電極式 pH 計を応用したものと、シンチレータなどの放射線検出器に基づくものであった。現在では各種のイオンセンサーを用いた電解質分析装置ならびに電気抵抗の測定に基づく血球計数装置が中心となっている。本稿ではこれらの装置に至る過程を総括するとともに、センサー開発の概要を述べ、本誌編集局の一員としてその責の一端を担うことに替えたい。

## 2. これまでの体液分析装置の例

### 2.1 挿入形 pH 複合電極を用いた胃液の pH 測定

胃挿入用のファイバースコープと類似した形式、すなわちリード線の先端に小型、細身の pH 複合電極を取り付けたものを胃内に挿入して、胃内部(胃液)の pH を直接測定するものであり、1960年代に実用化されている。図2は挿入状態を示したレントゲン写真<sup>3,4)</sup>であり、図3は胃、十二指腸内の pH を実測した例<sup>3)</sup>を示したものである。もちろん、この測定は医師の手で行われたものであり、この種の装置の人体への適用が医師に限られることは言うまでもない。

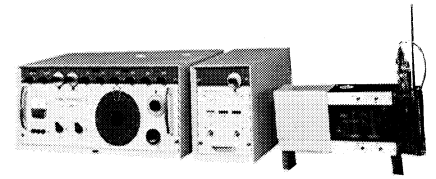
なお消化管内の pH を、pH センサー系と図4に示された発信回路系を一体としたラジオカプセルを用いて、テレメタリングすることも比較的早期に試みられた。<sup>5)</sup>

### 2.2 初期の血液用 pH, ガス分圧測定装置

現在、血液用 pH, ガス分圧測定装置(いわゆる 3P 計)は、血液の酸-塩基平衡ひいては肺のガス交換機能の判断に不可欠な装置となっている。この分野の装置は1960年代に当社でも手掛けられた。<sup>6)</sup> 図5に当時の装置の外観を、また図6、図7および図8に本装置に用いられた pH 電極、二酸化炭素測定電極(Pco<sub>2</sub>電極)および酸素測定電極(Po<sub>2</sub>電極)の外観を示した。これらの装置ならびに電極類を見ると、当時の材料選択面ならびに加工技術面から判断して、

先人の大きな苦勞がしのばれる。現在の一般的な分析装置の性能レベルと比較すると種々の問題があったと思われるが、先駆的で挑戦的な試みとしてその姿勢をまなび、今後の装置開発に生かすことが必要と思われる。

なお呼気ガス中の二酸化炭素の分析については1960年代初期に高速応答形(90% 応答0.1秒)の非分散形赤外線ガス分析装置を試作して適用することも試みられ、結果としてこの技術が現在の当社の主力製品の一つである自動車排気ガス分析装置につながった。<sup>7)</sup>



pH ガス分圧計の外観図

図5 1960年代の血液用 pH, ガス分析装置<sup>6)</sup>  
External view of 1960s-type analyzer for blood pH/gases

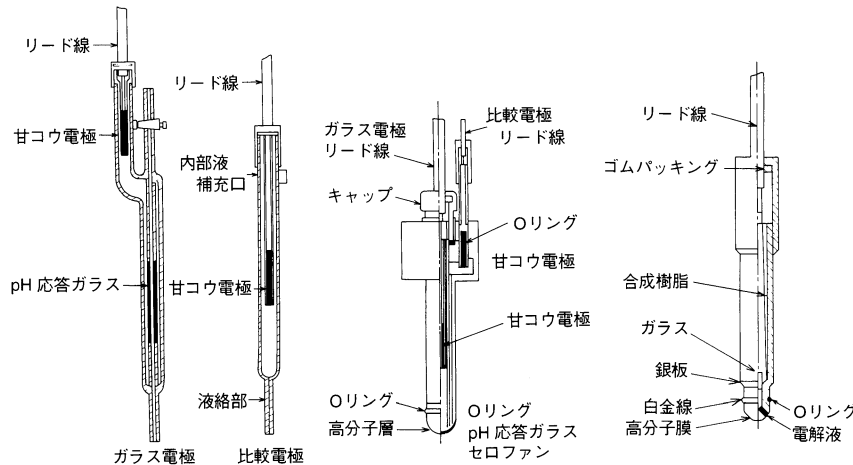


図6, 図7および図8

1960年代の血液用 pH, Pco<sub>2</sub>および Po<sub>2</sub>電極<sup>6)</sup>  
Electrodes used in 1960s-type analyzers for blood pH/gases (pH, Pco<sub>2</sub>, and Po<sub>2</sub>).

### 3. 現在の血液分析装置とセンサー

すでに述べたように、現在当社の血液分析装置としては電解質分析装置ならびに血球計数装置が中心となっている。図9は電解質分析装置の一例を示したものである。<sup>8)</sup>本装置は全血、血しょう、血清および尿中のナトリウムイオン(Na<sup>+</sup>)、カリウムイオン(K<sup>+</sup>)ならびに塩化物イオン(Cl<sup>-</sup>)の測定が可能なものであるが、カルシウムイオン(Ca<sup>2+</sup>)ならびに pH の測定が可能なものもある。これらの装置に用いられているイオンセンサー系は、試料の微量化にも、また装置組み込みにも適した、いわゆる流通形のものである。図10は流通形の塩化物イオン電極を、同じく流通形の比較電極と組み合わせ示したものである。<sup>9)</sup>この流通形塩化物イオン電極は4級アンモニウム塩を応答物質とし、塩化ビニル樹脂(PVC)とエポキシ樹脂の混合物をマトリックスとする当社独自の応答膜<sup>10)</sup>を用いたものであり、PVCのみをマトリックスとする応答膜より内部抵抗が低いことなどの特長を有するものである。<sup>9)</sup>なお図9に示された装置

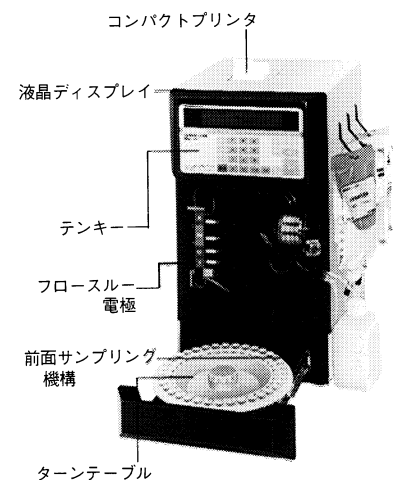
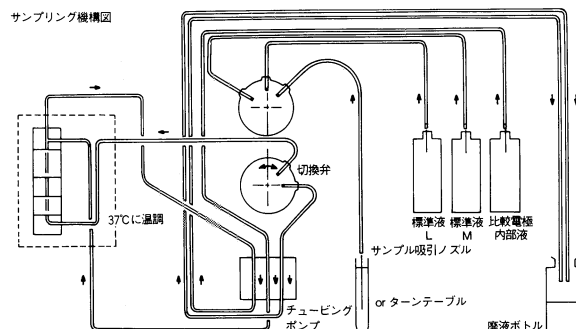


図9 現在の電解質分析装置の一例 (SERA-520)<sup>8)</sup>  
The SERA-520 blood-electrolyte analyzer

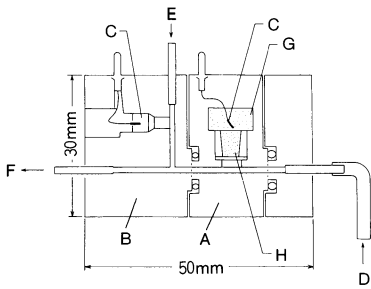


図10 流通形塩化物イオン電極と比較電極<sup>9)</sup>  
Flow-through electrode

- (A) Cl-ISE
- (B) reference electrode
- (C) Ag-AgCl
- (D) sample inlet
- (E) reference solution inlet
- (F) drain out
- (G) internal solution
- (H) sensing element

のように、複数のイオン電極を同時に用いる場合も比較電極は一個を共通に用い、またそれらの電極の配列は相互の干渉（妨害イオン）の有無を考慮しつつ直列的に配置し、比較電極を各イオン電極群の最後部に配置する場合が多い。

この種の流通形イオンセンサー系の応答追従性などについては、京都府立医科大学第一生理学教室の手で行われた測定を参考にすることができる。すなわち、当社提供のイオンセンサー系によりラットの動脈または静脈に恒常的に設置されたカニューレから血液を循環させ、血液量の変化と血液中のNa<sup>+</sup>濃度の連続測定が試みられた。<sup>11-13)</sup> 血液量の変化は放射性同位元素 <sup>51</sup>Cr をトレーサーとしてガンマカウンターにより、またNa<sup>+</sup>濃度は流通形ナトリウムイオン電極により測定された（図11）。あらかじめ脱水状態にあったラットに、Na<sup>+</sup>濃度の異なる水を飲ませた時の血液中のNa<sup>+</sup>濃度の変化が記録された結果、水道水を飲んだラットの血液中のNa<sup>+</sup>濃度には比較的大きな変化が見られるが、血液中のNa<sup>+</sup>濃度にはほぼ等しい0.9%食塩水を飲んだラットのそれにはほとんど変化がみられないことが報告された。<sup>11-13)</sup>

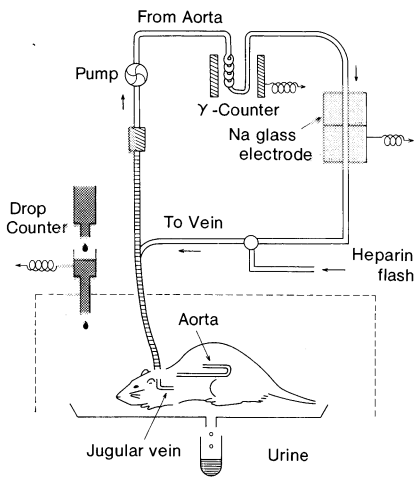


図11 ラット循環血イオン濃度の連続測定系<sup>12)</sup>  
System for continuous measurement of (1) circulating blood volume, (2) plasma Na<sup>+</sup> concentration, (3) rate of liquid intake, and (4) urine volume

この測定で用いられた流通形ナトリウムイオンセンサー系の応答およびその安定性は、濃度の異なるNa<sup>+</sup>標準液を混合して供給した際の応答追従性より確認されている。（図12）この図において、点線はNa<sup>+</sup>標準液の濃度変化の設定シーケンスを示したものであり、実線はセンサー系の実際の指示変化を示したものである。またスポット3点は蛍光光度計で実測したNa<sup>+</sup>濃度を示したものである。これらのデータよりセンサー系の優れた応答追従性などが理解される。

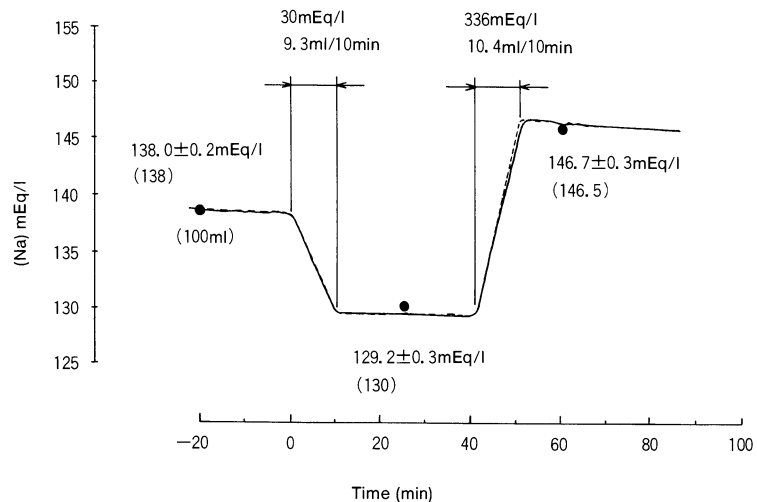


図12 流通形ナトリウムイオンセンサー系の応答追従性<sup>12)</sup>  
Accuracy of Na<sup>+</sup> measurement using a flow-through glass electrode.

ここで、電解質分析にイオン電極を適用した場合に要求される電位分解能について検討しておく。表1は電解質の正常値と称されている数値の一例を示したものである。単位 m.Eq/l は m.mol/l.n (n はイオン価) に対応する。表1の値を参考にして、血清中のNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>およびCl<sup>-</sup>について要求される電位分解能をNernst式に基づいて計算すると、表2に示した値となる。<sup>14)</sup> すなわち0.1~0.3mVのレベルとなるが、市販されている電解質分析装置の仕様を見ると、cv値で1%前後と、ほぼこのレベルの分解能を表示したものが多。<sup>15)</sup> 参考までに、表3は分解能1/1000“pH”レベルのpH計での再現性のデータを

	血清	尿	髄液	汗
Na	135~147mEq/ℓ	40~156mEq/ℓ	501~543mg/dℓ	17.0~51.6mmol/ℓ
K	3.3~4.8mEq/ℓ	16~56mEq/ℓ	8.5~11.5mmg/ℓ	
Ca	TCa (原子吸光法) 9.89±0.41mg/dℓ Ca <sup>2+</sup> (イオン電極) 1.1~1.3mmol/ℓ	0.1~0.3g/day	3.9~5.1mg/dℓ	0.1~0.3mmol/ℓ
Mg	1.65±0.21mEq/ℓ	0.42~2.4 mg/kg/bw/day	2.0~2.46mEq/ℓ	0.058~1.8mmol/ℓ
Fe	男80~200 μg/dℓ 女70~180 μg/dℓ	7 μg/kg/bw/day	35 μg/dℓ	
Cu	男80~120 μg/dℓ 女100~150 μg/dℓ	0.5 μg/kg/bw/day	6~20 μg/dℓ	
Zn	87~234 μg/dℓ			
Mn	8 μg/dℓ			
pH	7.35~7.45	4.8~7.5	7.2~7.6	
Cl	99~106mEq/ℓ	6~12g/day	125±3.4mEq/ℓ	

表1 体液電解質の正常値 (小酒井ら)  
Normal values of electrolytes in bodily fluids

血清中のイオン種	正常値 m. mol/l	要求分解能の例 m. mol/l	必要な電位分解能 25℃
Na <sup>+</sup>	135~147	140と141の区別	0.18mV
K <sup>+</sup>	3.3~4.8	4.00と4.05	0.32mV
Ca <sup>2+</sup>	1.1~1.3	1.20と1.21	0.11mV
Cl <sup>-</sup>	99~106	100と101	0.25mV

参考			
pH	—	1/1000pH	0.06mV

表2 イオン電極に要求される電位分解能の例<sup>14)</sup>  
Example emf sensitivity required for various ion-selective electrodes

1980/10/28 09:21 CALIBRATION 1
PH 6.865 25.0°C

● 1点校正値 6.865

1980/10/26 09:26 CALIBRATION 2
PH 4.008 25.0°C

● 2点校正値 4.008

1980/10/26 09:27 CALIBRATION 3
PH 9.180 25.0°C

● 3点校正値 9.180

1980/10/26 10:04
AVERAGE: STRNORRD DEVIATION
1 PH 7.018 25.0°C
2 PH 7.017 25.0°C
3 PH 7.017 25.0°C
4 PH 7.017 25.0°C
5 PH 7.016 25.0°C
6 PH 7.016 25.0°C
7 PH 7.016 25.0°C
8 PH 7.016 25.0°C
9 PH 7.016 25.0°C
10 PH 7.016 25.0°C
AVERAGE PH 7.016
STD. DEV 0.0007PH

● 試料測定

● 平均値 7.016

● 標準偏差 0.0007

表3 分解能 1/1000 “pH” レベルの pH 計での  
再現性の例<sup>16)</sup>  
Example of repeat accuracy in  
measurements using a “1/1000” pH  
meter

示したものである。試料液10回の測定で標準偏差0.0007 “pH” が得られた。<sup>16)</sup>

なお当社において血液電解質分析装置の出発点となったものは、実質的に国産第一号として13~14年前に開発された装置<sup>17)</sup> (図13) であった。この装置に用いられたカリウムイオン電極は、有機イオン交換体を用いたいわゆる液膜であった。その後この種の液膜イオン電極は取扱の容易なプラスチック固化膜のものに改良され、その形状も前述のように装置組み込みに適した流通形となったことを付記しておく。

#### 4. おわりに

一般に臨床検査分野の分析機器は、より高性能、システム化を指向したものと、安全衛生面等の法制上許される範囲内で、かつ医師のコントロール下で患者自身での簡便な測定を指向したものに大別できる。大手製薬メーカーと当社の提携品として開発され、最近新聞発表された化学発光法に基づく全自動酵素免疫測定装置<sup>18)</sup>は前者を指向したものであり、また当社開発の平面 pH、イオンセンサー類<sup>19, 20)</sup>に基づく技術をこの分野に展開しようとする場合は後者が中



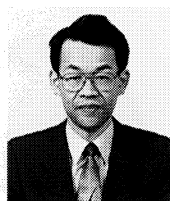
図13 初期の電解質分析装置 (SERA-100)  
The SERA-100, an early model Horiba  
blood electrolyte analyzer

心となると思われる。

これら両者の間隙を補完することを含めて、この分野では、機器を使用される方々の立場を中心に考えて装置を開発することが特に必要である。

#### 参考文献

- 1) 清水 栄, “pH の概念を確立したソーレンセン教授”, Readout, No.3, p.60-66 (1991).
- 2) M.Cremer, “Über die Ursache der elektromotorischen Eigenschaften der Gewebe, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den polyphasischen Elektrolytketten”, Z.Biol., Vol.47, p.562-608 (1906).
- 3) 樋口隆一, “アンケートに答えて; pH メータと医学用 pH 電極” 保健通信, No.2, 別冊 (1968).
- 4) 奥田 清, 遠藤治郎, “イオン選択性電極と臨床化学分析”, Biomedical J., Vol.1, No.1, p.18-26 (1977).
- 5) 内山明彦, “医用テレメータ; 主としてカプセルについて”, 医学のあゆみ, Vol.51, p.188 (1964).
- 6) 岸本長彦, “血液分析用 pH, ガス分圧計”, 分析機器, Vol.2, No.12, p.27-31 (1964).
- 7) 大浦政弘, “環境計測用ガス分析装置の開発”, 1988年度日本分析化学会技術功績賞受賞記事(署名 保田和雄), ぶんせき, No.9, p.701-702 (1987)
- 8) 株式会社堀場製作所, 電解質分析装置製品資料, (1986).
- 9) 植松宏彰, 河野 猛, 臼井誠次, 青海 隆, “プラスチック膜型塩化物イオン選択性電極の製作と血清中の塩化物イオン測定への応用”, 電気化学, Vol.55, No.7, p.532-535 (1987).
- 10) 特開昭60-233541 (発明者 植松宏彰 他3名, 出願 昭和59年3月23日).
- 11) H.Nose, E.Sugimoto, T.Morimoto, S.Usui and T.Aomi, “Continuous Recording of Plasma Sodium Concentration and Blood Volume in Awake Rats”, Jpn.J.Physiology, Vol.36, p.607-611 (1987).
- 12) H.Nose, E.Sugimoto, T.Okuno and T.Morimoto, “Change in blood volume and plasma sodium concentration after water intake in rats” Am.J.Physiology, Vol.36, p.R15-R19 (1987).
- 13) 森本武利, 能勢 博, “循環血イオン濃度の連続測定”, 病態生理, Vol.7, No.8, p.648-652 (1988).
- 14) 青海 隆, “イオンを測る(2)-イオン電極”, 電気化学協会関西支部主催第18回電気化学講習会資料, 1988, 11, 29-30, (京大会館).
- 15) 日本臨床検査自動化学会, “第18回大会付設展示会カタログ集”, (1986)
- 16) 青海 隆, “pH メータは1/1000時代へ”, 化学技術誌 Mol, No.10, p.26-30 (1981).
- 17) 株式会社堀場製作所, “ナトリウムイオン, カリウムイオン濃度計 セラ100形カタログ”, (1977).
- 18) 三共株式会社, “全自動酵素免疫測定装置 ルミノマスター”, 化学工業日報掲載記事, 1991, 3, 19.
- 19) 瀬戸口一恵, 津田 泉, 巽 典之, “コンパクト pH メータ (CARDY)® の検討”, 臨床検査, Vol.32, p.925-927 (1988).
- 20) 株式会社堀場製作所, “カーディ イオン計カタログ”, (1989).



青海 隆

Takashi Aomi

知的所有権部長

1946年9月12日生

大阪府立大学大学院

工学研究科応用化学専攻

修士課程修了

工学博士





