

小型電極式血糖測定機器 アントセンス

大森 陽一

小型軽量で持ち運びが容易な電極式血糖測定機器アントセンスは、血液中のブドウ糖濃度を全血のまま1滴で簡単迅速に測定できる。また、患者の病態によって変化しやすい酸素分圧やヘマトクリット値の変動影響を受けにくく、診断現場で安心して使用できる。これらの特長は、ブドウ糖酸化酵素固定化膜に過酸化水素電極を組み合わせた酵素電極法とカートリッジ式の血球分離膜、更にブドウ糖酸化酵素固定化膜や過酸化水素電極のリフレッシュ機構などの創意工夫によって実現できたものである。

はじめに

HORIBA医用グループは、臨床検査分野において、治療や診断の現場で血液検査の結果を提供するポイント・オブ・ケア・テスト装置(Pentra 60シリーズ、LT・LCシリーズ)の市場展開を図ってきた。そこへ2000年10月にHORIBA医用製品では最小となる小型電極式血糖測定機器アントセンスが三共株式会社からの受託生産で新規ラインナップに加わった。この製品は、血液中のブドウ糖濃度を全血のまま1滴で簡単迅速に測定できるものであり、主として医師・看護師が使用し、これまでに約7000台が出荷されている。今回、従来製品に対する要望を踏まえHORIBAが独自に改良したアントセンスの特長・有用性について紹介する。

血液中ブドウ糖濃度(血糖値)測定の要求

糖尿病に代表されるように体内中の血糖コントロールが不十分になると、高血糖状態では血管障害や心疾患などを発症するリスクが高くなり、低血糖状態では意識喪失など重篤な事態になるため、血糖値をいつでも迅速正確にモニタできるようにする必要がある。このような場面で、ポータブルで正確な血糖検査機器の必要性がますます高まっている。従来製品アントセンスは、低血糖・

高血糖に対する処置の加減をフィードバックするために、診断に求められる正確な血糖値をその場で検査する機器として用いられており、その他に糖尿病でなくとも手術や透析中において患者の容態安定を図るために血糖値を随時把握してコントロールするために使われている。

通常は血糖値は体の状況に応じて増減する作用が働き、食後及び空腹時を含め70~140 mg/dLの範囲におおむね収まっている。血糖値を増やす作用として代表的なものにはブドウ糖の貯蔵庫「肝臓」を支配している内臓神経の興奮(ストレス由来)などがあり、減らす作用として代表的なものがインスリンの働きである。すい臓で作られるホルモンの一つであるインスリンが細胞に作用すると血液中のブドウ糖が細胞内に取りこまれ、そのブドウ糖が消費されて生命活動のエネルギー源として活用される仕組みになっている。しかし、遺伝的要因やウイルス感染などが原因ですい臓の機能低下を起こし、インスリン生産量が減少したり、また遺伝的要因などにより標的細胞においてインスリンが十分働かない、あるいはカロリーの過剰摂取や肥満によってインスリン作用が追いつかずブドウ糖が細胞に取り込まれにくくなるといったことが続くと血糖値が常に高い状態となってしまう(糖尿病の発症)。この状態が続くと末梢の血管や神経が冒され、やがて合併症(心臓疾患、脳卒中、失明、腎不全、神経障害など)へと進行し、QOL(Quality Of Life:生活の質)が著しく低下することになる。

世界の糖尿病患者数は1億5000万人にのぼり、日本でも糖尿病が強く疑われる人は740万人、予備軍を含めると1620万人(日本の人口の約12%)と推定されている。現在、日本の医療機関で治療を受けている患者は220万人と推定されており、無自覚なため糖尿病の進行と合併症の進行に気づかない人や、治療を放置している人も多いと考えられる。このことから今後糖尿病に関する検査の必要性が大きく増大していくものと予想される。

アントセンス 製品概要

外観と操作

アントセンス (図1)は、表1に示すように小型軽量で持ち運びが容易で、電源を入れてすぐに使用可能である。カートリッジ方式で、安全かつ簡単に測定できる。操作方法は、注射器で静脈血を採取、血液を試料点着部の血球分離膜に点着し、スタートスイッチを押す、という手順で測定結果がディスプレイに表示される。



図1 アントセンス

*1: センサ部表面から測定後の反応老廃物を取り込み、同時にセンサ部表面を酵素反応に必要な湿潤状態に保持するための保存液の入った容器。

表1 主な仕様

寸法	幅 20 cm × 奥行 18 cm × 高さ 6.5 cm
質量	800 g (ACアダプタ含まず)
測定範囲	10 ~ 1000 mg / dL
メモリ	100測定分
プリンタ	内蔵式 (用紙のり付き)
外部出力	RS-232C

要望の実現

アントセンス は、従来製品の使用経験に基く以下のユーザ要望を実現した。

広い測定範囲を実現。低濃度10 mg/dLから測定可能。特に測定頻度の高い10 mg/dL ~ 250 mg/dLの血糖値の精度を向上。

プリンタの標準搭載により、測定値を手書きで記録する手間が不要。

付箋のように繰り返し貼ってはがせる用紙で、印字後はカルテにそのまま貼るだけ。

外部出力にRS-232Cを標準搭載。オンラインシステムや電子カルテ化に対応可能。

測定原理

測定原理は、ブドウ糖酸化酵素固定化膜と過酸化水素電極を組み合わせた酵素電極法に基づいている。また、図2にセンサ構造を示す。

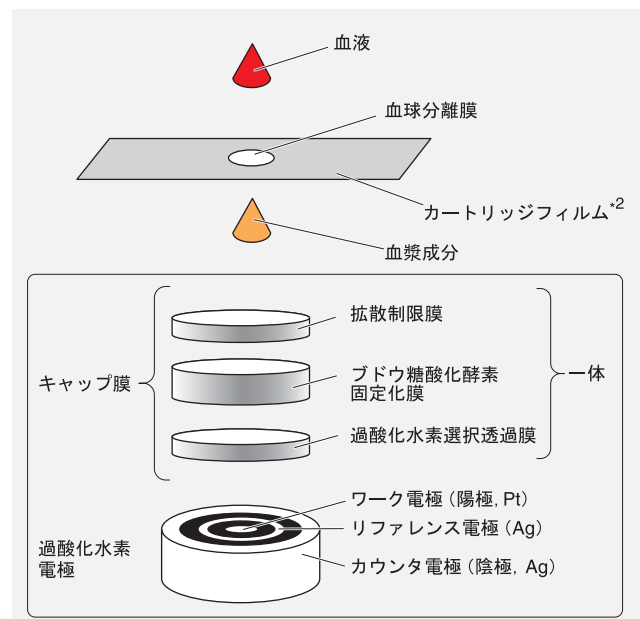


図2 センサ構造

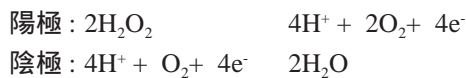
*2: 血球分離膜を担持するためのポリエチレンフィルム。

血液を点着後、次の(1)~(5)の反応による電流検出を経てブドウ糖濃度が測定される。

- (1) 全血試料は血球分離膜によって血漿成分に分離される。
- (2) 血漿中に含まれるブドウ糖は、ブドウ糖酸化酵素を固定化したキャップ膜を通過する。
- (3) キャップ膜を通過する際に、酵素の触媒作用によってブドウ糖が分解され、グルコン酸と過酸化水素が生じる。



- (4) 過酸化水素は電極表面で分解され、電流として検出される。



- (5) 電流の微分値から試料中のブドウ糖濃度を算出する。

検出される電流(反応電流)は時間の関数で、その微分波形のピーク値はブドウ糖濃度と相関を持つ(図3(a))(b)(c))。

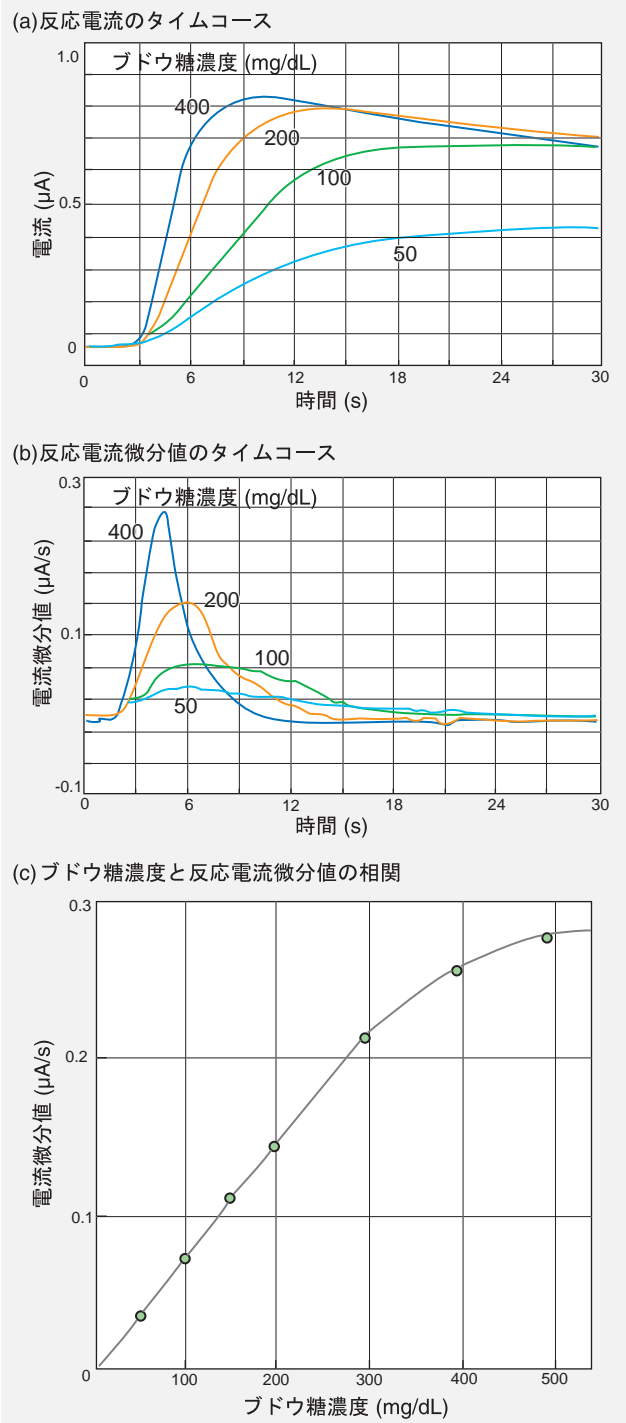


図3 測定原理とデータ

膜の構造・機能

血球分離膜

血球分離膜は、ポリカーボネートの薄膜に直径数十の孔を一定数設けたもので、血球やタンパク成分の透過を防ぎ血漿成分のみを透過させる。また、透過液量を制限する機能も持つ。この機能膜を採用したことによって試料の前処理を省き直接全血測定が可能となった。センサ部と反応するのは血漿成分であるため、

ヘマトクリット値³の影響を押さえることができ、また透過量を制限することでセンサ部の酵素反応に必要な酸素が検体血液以外から(キャップ膜中の溶存酸素など)十分供給できるため、血液中の酸素分圧の変動影響も除去することができた。

*3: 血液中に占める赤血球の容積の割合。

キャップ膜

センサ部表面は、拡散制限膜、ブドウ糖酸化酵素固定化膜、過酸化水素選択透過膜で構成され、過酸化水素電極に被せて使用するためキャップ膜と称している。

拡散制限膜

拡散制限膜は、ポリビニルアルコール(PVA)によって作られ、試料中のブドウ糖の透過量を制限する。検出感度のオーバーレンジを防ぎ、測定濃度範囲をコントロールしている。

ブドウ糖酸化酵素固定化膜

ブドウ糖酸化酵素は、その反応特異性により試料中のブドウ糖と選択的に反応する。ブドウ糖酸化酵素固定化膜は、アクリロニトリル膜(PAN膜)にブドウ糖酸化酵素を化学的に結合させたもので、タンパク質である酵素を劣化させることなく長期間使うことを可能にしている。なお、固定化する酵素を換えることで、他の測定項目への応用も可能である。

過酸化水素選択透過膜

過酸化水素選択透過膜は、アセチルセルロース膜(AC膜)によって作られ、試料中に含まれる電極反応物質(アスコルビン酸など)の透過を制限してデータの外乱要因を取り除いている。

過酸化水素電極

構造

図4に過酸化水素電極の構造を示す。ワーク電極(W)⁴に白金、リファレンス電極(R)⁵とカウンタ電極(C)⁶に銀を用い、また反応時の温度影響を補正するためワーク電極内部にサーミスタを内蔵している。

*4: 酸化還元反応を起こすために電圧を印加する電極。この場合過酸化水素の酸化還元電位を印加している。

*5: ワーク電極に電位を印加する時の基準となる電極。電流が流れないように回路上に高い抵抗値を持っている。

*6: ワーク電極に対応して、酸化還元反応が同時に起こる電極であり、ワーク電極とこのカウンタ電極との間で電流が流れる。

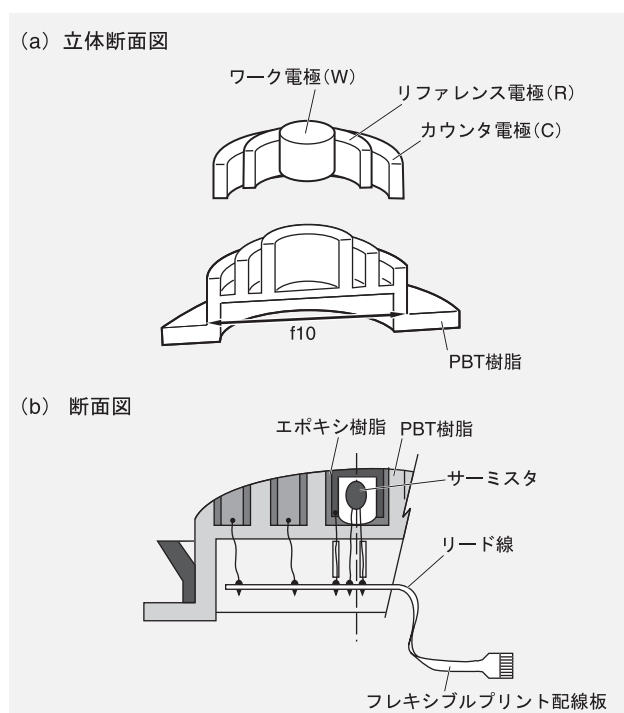


図4 過酸化水素電極

電極の制御

図5に電極印加電位の制御パターンを示す。測定直前に電位を反転させて表面の酸化膜を除去(リフレッシュ)し、電極表面をクリアにする。続いて再度反対電位を与え(オーバーシュート)、W-R電極間電位がすばやく過酸化水素の分解電位である0.75Vとなるよう制御する。測定終了後、反応の終了を検知した時点で待機状態となる。

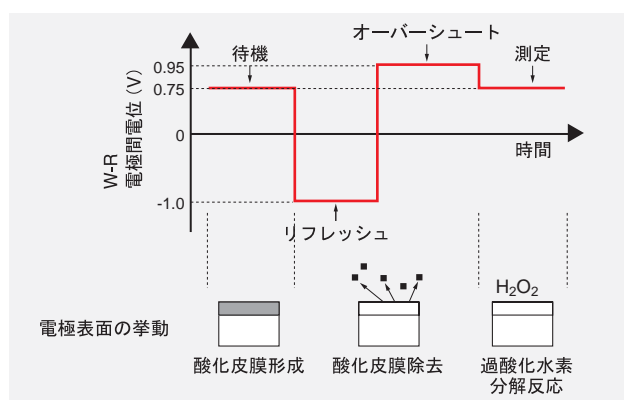


図5 電極印加電位の制御パターン

アントセンス の特長

センサ部表面の洗浄機構

アントセンス は、センサ部表面の洗浄機能を高め、測定精度の向上と測定範囲の拡大を行った。

図6に、センサ部表面の洗浄機構の概念図を示す。洗浄機構は、測定終了後にセンサ部表面の反応老廃物をバッファタンクの保存液に取り込み、同時にセンサ部表面を酵素反応に必要な湿潤状態に保持し、更にセンサ部表面に残留している未反応のブドウ糖を消失させるものである。以下に手順を示す。

センサ部表面をバッファタンク下部のスポンジ状多孔質物質^{*7}に接触させて押圧することで、多孔質物質から保存液をセンサ部表面に滲出させる。同時に、センサ部表面から測定後の反応老廃物をバッファタンク側に拡散させる。

次に、センサ部表面をスポンジ状多孔質物質から離して空気に触れることでセンサ部表面に酸素を供給し、ブドウ糖酸化酵素の酵素反応を促進してセンサ部表面に残留している未反応のブドウ糖を消失させる。

これをもう1度繰り返すことで、高濃度試料の測定後であっても、センサ部表面の洗浄を確実なものにする(特許出願中)。

*7: 保存液で湿潤状態にあり、かつ滴下しないように保存液を吸着保持する。

性能

ブドウ糖水溶液を測定した場合の精度を図7に示す。低濃度域から高濃度域まで変動係数1.5~2.5%の測定精度である。実検体を測定した場合は、図8に示すように定置形ブドウ糖測定装置GA-1160^{*8}と、低濃度域から高濃度域まで良い相関を示している。

アントセンス についても、定置形ブドウ糖測定装置GA-1140を基準機として相関を評価し、良好な結果が報告されている(図9)。

*8: 検査室で、多数検体を測定するアークレイ社製の定置形ブドウ糖測定装置。測定原理は、アントセンスと同じく固定化酵素電極方式。多くの中央検査室に設置されている。

(a) バッファタンクの外観



(b) 洗浄動作

1. センサの待機状態



2. センサ部表面をスポンジに2度接触させて、効果的に洗浄

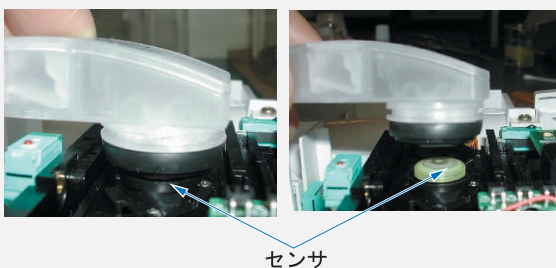


図6 センサ部表面の洗浄

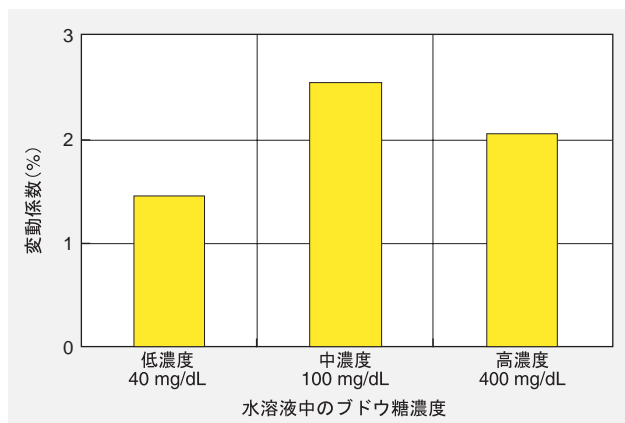


図7 ブドウ糖水溶液の測定精度

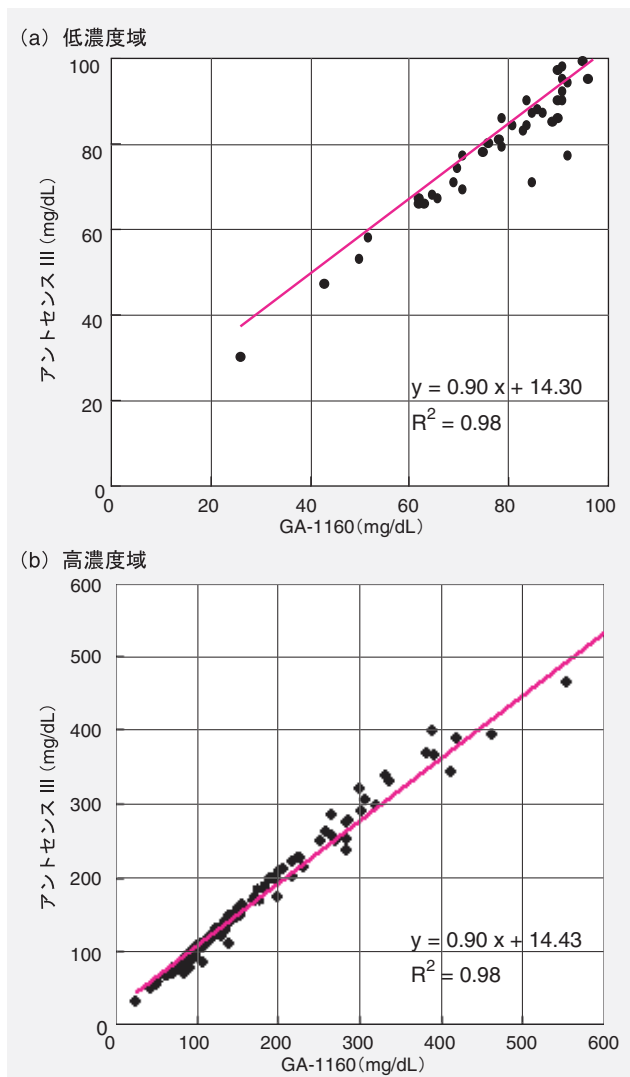


図8 実検体でのブドウ糖測定装置GA-1160との相関

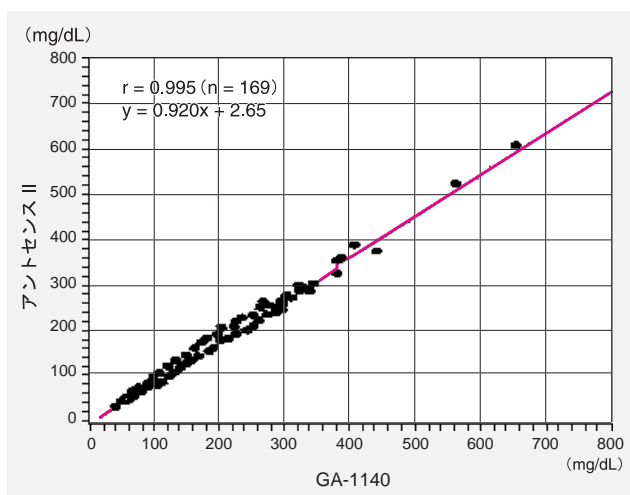


図9 基準機との相関¹⁾

有用性

病院で実施されるような患者血液の酸素分圧やヘマトクリット値などが病態や治療方法によって変化しやすい状況において、Antsense は強みを発揮し、過酸化水素電極方式と血球分離膜の適用により、上記の変化に対する影響が少ない。すなわち検査室で血清分離して検査している大型装置と同じ方式を、まさに診断現場で実現しているの安心して使うことができる。

おわりに

日本では、高齢化と生活習慣病を代表とする罹患率の高まりと共に国庫に対する医療費財政負担が大きくなり、医療現場に大きな変化が求められている。HORIBA 医用グループが携わっている臨床検査の分野においても、コスト削減は避けて通れない環境にある。しかし、近い将来、病院という枠内の診断・治療のコストダウンだけでなく社会的なロスを減らすことも要求されるに違いない。例えば病態によって在宅や職場などでも十分ケアできる体制が構築されると、患者のQOLが向上し、通院による社会的ロスが削減されていくであろう。また緊急を要する現場において採血即検査ができれば、適切な治療が可能となり、患者の治癒を早めることで社会的なロスを削減できるに違いない。今回報告したAntsense のようなポイント・オブ・ケア・テスティング装置は、これらの臨機応変な検査を実現する鍵となるものであると確信している。

参考文献

- [1] 増子 晶子, 阿部 隆三 他, 改良型小型血糖測定装置 (Antsense) の基礎的検討, 医学と薬学35(4), 921-928(1996)



大森陽一

Yoichi Ohmori

医用システム開発部

チームリーダー