

インプラント型人工腎臓使用者のための治療効果測定手法

紙屋はるか^{†1} 矢菅浩規^{†1} 三木則尚^{†1}

概要: 本論文では、定量採取ストリップを用いたイオン濃度測定について報告する。本研究室で開発しているインプラント型人工腎臓をより安全に実用化するためには、患者自身が日常的に尿の成分をモニタリングする必要がある。本研究では、イオン濃度測定のサンプル採取手法として、マイクロ流体合成紙を用いた定量採取ストリップを提案した。製作したストリップを用いてサンプルを採取し、サンプルのイオン濃度を測定することができた。これにより、定量採取ストリップを用いたイオン濃度測定手法は、腎臓病患者にも簡易的に行えるモニタリング方法として有用であると期待される。

キーワード: インプラント型人工腎臓, イオンモニタリング, 定量採取, マイクロ構造 [**]

HARUKA KAMIYA^{†1} HIROKI YASUGA^{†1}
NORIHISA MIKI^{†1}

1. 序論 *

1.1 植込み型人工腎臓

腎臓は血液から、水分、電解質および小分子のみを限外濾過し、必要な養分の再吸収を行うことで、血中のカリウムイオン等の電解質濃度の調整、有害物質の除去を行っている。腎機能が低下した重度の腎臓病患者は透析治療を行うため、週3回、毎回4時間程度の通院治療を余儀なくされる。また、急激な血中成分濃度の変化に伴う血圧の低下など患者への身体的負担が問題視されている。そこで、本研究室では患者の通院治療の負担を軽減することを目指し、従来の透析システムを簡略化・小型化した体内植込み型人工腎臓の開発を行ってきた (Fig. 1) [1]。本人工腎臓は、多孔質膜とマイクロ流路からなる多層のフィルターにより血液限外濾過の機能を果たす。この限外濾過により、老廃物 (クレアチニン、尿素等) に加え血漿と同濃度の電解質イオン (Na, K, Cl 等) を含む濾液が原尿として膀胱に排出される [2]。このシステムは、24時間×365日の時間をかけて治療を行うため、急激な血液成分濃度の変化を抑えられるため、患者の肉体的負担の軽減が見込まれるため、実用化が期待されている。また、排尿機能の復活により食事制限の緩和や通院回数の減少による患者の QOL 向上も期待される。

1.2 イオンモニタリングシステム

濾液として排出される電解質イオンの中で、カリウムイオンは生死に直結する疾病に関わるイオンであり、血中濃度が異常値を示すと意識障害、カリウム症等を引き起こす恐れがある。本人工腎臓をより安全に実用化するために、カリウムイオン等の血中残存濃度異常を早期に発見するための定期的な血液成分のモニタリングが必要となる。これ

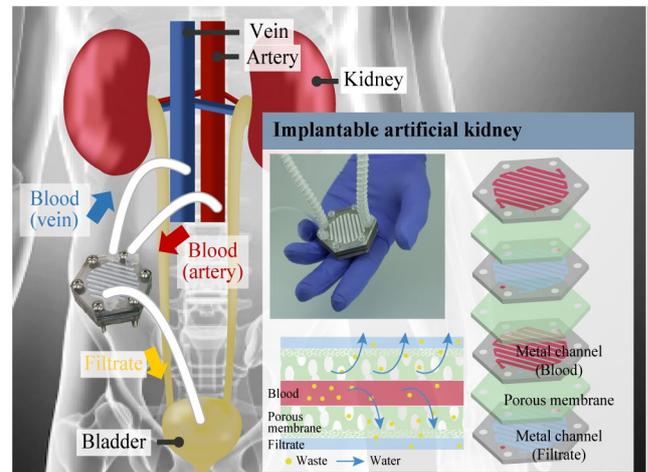


Fig. 1 植込み型人工腎臓

には、病院外で患者自身がモニタリングを行える簡易的なシステムが好ましい。そこで我々は、本人工腎臓において濾液 (原尿) のイオン濃度が体内の血液と同等であることに着目し、採血ではなく、採尿によってカリウムの血中残存濃度測定を行う低侵襲的なシステムを提案する。

イオン濃度測定において、測定精度維持のため、定量採取は必要な操作である [3]。一般にサンプルの定量採取にはマイクロピペットを用いるが、慢性腎臓病患者に多い高齢者にとって、尿をピペットで採取する手先の細かい操作は負担となる。そこで我々は定量採取可能なストリップを用いて、簡易濃度測定器での濃度測定を目指す。このシステムの概要図を Fig. 2 に示す。このシステムは、サンプリングストリップとイオン濃度測定装置で構成されている。まず、ストリップを用いてサンプルを採取する。これを測定装置にセットすることでカリウムイオン濃度を測定する。我々の考案する定量採取ストリップは、Off-Stoichiometry Thiol-Ene (OSTE) というポリマからなる立体微細構造を

*†1 慶應義塾大学
Keio University

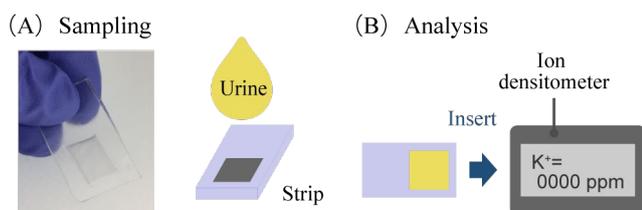


Fig. 2 イオンモニタリングシステム

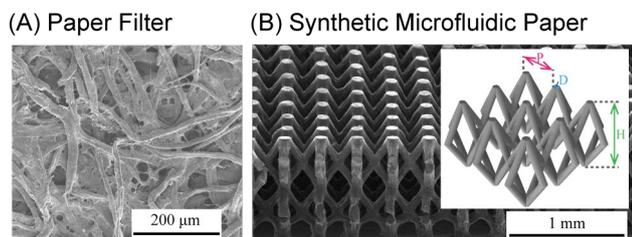


Fig. 3 濾紙とマイクロ流体合成紙

持つ。このような構造はマイクロ流体合成紙と呼ばれ、毛细管現象により一定体積の水溶液を採取可能であることが期待される。液体成分検査におけるチップには、濾紙が多く用いられる。しかし、濾紙は不規則に絡み合った構造をしており、構造の再現性に欠けるため、定量採取には不適切である。本稿では、立体微細構造を持つストリップを製作し、濾紙との定量採取の性能比較を行うことで、ストリップの有用性を調べる。そして、製作したストリップを用いて、簡易濃度測定器での濃度測定を行うことを目的とする。

2. 材料

濾紙とマイクロ流体合成紙のサンプルの吸収量を比較する実験を行った。濾液（原尿）の老廃物、有害物質濃度は、尿の 1/100 と小さく、水の割合が高いため、本実験では純水を用いた。

2.1 濾紙

Fig. 3 (A) に示すような濾紙は不規則に絡み合った構造をしている綿繊維であり、再現性に欠ける。吸水性に優れているため、被検査物をモニタする際に多く用いられている。本研究では、Whatman No.4 (GE ヘルスケア・ジャパン) を使用した。

2.2 マイクロ流体合成紙

マイクロ流体合成紙は J. Hansson らによって開発された技術である[4]。マイクロ流体合成紙は OSTE ポリマからなる。マイクロ流体合成紙は Fig. 3 (B) に示すような連続かつ傾いたマイクロピラー構造を持つ紙状材料である。マイクロ流体合成紙はフォトリソグラフィ技術を用いて、4 方向から同時に露光することで製作させる。製作時にピラー直径 (D) とピッチ (P) を決定することで、構造を制御することができ、繊維質の紙材料より立体構造の規則性に優れるため、採取体積を高精度にコントロールできる。本研究で

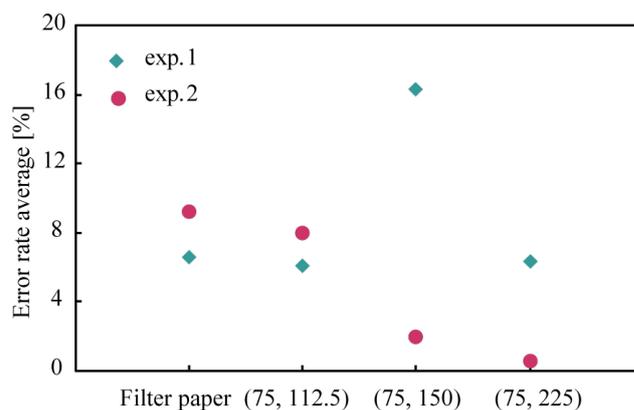


Fig. 4 定量採取実験の結果

は、D = 75 μm ピッチ比が 1.5, 2.0, 3.0 の (D, P) = (75, 112.5), (75, 150), (75, 225) の 3 種類のデザインのマイクロ流体合成を製作した。

3. 定量採取実験

3.1 方法

ストリップを用いたサンプルの定量採取精度の評価実験を行った。患者が実際にストリップを使用することを想定し、以下の 2 つの採取方法を評価した。流速 60 mL/min で 3 秒間試験体に純水をかける（散水法）exp. 1、試験体を水面に垂直に入水し、3 秒間浸水させる（浸水法）exp. 2 を行い、吸収量を測定した。

3.2 結果および考察

各ストリップにおける、純水の吸収量に対する標準誤差率を Fig. 4 に示す。

浸水法と比較して、散水法はすべての試験紙で誤差率が大きく、正確なサンプリングには適さないことが示された。散水法では、試験紙に水を吸収させた後の紙の内部に、空気の泡が留まっていると考えられる。

浸水法による実験結果は、マイクロ流体合成紙のデザインによって異なっていた。誤差率が小さいマイクロ流体合成紙のデザインは (D, P) = (75, 150), (75, 225) であった。これらの誤差率は、濾紙と比較しても半分以下であった。これらの結果から、特定のデザインのマイクロ流体合成紙は、吸収される液体の質量に対する標準誤差率に関して、濾紙より定量採取に適していることが確認された。

4. 濃度測定実験

4.1 方法

簡易イオン濃度計（コンパクトカリウムイオンメータ LAQUAtwin, HORIBA）を用いて、定量採取ストリップを用いたカリウムイオン濃度測定を行った。測定方法は以下 2 通りで行った。(A) 溶液を吸収したマイクロ流体合成紙 (D, P) = (75, 150) を測定部に乗せる方法、および (C) 溶液を吸収した濾紙 (Whatman No.4) を測定部に乗せる方

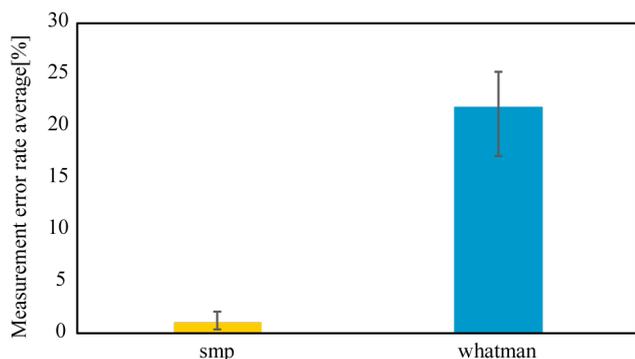


Fig. 5 濃度測定実験の結果

法である。使用した溶液のカリウム濃度は 60, 140, 200, 360 ppm である。

4.2 結果および考察

イオン濃度測定結果の相対誤差率の平均を Fig. 5 に示す。各ストリップ（マイクロ流体合成紙，Whatman No.4）における濃度測定値の相対誤差率の平均は 1.1%，22%であった。これより，マイクロ流体合成紙は，濾紙と比べて濃度測定の精度が向上することが示された。また，成人の体内カリウムイオン濃度基準範囲は，約 140-200 ppm であるので，約 10 %の測定誤差率は許容範囲であると判断できる。マイクロ流体合成紙の相対誤差率は 10 %より十分に小さいため，マイクロ流体合成紙を用いたイオン濃度測定は，有用であると考えられる。

5. 結論

マイクロ流体合成紙は構造を制御することで，濾紙に比べて定量採取に適していることが分かった。ストリップを使用したイオン濃度測定において，マイクロ流体合成紙は濾紙に比べて，測定精度が高いことが分かった。これより，高齢者でも負担無く，日常的に利用できる定量採取ストリップを用いた濃度測定が期待される。

参考文献

- [1] Y. Kanno and N. Miki, “Development of a nanotechnology-based dialysis device.,” *Contrib. Nephrol.*, vol. 177, pp. 178–83, 2012.
- [2] N. To *et al.*, “Water-Permeable Dialysis Membranes for Multi-Layered Microdialysis System,” *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 3, p. 70, 2015.
- [3] H. Freiser, *Ion-selective electrodes in analytical chemistry*. PLENUM PRESS, 1978.
- [4] J. Hansson, H. Yasuga, T. Haraldsson, and W. van der Wijngaart, “Synthetic microfluidic paper: high surface area and high porosity polymer micropillar arrays,” *Lab Chip*, vol. 16, no. 2, pp. 298–304, Jan. 2016.