

富士ドライケム Na-K-Cl スライドの製造工程における 重クロム酸カリウムの代替

寺嶋 正明*, 葦澤 光治*, 高橋 修一*, 瀬志本 修*

Replacement of Potassium Dichromate in the Production of FUJI DRI-CHEM Na-K-Cl Slide

Masaaki TERASHIMA*, Mitsuharu NIRASAWA*,
Syuichi TAKAHASHI*, and Osamu SESHIMOTO*

Abstract

A new manufacturing method for Ag/AgCl electrodes which comprise FUJI DRI-CHEM Na-K-Cl Slides has been developed without using potassium dichromate. Potassium dichromate has long been used so far in the manufacture of the Ag/AgCl electrode, because it is an excellent and useful reagent for oxidizing silver to silver halides.

However, hexavalent chromium compounds are generally toxic and may be fatal if absorbed through the skin, swallowed or inhaled. On the other hand, there has been increasing demand for securing not only human health but also earth environment. Therefore, it is strongly required to seek an alternative as soon as possible for environmental conservation as well as hazard reduction.

1,3-Diaminopropanetetraacetic acid ferric ammonium salt monohydrate (PDTA·Fe (III)) is found to be an ideal substitute for potassium dichromate. It oxidizes silver effectively while reducing the aforementioned risks. Electrodes produced with PDTA·Fe (III) proved to behave as well as those with potassium dichromate.

1. はじめに

物質濃度を電位差測定法で測定する場合、測定対象物質の濃度に応じた電位を示す測定電極と、その電位を測定する際の基準となる参照電極とが必要となる。水素電極は電極電位の基準として精密な電位測定に用いられるが、通常はより簡便な銀-塩化銀電極が用いられる。この銀-塩化銀電極の作成には、電気分解法の他、化学的酸化法もいくつか^{1), 2)}提案されている。

血液中のナトリウム、カリウム、クロロイオンの測定を目的とした富士ドライケム Na-K-Cl スライドには3種類のイオン選択電極が組み込まれており、その基礎とな

る電極には銀-塩化銀電極が用いられている。この銀-塩化銀電極の製造では化学的酸化法を採用しており、その酸化剤として重クロム酸カリウムを用いてきた。重クロム酸カリウムは酸化電位が高く、均一処理が可能で、また、十分な電極性能も得られることから広く一般的に用いられている。

しかし、その半面、重クロム酸カリウムは毒性が強く、発ガン作用も有するため、保管管理、取り扱い、廃液処理などには細心の注意を払う必要があった。また、近年地球環境保全の観点から、環境汚染リスクを軽減することが強く求められるようになってきた。このような背景から、また、当社の掲げる「富士フィルムグループ グリーン・ポリシー」にのっとり、重クロム酸カリウムを用いない、より安全で環境負荷の少ない製造方法の開発を行った。

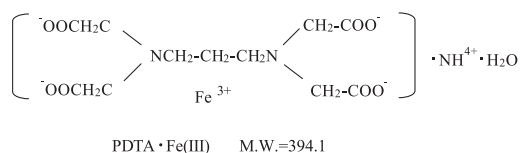
種々の酸化剤について、銀の酸化能力、およびこれを用いて電極を作成したときの電極特性、製造適性、環境負荷を評価した結果、キレート化剤で3価の鉄をキレート化した、1, 3-ジアミノプロパン四酢酸・鉄・アンモニウム・一水塩 (PDTA·Fe (III)) が重クロム酸に替わる酸化剤として最も適していることがわかつ

本誌投稿論文 (受理 2004 年 12 月 3 日)

*富士写真フィルム(株) R&D統括本部
ライフサイエンス研究所
〒351-8585 埼玉県朝霞市泉水3-11-46

*Life Science Research Laboratories
Research & Development Management Headquarters
Fuji Photo Film Co., Ltd.
Senzui, Asaka, Saitama 351-8585, Japan

た。酸化電位は重クロム酸カリウムに比較するとかなり低下するため、これに伴う問題点もいくつか生じたが、設備の再設計、反応条件の最適化などにより克服した。スライドの臨床特性（同時再現性、相関性、干渉物質の影響など）は、従来タイプと同様、良好な結果が得られた。



2. 血液中の電解質イオン (Na⁺, K⁺, Cl⁻) 測定の概要

2.1 臨床的意義

血液中にはブドウ糖、アルブミン、リポ蛋白、酵素、電解質など、さまざまな成分が含まれており、生体の機能維持に重要な役割を演じている。これらの成分濃度は、疾病の状態に応じて変化するので、その濃度を知ることができれば、診断しきわめて有用な情報となる。血液中の電解質 (Na, K, Cl イオン) は水分調整、浸透圧および酸・塩基平衡の維持に関係する重要な成分であり、その濃度を測定することによって飢餓・脱水症状、腎不全、アジソン病、ネフローゼ症候群、アシドーシスなどの病態の把握に役立つ³⁾。

2.2 測定方法

臨床検査でNa, Kイオン濃度を測定する際には、従来、炎光光度法が用いられてきた。これは炎色反応を利用したものであり、再現性が良いことから広く用いられてきたが、装置が大型であること、室内でガスボンベを用いるなどの点から、維持管理がより簡便なイオン選択電極を用いる方法に変わりつつある。富士フィルムにおいても、血液中のNa⁺, K⁺, Cl⁻イオン測定用として乾式多層フィルム型イオン選択電極を用いた、富士ドライケム800システム (FDC800システム) を開発し⁴⁾、ベッドサイド、ICU、夜間・緊急検査などで広く使用されている。イオン選択電極はこれまでにNa, K, ClのほかCa, pHなど⁵⁾多くの種類が開発され、臨床検査の現場でも実用化されている。富士ドライケムシステムは、測定に液状試薬を用いないこと

からドライケムスリドとよばれ、現在、臨床検査の一分野を築いている。

3. 富士ドライケム Na-K-Cl スライドの構成と測定原理

3.1 構成

富士ドライケム Na-K-Cl スライドの構成を Fig. 1 に示す。Na⁺, K⁺, Cl⁻イオン測定用の3種類のイオン選択電極が1枚のスライドに組み込まれ、1つの検体について同時に3項目測定可能である。試料として全血、血漿、血清、尿を用いることができ、専用アナライザー富士ドライケム800, 3500, 7000と共に用いる。



Fig. 1 FUJI DRI-CHEM Na-K-Cl Slide structure.

個々の電極の構成を Fig. 2 の (a), (b), (c) に示す。支持体 (ポリエチレンテレフタレート (PET)) ベース上に銀層があり、その上層部にAgCl層が形成されている。さらにその上層には電解質層 (ただし、Cl電極には無い) があり、最上層には、測定対象となるイオンの種類に応じたイオン選択膜が積層されてイオン選択電極を構成する。この多層一体型のイオン選択電極に液分配部材、液絡形成部材を付加して測定に用いる。

3.2 測定原理

富士ドライケム Na-K-Cl スライドの各電極は、まったく等価な一対の電極を用いた示差式電位測定法に基づいている。左右同一の電極対のうち、左側を参照電極、右側を試料電極と呼ぶ。参照電極には、濃度既知の参照液を点着する。試料電極には血液などの被検液を点着する。参照電極には参照液中のイオン活量に応じて一定の電圧 (E_{ref}) が発生する。E_{ref} はネルンストの式に従い、(1) 式で表される。試料電極は被検液のイオン活量に応じた電圧 (E_{sample}) が発生し、E_{sample} は (2) 式で表される。参照液と被検液は液絡形成部材 (ブリッ

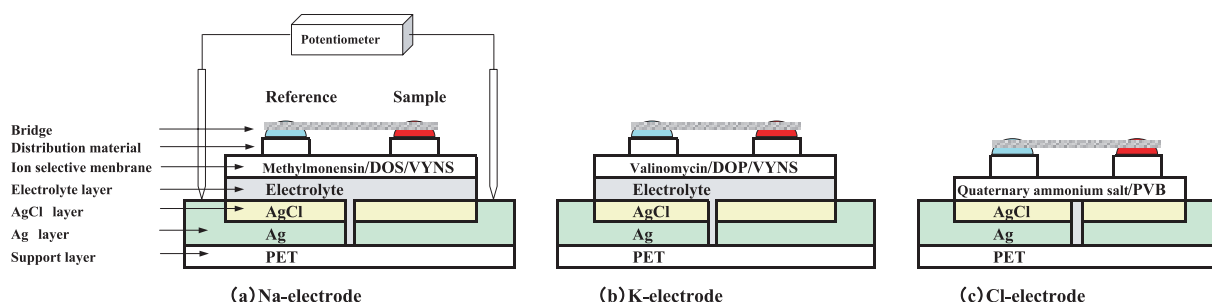


Fig. 2 Structure of Na, K and Cl-electrodes.

ジ) を介して液絡を形成し、電気回路が成立する。それぞれの電極端子間の電圧差 (E) は両者の差として観測され、(3) 式で表される。(3) 式から被検液中の未知のイオン活量 (A_{sample}) を求めることができる。

$$E_{\text{ref.}} = E_0 + (N/z) \cdot \text{Log} (A_{\text{ref.}}) \quad (1)$$

$$E_{\text{sample}} = E_0 + (N/z) \cdot \text{Log} (A_{\text{sample}}) \quad (2)$$

$$E = E_{\text{sample}} - E_{\text{ref.}} = (N/z) \cdot \text{Log} (A_{\text{sample}}/A_{\text{ref.}}) \quad (3)$$

- E_{ref.} : 参照電極電位
- E_{sample} : 試料電極電位
- E₀ : 標準電極電位
- A_{ref.} : 参照液中のイオン活量
- A_{sample} : 被検液中のイオン活量
- N : ネルンスト係数
- z : イオン価数

3.3 イオン選択電極の製造工程

イオン選択電極の製造工程を Fig. 3 に示す。まず、PET ベース上にスパッタリングにより銀層を形成した銀ベースを作成する。次に、その中央部の銀を除去して絶縁し、互いに等しい一対の銀ベースとする。これを酸化剤と塩化物が溶解した処理液中に浸漬し、上層部分を酸化-ハロゲン化して AgCl 層を形成する。その際、端子部分は被覆しておく。その上部に電解質層、イオン選択膜 (ISM) を積層してイオン選択電極が出来上がる。電解質層、ISM の積層には写真フィルムの製造で培った高度な塗布技術を応用し、優れた均一性を確保している。

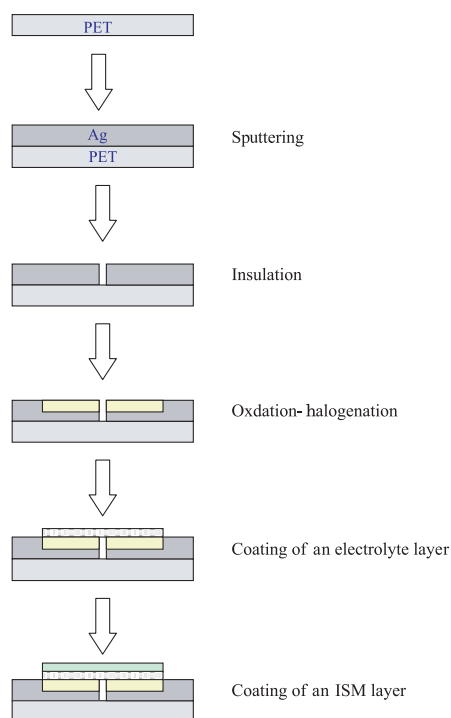
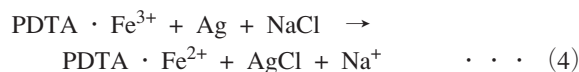
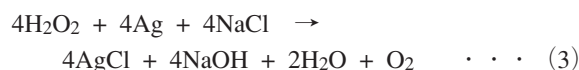
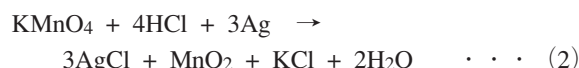
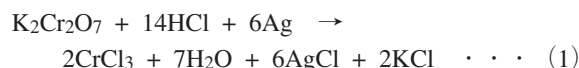


Fig. 3 Manufacturing process for the multi-layer ion selective electrode.

4. 代替化

4.1 代替物質の選択

銀の酸化剤については、すでにすぐれた解説もなされてお⁶⁾、これらの中から、1. 環境影響、2. 電極性能、3. 製造適性の観点から数種類選り出し、過マンガン酸カリウム、過酸化水素、PDTA・Fe(III) の3種類を試験候補として取り上げた。過マンガン酸カリウムは重クロム酸カリウムに匹敵する酸化電位を有することから選択した。過酸化水素は、反応後は水となる(下式(3))ので、他の酸化剤に比べて環境影響の面で優れていることから選択した。PDTA・Fe(III) は、酸化電位は低くなるものの、安全性が高いこと、水に溶解しやすく反応溶液の調整がしやすいことから選択した。



4.2 酸化剤の種類と銀-塩化銀電極の特性

上記酸化剤を用いて銀-塩化銀電極を作成し、それらの組成を蛍光 X 線分析装置 (セイコー電子工業 (株), SEA2001) を用いて分析した (Table 1)。重クロム酸カリウム、過マンガン酸カリウムは、重金属の混入比率が高い。おそらく、一部、重クロム酸銀、過マンガン酸銀が生成したものと考えられる。一方、過酸化水素は当然ながら他元素の混入はまったく認められなかった。PDTA・Fe(III) は痕跡程度の Fe の混入が認められた。

Table 1 Elemental Ratio of AgCl Prepared with Various Oxidizers.

Oxidizer	pH	Conc.	Ag	Cl	Contaminant
H ₂ O ₂	4.50	15%	72.7%	27.3%	- 0.0%
PDTA・Fe(III)	2.12	50mM	75.2%	23.5%	Fe 1.3%
KMnO ₄	2.07	50mM	62.7%	26.1%	Mn 11.2%
K ₂ Cr ₂ O ₇	1.60	50mM	58.7%	27.0%	Cr 14.3%

銀-塩化銀電極はまた、Cl⁻イオン選択電極の特性を持つので、Cl⁻イオンに対する電位応答性を調べ、それぞれの電極の電気化学的な特性 (応答速度、再現性) を

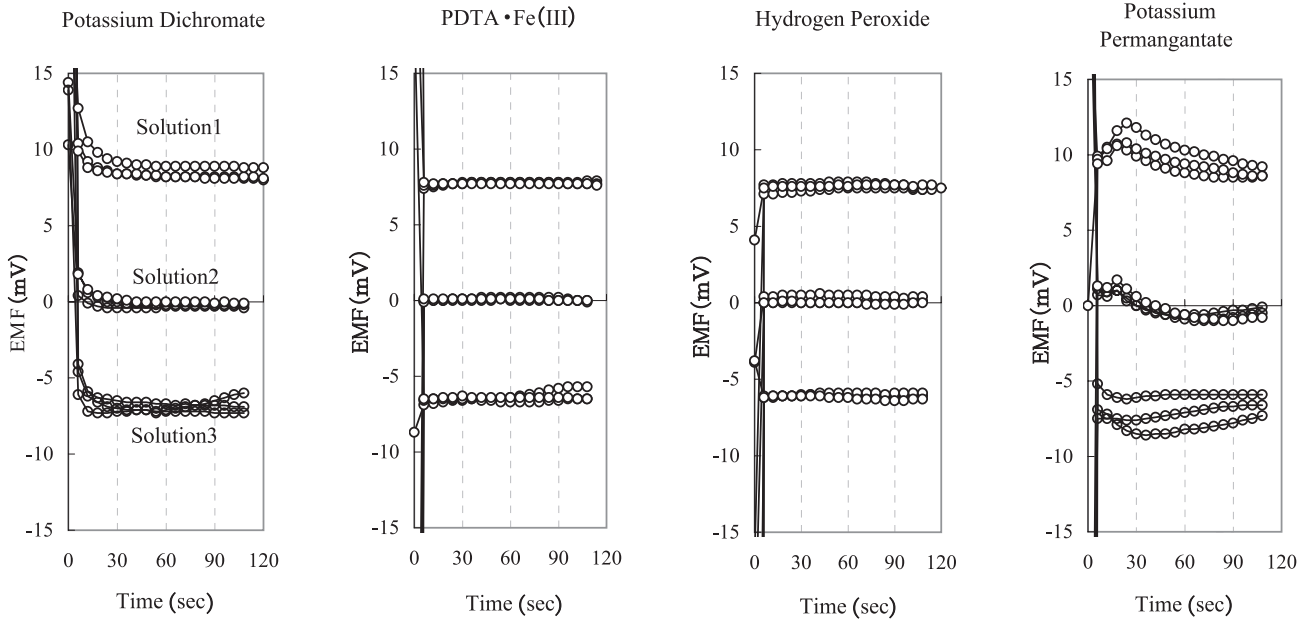


Fig. 4 E.m.f response of Ag/AgCl electrodes prepared with various oxidizers.

比較した (Fig. 4)。過酸化水素, PDTA・Fe(III) は速い応答性と良好な再現性を示した。これに対し, 過マンガン酸カリウムは電位が安定せず, その結果, 再現性も悪く, 実用性に乏しい結果を得た。重金属の混入が, 電極性能に悪影響を及ぼしていると推定した。以上の結果から, 酸化剤として過酸化水素, PDTA・Fe(III) にしほり, さらに製造適性, 電極性能などの評価を行った。

Fig. 5は過酸化水素, PDTA・Fe(III)を用いて作成したAgClの形状を, 重クロム酸カリウムのものと比較したものである (JEOL, FESEM6700F)。重クロム酸カリウムに比べ, PDTA・Fe(III), 過酸化水素の塩化銀の粒子は緻密な表面構造を有し, また粒径分布も少ない。塩化銀の粒径は過酸化水素のもののがもっとも大きく, 最大約 $1\mu\text{m}$ であった。ただし, 過酸化水素の塩化銀には処理欠陥が多く見られ, その部分の電極電位は異常を示すという深刻な問題が明らかになった。部分的に酸化銀が生成し, この部分でハロゲン化が進みにくくなり, 処理欠陥が生じるものと考えられる。異常電位の発生は, 製品の信頼性を損ねる重大な問題であり, その解決は重要課題であった。しかし, この処理欠陥は容易には克服できず, 製造適性に乏しいと判断して採用を断念した。最終的に, PDTA・Fe(III)を代替候補とした。

PDTA・Fe(III)の酸化電位は, 重クロム酸カリウムに比較し, かなり低下する。それぞれの酸化電位は最適な製造条件下で, 重クロム酸カリウムが約 750mV であるのに対し, PDTA・Fe(III)は約 450mV であった。これに伴い, 処理ムラの発生, 反応時間の延長, 塩濃度上昇に伴う腐食性のアップなどいくつかの問題点が顕在化した, 処方最適化や設備改良などの対策により, 安定製造が可能となった。

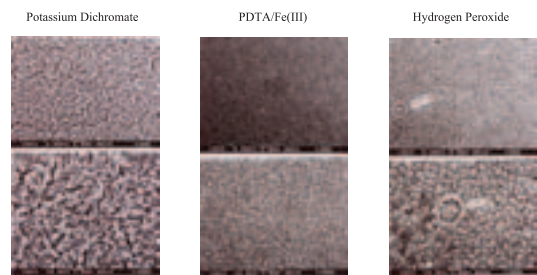


Fig. 5 AgCl particles prepared with various oxidizers.

4.3 PDTA・Fe(III)による塩化銀形成反応

PDTA・Fe(III)による酸化反応を最適な条件に設定するため, 塩化銀形成反応に関係する個々の要因について調べた。

(1) PDTA・Fe(III)濃度依存性 (Fig. 6)

PDTA・Fe(III)の濃度と塩化銀生成量との関係を調べた。塩化銀生成量は蛍光X線分析装置 (前出)によりCl元素の分析強度として求めた。100mMまではPDTA・Fe(III)の濃度増加と共に塩化銀の生成量は急速に増加するが, それ以降緩やかに増加する。

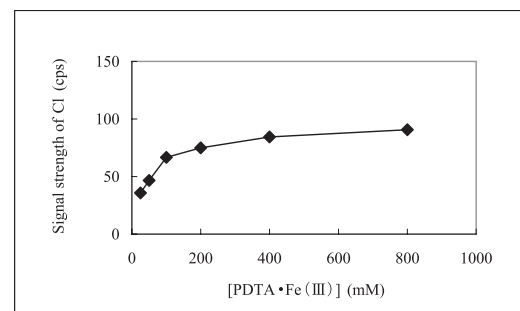


Fig. 6 Dependence of AgCl-forming reaction on PDTA・Fe(III) concentration.

(2) NaCl濃度依存性 (Fig. 7)

NaClの濃度と塩化銀の生成量の関係は、PDTA・Fe(III)と同様の傾向を示した。

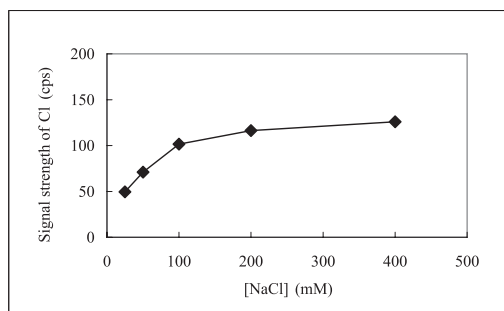


Fig. 7 Dependence of AgCl forming reaction on NaCl concentration.

(3) pH依存性 (Fig. 8)

pHは塩化銀形成には強く関わり、6.0以上では塩化銀生成量は急速に減少する。また、pH1.5以下ではFe³⁺がキレート化剤から外れて沈殿物を生じやすく、安定な溶液を成さない。

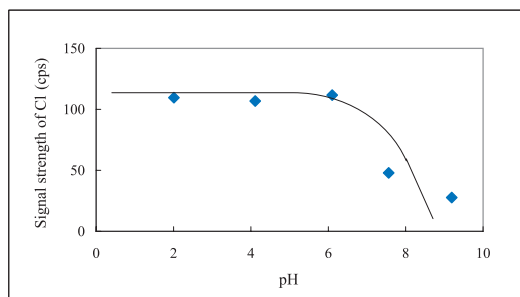


Fig. 8 Dependence of AgCl forming reaction on pH of the oxidizing solution.

これらの結果から、PDTA・Fe(III)、NaCl共に100mM以上、pH1.5-6.0で安定して塩化銀の形成が可能であることがわかった。

5. 臨床性能

次に、PDTA・Fe(III)を製造工程中に組み込んで製造した、富士ドライケムNa-K-Clスライドの臨床性能を調べた。

(1) 同時再現性

ヒト血漿を用いて繰り返し測定したときの測定値の再現性(同時再現性)をTable 2に示す。Na, K, ClいずれもCV0.5~1.5%と良好な性能を示し、また、従来品(重クロム酸カリウムによる製造品)とほぼ同等であった。

$$CV \text{ (Coefficient of variation)} = SD / \text{Average} (\%)$$

Table 2 Reproducibility of FUJI DRI-CHEM Na-K-Cl Slides Manufactured by Using Potassium Dichromate and PDTA・Fe(III) for Human Plasma.

	Na		K		Cl		
	PDCr	PDTA	PDCr	PDTA	PDCr	PDTA	
n	20	20	20	20	20	20	
Ave.	140.4	140.1	4.35	4.36	101.0	100.1	(meq/L)
SD	1.05	0.45	0.05	0.05	0.92	0.69	(meq/L)
CV	0.75	0.32	1.17	1.15	0.91	0.69	(%)

PDCr : Potassium dichromate

PDTA : PDTA・Fe(III)

(2) 相関

ヒト血漿多検体を用いて従来品との相関を調べた結果、Na, K, Cl共に良好な相関関係が確認できた(Fig. 9)。ヒト全血でも同様の結果が得られた(データ未掲載)。PDTA・Fe(III)を用いて製造した電極は、従来品と同等の測定値が得られることがわかった。

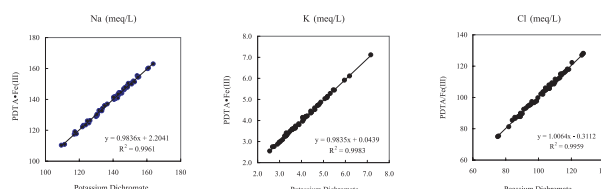


Fig. 9 Correlation between electrodes manufactured with potassium dichromate and PDTA・Fe(III) for human plasma.

(3) 干渉物質の影響

塩化銀生成の反応条件の変更は、特に、Cl電極における他のハロゲン化物の影響の受け方に違いが生ずる可能性がある。Fig. 10は、Cl電極に対するBrイオンおよびIイオンの影響を従来品と比較したものである。BrイオンおよびIイオン濃度が増加するに従い影響が認められたが、従来品との比較において両者に差は認められなかった。

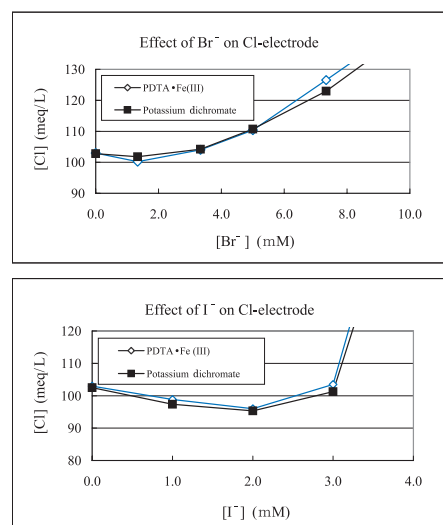


Fig. 10 Effect of interferences on Cl-electrode.

6. まとめ

「富士フィルムグループ グリーン・ポリシー」は、「持続可能な発展」を21世紀の地球、人類、企業にとっての最重要課題と位置づけ、これを実現するための行動指針のひとつとして環境負荷の低減と安全確保の推進を掲げている。今回、行った重クロム酸カリウムの代替化研究はその実践である。

重クロム酸カリウムは、優れた酸化力を有することから長年製造に使用してきた。当初、品質の安定している工程を根本的に見直すことは経済的なメリットが少なく、リスクのみが大きい冒険と考えられたが、地球環境問題が深刻化する中で企業の果たすべき責務の遂行は一刻の猶予も許されない、との見地に立ち、代替化に踏み切った。

重クロム酸カリウムの使用を中止し、酸化剤としてPDTA・Fe(Ⅲ)を用いることで、環境影響の軽減、安全性の向上を実現したが、同時に再生利用の可能性も生まれた。すなわち、還元されたFe(Ⅱ)をエアープリングなどによりFe(Ⅲ)に再酸化することで繰り返し使用が可能となり、さらに省資源、環境影響の軽減の道が開けた。今後もこのような改善を積み重ねて、「持続可能な発展」を確かなものにしていきたい。

参考文献

- 1) 特開昭 56-33537.
- 2) 特開昭 58-102146.
- 3) N. W. Tietz. Fundamentals of Clinical Chemistry, 2nd ed. Saunders Co. 873-884.
- 4) 瀬志本修. FUJIFILM RESEARCH & DEVELOPMENT. No. 33, 32-37 (1987).
- 5) 寺嶋正明. FUJIFILM RESEARCH & DEVELOPMENT. No. 46, 56-62 (2001).
- 6) T. H. James. The theory of the photographic process. 4th ed. Macmillan, 447-450.

(本報告中にある“富士”、“FUJI”、“ドライケム”、“DRI-CHEM”は、富士写真フィルム(株)の商標です。)