

エンドトキシンカットフィルターの信頼性

當間茂樹

はじめに

ハイパフォーマンス膜の出現はオンライン HDF や push & pull HDF を可能にした。これらの治療は膜を介し透析液を積極的に血液へ注入するため透析液中のエンドトキシン (ET) が問題とされ、ET を除去すべく様々な工夫が成されてきた。その成果はオンライン HDF や push & pull HDF 施行の際に限らず、透析液中の ET をフリーにするためにも活用すべきである。エンドトキシンに汚染された透析液を使う理由はない^{1, 2)}。

当院では以下の透析液管理を講じてきた。

- ① ハイドロトリーターやトルマリンの設置。
- ② 市水の受水槽、高架槽の洗浄。
- ③ 配管のデッドスペースの排除。
- ④ RO 水の初期放水。
- ⑤ B 液タンクの洗浄。
- ⑥ B 液の粉末からの作成。
- ⑦ 定期的次亜塩素酸消毒および酢酸洗浄。
- ⑧ カプラーの洗浄。
- ⑨ 酸性水の利用。
- ⑩ コンソール毎の全濾過によるエンドトキシンカットフィルター (ETCF) の設置、など。

これらのうち、②、③、⑤、⑦、⑧はすでに多くの施設で実施されていると思われるが、洗浄頻度と濃度測定タイミングの関係などから透析液作成ラインおよび送液ライン各所の ET 測定値は必ずしも一定しておらず、それぞれの部位毎の洗浄効果の定量的および経時的判定は煩雑でもあり難しい。しかしながら ET 対策の基本であり、②～⑧は厳守すべきであろう。①

のハイドロトリーターやトルマリンは赤サビの発生や滑りを抑えることが報告^{3, 4)}されているが、ET に関しては不明である。透析液中の ET をフリーにするためには、カットフィルターの設置が最も手軽で、唯一の方法であり、セントラル方式とコンソール毎にセットする方式があり、それぞれ全濾過あるいは部分濾過が用いられている。当院では各コンソールのダイアライザー直前に設置し、全濾過方式を行っている。3 台の push & pull HDF 装置には、この ETCF を 2 本セットし使用している。現在普及している除水コントローラー付コンソールであれば簡単に設置可能で、なんら問題なく使用できる。われわれは 3 ヶ月毎にエンドトキシンカットフィルターを交換し、この 10 年間トラブル無く使用してきた。以下エンドトキシンカットフィルターについて述べる。

1 目詰まりは生じないか

フィルターによる透析液の濾過を行うとき、流量を維持できる期間はどの程度であろうか。透析液中の様々なゴミや、エンドトキシンなどによる目詰まりのため透析液の流量不足を生じないか、そのため過剰な除水をきたさないか。このような疑問は in vitro 及びその結果に基づく透析 (in vivo) を行うことで以下のごとく検証された⁵⁾。

コンソールへ供給する通常の透析液ラインから、透析液を一定の圧と流量で 2 種類 (PAN, PS) の ETCF を 3～6 ヶ月連続的に通過させたところ、ETCF への注入圧は低下したが (図 1)、濾液中のエンドトキシンは検出限界であった。フィルターの汚れを認めたが、これは目詰まりを意味しておらず、肉眼

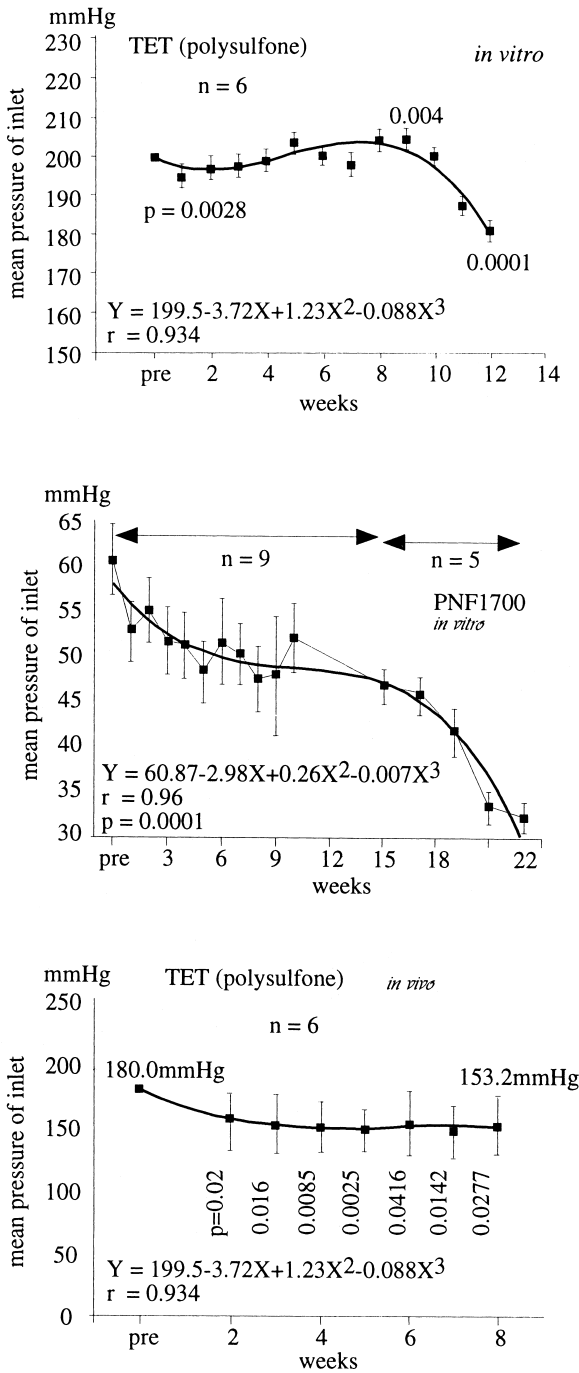


図1 透析液を3~6ヵ月間連続してETCFを通したときの注入圧の変化

でわかる程度の大きなゴミは、この期間の濾過の妨げにはならず、圧の減少は膜の劣化によるポアサイズの増大と判断された。

また透析液の密閉回路内にETCFをセットし(図2)、バルブを用いて、フィルター前後の圧差を意図的に発生させても(in 350 mmHg, out 90 mmHg)、血液側からの除水は生じないことも確認した。構造上、この部では膜の破損は圧の変化を反映しない。

2 リークを見つける方法はあるか

一般的にフィルターの破損を発見するには、注入圧の下降と濾液のET濃度の上昇を監視する方法が採られている。しかしピンホールやポアサイズの増大によるリークが、どの程度、圧の下降や濾液のET濃度の上昇をもたらすのか報告はない。膜の破断がどの程度の大きさで生じるものかも不明である。少なくとも先に示した圧変化(図1)の範囲では濾液のETは検出できなかった。

そこで次の実験を行った(図2)。ETCFとしてFLX-18GWを用いた。コンソールを稼動し、生理食塩水をダミー血液回路に100 mmHgの圧で循環させ、①新品のETCFと、②中空糸を1本切断したETCFのETのリークと圧変化の比較、③中空糸を1本切断したETCFを用いた高濃度のETを含む水道水の濾過、④これらのETCFの空気圧300 mmHgによる加圧試験(図3)である。

①、②のETCFに、図2の如く透析液を流し、フィルターにかかる圧を測定すると、in, out間に有為な差は認められず、透析液の密閉回路内での圧測定は有用ではなかった。ついで、①、②を使用中のコンソールへ設置し、濾液のET濃度をみだが、①と②いずれも1 EU/L以下であり(表1)、圧変化も(図4)ともにリークとして確認することはできなかった。当院での通常の管理下にある透析液ET濃度はほぼ常に10 EU/L以下である。そこでさらに高濃度のET(1,250~2,280 EU/L)を含む水道水の濾過を行ってみたが、ET濃度は1 EU/L以下であった(表2)。これは切断されていないファイバーからの濾過も行われているため、クリーンな濾液により切断されたファイバーからのETは希釈され、同様に圧も変化しないものと考えられる。1本のETCF濾液のET濃度は8.8 EU/Lを示したが、後日採取された2回の検体では1 EU/L以下であり、検体採取時の汚染が疑われた。

この「ファイバーを1本切断した」フィルターを空気で300 mmHgまで加圧し2分間放置すると69 mmHgに低下した。新品であるコントロールは278 mmHgであり、これに比有意味に($p = 0.0039$)低い。3ヵ月使用後のフィルターのそれは236 mmHgであった(図5)。

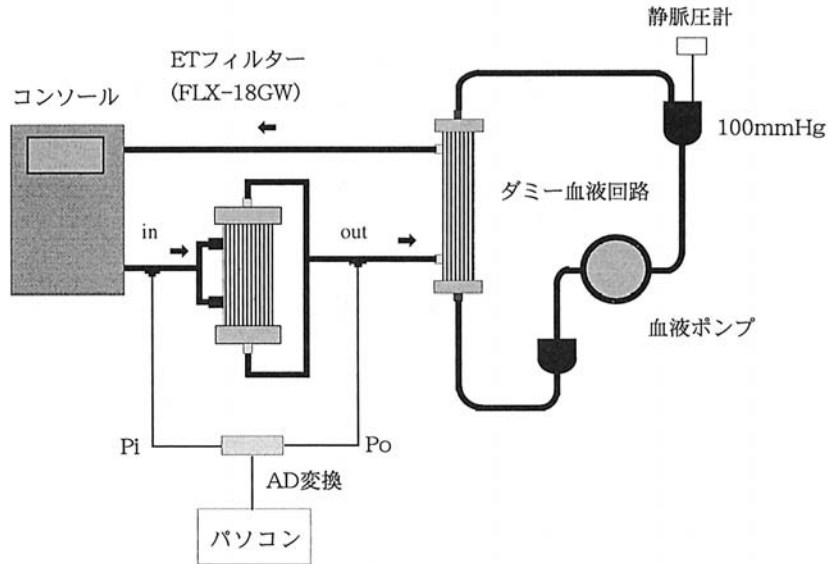


図2 ETCFの圧測定方法

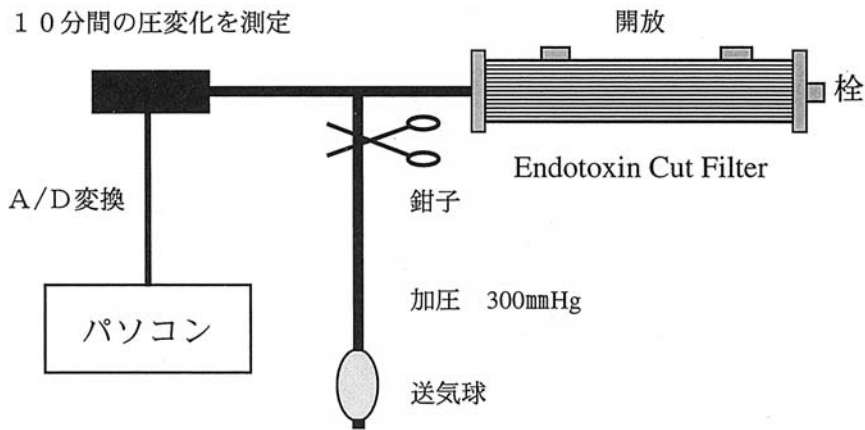


図3 ETCFの加圧試験の方法

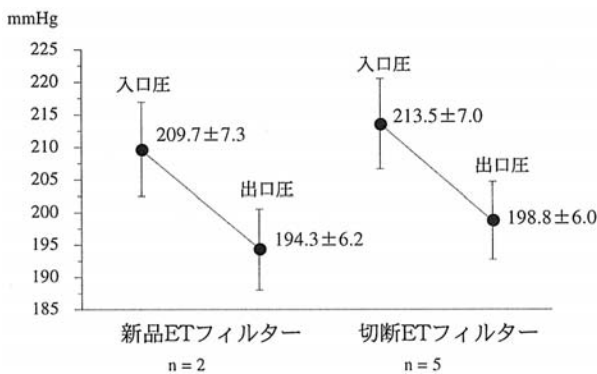


図4 中空糸を1本切断したETCFの圧変化 (コンソールへ装着時)

表1 コンソールへETCFを装着したときの透析液エンドトキシン濃度

ETCF	n	透析液エンドトキシン濃度	
		入口	濾液
通常使用時	n=5	6.2±7.4	<1.0
1本切断後	n=5	6.9±5.4	<1.0

(エンドスペース法：EU/L)

1本が切断されたことを確認できた。

3 いつまで使えるのか

一定の条件下で製作されたフィルターは均一の物性を有するものと考えられる。このようなフィルターを或る条件下で使用したとき、その物性の経時的劣化は加圧試験などにより予測しうるものと思われた。

今回、筆者は一定期間使用した後に前記の加圧試験

これらの結果はコンソールに設置した状態での透析液の密閉回路内における圧やエンドトキシン濃度のモニターは、膜の広範な破断に至らない限り、無効であることを示している。一方、加圧試験ではETCFの

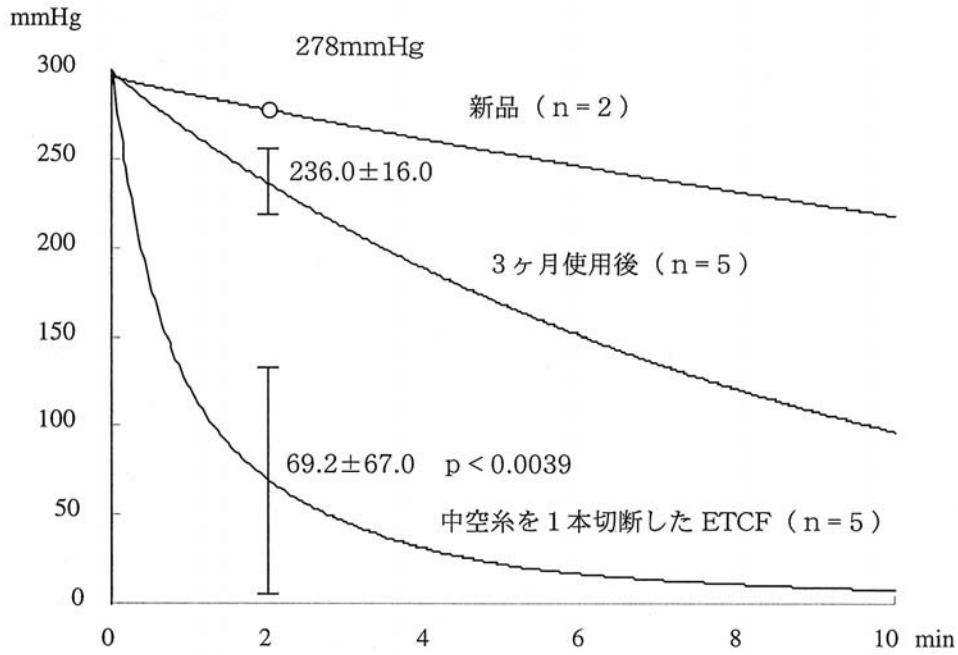


図5 エンドトキシンカットフィルターの加圧試験の結果

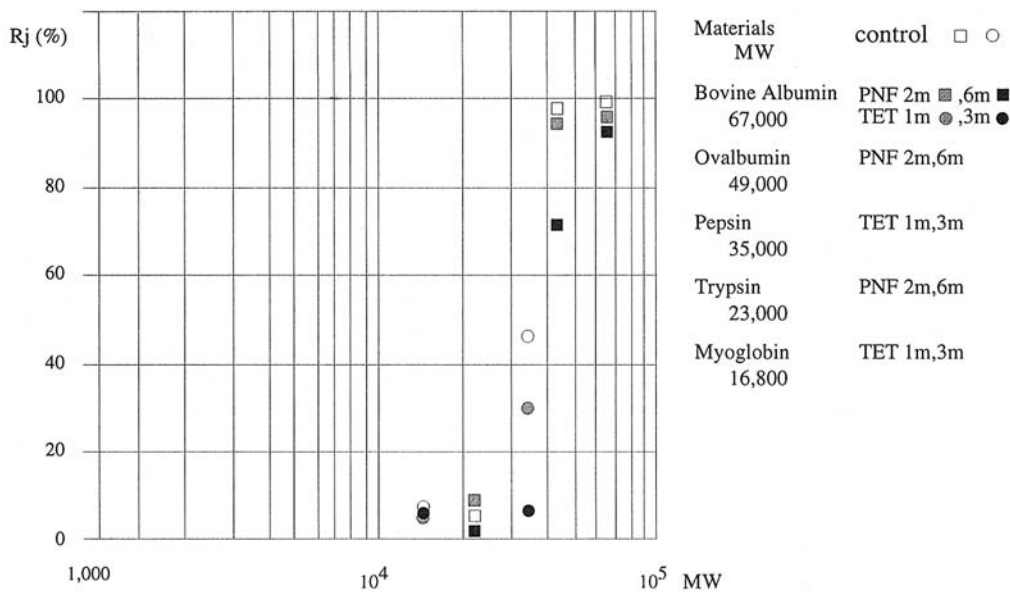


図6 各種蛋白の阻止率

表2 水道水のエンドトキシン濃度の変化

	フィルター入口	1本切断後の濾液
No. 1	1610	<1.0
No. 2	1710	8.8
No. 3	1250	<1.0
No. 4	1850	<1.0
No. 5	2280	<1.0

(エンドスペー法: EU/L)

を行い、事後にフィルターの性能を保障することができたと考えている。さらに既知の物質による阻止率の

評価も加えれば、信頼性は高まろう。われわれは1991年に22週の耐性試験を行い、そのフィルターからミニモジュールを作成し、分子量5万程度の蛋白の阻止は3ヵ月後で95%、6ヵ月後も70%保持できていることを確認した(図6)。今回の加圧試験の結果からもETCFの連続使用は少なくとも3ヵ月は可能と判断した。今後ETCFの加圧試験を自動化することにより、使用前に毎回フィルターの性能を確認する方法を確立して行きたい。

4 費用について

ETCF の設置に必要な物品は、シリコンチューブ (6φ)、カプラー、ホルダー、サンプリングポート、T字管、ETCFなどで、これにエンドトキシン検査料1回分を加えて、コンソール1台あたり17,740円である。3ヵ月毎にETCF交換とエンドトキシン測定を行えば、初年度約4万円、次年度以降約3万円の経費が必要になる。ETCFのみの交換であれば、年間1万円程度の出費で済む。

結 語

- ① 中空糸を1本切った程度のETCFからのリークは、現場で稼働中の圧モニターおよび濾液のET濃度の変化からは発見できない。
- ② 空気による加圧試験のほうが精度は高い。
- ③ 3ヵ月後に加圧試験を行い、事後にETCFの信頼性を保障可能である。

エンドトキシンカットフィルターの設置はメンテナンス・フリーで、機器の増設・改造も不要で、コストも低く、信頼性も高い、今すぐどここの施設でも可能な透析液エンドトキシン対策である。当院ではすべてのpush & pull HDF装置とコンソールにETCFを設置しており、これまでトラブルは皆無である。

文 献

- 1) HDF研究会：九州HDF検討会オンラインHDF水質管理基準。HDF技術叢書(1)；HDF研究会，北九州，p54，1996。
- 2) 山上征二：透析液安全基準策定報告。透析会誌，28；1487，1995。
- 3) 黒沢保雄：電子場処理法による水処理の新技术。建築設計と配管工事，[7] 115，1988。
- 4) 北井 修：電子場法による水処理—新技术「電子場」法による大学研究室の赤水対策—。建築設計と配管工事，[3] 71，1987。
- 5) 當間茂樹：エンドトキシン除去フィルターの長期使用に関する基礎的研究。腎と透析 別冊ハイパフォーマンス・メンブレン '91，48，1991。