

透析液清浄化の現状と評価上の問題点

竹澤真吾

1 はじめに

長期慢性透析患者合併症の一つである透析アミロイド症を克服するためには、アルブミンがリークする程度の溶質除去が望ましいといわれてきた。その結果、逆濾過が発生するほどのハイパフォーマンスメンブレンが誕生し、アミロイド症は徐々に減少しつつある。しかし、この治療には透析液中に存在するエンドトキシン濃度が深く関与しているとの報告¹⁾があり、透析液清浄化は現在の血液透析治療において必要不可欠な技術である。さらに、通常の透析では限界があると考えられる患者には HDF 療法、とりわけコストがかからない on line HDF 療法も一部で行われている²⁾。

On line HDF あるいは push & pull HDF が国内で行われるようになってから、10 年近くが経過した。その間、海外も含めて数多くのすばらしい臨床効果が報告³⁾されているが、多くの患者へ適応したときに同じような臨床効果を期待するためには、徹底した透析液管理が不可欠である。

逆濾過が発生するダイアライザー、on line HDF、push & pull HDF が次世代人工腎治療方法として位置付けられるためには、治療効果を多くの施設で確認し、安全性の確立とともに適応症例を見極めなければならない。そのためには、水質管理方法、インフォームドコンセント、患者状態の的確な把握など、施設側での努力が必要である。そこで、今後急速に普及すると思われるこれら治療方法を行う際に参考となる水質管理とその評価方法について述べる。

2 エンドトキシン実測例

透析液が低濃度エンドトキシンで汚染されていると、患者にどのような影響が出るのかは徐々に明らかとなっている。過去の文献では、汚染透析液を用いたときに患者白血球のエンドトキシン刺激によるサイトカイン

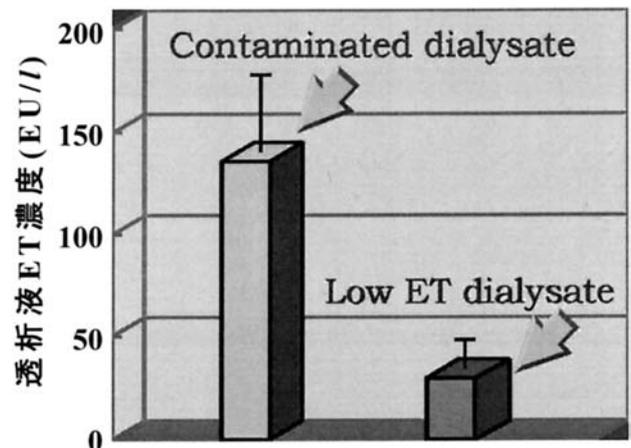


図1 ET濃度の異なる透析液

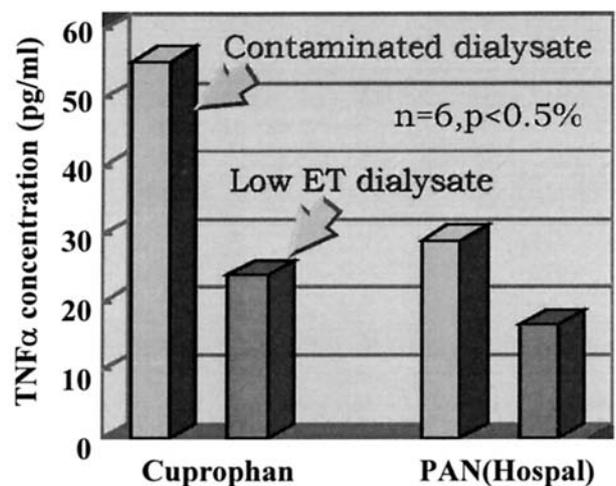


図2 ET刺激によるTNFα濃度

の産生量が多いと報告⁴⁾されている。透析液エンドトキシン濃度は図1のごとく 30 EU/l と 130 EU/l だが、安定化剤を用いたサンプリングではないので、実際の濃度はこの数倍と考えられる。低濃度汚染透析液で1カ月間透析後採血、その後高濃度汚染透析液で1カ月透析を行い、再び採血している。TNF α の産生量は図2のように高濃度汚染透析液で透析した場合のほうが多い。

エンドトキシンは図3のようにグラム陰性菌外膜に存在している。構造上脂質部分と糖鎖からなるため、リポポリサッカライド（以下 LPS）とよばれる。LPS の分子量は 2,000 以上である。脂質部分の存在によって LPS 単体では水中で不安定なため、複数の LPS が塊をつくって存在している。エンドトキシンの分子量が数百万にもなるといわれているのは、この塊で存在しているためである。しかし、透析膜へ

LPS が付着したときに塊の状態から LPS 単体へ乖離することは十分考えられる。一般的には、単体の LPS をエンドトキシンフラグメントとよんでいる。分子量が数千の LPS⁵⁾が透析液側から血液側へ侵入することは、十分にありうる。したがって、高透過性膜使用時のみならず、通常の透析膜であっても透析液中に存在するエンドトキシンは透析膜を介して血液側へ侵入する可能性がある。

ある透析施設において透析液エンドトキシン濃度を測定したところ、測定開始時にはかなり高値を示していた。これは RO タンク内や配管内で菌が数多く繁殖していたためである。この状態では、日本透析医学会の透析液水質基準である 250 EU/l 以下⁶⁾を満たせないコンソールがあったため、徹底した洗浄を行ったところ、基準以内に低減することが可能となった。図4はそのときの夏に測定した結果である。活性炭部分で

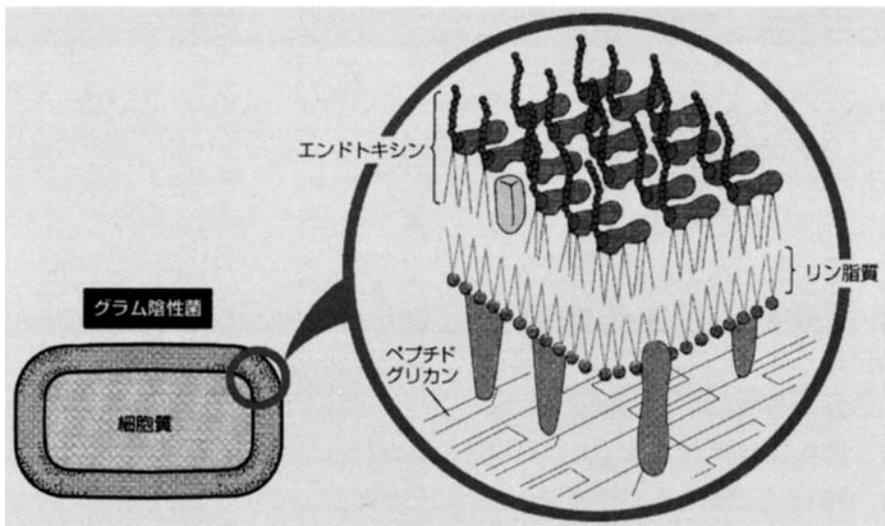


図3 エンドトキシン (LPS) 存在部位

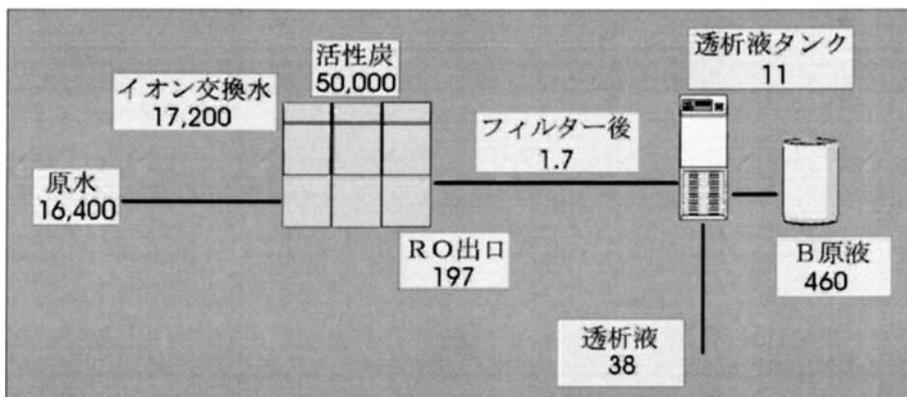


図4 老朽化した配管施設の一例 ET 実測値 (EU/l)

菌が大量に繁殖しており、ROより上流部分での菌対策が必要である。ROモジュールが旧型のため、みかけのエンドトキシンふるい係数は0.4%程度となっている。RO装置稼働直後の初期排水を行うとさらに減少すると考えられる。エンドトキシン濃度を徹底的に低下させるため、大型のエンドトキシンフィルターをROタンク後に設置したところ、フィルター出口で1.7 EU/lであった。このときはまだB原液タンク内で菌の繁殖がみられたため、透析液中のエンドトキシン濃度は50 EU/l程度である。原液タンクの洗浄をルーチン化することによって一層の低減が可能である。一方、別の施設ではROモジュールにおいてエンドトキシンがほぼ完全に阻止されており、B原液タンク内でも菌の繁殖がないため、透析液中のエンドトキシン濃度は10 EU/l以下ときわめて低値である。このように、エンドトキシンフィルターを装着しなくても適切なシステムを選定すれば、エンドトキシン濃度を低くすることが可能である。今後はこの水質をいかにして維持するかが課題である。

3 逆濾過促進型人工腎

ハイフラックスダイアライザーの使用によって逆濾過が発生し、汚染透析液が体内へ入ることは周知の事実^{7,8)}である。さらに、逆濾過のみならず、逆拡散によっても分子量1万前後の物質が体内へ大量に入っていることも明らかになっている。したがって、通常の透析であっても透析液の水質管理は十分に行わなければならない。大量の逆濾過が発生するようなダイアライザーの場合には、きわめて慎重な対応が必要である。

大量の逆濾過を発生させる逆濾過促進型人工腎としては、次の3通りの方法があげられる。

- ① ダイアライザー内部で逆濾過が促進されているもの
- ② Push & pull HDFのように、圧力変化によって逆濾過を発生させるもの
- ③ On line HDF/HFのように、ポンプを用いてダイアライザーとは異なるモジュールで血液側への濾過、すなわち逆濾過を発生させるもの

Push & pull HDFやon line HDF/HFの場合には明らかに血液側へ透析液を入れているため、実施にあたっては十分検討するだろうが、ダイアライザー内

部で大量の逆濾過が発生する場合には、通常の透析とまったく同様に使用できてしまう。すなわち、血液側へ透析液を入れているという意識の無いまま使用される可能性が強い。特に、導入初期には担当者がそれなりに注意しているものの、その後の引継時に十分な申し送りがされず、安易に使用されることは容易に考えられる。

大量の濾過、逆濾過方式は低分子蛋白質領域の除去効果が高く、次世代の血液透析方法として定着させるべきものと考えられる。しかし、安易な使用による事故の発生は、新しい可能性を秘めたこれら治療方法の芽を摘むことになり、厳に慎まなければならない。

4 On line HDFの現状

現在慢性透析医療にて行われているon line HDFは、血液ポンプを利用した各施設独自のものであり、施設側の責任においてなされている。日本における市販装置は皆無に等しく、ヨーロッパで市販されているマシンを医療者側の責任において改造、使用方法もあるが、オンライン部分は医療機器としての認可が取れていないため、使用者側の責任を問われることになる。ヨーロッパ市販品はGAMBRO社、FREZENIUS社、日機装社の3製品があり、間欠的なケースも含めたon line HDF治療患者数は1万人以上と推定される。日本では1,000名ほどがon line HDF治療を1回以上受けていると思われる。

ヨーロッパ市販品の実績はすでにあるため、日本向けに改造した製品が一日も早く日本の市場で医療機器として使用できることが望まれる。

臨床的效果はいくつか報告されており、関節痛の減少、エリスロポエチン使用量の減少すなわち造血阻害因子の除去、 β_2 マイクログロブリン濃度の低下、栄養状態の改善がみられている。しかし、これらの改善症状は1年から2年程度維持したのち元に戻るともいわれている。治療効果が薄れていくのか、あるいは患者の加齢によるものなのか、症状改善に伴った食事摂取量、運動量の増加が原因なのかは不明である。

On line HDFでは、透析液を補液として直接血液に入れるため、透析液の水質は医薬品レベルであることが必要である。日本透析学会などでは保険上の区別をつけるため、補液という言葉は用いずに置換液としているが、置換液中の菌体数は1 CFU/l未満、エ

ンドトキシン濃度は1 EU/l 未満であることとしている。実際には201置換における菌体数は0 CFU/l、エンドトキシン濃度は0.5 EU/l 未満である。しかし、この値を常に保証するにはエンドトキシンカットフィルターの性能維持をしなければならず、カットフィルターを複数本用いた治療が行われている。また、コスト面からフィルターはディスポーザブルではない場合が多く、そのメンテナンス方法、交換時期についての明確なデータはきわめて乏しい。

水質基準にて関しては、日本透析医学会にて通常の血液透析における基準として、透析液中の菌体数が100 CFU/ml 以下、エンドトキシン濃度が250 EU/l 以下をあげている。また、エンドトキシン濃度は2段階となっており、望ましくは100 EU/l 以下とすべきとされている。ハイパフォーマンスダイアライザーを使用している施設では、必ず100 EU/l 以下であるように心がけるべきである。しかし、長年にわたってエンドトキシン濃度を無視したライン管理を行っていても、問題がないように思われているのが実状ではなからうか。透析液中のエンドトキシンあるいはそのほかの物質がアミロイド症などに関与していたり、免疫異常などのかかわりを示唆する報告^{9, 10)}がみられている。また、比較的低濃度のエンドトキシンであっても透析患者の免疫能に影響を与えていることもここ数年発表されており、徹底したライン管理が望まれる。

さらに、大量の透析液を体内へ入れた場合、どの程度のエンドトキシン濃度が許されるのかについては医学的な見解がない。急性の発熱試験はあるものの、血液透析で問題とすべきことは低濃度エンドトキシンによる慢性的な影響である。また、現時点で一般的に検出可能な物質はエンドトキシン、すなわちリポポリサッカライドのみであり、エンドトキシンをマーカーとして手探りの状態でライン管理を行っているに過ぎない。このような状況を考えると、現状ではエンドトキシン濃度を精一杯下げることが必要と思われる。すなわち、最終的な補充液用透析液のエンドトキシン濃度は1 EU/l 以下とすべきであろう。

5 清浄化を評価する上での問題点

1) エンドトキシンの侵入経路

透析液中のエンドトキシン濃度が高い施設では、B原液タンクでの菌の繁殖や透析液ライン途中での繁殖

が考えられる。しかし、洗浄を行ってもエンドトキシン濃度が低下しない場合は、さらに上流側であるRO装置からのリークを疑うべきである。RO膜がカタログ通りに機能を発揮すればエンドトキシンは検出下限程度にまで低下する。しかし、原水が汚染されているためにRO膜が劣化したり、RO水の採取率を上げたために膜に負荷がかかりすぎ、耐用年数を待たずにリーク率が上がってしまうことがある。さらにROモジュールの形状によっては、RO装置が稼働していないときに内部のシール部分から原水が透過水側へ漏れる場合があり、膜が正常でもエンドトキシンを検出することがある。膜の劣化によるリークには効果がないが、多くの装置ではROの加圧ポンプが稼働した直後の初期水を捨てる初期排水を行うことにより、かなりの低減を図ることができる。

都市部での水道水はかなりエンドトキシンに汚染されており、水道水中のエンドトキシン濃度は8,000~15,000 EU/l ときわめて高値である。さらに、RO膜を保護すべき活性炭カートリッジ内でも菌が繁殖しているため、RO膜面上のエンドトキシン濃度はかなりのレベルに達していると予想される。しかし、このような状態でRO膜を洗浄すると目詰まりの原因物質が取り除かれるため、かえってエンドトキシンのリーク率が上がってしまうことも予想される。本来ならば毎晩の自動洗浄のように頻繁なメンテナンスをすべきだが、市販されている透析用のRO装置ではそこまで考えられていないため、根本的な対応策がとれない。

RO水中のエンドトキシン濃度を下げするためには、RO装置の初期排水、ROタンク後のエンドトキシンフィルター設置が考えられる。エンドトキシンフィルターに頼ることはあまり得策ではないが、エンドトキシン濃度の低減にはきわめて有用である。フィルターは全濾過式でもよいが、頻繁な強制排水を行ってフィルター内部にエンドトキシンが溜まることのないよう、工夫しなければならない。また、エンドトキシンフィルターで除去できるのは、濃度測定可能なLPSであることも念頭に入れるべきである。分子量がさらに小さく、現状で測定不可能な未知物質が存在している場合はエンドトキシンフィルターを透過している。

2) エンドトキシン測定の留意点

エンドトキシン分析の際は安定化剤入りの容器に採

取した検体としなければならない。血漿の場合は蛋白質を含んでいるため、安定化剤を入れる必要はないが、透析液やRO水の場合には安定化剤を入れないと採取容器への吸着などによって濃度が激減する。凍結解凍回数にもよるが、採取直後の濃度の1割程度にまで低下することもまれではない¹¹⁾。

RO装置からの採取や水道蛇口からの採取では、採取口での汚染の影響を強く受けてしまうため、正確な濃度を知ることが困難である。なるべく採取口をブラシなどで洗浄し、錆や水垢が少ない状態としてから採取することが望ましい。複雑に微細な凹凸のある部分は菌の温床となっており、多少流水しても菌が流れに乗って大量に含まれてしまう危険性がある。採取口を充分洗浄したら5分ほどゆっくりと流し、コックや栓にさわることなく採取する。可動部分も菌の温床となっており、わずかな振動でも菌が流れに乗ってしまい、エンドトキシン濃度が上昇するケースもある。

透析ラインあるいはROラインの途中からの採取には、**図5**のような採取ポートをあらかじめ設置しておき、シリンジを利用する。酒精綿で拭き取ってから針を刺し、採取するが、採取部分のラバースリーブはフラットな形状となっていて、アルコールが残らないようになっている。また、酒精綿は臨床で用いているものとは別に用意したほうがよい。その際、酒精綿からの汚染がないよう、保存などには十分注意する。

ダイアライザー直前での採取では、カプラージョイントを用いてダイアライザーへ装着している状態を再現して採取する。カプラー内のOリングに大量の菌が繁殖しているので、カプラージョイントを用いずに採取するときわめて高値となる。

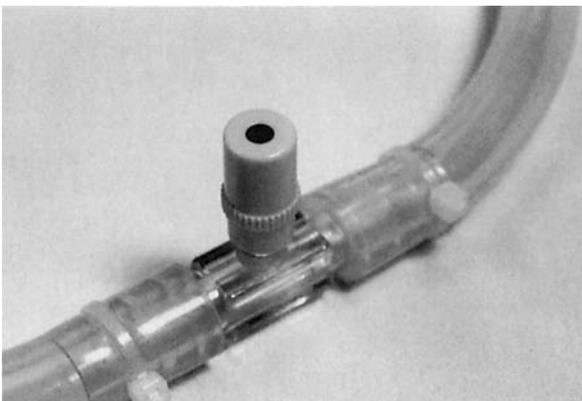


図5 エンドトキシンサンプリングポート

3) 組織的対応

日本透析医学会では、on line HDFを施行するための施設基準としていくつか設定¹²⁾している。学会認定医の存在などを項目としてあげているため、具体的に行うべき施設選定について日本透析医会においても検討する時期にきている。

6 まとめ

透析液中のエンドトキシンが血液側へ侵入する可能性がある限り、透析液エンドトキシンは極力低減させ、患者のQOLがどのように変化するかを長期的に調べる必要がある。医療経済からみれば余計なコストは削減すべきだが、徹底したライン管理はアミロイドや合併症の発症を遅らせる可能性があり、医療全体からみれば経済効果は大きいはずである。重要なことは、質の高い日本の透析を維持しつつ、一人でも多くの透析患者を透析者へ移行させることではないだろうか。

文 献

- 1) Baurmeister U, Travers M, Vienken J, et al: Dialysate contamination and back filtration may limit the use of high-flux dialysis membranes. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 33; 103, 1987.
- 2) 金 成泰, 朝部廣美, 山本千恵子, 他: オンラインHDFが目指すもの。腎と透析38(別冊), 47, 1995.
- 3) Canaud B, N'Guyen QV, Bouloux-Polito C, et al: Hemodiafiltration with on-line production of bicarbonate infusate: 5 years of clinical experience. *Nephrologie*, 13; 13, 1992.
- 4) Pertosa G, Gesualdo L, Bottalico D, et al: Endotoxins modulate chronically tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uremic monocytes. *Nephrol Dial Transplant*, 10; 328, 1995.
- 5) 小室徹雄, 中澤一: デオキシコール酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動による透析液中に存在する分子量の小さいエンドトキシンの検出。透析会誌, 27; 1025, 1994.
- 6) 山上征二: 透析液安全基準策定報告。透析会誌, 28; 1487, 1995.
- 7) Ronco C: A new scintigraphic method to characterize ultrafiltration in hollow fiber dialyzers. *Kidney Int*, 41; 1383, 1992.
- 8) Takesawa S, Saito H, Hidai H, et al: Measurement of back clearance. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 36; M441, 1990.
- 9) Sundaram S, King AJ, Pereira BJ: Lipopolysaccharide-binding protein and bactericidal/permeability-

- increasing factor during hemodialysis: clinical determinants and role of different membranes. *J Am Soc Nephrol*, 8; 463, 1997.
- 10) Pereira BJ, Sundaram S, Barrett TW, et al: Transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialyzer membranes in the presence of plasma or whole blood. *Clin Nephrol*, 46; 394, 1996.
- 11) 竹沢真吾, 日台英雄, 菅野雅彦, 他: 透析液中に存在するエンドトキシン測定手技ならびに測定方法の基礎検討. *人工臓器*, 23; 449, 1994.
- 12) 森井浩世, 浅野 泰, 内藤秀宗, 他: ガンプロ社 AK100-Ultra のための透析液安全基準・施設基準について. *透析会誌*, 31; 1107, 1998.