

## 透析液清浄度基準はいかにあるべきか

齋藤 明

透析液への細菌混入と、それに伴うエンドトキシンなど外因性パイロジェン物質の蓄積がどこまで抑制されるべきかの考え方は、透析療法の進歩とともに変遷してきた。従来、薬局方の輸液におけるエンドトキシン濃度基準にみられるように、基準値の基本的視点はエンドトキシン混入による生体の急性反応を防止するところにあった。しかし、近年、長期に繰り返すエンドトキシンの血液中への侵入により生体側の慢性反応が存在し、それが患者の合併症の悪化に影響することが問題とされている。そこで、生体の急性反応のみならず、慢性反応をも防止しようとするようなエンドトキシン基準値の設定が望まれる。透析液純度の患者の病態に及ぼす影響の評価は、透析液純度以外の血液流量、透析液流量、透析膜、透析時間などの条件を極力一致させ、評価期間中に感染症に罹患した症例は対象から除外するなどの評価基準に従ってなされることが必要である。透析液に混入する生理活性物質にはエンドトキシン以外の細菌由来物質がありうるが、現在のところ微量測定が可能なのはエンドトキシンのみであり、それをマーカーとして測定せざるをえない。微量金属などの混入物は、RO導入後臨床上問題とならないほど低値に維持されており、現在主に外因性パイロジェン物質に焦点が絞られている。

### はじめに

透析液に混入する非生理的物質は微量であっても透析膜を通して血液中へ移行しうる。週3回、長期にわたって繰り返される透析により相当量の非生理的物質が体内に蓄積することになる。軟水装置、活性炭、逆浸透装置などの装備により、従来問題とされた水道

水中の塩素、微量金属、そのほかの不純物質の体内蓄積については無視できる値にまで透析液純度を上げられるようになった。最終的に残ったのは細菌由来のパイロジェン物質、特にエンドトキシンの混入による問題である。

本邦の薬局方における輸液中エンドトキシン濃度基準は250 EU/l未満となっている。これは、エンドトキシンの混入による急性反応を防止するための基準である。輸液の場合、年余にわたり繰り返される大量投与は考えられず、単回投与により入るエンドトキシンにより、悪寒、戦慄、発熱、血圧低下などの急性生体反応が発生することを防止するための基準である。1995年に日本透析医学会学術委員会は透析液エンドトキシン濃度基準値を250 EU/l未満とした<sup>1)</sup>。透析膜の対側の透析液エンドトキシン濃度基準を直接血液中加入の輸液の基準値以上に厳しくする必然性がなかったからである。しかし、透析治療が繰り返されることから、達成目標値を100 EU/l未満としている<sup>1)</sup>。その時点ではエンドトキシンによる慢性反応は確認されていなかった。

今回、ここでは透析液清浄度について、特にエンドトキシン濃度基準はどのようにあるべきかを中心に述べてみたい。

### 1 透析液清浄度で考慮されるべき因子

慢性維持透析における透析液の清浄化は、長期頻回治療が前提となることより、患者体内への有害物質の蓄積を防止する意味で従来から重要な問題として捉えられていた。透析療法が本邦へ導入された初期には、透析治療はそのまま発熱との闘いであった。これは、

体外循環に伴う細菌侵入機会の増加，なかでも機材の滅菌操作の遅れや，透析液，透析液回路などの管理の未熟さなど，初歩的問題が十分に解決されていなかったことによっていた。また，米国などで硬水を軟水化することなく透析液として使用したことによる副作用 (hard water syndrome) が現れ<sup>2)</sup>，以後軟水化装置が導入されるようになった。種々の物質の混入については，活性炭を用いて吸着除去されるもの，また，水道水に含まれる塩素やクロラミン，そしてアルミニウムなどの金属イオンなどは逆浸透により除去されてきた。現在，これらの混入物については，長期頻回治療によっても蓄積による合併症の発現を防止できるレベルにまで除去されえいと考えられている。

現在に至るまで十分な解決がなされていない因子として，混入細菌からのピロジェン物質がある。外因性ピロジェン物質にも種々のものが存在すると考えられているが，微量測定法の確立されたものは，グラム陰性菌の出すエンドトキシンのみである。そこで，輸液，そのほかの患者体内に補充する水系医薬品などの清浄化基準には，外因性ピロジェン物質の中で，エンドトキシン濃度基準が用いられているのが一般的である。表 1 には，エンドトキシンの生物活性を示した。前述した本邦の薬局方における輸液剤のエンド

トキシン濃度基準は 250 EU/1 未満とされているが，これは輸液注入に伴うエンドトキシン混入に対する急性反応を防止するための基準である。細菌，真菌などの微生物の出すピロジェン物質はエンドトキシンのみではないが，そのほかの外因性ピロジェン物質も低値に維持される環境を設定する上で，エンドトキシンが 1 つのマーカーとして評価されているというのが現状である。表 2 には，日本の薬局方と米国の FDA ガイドラインにおける注射用水のエンドトキシン濃度基準を比較して示した。わが国の透析センターにおいても以前にはなんらかの外因性ピロジェン物質により，治療中の患者全員が発熱するようなことがしばしば起きた。近年，そのような事故は皆無ではないにしても激減している。現時点で問題とされるのは，発熱などの急性反応よりもむしろ繰り返される治療に伴い，急性反応を引き起こさない程度のピロジェン物質の血中への侵入による慢性反応というべきものが，患者への新たな合併症の発症と進展に関与していないかどうかという点である。その事実関係を明らかにすることと，それを防止するために必要な外因性ピロジェン物質の代表としてのエンドトキシンの濃度レベルを明らかにすることである。

表 1 エンドトキシンの生物活性

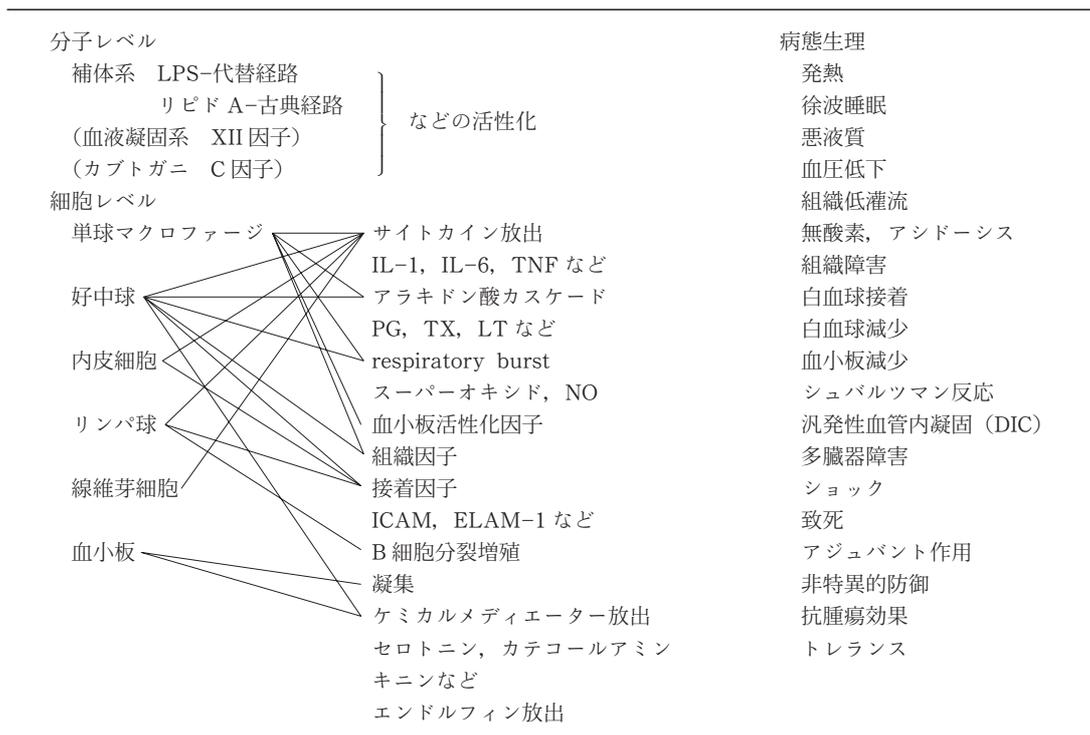


表2 日本および米国の医薬品についてのエンドトキシン濃度基準

出典	対象医薬品	エンドトキシン濃度
日本薬局方第12改正	注射用水	0.25 EU/ml
FDAガイドライン	注射用水	0.25 EU/ml
	生理食塩水	0.50 EU/ml
	リンゲル液	0.50 EU/ml
	ブドウ糖注射液	0.50 EU/ml
	炭酸水素ナトリウム注射液	1.20 EU/ml
	ヘパリンナトリウム注射液	0.003 EU/unit

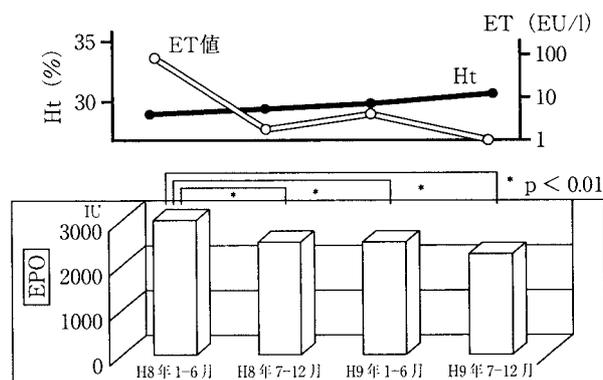


図1 透析液エンドトキシン濃度低下に伴うエリスロポエチンの節約効果 (松山ら<sup>5)</sup>による)

透析液を清浄化してヘマトクリット値を30%に維持したときのエリスロポエチン投与量の低下

## 2 エンドトキシンの慢性反応とは

維持血液透析により、繰り返し透析液に混入するエンドトキシンが患者血液中へ入ることが、患者の病態になんらかの悪影響をきたすかどうかは、1995年の時点では明らかでなかった。血液透析以外に慢性的なエンドトキシンが血液へ混入するような局面や治療法は存在しておらず（体外循環で長期生存するほかの疾患も存在しない）、他領域にもそれを確認できるような事実関係は見当たらないからである。しかし、近年エンドトキシンの繰り返す血液への混入によると思われる血液透析患者の病態変化がいくつか指摘、報告されてきている。エンドトキシンの血液への混入による慢性反応が存在すると考えられるのである。

Schindler ら<sup>3)</sup>は、ultra-pure dialysate を用いて血液透析を受ける患者の血清 interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) が有意に低下することを指摘しており、また Kim ら<sup>4)</sup>は同様な低エンドトキシン透析液を用いた透析、または HDF により治療を受けた患者の血清 tumor necrosis factor (TNF) レベルが有意に低値であることを明らかにした。エンドトキシンの繰り返す血液中への混入が患者血液中のサイトカイン産生を亢進させていることが示唆される。

松山ら<sup>5)</sup>は、100 EU/l 程度の透析液エンドトキシン濃度を数 EU/l 未満に低下させることにより、患者のヘマトクリット値を30%に維持させるのに必要なリコンビナント・エリスロポエチン量が漸減し、平均3,000 U/週から2年後には2,500 U/週まで低下したことを示している (図1)。また、ハノーバー・グループの Schwalbe ら<sup>6)</sup>は、超高純度透析液を使用することにより、患者の手根管症候群の手術頻度が低下した

ことから、超高純度透析液の使用により透析アミロイドシスの進展が抑制される可能性を指摘している。政金ら<sup>7)</sup>は、エンドトキシン・レベル1 EU/l 以下の超高純度透析液を用いた血液透析による透析治療に変更することにより、患者の血清中  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -M) が有意に低値になることを示した。さらに、超高純度透析液の使用により、治療患者の CRP 値が有意に低下することが報告<sup>8)</sup>されており、血液透析に伴う慢性炎症反応の持続による動脈硬化症や心不全の進展が、超高純度透析液を使用することにより抑制できることが推測されている。

エンドトキシン・レベルを250 EU/l 未満に維持することは、エンドトキシンによる急性反応を防止するには十分な値であるかもしれないが、慢性的に繰り返される透析で血液中へ侵入する値として十分に高い値である可能性が強い。したがって、慢性反応を防止しうる新たな透析液エンドトキシン基準値が設定される必要があると考えられる。

現在までのところ、100 EU/l 程度の透析液エンドトキシン・レベルで貧血に悪影響を与えていることより、これ以下のレベルに低下させることが望ましいと考えられる。

## 3 透析液清浄度評価はいかに行うべきか

透析液のエンドトキシン・レベルをいかに低下させるかについては、しかるべき客観評価を行って決定されるべきである。評価期間には、透析液の清浄度を変化させること以外の透析患者の治療条件は一定にすることが必要である。すなわち、使用透析膜、透析液流

量、血液流量などの透析法を一定にし、評価期間中にそれらの条件を変更せざるをえなかった症例や重篤な感染症などに罹患した症例は評価対象から外すべきである。純度の低い透析液の期間と純度の高い透析液の期間で同一の評価マーカーを測定し、その変化をみる。評価期間は6カ月以上欲しい。評価項目には、一般血液検査以外にCRP、サイトカイン(IL-6など)、CD14、 $\beta_2$ -microglobulin、酸化LDL、そのほかを入れることが評価上望ましい。動脈硬化性変化や心不全、透析アミロイドーシスなどの変化を評価するには年余の長期的観察が必要である。できれば長期評価をしたものである。

透析液から血液へのエンドトキシン移行には透析膜性能が大きく関与するので、I型、II型、またはIII型によるグループ分けも必要である。ベンゼン環を有する膜素材では、エンドトキシンを吸着することが確認されており、その評価も行いたい。

#### 4 エンドトキシン慢性反応の評価

エンドトキシンの慢性反応として現在までに考えられているのは、貧血、透析アミロイドーシス、骨病変、慢性炎症反応の結果としての動脈硬化、心不全などである。貧血の進行には、造血抑制と赤血球寿命の低下が考えられるが、エンドトキシンによる赤芽球のアポトーシス惹起の事実より、造血低下が主因と考えられる。透析アミロイドーシスは、エンドトキシンによるサイトカイン産生の亢進や酸化的ストレスを介する $\beta_2$ -microglobulinのAGEs化の促進を介して悪化されることが考えられる<sup>9,10</sup>。慢性炎症反応はヨーロッパにおいてCRP値上昇で評価されているが、動脈硬化や心不全とエンドトキシンとの明らかな関連は証明されているといえないのが現状であろう。今後のこの点での研究の前進が待たれる。

#### 文 献

- 1) 山上政二：透析液安全基準策定報告。透析会誌，28；1487，1995。
- 2) Drukker W: The hard water syndrome: a potential hazard during regular dialysis treatment. Proc Eur Dial Transplant Assoc, 5; 284, 1969.
- 3) Schindler R, Lonnemann G, Scaffer J, et al: The effect of ultrafiltered dialysate on the cellular content of interleukin 1 receptor antagonist in patients on chronic hemodialysis. Clin Nephrol 68; 229, 1994.
- 4) Kim S-T: On-line hemodiafiltration: Effective removal of high molecular weight toxins and improvement of clinical manifestations of chronic hemodialysis patients. Nephrology, 2 (Suppl.1); 183, 1996.
- 5) 松山玲子, 井上聖仁, 波津古幸彦, 他：水処理設備改善によるエリスロポエチンの減量。透析会誌，31 (Suppl.1); 567, 1998。
- 6) Schwalbe S, Holzhauser M, Schaeffer M, et al:  $\beta_2$ -microglobulin associated amyloidosis: A vanishing complication of long-term hemodialysis?. Kidney Int, 52; 1077, 1997.
- 7) 政金生人, 松永智仁, 友池仁暢, 他：無エンドトキシン透析液は血清 $\beta_2$ -MGを低下させるか。腎と透析，44 (別冊, HDF療法 '98); 107, 1998。
- 8) Schindler R, Boenisch O, Fischer C, et al: Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. Clin Nephrol, 53; 452, 2000.
- 9) Miyata T, Oda O, Inagi R, et al:  $\beta_2$ -microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. J Clin Invest, 92; 1243, 1993.
- 10) Miyata T, Inagi R, Iida Y, et al: Involvement of  $\beta_2$ -microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis associated amyloidosis: Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 1. J Clin Invest, 93; 521, 1994.