

# 透析液清浄化基準の変遷と今後の目標

川西秀樹

あかね会土谷総合病院

key words : 透析液清浄化, 水質基準, ISO

## 要旨

本邦において、透析液清浄化基準は血液浄化技術の進歩につれてその都度改定されてきた。しかし、多くはエンドトキシン (ET) 測定を主とし、細菌検出に関してはあえて避けてきた。現在、透析液清浄化に関して国際基準である ISO 基準設定が行われている。それによると標準透析液では ET 濃度 250 EU/L 未満・菌体数 100 CFU/mL 未満、超純粋透析液で ET 濃度検出限界未満・菌体数 0.1 CFU/mL 未満、補充液用透析液で ET 濃度検出限界未満・菌体数  $1 \times 10^{-6}$  CFU/mL 未満と厳格な基準がされている。現状では ET 濃度測定に関しては確立されている。残りは細菌検出であるが、これも関連学会、業界の協力により数年のうちには達成されるであろう。

## はじめに

透析液清浄化基準に関しては 1994 年の九州 HDF 検討会基準以降<sup>1)</sup>、日本透析医学会 (JSDT) を中心に透析療法の性能向上に伴い改定が行われてきた。しかし、本邦における基準はエンドトキシン (ET) 測定を主としており細菌検出に関しては明確な基準が示されていなかった。それに対し、諸外国では従来より細菌検出に重きを置いた水質基準が示されてきた。特に 2004 年に AAMI (American Association of Medical Instrumentation) より従来に比して厳しい基準が示され<sup>2)</sup>、現在この基準を ISO (International Or-

ganization for Standardization) にも導入しようとする動きがみられる<sup>3)</sup>。透析液清浄化が ISO 基準として示された場合には、本邦においても無視することはできず、その ISO に合致した新たな基準作成と臨床実施が求められている。

## 1 日本における透析液清浄化基準の変遷

日本における透析液清浄化基準の変遷を表 1 に示す。JSDT で 1995 年に通常の血液透析を行う場合の水質基準が決定され<sup>4)</sup>、1998 年にはガンプロ社の on-line HDF 装置 (AK 100-Ultra) の認可のために逆濾過促進型人工腎の水質基準が示された<sup>5)</sup>。さらに 2004 年の JSDT 学術集会でのコンセンサス会議を経て 2005 年に内部濾過促進型透析を分離した新たな基準が示された<sup>6)</sup>。また日本透析医会でも 2001 年に基準が示されている<sup>7)</sup>。また on-line HDF に関する水質基準は 1994 年に九州 HDF 検討会より提示され<sup>1)</sup>、これがすべての基準の基となっている。

これらの基準をまとめると、現在では ET 濃度は通常の血液透析でも透析液 50 EU/L 未満 (達成目標値: 測定感度未満) が要求され、on-line HDF においては透析液と置換液ともに測定感度未満が絶対条件とされている。また内部濾過促進型透析 (内部濾過量 35 mL/min 以上) においては 10 EU/L 未満 (達成目標値: 測定感度未満) が求められている。

このように ET 濃度に関しては諸外国に比して厳しい基準が課せられている。しかし細菌検出に関しては

表1 日本における透析液清浄化基準

1. 血液透析液
1995年; JSDT
透析液: ET 濃度 250 EU/L 未満 (目標値 100 EU/L 未満), 細菌数 100 CFU/mL 未満
2001年; 日本透析医会
透析用水: ET 濃度 100 EU/L 未満
透析液: ET 濃度 100 EU/L 未満 (目標値 10 EU/L 未満)
2005年; JSDT
透析用水: ET 濃度 50 EU/L 未満
透析液: ET 濃度 50 EU/L 未満 (目標値 測定限界未満)
2. 大量液置換型血液濾過透析および内部濾過促進型透析
1994年; 九州 HDF 検討会水質基準
透析液: ET 濃度 50 EU/L 未満 (目標値 10 EU/L 未満)
置換液: ET 濃度測定限界未満
1998年; JSDT
透析用水: ET 濃度 250 EU/L 未満
透析液: ET 濃度 100 EU/L 未満 (目標値 10 EU/L 未満)
置換液: ET 濃度測定限界未満, 細菌数 $1 \times 10^{-3}$ CFU/mL 未満
2001年; 日本透析医会
透析用水: ET 濃度 100 EU/L 未満
透析液: ET 濃度測定限界未満
置換液: ET 濃度測定限界未満
2005年; JSDT
透析用水: ET 濃度 50 EU/L 未満
透析液: ET 濃度測定限界未満
「内部濾過促進型透析: 透析液 ET 濃度 10 EU/L 未満 (目標値 測定限界未満)」
置換液: ET 濃度測定限界未満

1995年 JSDT 基準に透析液 100 CFU/mL 未満が示されているがその後基準が示されておらず、on-line 置換液においては 1998年 JSDT 基準で  $1 \times 10^{-3}$  CFU/mL との数値が示されているのみである。

## 2 ISO 透析液清浄化基準 (案)

ISO 基準 (表2)<sup>3)</sup> では、標準透析液 (conventional dialysate) は ET 濃度 250 EU/L 未満・菌体数 100 CFU/mL 未満 (目標値 50 CFU/mL 未満) とこれまでの基準に比して厳しくなり、さらに超純粋透析液 (ultra-pure dialysate) で ET 濃度検出限界未満 (欧米での検出限界は 30 EU/L)・菌体数 0.1 CFU/mL 未満、補充液用透析液 (dialysate for infusion) で ET 濃度検出限界未満・菌体数  $1 \times 10^{-6}$  CFU/mL 未満と厳格な基準を示している。これまで欧米では ET 分析キットの感度が低かったこともあり細菌数測定が主流であり、本邦に比して緩やかなものとの認識があった。しかし、新しい ISO (案) の基準によると高度の清浄化レベルが要求されている。現在、この基準は ISO において論議されており、数年先には ISO 基準

として正式に決定される予定である。

先に述べてきたように本邦において細菌検出は積極的に行われてこなかった。その理由は細菌検出には培養のために時間が必要であり、さらにコンタミネーションによる誤差が大きく、そのため臨床現場では安定して測定できる ET 濃度測定で代用できるとの考えがあったからである。しかし ET 濃度と細菌数との間には相関性はなく、ET 濃度が検出感度以下でも生菌が存在する可能性がある。そのため両者の測定が必要となる。

また、これらの透析液清浄化基準が定められたとしても、その基準はどのような治療モードに適合させるのかについては決定されていない。本邦では血液浄化器の性能によって使用すべき透析液清浄化度を規定する試案を出しているが<sup>6)</sup>、ISO (案) では不明確である。しかし EDTA のガイドライン<sup>8)</sup>では、ultra-pure 透析液はすでに high flux ダイアライザまで適応されるとされている。本邦においても、たとえば ultra-pure 透析液の基準を現在の II 型ダイアライザ使用時まで規定するのか、逆濾過促進型透析に限定するのかなど

表2 ISO 透析液清浄化基準 (案)

液種	生菌数	エンドトキシン	備考
透析用水	100 CFU/mL 未満	250 EU/L 未満	アクションレベル：50 CFU/mL
透析液 (conventional dialysate)	100 CFU/mL 未満	250 EU/L 未満	透析器入口で採取 アクションレベル：50 CFU/mL
超純粋透析液 (ultra-pure dialysate)	0.1 CFU/mL 未満	30 EU/L 未満†	基本的には補充用透析液を作製する 透析液のみ適合される
補充液用透析液 (dialysate for infusion)	10 <sup>-6</sup> CFU/mL 未満	30 EU/L 未満†	業者が10 <sup>-6</sup> への適合性を検証した 装置・プロセスで作成

† 30 EU/L は欧米での測定感度を示す

今後の検討が必要となる。

### 3 本邦における現状

全国的に透析液清浄化に関して調査したものは、JSDT 統計調査の1999年末が唯一である<sup>9)</sup>。透析液 ET 濃度の測定の有無に関する調査が行われ、返答のあった施設 (全施設の90%) の内61.5% (1,788施設) において ET 測定を行っているという回答され、その平均 ET 濃度は211 EU/Lであった。しかし、89%の施設では100 EU/L以下であり JSDT 基準を満たしていた。さらに14%の施設では測定感度以下であった (図1)。これは回答のあった施設のみに限定したものであり、必ずしもすべての透析施設の結果を表しているとは言えないが、少なくとも透析液清浄化に努力している施設においては ET 濃度の目標はほぼ達成できていると考えられた。

その後の調査は2002年に、HDF研究会を中心に臨床工学技士会の協力を得て、各県2施設ずつ無作為に選択された計88施設の ET 濃度が集計された<sup>10)</sup>。その結果、透析液 ET 濃度は平均22.4 EU/L (最大604 EU/L) と比較的良好な範囲にあったが、少ないながらも依然100 EU/L以上の施設も認められた。このように現在においては透析液 ET 濃度の測定は一般的になったと考えられ、またパイロジェンカットフィルターの普及もあいまって JSDT 2005 の基準50 EU/L は現実的な値と考えられる。

一方、細菌検出に関してはこれまで皆無というほど行われてこなかった。2004年、2005年に HDF 研究会において限定された地域での透析液細菌検出が検討されたが<sup>11)</sup>、統一した結果を得ることができず、細菌検出方法の標準化の必要性が痛感された。

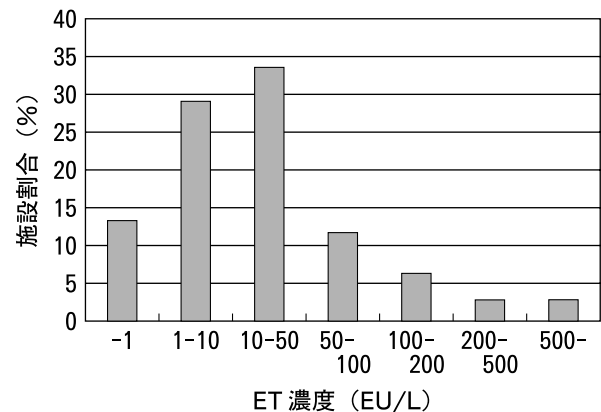


図1 日本透析医学会統計調査 (1999 年末) よりの ET 濃度の分布 (n=1,616) (文献9より)

### 4 ISO 基準 (案) で推奨されている細菌検出方法

透析液細菌検出法に関する標準的な方法は確立されていない。現在、主に行われている方法は平板寒天培地法、メンブレンフィルター法、および特殊な液体培地を用いるセンシメディア™法などがある。しかし使用する培地、検体量、培養条件、培養日数など多くの検討項目がある。

ISO (案) が推奨している透析液細菌培養を表3に示す。基本的には水生菌の発育に適した TGEA (tryptone glucose extract agar), またはそれと同等を用い常温で7日間培養する方法であり、測定頻度は毎月、少なくとも2基が試験され、各装置が少なくとも年1回試験されることが推奨されている。培地に関しては ISO の当初の案では trypticase soy agar (TSA) や standard methods agar (SMA) を用いた 35°C, 48 時間培養が推奨されていたが、ヨーロッパの意見で変更が加えられている。

表 3 ISO (案) での推奨される細菌検出方法

1. 測定頻度	各国でのガイドラインに従うべきであるが、それが無い場合には 水処理システム：1回/月 透析液：毎月、少なくとも2基が試験され各装置が少なくとも年1回試験されるように装置を 順回して測定する。
2. サンプル量	5~1,000 mL
3. サンプルの貯蔵	4時間以内：常温 (25°C)，それ以上になる場合には2時間貯蔵が限度 4~24時間：冷蔵 24時間以上の貯蔵は行わない
4. 培養法	平板寒天培地法：サンプル量 0.2 mL，検出限界 >5 CFU/mL メンブレンフィルター法：サンプル量 10~1,000 mL，1 CFU/mL 未満を検出するときに使用
5. 培地	tryptone glucose extract agar (TGEA) または同等の性能 培養条件：17~23°C，7日

表 4 本邦の基準と ISO 基準 (案) の違い

JSDT	ISO
通常透析液 ET < 50 EU/L (< nd) 細菌 < 100 CFU/mL	通常透析液 ET < 250 EU/L 細菌 < 100(50) CFU/mL
内部濾過促進 HD ET < 10 EU/L 頻度：なし	ultra-pure ET < nd 細菌 < 0.1 CFU/mL
全自動透析装置 ET < nd 細菌 < 0 CFU/mL 頻度：2 週毎 (厚労省)	頻度：2 台，1 年ですべての のコンソール (ISO では dialysate for infusion の ための透析液)
on-line HDF 透析液 ET < nd 置換液 ET < nd 頻度：2 週毎	dialysate for infusion 透析液 ET < nd 細菌 < 0.1 CFU/mL 頻度：2 台，1 年ですべての のコンソール 置換液 < nd，細菌測定で きかない

## 5 本邦における透析液清浄化基準の具体的問題点

透析液清浄化基準についての具体的な問題点を次にあげる (表 4)。

### 1) 細菌培養法

ISO (案) では培地に関しては TGEA またはそれと同等の評価が得られたものであればよいとされており、本邦においては広く水性菌の培養に用いられている R2A (reasoner's agar No. 2) は、TGEA との同等性がバリデートされており用いることは可能である。そのほかの培地や検出方法も R2A を標準としてバリデートされればよいと考える。conventional 透析液の 100 CFU/mL を検出するには平板寒天培地法でよいが、ultra-pure 透析液の <0.1 CFU/mL を測定するにはメンブレンフィルター法やそのほかの特殊な手技が必要となる。今後の各手技のバリデーションがまたれる。

### 2) 各透析液清浄化基準の適応範囲

conventional 透析液は問題ないが、ultra-pure 透析液をどの血液浄化法まで適応させるかについては論議が必要である。少なくとも内部濾過促進型透析までの適応に関しては異論は少ないであろうが、内部濾過量 (峰島基準 > 35 mL/min)<sup>6)</sup> には論議は必要となる。ETDA ガイドラインのように、high flux ダイアライザに適応されるとすれば本邦の II 型以上のダイアラ

イザはすべて含まれることとなり、つまりはすべての透析施設で ultra-pure 透析液を担保することが必須となる。

一方、2005 年 4 月に認可された JMS 社製全自動透析装置 GC-110 N では 2 週ごとにすべての透析装置の細菌 (<0 CFU/mL) とエンドトキシン測定が義務付けられている。本邦では一方では厳しい基準が定められ、他方ではいまだ決定されていない。この矛盾を含めて今後の論議が必要である。

### 3) on-line 置換液細菌検出

ISO (案) では on-line 置換液 (dialysate for infu-

sion) の細菌数基準を  $1 \times 10^{-6}$  としている。この根拠は滅菌基準 (菌数  $10^6/\text{mL}$  を死滅させる条件) によっているが臨床での達成は困難である。ISO (案) においてもこの数値の達成は機器や透析液供給メーカーの責任においてなされるべきであり、そのようにバリデーションされた機器を使用する限りにおいては、実際の透析現場では測定する必然性はないとしている。

しかし、本邦では on-line HF/HDF 専用装置は存在せず (ガンプロ社 AK 100 は認可は得ているが)、on-line HDF は実施施設の責任において行われている。そのため置換液細菌数評価も各施設の責任において行わなければならないこととなる。1994年に提示された九州 HDF 検討会規準<sup>1)</sup>では、各施設の自己責任を達成するために厳しい管理基準を課している。これまではこの九州 HDF 検討会規準に従って on-line HDF が行われてきたが、ISO 基準が批准されれば細菌数  $1 \times 10^{-6}$  を避けることができないこととなる。

しかし、この細菌数測定は不可能であり別の方策を考えなければならない。現時点で考えられる対策としては、九州 HDF 検討会規準に基づいた管理基準の強化、パイロジェンカットフィルターのバリデーションである。この問題を解決するために、今後多くの検討と理論武装が必要となる。

## おわりに

本論文では透析液をなぜ清浄化しなければならないか、また清浄化の方法などについてはあえて解説しなかった。これらは他書を参照にさせていただきたいが、少なくとも透析療法において透析液清浄化は日常的な業務であるとの認識が必要である。本邦の現状では

ET 濃度測定に関しては確立されていると考えられる。残りは細菌検出であるが、現在、透析医学会を中心に関連業界の英知を集めて検討されており、これも1~2年先にはすべての透析施設で検出可能となると考えられる。

## 文 献

- 1) Sato T, Koga N: Centralized on-line hemodiafiltration system utilizing purified dialysate as substitution fluid. *Artif Organs*, 22; 285-290, 1998.
- 2) ANSI/AAMI RD 52: 2004, Dialysate for hemodialysis, AAMI, VA USA, 2004.
- 3) ISO/CD 23500, Fluids for haemodialysis and related therapies, 2005.
- 4) 山上征二: 透析液安全基準策定報告. 透析会誌, 28; 1487-1493, 1995.
- 5) 森井浩世, 浅野 泰, 内藤秀宗, 他: ガンプロ社 AK 100-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; 1107-1109, 1998.
- 6) 川西秀樹, 峰島三千男, 竹澤真吾, 他: 新たな透析液水質基準と血液浄化器の機能分類. 透析会誌, 38; 149-154, 2005.
- 7) 鈴木正司, 秋澤忠男: 透析液の生物学的清浄度基準案 平成12年11月12日. 日透医誌, 16; 33-34, 2001.
- 8) The EPG expert group on Hemodialysis: European best practice guidelines for hemodialysis (part 1), Section IV. Dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant*, 17(Suppl 7); 45-62, 2002.
- 9) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 (1999年12月31日現在), 日本透析医学会, 2000.
- 10) 砂子澤裕, 伊藤孝輔, 竹澤真吾, 他: 全国透析施設における水質管理の実態, 腎と透析, 55(別冊 HDF 療法 '03); 52-54, 2003.
- 11) 竹澤真吾, 川西秀樹: すべての透析室において細菌コントロールは可能か, 腎と透析, 59(別冊 HDF 療法 '05); 55-57, 2005.