

透析液清浄化の手段と管理

川西秀樹

あかね会土谷総合病院

key words : 生体適合性, 透析液清浄化, 水質基準, ISO 基準

要 旨

透析液清浄化は透析療法の生体適合性を担保する最大のものの一つである。汚染された透析液を用いると炎症反応を惹起し MIA 症候群や透析アミロイド症などの合併症を増長させ生命予後を低下させる。特に最近のダイアライザ溶質透過性の向上により汚染物質の流入リスクが高くなってきている。

透析液清浄化基準に関しては、日本透析医学会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。本邦における基準はエンドトキシン検出を主としており、細菌検出に関しては明確な基準が示されていない。しかし 2004 年の ISO 透析液清浄化基準案以降、本邦においても細菌検出を加えることが論議されている。今後の透析液清浄化基準値は ISO (案) に従うべきと考える。しかし ISO (案) ではその基準値の適応透析モードに関しては示されていない。一方、本邦においては血液浄化器の性能と透析液清浄化度が一体のものとして論議されてきた。ISO と本邦の基準を整理し、透析モードに適合した新たな透析液清浄化基準を提示する必要がある。

1 はじめに

透析液清浄化の必要性については、1980 年代よりヨーロッパを中心として論議されてきた。本邦においても 1995 年に日本透析医学会 (JSDT) において清浄化基準が提示され、その後の on-line HDF 療法の

普及と相まって清浄化基準が作成されてきた。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い。それに対し、諸外国では従来細菌検出に重きを置いた水質基準が示されてきた。現在 ISO (International Organization for Standardization) により国際基準の策定が検討されている¹⁾。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、ISO 基準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。

しかし、ISO (案) では清浄化度は示されているが、その適応療法についてはあえて触れられていない。一方、JSDT では透析液清浄化を規定した血液浄化器機能分類を提唱している。今後、ISO 基準がどのような血液浄化モードに適応されるのかについての検討が必要である。

2 透析液清浄化の臨床意義

1) Interleukin 仮説

1983 年に Henderson, Koch, Shaldon によって提唱されたもので、生体適合性の不良な血液透析を行うと、透析中にサイトカインが遊離され炎症反応を惹起し、各種生体反応を引き起こし生存率低下につながるものとしたものである²⁾。この透析中の生体適合性を規定するものとして、ダイアライザと透析液汚染があげられる。この考えは後に MIA 症候群 (malnutrition inflammation and atherosclerosis syndrome)³⁾ へ発

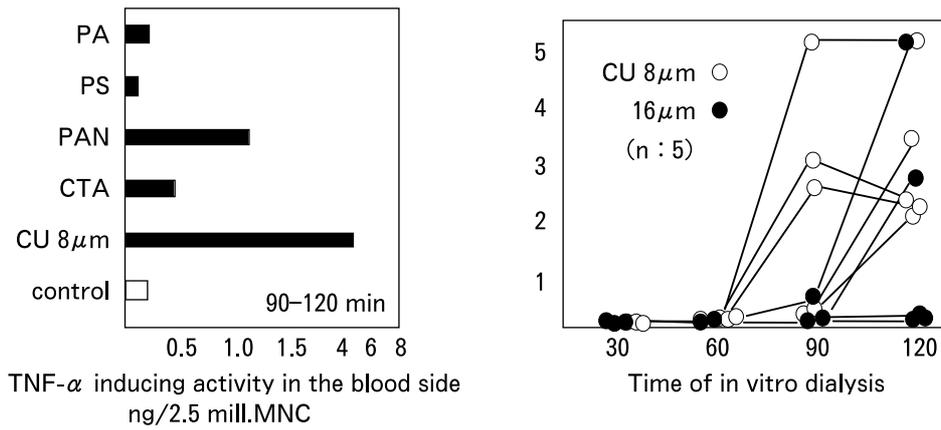


図1 各種ダイアライザ膜を通してのサイトカイン産生刺激

CU：再生セルロース膜，CTA：セルローストリアセテート膜，PA：ポリアミド膜，PAN：ポリアクリロニトリル膜，PS：ポリスルホン膜
(文献4より)

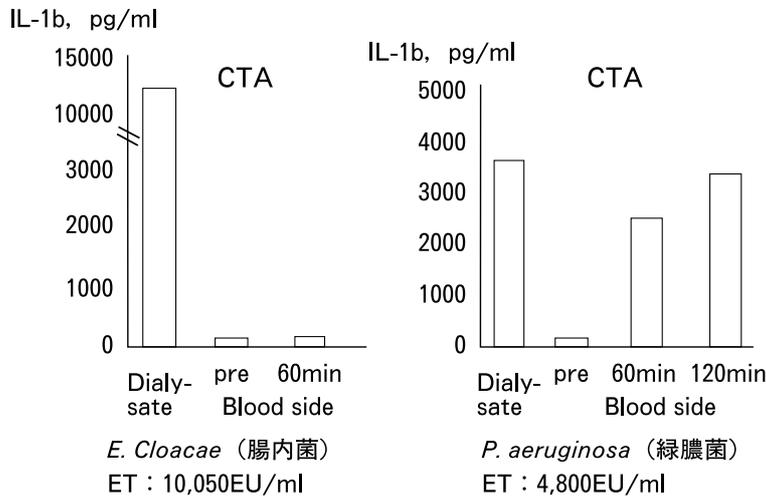


図2 菌種によるダイアライザを通してのサイトカイン産生刺激性の違い

CTA：セルローストリアセテート膜
(文献5より)

展し，透析療法合併症の中心としてサイトカインに代表されるメディエーターを位置づけ，炎症，低栄養，動脈硬化の三者が密接に結びついて生存率を低下させているとした。

しかし当初はたとえ汚染された透析液を使用したとしてもダイアライザ自体が汚染阻止フィルタとして働き，生体内へは影響しないと考えることが一般的であった。この考えを否定するために Koch らのグループは in vitro 実験を繰り返し，どのような種類のダイアライザであっても汚染物質が透過し血液側にサイトカインを遊離させることを証明した。特に Lonnemann らは膜細孔系の小さな再生セルロース膜 (CU) と透過性の向上したポリスルホン膜 (PS)，ポリアミド膜 (PA)，ポリアクリロニトリル膜 (PAN)，セルロー

ーストリアセテート膜 (CTA) を比較し，CU 膜ではサイトカインの遊離が大きく，特に膜厚の薄いものほど顕著であることを示した (図1)⁴⁾。これは汚染物質の透過性は単に細孔系に比例するのではなく，膜材質によって異なり，特に PS 膜のように吸着能力を有している膜種では阻止ができることによっている。また，この結果は本邦 I 型ダイアライザ使用時においても透析液清浄化が必要であることを示唆するものである。しかし PS 膜でもサイトカインは遊離されており，特に最近の PS 膜の物質透過性は極度に向上しているため清浄化が必須となる。

また Evans らは同様の実験系で腸内菌と緑膿菌の刺激性を比較し，緑膿菌ではたとえ ET 濃度が低くてもサイトカイン遊離は大きい事を示した (図2)⁵⁾。透

析液中の細菌の大半は緑膿菌属であり、この実験より低い ET 濃度であっても細菌汚染は避けなければならないことが証明された。

また、ET よりさらに微細な物質である細菌の DNA fragments (oligodeoxynucleotides, 6~20 核酸, 1,200~25,000 Da) の流入が懸念されている⁶⁾。これは大半のダイアライザを素通りするものであり、これを制御するためには完全な清浄化が必要となる。

2) 逆濾過透析液

ダイアライザの改良により溶質透過性は向上したが、これは透析液よりダイアライザ膜を透過して汚染物質の流入が増加することを意味する。これが逆濾過・逆拡散であり、特に最近はこの現象を積極的に利用して溶質除去能を向上させる内部濾過促進型ダイアライザが開発されてきた。また濾過膜を透過させて清浄化した透析液を直接体内に注入する on-line HDF や、それを開始・回収に用いる全自動透析装置が開発されてきた。

このように逆濾過透析液を積極的に用いる場合には透析液の完全な清浄化が要求される。特に 2006 年度

のダイアライザ分類の改定以後、価格差を要因として溶質透過能の高い IV 型ダイアライザの比率が増加している (60% 以上)。このようなダイアライザを用いる場合には必然的に透析液清浄化が要求される。

3 透析液清浄化の臨床効果

透析液清浄化の臨床効果を表 1 にあげる。最も顕著にみられる効果は貧血の改善 (EPO 抵抗性の改善) である。Sitter らは通常透析液 (生菌数 85 CFU/mL) を ultra-pure 透析液 (生菌数 <0.1 CFU/mL) に変更後、有意に IL-6, CRP が低下し、それと同時に EPO 抵抗性が改善したことを示した (図 3)⁷⁾。この現象は多く報告されており、現時点では最も明確な透析液清浄化の証拠といえる。

そのほか残存腎機能保持^{8, 9)}、透析アミロイド症の予防¹⁰⁾、AGE 低下¹¹⁾が報告されている。しかし動脈硬化の改善や生存率への影響に関しては、長期研究が必要なことと複合因子が多いため未だ示されていない。またこれまでの研究は大半が小規模観察研究でありエビデンスレベルとしては低く、今後大規模比較研究が必要である。

表 1 透析液清浄化の臨床効果

サイトカイン減少
炎症減少
EPO 抵抗性の減少 (貧血の改善)
AGE 減少
透析アミロイド症発症予防
栄養状態改善
残腎機能保持
動脈硬化?
生存率?

4 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 2 に示す。JSDT で 1995 年に通常血液透析を行う場合の水質基準が決定され¹²⁾、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¹³⁾。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

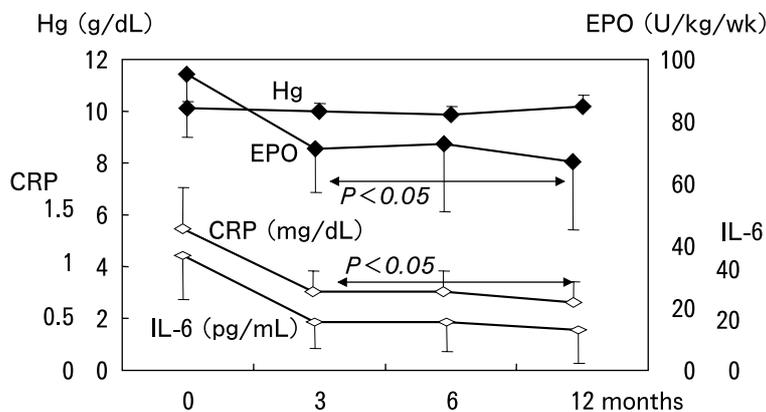


図 3 透析液清浄化の貧血に対する効果

通常透析液 (生菌数 85 CFU/mL) から ultrapure 透析液 (生菌数 <0.1 CFU/mL, ET <0.030 EU/mL) へ変更後の変化. (n=15)

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¹⁴⁾。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¹⁵⁾、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 0.050 EU/mL 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、0.010 EU/mL 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、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なく、on-line 置換液においては 1998 年 JSDT 基準で 1×10^{-3} CFU/mL との数値が示されているのみである。

5 ISO 透析液清浄化基準（案）

ISO 基準案（表 3）¹⁾ では、標準透析液（standard dialysis fluid）では ET 濃度 0.500 EU/mL 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っている。さらに超純粋透析液（ultrapure dilaysis fluid）で ET 濃

表 2 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 0.250 EU/mL 未満（目標値 0.100 EU/mL 未満） 細菌数 100 CFU/mL 未満
2005 年 JSDT	透析用水：ET 濃度 0.050 EU/mL 未満 透析液：ET 濃度 0.050 EU/mL 未満（目標値は測定限界未満）
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 0.050 EU/mL 未満（目標値 0.010 EU/mL 未満） 置換液：ET 濃度測定限界未満
1998 年 JSDT	透析用水：ET 濃度 0.250 EU/mL 未満 透析液：ET 濃度 0.100 EU/mL 未満（目標値 0.010 EU/mL 未満） 置換液：ET 濃度測定限界未満，細菌数 1×10^{-3} CFU/mL 未満
2005 年 JSDT	透析用水：ET 濃度 0.050 EU/mL 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 0.010 EU/mL 未満（目標値は測定限界未満）」 置換液：ET 濃度測定限界未満

表 3 ISO 透析液清浄化基準（案）

液種	生菌数	エンドトキシン	備考
水	100 CFU/mL 未満	0.250 EU/mL 未満	アクションレベル：50 CFU/mL
透析液 (standard dialysis fluid)	100 CFU/mL 未満	0.500 EU/mL 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 dialysis fluid)	0.1 CFU/mL 未満	0.030 EU/mL 未満 ^{注)}	基本的には補充用透析液を作製する透析液のみに適合される
補充液用透析液 (on-line prepared substitution fluid)	10^{-6} CFU/mL 未満 (sterile & nonpyrogenic)	0.030 EU/mL 未満 ^{注)}	業者が 10^{-6} CFU/mL への適合性を検証した装置・プロセスで作成

注) 0.030 EU/mL は欧米での測定感度を示す。

度検出限界未満（欧米での検出限界は0.030 EU/mL）・菌体数 0.1 CFU/mL 未満，補充液用透析液（on-line prepared substitution fluid）では ET 濃度検出限界未満・菌体数 1×10^{-6} CFU/mL 未満と厳格な基準が示されている．最も新しい基準案では sterile & non-pyrogenic との表現が用いられ，滅菌条件と同等との認識となっている．

6 透析液清浄化基準の問題点

1) ET か生菌測定か

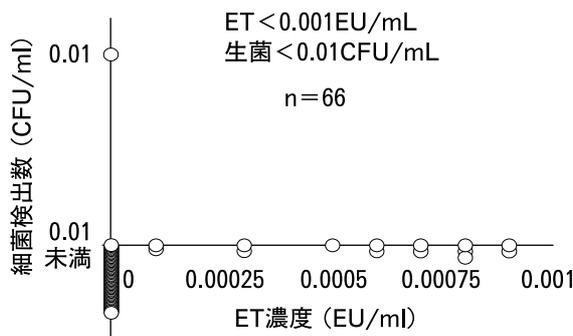
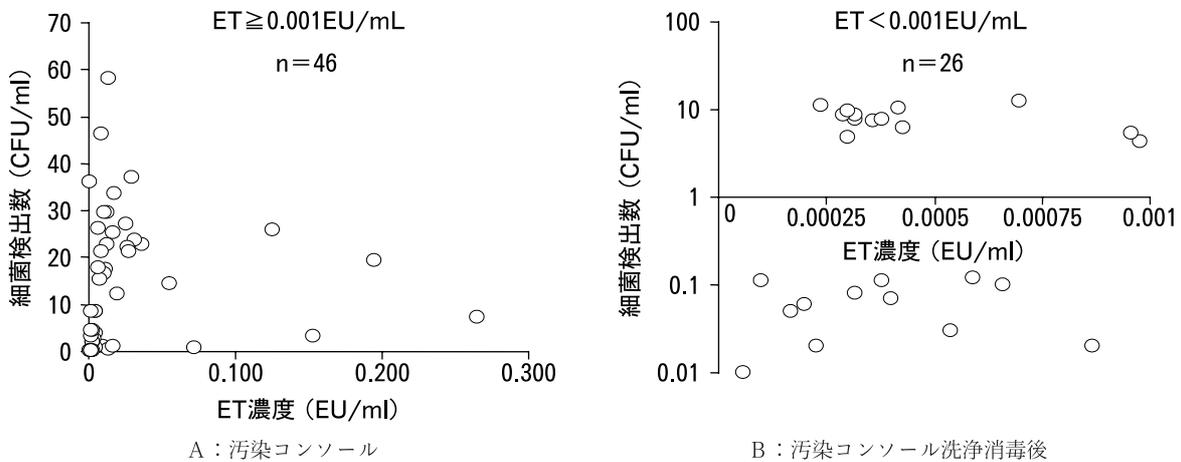
先に述べてきたように，本邦において細菌検出は積極的に行われてこなかった．その理由は細菌検出には培養のために時間が必要であり，さらにコンタミネーションによる誤差が大きく，そのため臨床現場では安定して測定できる ET 濃度測定で代用できるとの考えがあったからである．しかもダイアライザを通過して汚染源となるのは ET であり，生菌それ自体は破壊されなければ問題にならないとしていた．

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．また生菌が存在するところに消毒剤や熱湯を流して死滅させると，急速に ET 濃度が上昇する危険がある．さらに菌種により ET 産生量や刺激性が異なっている（図 2）．このような観点より現在では両者の測定が必須と考えられている．

われわれの施設で意図的に汚染させた実験用コンソールでの生菌数と ET 濃度を測定すると，両者の間には相関性が無く（図 4 の A），しかもこのコンソールを洗浄消毒し ET 濃度を <0.001 EU/mL としても生菌は最大で 10 CFU/mL 程度検出されている（図 4 の B）．このことは一度高度な汚染を被ったコンソールを洗浄消毒しても完全な生菌駆除はできないことを示している．それに反して，常に ET 濃度が <0.001 EU/mL に担保されている通常使用のコンソールでは，生菌は 1 回を除いて <0.01 CFU/mL に維持されている（図 4 の C）．

この現象を見ると，常に完全な清浄化が担保されているシステムでは，すでにバリデーションが確立していると評価され生菌測定は必要ない（ET 測定も必要ない）と言える．しかし清浄化が不完全で時々 ET が



C：完全に清浄化されたコンソール

図 4 透析液 ET 濃度と生菌数の相関

検出されるシステムでは、必ず生菌が検出されるため両者の頻回の測定が要求される。

2) 透析液清浄化基準の適応範囲

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。2004年 JSDT 学術集会でのコンセンサス会議ならびに HDF 研究会では、血液浄化器の性能によって使用するべき透析液清浄化度を規定する試案を出しているが¹⁴⁾、ISO (案) は不明確である。しかし EDTA のガイドライン (European best practice guidelines for hemodialysis)¹⁶⁾ では、ultrapure 透析液は highflux 透析はもとより通常透析まで適応することを推奨している。

ISO (案) での規定されている通常透析液は、透析療法における最低限の基準を示したものと考えられ、本邦においては現状でもほぼ達成できていると考えられる。しかし ultrapure 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。すくなくとも内部濾過促進型透析 (全自動透析装置などの逆濾過透析液を用いる装置も含む) へは適応すべきと考えられる。そのため 2005 年 JSDT 基準 (6) の $ET < 0.010 \text{ EU/mL}$ は測定感度未満と変更されるべきであり、細菌基準の $< 0.1 \text{ CFU/mL}$ も担保される必要がある。

内部濾過促進型透析器の定義は内部濾過量 (峰島基準 $> 35 \text{ mL/min}$) が妥当と考えられるが、2006 年度に改定されたダイアライザ機能分類 (厚生労働省) との相同性が不明確である。IV 型、V 型は $\beta_2\text{-microglobulin}$ クリアランスが $> 50 \text{ mL/min}$ であり、内部濾過の有無に関わらず汚染物質透過性の可能性があり、ultrapure 透析液の適応とすべきである。III 型の一部においても内部濾過量の大きなものが存在しているが明確なデータが示されていない。今後、ダイアライザ性能評価に推定内部濾過量を明示することが必要となる。さらには low flux (I 型) ダイアライザにおいても危険が完全に払拭されるわけではない (図 1)。そうなるすべての血液透析療法において ultrapure 透析液が推奨されることとなる。

3) 透析液清浄化度測定頻度

ISO (案) での測定頻度は「毎月、少なくとも末端透析装置 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で測定する」となっており、実現可能な基準である。これは on-line HDF にも適応されるが、本邦においては九州 HDF 検討会 on-line HDF 基準¹⁵⁾以降「2 週間毎、すべての透析装置での測定」が一般的となっている。そのため、2005 年 4 月に認可された逆濾過透析液を使用する JMS 社製全自動透析装置 GC-110 N においても、2 週ごとにすべての透析装置の細菌 ($< 0 \text{ CFU/mL}$) とエンドトキシン測定が厚生労働省の承認基準により義務付けられている。完全な清浄化状態が確認された (バリデーションが達成された) 後にはこのように実現困難な測定頻度は必要ないのではとも考えられる。この点の論議が必要となる。

4) on-line HDF における基準

ISO (案) では、透析液は ultrapure 透析液基準が適応され、置換液に関しては ET 濃度検出限界未満・菌体数 $1 \times 10^{-6} \text{ CFU/mL}$ 未満と厳格な基準 (新しい基準案では sterile & nonpyrogenic との表現) が示されているが、これらはまた測定は不可能であり、製造者によるバリデーションによってのみ達成できるとしている。

本邦では on-line HF/HDF 専用装置は存在せず (ガンプロ社の AK 100 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。九州 HDF 検討会規準¹⁵⁾以降、すべての基準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 (測定頻度) を課している。その結果、本邦におけるセントラル on-line HDF システムにおける事故は報告されていない。つまりは、すでにバリデーションされたシステムになっているとしてよいのかもしれない。

現時点で考えられる本邦のセントラル on-line HDF における基準としては、ISO (案) に従い透析液は ultrapure 透析液基準とし (頻度も同様)、置換液は 2 週間毎の ET と細菌測定を行い、一定期間 ultrapure 透析液基準 ($ET < \text{測定感度}$, 細菌 $< 0.1 \text{ CFU/mL}$) が担保されれば ISO の頻度と同じく毎月 2 回の測定のみとして良いのかもしれない。もちろん ET 阻止フィルタの定期的な交換は必須である。

7 今後の課題

本邦ではセントラル透析液供給システムが一般的で

あるが、諸外国では個人用であり ISO 基準もそれを前提として作成されている。そのため本邦の特徴を ISO 基準に反映させる必要がある。それには医会、学会、業界が一丸となってエビデンスの集積・海外への提示と ISO 対策を行うことが重要となる。

現在の予定では ISO 基準は数年先 (3 年?) には確立されるものと考えられる。そのため本邦においても適応した透析液清浄化基準を作成する必要がある。現在、JSDT 学術委員会で検討しており近々に提示されるであろう。しかし基準が作成されてもすべての透析施設で清浄化が達成されなければ意味をなさない。今後、ultrapure 透析液レベルの透析施設での確立を提言していく必要がある。

文 献

- 1) ISO/CD 23500, Fluids for haemodialysis and related therapies, 2005.
- 2) Henerson LW, Koch KM, Dinarello CA, et al.: Hemodialysis hypotension: the interleukin-1 hypothesis. *Blood Purif*, 1; 3-8, 1983.
- 3) Stenvinkel P: Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif*, 19; 53-61, 2001.
- 4) Lonnemann G, Behme TC, Lenzner B, et al.: Permeability of dialyzer membranes to TNF alpha-inducing substances derived from water bacteria. *Kidney Int*, 42; 61-68, 1992.
- 5) Evans RC, Holmes CJ: In vitro study of the transfer of cytokine-inducing substances across selected high-flux hemodialysis membranes. *Blood Purif*, 9; 92-101, 1991.
- 6) Schindler R, Beck W, Deppisch R, et al.: Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol*, 15; 3207-3214, 2004.
- 7) Sitter T, Bergner A, Schiffl H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1207-1211, 2000.
- 8) McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, et al.: Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int*, 61; 256-265, 2002.
- 9) Schiffl H, Lang SM, Fischer R: Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 17; 1814-1818, 2002.
- 10) Baz M, Durand C, Ragon A, et al.: Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs*, 14; 681-685, 1991.
- 11) Izuhara Y, Miyata T, Saito K, et al.: Ultrapure dialysate decreases plasma pentosidine, a marker of "carbonyl stress". *Am J Kidney Dis*, 43; 1024-1029, 2004.
- 12) 山上征二: 透析液安全基準策定報告, 透析会誌, 28; 1487-1493, 1995.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Sato T, Koga N: Centralized on-line hemodiafiltration system utilizing purified dialysate as substitution fluid. *Artif Organs*, 22; 285-290, 1998.
- 16) 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.