

[公募助成論文]

透析液清浄化の指標となる従属栄養菌培養方法の 精度管理および測定結果に対する警戒基準・ 処置基準設定のためのジェネラルコンセンサスの形成

大藪英一*^{1,3} 葉山修陽*² 野呂瀬嘉彦*³ 透析液清浄化多施設共同 GQP 委員会

*1 越谷大袋クリニック *2 日本医科大学腎臓内科 *3 同 微生物学免疫学

key words: 水棲菌, バイオバーデン, R2A 培地, フィルタ法, コンタミネーション

要 旨

2008年3月に発表された日本透析医学会の「透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008」で、学会の共通認識として、透析液作製も無菌医薬品製造への緒に就いた。しかし微生物限界試験として細菌培養検査を行う場合、同一検体の二重・多重測定による室内精度管理、同一清浄度と考えられる検体採取による併行精度管理、同一検体の多施設測定による室間精度管理が要求される。透析液の清浄化を目論み、多くの施設で透析液中の細菌培養検査が行われているが、導入経緯が施設ごとに異なり、目的や方法が異なるために個々のデータを集約しえないでいる。

今回われわれは清浄化対策に取り組み、学会報告や研究会発表をしている施設を対象に、現在各施設で行われている細菌培養とその精度管理方法を質問紙法で調査した。197施設に送付し、細菌培養を行っている115施設からの回答を集計した。

採取のタイミングは重複を含め透析液の作製開始時が39件で、2/3は治療開始後に行われていた。採取部位で、実際に臨床で使用する状態（最終生産物）の透析液を計測している施設は100%、最終清浄化装置であるエンドトキシンリテンティブフィルター（ERF）前は85%であり、また測定時の観測点の数は1~2箇

所/回が全体の2/3を占めた。

細菌培養の方法はメンブランフィルター法が主流で、これと塗抹・混積・液体培地法とを併用している施設が33件、培養容量を調整（タイトレーション）している施設が10件みられた。精度管理に関して、同一検体の二重・多重測定による室内精度管理を行っている施設が36件、検量線作成を行っている施設が21件あった。室間精度管理として、同一検体を複数の施設で測定している施設は5件であった。コンタミネーションの経験があると答えた施設のほうが、その判断基準を持つと答えた施設より有意に（ χ^2 P=0.023）多く、判断基準の設定が困難であることが考えられた。処置基準値として、透析もしくは on-line HDF の中止となる値を明記した施設は17件あった。透析中の発熱など逸脱事例と細菌汚染とが合致した報告は、今回対象とした施設では認められなかった。

10^{-6} は測定できないので、透析液の無菌を最終滅菌装置としての ERF の性能によるパラメトリックリリースで保証する場合、ERF 前の複数個所で測定し、データの変化した地点からその汚染場所と汚染原因を推定しバイオバーデン管理を目論む、という測定デザインが必要となるが、この方法をとっていた施設も7件みられた。施設ごとに水系や原薬、作業方法、消毒・洗浄方法が異なるので、透析液作製系から分離される

General consensus for measuring heterotrophic bacteria in hemodialysis fluid; its precision, alert level and action level
Koshigaya Ohbukuro Clinic/Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Eiichi Osono

Department of Nephrology, Nippon Medical School

Naoaki Hayama

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Yoshihiko Norose

菌は施設ごとに異なる。また消毒や洗浄方法を変更するたびに菌叢が変化する可能性があり至適条件を探す必要がある。この点でも精度管理が重要となる。

透析液清浄化の指標となる、正しい細菌培養方法の普及を通して、警戒基準や処置基準値のコンセンサス形成に努めていきたい。

序

現在透析液清浄化の指標として、ISOによる国際的な透析液の水質管理基準の策定が行われている¹⁾。これは従来、九州 HDF 研究会や日本臨床工学技士会で提唱されていた基準と異なり、超純度透析液の 10^{-1} cfu/ml はさることながら、透析補充液では 10^{-6} cfu/ml (本来は無菌の定義であり、単位はない) という、従来の細菌培養法では実測時の精度管理が困難な値が示された。本年3月に発表された日本透析医学会の透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008²⁾ (JDA 2008 基準) はこの ISO 基準を包括し、さらに従来の国内基準や 2004 年に出された米国の透析液の清浄度基準 ANSI/AAMI RD 52³⁾ とは次の①～③の点で異なる。

- ① 「透析施設は透析液製造所としての側面を持ち、最終的な透析液の品質について責任を有する。」と明記されたこと。日本薬事法の規定で、日本 GMP による無菌医薬品製造はクリーンルーム内での製造が義務付けられており⁴⁾、現時点で医薬品としての要求を満たしている施設はほとんどない。しかし従来、各施設のコモンセンスにその安全性を任されていた透析液作成が、学会の共通認識として医薬品製造への緒に就いたことになる。
- ② 「 10^{-6} cfu/ml の測定は不可能であり、膜ろ過滅菌工程としてのエンドトキシンリテンティブフィルター (ERF) 前の清浄度を規定し ERF の性能 (Log Reduction Value: LRV, エンドトキシンで 4 (1 万分の 1), 細菌で 7 (1 千万分の 1)) で 10^{-6} (無菌) を保証する」というパラメトリックリリースと、最終滅菌工程前のバイオバーデン管理 (図 1) という、日本薬局方 (局方) にある概念⁵⁾を取り入れたこと。
- ③ 透析液作成系の污染源が逆浸透 (RO) モジュールからのリークとして、細菌培養のタイミングと観測点を規定したこと。この RO モジュール

無菌透析液の作成系

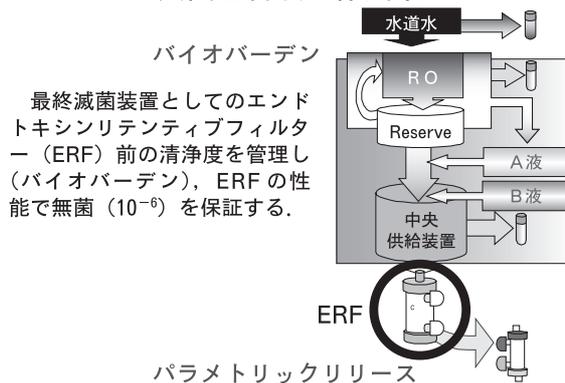


図1 バイオバーデンとパラメトリックリリース

のみに污染源を絞る仮説には異論がある。しかし、污染源を仮定し検証するという感染疫学的方法論⁶⁾が、一般的な基準として導入されたことは画期的である。

JDA 2008 基準が発表される前から本邦でも透析液の清浄化を目論み、多くの施設で R2A 培地などを用いた透析液中の細菌培養検査が行われてきた。

われわれも、on-line HDF 用の補充液のみならず、バックフラックス等によりダイアライザーを通して体内に入りうる³⁾透析液自体の無菌的製造に取り組み、2006 年度の日本透析医会助成研究で多施設共同の GQP 委員会を設置し、微生物限界試験の結果を基に小規模クリニックでも第三者評価を交えた無菌性保証に向けたバリデーションを行ってきた⁷⁾。しかし、この検査は本来、菌を分離するためのものであり、コロニー数を計測するためには精度管理を要する⁸⁾という認識に欠ける場合が見られた。また培養検査が導入された経緯が施設ごとに異なるため、目的や方法が違うにもかかわらず同一の次元で議論され、結果的に個々のデータを集約しえないでいる。このため、「透析を受けている患者の身体に悪影響を及ぼす値はいくつか」や「種々の清浄化基準で示されている処置基準値や警戒基準値は妥当か」といった臨床的に最も重要なエビデンスを議論できずにいた。

今回われわれは、質問紙法を用いて、透析液の水質管理基準の一つである透析液中の生菌数測定について、清浄化対策に取り組んでいる施設で現在行われている細菌培養とその精度管理方法を調査した。これを基に、各施設でどのような考えの下に、清浄化対策を行っているか検討した。さらに過去の有害事象から、測定結果に対する処置基準値・警戒基準値設定のためのエビ

デンスを集め、ジェネラルコンセンサスの形成を試みた。

1 方法

1) 調査票の作成

大野ら⁹⁾の量的・質的質問紙の作成に則り、測定頻度・測定部位・処置基準値の決め方など、実施内容から清浄化対策に対する各施設のコンセプトを推察する方法をとった。まずGQP委員会で、従属栄養菌培養のコロニー数に関する精度管理を目的とした調査票を検討し、ドラフトを作成した。次に、細菌培養で併行精度管理や室内精度管理を行っている4施設の透析液作製系の品質管理責任者と面会し、調査票の質問内容の過不足・不明な点・誤解を生じた点などについて検討する予備調査を行った。質問内容の不備を訂正し本票を作成した。実際に送付した調査票の内容を表1に示した。

2) 調査票の送付

on-line 文献検索 (J Dream II および医中誌) で、透析液清浄化に関する論文を発表した97施設、および2005~2007年の3年間、日本透析医学会雑誌上に掲載された同学会総会・他学会・研究会などの学術集会で、透析液の清浄度に関する発表を行った166施設のうち重複分を除外した197施設を対象に質問紙票を送付した。送付は4期(11月初・中・下旬・12月初旬)に分けて行い、締め切りを定め、郵送にて返送してもらった。

3) 結果解析

返送された結果を一次集計し、各施設で行われている培養方法の現状を調査した。さらに各施設の清浄化の考え方と細菌培養の精度管理の考え方を推察するため、データベースソフトに全データを入力しサブ解析を行った。これらの解析時には、各施設名称がわからないよう配慮した。データの統計処理は、Statview

表1 透析液清浄化指標となる細菌培養検査に関する現状調査 質問票

-
- 1) サンプル採取
 - 1-A) 透析液はいつ採取されていますか。
 - 1-B) 採取時の消毒剤は何を使用されていますか。
 - 1-C) どこから採取されていますか。
 - 2) 培養方法
 - 2-D) お使いになっている培地 と 接種方法は。
 - 2-E) この検査は貴施設で施行されていますか。
 - 3) 清浄化指標のための細菌培養検査以外の検査
 - 3-F) 以下の検査を行なっていますか。お分かりになれば機種もお書きください。
エンドトキシン測定・ATP測定・蛍光染色法・その他
 - 3-G) この検査は貴施設で施行されていますか。
 - 4) バリデーション～検査法の精度管理
 - 4-H) 細菌培養検査・それ以外の清浄化指標検査の頻度について。
 - 4-I) 検査結果の精度管理をされていますか。
 - 4-J) 検査で採取・測定時の汚染(コンタミネーション)の経験はありますか。
その判断基準は。
 - 4-K) 検査結果の陽性と採取・測定時の汚染(コンタミネーション)を見分ける方法はお持ちですか。
 - 4-L) 細菌培養検査・それ以外の清浄化指標検査の結果を元にした、血液透析やon-line HDFの警戒基準値や処置基準値をお持ちですか?
 - 5) 逸脱事例
 - 5-M) 現在までに、細菌やエンドトキシンによると考えられる患者様の状態変化や透析中の異常のご経験があれば、お教えてください。
 - 5-O) 貴施設のご経験で、臨床症状が認められない場合の、最も菌数・エンドトキシン値などが高値を示した際の値をお教えてください。

礼に失する点、ご容赦の程お願いいたします。ご協力ありがとうございました。

5.0 を用いて行った。

2 結果

1) アンケート集計結果

送付した 197 施設のうち、120 施設から返送され、回収率は 60.9% であった。日本透析医学会統計調査委員会による「2007 年末のわが国の慢性透析療法の現況」で透析施設は 4,050 あり、全体の 3.0% から抽出した結果となった。現在透析療法を施行していない旨書かれていた 1 施設を除く 119 施設からの回答を集計した。このうち細菌培養検査に関する回答がない、あるいは行っていない事が明記されていたところが 4 施設あり、これらはエンドトキシン活性の測定などのみが行われていた。

2) サンプル採取 (図 2)

どのタイミングで採取しているか、採取時間に関して 116 件から回答があり、重複を含め、透析液の作製開始時 39 件、透析中 35 件、透析クール間 31 件、透析終了後・洗浄消毒前 26 件で、2/3 は治療開始後のみに行われていた (図 2(a))。採取時の消毒方法は、アルコールが 105 件と大多数を占め、ポピドンヨード 14 件、クロルヘキシジン 2 件、その他 7 件のうちデイスサンプルポートの使用が 2 件あった。

採取部位は 114 件から回答があり、重複を含め RO/

透析液ライン上のサンプリングポートが 99 件と最多で、ERF 後 72 件、カプラ部 38 件、配管からのバイパス路 27 件、その他 22 件であった。実際に臨床で使用する状態 (最終生産物) の透析液を計測している施設は 100%、最終清浄化装置である ERF 前は 85% であった (図 2(b))。また測定時の観測点の数は 1~2 箇所/回が、74/114 件と 2/3 を占めた (図 2(c))。測定頻度は、月 1 回以上が全体の 8 割を占め、中には週 1 回以上~連日測定している施設も 10% 見られた (図 2(d))。

3) 細菌培養の方法 (図 3)

115 件から回答があり、うち 84 件 (73.0%) でメンブランフィルター法が行われ、最も多かった。その他、塗抹法が 38 件、混釈法が 24 件、液体培地法が 22 件で行われていた (図 3(a))。メンブランフィルター法と塗抹・混釈・液体培地法とを併用している施設が 33 件 (28.7%) あった。

使用培地は、R2A 培地が 90 件、TGA 培地が 24 件であった。その他、普通寒天培地・SCD 培地や血液寒天培地などの富栄養培地を使用している施設は 12 件あり、2 種類以上用いている施設は 21 件 (18.2%) あった。培養温度は 92 施設から回答があり、25 度を中心に正規分布を示した。35 度以上の施設が 9 件見られ、20 度以下を選択している施設も 13 件見られた

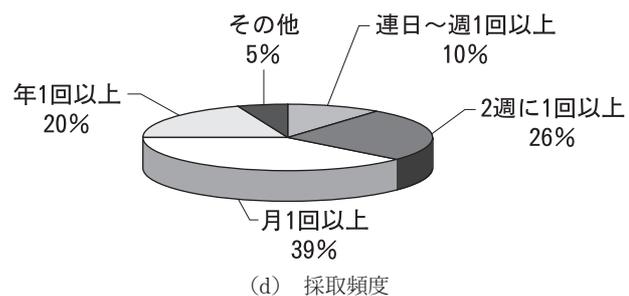
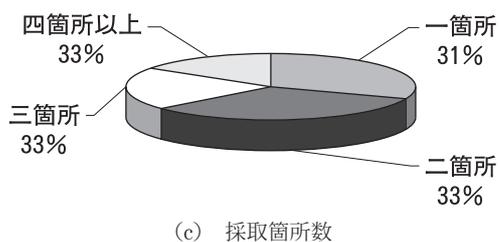
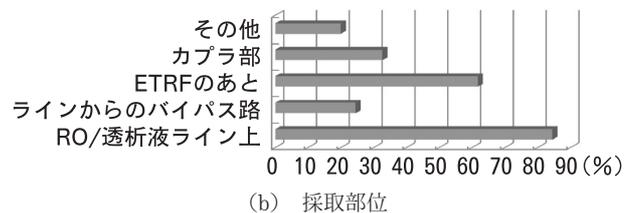
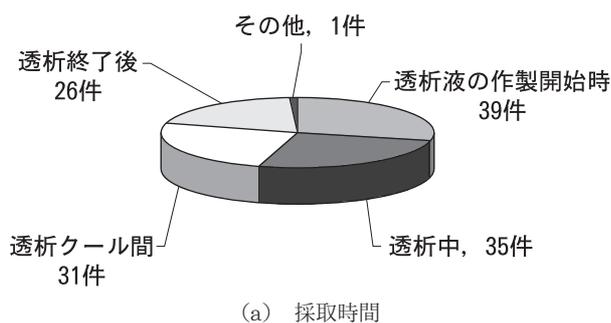


図 2 サンプル採取について

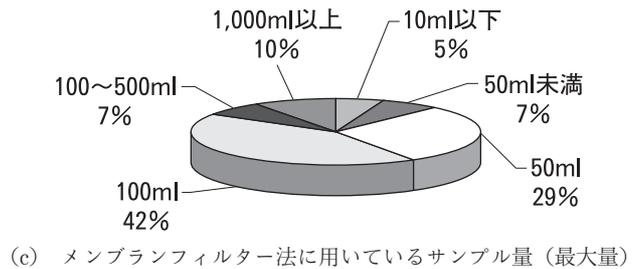
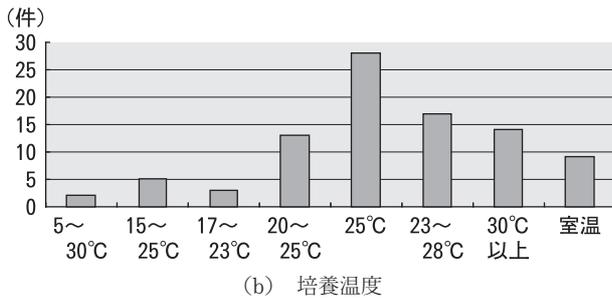
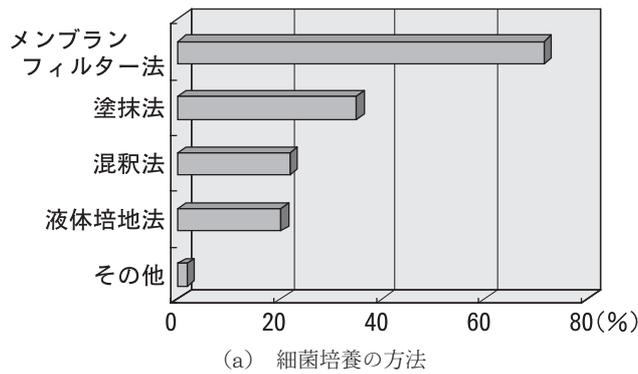


図3 細菌培養方法

(図3(b)).

メンブランフィルター法に関して、最大検体量は100 ml が最多で31 件、それ以上の容量を用いている施設も9 件(10.7%)に見られ、中には1tの検体を測定した施設もあった。125 ml というRD 52³⁾にある最低量を用いている施設も1 件見られた。逆に定型量とされる50 ml 未満の施設も10 件あった(図3(c))。塗抹法の82%、混釈法の91%が局方⁵⁾に示されている基準最低量の1 ml であり、液体培地法は77%が10 ml であった。

4) 細菌培養以外に併行して行っている
清浄度計測について

細菌培養のみを施行し、エンドトキシン活性の測定等その他の清浄度に関する検査を行っていない施設が3 件あった。これらのうち自施設で行っているのは81 件(70%) だった。それ以外の計測として、1 件がATP 活性測定、8 件でDNA/ATP 染色による蛍光染色法が、TOC 計測・粒子計測などその他の方法が4 件で行われていた。

5) 精度管理(図4)

これらの検査の精度管理に関して、特に行っていないという施設は116 回答中61 件見られたが、残りのうち同一検体の二重・多重測定による室内精度管理を

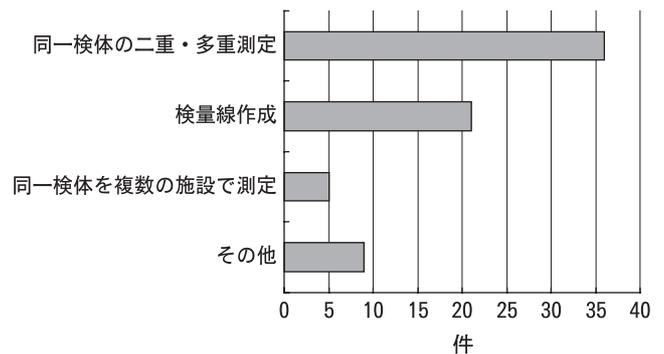


図4 検査法のバリデーション—精度管理—

行っている施設が36 件、検量線作成を行っている施設が21 件あった。実際に表1の2), 3)の回答で、9 件は自施設の測定と併行で外部発注をしていたが、室内精度管理として同一検体を複数の施設で測定している例は5 件であった。また同一検体の培養で、検体量を調整(タイトレーション)し、2 系列以上同時測定して、室内精度管理を行っている施設が10 件みられた。

6) データの解釈について

表1の1)~4)までの測定系の実施方法と併行して、採取時エラーによるコンタミネーションの経験、透析液清浄度に関する処置基準値・警戒基準値、clinical/sub-clinical な状況における汚染度についてあわせて質問した。

まずコンタミネーションの経験と見分け方について、経験があると答えた施設のほうが、その判断基準を持つと答えた施設より有意に (χ^2 P=0.023) 多かった (図5)。コンタミネーションという判断は、測定値の異常高値 (表2の a, b, c, d) が最も多く、併行精度管理 (同 e, f) から判定している施設は全体の1割に満たなかった。特に細菌培養に限ると、通常と異なる状態 (同 g, h, i, j) をコンタミネーションと考えて

いた。一方確定の基準としても、再バリデーションと1 Log 以上の異常値を基にしている場合が主であり、細菌培養では菌の同定結果から考える例が主流であった。コンタミネーションを疑う際に、併行精度・菌の早期発育をあげた施設の中で、それを判断基準としない施設が認められた。

処置基準値・警戒基準値 (表3) について、本来の処置基準値の判断である「出荷停止」 (=透析中止)、もしくは on-line HDF の中止となる値を明記した施設は、on-line HDF の置換液に関するものが16件で、透析中止の値を示した施設は1件であった。細菌培養に関して値は多岐にわたっているが、「10 cfu/0.1 ml」, 「10/100 ml」, 「30/1,000 ml」のように、検査法と検出限界精度を加味した値を基準値としている施設も見

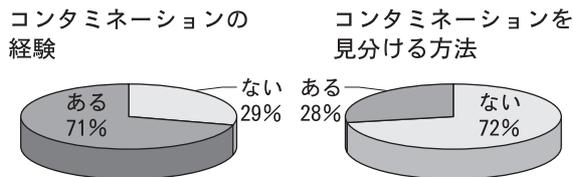


図5 コンタミネーション

表2 コンタミネーションの経験と判断基準 (件)

	疑った根拠	確定基準
a: 通常の値と異なる高値が出たとき	22	—
b: サンプルポートの交換により低下	6	2
c: 再バリデーションで低下	13	5
d: 測定結果の推移	12	3(10倍以上)
e: 異なる測定方法で一つが異常値	2	—
f: 多重測定のうち片方のみで異常値	7	2
g: グラム陽性球菌を検出	2	—
h: 通常と異なる形状のコロニー出現	8	1
i: カビの出現	4	—
j: 通常より発育が速いコロニー出現	5	2
k: 陰性対照で陽性	2	—
l: 細菌の同定結果	—	6

「疑った根拠」はある結果をコンタミネーションによると判断した基準 (表1の4-J)で、「確定基準」はある結果がコンタミネーションによるものかそうでないか見分ける基準を設けている施設の回答 (4-K)

表3 警戒値・処置基準値

施設数	備考
エンドトキシン活性	
検出感度未満	35 うち16施設で on-line HDF の中止を明記
10 EU/l 未満	7 透析液
100 EU/l 未満	1 ETRF 前, 再バリデートで同じなら透析中止
細菌培養	
“0”	4
陰性	6
0.001/ml	1
30/1,000 ml	1
0.1 cfu/ml	4
10/100 ml	2
1/100 ml	1
1 cfu/ml	3
10 cfu/0.1 ml	1
100 cfu/ml	1

表 4-1 臨床症状のない場合の各施設の最高値(透析液) (件)

生菌数 (cfu/ml)	e (対数値)	エンドトキシン 活性 (IU/l)
1	3	—
5	2	4
4	1	10
8	0	12
3	-1	—
1	-2	—

e (対数値) : 3=1,000 以上, 2=100~999, 0=1~9, を表わす.

表 4-2 臨床症状のない場合の各施設の最高値(RO 水) (件)

生菌数 (cfu/ml)	e (対数値)	エンドトキシン 活性 (IU/l)
—	3	—
1	2	4
3	1	3
1	0	7
1	-1	—
2	-2	—

e (対数値) : 3=1,000 以上, 2=100~999, 0=1~9, を表わす.

られた。

透析中の発熱など逸脱事例と細菌汚染とが合致した報告は、今回対象とした施設では認められなかった(付録)。一方、各施設の最高値も尋ねたが、この時も臨床症状は見られていなかったと考えられる。透析液では細菌数で 100 以上 10,000 未満 cfu/ml (対数値 e=2~3) が 6 件見られ、エンドトキシン活性では 100 以上 1,000 未満 EU/l (e=2) が 4 件見られたが、最終滅菌装置である ERF 前の値であり、臨床上的問題は生じていなかった。RO モジュール後では 100 以上 1,000 未満 cfu/ml が 1 件、100 以上 1,000 未満 EU/l (いずれも e=2) が 4 件見られた(表 4-1, 4-2)。

3 考察

1) 透析液の清浄度計測で何を明らかにしようとしているか

透析液を細菌培養する目的は、透析液の汚染の有無を把握し、さらにその結果から汚染源を推定し対策を講じることにある。特に透析液の無菌 (10^{-6}) を、最終滅菌装置としての ERF によるパラメトリックリリースで保証する場合⁵⁾(図 1)、二つの要因を満たす必要がある。

一つはバイオバーデン(非無菌(non-sterile)医薬品中の微生物の種類と数)の管理である。まず RO 装置・RO タンク・中央供給装置・A 原液タンク・B

原液タンク・分枝部・コンソールなど、ERF 前の複数箇所¹⁰⁾で測定する管理デザイン¹⁰⁾を作成する。各部位の結果から、現在行われている管理の妥当性を検証(バリデーション)する。もしデータの変化が見られれば、その地点の上流を汚染部位と考え、汚染の起きた原因を推定しその対策を目論みる。経時的にとる理由は、汚染源は一つとは限らず常に同じであるとも限らないからである。JDA 2008 基準²⁾では、この汚染源を RO モジュールからのリークとしている。このため、RO モジュール後・ERF 後を観測点として指定し、ろ過滅菌装置の機能保証のための検査を推奨している。最終ろ過滅菌装置前の異常が見られたとき、対処としての消毒方法の変更や作製系の洗浄・消毒工程の妥当性を見るには、透析開始前に測定することで検証できる。今回の検討で清浄化対策に対するバリデーションの対象が何であるかを、透析液および透析用水を、どのタイミングでどこから採取するか(図 2)から推定した。複数箇所の測定を行っている施設は全体の 33% あり、またバイオバーデン管理を行っている施設も 7 件見られた。

もう一つの要因は、Reuse の ERF の機能保証を施設ごとに負うことである²⁾。これは、ERF の使い捨て(single use)という特殊条件を満たした場合のみ保証する¹¹⁾、という条件設定より格段の進歩が見られ、現在日本医療器材工業会を中心に JIS-K 3823, 3824 (限外ろ過モジュールの細菌・エンドトキシン阻止性能試験方法)、JIS-K 3835 (精密ろ過膜エレメント及びモジュールの細菌捕捉性能試験方法)を基に、その測定方法が懸案されている。

今回の結果で特筆すべきことは、すべての施設で最終生産物の品質保証のために検査が行われていた点である。約 2/3 の施設は毎回の観測点が 1~2 箇所であるにもかかわらず、いわゆる最終滅菌装置としての ERF 後の測定が行われていた。気をつけなければならないのは、「最終生産物が無菌試験法に適合しても、無菌であるという保証にならない」という点である。さらに、透析開始前に測定している施設が 33.6%、週 1~連日測定している施設も 10% 見られ、これらは透析液の浸透圧や電解質・pH を毎朝測定するのと同じように製品の品質保証に向けた動きと考えられる。

製造直後に使用する透析液のシステムでは、最終生産物の品質保証として、測定結果を即時に得ることが

できる方法に対する要求が高い。ATP 活性・微粒子・TOC 測定・DNA 染色等による蛍光色素法などに取組む施設も見られ、これらの検査は即時性において優れている。しかし検出感度や検出精度の問題で一長一短があり、結果をどう解釈するか十分議論されていない¹²⁾。局方でも 15 改訂から、微生物限度試験法と同等以上の検出感度と精度を有する場合には、自動化した方法も適用を認めるとの記載が参考資料から本文に格上げされている⁸⁾が、まだその緒に就いたところであり 2010 年に予定されている局方の 16 改訂まで今後の検討が待たれる。

2) 培養検査の精度管理と対象となる菌について

透析液を医薬品と考え、微生物限度試験⁸⁾として細菌培養検査を行う場合、同一検体の二重・多重測定による室内精度管理、同一清浄度と考えられる検体採取による併行精度管理、同一検体の多施設測定による室間精度管理が要求される^{10, 13)}。今回の調査で、精度管理への取り組み、併行測定数・併行検査内容・コンタミネーションの判定法の設問の結果から、精度管理が行われている施設は 36 件あった。

現状、クリーンベンチ内で培養操作が行われていないことを加味しても、分離菌のコロニー数を指標とする場合、容量調整（タイトレーション）もしくは二重・多重測定の重要性が高い¹⁰⁾。この理由は、9 cm 径の平板寒天培地を用いた塗抹法にせよメンブランフィルター法にせよ、コロニー数計測として安定しているのは 10~100 cfu と Log 値で 1 桁と狭い¹⁴⁾ためである。ことに検出感度未満の保証には、無菌試験法に準拠する必要がある必須となる。4 希釈系列を、それぞれ三重測定する液体培地を用いた最確数法と同じ発想である¹⁵⁾。検査値の異常高値が見られた場合、同一検体の二重測定で測定時の過誤、併行精度管理で採取時の過誤の有無が推定される。これらの精度管理を行っていれば、コンタミネーションは全測定機会の 1% 未満に過ぎず¹⁶⁾、さらに再バリデーションによってコンタミネーションか真の異常高値かを確定しうる。

透析液中の菌は、無菌医薬品製造系で見られるもの¹⁷⁾と同様に、壁在のバイオフィームから流出したもの^{18, 19)}と考えられる。透析液作製系の洗浄・消毒や水系環境による障害を受けた損傷菌¹⁹⁾であり、通常一菌種以上分離される。R2A 培地や mTGE 培地を用いた

培養が菌の分離に優れているとされ^{20~22)}、今回の調査でも大多数の施設がこれらの培地を使用していた。しかし、施設ごとに水系、原薬、作業方法、消毒・洗浄方法が異なるため、生息する菌が異なる。このために菌を分離するための最も良い条件は施設ごとに異なり¹⁴⁾、また分離される菌ごとに異なる可能性がある。施設によっては mTGE 培地では生菌が分離されない例も見られる（未発表データ）。文献上、分離された菌をみると、依然 JDA 2008 基準で汚染源と考えている RO リーク等によるいわゆる従属栄養菌のみならず、透析液作製系で開放系ができることによるヒト由来と考えられる菌が多数認められている^{23~26)}。目的菌が決まっている場合には、SCD などの富栄養培地^{23, 24)}のほうが合理的なケースも生じてくる。バイオバーデン管理が十分でない施設では、RO リーク以前に透析液作製系に生じる開放系からの人為的汚染対策に重きをおく必要がある。

清浄化対策として「菌が分離されない」結果が望まれるが、検出限界以下となった場合には至適条件の検索も必要になる¹⁹⁾。また消毒や洗浄方法の変更が行われるたびにこの至適条件が変化する事が考えられる。しかし、このことを鑑み、至適条件の検索を随時施行している施設は 3 件に過ぎなかった。

3) 処置基準値・警戒基準値、エンドトキシン活性との関連について。

今回、各施設で透析中に急性の菌血症反応 (pyogenic reaction) の経験があるか、あればその際の生菌数やエンドトキシン値について尋ねた。ISO, JDA 2008 基準, RD 52, 局方^{1~5)}であげられている許容上限値, 処置基準値, 警戒基準値 (Allowable maximum level, Action level, Alert level) が妥当な値であるかを知る目的で設定した設問である。しかし透析中の発熱など臨床上問題となる症候は得られなかった。また透析液での最高値も、コンタミネーションの可能性や ERF 前の測定であることを加味すると、臨床使用している透析液自体の値は十分低い可能性が考えられる。

そこで文献上の考察になるが、RD 52³⁾では菌体成分がダイアライザーを通過し、慢性的な低容量のエンドトキシンの被爆が長期透析療法による合併症の一部に関与しているという報告から、1970 年代の疫学的報告^{27, 28)}を元にした RD 5 の通常透析液許容上限値

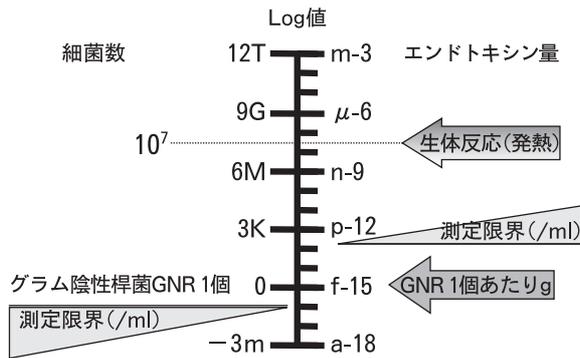


図6 細菌数とエンドトキシンの関係
三角は細菌数・エンドトキシンの測定限界を示す。

2,000 cfu/ml を 200 cfu/ml に下げ，エンドトキシン活性も 2 EU/ml (2,000 EU/l) に設定した，としている。

本邦では 90 年代から清浄化の指標としてエンドトキシン活性の測定が行われているが，細菌培養検査との位置づけについて一定の見解がない。これは，LAL 測定などエンドトキシン活性はミセルを形成していないと測定できず，形成したミセルの大きさが細菌の融解方法で異なる²⁹⁾ためである。

そこでグラム陰性桿菌 1 個あたりのエンドトキシン量 (10^{-15} g) と，アメリカ薬局方 (UPS) のエンドトキシン製剤の参照標準濃度 ($1 \text{ EU} = 2 \cdot 10^{-8}$ g) をもとに両者の感度について比較した³⁰⁾ (図 6)。仮に，培養されたすべての菌がグラム陰性桿菌であり，そのエンドトキシンがすべて溶出したとしても，検出感度はエンドトキシン活性測定よりさらに低い値まで検出可能である。このことは，エンドトキシン活性が測定限界以下でもグラム陰性桿菌が分離され，身体的な影響が見られることから支持される。急性の菌血症反応は $10^6/\text{kg}$ ，体重が 50 kg として 5×10^7 の細菌の血管内投与で起きるとされている³⁰⁾。JDA 2008 基準²⁾の通常透析液の許容上限値 (100 cfu/ml) の透析液を毎分 500 ml で 4 時間，120 l 用いて透析を行った場合に，この中のすべての菌が体内に入ったとしても 1.2×10^7 であり，急性の菌血症反応を起こす量に達することはない (図 6)。この通念的な許容上限値も理論的には妥当な設定と考えられた。

さらに RD 5 で根拠とした報告^{27, 28)}は，富栄養培地を用い 48 時間でコロニーが視認できる損傷菌とは考えにくい菌の数である。現在行われている従属栄養菌培養を行えば， 10^3 cfu/ml よりさらにもう 1~2 桁高

いオーダーとなった可能性も考えられ，急性菌血症反応に対する安全域はもっと広いことも予想される。

この値が使用中止とする処置基準値ではなく許容上限値とされている論拠は，現状の透析で「急性の菌血症反応を起こさない限り，透析を中断することによるデメリットのほうが大きい」という考え³⁾であり，これを否定するエビデンスはたしかに現在ない。また大多数の施設で到達可能な目標値としての妥当性もある。

今回の検討で，最終生産物を対象にしているとはいえ，施設独自で処置基準値を設定し，on-line HDF などの中止を決めていた施設も 17 件見られた。しかし，エビデンスに基づいてジェネラルコンセンサスを得られる値とはなっていないと思われた。バイオバーデン管理を行う場合の処置基準値は，施設毎の定常測定した値の 3σ ，警戒基準値は 2σ (あるいは 3σ 処置基準値の 50%) に設定する³⁾方法が示されており，今後透析液を無菌性医薬品として取り扱う²⁾場合には，ここに収束されると思われる。

おわりに

透析液清浄化が透析患者に好影響を与える事はすでに疑いのない事実である。現在わが国の透析患者は 27.5 万人と，全世界の透析人口の 10% 以上を占め，かつ安定した療養生活をおくり，長期間透析を行えている日本の現状を考えると，SAL (sterility assurance level)，もしくはかなり純度が保たれている可能性が高い。しかし，依然透析患者の平均余命は健常者の 1/2 であり，心血管系障害での死亡率が高いことから，炎症軽減による血管系ダメージを減少させる透析液の清浄化は必須と考えられる。今後とも，透析液清浄化の指標となる，正しい細菌培養方法の普及を通して，警戒基準や処置基準値のコンセンサス形成に努めていきたい。

謝 辞

この検討は，2007 年度日本透析医会公募助成によって行われ，内容の要旨・部分を第 15 回九州 HDF 研究会特別講演，第 53 回日本透析医学会ワークショップ・シンポジウム，第 38 回日本腎臓学会東部部会シンポジウムで報告した。この検討に当たり，GQP 委員会に所属する各施設 (越谷大袋クリニック，御徒町腎クリニック，北朝霞腎クリニック) の諸兄，GQP

委員会事務局の廣瀬雄・白石尚也・遠山かずみ諸氏の多大なご助力を賜り、深謝いたします。またこのアンケートにご協力いただいた清浄化対策に取り組む施設の諸先生方に重ねて深謝いたします。

文 献

- 1) 内野順司: 透析液に関する ISO 会議報告書 ISO TC 150/SC 2/WG 5. 日臨工会誌, 29; 72-75, 2007.
- 2) 秋葉 隆, 川西秀樹, 西沢良記, 他: 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. 透析会誌, 41; 159-167, 2008.
- 3) ANSI/AAMI. A.4.3.2. Bacteriology of dialysate. American National Standard, dialysate for hemodialysis ANSI/AAMI RD 52; 32-33, 2004.
- 4) 森川 馨: 無菌調整・ろ過滅菌. 無菌製剤製造のためのプロセスバリデーション; 講談社, 東京, pp.165-187, 2006.
- 5) 厚生労働省: 10. 最終滅菌医薬品の無菌性保証. 第 15 改定日本薬局方; 厚生労働省, pp.1593-1596, 2006.
- 6) Declich S, Carter AO: Public health surveillance: historical origins, methods and evaluation. Bull World Health Organ, 72; 285-304, 1994.
- 7) 大藪英一, 葉山修陽; 透析液 GQP 委員会: 改定薬事法グッドクオリティプラクティスに準拠した透析液清浄化対策の透析専門クリニックでの取り組み. 日透医誌, 22; 311-317, 2007.
- 8) 厚生労働省: 4.05.微生物限度試験法. 第 15 改定日本薬局方; 厚生労働省, pp.79-85, 2006.
- 9) 大野 久: 質的資料収集のための質問紙の作成. 質問紙法; 鎌原雅彦, 宮下一博, 大野木裕明, 他編, 北大路書房, 京都, 1998, pp.90-99.
- 10) 石井蔵之助: 回収バイオーバーデンの培養, 計画法. ISO 規格に準拠したバイオーバーデン試験法及び環境微生物試験法; 佐々木次雄編, 日本規格協会, 東京, 1996.
- 11) Ledebro I: On line hemodiafiltration: Technical and therapy. Adv renal replacement Ther, 6; 195-208, 1999.
- 12) 佐々木次雄: 日本薬局方 15 局へ向けての新しい考え方. PDA J GMP Validat in Japan, 6; 38-45, 2004.
- 13) 厚生労働省: 分析法バリデーション. 第 15 改定日本薬局方; 厚生労働省, 2006, pp.1647-1650.
- 14) 大藪英一, 井上有紀, 本田和美, 他: 無菌性保証に向けた従属栄養菌培養 1 R2A 培地の検出感度限界に関する精度管理. 腎と透析, 65(別冊 HDF 療法 08); 160-165, 2008.
- 15) 佐々木次雄, 那須正夫, 坂根 健, 他: 平成 15 年度日本薬局方の試験法に関する研究報告 製薬用水中の微生物評価培地 R2A 培地に関する研究. 医薬品研究, 35; 638-652, 2004.
- 16) 井上有紀, 本田和美, 大藪英一, 他: 透析液採取時のコンタミネーションの可能性は 1% 未満である. 日透医誌, 41; 12(in press), 2008.
- 17) 小阪寛一: R2A 培地の使用経験ならびに貧栄養培養における SCDA 培地と R2A 培地の比較. 防菌防黴, 35; 217-224, 2007.
- 18) Donlan RM, Costerton JW: Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev, 15; 167-193, 2002.
- 19) 鈴木富美: R2A 培地の水中グラム陰性桿菌生育性能について. 防菌防黴, 35; 153-159, 2007.
- 20) Arduino MJ, Bland LA, Favero MS, et al.: Comparison of microbiologic assay methods for hemodialysis fluids. J Clin Microbiol, 29; 592-594, 1991.
- 21) Van der Linde K, Lim BT, Rondeel JMM, et al.: Improved bacteriological surveillance of haemodialysis fluids: s comparison between Tryptic soy agar and Reasoner's 2A media. Nephrol Dial Transplant, 14; 2433-2437, 1999.
- 22) 上條茂徳, 帯刀美紀子: 透析液および透析関連用水中の生菌数測定に用いる最適な培地の検討. 腎と透析, 61(別冊 HDF 療法 06); 45-54, 2006.
- 23) 本田和美, 大藪英一, 栗原 怜, 他: 透析器出口側チューブ内付着物清浄化の試み. 第 31 回埼玉透析医学会記録集, pp.5-10, 2002.
- 24) 末澤梨佳, 金 克貞, 中澤良一: 当院における透析関連液の微生物学的モニタリング. 医学検査, 57; 58-63, 2008.
- 25) 小野信行: 細菌検査システムの導入法. 腎と透析, 61(別冊 HDF 療法 06); 37-40, 2006.
- 26) 南 伸治, 荒川昌洋, 矢野森裕, 他: 大阪府における透析液及び透析用水の細菌培養実態調査結果. 第 17 回日本臨床工学会論文集; pp.39-41, 2007.
- 27) Favero MS, Carson LA, Bond WW, et al.: Factors that influence microbial contamination of fluids associated with hemodialysis machines. Appl Microbiol, 28; 822-830, 1974.
- 28) Dawids SG, Vejlsgaard R: Bacteriological and clinical evaluation of different dialysate delivery system. Acta Med Scand, 199; 151-155, 1976.
- 29) 土谷正和: エンドトキシン. 防菌防黴, 35; 383-389, 2007.
- 30) Hall N: Endotoxins. Microbiological contamination control in pharmaceutical clean rooms; CRC Press, pp.6-7, 2004.

付 録

透析中の発熱や集団血圧低下などの異常が見られ、細菌汚染が原因として疑われた経験の有無とその時の清浄度に関する検査値についてのコメント

(番号は質問紙票の ID)

- 7 当院の一般透析の開始は昭和 57 年からで約 25 年行っています。患者の状態は B-2 MG 値の変化を目安としております。今までに手根管の OPE 例は 1 件だけですので、なんとも判断しかねます。
- 78 消毒不足による配管内の細菌汚染（細菌検査を定期的に行っていなかった 15 年前程のこと）ダイアライザー PS 膜使用 Pt に変化はなく FB（トリアセレート）膜使用 Pt のみ 突然の発熱 嘔吐発生 抗生剤投与し重症者は一泊入院となった。
- 86 4, 5 年前 on-line HDF 施行中の患者様に不明熱が出現し、補充液の ET 値上昇が疑われた。出現時の ET 値再測定結果、ET 値検出感度以下（生菌数は当時測定していなかった）であったが、ET カットフィルター交換の処置をしていた。
- 148 透析後の原因不明の発熱（37.5℃ 以上）エンドトキシン値 25~34 EU/L
- 168 10 年前頃 ETRF 2 連で行っていた頃の O/L POST 10 L HDF のとき、HD 開始 30 分までにアナフィラキシー様症状を経験した。当時の APS-S の PUP が原因である可能性も示唆されて APS-Sn 使用を中断し、O/L から離脱してしまったため、PUP か ET の判断はえられていない。ET : ETRF PRE 30 Eu/L 程度 POST 1.2 検出感度以下 培養：普通寒天培地 混釈で 1 ml で 0 CFU/ml
- 196 A 原液溶解装置故障時は中断しております。
- 1017 発熱等の経験はあるものの ETCF 後で検出されず、エンドトキシンによるものとは断定できず (on-line HDF にて)。
- 1032 業者にセントラルのメンテナンスを依頼し、その時に薬液電磁弁のコネクターを外されたままにされていた為に、消毒不足で数名の患者さんが発熱されました。
生菌数は外注（メンブレンフィルター法）しましたが、生菌数は 0 CFU でした。
- 1035 透析治療中発熱、血圧低下、しんせんあり。透析液の循環を止め血液循環のみにしたら、症状改善。再度透析液を循環すると、症状再発したので、その日の治療を中止し透析液の ET 測定を行った。ETCF 2 本装着しており、ETCF 1 本前 692、後 8230、2 本追加後 13800、カプラ後 5950 であった。個人用透析装置を使用していた。
その後は配管交換、RO 装置入れ替えをして、現在は感度以下で維持されている。
- 1039 ある。

臨床症状のない場合の各施設の清浄度に関する検査値の最高値に関するコメント

- 4 H9 年 5 月以降の検査で ET 活性 35 Eu/L が最大（ダイアライザーの出口）（O リングはカプラ使用機）現在 1.0 Eu/L 未満。当初は生菌培養にあらず、R2A 培地で測定開始（11/1 2005）後は最大で 30 Fu/2 ml（ダイアライザー出口部、O リング使用機）現在 0/2 ml（R2A）、0/50 ml（センシメディア）
- 7 採取場所はダイアライザー持続カプラー
- 10 ET 末端コンソール カットール前 5 iu/l 細菌培養 検出なし
- 11 部位 / 最高値 生菌数 ET

- | | | |
|--------|--------------|----|
| RO | 5 CFU/100 ml | ≤1 |
| ETRF 前 | 検出されず | ≤1 |
| ETRF 後 | 検出されず | ≤1 |
- 13 生菌数の最高値は RO タンクと個人用コンソール RO 水流入部で OG (100 mlM 方法にて) となりました。(RO タンクから個人用コンソールまでの薬液洗浄を行っていた時) しかし ETCF 以降では細菌数は 0 個/100 ml だった。ET は多人数用供給装置 (DABC) 内水計量シリンダーにて 30 Eu/L となっており。薬液洗浄が不十分だったため消毒法を変更し測定感度以下となりました。
- 16 生菌 104 ETCF 後 サンプリングポートより
ET 1.617 サンプリングポートより MAX 48.34 コンタミ?
- 21 ET 活性値 3.849 EU/L (前後の定期検査では検出感度以下) 東レ社製 TR 3000 M HD 機ステンレス製透析液サンプリングポートより検出。
生菌 33 CFU/50 ml→透析液供給装置～キャラクター U 入口間ディスボゴム製サンプルポートより検出 (BML 依頼 R2A MF 法結果, 同検体において BML R2A 塗抹法では 1 CFU/ml)
同時採液した検体 (モニター機入口) では MF 法, 塗抹法共検出 (-)
検出菌: *Flavobacterium* sp, *Pseudomonas* sp
- 32 ET - 15 Eu/L RO 出口 生菌なし
- 33 透析用水 ET 濃度 24.86 Eu/L 細菌数 R2A で 100 以上で採取部位は B 液ライン その後 ETCF を組み込んでいるので, 末端では ET 18.63 Eu/L 細菌数も 100 以上培養された。
- 38 原水の ET が 36000 Eu/L
- 44 エンドトキシンは RO タンク 透析液ライン共に ND (個人材用 RO 水供給ラインで 9.0 Eu/l を示した時あり) 生菌数は RO タンク: 0.2 CFU/ml 透析液 UF 後 未測定※各 50 ml でのろ過※ 2007 11 月~RO 装置交換しています。RO 交換時の透析液 UF 後 0 CFU/ml
- 55 RO モジュール後 2728 EU/LRO モジュール後 21 CFU/ml
- 60 ダイアライザ入口 ET=1.0 Eu/L ペトリフィルム=0/ml R2A 0/ml
RO 水出口 ET=1.7 Eu/L ペトリフィルム=0/ml R2A 0/ml
- 63 処理水 (UF 膜後) ET 718 EU/L 生菌数 100 以上 CFU/ml
- 72 生菌数: 配管ラインより 80 CFU/ml
ET 値: サンプリングポート (ET フィルタ後) 11.40 軟水 9259.5
- 78 RO 水 供給ライン R2A 43 ET 1.2
HD 供給装置サンプルポート R2A 17.3 ET 1.2
- 79 RO モジュール 生菌数 45.3 エンドトキシン値 0.3
供給出口 UF 膜を使用しているため実際の数値は 0.3 CFU/ml です。
- 81 ET カットフィルター未装着コンソール ダイアライザーカプラ入口前 生菌数 38 CFU/ml ET 値未測定 後にカットフィルター装着し, 生菌数 1 CFU/ml. ET 値・検出感度以下とす。
- 84 カプラ前 → コンソールにて 100~200×10⁻³ 乗 CFU/ml があり, 高濃度次亜を注入したところ 1000 近くまで上昇が見られた。
- 93 生菌数は (-) 透析液末端は 1 以下です。
- 100 エンドトキシンの値は 10 Eu/ml 以下です (測定部位は 1 - C の場所です)。
センシメディアのみですので細菌数は不明。
- 102 採取部位 : 末端コンソール入口
生菌数 : 3 CFU/ml
エンドトキシン : 5.051 EU/L
- 104 5 年前の開業した当初は 100 Eu/ml 位だったと思われます。細菌培養は 3 年くらい前からで当初 10 cfu/ml 位と思います。ポールクオリティモニター
- 110 ET 49.3 EU/L コンソール (カプラ前)
- 111 値: 1.108 EU 採取部位: コンソール末端
- 121 生菌数 1.59 CFU/ml → 多人数透析液供給装置内

- ET 値 7.54 EU/L → 多人数透析液供給装置内
- 126 RO 水 10 コロニー/ml ET 10 EU/L
- 129 生菌数 300 CFU/50 ml 採取部位→供給装置
ET 値 1.0 EU/L 採取部位→コンソール
- 134 過去一年毎の最大値のみ記載します。 症状？
ET 1.8 EU/L NF 63 CFU/100 ml
- 137 平成 6 年より現在までの ET 値最高 → 1.6 Eu/l (末端透析液)
- 143 ETRF 後で ET 値が 14 EU/L 以下 細菌数 9 個 →細菌数後 ET は別の装置です。
- 144 RO 水 13.5 EU/L
- 157 RO タンク後エンドトキシン 500 Eu/l (新規購入後モジュールよりのリーク)
- 158 エンドトキシン → 透析液供給装置 57.12 Eu/L
生菌数 → RO 装置 RO タンク内 6.44 CFU/ml
- 165 初めて過酢酸を使用した際短期間ではあるが、生菌数 1000 CFU/ml, エンドトキシン後 130 Eu/L 程になった時がある。
- 167 移転後の新システム (2000 年～) の数値. ET ETRFPOST 10 Eu/L 培養 供給装置直後 200 CFU/ml 供給装置直後 20 Eu/L
- 169 RO 膜 6 本中 1 本がリークした際にエンドトキシン値が 50~60 Eu/L 程度まで上昇しました。その時に生菌の培養はおこなっていません。
- 177 エンドトキシン RO タンク後 473 当時生菌は測定していなかった。
- 180 2001 年 396 Eu/L (ETRF 前)
- 181 コンソール末端にてエンドトキシン値が測定開始 20 分後、透過光量比 80% を示し透析機器製造会社の基準値を下回ったためこの日の on-line HDF は中止した。
- 183 生菌数：2.37 CFU/ml コンソール (末端) ETCF 前 その後 配管交換
- 184 HDF ラインの交換がうまくいっていない時 ET 4 EU/L
- 186 原水 エンドトキシン 5000 EU/L 以上
軟水 エンドトキシン 8000 EU/L 以上
- 188 ET 数日 生菌 150 >100 CFU → 活性炭出口
- 189 全コンソールに ETCF を装着しておりますが、ETCF を使用する以前の個人用透析装置の透析液にて ET 濃度 30 Eu/l (2000 年 8 月) です。
- 193 旧型カプラ出口にて ET 10 EU/l 生菌 2.2 cfu/ml
- 194 個人用ライン CF 前 6 A・B 溶解装置 4
- 196 ET 値 1 Eu/L 未満でなければ on-line HDF に施行しません。
コンソール部では 5 回に 1 コロニー (1 CFU/1 ml) 検出することがあります。
- 199 通常カプラ後のエンドトキシン 27 Eu/L
- 200 今までエンドトキシン、生菌、共に出たことがあっても採取ポートの洗浄・交換でマイナスになるため特にデータとして保存していません。
- 1002 カプラ前 200 CFU カプラ後 3.7 EU/ml
- 1005 個人用モニター カプラ OUT 側 ET 10 Eu/L 以下 生菌数 測定不可 シートチェック
- 1007 エンドトキシン活性 補充液 2~5 EU/L と高値を示したエピソードあり。原因は LH コネクターとその近傍の汚染と考えられている。部品交換により改善した。
- 1011 個人用 RO 装置 157 ← 希釈前 (Et) RO 水 ← 0.02 CFU (生菌)
- 1012 8 CFU/ml で ET カットフィルター (セントラル送液ライン途中) 後
- 1017 セントラルサンプルポート (混合後) 1.9 CFU/ml 同時期
配管末端コンソール (ETCF 前) 1.8 CFU/ml 同時期
ET 値はそれぞれ 1.387 EU/L 2.271 EU/L なお ETCF 後は検出感度以下
- 1018 採取部位 B 原液作成装置の貯留タンク
生菌数 2000 以上/500 ml 15.48 Eu/l

- 1020 ET 15.36 Eu/l 生菌数 0
ET 検出感度以下 生菌数 0.44 CFU/ml
- 1021 ET 値：3.313 透析液ライン
生菌数：1 CFU/ml RO ライン
- 1024 個人用装置において時々生菌・ET が若干高値になる時があります。(ETCF 手前)
- 1027 原水タンク内 生菌 23 CFU/L ET 250 EU/L
セントラル装置 検出せず ET 1~5 EU/L
ET カットフィルタ後 生菌・ET に検出感度以下
- 1030 RO 用 サンプリングポート ET 値 400 台
- 1032 生菌数 0.08 CFU/ml (100 ml ろ過). エンドトキシンリダクタントフィルタ後あと
エンドトキシン 89.4 EU/l, エンドトキシンリダクタントフィルタ後あと
※エンドトキシンはコンタミと思われています. 通常は<1.0 EU/L です.
- 1033 エンドトキシン値 原水 - 38014.40 EU/L
RO 装置 - 27786.00
- 1035 多人数用透析措置 ETCF 後 0.64 (ET 値)
- 1037 ET (2000.3.27) ES 法 138 EU/L RO 水
細菌 (2007.9.8) R 2 A-MF 300 以上 CFU/50 ml RO 水

施設独自の警戒・処置基準値に関するコメント

- 4 全自動機コンソール
- 7 細菌培養 ET 値の結果にかかわらず, 残留塩素濃度測定 (消毒時) (後水洗完了時) 過酸化水素濃度測定 (消毒時) (後水洗完了時) を実施している.
- 10 末端コンソール 1.0 iu/dl 末端 (カットール後)
細菌数 0 (カットール後)
- 11 TOC: アラートベル 100 ppb アクションレベル: 300 ppb
蛍光染色法: ETRF (1st filter) 前で 100 個/10 ml (バイオプローブの場合)
その他ポイントにおいては日常の値から 1 オーダー上昇した際をアクションレベルとしている.
MF 法: RO 水・調整 HD 液 10 CFU/100 ml 未満 最終 HD 液: 検出されず
- 17 エンドトキシン測定感度以下
- 21 細菌培養検査 → 細菌検出 (-)
ET 活性測定 → HD 機 10 EU/l 未満 オンライン HDF 機 検出感度以下
上記を超えた結果が出た場合, 当該機による治療を中止し, 原因を究明し対処する. 基準内におさまったら使用再開.
- 28 日臨士がだしている透析液清浄化ガイドライン Ver 1.05 の管理基準.
- 31 細菌培養検査 1 CFU/ml 以下
ET 濃度 感度以下
- 38 ET に関しては RO モジュール以降が全て測定感度以下で ETCF に依存しない.
(39 PreETCF (コンソール) ET 値 20.41
新規導入次の日のコンソールの PreETCF
生菌数 100 ml 採取で 880 cfu
1 回のみその後 0 cfu/1000 ml)
- 41 微粒子数: 透析液 (ETCF 後) で 20 個/ml 以下
- 43 全自動コンソール (JMS) 使用の為, 全自動コンソール使用基準.

- 44 アクションレベル アラーレベル共にエンドトキシンは ND.
細菌数に関しては現在 ISO 等を参考に検討中.
- 52 細菌数 10 ctu/ml ET 1 Eu/l
- 55 on-HDF, PP/HDF → ET 値 感度以下 ・ 細菌数 0
- 63 ET → on-line HDF : 検出感度以下 HD : 10 EU/L 未満 (配管末端での)
- 71 JSD ISO と技士会
(72 現在のところ透析医学会 HDF 研究会の基準を参考にしている)
- 81 on-line HDF 補充液が ET 値測定感度以下の時のみ on-line HDF 施行可能とする.
- 84 通常 HD 30×10^{-3} 乗 / CFU/ml ↓ ET 感度以下
on-line 0×10^{-3} 乗 / CFU/ml ET 感度以下
(93 毎日チェックしているので値が高値であれば, 検討している.)
- 101 RO タンク下 ET 5 Eu/L on-line HDF 中止
ETRF (2nd) 後 ET 1 Eu/L
- 102 on-line HDF の補充液においてエンドトキシン測定値が測定感度以上となった場合, その日の HDF は中止とする.
- 104 コンソール末端 ET 値 感度未満 (ETCF 前)
細菌培養 10 cfu 末端/100 ml
- 111 菌数 0.1 CFU/ml 以下, エンドトキシン濃度 10 EU/L 以下
- 121 ET 活性: 10 EU/L 以下 (RO 水 ETCF 前)
細菌培養: 30 CFU/ml 以下) (RO 水又は透析液)
※on-line HDF 施行なし.
- 134 ET 感度以下 生菌なし
- 137 エンドトキシン測定感度以下
細菌培養 陰性 メンブレンフィルター 塗抹 センシメディアいずれも
ただし 3rd Filter 後
- 143 測定感度 ET 1.0 EU/L 以上の場合細菌数 1 CTU/ml の場合, on-line HDF 中止. 2 回別の日に再検査を行い測定感度以下であれば再開というかたちとしています.
- 144 ET 濃度は検出未満値.
- 148 九州 HDF 検討会
- 165 HDF 研究会の推奨値に準ずる.
- 167 O/L で ETRFPOST からの ET 検出時は, 再検で陰性になるまで使用しない.
培養で緑膿菌検出時は高濃度次亜を封入し再検で (-) を確認するまでは使用しない.
- 169 細菌培養: センシメディア陰性又はメンブレンフィルター法 (100 ml) で陰性
エンドトキシン: 測定感度以下
- 184 血液透析では, ET 0.1 EU/L 以下
on-line 細菌数 0~1 CFU/ml
- 185 日本臨床工学技士会透析液清浄化ガイドラインを参照.
- 186 モルセップ膜以降の採取ポイントでエンドトキシンの値を 1 EU/L 以下としている.
- 189 血液透析でコンソール装着の ETCF 後の透析液にて細菌数 1 CFU/100 ml 以上. ET 濃度 1 Eu/l 以上 で ETCF 交換
- 190 エンドトキシン RO 水: 検出感度以下 透析液: 10 EU/L 以下
生菌 RO 水: 0.01 CFU/ml 以下 透析液: 0.1 CFU/ml 以下
- 191 エンドトキシン検出器上測定感度以下
- 192 ET 検出感度以下 (1.0 Eu/L ↓)
- 193 on-line HDF にて ET ・ 生菌ともに置換液より検出されないこと.
- 196 エンドトキシンは検出下限未満としています.
1t ろ過してみました

- 1 t ろ過後の検体と顕微鏡下にて観察
- 198 培養陰性 ET 感度未満
- 199 エンドトキシン値 1.0 Eu/l 以上で on-line HDF 中止.
- 1000 エンドトキシン値>1 の場合は on-line HDF は施行しない.
- 1001 ET 値 on-line HDF カプラ入口 (ETCF 通貨後) : ダイアライザー前測定感度未カプラ出口 : ダイアライザー後 5 Eu/L 以下
- 1002 血液透析の警戒基準
 RO 水 1.0 CFU/ml 以上
 供給装置 1.0 CFU/ml 以上
 末端 ETRF 前 1.0 CFU/ml 以上
 末端 ETRF 後 1.0 CFU/ml 以上
- 1003 on-line は 1 EU/L 以下は行いません.
- 1004 透析医学会の基準値
- 1007 エンドトキシン活性
 補充液 ≥ 1 Eu/L
 透析液 ≥ 10 Eu/L
- 1008 細菌培養 0 CFU/ml
 ET 検出感度以下
- 1010 ET フィルター前で 0.1 CFU/ml エンドトキシン感度以下
- 1013 生菌 1 CFU/ml 以下
 エンドトキシン 1.0 Eu/l 以下
- 1017 特にきめていないが ETCF 後 (カプラー部からのサンプリング) で ET の検出は on-line 中止.
- 1018 ISO 23500 超透析液の基準
- 1019 (基準作成) R 2 A 平面塗抹 MF 法 10 ml 共に 0 CFU/ml
 ET 測定感度以下
- 1020 エンドトキシン 検出感度以下 細菌 なし
- 1021 細菌培養 : RO 透析液ライン \rightarrow 0.1 CFU/ml 以下
 細菌培養 : on-line HDF 2 次フィルター後 \rightarrow 0.001 CFU/ml 以下
 ET : RO 透析液ライン \rightarrow 1 Eu/l 以下
- 1025 透析医学会の基準値を参考にしている.
- 1026 日本技士会の基準
- 1027 ISO 23500. 2006 年協議結果を参照.
- 1028 基準値は特に定めてはいないが日本臨床工学技士会のガイドラインの目標値を維持できるよう努めている.
- 1028 ほぼ ET 値 100 未満できれば 50 以下 カートフィルタ後 感度以下
- 1034 ET 測定感度以上
 生菌 0.01 CFU/ml 以上
- 1035 ET 値 < 0.38 で感度以下とし, 清浄化が図られているものと判断し, on-line HDF を施行している.
 HD において多くても 10 以下になること, 目標は感度以下としている. 現在は細菌培養は様々な手技, 煩雑のためスタッフトレーニング中であり, 指標としていない.
- 1038 検出限界以下