

透析液中の微量有害成分

政金生人

矢吹嶋クリニック

key words : 化学汚染, ISO 13959, 水道水汚染

要 旨

わが国において透析液水質汚染という細菌学的汚染に主眼が置かれ、化学汚染の扱いは小さく日本透析医学会の水質基準にも記載されていない。化学的汚染事故は散発的に報告されるが、被害は重篤で多人数に及ぶことが多いため、ISO 13959 に準じた透析用水の厳格な品質管理が必要である。化学汚染事故は不幸なアクシデントではなく、透析用水管理の基本を忘れた結果おこるものだと認識することが重要である。

はじめに

標準的な血液透析治療は1回約120Lの透析液を使用し、これは1年間に換算すると約19トンという膨大な量になる。そのため微妙な透析液組成の変化や汚染が透析患者に及ぼす影響は、非常に大きなものになる可能性がある。人体に急性あるいは慢性に悪影響を与える物質（透析液汚染物質）の管理は、透析治療の安全性を担保する意味で非常に重要である。透析液汚染にはアルミニウムやその他の金属イオンなどの化学的汚染と、エンドトキシンなどの細菌学的汚染がある。近年、ほとんどの透析施設では逆浸透装置（RO装置）が使用されたため、透析液水質管理という細菌学的汚染に主眼がおかれ、化学的汚染対策は忘れ去られた感がある。しかし近年、異常気象によるゲリラ豪雨などが頻発し、それに続発した水道トラブルに起因したと思われる透析液の汚染事故も報告されている¹⁾。

本稿では、化学汚染を防止するための水質管理の関連基準を紹介し、これまで報告された透析液の化学的汚染について概説する。

1 透析液管理基準における化学汚染物質の規定

透析液水質管理に関わりの深い基準はいくつかあるが、その中でももっとも関係の深い基準は、日本透析医学会透析液水質基準²⁾、ISO 13959³⁾、日本臨床工学会技士の基準⁴⁾、日本水道水基準⁵⁾であり、日本薬局方が将来関連してくるかもしれない。ISO13959は透析用水に関する基準であり、発展途上国も含めた世界の透析施設において、安全に透析治療が行われることを目的に作成された。そのため、化学汚染の管理基準と具体的な測定方法について多くの紙面が割かれている。一方、わが国ではほとんどの透析施設でRO装置が導入されているという背景から、水質基準のフォーカスは細菌汚染に置かれており、第II章はダイアライザ機能分類となり、より治療へ踏み込んだ基準となっている（表1）。

わが国の透析液水質基準では、1995年の山上らの基準⁶⁾、2008年の秋葉らの基準²⁾でも、透析液の化学的汚染対策についてはまったく言及されていない。一方、透析治療に関わる国際基準であるISO基準では、ISO 13959において透析用水（RO水に相当）の毒性化学物質8種、透析液にも含まれる4種、微量元素10種の許容レベルが規定されている（表2）。これらの濃度はそれまでの毒性報告やWHO、あるいは各国

表1 わが国の基準と ISO 13959 の目次の比較

JSDT 基準	ISO 13959
緒言	1 はじめに
I 透析液水質基準	2 用語の定義
生物学的汚染基準	3 透析用水基準
測定方法など	3.1 基準の実証とモニタリング
透析液の適応	3.2 生物学的汚染基準
ETRF	3.3 化学汚染基準
安全対策	4 水質基準コンプライアンス調査
水質基準の理論的背景	4.1 生物学的汚染検査方法
II 血液浄化器の機能分類と性能評価	4.2 化学汚染検査方法
おわりに	補則 A IS 策定の理論的根拠

表2 ISO 13959 の透析用水の化学成分基準

1. 毒性報告有り (8 種)	3. 微量元素 (10 種)
○ Aluminum	△ Antimony
○ (Total) chlorine	○ Arsenic
○ Copper	□ Barium
○ Fluoride	× Beryllium
○ Lead	○ Cadmium
○ Nitrates (as N)	○ Chromium
× Sulfate	○ Mercury
○ Zinc	○ Selenium
2. 透析液にも含まれる (4 種)	□ Silver
○ Calcium	× Thallium
○ Magnesium	
× Potassium	
○ Sodium	

日本の水道水質基準項目との比較で、○：水質基準（水道法第4条）、△：水質管理目標設定項目、□：要検討項目、×：表記がないもの、をあらわす。

の水道水の基準などを参考に、その測定法まで決められている³⁾。わが国の透析機器メーカーはもちろんこの基準に適合するシステムデザインを行っているが、透析施設の日常業務では残留塩素の測定と導電率の測定を行う程度で、その他の金属イオンなどを測定するかどうかについて、JSDTの透析液水質基準には記載がない。

日本臨床工学技士会発行の「透析液清浄化ガイドライン Ver. 1.07」によると、原水の基準は水道法による水質基準を満たし、透析用水（RO水）についてはISO 13959とISO/CD 23500（現在はDIS 23500）の基準を満たすこととし、水質の確認は年1回以上行い、測定結果を最低5年間保存することと定めている⁴⁾。また、わが国の透析液水質基準も化学汚染について記載はないが、その作成過程において現在のISO基準に調和するように作成されており、化学汚染についてもその意義を内在していると理解してよいだろう。このように考えると今後わが国の透析施設においても、

ISO 13959, 23500に準じた化学汚染に対する日常の水質管理を行う必要があると考えて良いだろう。

2 水道法の水質基準項目とISO13959項目

わが国の水道法による水質基準は一般性状、細菌、重金属、有機化合物などの化学物質について、健康関連30項目、生活上支障関連20項目の計50項目について定められている（図1、表3）。その他、注意喚起物質として水質管理目標設定項目27項目、要検討項目44項目が定められている⁵⁾（図1）。一方、ISO 13959では毒性化学物質8種（アルミニウム、総塩素、銅、フッ素、鉛、硝酸、硫酸、亜鉛）、透析液にも含まれる5種（カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム）、微量元素10種（アンチモン、ヒ素、バリウム、ベリリウム、カドミウム、クロミウム、水銀、セレン、銀、タリウム）の許容レベルが規定されている（表2）。

ISO 13959に呈示された22種類の化学物質のうち、

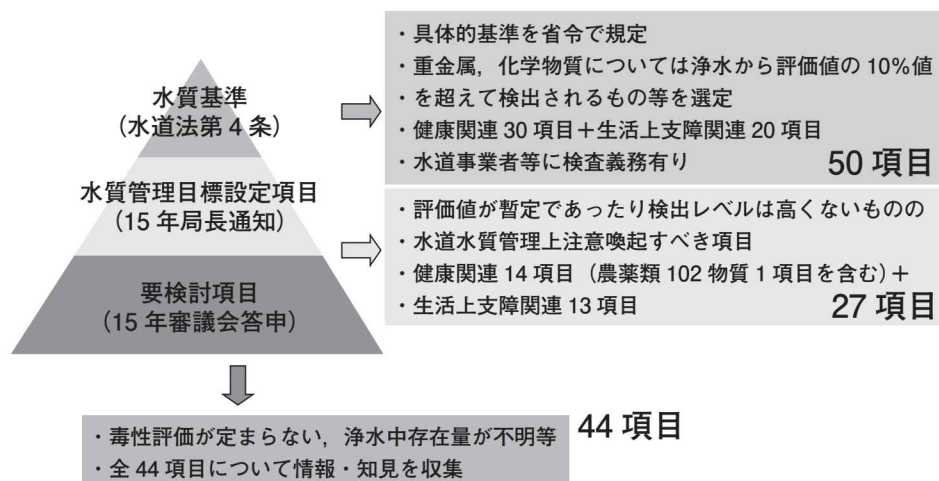


図1 水道水質基準 (厚生労働省HPより)

表3 わが国の水道水基準値 (50項目)

一般細菌	テトラクロロエチレン	銅及びその化合物
大腸菌	トリクロロエチレン	ナトリウム及びその化合物
カドミウム及びその化合物	ベンゼン	マンガン及びその化合物
水銀及びその化合物	塩素酸	塩化物イオン
セレン及びその化合物	クロロ酢酸	カルシウム、マグネシウム等 (硬度)
鉛及びその化合物	クロロホルム	蒸発残留物
ヒ素及びその化合物	ジクロロ酢酸	陰イオン界面活性剤
六価クロム化合物	ジプロモクロロメタン	ジェオスミン
シアン化物イオン及び塩化シアン	臭素酸	2-メチルイソボルネオール
硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素	総トリハロメタン	非イオン界面活性剤
フッ素及びその化合物	トリクロロ酢酸	フェノール類
ホウ素及びその化合物	プロモジクロロメタン	有機物 (全有機炭素 (TOC) の量)
四塩化炭素	プロモホルム	pH 値
1,4-ジオキササン	ホルムアルデヒド	味
シス-1,2-ジクロロエチレン及び	亜鉛及びその化合物	臭気
トランス-1,2-ジクロロエチレン	アルミニウム及びその化合物	色度
ジクロロメタン	鉄及びその化合物	濁度

わが国の水道基準には15項目 (表2で○)、水質管理目標設定項目の一つ (表2で△)、要検討項目に二つ (表2で□)、いずれにも表記がないもの四つ (表2で×)である。詳細なデータは持ち合わせていないが、わが国における施設の水質検査は、水道法の項目を重視して項目選択が行われており、ISO 13959の全項目を定期的に検査している施設はかなり少ないのではないかと推察する。実際われわれの施設においても、ISO 13959の検査項目をすべて検査はしておらず、外注メーカーもまだISO項目に対応したセットなどを作成してはいない。それぞれの透析施設は、施設における水質検討項目を確認し今後の対応を考える必要があるだろう。

3 化学的汚染物質除去のための水処理システム

化学汚染、細菌学的汚染を防止するために透析作成システムには、限外濾過フィルタ、軟水化装置、活性炭吸着装置、逆浸透装置 (RO装置)、脱イオン装置 (DI) が設置されており以下に簡単に説明する。

① 濾過フィルタ

水中に存在する微粒子を細孔径による篩効果で除去する装置であり、水処理システム前のプレフィルタやエンドトキシン捕捉フィルタ (ETRF) などがこれに当たる。分画分子量は製品によって異なるが数千~数万である。大きな結晶や自然のエンドトキシンなどは阻止するが、金属イオンなどの溶質、エンドトキシンフラグメントやペプチドグリカンなどは分子量が小さ

いたため阻止することはできない。

② 軟水装置

透析用水の Ca イオンや Mg イオン濃度が高いと硬水症候群（後述）をおこし、また RO 膜の劣化も早い。ため、これらの 2 価の金属イオンと Na イオンを置換する装置である。

③ 活性炭吸着装置

水道水に残存する遊離塩素、クロラミンなどの消毒薬やトリハロメタンなどの有機化合物、細菌由来のパイロジェンなどを非特異的に吸着する。活性炭吸着装置の故障、飽和による遊離塩素の事故などが報告されている。活性炭吸着装置では水道水中の塩素が除去されるため、活性炭吸着装置とそれ以降の水処理過程は細菌汚染が生じやすくなる。水道水中のクロラミン濃度の高い米国では、透析液作成工程の活性炭吸着装置が二つ直列に設置され、安全性を担保している。水道水の性状が良く残留塩素濃度も低いわが国では、活性炭吸着装置は通常一つであるが、クロラミンが使用されるようになり、突発的な汚染事故の報告などを考慮すると、活性炭吸着装置の個数についての再検討が必要かもしれない。

④ 逆浸透装置 (RO 装置)

RO 装置は緻密な金属イオン、塩素イオンなどの陰イオンや分子量 200 以上の有機化合物を除去し、透析用水の汚染物質除去において最も重要な装置である。近年、欧州においては、RO 水の恒常的な水質担保のため、RO 装置を直列に設置するダブル RO 装置も用いられるようになってきている。

⑤ 脱イオン装置

脱イオン装置はイオン交換樹脂を用いてイオンを除去するものであり、RO 装置出現以前の水処理装置であり、単独で用いられることはほとんどない。小分子の有機化合物は除去できない。現在では RO 装置と一緒に透析用水の純度を高めるために、電気再生式イオン交換装置 (EDI) が用いられる。

4 重要な化学物質汚染

透析液の化学汚染の原因として、①透析液を作成する水道水の成分が残留したもの、②配管の劣化や変性などにより混入してくるもの、③日常の消毒工程などの不備によるもの、④災害時など特殊な環境下で起こるものがあり、これまでさまざまな報告がある (表 4)。

表 4 主な化学汚染と有害事象

汚染物質	有害症状
Al, Pb	脳症, 骨軟化症
Cu	溶血
Ca, Mg	硬水症候群
フッ素	骨軟化症
遊離塩素・クロラミン	溶血, メトヘモグロビン血症
過酸化水素	メトヘモグロビン血症
硫酸	胃腸障害
硝酸	メトヘモグロビン血症
マイクロシステン	肝不全
トリハロメタン	発がん

以下日常臨床で重要と思われる化学物質の汚染について概略する。

4-1 硬水症候群

RO 装置が用いられる以前、水道水中に含まれていたカルシウム、マグネシウムなどが透析液の濃度をあげて、嘔気、嘔吐、脱力感、低血圧などの症状を起こした⁷⁾。RO 装置が標準的な現在では見られない事故となった。

4-2 アルミニウム (Al)・鉛 (Pb) 汚染

Al は分子量 27 で土壤中に大量に存在し、透析医療において古くから注目されてきた汚染物質である。アルカリでも酸でも溶けるが、近年酸性雨の影響で土壤中の Al がイオン化して農作物その他の植物に影響を与えることが危惧されている。また Al は、水道水作成の前処理で使用される汚濁凝集剤 (ポリ塩化アルミニウム) として広く使用されている。そのため、集中豪雨などの水害で水道水原水が高度に汚濁した場合、非常に高いレベルの Al イオンを有した原水が透析施設に供給される危険性がある¹⁾。

Al は他の金属イオンと同様に RO 膜で阻止されるが、RO 膜は不純物を 100% 除去するわけではなく、一定の確率で原水の性状を反映するため、原水汚染が非常に高濃度になった場合には RO 水中の Al 濃度が上昇する可能性がある。ISO 13959 の Al の許容濃度は 0.01 mg/L で、わが国の水道法では 0.2 mg/L 以下が目標値となっている。われわれの施設に供給している浄水場の公表データでは、Al の年間変動は 0.02 mg/L 未満~0.03 mg/L であった。Al の慢性毒性は透析脳症と言われた痴呆症状、骨石灰化前線に沈着することによる骨軟化症、ヘム蛋白合成障害による小球性低色素

性貧血などがある⁸⁾。Al 汚染は、Al の蓄積は透析液だけでなく、以前用いられたアルミゲルなどのリン吸着剤や Al 含有薬剤（胃粘膜保護剤など）の服用でも起こるため、内服薬の注意が必要である。

Pb も Al と同様に RO 装置で除去され、その中毒症状も似通っている。RO 装置が開発される以前の透析ユニットにおいて、Pb 血中濃度は Al と平行に上昇すると報告されている⁹⁾。

4-3 塩素・クロラミン汚染

塩素は河川や湖沼などを水源に水道水を作るさい、消毒薬として次亜塩素酸ナトリウムあるいはクロラミンとして投与される。クロラミンとはアンモニアの水素原子と塩素が置換したものであり、通常はモノクロラミンを指す。またクロラミンは塩素と原水中のアンモニアが反応してできる。モノクロラミンは次亜塩素酸ナトリウムの代用として消毒薬として用いられるが、カルキ臭がしないこと、ハロメタン類の産生がないことなどから米国などでは主要な消毒剤であるが、近年わが国でも使用頻度が増加している。

ISO 13959 では総塩素として 0.1 mg/L 未満を許容レベルとしているが、わが国の水道法では、細菌増殖を抑えるために、蛇口の時点で 0.1 mg/L の残留塩素濃度を維持することを定めている。遊離塩素は細胞毒性が強く溶血性貧血を惹起し、次亜塩素酸は非常に強いラジカルでありメトヘモグロビンを生じるため、透析液作成工程の活性炭吸着による除去が必須である。活性炭吸着装置の飽和あるいは故障による溶血性貧血や、エリスロポエチン不応性貧血の事例が報告されている^{10,11)}。

4-4 ミクロシスチン

ミクロシスチン (microcystine) は、シアノバクテリア (藍藻類: アオコ) が産生する 7 個のアミノ酸からなるポリペプチドで自然界に 50 種類以上あり、強力な神経毒、肝細胞障害性がある。1996 年に、ブラジルの 2 施設において、同一湖沼を水源としてもつ透析施設において大量のミクロシスチン中毒が発生し、急性神経障害と亜急性肝障害で 50 余人が死亡した¹²⁾。この施設では RO 装置を使用しておらず、活性炭吸着、脱イオン装置とマイクロフィルターで透析用水を作成していたため、分子量 1,000 程度のミクロシスチンを

除去できなかったと考えられる。ミクロシスチンは ISO 13959 の管理基準には入っていないが、わが国の水道法では要検討 44 項目に入っており、暫定的な目標値はミクロシスチン LR で 0.0008 mg/L である。

4-5 その他の化学的汚染

上記以外の化学汚染の原因として、過酸化水素洗浄剤の残留によるメトヘモグロビン血症¹³⁾、脱イオン装置に集積したフッ素の流出事故¹⁴⁾、不十分な水処理との関連でケイ素濃度の上昇¹⁵⁾、などが報告されている。次亜塩素酸ナトリウムを使用して自然界の水を消毒するとトリハロメタンが発生するが、これらハロゲン化合物に関する記載は ISO 13959 にはなく、これらの記載を追加するかどうか今後の課題である。

4-6 2009 年の杉山らの報告

最近のわが国の透析液に関わると思われる事故では、2009 年に杉山らにより興味ある報告がなされた¹⁾。ある総合病院において、同一器機で透析した患者 2 名が血小板減少、肝不全で死亡し、他の器機で透析した数名に血小板減少を認めた。透析関連事故として当該施設から依頼を受けた日本透析医学会を中心に透析関連事故原因究明委員会が組織され、事故の概要が報告された。

当該施設は RO 装置を設置しておらず、プレフィルタ、軟水装置、活性炭吸着、ポストフィルターで透析用水を作成していた。事故の前から長雨で水道水源となる河川の汚濁がつよく、大量の汚濁凝集剤が投与され、水道水の Al 濃度が通常の 50~200 倍以上であった。実際、死亡患者の血清や剖検肝から高濃度の Al が検出され、中毒症状との因果関係が疑われたが、Al の急性中毒で肝不全は非定型的である。重症肝不全を呈した点がミクロシスチン中毒に似ていたが、事故後 10 日に配水池、受水槽、水道水などを調査したがミクロシスチンは検出されなかった。エンドトキシン汚染、細菌汚染などの可能性も考えられたが臨床経過とは合致せず、結局、本件の事故原因は特定されていない。

おわりに

近年の透析医療は治療技術や安全技術の飛躍的な進歩により、完全に安全な治療であるかのように錯覚す

ることがある。しかし、血液透析治療は血液を体外に出し、透析液を含む様々な人工物を介在させるという、依然として危険と隣り合わせの治療であることに変わりはない。わが国は世界に冠たる浄水技術と水道水の品質のために、透析液水質という、いかに細菌汚染を防ぐかという点が論議され、化学汚染は忘れ去られている感がある。しかし、地震や洪水などの天災による散発的事故報告があり、また器機の整備不良による事故も報告される。これらを決して偶発的なアクシデントとしてとらえるのではなく、水道水からどのようにして安全な透析用水を作るのかという基本を忘れたがための、油断と想像力の欠如がもたらしたものと認識することが重要である。

文 献

- 1) 杉山 敏, 清澤研道, 川 茂幸, 他: 透析関連事故調査報告. 透析会誌, 42; 473-480, 2009.
- 2) 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男: 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) ISO13959 2009, Water for hemodialysis and related therapies.
- 4) (社) 日本臨床工学技士会事業部 透析液等 WG 編: 透析液清浄化ガイドライン Ver. 1.07, 2010.
- 5) 水道基準における水質基準 (厚生労働省令第 101 号).
- 6) 山上征二: 透析液安全基準策定報告「水質及びバイロジェンフィルター評価基準小委員会」. 透析会誌, 28; 1487-1493, 1995.
- 7) Freeman RM, Lawton RL, Chamerlain MA : Hard-water syndrome. *New Eng J Med*, 276; 1113, 1967.
- 8) Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL : The clinical impact of aluminum overload in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 17(suppl); 9-12, 2002.
- 9) Sampson B, Curtis JR, Davies S : Survey of blood lead plasma aluminum concentration in patients of a renal unit. *Nephrol Dial Transplant*, 4; 375-381, 1989.
- 10) Richardson D, Bartlett C, Goutcher E, et al. : Erythropoietin resistance due to dialysate chloramines : the two-way traffic of solutes in hamedialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 2622-2627, 1999.
- 11) Fluck S, McKane W, Cairns T, et al. : Chloramine-induced haemolysis presenting as erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 1687-1691, 1999.
- 12) Jochimsen EM, Carmichael WW, An JS, et al. : Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. *New Eng J Med*, 338; 873-878, 1998.
- 13) Davidovits M, Barak A, Cleper R, et al. : Methaemoglobinaemia and haemolysis associated with hydrogen peroxide in a paediatric haemodialysis centre: a warning note. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 2354-2358, 2003.
- 14) Arnow PM, Bland LA, Gracia-Houchins S, et al. : An outbreak of fatal fluoride intoxication in a long-term hemodialysis unit. *Ann Intern Med*, 121; 339-344, 1994.
- 15) D'Haese PC, Shaheen FA, Huraib SO, et al. : Increased silicon levels in dialysis patients due to high silicon content in the drinking water, inadequate water treatment procedures, and concentrate contamination : a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 10; 1838-1844, 1995.