

# 透析液清浄化と技術的な注意点

芝本 隆

平成 29 年 9 月 17 日/茨城県「透析液水質確保に関する研修会」

## 1 はじめに

血液透析療法の治療の中心は、穿刺、採血、注射、返血など血液を扱い、さらに、同一治療が長期間にわたり繰り返され、中規模以上の観血的治療（外来もある）が行われる。また、大量の透析液が膜を介して血液と接触することも治療の特殊性といえる。膜を介して血液と接触する透析液は清浄化されていることが原則であり、健常人では水の 1 日暴露は 1.2 L 程度だが、血液透析患者では 1 透析あたり 120 L（透析液流量 500 mL/min, 4 時間, 週 3 回）の暴露を受け、なんと年間に換算すると 17t にもなる。

一方、透析患者の感染（発熱）を考えると、急性発熱と慢性発熱に分けられるが、どちらも透析治療が関与する。急性発熱では感冒症候群、腎嚢胞内炎症、胆嚢炎、細菌・ウイルスが、慢性発熱では腹腔内膿瘍や心内膜炎などが原因とされる。

臨床工学技士としては、透析液を原因とする感染を防ぐため、透析液の清浄化を行うとともに、清浄化に関する機器の十分な管理を継続しなければならない。

## 2 バイオフィーム成分の付着機構と発育

### 2-1 バイオフィームの付着

基材表面へのバイオフィーム付着は、遠距離では、van der Waals 力、静電的相互作用、疎水性相互作用が働く。近距離では、双極子相互作用、イオン結合、水素結合、共有結合などが付着機構である。また、極性物質成分は、静電気相互作用や酸性アミノ酸（カル

ボキシル基）、微生物細胞では細胞表面の EPS やカルボキシル基、リン酸基などが付着要素となる。極性の強い成分では、疎水性相互作用や立体構造の変化などが付着機構である。

### 2-2 バイオフィームの付着・発育サイクル

基材表面でのバイオフィーム付着生成のメカニズムは、まず浮遊細胞が基材表面に付着し付着細胞となる。付着細胞は増殖し成熟する。成熟した付着細胞はコロニーを形成し、やがて基材表面から離脱する。離脱した細胞は再び浮遊細胞となる。バイオフィームの付着生成メカニズムはこのようなサイクルで付着と発育を繰り返す。したがって、このサイクルのどこかを切断することでバイオフィームの付着生成は防げることになる。例えば、浮遊細胞から付着細胞への進行は、付着防止として消毒、洗浄、抗菌などの薬剤選択があり、付着細胞からコロニーへの経路を切断するには、増殖防止のための消毒、抗菌薬剤がある。コロニーの離脱では、離脱促進のため酵素洗浄薬剤などの手段が考えられる。

基材表面に微生物が付着しない配管材料などは存在しないため、RO モジュール、イオン交換樹脂、配管システムの基材表面にはバイオフィームが生成されるものと考えて対応すべきである。ただし、表面に滑らかさを形成することで汚染速度を遅らせることは可能だが、これも初期段階に限定される。配管内を流れる流速はバイオフィーム発育に影響し、早い流速ではバイオフィームの発育を遅らせる働きがある。

	薬剤成分		特徴	問題点
塩素系	次亜塩素酸 Na	⇒	広域な抗微生物 スペクトル 安価	金属腐食 有機物下で効力 低下
	次亜塩素酸 Na + 界面活性剤 防錆剤	⇒	殺菌 炭酸塩付着抑制	発泡 ETRF への浸透
	イソシアヌル酸 Na + キレート剤 洗浄助剤	⇒	強い酸化力, 殺菌 炭酸塩付着抑制	刺激性塩素臭
酸系	酢酸	⇒	炭酸塩溶解	塩素臭, 塩素系と併用で 塩素ガス発生
	過酢酸モノ硫酸 K + クエン酸	⇒	除菌, 炭酸塩溶解	適切な濃度設定
	過酢酸+酢酸 過酸化水素水	⇒	殺菌, 炭酸塩溶解 バイオフィーム剥離	作用に長時間 配管への影響

図 1 塩素系・酸系薬剤の特徴と問題点

2-3 バイオフィームと洗浄・消毒

図 1 に塩素系と酸系洗浄消毒薬剤の特徴および配管、透析装置に対する問題点を示した。それぞれの薬剤の特徴や問題点を考慮し配管や透析装置の洗浄消毒を行い、バイオフィーム形成を防ぐよう努力する。

塩素系の代表薬剤には次亜塩素酸ナトリウムがあり、最近では界面活性剤との組み合わせ使用も行われている。ただし、次亜塩素酸ナトリウムとの混合液作成では塩素ガスの発生に十分注意する。一方、酸系薬剤では酢酸や過酢酸、クエン酸などが主に使われる。バイオフィームの剥離は主に過酢酸と酢酸過酸化水素水が用いられるが、剥離効果を得るまでに時間を要することや配管材料への影響を考慮する。

3 エンドトキシン (ET) 測定と透析液清浄化

3-1 ET 測定は透析液清浄化指標として適しているか

血液透析分野で透析液清浄化が騒がれ始めた初期は ET 測定が主流であった。ところが、ET に関わるグラム陰性菌種と ET 測定値の間に相関関係がみられず、ET のみで透析液清浄化を議論することに限界が生じた。この理由として、透析液中に存在する菌種を同定

し、それぞれの菌株からの ET 活性を測定した結果、同一菌株でも ET 活性が異なることが明らかになった。また、ET 測定の多くは LAL 反応にて分析するが、ナトリウム、糖類、酸およびアルカリ、タンパク質、界面活性剤などが LAL 反応を阻害することも要因の一つとして疑われる。

しかし、ET は透析液微生物汚染の確認に多く使われている。その背景には、原水中の ET 濃度が高いこと、透析液中に ET が出現する頻度が高いこと、LAL 反応の測定感度が良いこと、測定方法が確立されていること、生理活性が強いこと、などがあげられる。

3-2 新たな生物発光法 ET 測定と HDF 研究会

バリデーションによる評価

生物発光法とは、発光基質であるルシフェラーゼと LAL 反応を用いた測定法である。図 2 に LAL 反応を用いた ET 測定のカスケードを示した。クロティンゲンゼイム (clotting enzyme) から、ゲル化法・比濁法へ、pNA を用いた比色法へと分かれる。生物発光法はクロティンゲンゼイムからルシフェラーゼ+ATP 反応、その後の発光量から ET を測定する。

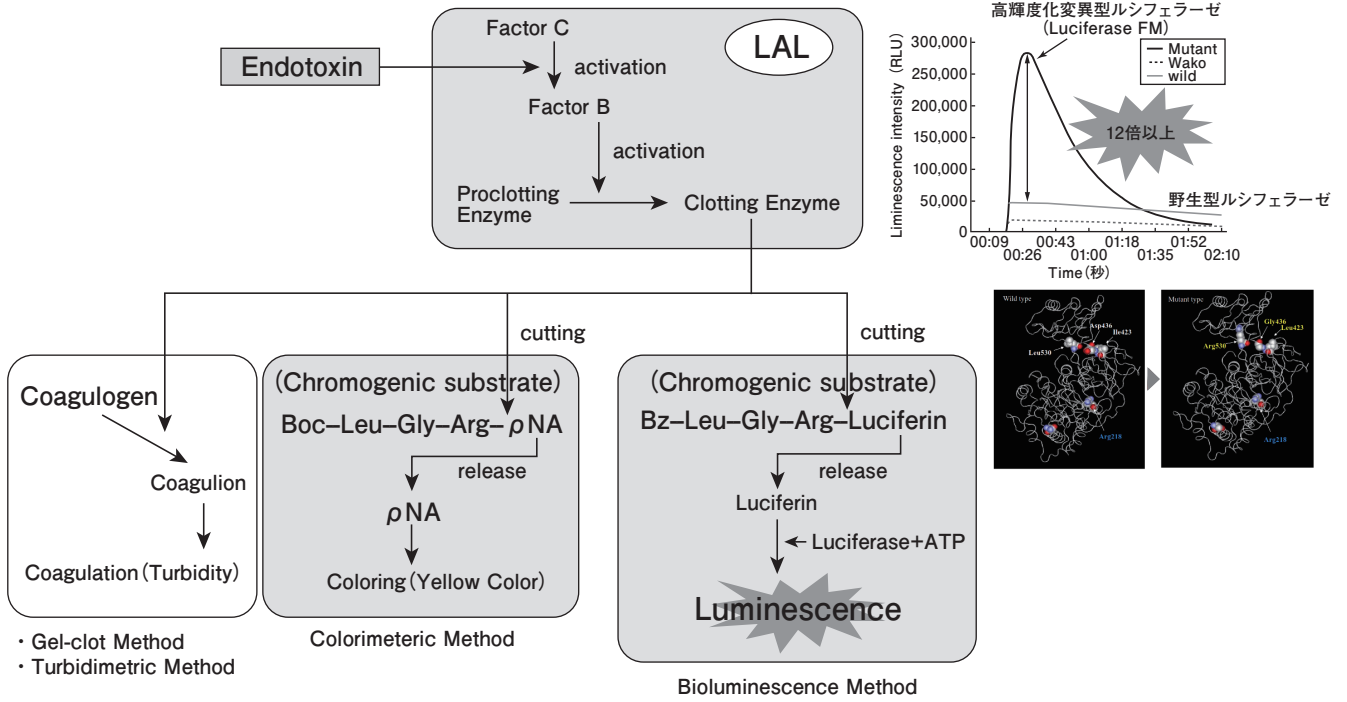


図2 生物発光法 (LAL と Luciferase 反応) の測定原理

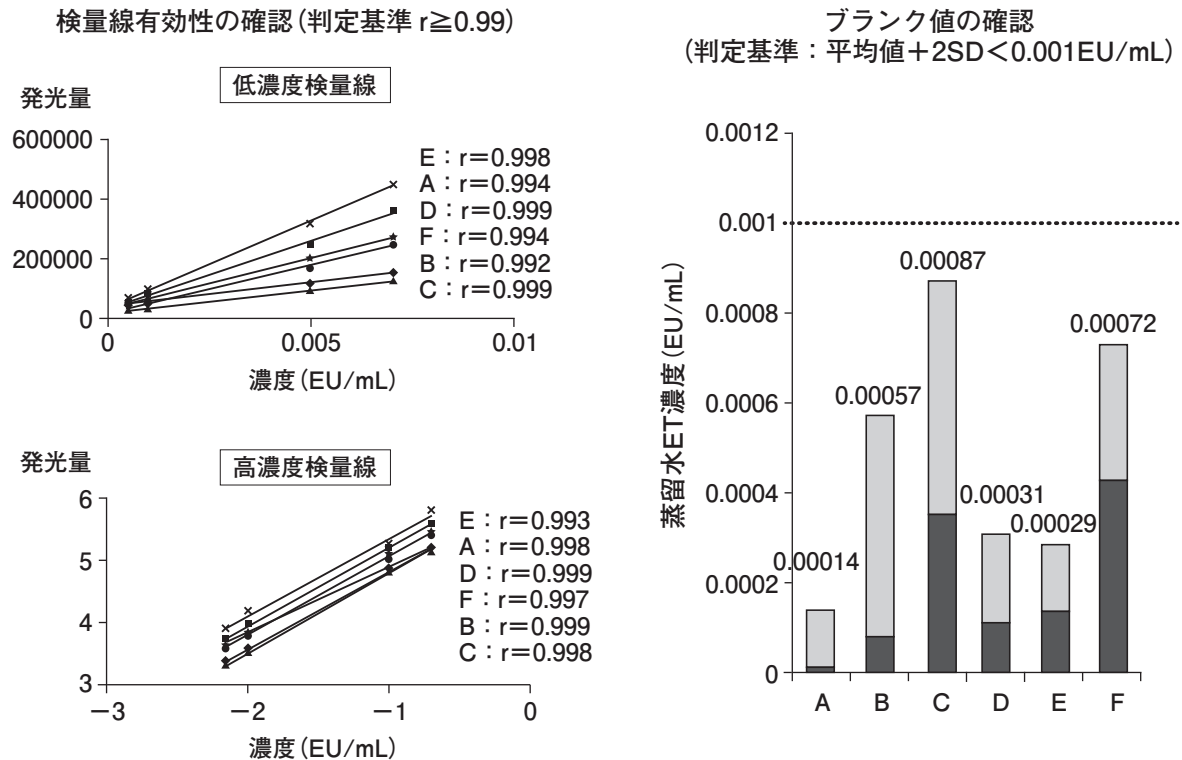
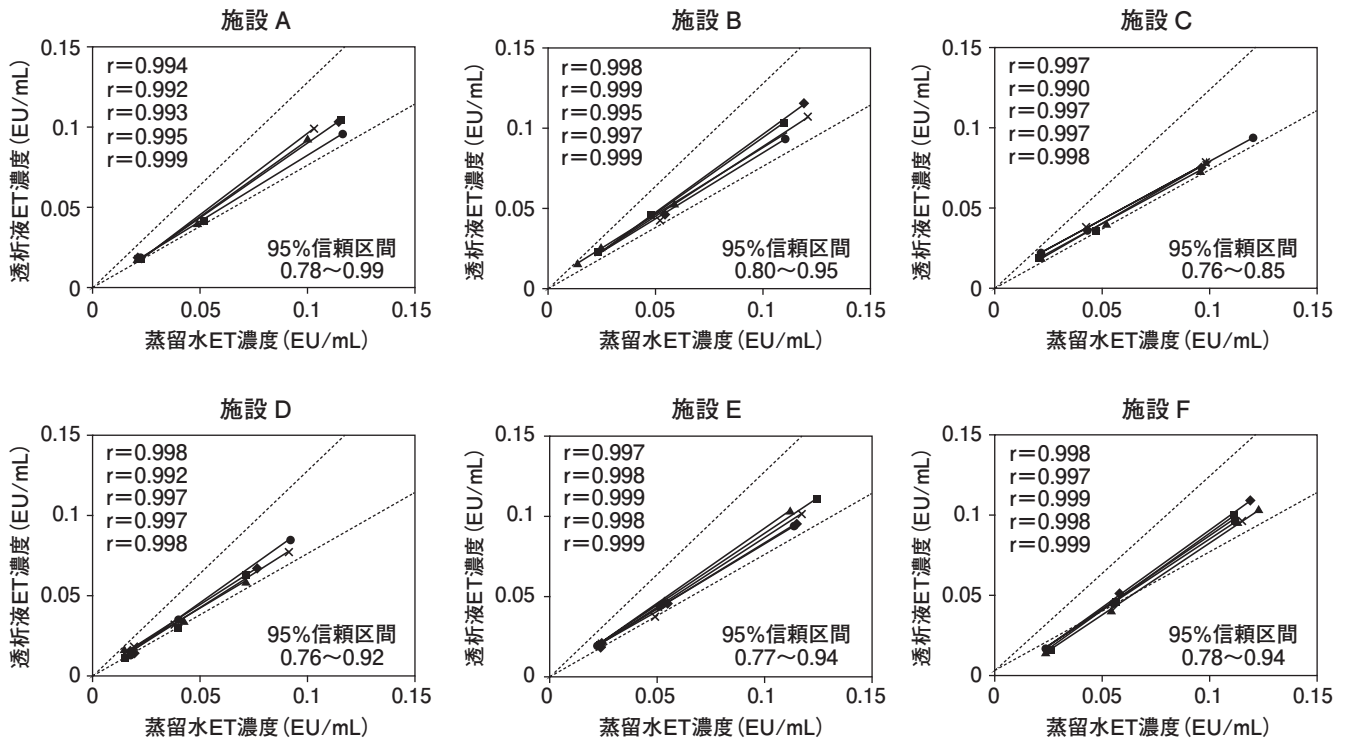


図3 手技確認試験

この生物発光法を用いた ET 測定法を, HDF 研究会バリデーション指針 (草案 96B) に準じ, 多施設にて, 手技確認試験, 測定試薬バリデーション, 検出限界と透析液定量限界, を評価した. それぞれのバリデーション指針とも HDF 研究会が示す判定基準を満たし

(図3~5), 従来の ET 測定法と同様の信頼性が確認できた. さらに, 従来の ET 測定で問題だった, 測定限界値と測定時間については, 高感度と測定時間の短縮が実現できた (従来法: 0.01 EU/mL, 80分. 生物発光法: 0.001 EU/mL, 20分). 生物発光法の特徴とし



反応干渉因子試験 (判定基準：傾きの平均値±2SD=0.75~1.25かつ r=≥0.99)

図4 測定試薬バリデーション

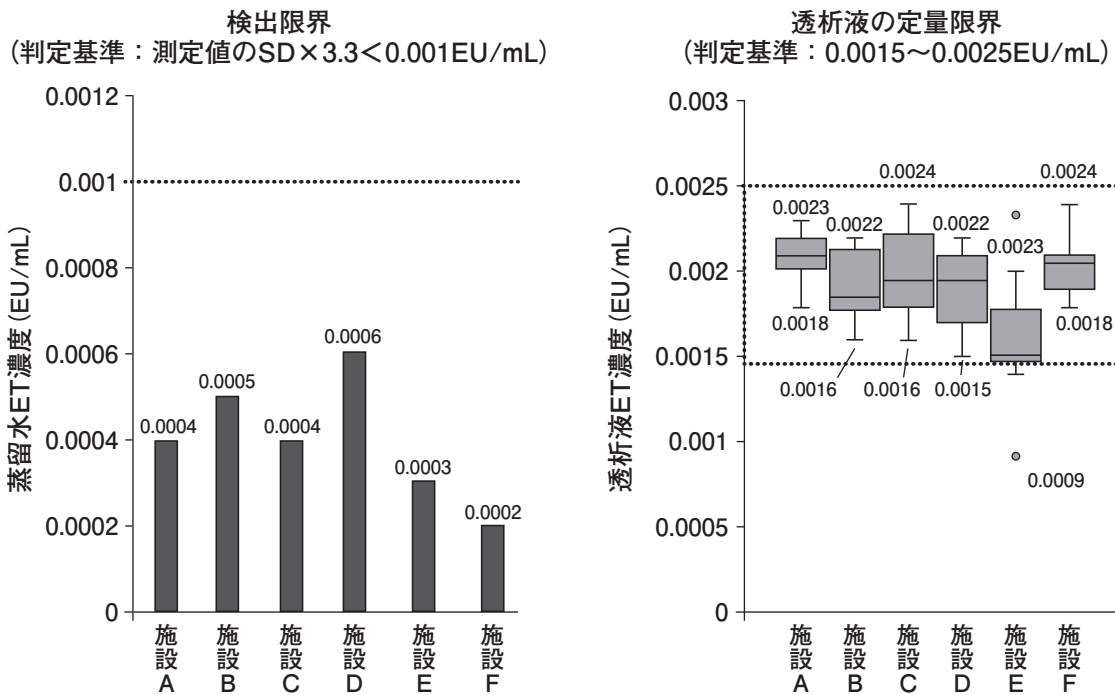


図5 検出限界と透析液定量限界

て、測定開始時のバックグラウンド値が「0 (ゼロ)」であり、S/N 比が高く高精度・高感度測定が可能な点である。さらに、試薬の改良により、透析液 ET 測定の反応阻害因子に影響を受けにくい測定が今後期待される。

#### 4 機器ユニット管理基準 (2016年, JSDT) のワンポイント

RO 装置では処理精製された処理水は治療に使われるが、不透過水は廃棄される。最近、この廃棄水を回

表 1 RO 分離での廃棄水回収装置の有無による化学汚染物質

測定項目	RU 回収無		RU 回収有		
	RO 原水	RO 水	RO 原水	RO 水	回収膜濃縮水
アルミニウム (mg/L)	0.01	<0.001	0.02	<0.01	0.04
残留塩素 (総塩素) (mg/L)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
銅 (mg/L)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
フッ素イオン (mg/L)	0.12	<0.08	0.119	<0.08	0.48
鉛及びその化合物 (mg/L)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
硝酸性窒素 (mg/L)	2	<0.1	3.3	0.4	8
硫酸イオン (mg/L)	32.5	0.2	60.1	0.5	150
亜鉛 (mg/L)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
カルシウム (mg/L)	17.5	<0.1	13.5	<0.1	0.6
マグネシウム (mg/L)	2.5	<0.1	3	<0.1	2.2
カリウム (mg/L)	2.5	<0.1	24	<0.1	2.2
ナトリウム (mg/L)	17.4	1	61	2.8	205

RU : recovery ultrafiltration (RO 不透過水)

収専用の膜に透過させ原水タンクに戻すシステムが透析施設で採用されている。このシステムでは、水の有効利用が可能となり、経済的にも地球環境的にも有利な方法である。しかし、表 1 に示すように、硝酸性窒素や硝酸イオンは廃棄水を回収しないシステムに比べ、回収システムでは明らかに一次側原水濃度が高値を示す。また、RO 水の日内変動でも処理水伝導度が JSDT の推奨するアラートレベル (12.5  $\mu$ S/cm) を超える場合も見受けられる。回収システムを導入する施設では、このような処理水動向に十分な配慮が必要である。

## 5 おわりに

現状では、血液透析療法の治療限界がほんやりと見えはじめてるように思える。その一つに、現在の血液透析療法の主流は、多人数透析液供給装置とベッド

サイド患者監視装置の組み合わせで治療が行われていることがある。血液透析療法では、透析液組成が治療方針に大きく影響するが、同一の透析液組成を用いて治療を施行する現状がある。個人用透析装置では患者に合わせた透析液組成を選択でき、いわゆる処方透析が可能となる。

水処理装置、透析液供給装置・監視装置 (配管) の洗浄・消毒は、洗浄・消毒薬剤の特徴と問題点を十分に理解し、いくつかの洗浄・消毒薬剤を組み合わせで使用することも検討し、バイオフィーム対策として対応したい。

最後に、透析液清浄化によりオンライン治療など高度の治療レベルが維持され、そろそろ清浄化の議論も収束に向かっているようにも感じる。

\* \* \*