

研 究

当院における透析液エンドトキシンの濃度測定成績

浜松赤十字病院 検査部

武田靖子

要 旨

近年、透析液の純度がさまざまな透析合併症に関係していることが明らかになっている。エンドトキシン[endotoxin (細胞内毒素) 以下 ET]等の不純物が透析膜を介して血液と接すると、炎症性サイトカインが産生され、さまざまな合併症を引き起こすと言われている。1995年日本透析医学会から透析液中の ET 最大許容濃度を250EU/L とする透析液水質基準案が出された。今回当院に於いて検査をおこなった結果、ET 濃度は透析液ダイアライザー一部で16EU/L と低値であり、6年前に導入した逆浸透装置(以下 RO 装置)が非常に有効であること、タンク・配管等の洗浄方法についても問題がないことが確認できた。

Key words

透析合併症, エンドトキシン, RO 装置

はじめに

血液透析の進歩に伴い長期延命, quality of life の向上, 社会復帰が可能となったが, 長期透析の合併症である透析アミロイドーシスに苦しむ患者が増加している¹⁾。透析アミロイドーシスの原因物質である β_2 ミクログロブリン(分子量11800)を除去する目的で, 大孔径の透析膜が積極的に使用されるのに伴い, 透析液中の ET の血液中への流入が懸念されるようになってきた。

ET はグラム陰性菌, 細胞壁外膜の構成成分の1つで, 本体は lipopoly saccharide (以下 LPS) と呼ばれる。O-多糖体, Core 多糖体, lipid A の3要素からなり²⁾、殺菌しても消滅することなく残留する。ET は水溶液中ではマグネシウム, カルシウム等の金属イオンを介してミセル会合体を作り, 分子量は数十万~数百万になる。1956年 F. B. Bang が, 海中の vibrio 菌の感染によりカプトガニの血液がゲル状に固まる事を発見, 1964年 J. Levin らは, カプトガニの血液がグラム陰性菌の ET により凝集しゲル化することを発見した。カプトガニの血液抽出物[Limulus Amebocyte Lysate (以下 LAL)]とグラム陰性菌とのゲル化反応により, ET 微量測定ができるようになり, 近

年, 光学的方法として, ゲルの濁度変化を指標とする比濁法と, 発色合成基質の加水分解による発色を指標とする比色法³⁾⁴⁾ がキット化され, 透析液管理に用いられている。

今回, 当院透析室で使用されている透析用希釈水及び透析液の ET 濃度を測定する機会を得た。その測定成績から, 現時点での当院の水質管理状態を評価し, 今後更に良い透析液を提供するための課題について検討した。

方 法

1. 器具及び試薬

バケツ, 10 ml デイスポーザブルシリンジ, 安定化剤入り採取管ワコー

ET 標準品[Reference Standard Endotoxin (以下 RSE)]はアメリカの ET 標準品 (USP-RSE), 測定試薬は和光純薬製リムルス ES-II テストワコー, 測定装置は和光純薬製トキシノメーター ET-301, 透析液検体は扶桑薬品工業のキングラー AF2号で調整した。

2. 検体の採取

図1に当院での水処理システムと多人数用透析液供給装置での採取位置を示す。採取手順を以下のように行った⁵⁾。

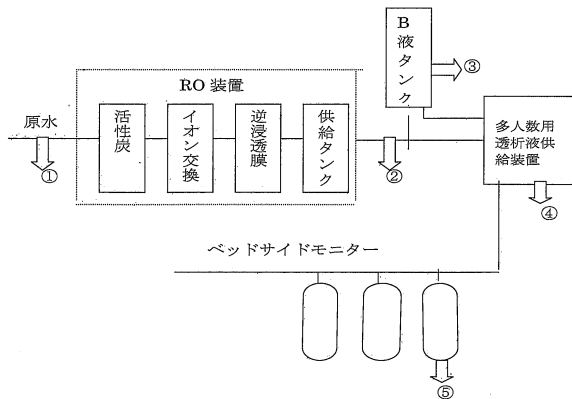


図1 水処理システムと供給装置での採取位置

採取はET濃度が高くなり易い透析開始前に行った⁶⁾ 採取するシリンジ内に吸着されるETの影響を無くするため、ポンピングを3回行い、採取後は直ちに安定化剤入り容器へ移し測定まで冷所保存した。

- ①原水：RO装置と同じ配管についている水道の蛇口より採取した。蛇口が天井付近にあるため、予めバケツ2杯ほど捨て、流しながらサンプリングした。
- ②RO装置：B液タンクへの供給用コックを半開きにして、RO水を流出させ1分以上経過した後流しながら採取した。
- ③B液タンク：B粉末溶解タンクより直接採取した。
- ④多人数用透析液供給装置：サプライタンクのサンプルコックをマスクン水で洗浄後コックを解放し、透析液で充分洗い流してから流出中に採取した。
- ⑤ベッドサイドモニター：透析液供給側のカプラーにカプラージョイントを取り付け透析液を3分間流し続け、その後採取した。カプラージョイントは予め洗浄し、洗浄液を充分洗い流しておいた。

結 果

当院に於ける透析用希釈水と透析液でのET濃度測定結果は表1のようであった。

表1 採取部位に於けるET濃度測定値

測定部	① 原水	② RO装置	③ B液タンク	④ 多人数供給装置	⑤ ベッドサイド
ET (EU/L)	3824	38	9	25	16

考 察

血液透析で使用する透析液は、処理された水と透析原液から作成される。当院では水道水(市水)を浄化して希釈水としている。水道水は厚生省が定めた基準で供給されている。厚生省令の定める水道水の水質基準と、当院で原水として使用している市水の水質を表2に示す。この水をそのまま透析用の希釈水として用いるには生体に害を及ぼす物質が多数混在しているため、水が含む有害物質を取り除く必要がある。生体に有害作用を起こす水道水中の代表的な成分とその除去法⁷⁾を表3に示す。当院では以前、活性炭吸着とイオン交換で水を処理していたが、平成6年よりRO装置を使用するようになった。供給された市水を25ミクロンのフィルターで篩いにかけて、活性炭吸着、イオン交換を経て、更に5ミクロンのフィルターを通し、最後に逆浸透膜で処理する。圧力をかけ浸透圧に逆らって得られた水は極めて浄化された水である。透析用希釈水の水質基準を表4に示す。

表2 水道水の水質基準

検査項目	基準値	当院市水の水質検査結果
一般細菌	100個/mL以下	0個/mL
大腸菌群	検出されないこと	検出しない
硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素	10mg/L以下	0.9mg/L
塩素イオン	200mg/L以下	6.1mg/L
過マンガン酸カリウム消費量	10mg/L以下	1.6mg/L
PH値	5.6 ~ 8.8	7.2
味	異常でないこと	異常なし
臭気	異常でないこと	異常なし
色度	5度以下	0.5度未満
濁度	2度以下	0.1度未満
鉄	0.3mg/L以下	0.03mg/L未満
カルシウム、マグネシウム等(硬度)	300mg/L以下	38.5mg/L

表3 水道水中の有害物質の作用と有効な水処理法

含有物	有害作用	有効な水処理法
遊離塩素, クロラミン	溶血	活性炭吸着
パイロジェン, エンドトキシン	発熱, 低血圧	限外濾過
懸濁粒子	機器の故障	沈殿フィルター
銅	溶血	逆浸透, イオン交換
カルシウム, マグネシウム	硬水症候群	イオン交換, 逆浸透
鉄, マンガン	機器の故障	除鉄・除マンガン, イオン交換
フッ素	骨病変	逆浸透, イオン交換
硝酸塩	メトヘモグロビン血症	逆浸透, イオン交換
硫酸塩	消化管症状	逆浸透, イオン交換
アルミニウム	透析脳症, 骨軟化症	逆浸透, イオン交換
細菌, 真菌, ウイルス	発熱, 感染	除菌フィルター, 逆浸透

表4 透析液用希釈水の水質基準 (限界値)

(単位:mg/l)

項目	日本透析医学会 (提言) 1980	透析療法ハンドブック改訂5版 (提言) 1992
アルミニウム	0.02	0.01
クロラミン	0.1	0.1>
銅	なし	なし
フッ化物	0.2	0.2
硝酸塩	2	2
硫酸塩	100	100
カルシウム	なし	なし
マグネシウム	なし	なし
カリウム	20	10
ナトリウム	10	10
鉄/マンガン	なし	なし
ホルマリン	10	
残留エチレンオキシド	25	
パイロジェン	なし	なし
懸濁粒子	5 μ	5 μ
細菌		

優秀な装置も管理が悪くては性能を発揮できない。当院では毎日水処理装置の監視を行い、RO装置の運転記録をつけ、ROモジュールが正常に機能しているかどうかチェックし、活性炭で残留塩素が除去されていること、軟水器が正常に機能していることを定期的に確認している。プレフィルター、チェックフィルターの交換、装置の薬洗、消毒も毎日の監視のもとに行っている。

透析の初期頃から使用されている従来の透析膜は、直径20Å程度の孔径膜であったが近年使用される大孔径膜は直径200Å位でアルブミン(分子量68000)を透過するものもある。透析液が高濃

表5 医薬品のET濃度基準

出典	対象医薬品	ET濃度
日本薬局方第12改正	注射用水	250EU/L
FDAガイドライン	注射用水	250EU/L
	生理食塩水	500EU/L
	リンゲル液	500EU/L
	ブドウ糖注射液	500EU/L
	炭酸水素Na注射液	1299EU/L
	ヘパリンNa注射液	0.003EU/U

度にETに汚染されていた場合、そのような透析液と大孔径の透析膜を長期間使用すればETが血中へ流入してくる心配がある。正常人の血中ET濃度は数pg/ml程度(LPS 1mg = 8EU, 1EU = 125pgとして概算する)で、補液等の多量の注射ではET量は5EU/kg/hourと決められている。医薬品のET濃度基準⁸⁾を示すと表5のようである。日本薬局方では、注射用水は250EU/Lが基準だが、FDAガイドラインでは対象医薬品によって幅広い基準が設けられている。補液などの注射剤で採用されているET量を参考に、透析液中のET最大許容濃度を250EU/Lとする基準案がある。体重60kgの患者が4時間透析を行う場合を仮定して日本透析医学会が1995年に示した。透析液ET濃度250EU/Lは急性反応としての発熱を起こさない濃度といわれるが、慢性毒性や相乗作用の可能性を含めて、安全率×2.5倍の100EU/Lを当面の達成目標としている。1996年九州HDF検討会では、ET濃度目標値10EU/L未満という更に厳しい基準を提案した。日本透析医学会の管理目標値と、九州HDF検討会から提示された管理状態の判定を表6に示す。

表6 透析液ET濃度の判定

日本透析医学会 (基準案)	100EU/L	達成目標濃度
	250EU/L	最大許容量
九州HDF検討会 (提案)	10EU/L未満	目標
	50EU/L未満	極めて良好
	50~100EU/L	良好
	100~250EU/L	ふつう
	250EU/L以上	不良

当院での未処理の市水の ET 濃度は3824EU/Lであったが、活性炭吸着、イオン交換、逆浸透処理を経て得られる希釈水の ET 濃度は38EU/Lであった。九州 HDF 検討会の判定に照らしても極めて良好な結果である。患者の血液と直接触れるダイアライザー部では16EU/Lであった。

当院における水処理システム及びタンク・配管の洗浄方法等について ET 濃度を測定することで検討を試みた。結果は透析用希釈水として基準をクリアーするものであったが、これに安心することなく、今後ともよりクリーンな透析液を持続的に供給していけるよう努力する所存である。

文 献

- 1) 下条文武. 透析アミロイドーシスの見直しと対策. 日本透析医学会雑誌 1994 ; 27 : 157-163.
- 2) 玉熊正悦. エンドトキシン血症. SRL 宝函 1990 ; 14 : 1-6.
- 3) 日本薬局方解説書. 第13改正. 東京 : 廣川書店 ; 1996. p.B53-B70.
- 4) 安武由美, 長嶋淑子, 立山貴敏ほか. リムルステストによるエンドトキシン測定の問題点. 臨床透析 1997 ; 13 : 759-763.
- 5) 竹沢真吾. エンドトキシンの測定 (標準化) と除去対策. 臨床透析 1998 ; 14 : 1409-1414.
- 6) 竹沢真吾. 透析液エンドトキシンがよくわかる本. 東京 : 東京医学 ; 1995.
- 7) 峰島三千夫. 水処理の基礎. 臨床透析 1998 ; 14 : 1401-1408.
- 8) 山上征二. 透析液安全基準策定報告. 日本透析医学会雑誌 1995 ; 28 : 1487-1493.