

特集：血液浄化法

# 透析液の清浄化と透析液組成の最新情報

Current topics of purification and composition of dialysis fluid

友 雅 司

Tadashi TOMO

## はじめに

血液透析において透析液は透析膜とともに透析治療の基本となる要素である。

透析液の役割の一つとして、腎機能の廃絶した患者の血液の電解質、pH、浸透圧、尿毒症性溶質の除去などの“血液浄化”があげられる。除去すべき尿毒症性溶質は小分子量溶質から中分子量溶質まで広がってきており、それに伴い透析膜も進歩・変化している。これらの変化により透析液には清浄度が求められることとなった。特に、本邦のように super high flux dialyzer が普及し逆濾過・逆拡散が必至である状況においては、透析液の清浄化は血液透析患者の微細炎症抑制などにおいてきわめて重要である。また透析液の組成においても、近年、緩衝剤、電解質などに変更がなされている。

本稿では透析液の清浄化と血液透析液の組成について概説する。

## 透析液の清浄化

透析液の清浄化の重要性については数十年前より論じられてきた。1992年にはLonnemannらが*in vitro*の検討において mediator 産生物質が透析膜を通過することを報告している<sup>1)</sup>。本邦においては2006年の保険改訂で $\beta_2$ ミクログロブリンのクリアランスにより機能分類されたことにより、super high flux dialyzer の使用率が非常に高くなっている<sup>2)</sup>。このような状況下では、透析液が汚染されている場合、エンドトキシンなどのパイロジェンの逆濾過・逆拡散による人体への流入は必至であり、透析液の清浄化は必須

である。

### 1. 透析液水質基準

2006年より、国際標準化機構(ISO)においても透析液清浄度の国際的標準化の必要性が議論されるようになり、2008年には日本透析医学会において透析液の生物学的汚染に関する水質基準が定められた<sup>3)</sup>。

このなかで示された基準は以下のようなものである。

- ・透析用水  
細菌数 100 CFU/mL 未満  
ET 0.050 EU/mL 未満
- ・標準透析液(standard dialysis fluid)  
細菌数 100 CFU/mL 未満  
ET 0.050 EU/mL 未満
- ・超純粋透析液(ultra-pure dialysis fluid)  
細菌数 0.1 CFU/mL 未満  
ET 0.001 EU/mL 未満(測定感度未満)

注) 上記基準のアクションレベル(汚染が基準値より高度になる傾向を防ぐために、措置を講じる必要がある汚染度)は施設の汚染状況に合わせて設定されるが、一般的には上限値の50%とする。

- ・オンライン補充液用透析液(online prepared substitution fluid)  
無菌かつ無発熱物質(無エンドトキシン)  
細菌数  $10^{-6}$ CFU/mL 未満  
ET 0.001 EU/mL 未満(測定感度未満)

標準透析液に関しては世界で最も厳しい基準となっている。この基準に関しては、2007年の日本透析医学会の透析液清浄度と死亡リスクに関する1年予後調査で、透析液エンドトキシン 0.1 EU/mL 以上において死亡に対するリスクは22.8%上昇することが確認され、0.05 EU/mL 以下に設定することの妥当性が検証できたのではないかと考えら

れる<sup>4)</sup>。

また超純粋透析液の適応としては、オンライン補充液を作製する透析液、逆濾過透析液を積極的に用いる透析装置(全自動透析装置など)、push and pull HDF 透析装置、内部濾過促進型透析などがあげられているが、基本的にはすべての血液透析療法に推奨されている。これは、前述したように本邦で使用されているダイアライザの 90%以上が super high flux filter であり、透析液中にエンドトキシン、細菌の DNA フラグメントなどのパイロジェンが存在した場合の逆濾過・逆拡散は必至であるためである。

透析液由来オンライン調整透析液(オンライン補充液, on-line prepared substitution fluid)であるが、この基準は滅菌の概念を表わすものであり、実測はできない。したがって、透析液製造者(本邦においては透析施設)によってバリデートされた状態においてのみ使用可能である。そのため、透析機器安全管理委員会の承認ならびに保障の下で透析液由来オンライン調整透析液は使用される必要がある<sup>3)</sup>。

## 2. 透析液清浄化の効果

次に、透析液清浄化の臨床効果であるが、以下のようなものが報告されている。

### 1) 残腎機能の保持

Schiffli らは 30 例の患者を 24 カ月観察し、ultra pure dialysis fluid(エンドトキシン 0.03 EU/mL 以下、バクテリア 0.1 cfu/mL 以下)の使用群と conventional dialysis fluid の使用群との比較において、ultra pure dialysis fluid で CRP と IL-6 の有意な低下と残腎機能の保持(尿量 970 vs. 490 mL, CCr 4.3 vs. 2.5 mL/min)を報告している<sup>5)</sup>。

### 2) 栄養状態の改善

48 例の患者を Conventional dialysate 群と Ultrapure dialysate 群に分けての 12 カ月間の検討で、Ultrapure dialysate 群では CRP, IL-6 の低下と血清アルブミンの上昇、上腕筋周囲径の増大、ドライウエイトの増加が認められたと報告されている<sup>6)</sup>。

### 3) ESA (erythropoiesis-stimulating agents) 抵抗性の改善

30 例の患者を Conventional dialysate 群と Ultrapure dialysate 群に分けて 12 カ月観察したところ、Ultrapure dialysate 群では Hb 値 10.2 g/dL を維持するのに 64 unit/kg/week 必要であったのに対して、Conventional dialysate 群では 92 unit/kg/week 必要であった<sup>7)</sup>。この ESA 抵抗性の改善に関してはそのほかにも多く報告されているが、要因の一つとして微細炎症と鉄代謝の改善があげられている<sup>8)</sup>。また、前述したように透析液の清浄度が高い群にお

いて死亡のリスクが低いことが確認されており、透析液清浄化の重要性が示唆される。

なお、現在本邦における透析液の清浄化の普及度であるが、2011 年の日本透析医学会の調査によれば、ultra pure dialysis fluid のレベルにエンドトキシンにおいて 66%、細菌レベルで 56%に達していると報告されている<sup>9)</sup>。

## 3. 透析液清浄化の実際

本邦では周知のように、大部分の施設が多人数用透析液供給システム(central dialysis fluid delivery system: CDDS)を採用している。CDDS における透析液清浄化では以下のような点が重要となる。

### 1) 目標基準値の設定

CDDS では上流から下流まで清浄エリアが存在する。そのエリア内の清浄度を決定し、それを担保すべく管理方法を設定する。

### 2) 管理法と確認法の決定

各エリアの現状に基づき、管理方法〔洗浄消毒方法, ETRF (endotoxin retentive filter) の交換頻度〕とその確認方法を定める。

- ① ETRF 交換頻度：製造者の推奨する洗浄・消毒方法を行う場合には、その推奨期間ごとに交換する。
- ② 透析液供給ラインの洗浄・消毒方法
- ③ エンドトキシン、生菌の測定法・測定頻度・サンプリング法

2010 年には水質確保加算が設定され、オンライン HDF 装置も認可された。2012 年からは、オンライン HDF 療法も保険収載された。これらの保険収載の影響もあり、透析液の清浄化はますます普及していくことが期待される<sup>10)</sup>。

## 透析液組成の最新情報

本邦では透析液は薬事法において規制されており、その組成に関しては透析施設などで変更することはできない。多くの施設が CDDS を採用していることにより、多くの透析患者が単一の組成の透析液にて治療を受けることとなる。

現在本邦で流通している透析液を表に示す。

### 1. 電解質

透析液の電解質の組成は細胞外液の組成に準じている。Na は 138~140 mEq/L と細胞外液に準じているが、K に関しては高カリウム血症を補正すべく 2.5 mEq/L 以下に、Ca は 2.5~3.5 mEq/L に設定されている。患者の個々の状態(内服薬、ビタミン D, Ca 系のリン吸着薬など)を勘案して

表 Composition of launched dialysis fluid in Japan

		Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mEq/L)	Mg (mEq/L)	Cl (mEq/L)	HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	Acet (mEq/L)	Glu (g/L)
CARBOSTAR・L CARBOSTAR・M CARBOSTAR・P	L-L L-P P-P	140	2	3	1	111	35	****	1.5
AK-SOLITA・DP AK-SOLITA・DL	P-P L-L	140	2	3	1	111*	25	10	1
AK-SOLITA・FP AK-SOLITA・FL	L-P L-L	143	2	2.5	1	112*	27.5	9	1
KINDALY AF-1P KINDALY AF-1	L-P L-L	135	2.5	3.5	1.5	106.5	30	6**	—
KINDALY AF-2P	L-P	140	2	3	1	110	30	6**	1
KINDALY AF-2	L-L L-L								
KINDALY AF-3P	L-P	140	2	2.5	1	112.5*	25	8	1.5
KINDALY AF-3	L-L L-L								
KINDALY AF-4P KINDALY AF-4	L-P L-L	140	2	2.75	1	112.25	27.5	6**	1.25
KINDALY-2D KINDALY-2E KIDOLIME T-30	P	140	2	3	1	110	30	6**	1
KINDALY-3D KINDALY-3E		140	2	2.5	1	114.5	25	6**	1.5
KINDALY-4D KINDALY-4E		140	2	2.75	1	112.25	27.5	6**	1.25
LYMPACK 1 LYMPACK TA1	P	138	2	2.5	1	110	28	6**	1
LYMPACK 3 LYMPACK TA3		140	2	3	1	113	25	8***	1
D-DRY 3.0S D-DRY 2.5S	P	140	2	3	1	113	25	8**	1
		140	2	2.5	1	112.5	25	8**	1

\*addition of hydrochloric acid 2 mEq/L as pH modifier, \*\*addition of glacial acetic acid 2 mEq/L as pH modifier,  
\*\*\*addition of glacial acetic acid 2.2 mEq/L as pH modifier, \*\*\*\*addition of acetic acid 2 mEq/L as pH modifier

L : liquid, P : powder

Ca 濃度は設定されるべきであるが、CDDS 採用の施設がほとんどの本邦では実際には困難となっている。

## 2. ブドウ糖

空腹時血糖はおよそ 100 mg/dL であり、ブドウ糖フリーの透析液使用の場合は、症状の有無は別としても低血糖を惹起する。このため、最終的な血糖値が 100 mg/dL になるように透析液中の糖濃度も設定されている。なお、100 mg/dL 程度のブドウ糖を含有している場合でも糖代謝の影響で低血糖となることはある。

## 3. 緩衝剤

本邦での透析液は、緩衝剤としては重炭酸が主に使用されている。過去に炭酸 Ca の析出を防ぐために酢酸 Na が使用されていたこともあった。

酢酸の副作用に関しては低血圧、循環動態不安定などが報告されている<sup>11)</sup>。現行の透析液においても、酢酸は 1 種類を除いて少量(8~10.2 meq/L)含まれている。理由としては、Ca, Mg の結晶化を予防するためである。この少量の酢酸に関しても問題点が報告されている<sup>12,13)</sup>。

酢酸フリーの透析液が 2007 年より使用可能となり、本透析液の使用による CRP などの炎症マーカーの改善、好中球を用いた *in vitro* の検討による生体適合性向上の可能性などが報告されている。酢酸が生体適合性にとって何らかの影響を有していることが推測される<sup>14-16)</sup>。

この緩衝剤と関連して重要な要因が重炭酸であり、K/DOQI のガイドラインでは、透析治療前の血清重炭酸濃度を 22 mEq/L 以上に維持すべきとされている<sup>17)</sup>。

この緩衝剤、重炭酸にかかわる問題としては、過剰アルカローシスに関する危険性に関して 2012 年に FDA-alert が出されている。しかしこの内容は、液製剤から粉末製剤に変換する際に、緩衝剤の酢酸と pH 調整剤の氷酢酸(液製剤での pH 調整剤 塩酸は粉末剤には使用できない)から生じた計 8 mEq/L の重炭酸が本来の重炭酸濃度 37 mEq/L に加わり、本来では考えられない 45 mEq/L という高濃度の重炭酸となり、アルカローシスを起こしたと考えられている<sup>18)</sup>。本邦での透析液では、重炭酸と酢酸を併せての緩衝剤から産生されると考えられる重炭酸濃度は 35 mEq/L 程度であり、このような状況はまず想定されない。

アルカローシスへの過剰補正に関する問題は Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) から報告されている。本報告では midweek の血清重炭酸濃度が 19 mEq/L 以下と 24 mEq/L 以上で死亡・入院リスクが高まり、透析液中重炭酸濃度が 38 mmol/L でも死亡に関する相対危険度が高まるとされている<sup>19)</sup>。過剰なアルカローシスに関しては十分注意すべきである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Lonnemann G, Behme TC, Lenzner B, Floege J, Schulze M, Colton CK, Koch KM, Shalton S. Permeability of dialyzer membranes to TNF alpha-inducing substances derived from water bacteria. *Kidney Int* 1992 ; 42(1) : 61-68.
2. 社団法人日本透析医学会. 図説わが国の慢性透析療法の現況, 2008 年 12 月 31 日現在.
3. 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 政金生人, 友 雅司, 川崎忠行, 西沢良記. 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. *透析会誌* 2008 ; 41 : 159-167.
4. 社団法人日本透析医学会. 図説わが国の慢性透析療法の現況, 2007 年 12 月 31 日現在.
5. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1814-1818.
6. Schiff H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1863-1869.
7. Sitter T, Bergner A, Schiff H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 15 : 1207-1211.
8. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005 ; 106(5) : 1864-1866.
9. 社団法人日本透析医学会. 図説わが国の慢性透析療法の現況, 2011 年 12 月 31 日現在.
10. 友 雅司. 透析液水質管理基準とその保守管理. *日本透析医学会誌* 2012 ; 27 : 4-9.
11. Graefe U, Follette WC, Vizzo JE, Goodisman LD, Scribner BH. Reduction in dialysis-induced morbidity and vascular instability with the use of bicarbonate in dialysate. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1976 ; 6 : 203-209.
12. Higuchi T, Yamamoto C, Kuno T, Okada K, Soma M, Fukuda N, Nagura Y, Takahashi S, Matsumoto K. A comparison of bicarbonate hemodialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration on cytokine production. *Ther Apher Dial* 2004 ; 8 : 460-467.
13. Todeschini M, Macconi D, Fernández NG, Ghilardi M, Anabaya A, Binda E, Morigi M, Cattaneo D, Peticucci E, Remuzzi G, Noris M. Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 783-793.
14. Matsuyama K, Tomo T, Kadota J. Acetate-free blood purification can impact improved nutritional status in hemodialysis patients. *J Artif Organs* 2011 ; 14(2) : 112-119.
15. Tomo T, Shinoda T. Biocompatibility of dialysis fluid for online HDF. *Contrib Nephrol* 2011 ; 168 : 89-98.
16. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 1648-1651.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35(Suppl 2) : S1-S140.
18. FDA Safety Communication. Dialysate Concentrates and Alkali Dosing Errors with Hemodialysis. May 25, 2012. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm305477.htm>
19. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, Akiba T, Port FK, Young EW. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44(4) : 661-671.