

## 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008

秋葉 隆\*<sup>1</sup> 川西 秀樹\*<sup>2</sup> 峰島 三千男\*<sup>2</sup> 政金 生人\*<sup>2</sup>  
 友 雅 司\*<sup>2</sup> 川崎 忠行\*<sup>2</sup> 西沢 良記\*<sup>3</sup>  
 (社)日本透析医学会学術委員会委員長\*<sup>1</sup>  
 同血液浄化療法の機能・効率に関する学術小委員会委員\*<sup>2</sup> 同理事長\*<sup>3</sup>

## 緒 言

透析液清浄化の必要性については、1980年代よりヨーロッパを中心として論議されてきた。本邦においても1995年に日本透析医学会(JSDT)において清浄度基準が提示され<sup>1)</sup>、その後のハイパフォーマンス膜透析器とオンラインHDF療法の普及と相まって清浄度基準の改定が1998年<sup>2)</sup>、2005年<sup>3)</sup>に行われた。しかしこれまでの本邦における基準はエンドトキシン(ET)のみ改訂され、細菌数に関しては明確な基準が示されていなかった。それに対し、諸外国では従来より細菌検出に重きを置いた水質基準が示されてきた。現在、国際標準化機構(International Organization for Standardization, ISO)により国際基準の作成作業中であるが、細菌数を重視した基準が検討されている<sup>4)</sup>。細菌数を重視した透析液水質基準が正式にISO基準として示された場合に、本邦においてもISOに合致した新たな基準作成と臨床実施が求められる。

一方血液浄化器性能評価法と機能分類については、JSDTより1996年に提示され<sup>5)</sup>、1999年<sup>6)</sup>、2005年に一部改定されたが<sup>3)</sup>、浄化器性能の向上に伴い評価法と機能分類が現状に即していない点が指摘されている。

これらの問題点について第52回日本透析医学会総会学術委員会企画「血液浄化器の機能分類に求められる性能評価法と水質管理基準」(2007年6月大阪)において討議された。今回、その結果を基に新たな透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準への提言を行う。

## I. 透析液水質基準

生物学的汚染基準の到達点

・透析用水

細菌数 100CFU/mL 未満

ET 0.050EU/mL 未満

・標準透析液 (standard dialysis fluid)

細菌数 100CFU/mL 未満

ET 0.050EU/mL 未満

・超純粋透析液 (ultra-pure dialysis fluid)

細菌数 0.1CFU/mL 未満

ET 0.001EU/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、本提言では上限値の50%と定める。

・透析液由来オンライン調整透析液 (オンライン補充液, 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 0.001EU/mL 未満 (測定感度未満)

注) 本基準でのET単位は国際基準との一致を図るためEU/mLで表現することとする。

## ◆測定方法

ET: リムルス試験法 (比濁法, 比色法)

細菌検出:

培地: R2A (Reasoner's Agar No 2) と TGEA (Tryptone Glucose Extract Agar) 寒天平板培地を基本とするが、同等の感度を有すると証明されたものについての使用は可能である。

培養条件: R2A と TGEA を用いる場合には 17~23°C, 7日間

## ◆採取部位

透析用水：逆浸透（Reverse Osmosis：RO）装置  
後

透析液：透析器入口

注）プッシュアンドプル透析装置を用いる  
場合には透析器出口

オンライン補充液：補充液抽出部位

## ◆採取日：最大間隔透析開始前（通常は月曜日）

## ◆測定頻度（ET，細菌）

- ・透析用水：3か月ごと（基準値を遵守している場合），基準を満たしていない場合は1か月ごと。
- ・標準透析液：毎月，少なくとも末端透析装置2基が試験され各装置が少なくとも年1回試験されるように装置を順番に測定する。

## ・超純粋透析液

- ・通常の透析に用いる場合（内部濾過促進型透析も含む）：標準透析液と同じ。
- ・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：システムが安定するまでは2週間ごと，透析液製造者によってバリデートされたと判断された後は，毎月少なくとも末端透析装置2基が試験され各装置が少なくとも年1回試験されるように装置を順番に測定する。

## ・オンライン補充液

ET：システムが安定するまでは2週間ごと，透析液製造者によってバリデートされたと判断された後は毎月，すべての末端透析装置および補充液を測定する。

細菌： $10^{-6}$ CFU/mL測定は不可能であり，透析液は超純粋透析液基準を担保する。

透析装置末端透析液およびオンライン補充液はシステムが安定するまでは2週間ごと，透析液製造者によってバリデートされたと判断された後は毎月，少なくとも末端透析装置2基が試験され各装置が少なくとも年1回試験されるように装置を順番に測定する。

## ◆各透析液基準の適応される透析条件

## ・標準透析液

血液透析を行う場合の最低限の水質である。

## ・超純粋透析液

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）

プッシュアンドプル HDF 透析装置

内部濾過促進型透析

基本的にすべての血液透析療法に推奨される。

注）内部濾過促進型透析器の基準は“透析医学会誌 2005，新たな透析液水質基準と血液浄化器の機能分類<sup>3)</sup>に従う。推定内部濾過量 $\geq 35$  mL/min

・オンライン補充液

オンライン HDF/HF

## ◆エンドトキシン捕捉フィルター（Endotoxin retentive filter：ETRF）管理基準

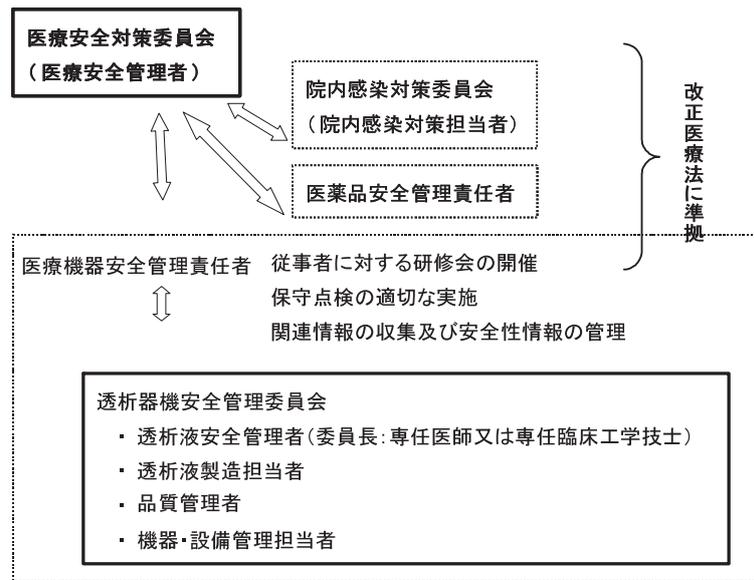
- ・ETRFは日本医療器材工業会の性能評価基準（案）に合致したものをを用いる。
- ・使用法は各 ETRF フィルター製造業者の定めた使用方法に従う。
- ・交換時期：各 ETRF フィルター製造業者の定めた交換時期に従う。
- ・それが無い場合には各施設で性能・耐久性についてバリデーションを行う。その際には必ず記録を残し，医療機器安全管理責任者へ定期的な報告を行う。

注）これまではエンドトキシンカットフィルターと便宜上称されてきたが，本基準では ISO 基準との一致を図るためエンドトキシン捕捉フィルター（Endotoxin retentive filter：ETRF）と称する。

## ◆安全対策

血液透析液ならびに透析装置の管理は適切な管理マニュアルに基づいて行われなければならない。そのため医療機器安全管理責任者は自己の施設の透析装置のバリデーションを行う必要がある。その上で，以下の整備を行う（図1）。

- 1) 透析教育修練カリキュラムの整備
- 2) 透析液管理マニュアルの完備
- 3) 管理記録，測定記録を作成，診療録に準じて保管する。関係文書は作成の日から3年間または有効期間に加え1年間は保存されなければならない。
- 4) 透析装置および透析液水質管理のために医療機器安全管理責任者の下に透析機器安全管理委員会を設置し以下を行う。
  - ・透析機器および水処理装置の管理計画を立て，適切な保守管理を実施し報告書を管理保管する。
  - ・職員への適正使用のための研修会を開催する。
  - ・関連医療情報の一元管理と使用者への周知徹底し，またアクシデント情報を管理者へ報告する。
- 5) オンライン補充液は透析液製造者によってバリ



注

- ・ 透析液安全管理者は透析用原水から廃液までの質と安全管理に熟知し、且つ所定の研修を履修した者。尚、医療機器安全管理責任者を兼ねることができる。
- ・ 品質管理者は透析専任医師、又は品質管理に関する識者とする。
- ・ メーカーの参画は医療機器公正取引協議会規定を遵守する。

図 1 透析液安全管理体制 (Dialysis fluid quality control system) の位置づけ

デートされた状態においてのみ使用可能である。そのため上記委員会の承認ならびに保障の下で使用される必要がある。

透析液水質基準に関する理論的背景

1. 日本における透析液水質基準の変遷と細菌数測定の意味

日本における透析液水質基準は、JSDT が 1995 年に通常の血液透析を行う場合の水質基準を決定<sup>1)</sup>、1998 年にはガンプロ社のオンライン HDF 装置 (AK100-Ultra) の認可のために逆濾過促進型人工腎の水質基準が示された<sup>2)</sup>。さらに 2005 年に内部濾過促進型透析を分離した新たな基準が示された<sup>3)</sup>。またオンライン HDF に関する水質基準は 1994 年に九州 HDF 検討会より提示され<sup>7)</sup>、これがすべての基準の基となっている。

これまでの基準をまとめると、2005 年 JSDT 基準<sup>3)</sup>では ET は通常の血液透析でも 0.050 EU/mL 未満 (達成目標値: 測定感度未満) が要求され、オンライン HDF においては透析液と補充液ともに測定感度未満が絶対条件とされた。また内部濾過促進型透析 (内部濾過量 35 mL/min 以上) においては 0.010 EU/mL 未満 (達成目標値: 測定感度未満) が求められた。このように ET 濃度に関しては諸外国に比して厳しい基準

が課せられている。しかし細菌数に関しては 1995 年 JSDT 基準<sup>1)</sup>に透析液 100 CFU/mL 未満が示されているがその後基準の見直しがなく、オンライン補充液において 1998 年 JSDT 基準<sup>2)</sup>で  $1 \times 10^{-3}$  CFU/mL との数値が示されているのみである (注: 文献 2) では  $1 \times 10^{-8}$  CFU/mL と記載されていたが、これはミスプリントであり訂正して示す)。

透析液清浄化の必要性についてはこれまでにさまざまな報告がありレビューされている。さらに微小汚染の悪影響、細菌数と ET 値に乖離のあることは周知の事実となり、極めて低濃度の汚染でも生体適合性を損なうという報告が出てきており<sup>8-12)</sup>、細菌の存在はその後の汚染拡大のリスクといえる。そのため細菌学的汚染は細菌数と ET を同時に評価する必要がある。その場合 ET は細菌検査の即時性のなさを担保する。

2. 標準透析液基準の理論背景

1980 年代 Henderson や Shaldon らのグループによりインターロイキン仮説<sup>13)</sup>が提唱され、その後の研究により透析液汚染とダイアライザの生体適合性不全がアミロイド症などの透析患者の長期合併症を発症させる因子として重要であると認識された。この概念は Stenivinkel により受け継がれ、透析患者の死因の大半を占める動脈硬化性合併症を含む MIA 症候群とし

て整理された<sup>14)</sup>。

ISO 案<sup>4)</sup>では standard dialysis fluid 基準は  $ET < 0.500$  EU/mL, 細菌数  $< 100$  CFU/mL となっているが, 本邦ではハイパフォーマンス膜透析器 (2006 年厚生労働省基準 II 型以上) が 95% 近く使用されている現状を加味し<sup>15)</sup>, 標準透析液基準を  $ET < 0.050$  EU/mL, 細菌数  $< 100$  CFU/mL とした. この ET 値は JSDT 統計調査 2006 年末においても回答のあった施設の 89% で達成されており基準値として十分な値と考えられる<sup>16)</sup>.

### 3. 超純粋透析液の理論背景

超純粋透析液との用語は透析液清浄化により透析アミロイド症発症抑制を示した Baz の報告が最初であるが<sup>9)</sup>, 現在の超純粋透析液の定義 (ET 測定感度未満, 細菌  $0.1$  CFU/mL 未満) はオンライン HDF における持続的補充液作製において, 滅菌相当である ET 測定感度未満, 細菌数  $10^{-6}$  CFU/mL 未満を担保するために最終 ETRF の直前透析液に必要なとされた概念的水質基準であり<sup>17)</sup>, オンライン HDF やプッシュプル HDF を行う場合に使用される. しかし近年微細なレベルの ET 汚染や細菌 DNA など超微粒子の汚染でも生体に炎症反応を惹起することが明らかにされるにつれ<sup>18)</sup>, ハイパフォーマンス膜透析器の使用時においても求められるようになってきた. しかしながら低濃度汚染の臨床的な悪影響を報告したエビデンスレベルの高い論文は未だない.

2006 年の本学会の調査では ETRF 非装着においても ET で 84%, 細菌で 96% において上記基準は達成されている<sup>16)</sup>. 現在一般的に使用されている ETRF の logarithmic reduction value (LRV) は ET で 4, 細菌で 7 程度を有しているため, これらに ETRF を装着すると理論的に超純粋透析液は担保される<sup>19)</sup>. 一方 ETRF 装着機器においても透析液の汚染を認めることがあり, ETRF の安全, 効果的な設置を喚起する必要がある. 以上の条件をクリアすると本邦のすべての血液透析施設において超純粋透析液を達成していくことは可能と考えられる. よって本提言ではすべての透析方法について超純粋透析液の使用を勧める.

### 4. オンライン補充液基準の理論背景

オンライン補充液の生物学的汚染基準値は  $ET 0.001$  EU/mL (測定限界) 未満, 細菌  $10^{-6}$  CFU/mL 未満であり, European best practice guidelines<sup>20)</sup> や Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) 基準<sup>21)</sup>, 現在策定中の ISO

基準<sup>4)</sup> とほぼ一致する. 細菌  $10^{-6}$  CFU/mL は滅菌相当を意味し,  $10^{-6}$  CFU/mL 未満を実測するためには 1t 以上の補充液を検査する必要があるため, この値はバリデーションにより達成される理論的な数値である. Ledebor ら<sup>19)</sup> は最終濾過膜前の透析液を超純粋透析液 ( $0.1$  CFU/mL) と規定し, 滅菌最終 ETRF の LRV が細菌は 7, ET は 4 であるから  $10^{-8}$  CFU/mL の清浄度が得られ, 突発的に 100 倍 ( $10^2$ ) の汚染が起こっても  $10^{-6}$  CFU/mL のレベルが得られるとの理論的根拠を示した. 一方 Weber ら<sup>22)</sup> はオンライン HDF 療法安全性にかかわる長期臨床研究結果に, 再使用 ETRF のチャレンジテストと始業時リークテストを実施して彼らのシステムにおけるオンライン補充液の安全性を実証している. わが国の多人数用透析装置 (Central Dialysis fluid Delivery System : CDDS) におけるオンライン補充液作製工程は, 再使用 ETRF を用いた膜濾過滅菌工程であり, オンライン補充液の水質保証の理論的根拠は基本的に前二者と同一である. つまり最終 ETRF 直前の透析液は超純粋透析液を規定し, それに加えて ET レベルで LRV 4, 細菌レベルで LRV 7 の機能を有する最終 ETRF を設置して  $10^{-6}$  CFU/mL の水質を担保する. しかしながら現在のわが国のオンライン HDF システムはさまざまなメーカーのパーツにより構成されるため, ガンプロ社や, フレゼニウス社のオンライン HDF 機器のように integrated システム (メーカーによりバリデートされたシステム) とは言い難い. そのため本邦の透析液製造者は該当機器の超純粋透析液の水質を担保するとともに, ETRF の交換時期を厳守しなければならない.

注) 常用対数低減値 (LRV : logarithmic reduction value) とは, 除去工程における除去性能の指標で, 前値と後値の比の対数をとったもの ( $\log_{10}(\text{後値}/\text{前値})$ ). 後値が 0 の場合には算出不能であるため, 測定可能な最小値 (検出限界) を代入して得られた値以上の表記とする.

### 5. 透析用水管理

本基準では透析用水 (RO 水) の生物学的汚染基準として,  $ET 0.050$  EU/mL 未満, 細菌数  $100$  CFU/mL 未満と規定した. これは世界でもっとも厳しい基準である. RO は透析液作製工程において化学汚染・生物学的汚染の両者においてもっとも低減率の高い工程であり, 原水汚染, リーク率に規定される RO 水の汚染は RO 以降の汚染を規定するもっとも重要な因子である. 脱塩素処理されている RO 水, RO タンクは生物

学的汚染の好発部位であり、下流の2次汚染源となるためROモジュール、ROタンクの汚染対策が非常に重要であり、本邦の厳しい基準となっている。またCDDSにおいて二次汚染が無いことを確認するために透析用水と平行して透析液供給装置出口の水質評価が求められる。

## 6. 細菌検出方法について

この基準では、細菌検出および培養条件としてISO案<sup>4)</sup>と同様にR2AとTGEA寒天平板培地ならびに同等の感度を有すると証明されたものを基本とするとした。培養試料量は汚染度に依存するか、超純粋透析液基準(<0.1 CFU/mL)を実測で証明するためには、10 mL以上のサンプルボリュームが必要である。

## 7. バリデーシヨンの概念

バリデーシヨンはシステムの適格性と製品の品質の保証の概念であり、「製造所の構造設備ならびに手順、工程その他の製造管理および品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文章化すること」とされている<sup>23)</sup>。本邦では多くの透析施設でCDDSを採用しており多段階の機器の連続的設置により透析液の作製工程が構築されている。また、これらの機器は透析施設が各自選択し設置している。このような多段階に機器を連続的に設置する製造工程においての工程管理および製品品質保証ではバリデーシヨン概念の導入が必要である。つまり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。そのため、透析液清浄化においては事業所と同様に製造責任者、各工程管理者などの設定が必要となる。

透析液製造所に相当する透析施設において、透析液の清浄化過程がバリデートされるためには以下の要件がプロセスとして確立されることが必要となる。この結果を総合的に判断し、要求に足る結果が得られれば透析液作製システムがバリデートされたと考えることができる。

- 1) 目標とする品質(透析液の清浄度基準)
- 2) 設備、工程、製品、製造法の設計の妥当性(装置のシステムデザイン)
- 3) 設備、工程、方法が設定され、実際に設計どおりの設備、プロセス、方法ができあがったことの確認(Installation Qualification)
- 4) この設備、プロセス、方法で、初期の目的が達成できることの確認(Operational Qualification)
- 5) 生産状態と同じ条件でテストを実施し、対象とす

るシステムが初期の目的どおりであることの確認(Performance Qualification)(原水、RO水および透析液の水質清浄度の定期的評価)

## 6) 非使用時のシステム内消毒性の担保

## 8. 透析液清浄化の臨床効果

透析液清浄化の臨床効果で最も顕著にみられるのは貧血の改善(EPO抵抗性の改善)である。Sitterら<sup>9)</sup>は通常透析液(細菌数85 CFU/mL)を超純粋透析液(細菌<0.1 CFU/mL)に変更後、有意にIL-6、CRPが低下し、それと同時にEPO抵抗性が改善したことを示した。この現象は多く報告されており、現時点では最も明確な透析液清浄化の証拠といえる。そのほか残存腎機能保持<sup>10,11)</sup>、透析アミロイド症の予防<sup>8)</sup>、AGE低下<sup>12)</sup>が報告されている。しかし動脈硬化の改善や生存率への影響に関しては長期研究が必要なことと複合因子が多いため未だ示されていない。またこれまでの研究は大半が小規模観察研究でありエビデンスレベルとしては低く、今後大規模比較研究が必要である。

## II. 血液浄化器の機能分類と性能評価法

日本透析医学会学術委員会では、1996年、1999年、2005年の3回、血液浄化器の機能分類とそれに関連する性能評価基準の見直しを行ってきた<sup>3,5,6)</sup>。機能分類の目的は、(1)個々の患者に対し適正な治療法が選択されること、(2)個々の治療法に適した血液浄化器が使用されることの2点にある。一方、透析療法ならびにその周辺分野の技術革新にはめざましいものがあり、血液浄化器をはじめとする透析関連技術の進歩により、患者病態に及ぼす影響も少しずつ変化している。その時代に対応した機能分類の見直しが定期的に必要である。本稿もそれに伴うものであるが、具体的には以下の2点の背景による。

- 1) 2006年春の薬価改定時に、特定保険医療材料である血液透析器の機能区分が実質的に5つに細分化され、本学会機能分類との乖離が著しくなっている。この現況に対して、少なくとも本学会の見解を示す必要がある。
- 2) 血液浄化器の性能評価法は1996年<sup>5)</sup>に定められたものが基本的に踏襲されているが、最近市販化されている高性能浄化器の評価にあたっては、その有効性、簡便性を高めるために若干の改訂が必要である。

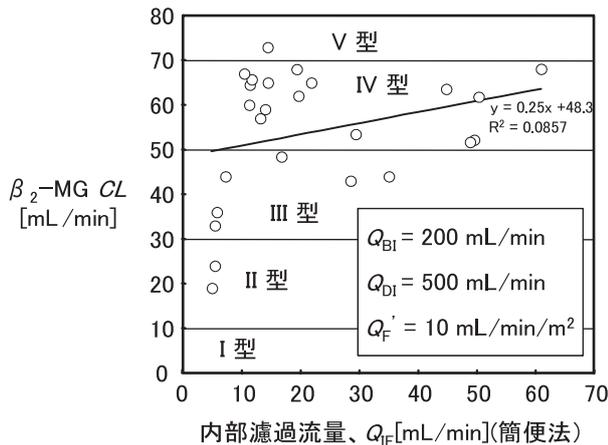


図2 市販血液透析器における $\beta_2$ -microglobulin クリアランス  $CL$  と内部濾過流量  $Q_{IF}$  の関係

### 1. 血液浄化器の機能分類

2006年春の薬価改定時において、血液透析器の実質的な機能区分は $\beta_2$ -microglobulin (以下、 $\beta_2$ -MG)のクリアランス ( $CL$ ) 値をもって以下の5つに細分化された。

- I型 10 mL/min 未満
- II型 10 mL/min 以上 30 mL/min 未満
- III型 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満
- IV型 50 mL/min 以上 70 mL/min 未満
- V型 70 mL/min 以上

2005年の本学会機能分類 (以下、JSDT2005分類) においても、同様に $\beta_2$ -MGの $CL$ をもって分けることが検討されたが、内部濾過流量 ( $Q_{IF}$ ) との間に相関関係が得られなかったため、直接 $Q_{IF}$ 値を境界値 (35 mL/min) としてそれまでのII型血液透析器を2つに分類している<sup>3)</sup>。この時の $Q_{IF}$ 測定には超音波ドプラ法<sup>24,25)</sup>を採用したが、同法は特殊な装置を要するため汎用的測定法とはいえない。そこでJSDT2005分類では限外濾過率 (UFRP) と血液透析器入口・出口圧 (P) 測定にもとづく $Q_{IF}$ 簡便推定法を提案した<sup>3,26)</sup>。

現在市販されている血液透析器の $\beta_2$ -MGの $CL$ と $Q_{IF}$ の関係を明らかにするため、血液浄化療法機能・効率に関する学術小委員会 (以下、学術小委員会) より日本医療器材工業会人工腎臓部会透析技術小委員会 (以下、技術小委員会) に各社血液透析器の性能調査を2007年1月に依頼した。その結果8社26種の血液透析器 (膜面積 $1.5\text{ m}^2$ 付近) について血液系 $\beta_2$ -MG  $CL$ とその測定条件についての回答が得られ、それを元に $\beta_2$ -MG  $CL$ と $Q_{IF}$ との関係を図示したのが図2である。なお、この時の $Q_{IF}$ は回答された圧・流量データから

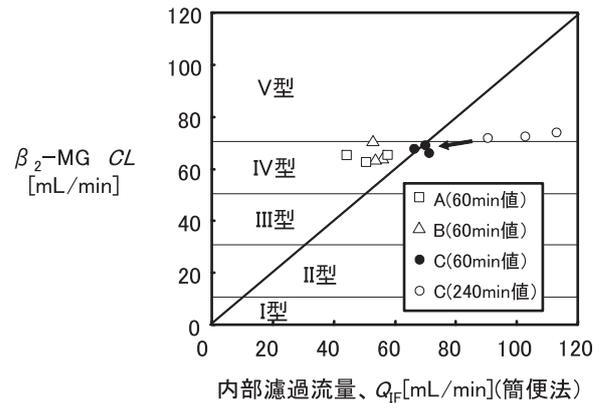


図3  $\beta_2$ -MG  $CL$  と  $Q_{IF}$  の関係 (同一会社, 同一膜素材, 同一膜面積血液透析器) (文献27より引用)

前述の簡便推定法<sup>3)</sup>によって推定したものである。 $CL$ と $Q_{IF}$ との関係に有意な相関はみられず、特にその傾向は高 $\beta_2$ -MG  $CL$ 領域で強いことが明らかとなった。

図3に、同一会社、同一膜素材、同一膜面積で内部濾過促進度の異なるA, B, C, 3種の血液透析器の $\beta_2$ -MG  $CL$ と簡便法により推定した $Q_{IF}$ の関係を示す<sup>27)</sup>。膜構造やデバイス設計によりA→B→Cの順で内部濾過が促進されているが、 $\beta_2$ -MG  $CL$ は増加傾向を示すものの、その傾向は軽微であることがわかる。これは、もともと拡散透過性の高い同血液透析器では、内部濾過の影響を相対的に受けにくいことを示唆している。

以上のことから、 $\beta_2$ -MG  $CL$ は分子拡散と内部濾過双方の影響を受け、血液透析器の銘柄ごとにその配分が異なることが予想される。図2で明確な相関関係が得られなかったことも、この理由によるものと推察される。また図3で、血液透析器Cの60 min値と240 min値を比較すると、 $Q_{IF}$ は時間経過とともに大きく減少するのに対し、 $\beta_2$ -MG  $CL$ の減少は軽微であることがわかる。この理由も、同血液透析器の高い $\beta_2$ -MG拡散透過性によるものと推察できる。

以上の結果、以下のコンセンサスが得られた。

「本学会における血液浄化器の機能分類については、基本的にJSDT2005分類を踏襲し、現行の保険上の機能区分には対応させない」

本学会の機能分類と保険上の機能区分の不一致は、臨床現場で個々の患者に対し血液透析器を選択する際に混乱をきたす可能性がある。また、血流量 $Q_B$ や膜面積 $A$ が異なる血液透析器の $\beta_2$ -MG  $CL$ ならび $Q_{IF}$ 推定法に近い将来提示される必要があり、今後の学術小

委員会の取り組むべき課題と思われる。一方製造メーカーに対しては、図2に関する自社データを開示し、臨床現場で安全に適正に使用されるよう努力すべきである。

2. 血液浄化器性能評価法の部分改訂

血液浄化器の性能評価法に関しては1996年に本学会学術委員会によって定められ<sup>5)</sup>、1999年に回路構成の一部改訂<sup>6)</sup>を経て現在に至っている。その後血液浄化器の高性能化に伴い前述の技術小委員会から本性能評価法に関するいくつかの改訂要請があり、それを検討した結果以下の改訂を行うこととした。

1) 牛血液評価系について

(a) 牛血液の取り扱い

BSE(牛海綿状脳症)問題が浮き彫りになって以来、検査の関係で牛血入手は以前より1日以上遅くなっている。これにより性能評価に使用する牛血は溶血しやすく不安定な結果を導きやすくなっている。従来、牛血系性能評価では「抗凝固牛全血を血漿分離した牛血漿を使用する。ただし、血漿分離できない場合は牛全血をそのまま使用してもよい」となっていたが、上記背景下において凍結により長期保存可能な牛血漿の有用性が高まっている。これに対応して性能評価法を以下に改訂する。

「牛血系性能評価にあたっては、原則として抗凝固牛全血を血漿分離した牛血漿を使用する。」

牛全血(ヘマトクリット HCT=30±3%、総蛋白濃度 C(T.P.)=6.5±0.5 g/dL)と牛血漿(C(T.P.)=6.5±0.5 g/dL)とでは厳密に性能評価の結果が異なることが理論的に予想されるが、前述の技術小委員会ワーキンググループの調査(予備実験)によるとβ<sub>2</sub>-MG CLの測定値では両者に大きな差異は認められなかったとのことであった。

(b) β<sub>2</sub>-MG濃度について

β<sub>2</sub>-MG CLの評価にあたっては、ヒト由来のβ<sub>2</sub>-MGを牛血漿に付加して使用する。β<sub>2</sub>-MGの入手方法としてはリコンビナントβ<sub>2</sub>-MG試薬の購入、CAPDならびにHD透析液廃液濃縮などによるが、コストおよび煩雑性を考慮すると方法の統一化は困難である。これに配慮する形で、従来の性能評価法では使用β<sub>2</sub>-MG濃度については0.01<sup>-5</sup> mg/dLとしてかなりの幅を持たせてきたが、測定結果におよぼすβ<sub>2</sub>-MG濃度の影響が著しいとの技術小委員会からの指摘を受け、実際の運用面に配慮しながらも、その範囲を以下に限定す

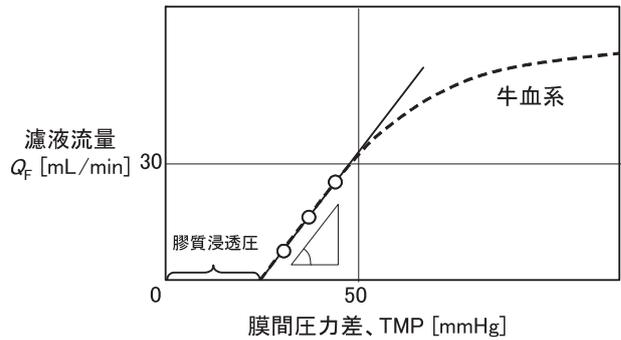


図4 低TMP濾過3点法による膠質浸透圧推定法

ることとした。

「性能評価に使用するβ<sub>2</sub>-MG濃度については0.01~0.5 mg/dLの範囲とする。」

2) 性能の経時変化について

膜の透水性、溶質透過性の向上に伴い、血液浄化器の性能の経時変化が相対的に大きくなってきている。またQ<sub>IF</sub>についても経時減少することが知られている<sup>28,29)</sup>。従来の性能評価法では、経時変化に関して「測定値は治療(実験)開始後60min後の値とする。ただし、経時変化が著しい場合は240min後も評価することが望まれる。」と表現しているが、これを以下に改訂する。

「測定値は治療(実験)開始後60min後の値とする。240min値についても60min値に比べ20%以上変化した場合にはこれを明記しなければならない。」

3) 限外濾過率UFRP算出時の膠質浸透圧π<sub>P</sub>の推定法について

従来π<sub>P</sub>については、C(T.P.)=6.5 g/dLにおける経験値22 mmHgを採用してきたが、最近の高UFRP浄化器においては次式の関係からπ<sub>P</sub>の影響を受けやすくなってきており、より厳密な推定法の確立が望まれていた。

$$UFRP = \frac{Q_F}{TMP} \dots\dots\dots (1)$$

$$TMP = \frac{P_{BI} + P_{BO}}{2} - \frac{P_{DI} + P_{DO}}{2} - \pi_P \dots\dots\dots (2)$$

ここで、Q<sub>F</sub>:濾液流量、TMP:膜間圧力差、P:圧力で添字はB:血液、D:透析液、I:入口、O:出口である。

これに対し前述の技術小委員会から提案された、低

TMP 濾過 3 点法による膠質浸透圧推定法を図 4 に示す。血液系の濾過では膠質浸透圧が影響し高 TMP 領域では濾液流量  $Q_F$  は TMP に比例しないことが知られているが、低 TMP 濾過領域である  $Q_F < 30$  mL/min あるいは  $\text{TMP} < 50$  mmHg では  $Q_F$  と TMP の関係は直線近似可能で、これを外挿した横軸切片値を  $\pi_p$  の推定値とするものである。本性能評価法ではこれを採用し、以下のように改訂する。

「血液系評価時の膠質浸透圧  $\pi_p$  については、低 TMP 濾過領域 ( $Q_F < 30$  mL/min あるいは  $\text{TMP} < 50$  mmHg) において最低 3 点以上 TMP を変化させて  $Q_F$  を求め、得られた  $Q_F$  と TMP に対する近似直線の  $Q_F = 0$  時における TMP 値を  $\pi_p$  とする。」

#### 4) マスバランスエラー (%MBE) について

測定誤差を定量評価するため導入された %MBE は次式で定義され、血液系評価法では「%MBE が  $\pm 50\%$  を超える場合はデータとして採用しない。ただし、吸着でその溶質を除去する浄化器ではこの限りではない。」とされていた。

$$\% \text{MBE} = \frac{M_B - M_D}{M_B} \times 100 \dots \dots \dots (3)$$

$$M_B = Q_{BI} C_{BI} - Q_{BO} C_{BO} \dots \dots \dots (4)$$

$$M_D = Q_{DO} C_{DO} \dots \dots \dots (5)$$

しかし、I 型血液透析器における  $\beta_2$ -MG CL 評価時のように  $M_B$ 、 $M_D$  がきわめて低値をとる場合、(3) 式の計算結果が著しく高値を示すことがある。これでは %MBE 本来の考えに反する結果であり、これを以下に改訂する。

「%MBE が  $\pm 50\%$  を超える場合はデータとして採用しない。ただし、吸着でその溶質を除去する浄化器や  $M_B$  もしくは  $M_D$  値のどちらかが  $Q_{BI} C_{BI}$  の 5% 以下の場合はこの限りではない。」

## おわりに

第 52 回日本透析医学会総会、学術委員会企画「血液浄化器の機能分類に求められる性能評価と水質管理基準」での討議をもとに、新たな透析液浄化基準と血液浄化器機能分類・性能評価の改定を提示した。特記すべき点は透析液浄化基準に細菌検出を加え、数年以内に発行される ISO 基準に耐えられる提言とした

ことである。

今後、この基準が広く認知され、本邦の血液透析条件がさらに向上し透析患者の予後改善に寄与することを期待する。

## 文献

- 1) 山上征二：透析液安全基準策定報告。透析会誌 28：1487-1493, 1995
- 2) 森井浩世, 浅野 泰, 内藤秀宗, 竹澤真吾：ガンプロ社 AK100-Ultra のための透析液安全基準・施設基準について。透析会誌 31：1107-1109, 1998
- 3) 川西秀樹, 峰島三千男, 竹澤真吾, 政金生人, 水口潤, 秋澤忠男, 斎藤 明：新たな透析液水質基準と血液浄化器の機能分類。透析会誌 38：149-154, 2005
- 4) ISO/CD 23500, Fluids for haemodialysis and related therapies, 2005
- 5) 佐藤 威, 斎藤 明, 内藤秀宗, 鈴木正司, 秋澤忠男, 篠田俊雄, 峰島三千男, 金 成泰, 秋葉 隆：報告 各種の血液浄化法の機能と適応-血液浄化器の性能評価法と機能分類。透析会誌 29：1231-1245, 1996
- 6) 川口良人, 斎藤 明, 内藤秀宗, 金 成泰, 峰島三千男：血液浄化器の新たな機能分類-血液浄化法, 適応との対応。透析会誌 32：1465-1469, 1999
- 7) Sato T, Takamiya T, Kim ST, Yamamoto C, Fukui H, Nakamoto M：Dialysate and substitution fluid quality for on-line haemodiafiltration and haemofiltration. Nephrology 3：549-555, 1997
- 8) Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K, Andrieu D, Merzouk T, Purgus R, Olmer M, Reynier JP, Berland Y：Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. Int J Artif Organs 14：681-685, 1991
- 9) Sitter T, Bergner A, Schiff H：Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 15：1207-1211, 2000
- 10) McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K：Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. Kidney Int 61：256-265, 2002
- 11) Schiff H, Lang SM, Fischer R：Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 17：1814-1818, 2002
- 12) Izuhara Y, Miyata T, Saito K, Ishikawa N, Kakuta T, Nangaku M, Yoshida H, Saito A, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou：Ultrapure dialysate decreases plasma pentosidine, a marker of "carbonyl stress". Am J Kidney Dis 43：1024-1029, 2004
- 13) Henerson LW, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S：Hemodialysis hypotension：the interleukin-1 hypothesis. Blood Purif 1：3-8, 1983
- 14) Stenvinkel P：Inflammatory and atherosclerotic in-

- teractions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 19 : 53-61, 2001
- 15) 笹部正美:ダイアライザー機能区分の細分化について. *透析フロンティア* 17 : 5-11, 2007
  - 16) 椿原美治 編:1) 透析液水質管理状況 In “図説 わが国の慢性透析療法の現況 2006 年 12 月 31 日現在”. 東京, (社)日本透析医学会統計調査委員会, p25-27, 2007
  - 17) Ledebø I, Nystrand R : Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs* 23 : 37-43, 1999
  - 18) Schindler R, Beck W, Deppisch R, Aussieker M, Wilde A, Göhl H, Frei U : Short bacterial DNA fragments : detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol* 15 : 3207-3214, 2004
  - 19) Ledebø I : On-line hemodiafiltration : Technique and therapy. *Adv Ren Replace Ther* 6 : 195-208, 1999
  - 20) The EBPG expert group on Hemodialysis. European best practice guidelines for hemodialysis (part 1), Section IV. Dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 7) : 45-62, 2002
  - 21) ANSI/AAMI RD52 : 2004, Dialysate for hemodialysis, AAMI, VA USA, 2004
  - 22) Weber C, Groetsch W, Schlotter S, Mitteregger R, Falkenhagen D : Novel online infusate-assisted dialysis system performs microbiologically safely. *Artif Organs* 24 : 323-328, 2000
  - 23) *General Principles of Software Validation : Final Guidance for Industry and FDA Staff Document* issued on : January 11, 2002
  - 24) 石森 勇, 峰島三千男, 佐藤雄一, 秋葉 隆, 春原隆司, 増田利明, 玉村憲幸, 櫻井秀彦:超音波ドップラーによる血液透析器内部濾過現象の検証. *医工学治療* 13 : 187-190, 2001
  - 25) Sato Y, Mineshima M, Ishimori I, Kaneko I, Akiba T, Teraoka S : Effect of hollow fiber length on solute removal and quantification of internal filtration rate by Doppler ultrasound. *Int J Artif Organs* 26 : 129-134, 2003
  - 26) 峰島三千男:血液透析器内部濾過流量の動脈側 TMP 値からの簡便な推定法. *臨床透析* 22 : 529-535, 2006
  - 27) 峰島三千男:血液浄化器の機能分類にみあった性能評価基準の再検討. 腎と透析別冊 2006, HDF 療法 '07, 63 別冊 : 68-71, 2007
  - 28) 崎山亮一, 石森 勇, 峰島三千男:APS-15E における内部濾過流量の経時変化. 腎と透析別冊 2006, HDF 療法 '07, 63 別冊 : 192-194, 2007
  - 29) 石森 勇, 村上 淳, 金子岩和, 峰島三千男, 秋葉隆:内部濾過流量の経時変化, 圧力連続モニタリングによる臨床評価. 腎と透析別冊 2006, HDF 療法 '07, 63 別冊 : 195-197, 2007