

## Letter to Editor

本誌 41(3) : 159~167, 2008『透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008』(秋葉 隆, ほか)について

表記の, 日本透析医学会学術委員会血液浄化療法の機能・効率に関する小委員会からの提言は, 水質基準にしても性能評価基準にしても, 学会, 透析施設, 透析関連業界で非常に関心の高いテーマであり, 時宜を得た提言であると思います。しかしながら, 一部に誤解を招きかねない記述がみられますので, 速やかな補足説明, 修正が望まれます。以下に「I. 透析液水質基準」における気掛かりな記述を列記します。

緒言で「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」とありますが, 「実施を求める」のは誰でしょうか。なお, ISO 基準は一般的に任意基準です。23500 以外の関連基準では voluntary standards と記載されており, 23500 ではガイドライン, ガイダンスあるいは推奨と表現されています。また 23500 では規制目的を意図していないと記載されています。

「生物学的汚染基準の到達点」への注の中に「アクションレベルは……本提言では上限値の 50% と定める」となっています。超純粋透析液の ET 基準値が「0.001 EU/mL 未満 (測定感度未満)」となっていますので, 測定感度の 50% の測定値はありえないことから, アクションレベルでの記載から超純粋透析液を除外する必要があると思います。

各所に「 $10^6$ CFU/mL」との記載がみられます。この出処として挙げられている ISO/CD 23500, 2005 では確かにこの表現でした。しかしその後「この表現は無菌保証レベルを示す表現で確率を示すので単位は無い」との本邦などからの意見により, 2006 年の ISO/DIS 23500 以降では「無菌保証水準  $10^6$  を (バリデーションで) 示すこと」となっています。少なくともその旨の補足説明が望まれます。なお, 「(臨床現場でこのレベルの) 測定は不可能」ということは, 本提言での記載どおりです。

各所に「ETRF の ET に対する LRV は 4」との記載がみられます。この出処は Ledebro の文献 (Adv Ren Replace Ther 6 : 195~208, 1999) とのことですが, この文献では「3~4 の LRV であればエンドトキシンを有効に捕捉できる」とか「LRV は細菌に対しては 7 以上, エンドトキシンに対しては 3 以上であるべき」と記載されています。なお, ETRF でのエンドトキシンの LRV について, 透析用水浄化システムに関する ISO/CD 26722 では「ETRF は, バクテリア濃度を少なくとも  $10^7$  だけ, また ET 濃度を  $10^3$  だけ, 削減できなくてはならない, と考えられている」との記載がみられます。よって「LRV は 4」の出処が不明です。また「4. オンライン補充液基準の理論背景」の中で「LRV が細菌は 7, ET は 4」あるいは「ET レベルで LRV 4」との記載がみられますが, これらの直後での記述は共に細菌除去の記述のみになっているので, エンドトキシンの LRV を併記する必要が無いと思われる。

「6. 細菌検出方法について」の最後に「(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」と記載されていますが, 微生物学分野では少なくとも 100 mL 以上が必要とされています (比較的安定した生菌数を得るにはコロニーが数 10 個みられるような条件にする必要があり, 0.1 CFU/mL を示すには 10 CFU/100mL を示す必要がある)。

以上の誤解を与えかねない記述以外に, 以下の修正が望まれます。「I. 透析液水質基準」/「採取部位」/「オンライン補充液」での「補充液抽出部位」は「補充液流出部位」, 「4. オンライン補充液基準の理論背景」での注記で LRV について「 $\log_{10}$ (後値/前値)」は「 $\log_{10}$ (前値/後値)」と思われる。

(日本医療器材工業会人工腎臓部会/透析液清浄化検討ワーキンググループ ISO 担当委員 酒井良忠)

### 著者からの回答

ご意見・ご指摘ありがとうございます。ご指摘に対して委員会を代表して返信させていただきます。

1. 緒言「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」との箇所での「実施を求める」のは誰かとの指摘ですが: この論文は日本透析医学会学術委員会報告であり, 「透析医学会として会員に実施を求めている」との考えです。
2. 「 $10^6$ CFU/mL」の記載について: 現在 ISO 基準(案)では確かに「 $10^6$ 」が使用されていますがまだ発効されてい

る基準ではなく、本論文では旧来と同様に「 $10^6$ CFU/mL」との表現を使用させていただきました。今後、ISO基準の発効に従って将来変更させていただくことも考慮に入れさせていただきます。

3. 「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」について：ご指摘のごとく細菌学的には 100 mL のサンプルボリュームが必要との意見は正しいと考えますが、現実的に 100 mL 以上のサンプルをすべての施設で培養することは困難であり、また ISO 基準（案）においても、メンブレンフィルター法の項では濾過を行う量として「10-1000 mL」と記載しているため本論文では「10 mL 以上」といたしました。
4. 「オンライン補充液」の採取部位を「補充液抽出部位」と表現したのは、積極的に補充液を採取する部位との考えより「抽出部位」との表現を使用いたしました。
5. その他のご指摘箇所などに関しては、記載ミスのため「訂正文」を示させていただきました（本誌 p 457 掲載）。今後とも、日本透析医学会の活動に対して、ご理解とご指導を賜れば幸いです。

平成 20 年 6 月

秋葉 隆（日本透析医学会学術委員会委員長）

川西秀樹（日本透析医学会学術委員会 血液浄化療法の機能・効率に関する小委員会委員長）

\*

\*

\*

本誌 41(5) : 323~328, 2008『閉塞性動脈硬化症合併透析患者に対する alprostadil 注射剤投与の検討—Alprostadil 製剤の透析膜への吸着性ならびに透析膜での透析性—』（山田吉広, ほか）の論文について

本論文は alprostadil 製剤の透析膜への透過性ならびに吸着特性を *in vitro* 実験を通じ明らかにしたもので、有意義な内容を含んでいると思います。その中で、PS (polysulfone) 膜ダイアライザに対して、同製剤は透過性、吸着性は認められなかったと述べています。確かに *in vitro* 実験の結果、バルク（供給液）側濃度はほとんど変化していないのですが、alprostadil の分子量ならびに PS 膜の特性から考えると、なぜ同製剤が膜透過しないのか理解に苦しみます。透析液排液中の alprostadil 濃度を測定していないのは大変残念ですが、どのような機序によって透過性がないとお考えなのかお教えいただきたいと思います。

（東京女子医科大学 峰島三千男）

## 著者からの回答

今回の研究では、alprostadil 製剤の 3 種類の透析膜における“透析膜における吸着”、“透析膜での透析性”について検討させていただきました。

PS 膜（APS-13SA）ダイアライザでの alprostadil 製剤の透析性の有無について

Alprostadil 製剤（Palux<sup>®</sup>, Liple<sup>®</sup>, 分子量 354.48 というのは、主薬の prostaglandin E<sub>1</sub> (alprostadil) の分子量です）は脂溶性の prostaglandin E<sub>1</sub> を脂肪乳剤の微粒子（Lipid Microsphere）内に含有させた製剤（PGE<sub>1</sub> 含有のリポ化製剤）であり、周りはレシチンでコーティングされているマイクロ粒子であります。

Lipo-PGE<sub>1</sub> は、計算上 1 個の Lipo 粒子に対して、数百の PGE<sub>1</sub> 分子が封入されています。

Lipo 粒子の直径は 2,000 Åm であり、透析膜の膜孔（80 Åm）に比べてはるかに大きく、膜通過は不可能です。したがって、今回の論文で認められた吸光度の低下は全て吸着に起因するものと考えています（論文中に記載した分子量に関して、説明不足であったため、誤解を生むことになり申し訳ありませんでした）。

（安曇野赤十字病院臨床工学課 山田吉広）