

オンラインHDFにおける 水質管理の変遷と その基準

佐藤 隆

point

- オンラインHDFの普及とともに日本透析医学会は1995年、透析液水質基準を提唱し、その後3回の改訂を経て「2016年版透析液水質基準」の策定に至った。
- 「2016年版透析液水質基準」は従来の生物学的汚染物質管理基準のみならず、化学的汚染物質ならびに透析用水作製装置の管理基準までを網羅するものとなっている。
- I-HDFを含むオンラインHDFの施行に際しては本水質管理基準を遵守することが必須であり、水質管理基準の理解と達成・維持が重要となる。
- オンラインHDF施行の有無にかかわらず、水質管理基準の遵守によって作製された清浄化透析液の使用により、透析患者の生存率向上に寄与する可能性がある。

1 はじめに

わが国において、清浄化した透析液を血液透析濾過法HDFの置換液として大量かつ積極的に利用し、中・大分子量物質の除去効率向上をめざすpush & pull (P/P) HDF、オンラインHDFの概念が提唱

された。この概念が普及しはじめたのは、1990年初めのことと記憶する。当初より本治療法では、清浄化透析液の使用が必須であることは周知の事実であったが、当時、透析液の水質管理基準などは存在しなかった。1994年に設立した九州HDF検討会と同じタイミングで開催されたコンセンサスカンファレンスにおいて、ようやくP/P HDF、オンラインHDF施行時に遵守すべきわが国初の透析液水質管理基準が提唱され¹⁾、それは現在でもわが国の水質基準の基礎となっている。その後、日本透析医学会 (Japanese Society for Dialysis Therapy: JSDT) では1995年、通常血液透析施行時の水質基準²⁾が提示された。さらに1998年、ガンプロ社オンラインHDF装置 (AK100-Ultra) 認可に伴い、逆濾過促進型人工腎に対する水質管理基準³⁾が提示されている。その後も「透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008」⁴⁾、「2016年版透析液水質基準」⁵⁾の策定に至るまで、わが国の透析液水質管理基準は逐次、変遷を遂げており、その動向・内容について認識することは、今後の透析液清浄化のみならず新たな血液浄化法の進化や国内外へのさらなる波及促進のために必要なことである。本項では、特にオンラインHDFを中心に水質管理基準の変遷とその基準について概説する。

2 わが国における水質管理基準の変遷

わが国における透析液水質管理の概念は、1994年、「九州HDF検討会」におけるオンラインHDF施行時の水質管理基準の提案に始まった。本基準はわが国初の水質基準であるとともに、水質管理基準におけるすべての基礎となっている。その後、1995年にJSDTは最初の透析液清浄度基準を提示した。そこからさらに、高性能膜透析器使

用時における逆濾過現象の認識や、オンラインHDF療法の普及とともに、1998年、2005年と相次いで透析液清浄度基準が改定されてきた。しかしながら、これらの基準はエンドトキシン(ET)濃度を中心としたものであり、細菌に関しての明確な基準は規定されていなかった。これに対し、諸外国では細菌検出に重点をおいた水質管理基準が提示されており、国際標準化機構(International Organization for Standardization:ISO)により透析液水質管理基準が作成されるに至った。

このような世界的背景を考慮し2008年および2011年にJSDTは、このISO基準を基本としたバリデーシヨンの概念を取り入れた、新たな透析液水質基準ならびにETRFの管理基準を策定した。一方、これらの動きと並行するようにオンラインHDF専用装置が認可され、さらに治療法としてオンラインHDFが保険収載されるに至って、I-HDFを含むオンラインHDFの施行施設数や患者数は、急速な増加を遂げている。さらに2008年JSDTが水質管理基準を提示して以来、保険点数として透析液水質確保加算が導入されたこともあり、わが国の透析液清浄化に対する取り組みは格段の進歩を遂げた。そして、JSDT2016年度末統計調査では回答施設の97%が標準透析液基準を、71.4%が超純粋透析液基準を達成している⁶⁾。

このようにJSDTによる水質管理基準の提案は、わが国の透析液水質向上ならびにオンラインHDFの安全な普及の大きな原動力となっている。しかし、これまでのJSDT基準ではETならびに細菌(生菌)を主体とした、いわゆる生物学的汚染物質についての言及にとどまっておられ、化学的汚染物質については言及されていなかった。このような背景を考慮しJSDTは2016年、化学的汚染基準ならびに透析用水作製装置に関する管理基準を追記した新たな水質管理基準の改定を

行った。本水質管理基準の導入によって、わが国の基準は世界的にも認知されうるものとなり、さらなる透析液清浄化の取り組みに貢献することが期待されている(表1)。

表1 わが国における透析液清浄化基準の変遷

【大量液置換型血液濾過透析】	
1994年	九州HDF検討会
	<ul style="list-style-type: none"> 透析液:ET濃度 0.050EU/mL未満(目標値 0.010EU/mL未満) 置換液:ET濃度測定感度未満
1998年	日本透析医学会
	<ul style="list-style-type: none"> 透析用水:ET濃度 0.250EU/mL未満 透析液:ET濃度 0.100EU/mL未満(目標値 0.010EU/mL未満) 置換液:ET濃度測定感度未満
2005年	日本透析医学会
	<ul style="list-style-type: none"> 透析用水:ET濃度 0.050EU/mL未満 透析液:ET濃度測定感度未満 置換液:ET濃度測定感度未満
2008年	日本透析医学会
	<ul style="list-style-type: none"> 透析用水:ET濃度 0.050EU/mL未満, 細菌数 100CFU/mL未満 超純粋透析液:ET濃度 0.001EU/mL未満(測定感度未満), 細菌数 0.1CFU/mL未満 オンライン補充液:ET濃度 0.001EU/mL未満(測定感度未満), 細菌数 10^{-6}CFU/mL未満, 無菌かつ無発熱物質(無ET)
2016年	日本透析医学会
	<ul style="list-style-type: none"> 透析用水:ET濃度 0.050EU/mL未満, 細菌数 100CFU/mL未満 超純粋透析液:ET濃度 0.001EU/mL未満(測定感度未満), 細菌数 0.1CFU/mL未満 オンライン補充液:無菌かつ無発熱物質(無ET)

前希釈・後希釈オンラインHDF, I-HDFの選択基準

深澤瑞也

point

- オンラインHDFはHDよりも条件設定の数が多く、このため治療効果が振れ幅の大きな治療となるため、しっかりとした治療設計が重要となる。
- ヘモダイアフィルタの特徴を認識し、シャープな除去特性なのかブロードな除去特性なのかを十分に注意する。
- 前希釈法のほうが、血流を著明に多くすることも不要なので、初めて開始する場合には設計がしやすい。一方後希釈は十分な血流を得ないと置換液量が得られないために、十分な置換液量確保が難しい場合がある。
- I-HDFは主に循環動態が不安定な症例に適しており、血圧の維持される症例では効果が期待できない。
- 改善したい症状に合わせて、どのくらいに分子量まで除去するのかをしっかりと見極めた治療設計が望ましい。

1 はじめに

総論で既述された通り、オンラインHDF(血液透析濾過)による治療は1つの病態に対する治療方法ではなく、各種病態に合わせてテー

ラメイドな治療設計が求められる治療法である。たとえばHD(血液透析)においてもAlb漏出を起こさないように行う治療もあれば、積極的に抜くことを目的とした治療法もある。オンラインHDFではHDよりも濾過のパワーが増加する分、一般的にはその効果が増強されることから注意深い治療設計が重要となる。間違ったスペックの膜や濾過量を設定してしまった場合、ターゲットとする治療効果を得られないばかりか症状を悪化させてしまう可能性もある。つまりオンラインHDFはHDよりも選択すべき項目が多くなる分、治療結果の振れ幅の大きな治療となるため、診療報酬上の加算点数などで安易に施行すべきものではなく、正しく理解して治療設計をしてほしい。

オンラインHDFの臨床効果として、尿毒症物質の除去効率上昇作用、生命予後改善効果、貧血改善、残存腎機能温存効果、栄養状態改善効果、透析低血圧症の改善効果など多くが報告されている。しかしそもそもオンラインHDF施行に際しては補液、さらにはその根源となる透析液の超純水化が必要不可欠であり、オンラインHDFの効果であるのか、それとも超純水化によるものが大きいのかは現時点では分離して考えることは困難であり、オンラインHD自体がその効果を有するのか否かは気にとめておくことが必要である。

2 後希釈オンラインHDF

欧米を中心に施行されている方法であり、透析液を分岐してヘモダイヤフィルタ後に注入する療法である。フィルタで拡散の維持と大量の除水が行われるために小分子量物質の除去並びに中分子量物質の除去に優れている。一方、除水による濃縮は避けて通れず、過度な設定では膜のファウリングが生じて開存する孔に過度な負担がかかること

でAlbの大量漏出のリスクがある。このためTMPの監視は重要である。TMP上昇回避には血流量(Q_B)の増加、濾過量の適正化、後希釈に適した膜の選択が挙げられる。また血液濃縮はストレスによるサイトカイン放出も危惧される。

適応疾患としては骨関節痛やレストレスレッグス症候群(restless legs syndrome:RLS)など、あるいは体格の良い若年層における合併症など高効率の治療を要する患者が対象として想定される。しかし表1に示すごとく十分な血流が得られない場合には置換液量が確保できないため、思った効果が得られない可能性もある。また、膜のファウリングを起こしにくい透水性の高い膜を使用する必要がある。

表1 オンラインHDFにおける特徴(施行時間は4時間とする)

	HD ^{※1}	前希釈 ^{※2}	後希釈 ^{※3}	I-HDF ^{※4}
拡散	++	+	+++	++
濾過	+	+++	+++	++
小分子量除去	++	+	+++	++
α ₁ -MG, Alb分離能	+	+++	++	+
必要血流量	+	+ ~ ++	+++	+
水使用量	120L	120~168L	120L	120L
電気代	基準	+α	基準	基準
注意点		小分子量除去は低下のためにQ _B ↑あるいはtotal Q _D ↑	ファウリングによる急激なAlb漏出の危険性	

※1:Q_B 500mL/min

※2:total Q_D 500~700mL/min

※3:total Q_D 500mL/min

※4:Q_D 500mL/min, 補液200mL, 8回補液の場合

後希釈法の有効性は海外より多くの報告がなされている。CON-TRASTスタディ¹⁾はオランダを中心に施行された。ローフラックスHDと後希釈オンラインHDFの比較が平均3年の経過観察期間で施行された。全死亡並びに心血管死亡においても差は認められなかった。しかし置換液量(Qs) 20L/session以上の群において全死亡は0.57と低く有効性が示唆された。Turkish Online HDFスタディ²⁾においてはハイフラックス膜を用いたHDと後希釈オンラインHDFを比較検討し23カ月治療するも全死亡並びに心血管系イベントにも差を認めない結果が出た。しかしQs 17.4L以上の群では全死亡も心血管死亡も有意に低いことが示された。スペインのESHOLスタディ³⁾からはHDと後希釈オンラインHDFと比べて全死亡を30%、脳卒中、心血管死亡を減少させており、特にQs 25.4L以上の減で最も良いことが示された。置換液量を25.4L取るためには106mL/minの置換が必要であり血液量もこれに連携して多く必要であることから、多くの血液が脱血可能なシャントを持つ元気な患者が良い成績であったのではないとも考えられるが、上記のランダム化比較試験(RCT)は総じて大量液置換の後希釈オンラインHDFは生命予後が良いことが示された。

その後の最近の観察研究でもフランスから新規導入患者におけるオンラインHDF治療群はHDと比し全死亡、心血管系死亡においても良好であった⁴⁾ことを示している。

3 前希釈オンラインHDF

わが国においては日本透析医学会(JSDT)における2016年末の患者統計調査⁵⁾では、I-HDFを除くオンラインHDF患者は59,000人