

2. 血液透析用顆粒状透析原薬使用の実際と問題点

虎の門病院 腎センター血液浄化療法部

原 茂子、松野 敏宏、柴田 猛

1) 粉末透析薬剤開発の経緯

質の高い透析療法をめざし、ダイアライザー、透析液組成、その剤型などに変遷がみられている。当院でのそれらの変遷は図-1にまとめられる。処方透析時には緩衝剤としてbicarbonateが用いられ、ついで多人数透析のため、透析液35倍濃縮液が使用され、細菌汚染を防ぐためにacetate液が使用された。生体不適合性よりふたたびbicarbonateにもどった。近年β2m(β2microglobulin)除去のためにhigh-fluxダイアライザーが開発された。それとともにbicarbonateは、acetateにみられる殺菌作用がなく¹⁾、クリーンな透析液がのぞまれるようになった。一方透析室では、腎不全患者の増加、高齢化に伴い治療過程が安全かつ円滑に行われることが必須となった。透析液において、粉末化の開発は自動融解希釈装置を用いることにより運搬業務の省力化、経済性でも有用であり、液の貯め置きがないことからクリーン化がえられると推察された。顆粒状透析原薬使用に関し、透析液としての安定性、透析液供給系における細菌学的検査およびエンドトキシン検出に関し当院の成績を報告し、さらに本剤の使用により透析業務がいかに推移するかも述べたい。

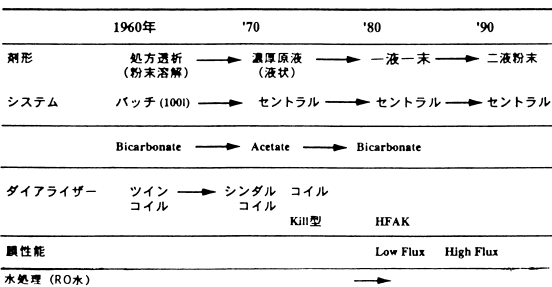


図-1 透析液剤形、サブライシステムアルカリ剤及びダイアライザーの変遷

2) 自動溶解希釈装置の開発と臨床応用

著者らは、重炭酸透析液顆粒剤全自動溶解希釈装置(東和電波社製)を開発し、その供給装置で作成した透析液組成の安定性及びその臨床応用結果より有用性をすでに報告している²⁾。太田らにより同様な重炭酸透析液顆粒剤全自動溶解希釈装置の開発を報告している³⁾。これらの自動溶解希釈装置を用いた重炭酸透析液顆粒剤と従来の液体型透析液の臨床効果の対比で、蛋白代謝物除去効果、血清電解質の是正効果、代謝性アシドーシスの是正など尿毒症症状改善効果には問題はない。透析中の血圧低下や代謝性アシドーシスの過剰是正が有意にすくなくドライ型の有用性が報告されている²⁾⁴⁻⁶⁾。

3) 透析液供給ラインにおけるエンドトキシンと細菌学的検索

さきに述べたように、acetateからbicarbonateの導入により、acetateに比し血行動態の安定化がえられたが、acetateのように殺菌作用がないために汚染を来しやすく透析液の貯め置きや、透析供給回路における液の停滞によりエンドトキシンが発生する。high-fluxダイアライザー使用による血液側の汚染¹⁾、エンドトキシンの逆流が問題とされその対策として、透析液のドライケミカル化が有効と考えられている。

我々は液型透析液AKソリタ(A液、B液)と、顆粒状透析用剤(A末、B末)を用いて、日常の透析での透析液供給系における細菌学的検査およびエンドトキシン濃度をトキシカラー法で測定。図-2に示す部位で検体を採取し、エンドトキシン測定検体はダブル採取としその平均値を求

めた。採取時間はベッドサイドコンソールへ液を供給開始し安定後で、透析開始前の午前8時と、午前の1クール透析終了後の午後3時である。1週間ごとに採取し3回にわたり実施。エンドトキシン濃度の推移は図3、4に示される。

供給系における消毒方法は、当院では粉末剤使用時の通常消毒は、B剤自動溶解装置は週1回次亜塩素酸Naで、透析終了後は連日で透析液供給装置、患者監視装置を次亜塩素酸Naで消毒としている。検体採取に伴う消毒条件は図に示すごとくである。第2回目は1週間前にROモジュールをホルマリン消毒し、配管のデッドスペースをなくし、その後に次亜塩素酸Naで消毒施行。第3回目は前日にカプラの交換およびB剤自動溶解装置を次亜塩素酸Naで消毒。3回にわたる粉末型透析液においては、AKソリタ系に比しいずれもB剤溶解装置後であきらかにエンドトキシン濃度は高値を示し、さらにその後のダイアライザー前後も粉末型でより汚染がみられた。ダイアライザー後の汚染はカプラによるものと考えられる。前日にB剤自動溶解装置の消毒を施行し、カプラを交換し、エンドトキシンはより低値を示している。

細菌学的検査では液型に比し、粉末型で有意に細菌検出率は高値であり、エンドトキシン高値の部位と一致し、細菌が同定されている。菌種はグラム陰性かん菌で、緑膿菌、corynebacteriumなどが同定されている(図-5)。bicarbonate液下ではグラム陰性かん菌の増殖がみられることは実験的にも報告されている。粉末透析液ではクリーンな透析液がサプライされると推察されていたが今回の検討結果からは、本剤使用に際しては、透析液供給系からカプラにいたるまでサプライシステムにおいて消毒を確実に施行すること、透析液の流れの停滞を避け、配管系のデッドスペースなくすことなど汚染を防止すべき管理体制が重要である。臨床応用の成績で粉末型で、透析後の倦怠感の報告がみられて

いるが、これらの症状にエンドトキシンを含めた透析液汚染も一因ではないかと推察されるが今後多数例、長期間での検討が必要である。

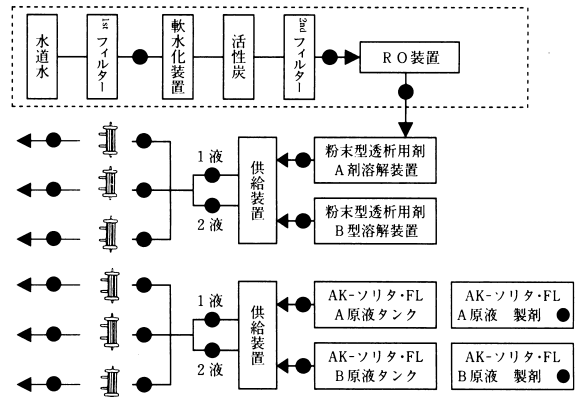


図-2 エンドトキシンおよび細菌学的検査・検体採取部位

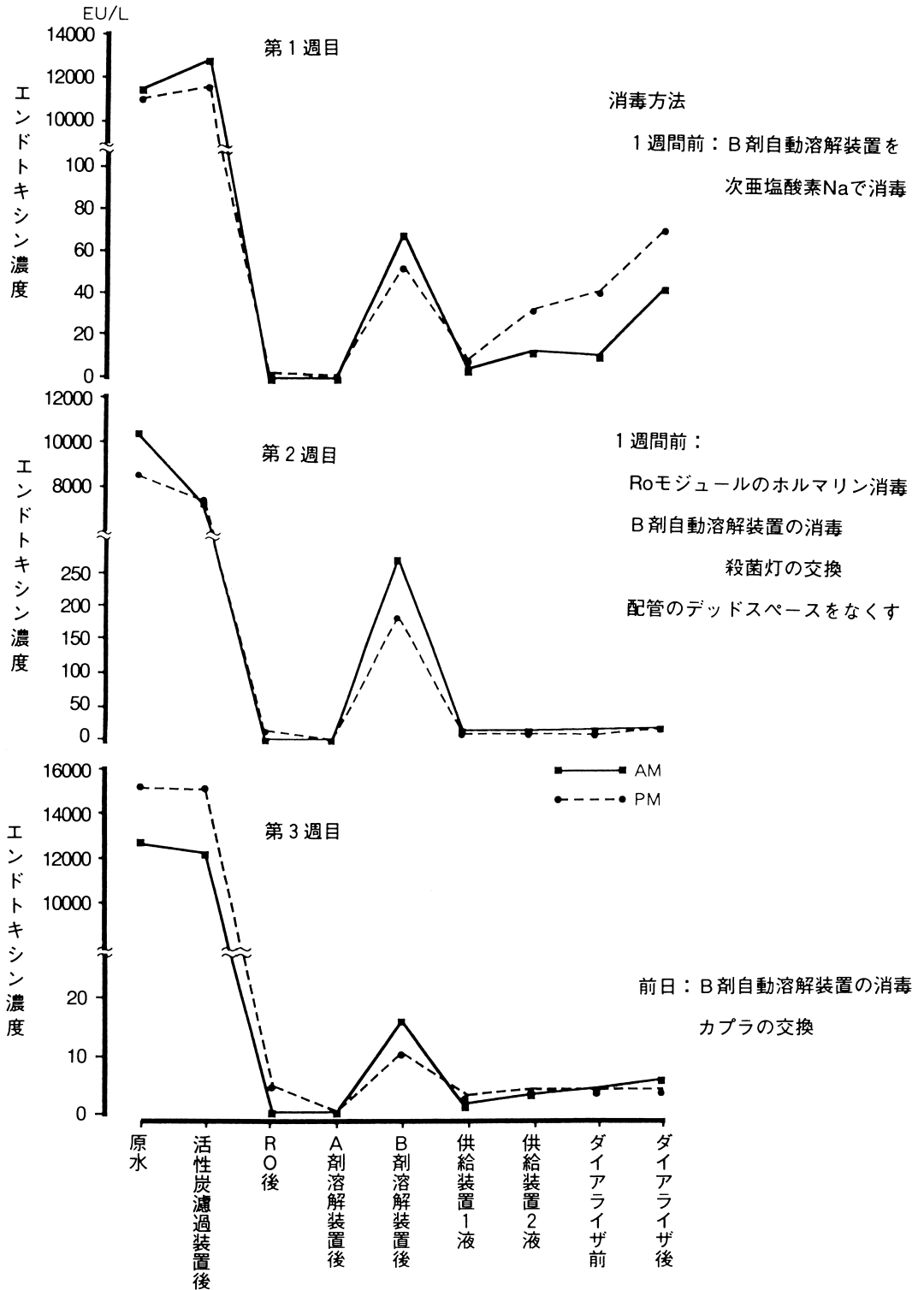


図-3 透析液供給系に於けるエンドトキシン濃度(粉末型透析液)

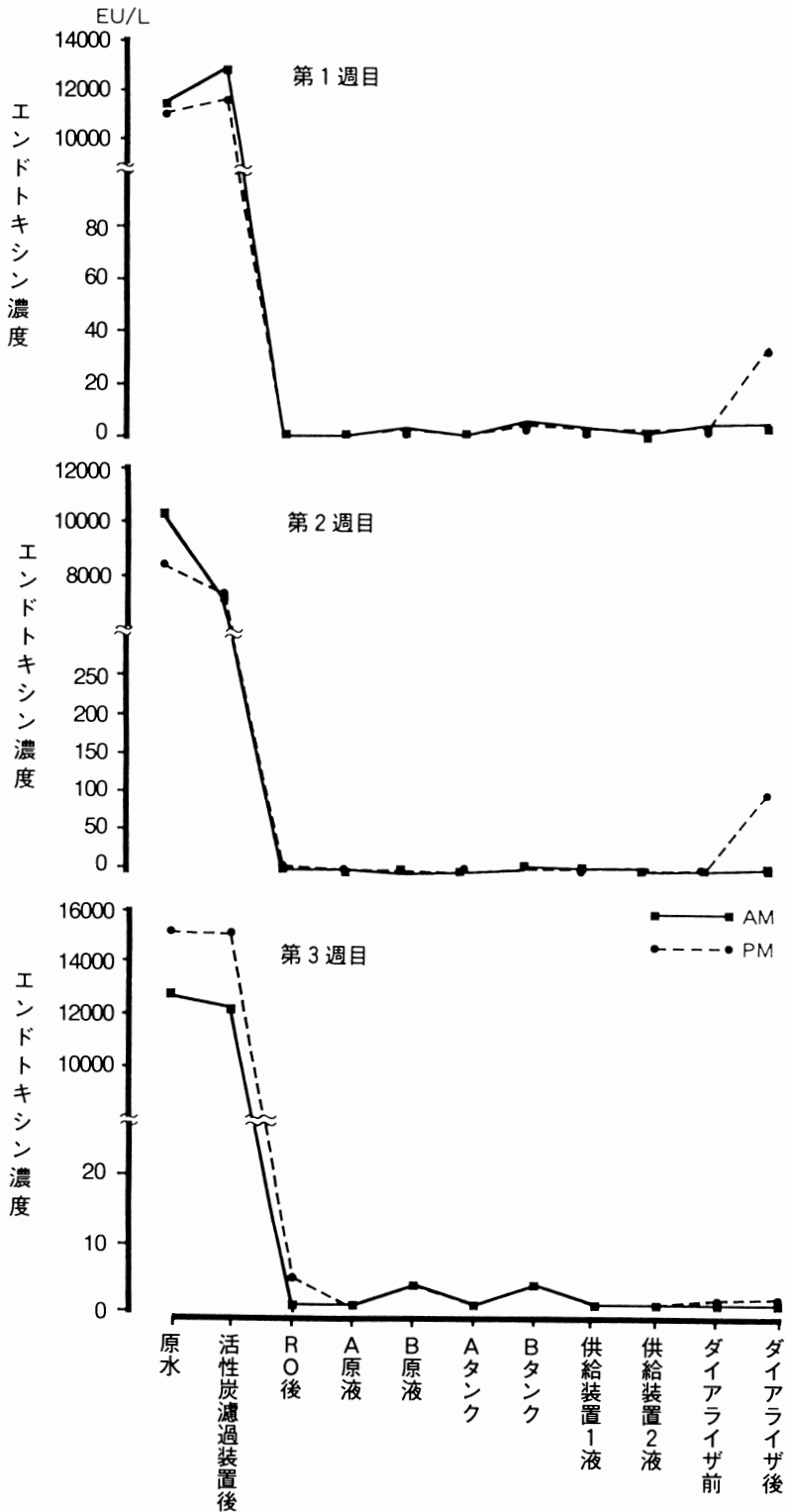


図-4 透析液供給系に於けるエンドトキシン濃度(AK-ソリタ)

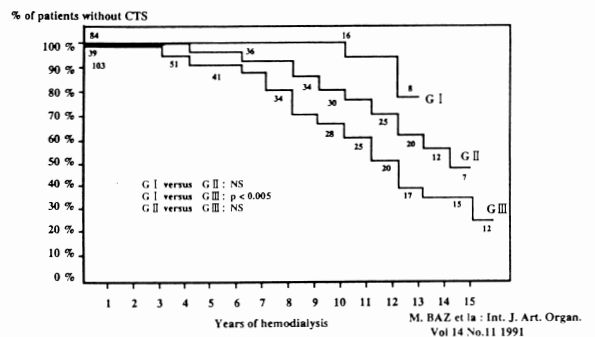
剤型	総検出率	採取時	部位	時間	コロニー (cfs/ml)	同 定 菌		
粉末型	7/78件 (8.9%)	第1週目	D 後 No 1	AM	15	Pseudomonas stutzeri Corynebacterium sp Mycrococcus sp		
				AM	145	Pseudomonas stutzeri Klebsiella pneumoniae Xanthomonas maltophilia		
				AM	151	Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas stutzeri Klebsiella pneumoniae Xanthomonas maltophilia		
				PM	10	Pseudomonas stutzeri Corynebacterium sp Mycrococcus sp		
		第2週目	B剤溶解装置後 B剤溶解装置後 D 後 No 3	AM	21	Corynebacterium sp		
				PM	253	Corynebacterium sp		
				PM	1	Bacillus sp		
		液型	1/90件 (1.1%) *	第3週目	D 後 No 6	PM	47	Pseudomonas aeruginosa Enterobacter cloacae

D : ダイアラライザー

* p<0.01

図一 5 透析液供給系における細菌学的検査
—透析液剤型別にみた陽性部位、コロニー数および同定菌—

エンドトキシン濃度をどのレベルに維持する
かに関しては諸外国で基準が異なるが、日本透
析医学会の透析安全基準案では、最大許容量は
0.25EU/ml、達成目標濃度は0.1EU/mlでバク
テリア数は100CFU/mlをあげている⁷⁾。一 方
Bazらは0.2μの滅菌filterを用いて作成したultra
pureな透析液(リムルステストによるエンドト
キシン濃度0.008ng/ml、細菌1コロニー/ml
以下)による15年間の透析例のCTS合併の頻度
は、従来の許容エンドトキシン濃度液(0.025ng
/ml以下、細菌数1000コロニー/ml以下)使用
時に比し有意に低下がみられている⁸⁾(図一6)。
よりクリーンな透析液は透析アミロイドーシス
対策に必須であり、今回の検討から、エンドト
キシンcut filterの使用、カプラ汚染への対策な
どが必要である。



図一 6 Actuarial of CTS expressed as the percentage of patients without CTS

4) 透析業務量の推移

粉末剤型は従来の液型に比し、透析液作成に
伴う透析療法士の業務量を軽減するに有用であ
る。吉村らは2剤濃縮型(原液型)と2剤ドライ
型(ドライ型、自動溶解装置を使用)の薬剤を用
いた時の透析液作業(運搬、透析液調整、空容
器搬出)を人間工学的に比較検討している。一

日の作業時間100%のうち実作業時間は85.9%で、透析液作業時間は原液型で23.1%、ドライ型で6.0%と後者で時間の短縮はあきらかであった。液の運搬移動距離では原液928mに比し、ドライ型263mで、心拍数からみた身体への負荷もドライ型で少なく透析業務の軽減に有効と述べている⁹⁾。

5) 今後の課題

近年透析アミロイドーシスの原因究明および対策が課題となっている。その対策としてダイアライザー、透析液、供給装置三者の質の向上が必要である。透析原液の粉末化とくに重曹製剤では細菌、ひいてはエンドトキシン汚染の問題があり、透析原液タンクからカプラにいたるまで消毒、洗浄を入念に行う必要がある。粉末化に伴う消毒方法、エンドトキシン濃度をどこまで下げるべきかなどその基準に関しては、今後の検討課題である。

- 5) 秋葉 隆、浅野 泰、田部井 薫ほか：慢性腎不全患者における透析液粉末製剤NAS-601Pの一般試験 臨床透析11(10)109-122、1995
- 6) 太田和夫、越川昭三、黒川 清ほか：ドライケミカル透析液AKDD(DD25およびDD30)の臨床効果(I)－他施設共同第II相臨床試験ならびに長期臨床試験－
- 7) 山上征二：透析安全基準策定報告「水質およびパイロジェンフィルター評価基準検討小委員会」透析会誌28(11):1487-1493、1995
- 8) Baz M., Durand C., Ragon A et al: Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. The international Journal of artificial organs. 14(11)681-685、1991
- 9) 吉村 勲、友田泰行、田中 寛：透析液調整作業の人間工学的検討－原液型とドライ型において－
透析会誌27(11):1391-1395、1994

文献

- 1) Man NK, Ciancioni C, Faivre JM et al: Dialysis-associated adverse reactions with high flux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate. Contr Nephrolo 62: 24-32, 1988
- 2) 小椋陽介、大坪 修、原 茂子ほか：ブドウ糖加重炭酸透析液SIT-150の臨床評価－顆粒状薬剤を使用した一般臨床試験－基礎と臨床R 25(10)333-345、1991
- 3) 太田和夫、江良和雄、新井裕之ほか：多人数用重炭酸透析顆粒剤全自動溶解希釈装置の使用経験. 人工臓器 21: 963-966、1992
- 4) 丸茂文昭、浅野 泰、平澤由平ほか：粉末透析液K-AF・3Dの臨床的検討－キンダリー液AF-2号を対照薬とした多施設共同比較試験－薬理と治療. 23(1)161-178、1995

3. 透析患者の虚血性末梢血行障害

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター
阿岸鉄三

I. はじめに

長期間維持透析患者の増加とともに、心臓・血管障害を訴える患者も増加し、死亡原因の約半数を占めるにいたっている¹⁾。虚血性血行障害の要因の一つとして、維持透析患者における動脈硬化症が年齢よりも進展していることがいわれているが、その実態は必ずしも明らかではない。

ここでは、自験例における知見を中心に、とくに虚血性末梢血行障害について述べてみたい。

II. 虚血性末梢血行障害患者

虚血性末梢血行障害と診断された患者数は、35名(男:21名、女:14名)であった。年齢は、平均57.4才(11才-84才)であった。透析歴の平均は、10.6年であった。そのうち、下肢の閉塞性動脈硬化症(以下ASO)を呈した患者は26名、steal症候群を呈した患者は17名(8名は重複併発)であった。Steal症候群は、内シャントをもつ患者数に比べて発症することが少ないこと(1.3%)から²⁾、単にshunting(内シャントの造設)だけではなく、動脈硬化症による動静脈瘻より末梢での抵抗増大が背景にあると考えられた。

症状:ASOについてのFontaineの重症度分類によると、I度(皮膚変色・冷感):1名、II度(間欠性跛行):12名、III度(安静時疼痛):7名、IV度(潰瘍・壊死):6名であった。一方、steal症候群に対してASOにおけるFontaine分類にならった重症度を適用すると、I度(シャント側手指の皮膚変色・冷感):1名、II度(透析中、ことに除水中のシャント側手指の疼痛):7名、III度(安静時疼痛):9名、IV度(潰瘍・壊死):

0名であった。

危険因子:ASO・steal症候群に対する危険因子としての性・年齢・腎不全・異脂血症・二次性副甲状腺機能亢進症・重複シャント(同一動脈における複数のシャント)・凝固能・線溶能は(表-1)のようであった。

重複シャントは、多くは糖尿病性腎症由来の患者において、手関節部に作成した一時的内シャントは開存しているのにブラッドアクセスとしての十分な血流が得られないため、二次的・三次的に前腕を次第に中枢へ向けて内シャントを作成せざるを得ない状況による。

検査所見:これらの患者における、ankle pressure index(API)測定・サーモグラフィによる局所温度測定・容積指(趾)尖脈波測定・血管造影法・凝固能測定・線溶能測定では、(表-2)のような検査結果が得られた。

表1 Ischemic Peripheral Malcirculation in Maintenance Hemodialysis Patients - risk factors -

gender	male:21,	female:14
age > 65 y.o.	10/35	(m:6/21, f:4/14)
chronic renal failure	35/35	(m:21/21, f:14/14)
dyslipidemia	11/35	(m:9/21, f:2/14)
second. hyperparathy.	15/35	(m:10/21, f:5/14)
diabetes mellitus	11/35	(m:6/21, f:5/14)
multiple shunting	10/17*	(m:5/9, f:5/8)
coagulation ↑	20/21* ²	(m:14/15, f:6/6)
fbg/TAT/βTG/PF ₄		
fibrinolysis ↑	16/17* ²	(m:10/11, f:6/6)
PIC		

* steal syndrome pts
*² out of evaluated pts

表2 Ischemic Peripheral Malcirculation
in Maintenance Hemodialysis Patients
- positivity in examinations -

	ASO	steal syndrome
abnormal API *	24/26	
low regional temperature* ²	26/26	17/17
abnormal plethysmograph	26/26	17/17
abnormal angiograph	20/20	13/15
coagulation ↑	20/21	14/15
fbg/TAT/ β TG/PF ₄		
fibrinolysis ↑	15/17	9/10
PIC		

positivity in examined pts only
* ankle pressure index
*² on thermography

APIについては、透析患者においても低下しているとする報告があり³⁾、一般には、とくにAPI \leq 0.8陽性所見とされている。しかし、われわれの知見によると、維持透析患者においてはAPI $>$ 1.2であっても、ASOの存在を否定することはできない⁴⁾。それは、糖尿病や二次性副甲状腺機能亢進症がある患者では末梢細小動脈にも石灰化をとまなう硬化があることがあり(図-1)、マンシェットの加圧によって閉塞がおこらないためと考えられている。

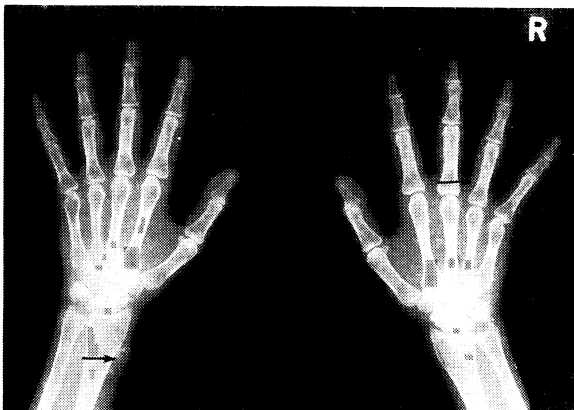


図-1 細小動脈におよぶ石灰化(矢印部→)

維持透析患者のASOに特徴的な動脈造影所見は、下肢動脈における狭窄・閉塞が多発性であり、それが末梢にまで及んでいることである(図-2)。これは、バイパス手術を行ったときにrun-offが良くなく、結果的に手術後の開存

成績が良くないことと相通じる。

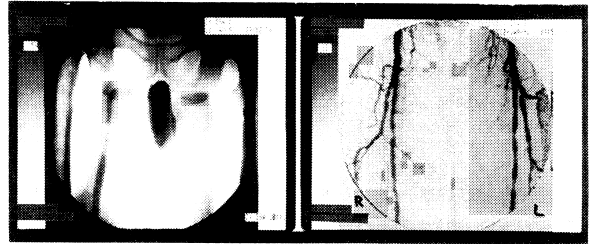


図-2 維持透析患者におけるASO動脈造影図
(多発性狭窄が特徴的)

Steal症候群に対する血管造影における留意点は、高圧・大流量の動脈化静脈を造影するには、通常、中枢側をマンシェットなどにより強く圧迫し閉塞させて行うが、steal状態を抽出するには血流を遮断してはならないことである。遮断すると、steal状態が生じないことがあるからで、digital subtraction angiographyを利用するのがよい(図-3)。

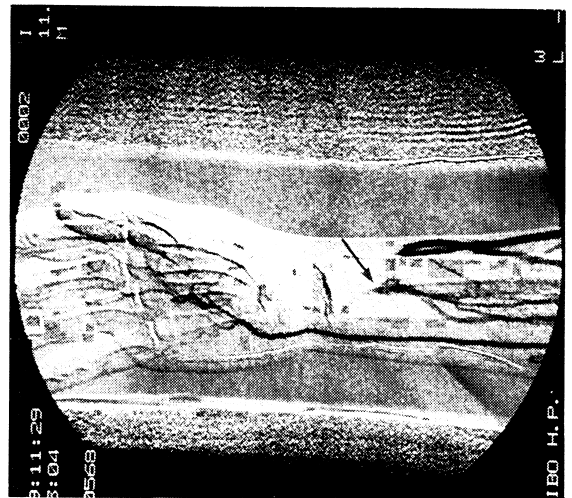


図-3 Steal症候群のシャント造影図
(矢印部→動静脈瘻、橈骨動脈末梢側が造影されていない)

ASO患者においては、硬化性病変による形態的狭窄ばかりでなく、血液凝固能の亢進が血液流体的変化を通じて病態を増悪させることがいわれている。維持透析患者においては、血液凝

固能亢進が一般に指摘されており、さらに増悪因子があることになる⁵⁾。

治療：ASOに対しても、steal症候群に対しても、lipo PGE₁・argatrobanの点滴静注とcilostazol・PGI₂ analogueの経口投与が、ときに、劇中なまでの効果を現す⁶⁾。Steal症候群に対しては、根治的治療は、手術的動静脈瘻閉鎖であるが、その前に試みる価値がある。

ASOに対しては、代用血管によるbypass手術、balloon血管形成術なども行われるが⁷⁾、先に述べたように開存成績はよくない。糖尿病性腎症由来患者が増加していることから、重症度の高い患者が多発することが危惧される。

われわれは、特殊療法として外気功を行っているが、全身、および局所の温暖化、疼痛の軽快などの効果を挙げており、同時に他覚的には、サーモグラムにおける局所温度の上昇、容積指尖脈波、doppler血流計による改善を認めている⁸⁾。

引用文献

- 1) わが国の慢性透析療法の現況。1995年12月31日現在。日本透析医学会・統計調査委員会。
- 2) 阿岸鉄三・長内佳代子・峰島三千男・高橋満彦：ブラッドアクセスの状況に影響を及ぼす危険因子の統計的分析。ブラッドアクセストラブル。阿岸鉄三・天野泉・今川章夫・今忠正編著。10-13、金原出版株式会社、1991。
- 3) Fishbane S, Youn S, Flaster E, Adam G & Maesaka JK: Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. Am J Kid Dis 27(5): 1996: 668-672.
- 4) 阿岸鉄三・北島久視子・佐藤雄一ほか：維持透析患者における閉塞性動脈硬化症ではAPIが低下しないことがある。透析会誌 29 suppl. (1): 727, 1996.
- 5) 新倉秀雄・篠田俊雄・中川成之輔：血液ポ

ンプおよび透析器通過に伴う血小板・凝固因子の活性化。腎臓14(1): 85-89, 1991.

- 6) 阿岸鉄三・佐藤雄一・佐藤純彦・星野智昭・春口洋昭・太田和夫：維持透析患者の虚血性末梢循環障害に対するlipoPGE₁・argatrobanを主体とする薬物療法。腎と透析 38(1): 127-132, 1995.
- 7) 正木久男・勝村達喜・藤原巍ほか：慢性透析患者の閉塞性動脈硬化症の外科治療。日臨外医学会誌 55(11): 2783-2787, 1994.
- 8) 阿岸鉄三・佐藤雄一・北島久視子・太田和夫：下肢閉塞性動脈硬化症に対する気功治療の現代医学的評価。総合臨牀44(9): 2329-2333, 1996.