

透析液濃度測定の標準化と濃度管理の重要性について

元町 HD クリニック 臨床検査部 清水 康

key words

透析液濃度測定, 透析液管理, 標準化

▶ はじめに

透析液安全管理の基本となる透析液成分濃度測定は、これまで検査室向けの臨床検査装置が主に用いられてきている。しかし、これらの装置は通常、血清や全血等の生体試料を測定するためのものであることから、透析液を測定試料として用いた場合、装置の仕様や測定条件等から適正に測定されないことがある。

日本血液浄化技術学会（JSTB）では、2009年より透析液濃度測定ワーキンググループを組織し、問題点の提示や解決のために、測定装置メーカーおよび透析剤メーカーと意見交換をする等の作業を行ってきた。

希釈調製後の透析液成分濃度測定については、2013年に日本臨床化学会（JSCC）、検査医学標準物質機構（ReCCS）、JSTBが中心となり、メーカー協力の下、透析液濃度を正しく測定するための検討を行い、透析液が精確に測定できる装置の規格と普及を推し進めるプロジェクトを立ち上げた。

最終的にこの問題点を解決するには、各分析装置において透析液中の成分濃度測定値が精確な値となるように標準化する必要がある。そして標準化された装置を用いて透析液の成分濃度の管理を

行い、透析液の性質を十分理解した上で透析液の組成および成分濃度が生体におよぼす臨床評価について議論されなければならない。これらをふまえ、濃度測定の標準化と濃度管理の意義は大きい。

本総説は透析液成分濃度測定の標準化手法と透析液の性質を考慮した管理の重要性について述べる。

▶ 透析液成分濃度管理の重要性

透析剤は処方せん医薬品であり、医薬品としての基準をクリアしたA・B製剤として医療施設に搬入され、透析部門の管理下で使用直前に希釈調製することで最終医薬品となる。そのため最終品である透析液の品質を管理する必要がある。

透析液の調製から供給まで、さまざまな行程を経るが常に最高の品質を保ち、透析液が安全に透析患者の治療に使用されるまで、その管理は厳密に行われなければならない。清浄度管理も重要であるが、成分濃度管理は最も基本的な必須事項である。

透析液の濃度管理をするには、まず期待どおりの透析液ができていることを確認する必要がある。

そのためには透析液成分濃度が精確に測定できる装置の使用が不可欠となる。次に治療を受ける患者まで期待している濃度の透析液が到達していることを確認する必要がある。そのためには希釈調製後に変化する可能性のある項目を考慮する必要があり、多人数用透析液供給装置（CDDS）、個人用透析装置で異なることが考えられる。

近年では透析液組成や濃度変更による臨床評価が試みられているが、透析液濃度測定そのものに問題があれば意味をなさないものになる。また、透析液の体内への大量負荷としてオンライン HDF やオンライン HDF ほどではないが IHDF がある。これは、膜を介した濃度拡散ではなく受動的な大量負荷となり、濃度調製誤差の生体への影響が懸念される。

さらに、将来的に濃度処方透析液、CHDF 用透析液、長時間用透析液、オーバーナイト用透析液等の透析液濃度変更への対応として、要望に沿った濃度の透析液を提供することが必要となる。また、在宅透析における濃度管理への対応にも重要となるであろう。

▶ 現状の濃度管理方法

透析剤の添付文書には、「定められた希釈液として調製すること」、「透析液の電解質濃度を測定しそれらが適正であることを確認すること」、「透析液の浸透圧比が 0.9 ～ 1.1（Y 社）、0.95 ～ 1.00 の範囲（F 社）にあることを確認すること」、「透析液の pH は 7.5 ～ 8.0（Y 社）、7.2 ～ 7.4（F 社）の範囲にあることを確認すること」等の記載がある。

一方、透析液供給装置メーカーは、「透析開始前、毎回必ず、本装置以外の測定機器（血液ガス分析装置、電解質分析装置等）を用いて、透析液の各成分濃度、pH、浸透圧等が、処方どおりであることを確認する」（J 社）、「透析液をサンプリングして、適切な分析装置を用いて透析液の各成分濃度、pH、浸透圧を測定し医師の処方どおりであることを確認する」（N 社）等の注意書きがあ

る。これらの事を全て実施している施設はほぼ皆無であろう。

しかし、透析現場では臨床工学技士が日々透析液を調製しており、透析液製造者としての責任がある。そのため正しい濃度管理手法を必要としている。

現状、各施設の透析液濃度の確認は、「イオン選択性電極（ISE）を用いた Na、K、Cl 等の電解質測定」、「血液ガス分析装置での Na、K、pH、イオン化 Ca、重炭酸濃度測定」、「浸透圧計による浸透圧測定」、「透析液溶解装置・供給装置や透析用監視装置に内蔵された電導度計による確認」等、それらを複数利用し、二重三重に確認している施設や、1つの方法のみで確認している施設等様々であると思われる。

実際、透析液濃度を測定するにあたり血清や全血等の生体試料を対象にした装置では問題があり^{1), 2), 3)}、さらに装置を持っても精度管理を行っていない施設や電導度計以外の測定原理の機器を持たず、透析液供給装置内蔵の電導度計のみで透析液の濃度管理をしている施設もあると思われる。

電導度は溶液の電気の通り易さを測定しており、特定の物質として Na の濃度を測定していないが、透析液管理においては、Na 濃度と電導度はある程度の相関関係にあることよりモニタリングに利用されている。しかし A 液と B 液の混合比はわからない。浸透圧計は測定値に安定性があり、各種透析液関連溶液が測定可能であるが⁴⁾、理論値は得られず、透析液に溶解している個々の精確な溶質濃度はわからない。

以上のことより透析液の混合精度（A 剤、B 剤の透析用水による希釈混合比）を確認するには各成分濃度を測定する必要であることがわかる。

▶ 透析液の成分濃度測定の問題点と解決策

透析剤の添付文書には希釈調製後の各成分の理論値濃度が記載されているが、電導度の記載はな

い。また、透析液濃度を検査する上で添付文書どおりに希釈調製しても記載されている理論値が得られない項目として重炭酸イオン、カルシウムイオン、浸透圧値が存在するので、十分理解した上で測定結果を読む必要がある。

混合精度を知るにはトータルのNa濃度に加えてA剤に含まれB剤には含まれないK、もしくはCl濃度を知る事も重要であり、重炭酸濃度も重要となる。

JSTB, JSCC, ReCCSによる透析液濃度を正しく測定するための合同プロジェクトとして、問題点を明確にする目的でユーザ及びメーカ協力の下、透析施設48施設、検査装置メーカ10社18機種、透析剤及び透析液作製メーカ4社を対象に同一透析液試料の測定試験を試みた。

透析施設の透析液Naはターゲット値139.8 mmol/Lに対し、平均±標準偏差(SD)が139.1±2.4, レンジは10.8であり、Kはターゲット値1.99mmol/Lに対し、平均±SDが1.97±0.08, レンジは0.45であった。

検査装置メーカのNaの測定結果は、平均±SDが137.1±3.9, レンジは14.5であり、Kも平均±SDが1.93±0.11と、こちらもレンジ0.45と幅広く分布していた。われわれが昔、信頼していたNa, Kはどうなってしまったのであろうか、現状はこのような状態であり、行うべきことが明確となった。

Na, K測定の基準法は現在でも炎光光度法であるが、取り扱いや保守に難があり、現在ではほとんど使用されなくなり、イオン選択電極(ISE)法が主流となっている⁵⁾。ISE法で透析液を測定するにあたっての問題点は炎光光度法からISE法への変遷時に問題がある。イオン選択電極とは言うものの、100%目的イオンだけをとらえているのではなく、試料組成の性状が直接測定値に影響を及ぼす^{3), 6), 7)}。言わば周りに共存しているイオンの影響を受け、さらに各装置でISEの特性が異なるため血清や全血を測定した際に大きく値にずれが生じた。このため臨床検査の領域では、血清成分に類似した標準物質(血清標準物質)で装置を校正することで、血清や全血測定値の精確性を

確保し、装置間や施設間差を大幅に改善(測定値の収束)させた^{8), 9)}。このように生体試料を優先したため、透析液試料が正しく測定できなくなったと考える。

そこで透析液成分濃度測定に最適化した装置とするためには、透析液専用の標準物質を用いた測定体系の確立が重要となる。

透析液専用の標準物質として透析液測定用常用参照標準物質(JCCRM 300)を設定した。これはReCCSが透析液と同じ成分で作製し、JSCCが定めた方法により値(認証値)が定められた標準物質であり¹⁰⁾、各社各種の測定装置で透析液濃度が精確に出力されるように、各メーカがモノサシとして使用する基準となる。

標準物質により測定装置が校正(標準化)され、ユーザが標準化された装置にて透析液濃度測定を行い、透析液供給装置の調整を実施すれば、どの施設においても精確な透析液の濃度管理が可能となる。

今後は、透析液を測定するにあたり、正しい値が得られるようにユーザが個々に工夫するのではなく、メーカが透析液測定装置としての標準化を行い、ユーザが正しくその装置を管理運用することとなる。

▶ 透析液用標準物質による測定装置標準化の効果

実際に、各メーカがこの標準物質にて装置校正を実施した14機種について、当院で同時に同一透析液を用いて測定値の収束確認を行った。NaとKの収束成果を示す(図1)。

Naは校正前後において、平均値138.0 mmol/Lから校正後139.1へ、SDは2.3から0.8, レンジは8.9から2.6と収束し、Kにおいても平均値1.96 mmol/Lから1.99へ、SDは0.12から0.04, レンジは0.55から0.16へとNa同様、顕著な収束効果を認め、この手法が有効であることが確認できた。

最終的に測定装置において標準化される項目と

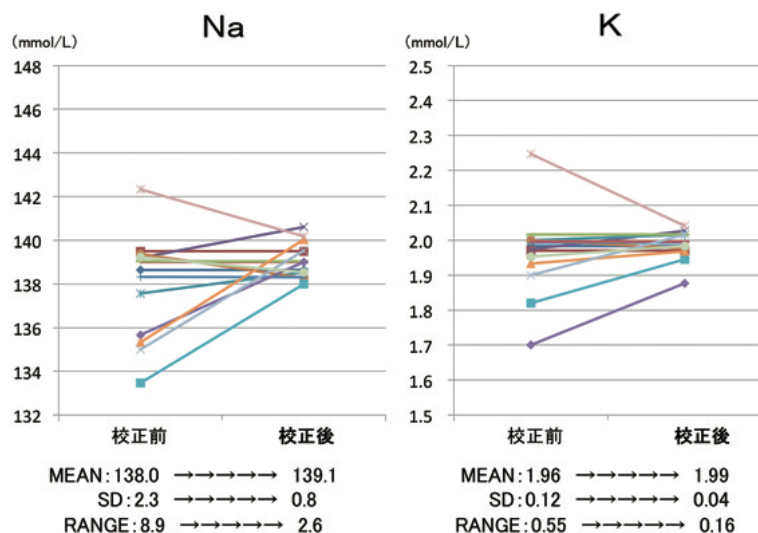


図1 標準物質による校正前後のNa, K測定値の収束 (14機種)

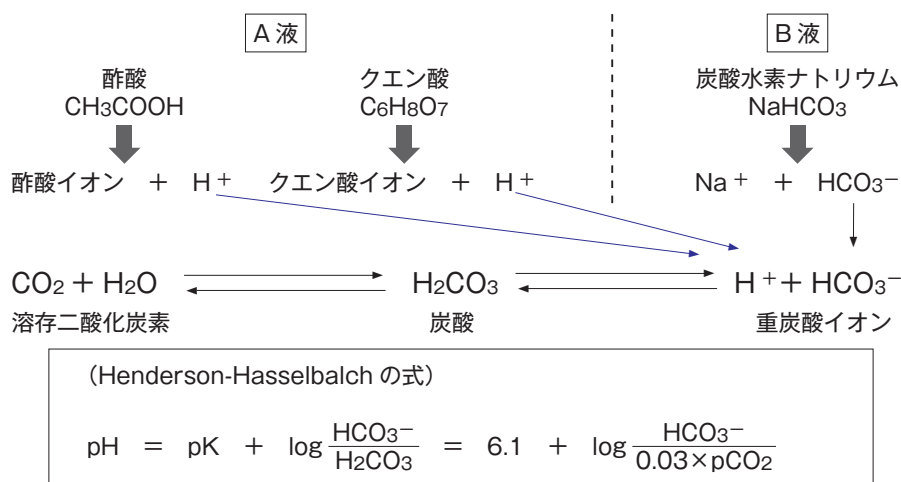


図2 希釈調製時の透析液化学反応

しては、Na, K, Cl, pH, HCO_3^- としている。

測定装置の標準化完了後は、現在稼働中の装置については各メーカーが標準化対応のバージョンアップを実施し、新規に測定装置を導入する場合は、標準化に対応した装置を選択する。そして装置の精度管理をユーザが実施し、正確に稼働していることを確認することになる。

濃度測定装置の標準化の目指すところは、全国どの透析施設においても精確な透析液濃度の管理を可能とし、医師の処方に基づいた組成濃度の透析液が供給できていることを保証することである。これは医薬品としての透析液調製者側の担保となる。また、これにより初めて透析液組成濃度が患者に与える影響を臨床的に比較検討することが可

能となり、学術的な意義となる。

▶ 透析液の性質を考慮した管理

最初にも述べたが透析液は作り置きができないため、施設で使用直前にA液とB液を透析用水で希釈調製する必要がある。その理由はA原液もB原液も比較的安定した電解質溶液で、希釈混合した透析液も電解質溶液でありながら、混合溶液中では爆発的な化学反応がおり、不安定な物質が産生されるためである。しかしその状態を維持することで、透析治療に必要不可欠な透析液として供給される。

表1 希釈A液への炭酸水素ナトリウム添加回収試験

使用透析剤：キンダリー AF4号

NaHCO ₃ 添加量		0.0	22.5	27.5	32.5
EA07	Na	112.6	135.2	139.6	144.6
RL348EX	Na	—	134.0	139.0	144.0
	K	—	1.93	1.92	1.91
	pH	—	7.140	7.224	7.292
	pCO ₂	—	62.3	63.5	65.0
	Ca ⁺⁺	—	1.27	1.24	1.21
	HCO ₃ ⁻	—	20.8	25.6	30.7
	ctCO ₂	—	22.7	27.5	32.7

EA07：電解質分析装置（希釈ISE法）
RL348EX：血液ガス分析装置

表2 透析液採取後の変化（密閉保存）

透析液を5 mL ディスポ注射器6本に5 mL 採取し、
各時間で測定

保存時間	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
Na	143	143	144	143	143	144
K	1.91	1.91	1.93	1.92	1.92	1.95
pH	7.340	7.347	7.349	7.369	7.377	7.433
pCO ₂	52.7	53.3	52.0	50.2	49.1	43.5
Ca ⁺⁺	1.33	1.32	1.36	1.35	1.33	1.33
HCO ₃ ⁻	27.8	28.5	28.0	28.3	28.2	28.5
ctCO ₂	29.4	30.1	29.5	29.8	29.7	29.8

測定装置：血液ガス分析装置 RL348

その透析液の化学反応式を（図2）に示す。A液は酸性であり、酢酸系透析液においては酢酸よりH⁺、クエン酸系透析液もクエン酸よりH⁺が供給され、アルカリ性であるB液はNaと重炭酸イオンからなっており、この重炭酸イオンが供給され、これらが混合することでA液B液それぞれ反対側にあったpHは一気に中性域に寄ってくる。このときの化学反応により産生した炭酸はほとんどが溶存CO₂となり、1ミリモルずつ反応すれば理論上、32.6 mmHgのCO₂分圧が得られる。このように炭酸-重炭酸の緩衝系が成立する。この化学反応により重炭酸イオンは炭酸に姿を変え、理論値から減少することになる。

透析液のキンダリー透析剤AF4号を例に考えると、氷酢酸として酸が2 mmol/L入っており、このH⁺と重炭酸イオンが等モル反応し、炭酸が

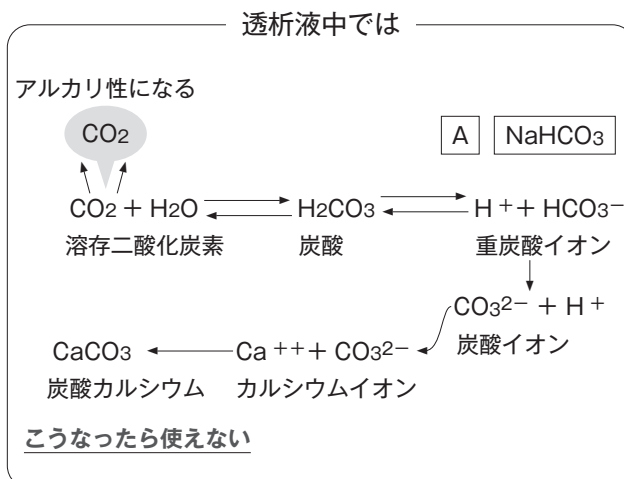


図3 希釈調製後の透析液化学変化

表3 透析液採取後の変化（大気混入）

透析液を5 mL ディスポ注射器に5 mL 採取し、測定ごとに room air を1 mL 吸引混和して測定、本操作を繰り返した

air 混入回数	0	1回	2回	3回	4回	5回
Na	143.0	142.0	142.5	142.5	143.0	143.0
K	1.91	1.90	1.92	1.91	1.93	1.94
pH	7.347	7.434	7.561	7.733	7.907	—
pCO ₂	53.3	43.7	31.9	21.0	13.8	9.7
Ca ⁺⁺	1.32	1.32	1.29	1.25	1.23	1.19
HCO ₃ ⁻	28.5	28.6	28.0	27.3	26.9	25.9
ctCO ₂	30.1	29.9	28.9	27.9	27.3	26.2

測定装置：血液ガス分析装置 RL348

2 mmol/L 産生され、溶存CO₂となり65.2 mmHgを示す。これにより、重炭酸イオンは2 mmol/L減って27.5から25.5となり、その時のpHは7.215となる。

この理論的な化学反応をガス分析装置で検証した結果を表に示す（表1）。

方法は、AF4号のA原液を35倍に希釈し、そこに炭酸水素ナトリウム（B末）を理論濃度になるように添加し、さらにその前後の量としてNaが±5 mmol/Lとなるように加える炭酸水素ナトリウムの量を変化させ、電解質分析装置とガス分析装置で測定した。

結果は、加えた炭酸水素ナトリウムの量は、実測されたpHとpCO₂より導き出されたHCO₃と酸と反応して産生した炭酸（溶存CO₂）を加えた総二酸化炭素量であるctCO₂に集約されていた。

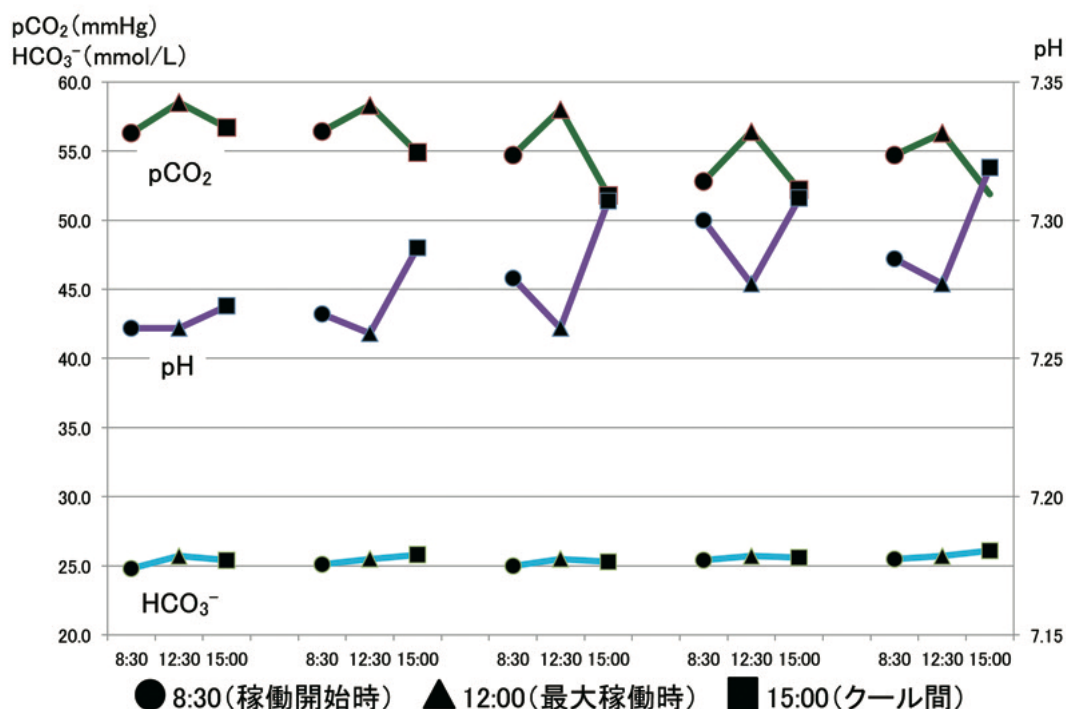


図4 透析液供給装置の稼働状況による日内変動

透析液は、混合調製することにより炭酸が産生され溶存CO₂となり、密閉状態では平衡状態を保ち、pHは安定しているはずであるが、現実的には混合調製後より少なからず平衡状態は変化する。実際、大気中にはCO₂はほとんどゼロに近いので、外へ出て行こうとし、出て行けば透析液はアルカリ性へ変化する。すると重炭酸は自らH⁺と炭酸イオンに分かれ、平衡を保とうとする。さらにCO₂が逸脱して炭酸イオンが増えると、透析液中のカルシウムイオンと結合し、炭酸カルシウムとなり析出してくる。このような状態の透析液はもう臨床使用できない(図3)。

密閉での保存により、どのように透析液濃度が変化するかを実験で調べた(表2)。

調製直後の透析液を6本同時に5mLディスポ注射器に採取し、時間をおいて順次測定すると、時間経過とともにpCO₂は徐々に低下し、pHも徐々に上昇したが、2時間までその値に大きな変化はなく、HCO₃⁻は24時間後でもほぼ不変であった。その時のpCO₂の減少は9mmHg、pHは0.1の上昇であり、これがこの条件下における透析液の変化である。

一方、大気を混入させた結果を(表3)に示す。測定ごとに空気を入れた開放系では、1mLの大気と触れただけで、密閉系の24時間に相当する変化を認め、その後もpCO₂は低下、pHも上昇しHCO₃⁻も低下した。Ca⁺⁺も大きく低下した。

これは、ガス系のデータを観察する場合は、空気の混入を絶対に避けることが非常に大切であり、言い換えれば手技上の問題と透析液調製後の設備構造、運用方法で起こり得ることである。

実際の当院におけるCDDSにおける調製後の変化を作製時間と供給システムより観察した結果であるが、当院では7階で透析液を作製し、シングルパス(パラレル配管使用)で5階、6階の透析室へ送液している。供給装置本体における採取時間によるpH、pCO₂、HCO₃⁻濃度変化を(図4)に示す。稼働開始時、最大稼働時と透析クール間で5日間観察した結果、いずれの日も最大稼働時に最もpCO₂が高く、pHが低く、クール間が最もpCO₂が低く、pHが高くなった。1日の中でもこのような変化が見られた。一方、監視装置までの変化を(表4)に示す。作製直後は

表4 透析液供給装置から監視装置までの透析液の変化

供給装置：NCS-V（バッチ式） 透析液：キンダリー AF4 号
 送液方法：パラレル配管シングルパス
 末端監視装置までの距離：約30m

採液タイミング	送液直後	送液直後	60分滞留後
場所	サブライタンク	末端監視装置	末端監視装置
pH	7.274	7.311	7.369
pCO ₂	55.3	51.2	44.9
HCO ₃ ⁻	25.0	25.3	25.3
ctCO ₂	26.7	26.8	26.7
Ca ⁺⁺	1.30	1.30	1.31
Na	143	143	144
K	1.99	2.01	2.03

pHが7.274、pCO₂は55.3 mmHgであったが、約30 m先の末端ではpHが7.311、pCO₂は51.2とCO₂の逸脱によるpH上昇を認め、さらに60分滞留させた状態ではpHは7.369、pCO₂は44.9とさらに逸脱が進んでいた。このような変化をガス分析装置で測定する事で目の当たりのすることができる。

CDDSにおける透析液を評価する上で考慮する事項としては、施設の設備構造として、作製方法のバッチ調製や連続調製方式、さらに送液方法であるシングルパスや循環方式等、調製場所から監視装置までの送液ラインの長さ、配管の材質、内径、流速等が影響を与えと考えられる。また施設の運用方法として、使用状況に合わせた作製量と定時廃棄の有無、透析クール間等の透析液滞留

への対応、それらを評価するための採取場所や時間帯が挙げられる。運用方法は比較的变化が容易であるが、設備構造の変更は容易ではないので運用方法で補う必要があると考える。

▶ おわりに

現在、透析液濃度をどのように管理するか検討し、管理指針の作成を目指しているが、残念ながら現時点では具体的な管理手法はまだ決まっていない。

管理指針を作成するにあたり、透析液の性質を十分に理解した上で、日々作製供給している透析液の善し悪しを臨床医としての意見や透析液希釈調製・供給者（臨床工学技士）の意見、さらに透析剤メーカーとしての意見、供給装置製造メーカーとしての意見、透析液濃度測定装置メーカーとしての意見（測定精度の観点）、これらを考慮した上で考える必要があり、さらなるデータの蓄積や改良等、協力体制が必要である。

最終的に透析液成分濃度管理の標準化を目指すところは、透析液濃度が精確に測定できる装置を使用して、適切な手法に基づき安全な透析液を患者まで供給できるよう管理運用することであり、これは最適な透析医療への貢献となる。

今後これらのことをふまえて、よりよい透析液管理が明確かつ簡便に行われ、普及することを願っている。

参考文献

- 1) 清水康, 田中和弘, 申曾洙, 他. 血液ガス分析装置での無酢酸透析液のナトリウム濃度について, 兵庫県透析従事者研究会会誌 32: 23-26, 2009
- 2) 清水康, 田中和弘, 森上辰哉, 他. 血液ガス測定装置のNa測定に影響をおよぼす透析液成分の検討, 日本血液浄化技術学会会誌 17(1): 21-23, 2009
- 3) 柿徹, 矢部邦章, 櫻井義久. イオン電極の原理と透析液測定, 日本血液浄化技術学会会誌 18(2): 43-45, 2010
- 4) 清水康, 田中和弘, 森上辰哉, 他. 浸透圧計 OM-6060を用いた透析液関連液測定について, 日本血液浄化技術学会会誌 20(3): 8-13, 2012
- 5) 日本臨床衛生検査技師会: 平成23年度 日臨技臨床検査精度管理 調査報告書, 日本臨床衛生検査技師会, 東京, 2012.
- 6) 関口光夫, 高橋勝幸: ISE法による測定値の特徴, イオン選択電極法入門読本, 44-47, 株式会社エイアンド

ティー, 東京, 1991

- 7) 自動分析異常の解析技術マニュアル及び自動分析運用指針作成委員会: 自動分析異常の解析技術マニュアル及び自動分析運用指針, 日本臨床検査自動化学会会誌, 35(Suppl. 1), 64-80, 2010
- 8) 日本臨床化学会血液ガス・電解質専門委員会: イオン電極法による血液中ナトリウム, カリウム, 塩素濃度測定の勧告法——標準血清による正確さの校正方法——, 臨床化学22: 279-290, 1993.
- 9) Kuwa K, Yasuda K, Practical use of matrix reference materials in clinical chemistry analysis, *Analyt Sci*, 17(Suppl) 495-498, 2001
- 10) 白井秀明, 梅本雅夫, 谷渉, 他. 透析液の成分濃度測定の標準化——透析液用常用参照標準物質の認証値の決定方法——, 臨床化学 41: 140-155, 2016