

## 中空系透析器の流動シミュレーション

大須賀 敏明<sup>†1</sup> 池 平 博 夫<sup>†2</sup> 小 畠 隆 行<sup>†2</sup>  
 本 間 一 弘<sup>†3</sup> 山 根 慎 滋<sup>†4</sup> 内 藤 秀 宗<sup>†5</sup>

多孔質媒質 (porous) や繊維を束にした繊維多孔質 (fibrous porous) の内部の液体の流動は浸透流と呼ばれ、流速は圧力勾配と浸透係数の積となる。中空系 1 万本の束を円筒容器に格納した透析器では、透析液の出入り口は円筒容器両端の外周部に存在し、透析液の流動には中空系に沿う方向と直交する方向の浸透係数が影響を与える。透析器では、直径 200 ミクロンの中空系内部を流れる血液の不要な成分は、中空系の膜を透過し中空系外部を流れる透析液に吸収される。透析の効率を改善するためには、中空系束の透析液の流動と圧力分布を求める必要がある。ある時刻より透析液に注入したトレーサー先端部の円筒容器内部で移動する流れを、核磁気共鳴画像 (MRI) を用いて外部より観察し、数値シミュレーションで再現した透析液の流れと比較して透析液の圧力分布を決定した。浸透係数の中空系に沿う方向と垂直な方向の比を仮定して、透析液の連続方程式に代入すると透析液の圧力分布を得る。その圧力分布のもとで透析流の流速場を求め、トレーサーの流動を移流方程式によってシミュレーションした。透析液は中空系の束を浸透していても、中空系に沿う方向と垂直な方向の浸透係数はほぼ等しいことを確認した。中空系外部の圧力を内部より低く保つための圧力調整では、透析液の圧力勾配は主に中空系に沿う方向で、中空系に直交する方向の圧力勾配は強くないことが仮定されてきたが、その仮定の正当性が実証された。

## Numerical Simulation of Dialysate Flow in a Hollow-Fiber Dialyzer

TOSHIAKI OSUGA,<sup>†1</sup> HIROO IKEHIRA,<sup>†2</sup> TAKAYUKI OBATA,<sup>†2</sup>  
 KAZUHIRO HOMMA,<sup>†3</sup> SHUJI YAMANE<sup>†4</sup> and HIDEMUNE NAITO<sup>†5</sup>

Dialysate pressure isobars in a hollow fiber dialyzer were determined nondestructively by comparison between results of magnetic resonance imaging (MRI) and numerical simulation of dialysate flow. Dialysis is carried out using hollow fiber membranes through which blood flows, while a dialysate fluid flows over the hollow fiber surfaces. Because the hollow fiber bundle consists of 10,000 hollow fibers, permeable flow analysis was applied to the dialysate flow through these hollow fibers. The transverse flow perpendicular to the hollow fibers and the longitudinal flow parallel to the hollow fibers are related to the radial and central-axial pressure gradients, respectively. The continuity of the dialysate fluid provided the dialysate pressure isobars numerically as a function of the transverse-to-longitudinal hydraulic conductivity ratio. The MRI observation of the tracer motion injected into the dialysate flow was numerically simulated in the velocity field determined by the dialysate pressure. In the hollow fiber bundle, the transverse-to-longitudinal hydraulic conductivity ratio was found to be nearly unity by comparison between MRI and simulation. The finding that the determined isobars have no steep radial gradient supported the assumption used in the filtration analyses, that the dialysate pressure varies only in the central-axial direction.

### 1. はじめに

水が浸透できる透析膜を用いて溶液から特定の成分を抽出する透析器(図1)は、化学分離や排水濾過等の広い用途がある。透析膜は柔軟な材料でできた細い中空系の構造をとり、中空系内部を濃度の高い水溶液が流れ、その特定の成分が透析膜を透過して、中空系外部に流れる濃度の低い水溶液に吸収される。特に、血液を透析する場合は、中空系内部を血液が流れ、血液の不必要な成分を透析膜が選択透過して、透析膜外部を流れる透析液(生理食塩水)が吸収して、透析液

†1 千葉大学理学部物理学科

Physics Department, Faculty of Science, Chiba University

†2 放射線医学研究所

Institute of Radiological Sciences

†3 産業技術総合研究所

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

†4 千葉大学附属病院

Chiba University Hospital

†5 甲南病院

Konan Hospital

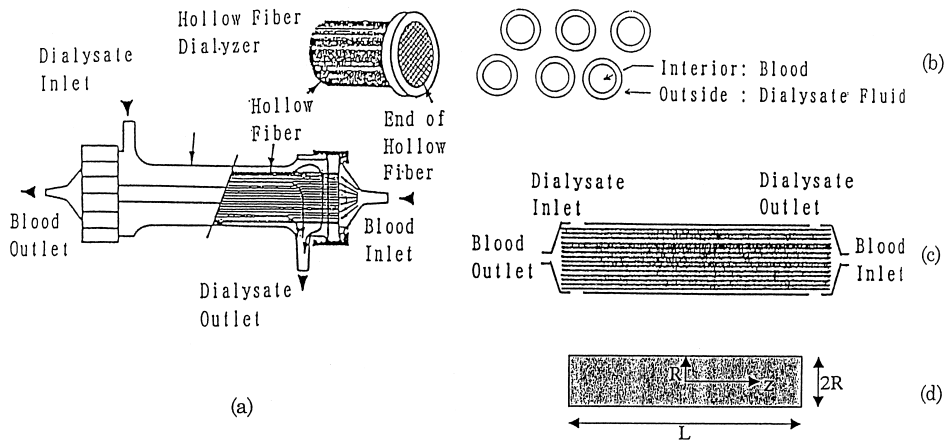


図1 (a) 中空糸1万本を格納する円筒型透析器, (b) 中空糸に垂直な断面, (c) 中空糸束の中心軸を通る断面, (d) 円筒容器内部の中心軸方向 ( $z$  座標) と動径方向 ( $r$  座標)

Fig. 1 (a) Cylindrical dialyzer housing 10,000 hollow fibers, (b) Transverse section of the hollow fiber, (c) Vertical section of the dialyzer along the central-axis, (d) Radial position  $r$  measured from the central axis of the dialyzer and central-axial position measured from the dialyzer center.

は廃棄される<sup>1)~3)</sup>。血液透析では効率の高い短時間透析が要請されており、透析流が不均一となることが問題となる。非破壊的に内部を観察するために、医療計測で用いられる X 線 CT<sup>1)~3),5)</sup> や核磁気共鳴画像 MRI<sup>1),4),6)</sup> を用いて透析流の均一性の確認が行われてきている。中空糸外部の透析流は十分に遅く、多孔質媒質中を流動する浸透流のモデルが適用できる。我々は観察された透析液の流れを、浸透流のモデルを用いて数値シミュレーションで再現することに成功した<sup>6)</sup>。浸透流の数値シミュレーションは地下水の分野で行われており、湧き出し口から出たトレーサーが吸い込み口へ向かう過程の理論解も存在する<sup>7)~11)</sup>。透析器の改善のために、透析液の圧力分布と流速場を非破壊的に決定する要請がある。我々は、MRI によって透析流を観察し、数値シミュレーションおよび、理論解と比較し、透析液の圧力分布および浸透係数の方向比を決定した。

## 2. 円筒型透析器の構造

中空糸1万本を束として全長  $L = 25.0$  cm 直径  $2R = 4.0$  cm のアクリル円筒容器に格納した円筒型透析器 [NIKKISO ELX-15GW] を図1(a)に示す<sup>1)~3)</sup>。塩化ビニル等の柔軟な材料できている、内半径  $105 \mu\text{m}$  膜厚  $30 \mu\text{m}$  の中空糸の断面を図1(b)に示した。中空糸の全表面積は  $1.5 \text{ m}^2$  となっている。透析器の中心軸方向の断面を図1(c)に示した。血液透析に用いる透析器では、図1(b)に示す中空糸の内側を血液が流れ、外側を生理食塩水からなる透析液が流れる。中空糸内部

の血液の圧力は外部の透析液の圧力より高くなっており、血液中の不要な分子は拡散または圧力濾過によって透析膜を透過し、透析液に吸収される。図1(a)において、右端は血液の流入口で中空糸内部を通過した血液は左端から流出する。透析液の入口と出口は、円筒容器の左端と右端に位置しており、各々中空糸束の左端と右端を外円周から囲み、それらの幅  $\Delta L$  は円筒の軸方向に  $10 \text{ mm}$  である。体温と同じ  $36.5^\circ\text{C}$  に保たれた透析液は、中空糸束の左端の外周から、中空糸束の内部へ流入する。透析液は円筒容器内部の中空糸外部の空間を糸を縫うように流れて、血液中の不要な成分を吸収して、中空糸束右端の外周から中空糸束の外へ流出する。通常の透析では、血液の流量を  $200 \text{ cc/min}$ 、透析液の流量  $Q$  を  $500 \text{ cc/min}$  と設定する。

図1(b)で示すように、円筒容器断面で中空糸が占める面積を中空糸密度と呼び、その平均値は通常50%程度となる。図1(a)のような円筒容器内部で、血液はどの中空糸の内部も均一に流れるが、中空糸密度と透析液が部分的に大きく片寄るチャネリングが問題となった<sup>2),3)</sup>。透析流にチャネリングが発生すると、透析液と十分に接触しない中空糸が存在して透析効率を低下するとともに、中空糸膜を透過して外部で廃棄されるべき成分が再び、中空糸膜内部に逆流する危険につながるものである。したがって最近では、中空糸の表面に加工を施して、凹凸をつける技術が成果を収め、均一性の高い中空糸密度が達成されている。現在の透析器内部での透析流の一様性は、医療計測で用いる X 線 CT<sup>2),3),5)</sup> や核磁気共鳴画像 MRI<sup>6)</sup> によって観察され

ているものの、効率の良い透析器の設計のために、透析液の圧力分布、流動抵抗の方向性と流速場を詳細に知る要請がある。

### 3. MRI による透析流の観察

中空系束内部の透析流を非破壊的に観察する方法として、X 線 CT<sup>1)</sup>と核磁気共鳴画像 MRI<sup>1),3)</sup>が採用されてきた。最初の観察では、X 線を吸収するヨウ素造影剤の水溶液を透析流に混ぜて、ヨウ素の移動を X 線 CT で観察した<sup>2),3),5)</sup>。X 線を十分に吸収するために、ヨウ素の濃度は高くする必要があり、ヨウ素水溶液の比重と粘度は水のより数 10%以上高くなる。したがって、ヨウ素を用いた X 線 CT の観察では、本来の透析流の流れを観察できない可能性がある。水の酸素原子核は 1.5 テスラ [T] の定常磁場に置かれた状態で 64 MHz の電磁波を照射するとそのエネルギーを吸収する。電磁波の照射を停止した後でも、緩和時間 T1 の間は、同じ 64 MHz の電磁波を磁気共鳴信号として放射し続ける。この酸素原子核が放射する磁気共鳴信号の強度と緩和時間の分布を画像として観察するのが MRI である<sup>4)</sup>。MRI の造影剤のガドリニウム (Gd) は 1 mmol/L 以下の超微量濃度でも水中に存在していると、酸素の緩和時間 T1 (スピン格子緩和時間) は大きく変わる。X 線の造影剤が透析液の比重と粘度を変えうる高い濃度を必要とすることに対して、MRI の造影剤は透析液の性質を変えない微量濃度で十分である。したがって、Gd 造影剤を透析流に混ぜて MRI で撮影する方法を採用した<sup>6)</sup>。X 線 CT で用いるヨウ素や MRI で用いる Gd のように、移動の追跡ができるものはトレーサーと呼ばれる。

透析流の観察に用いる MRI は、Philips Medical Systems 製 Gyroscan ACS2 を 1.5 T の定常磁場で操作した。透析器は血液流路の入口、出口と透析流路の入口、出口をふさいで、流動を停止した状態で、MRI の測定位置に置いた。水温と気温は 23°C に保たれている。撮影のための原子核からの信号を得るスライスの厚さは 1 mm である。スライスの画面サイズは縦 230 mm、横 230 mm で、画素数は縦 205、横 256 である。画素の大きさで決まる空間分解能は約 1 mm である。MRI の繰返し時間 TR とエコー時間 TE は 200 ms と 20 ms であり、1 回の画像を構成するために必要な時間は TR × 256 から得られ、この場合 51 秒である。造影剤は、Gd をキレート化合物 gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid として人体に無毒化した Gd-DTPA [Magnevist, Schering, Germany] を採用した。透析液に GD-DTPA を 500 μmol/L の濃

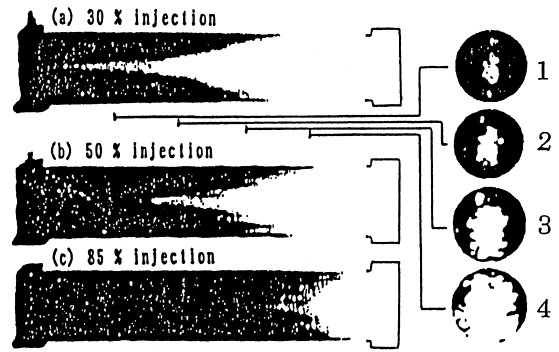


図2 Magnetic Resonance Imaging (MRI) で観測したトレーサーの流動

Fig. 2 Motion of the injected tracer front visualized by Magnetic Resonance Imaging (MRI) for (a) 30%, (b) 50% and (c) 85% injections. In the right, the 30% injection is displayed on four transverse sections taken at locations on the central-axis indicated in (a).

度になるように溶解したものを造影剤水溶液 (トレーサー) とする。水の酸素原子核の緩和時間 T1 は 3 秒であり、トレーサーの酸素原子核の緩和時間 T1 は 0.5 秒である。酸素原子核の信号強度は  $[1 - \exp(-TR/T1)]$  に比例しており、緩和時間 T1 の差は信号強度に表れる。水分子の酸素原子核に共鳴した T1 強調スピンエコー法を採用すると、透析液とトレーサーを、スライス画像上の信号強度で識別できる<sup>4)</sup>。

透析器内部の透析液の全体積 V は、円筒型容器の体積  $\pi R^2 L$  に中空系密度 50% をかけて得られ、 $V = 157 \text{ cm}^3$  である。初期に透析器の中空系内部の血液側と外部の透析液側をすべて透析液で充填する。トレーサーを透析液入口から透析と同じ 500 cc/min の流量で注入すると、初期に充填されていた透析液は透析液出口より流出する。図 2 (a), (b), (c) は、造影剤水溶液の流入量が透析液体積 V の 30%, 50%, 85% の体積となった各々の時点で流入を停止して、透析器の中心軸を通る断面を MRI で撮影したものである。透析器内部を進行するトレーサーは黒で表示され、注入量が多い時点ほど、トレーサーは透析器内部に多く入り、透析液出口に近づいていく様子が分かる。図 2 (a) の右の図は、透析器の中心軸に垂直な円形断面を MRI で撮影したものである。断面は 4 枚あり、各々の中心軸上での位置は図 2 (a) に示されている。注入されたトレーサーは黒で表示され、円筒形をしている中空系束の外側から中心軸へ向かって、トレーサーが進行していく様子が分かる。図 2 の黒で示したトレーサーの移動によって、透析器内部の透析流を可視化することができた。

#### 4. 浸透流モデルに基づく透析流

流体のレイノルズ数  $Re$  は,  $Re = \rho DU/\mu$  で定義される<sup>7)</sup>. ここで,  $\rho$ ,  $\mu$ ,  $D$ ,  $U$  は, 各々流体の密度 [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ], 粘度 [ $\text{kg}/\text{m}\cdot\text{s}$ ], 特徴的な長さ [ $\text{m}$ ], 平均的な流速 [ $\text{m}/\text{s}$ ] である. 円筒型透析器の断面積  $\pi R^2$  において, 透析液が通過できる面積  $S[\text{cm}^2]$  は, 中空糸密度を 50%とみると  $6.3\text{cm}^2$  である. 透析液の流量  $Q = 500\text{cc}/\text{min}$  から算出する透析液の平均的な流速  $U$  は,  $U = Q/S/(60)$  で与えられ,  $1.3\text{cm}/\text{s}$  となる. 特徴的な長さ  $D$  を中空糸の直径  $160\mu\text{m}$  と置き,  $36.5^\circ\text{C}$  での水の  $\mu/\rho$  を  $0.73 \times 10^{-6}$  とすると, レイノルズ数  $Re$  は 2.9 となる. したがって, 中空糸の外部の空間を流れる透析液は, 圧力勾配によって多孔質媒質の中をゆっくりと流れる浸透流と見なすことができる. 浸透流の流速ベクトル  $v$  と, 圧力勾配ベクトル  $\nabla p$  は, 流動抵抗 (hydraulic resistance) の逆数である浸透係数  $\kappa$  (hydraulic conductivity) を用いると, ダルシーの法則と呼ばれる次の比例関係にある<sup>6)~8)</sup>.

$$v = -\kappa \nabla p \quad (1)$$

透析器内部の円筒座標は円筒の中心軸を通る  $z$  軸と, 中心軸からの距離を示す  $r$  軸からなり,  $z$  軸の原点を円筒の中央に置く (図 1 (d)). 透析液の圧力  $p$  と流速ベクトル  $v$  は, 中心軸について対称な量となり  $p(r, z)$  と  $v(r, z)$  と表示される. 流速ベクトル  $v$  の成分は中空糸に直交する方向  $v_{tr}(r, z)$  と中空糸に平行な方向  $v_{ln}(r, z)$  からなる. 透析液は, 円筒容器における透析液の入口と出口では  $v_{tr}$  が主であり, 円筒容器の中央部では  $v_{ln}$  が主である. 式 (1) の浸透係数  $\kappa$  は, 中空糸に直交する方向  $\kappa_{tr}$  と中空糸に平行な方向  $\kappa_{ln}$  からなる. これらの 2 種類の浸透係数  $\kappa_{tr}$  と  $\kappa_{ln}$  は, それぞれ円筒容器内部では, どこでも一定とする. 円筒容器の軸対称性を考慮すると透析液の圧力勾配には動径方向  $dp/dr$  と中心軸方向  $dp/dz$  の 2 種類が存在し,  $v_{tr}$ ,  $v_{ln}$  と次の関係がある.

$$\begin{aligned} v_{tr} &= -\kappa_{tr} \partial p/\partial r, \\ v_{ln} &= -\kappa_{ln} \partial p/\partial z \end{aligned} \quad (2)$$

透析を行っている間は, 中空糸内部の血液側の圧力を上げて, 中空糸の内部から外部へ向かって水がしみ出している. その水の量は多くても  $15\text{cc}/\text{min}$  の量であり, 透析流量  $500\text{cc}/\text{min}$  に比べると非常に小さい. したがって, 透析液の連続の方程式は, 次式となる<sup>6), 7)</sup>.

$$(1/r)(\partial/\partial r)(rv_{tr}) + \partial v_{ln}/\partial z = 0 \quad (3)$$

式 (2), (3) より次式が得られる.

$$\kappa_{tr}(1/r)(\partial/\partial r)(r\partial p/\partial r) + \kappa_{ln}(\partial^2 p/\partial z^2) = 0 \quad (4)$$

上式を解いて透析液の圧力分布  $p(r, z)$  が求められ, 式 (2) によって透析液の流速場 ( $v_{tr}, v_{ln}$ ) が求められる. 透析液入口から注入する造影剤水溶液の Gd-DTPA の濃度は,  $r$  座標と  $z$  座標の関数となり,  $c(r, z)$  と表示される. Gd-DTPA が流速場 ( $v_{tr}, v_{ln}$ ) で流れていく過程は次の移流方程式から得られる.

$$[(\partial/\partial t) + v_{tr}(\partial/\partial r) + v_{ln}(\partial/\partial z)]c(r, z) = 0 \quad (5)$$

Gd-DTPA の分子量は 743 であり,  $23^\circ\text{C}$  の水中での拡散定数は,  $0.41 \times 10^{-9}\text{m}^2/\text{s}$  であり, 水の拡散定数の  $1/5$  である. MRI の空間分解能は約  $1\text{mm}$  であり, それを超える距離を Gd-DTPA の分子が拡散で移動する時間は 10 分以上を必要とする. 3 章での MRI で注入と撮影に必要なとする時間は 3 分間以内であり, 分子の拡散運動は式 (5) で考慮する必要はない.

#### 5. 湧出口から吸込口へ向かう浸透流

多孔質媒質中に細い円筒空洞を作り, 円筒空洞に圧力をかけて流体を注入すると空洞から多孔質媒質中に浸透流が広がる. その流れは 2 次元ポテンシャル流れと呼ばれる<sup>7), 8)</sup>. 原点より単位時間に  $Q$  の流量で浸透流が湧き出している点の周囲では, 放射状に広がる浸透流の速度  $v_r$  は原点からの距離  $r$  の関数で,  $v_r$  は流量の保存式:

$$Q = 2\pi r v_r \quad (6)$$

を満たすように変化する. ある時刻  $t = 0$  から湧出口に注入を開始されたトレーサは,  $v_r$  で広がっていく. トレーサの先端部 (トレーサフロント) の原点からの距離の時間変化  $dr/dt$  と  $v_r$  の関係および, 速度ポテンシャル  $\phi$  と浸透係数  $\kappa$  から導出される  $v_r$  は次式の関係式となる.

$$\begin{aligned} dr/dt &= v_r, \\ v_r &= -d\phi/dr \end{aligned} \quad (7)$$

式 (6), (7) より, 速度ポテンシャル  $\phi$  は次式となる.

$$\phi = -(Q/2\pi) \log_e r \quad (8)$$

式 (7), (8) より, トレーサフロントの位置  $r$  と原点の距離は, 時間  $t$  の平方根に比例する次の関係式となる.

$$r = (Q/\pi)t^{1/2} \quad (9)$$

2 次元  $xy$  平面をとり,  $(x, y) = (-a, 0)$  に流量  $Q$  の湧出点,  $(x, y) = (+a, 0)$  に流量  $Q$  の吸込点 (流量  $-Q$  の湧出点) が存在する場合のこの 2 次元平面での速度ポテンシャル  $\phi$  は,

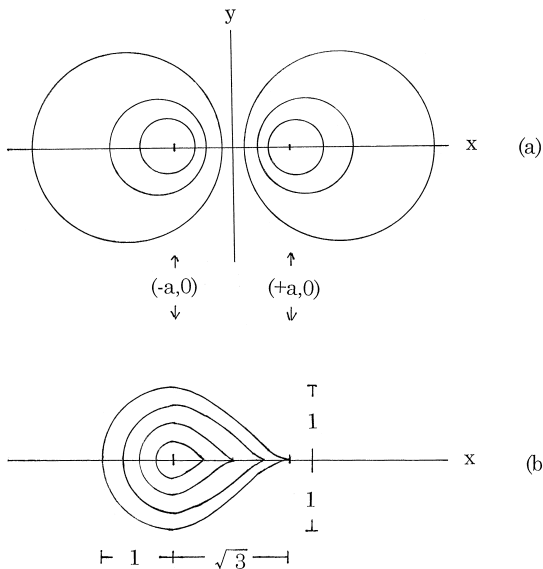


図3 (a) 湧出口と吸込口の周囲の速度ポテンシャルの等高線, (b) 湧出口よりトレーサーフロントが時間とともに広がる過程. トレーサーは吸込口の方向に強く引かれる

Fig. 3 (a) Equi-contour plot of flow potential around source and sink, (b) Motion of tracer front extending with time around source. The tracer is attracted toward the sink.

$$\phi = -(Q/4\pi)[\log_e\{(x+a)^2 + y^2\} - \log_e\{(x-a)^2 + y^2\}] \quad (10)$$

上式の数値ポテンシャル  $\phi$  の等高線分布を図 3 (a) に示す. 式 (10) の速度ポテンシャル  $\phi$  を圧力と考えると, 式 (1) と同様に浸透流の速度場  $(v_x, v_y)$  を求めることができる. ある時刻  $t = 0$  以降に湧出口に注入したトレーサーは, この速度場  $(v_x, v_y)$  で広がっていく. トレーサーフロントが広がる過程の経時変化は Muskat によって解析解が得られており, 図 3 (b) に示す<sup>8)~10)</sup>. トレーサーフロントの湧出口からの距離は, 初期には式 (9) のように時間の平方根に比例して広がっていくが, その後トレーサーは吸込口の方向に引き寄せられていくため, トレーサーフロントの動きは式 (9) のような, 湧出口のまわりで球対称にならなくなる.

湧出口を時刻  $t = 0$  に出たトレーサーで, 吸込口までの最短距離である  $x$  軸上を移動するトレーサーが最初に吸込口に到達する. 式 (10) の速度ポテンシャルで  $y = 0$  として, トレーサーフロントの  $x$  座標の時間変化は, 次式となる.

$$dx/dt = (Q/2\pi)[(x+a)^{-1} - (x-a)^{-1}] \quad (11)$$

上式より式 (12) が得られる.

$$\int_{-a}^{+a} (x^2 - a^2)dx = - \int_0^{T_a} (Qa/\pi)dt \quad (12)$$

上式を解いて, トレーサーフロントの先端が  $x = -a$  から  $x = a$  まで進むのに必要な時間, すなわちトレーサーフロントが最初に吸込口に到達する時刻  $t = T_a$  は次式となる.

$$T_a = 4\pi a^2/3Q \quad (13)$$

時刻  $T_a$  におけるトレーサーフロントの位置を図 3 (b) の最外郭に示す. 湧出口から  $x$  軸の正の方向へ向かったトレーサーフロントは  $2a$  の距離移動して吸込口へ到達している. 湧出口から  $x$  軸の負の方向および,  $y$  軸の正負の方向へ向かったトレーサーフロントは  $2a/\sqrt{3}$  の距離移動している. これは, 式 (9) 式の  $t$  に式 (13) の  $T_a$  を代入すると,  $r = 2a/\sqrt{3}$  となることから理解される. 湧出口から出たトレーサーフロントは, 吸込口と反対方向へ  $1$  の距離進む時間に, 吸込口の方向へは,  $\sqrt{3}$  の距離進んで吸込口に到達している. 図 3 (b) にトレーサーフロントの移動距離の方向による移動距離の比を示してある.  $x$  軸の正方向にトレーサーフロントが進む速度が他の方向より速いのは, 湧出口と吸込口を結ぶ直線で, 速度ポテンシャルの勾配が最大となるからである.

### 6. 浸透流モデルによるシミュレーション

土壌の隙間をぬって流れる地下水も浸透流と考えられることは, 土壌を箱につめた地下水のモデルを作り, 図 3 (a) のような湧出口と吸込口を設けて, 色素トレーサーの移動を視覚的に観察して図 3 (b) の形状と一致することから確かめられている<sup>11)</sup>. 地下水でのトレーサーの移動を推定するためには, ある時刻に上流の井戸から流し込んだトレーサーが, 下流の数力所に設けた井戸で検出される時刻の差を測定して推定される<sup>7), 8)</sup>. 仮に地中でのトレーサーの移動が図 3 (b) のように観察されると, 地中の水圧分布は式 (10) または図 3 (a) のようであることが推定される. 実際は, 図 3 (b) の解析解を参考にし, 式 (1-5) を用いた数値シミュレーションを行って, 地下水の水圧分布と地中での流速場が推定されている<sup>9)</sup>. 移流方程式 (5) を用いた解析はトレーサー分子の拡散運動を考慮していないが, 浸透流の速度は分子運動より大きいことが多いため, 広い適用がある. 図 3 (b) の上半分  $y > 0$  の領域のみを考える.  $(x, y) = (-a, 0)$  での湧出口と  $(x, y) = (a, 0)$  での吸込口のおおのを図 1 の透析液の入口と出口と考えると, 透析液入口から出口へ向かうトレーサーの動きを MRI でとらえた図 2 は, 湧出口から吸込口へ向かうトレーサーの動きを示した図 3 (b) に類似した傾向がある. したがって, 4 章の式 (2-5) を数値的に解いて,

MRIで観察したトレーサーの移動(図2)を数値シミュレーションで再現できる可能性がある。

MRIで観察した透析器でのトレーサーの移動をシミュレーションで再現するため、以下に示すように、4章で示した方程式を数値的に解く過程を繰り返す。

- [1] 透析液が中空糸束の内部を浸透流として流れる場合の、中空糸に直交する方向の浸透係数  $\kappa_{tr}$  と中空糸に平行な方向の浸透係数  $\kappa_{ln}$  を仮定する。  
 [2] 仮定された  $\kappa_{tr}$  と  $\kappa_{ln}$  に基づいてポアソン方程式(4)を解き、透析液の圧力分布を求める。

$$\kappa_{tr}(1/r)(\partial/\partial r)(r\partial p/\partial r) + \kappa_{ln}(\partial^2 p/\partial z^2) = 0 \quad (4)$$

- [3] 圧力勾配から流速ベクトルを求める式(2)に基づいて、透析液の流速場を求める。

$$v_{tr} = -\kappa_{tr} \partial p/\partial r, \\ v_{ln} = -\kappa_{ln} \partial p/\partial z \quad (2)$$

- [4] 流速場をトレーサの移流を求める式(5)に代入して、注入したトレーサーの移動する時間変化を数値シミュレーションして、MRIで観察したトレーサの移動パターン(図2)と比較する。

$$[(\partial/\partial t) + v_{tr}(\partial/\partial r) + v_{ln}(\partial/\partial z)]c(r, z) = 0 \quad (5)$$

- [5] 観察されたトレーサーの移動パターンが再現されたら、仮定された浸透係数  $\kappa_{tr}$  と  $\kappa_{ln}$  を正しい値として採用する。再現されない場合は新しい  $\kappa_{tr}$  と  $\kappa_{ln}$  を仮定し、再現されるまで [1]~[5] を繰り返す。

上の過程 [1]~[5] について以下に詳しく述べる。

[1] 中空糸に直交する方向の浸透係数  $\kappa_{tr}$  と中空糸に平行な方向の浸透係数  $\kappa_{ln}$  の両者が、任意パラメータである。透析器は中空糸に平行な方向が長いので、実際には次のように中空糸に平行な浸透係数  $\kappa_{ln}$  は任意パラメータではなく決定することができる。

透析液を入口から出口まで流動させるに必要な圧力差  $\Delta p$  は通常の透析の操作では 100 mmHg 前後の値をとる。円筒容器の全長  $L$  が、25.0 cmであることを考えると式(2)に代入する  $\partial p/\partial z$  は 4.0 mmHg/cm 程度と考えられる。4章で解析したように透析液の中空糸に沿う平均的な流速  $U$  は、通常の透析の操作では 1.3 cm/s となるため、式(2)の  $v_{ln}$  に代入すると、 $\kappa_{ln}$  は 0.33 cm<sup>2</sup>/s mmHg と評価できる。したがって実質的な任意パラメータは  $\kappa_{tr}$  のみとなる。

[2] 式(4)を数値的に解くためには、透析液の圧力の境界条件を与える必要がある。透析液の入口と出口(中空糸束の左端と右端)での透析液の圧力  $p(r, z)$  をおのおの  $\Delta p/2$  と  $-\Delta p/2$  とすると、圧力の境界条

件は次式のように表される。

$$p(r = R, -L/2 \leq z \leq -L/2 + \Delta L) = \Delta p/2 \\ p(r = R, L/2 - \Delta L \leq z \leq L/2) = -\Delta p/2 \quad (14)$$

透析液の入口と出口以外では、アクリル円筒が透析液の圧力を支える境界条件となる。任意パラメータ  $\kappa_{tr}$  を仮定し浸透係数の方向比  $\kappa_{tr}/\kappa_{ln}$  を決めて、式(4)を差分式にして式(14)の境界条件を用いながらSOR法<sup>12)</sup>によって解くと図4の上部に示したような圧力分布の等高線パターンが得られる。図4の長方形の枠は円筒容器の中心軸を含む断面を示し、左端と右端は透析容器の入口と出口である。

[3]~[4] 図4(a)~(e)の圧力の等高線に、式(2)を適用すると透析液の流速場( $v_{tr}, v_{ln}$ )が、中空糸束内部で決定される。この流速場に基づいて移流方程式(5)を数値的に解くと、時刻  $t = 0$  に透析液入口に注入したトレーサーが、中空糸束内部を移動する過程がシミュレーションできる。図4の圧力の等高線の下部に、シミュレーションで得られたトレーサーの移動を、円筒容器の中心軸を通る断面で示した。トレーサーの位置は黒で示され、シミュレーション結果を示す5個の長方形の枠は、上から下に時間が進行する。左端の透析液入口からトレーサーは注入され、圧力勾配によって中空糸に沿う水平方向と中空糸に直交する垂直方向に移動し、右端の透析液出口へ向かう。黒い領域の右端はトレーサーフロント(トレーサーの先端部)である。式(5)のような双曲型方程式を数値的に解く方法としてCIP法を用いた<sup>12),13)</sup>。

## 7. 観察された透析流を再現するシミュレーション

図4(a)~(e)の上部に、 $\kappa_{tr}/\kappa_{ln}$  が、 $8.0 \times 10^{-4}$ ,  $8.0 \times 10^{-3}$ ,  $8.0 \times 10^{-2}$ ,  $8.0 \times 10^{-1}$ ,  $8.0 \times 10^{+0}$  の場合の圧力等高線を示す。透析液の圧力は円筒の中央  $z = 0$  の断面では0と定義し、境界条件式(14)のように透析液の入口(左端)と出口(右端)では、おのおの最高値  $\Delta p/2$  と最低値  $-\Delta p/2$  とをとる。圧力の等高線は、最高値と最低値の差を10等分しており、円筒対称と浸透係数の一様性から、圧力が0の円筒の中央の断面では1本の直線として表示され、中央と入口と出口おのおのとの間に、等高線は4本存在する。図4の等高線が上下方向すなわち、中心軸に直交する方向を向くということは、透析液の圧力が円筒の中心軸  $z$  方向の位置のみに依存していることであり、図4(c)~(e)はその傾向が強い。透析液の入口と出口では透析流は中空糸に直交する向きである。したがっ

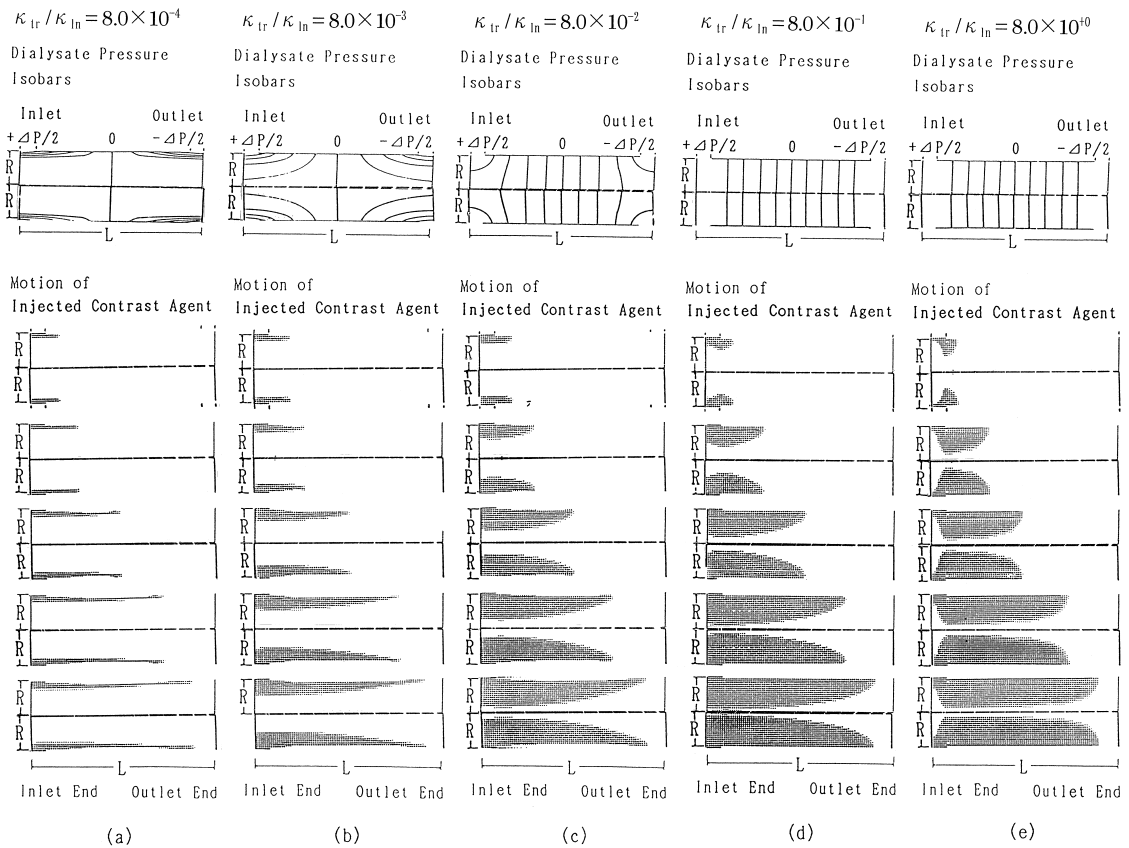


図4 浸透係数の方向比  $\kappa_{tr}/\kappa_{ln}$  に依存する透析液の圧力の等高線（上図）と数値的にシミュレーションされたトレーサーフロントの移動パターン（下図）

Fig. 4 Dialysate pressure isobars (upper) and numerically simulated motion of the injected tracer front (lower) as a function of the transverse-to-longitudinal-hydraulic-conductivity ratio for  $\kappa_{tr}/\kappa_{ln} =$  (a)  $8.0 \times 10^{-4}$ , (b)  $8.0 \times 10^{-3}$ , (c)  $8.0 \times 10^{-2}$ , (d)  $8.0 \times 10^{-1}$ , (e)  $8.0 \times 10^{+0}$ .

て図4(a)–(b)のように、 $\kappa_{tr}/\kappa_{ln} < 1/100$ ，すなわち浸透係数の中空系に直交する方向の値が中空系に沿う方向の値の1/100より小さい場合には、透析液が中空系束に入るまたは出るために、入口と出口で非常に強い圧力勾配を必要とする．図4(a)–(b)の圧力等高線の向きが透析液の入口と出口で水平方向に近いことは、透析液の入口と出口で中空系に直交する方向に強い圧力勾配を持つことを示す．

湧出口から吸込口へ向かう流れ場を5章で検討した．その決定する速度ポテンシャルを示す図3(a)では、浸透係数は空間的に一様とした．図4上部の圧力等高線を式(4)から求める過程では、浸透係数を空間的に一様とは仮定しなかったが、図3(a)と図4上部の圧力等高線図には相似性があることが次のように示される．図3(a)のy軸(縦方向)に、透析液の圧力等高線を描いた図4(a)–(e)の $\kappa_{tr}/\kappa_{ln}$ を乗ずる．すなわち $\kappa_{tr}/\kappa_{ln}$ が1より小さい場合は図3(a)の縦方向を縮め、

$\kappa_{tr}/\kappa_{ln}$ が1より大きい場合は図3(a)の縦方向を伸ばす．そのように変形された図3(a)を対応する図4(a)–(e)と比較する．図3(a)の湧出口( $x = -a, y = 0$ )と吸込口( $x = a, y = 0$ )を図4(a)–(e)での透析液の入口と出口に対応させると、図3と図4の等高線の形状に相似性を見出すことができる．したがって、透析液の圧力分布を求める式(4)の数値計算は妥当と判断される．

図4の中で、 $\kappa_{tr}/\kappa_{ln} < 1/100$ ，すなわち浸透係数の中空系に直交する方向の値が、中空系に沿う方向の値の1/100より小さい図4(a)–(b)の場合は、左端の透析液入口から注入したトレーサは、中空系に直交する垂直方向よりも中空系に沿う水平方向に速く移動するため、移動するトレーサの形状は中空系に沿う水平方向に細長くなって右端の透析液出口へ向かうことが分かる．図4の中で、 $\kappa_{tr}/\kappa_{ln} > 1/100$ ，すなわち浸透係数の中空系に直交する方向の値が、中空系に

沿う方向の値の 1/100 より大きい図 4(c)–(e) の場合は、左端の透析液入口から注入したトレーサーの中空系を横切る垂直方向への移動速度は、図 4(a)–(b) よりも速い。したがって、図 4(c)–(e) のトレーサーは中空系に沿う水平方向へ移動するとともに、図 4(a)–(b) でのトレーサーより速く垂直方向にも移動して、中空系を横切る方向に膨らんだ形状となって、右端の透析液出口へ向かうことが分かる。

図 2 の MRI による観察の中の図 2(a) で、左端の入口から注入し右端の出口へ向かうトレーサーのフロントが、その左端からの移動距離が円筒容器全長の 3/4 に達した時点を考える。そのとき、同時に中空系に直交する垂直方向に移動するトレーサーのフロントは円筒容器の中心軸に到達している。図 2 で観察されるトレーサーフロントの移動を、図 4 のシミュレーションの中で最も近い形状で再現したものは、図 4(d) であることが分かる。したがって、透析流を浸透流と見なした場合の、浸透係数の方向比  $\kappa_{tr}/\kappa_{ln}$  は、0.8 と推定される。6 章で中空系に沿う浸透係数  $\kappa_{ln}$  を  $0.33 \text{ cm}^2/\text{s mmHg}$  と見積もっているため、中空系に直行する浸透係数  $\kappa_{tr}$  は  $0.26 \text{ cm}^2/\text{s mmHg}$  と評価できる。透析液の圧力分布は図 4(d) の上図のような等高線となる。等高線はすべて垂直方向のほぼ直線で、水平  $z$  軸方向に均等な間隔で並んでいる。この等高線の形状から、透析液の圧力勾配は、中空系束内部のほとんどの部分で、中心  $z$  軸の方向を向いており、その値は一定と考えることができる。透析液の入口と出口で生じる、中空系に直交する方向の圧力勾配は小さいことが分かる。一様な浸透媒質の浸透係数の方向異方性は少ないが、中空系の束も中空系に沿った方向と垂直な方向での浸透係数の差は少なく、一様な浸透媒質に近いことが分かった。

浸透流モデルによる透析流のシミュレーションと、透析液に注入したトレーサーフロントの移動を MRI で観察した結果を比較することによって、円筒型透析器内部における透析液の圧力分布と、透析液の浸透係数の方向比が決定できることが分かった。透析液の圧力勾配は透析管内部のほとんどの部分で中空系に沿う方向に一定の値となると考えてよく、中空系内部を浸透流として流れる透析流の浸透係数の方向依存性は少ないことが分かった。

中空系外部の透析液の成分が中空系内部の血液へ逆流する逆濾過を防ぐためには、中空系内部の血液の圧力を中空系外部の透析液より高く設定する必要があるが、中空系内部の血液中の水は圧力差に応じて透析液側へ流出する。通常は水の流出量を一定の値となるよ

うに設定するために、中空系内部の圧力は外部の透析液の圧力に比較してあまり高く設定できない。透析器での逆濾過現象を解析するためには、中空系内部の血液と外部の透析液の圧力差が円筒容器内部の位置ごとに変化する割合を知る必要がある。中空系内部の血液の圧力は、血液入口から血液出口までの距離に比例して下がると仮定してよいが、透析液の圧力は中心軸の方向のみに変化していることを仮定して逆濾過の解析が進められてきた<sup>2),3)</sup>。本研究では MRI によるトレーサーの移動の観察と浸透流のシミュレーションを比較することで、観測が不可能であった中空系束内部での透析液の圧力分布と圧力勾配の方向を決定することができた。逆濾過を防ぐための圧力調整では、透析液の圧力は中空系に沿う方向のみに変化して、中空系に直行する方向には変化しないと暗黙に仮定されてきた。本研究では、MRI によるトレーサーの移動の観察を数値シミュレーションで再現することによって、その仮定を証明することができた。

## 8. おわりに

透析器を流れる透析液の圧力分布を決定するため、ある時刻より透析液に注入したトレーサーの先端部の移動を核磁気共鳴画像 (MRI) で内部撮像し、数値シミュレーションで再現した。透析器は中空系の束を円筒容器に格納したもので、中空系の束を流れる透析流には浸透流のモデルを適用した。透析流が中空系に沿う方向と直交する方向とで 2 種類の浸透係数を仮定し、透析液の連続方程式に代入すると、浸透係数の方向比に依存する透析液の圧力分布を得る。その圧力分布のもとで透析流の流速場を求め、トレーサーの流動を移流方程式によってシミュレーションした。トレーサーが移動する過程の、数値シミュレーションと MRI によって撮像したものを比較することによって、これまで観測が不可能であった中空系束内部における透析液の圧力分布が判明した。シミュレーションと MRI の比較から、透析液は中空系の束を浸透していても、中空系に沿う方向と垂直な方向の浸透係数はほぼ等しいことが分かった。透析液の圧力勾配は、中空系束内部のほとんどの部分で中心軸の方向を向いた一定の値をとり、中空系に直交する方向の圧力勾配は少ないことが分かった。中空系外部の透析液の圧力が内部の血液の圧力より高くなると、透析液の成分が血液へ逆流する逆濾過が発生する。逆濾過を防ぐための圧力調整では、透析液の圧力は中心軸に沿った方向のみに変化することを仮定してきたが、本研究はその仮定が正しいことを証明した。



## 参考文献

- 1) ME学会(編): 臨床MEハンドブック, コロナ社(1984).
- 2) Sakai, K.: Review Determination of Pore Size and Pore Size Distribution 2. Dialysis Membranes, *J. Membrane Science*, Vol.96, pp.91-130 (1994).
- 3) 細矢範行, 酒井清孝: 逆濾過現象, *Clinical Engineering*, Vol.1, pp.207-212 (1990).
- 4) 日本磁気共鳴医学会(編): NMR医学, 基礎と臨床, 7, 9章, 丸善(1990).
- 5) Takesawa, S., Terasawa, M., Sakagami, M., Kobayashi, T., Hidai, H. and Sakai, K.: Non-destructive Evaluation by X-ray Computed Tomography of dialysate Flow Patterns in Capillary dialyzers, *Trans. Am. Soc. Artif. Organs*, Vol.34, pp.794-799 (1988).
- 6) Osuga, T., Obata, T., Ikehira, H., Tanada, S., Sasaki, Y. and Naito, H.: Dialysate Pressure Isobars in a Hollow-Fiber Dialyzer Determined from Magnetic Resonance Imaging and Numerical Simulation of Dialysate Flow, *Artificial Organs*, Vol.22, pp.907-909 (1998).
- 7) 原田幸夫: 基礎流体力学水力学演習, 第2部第2章, 第3部第1章, 槇書店(1990).
- 8) Bear, J.: *Hydraulics of Groundwater*, McGraw-Hill (1979).
- 9) Huyakorn, P.S. and Andersen, P.F.: A Curvilinear Finite Element Model for Simulating Two-Well Tracer Tests and Transport in Stratified Aquifers, *Water Resources Research*, Vol.22, pp.663-678 (1986).
- 10) Muskat, M.: Two Fluid Systems in Porous Media. The Encroachment of Water into an Oil Sand, *Physics*, Vol.5, pp.250-264 (1934).
- 11) Wyckoff, R.D. and Botset, H.G.: An Experimental Study of the Motion of Particles in Systems of Complex Potential Distribution, *Physics*, Vol.5, pp.265-275 (1934).
- 12) 矢部 孝, 井門俊治: FORTRAN & C 言語によるシミュレーション技法入門, 2章, 日刊工業新聞社, 東京(1996).
- 13) Yabe, T., Ishikawa, T., Kadota, Y. and Ikeda, F.: A Multidimensional Cubic-Interpolated Pseudoparticle (CIP) Method without Time Splitting Technique for Hyperbolic Equations, *J. Phys. Soc. Jpn.*, Vol.59, pp.2301-2304 (1990).

(平成13年8月9日受付)

(平成14年5月15日採録)



大須賀敏明(正会員)

昭和56年名古屋大学理学部物理学科卒業。昭和62年大阪大学大学院工学研究科電磁エネルギー専攻博士後期課程修了。工学博士。東大原子核研究所研究員, 防衛大学電気工学教室勤務を経て, 現在, 千葉大学理学部物理学科助手。NMRおよびMRIによる分子輸送の研究に従事。日本物理学会, 日本化学会コロイド界面部会, 日本磁気共鳴医学会会員。



池平 博夫

昭和55年神戸大学医学部医学科卒業, 同年千葉大学医学部放射線医学教室入室。以後, 核磁気共鳴医学を中心に, MRIやMRSの医学応用と開発, Medical Physicsの研究に従事。放射線医学総合研究所主任研究官, 千葉大学医学部助教授を経て, 平成11年4月より現職, 放射線医学総合研究所分子情報研究室室長。日本磁気共鳴医学会理事。



小畠 隆行

平成3年横浜市立大学医学部卒業。平成8年横浜市立大学医学部大学院修了。同年より放射線医学総合研究所で, NMR技術と臨床応用に関する研究に従事。主に多核種NMR画像・スペクトロスコピー, ファンクショナルMRI, 臨床造影MRIの研究を行っている。現在, 同研究所重粒子医科学センター病院勤務。電子情報通信学会編集委員。



本間 一弘

昭和51年工学院大学工学部電気工学科卒業。昭和53年同大学大学院修士課程修了。同年通商産業省工業技術院機械技術研究所入所。以来, 医用画像工学(画像再構成, 画像処理, 画像表示), 核磁気共鳴イメージングの研究に従事。現在, 独立行政法人産業技術総合研究所人間福祉工学研究部門医用計測グループ長。電子通信情報学会, 日本医用画像工学会, 日本磁気共鳴医学会, 日本医学放射線学会会員。



山根 慎滋

昭和 55 年千葉看護専門学校。同年より千葉大学医学部附属病院に就職。以来、血液吸着器、血漿吸着器および血漿分離器の研究開発に従事。現在、同院人工腎臓部勤務。日本透

析学会，日本アフエレス学会会員。



内藤 秀宗

昭和 43 年神戸大学医学部卒業。同年神戸大学医学部第二外科入局。平成 12 年 4 月より甲南病院院長。現在、神戸大学医学部非常勤講師、兵庫医科大学非常勤講師。血液浄化膜の膜構造、抗血栓性、人工血管の構造、持続透析における膜構造、持続腹膜透析の研究に従事。日本透析療法学会大会会長（2004 年）、日本透析医学会理事、日本人工臓器学会評議員、日本医工学治療学会評議員。