

透析システムの数値解析による設計法

湘南工科大学工学部人間環境学科

宮坂 武寛

Takehiro MIYASAKA



1. はじめに

血液透析は、慢性腎不全となった患者の腎機能を代替して体内から代謝産物と過剰な水分を除去し、pHの調節や電解質の補正を行う治療である。血液透析は、濃度差を利用して溶質が移動する「分子拡散」という原理を利用して血液を浄化するため、血液に対して除去対象溶質の入っていない（あるいは除去対象溶質濃度の低い）透析液が必要となる。この透析液と血液が透析膜を介して接触することにより、血液から溶質が除去される。このため、透析システムは、主に溶質除去を行う透析膜を束ねた血液透析器（ダイアライザ）と、血液や透析液を灌流させるためのポンプ、ポンプの流量を制御し血液回路内圧をモニタリングして透析液の濃度などを監視する装置、さらに透析液作成のために清浄化された水を供給する純水製造装置からなる。ここでは、この透析システムの中心となるダイアライザの数値解析による設計法について概説したい。

2. 数値解析によるダイアライザの設計

1) ダイアライザ，ヘモダイアフィルタ開発の流れ

血液透析の研究は、1914年にAbleらがコロジオン膜を利用してイヌの血液からサリチル酸を除去したことから始まる¹⁾。この時のコロジオン膜は筒状であり、現在用いられている中空糸に似ているが内径は8 mmであった。この時の実験は除去効率が十分ではなかったが、その原因の一つは内径が大きかったことである。その後1970年代になり、平膜型の使い捨てダイアライザが使用されることにな

るが、この時の血液流路幅は約1 mmであった。さらなる効率化とプライミングボリュームの低減を目的に、中空糸型ダイアライザが販売されるようになった。中空糸型のダイアライザでは、内径が200 μm前後の中空糸が一般的になり、溶質除去性能も飛躍的に向上した。

当初の血液透析では、尿素を中心とする低分子量代謝産物が溶質除去の対象物質と考えられていたが、分子量11,800のβ₂-ミクログロブリンのような中分子量物質が目されるなど、除去対象となる溶質が次第に大きくなっていった。分子拡散では除去されにくい大きな溶質に対しては濾過が有効であり、ダイアライザも内部濾過が促進された製品へと発展していくことになる。さらには、大量液置換を伴う血液透析濾過（HDF）が流行となり、分子量約66,000のアルブミンの漏出を容認するような治療が行われるようになってきた。

2) ダイアライザの設計の最適化

ダイアライザの溶質除去性能を表す指標の1つとして、クリアランス CL [ml/min] が一般に用いられる。クリアランスは単位時間当たりきれになった血液量を表しており、目的とする溶質ごとに異なる値となる。一般的なクリアランスの算出式は、濾過が起こらない場合、

$$CL = \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} Q_B \quad (1)$$

で表される。ここで、 Q_B は血液流量 [ml/min]、 C_{Bi} はダイアライザの血液側入口濃度 [mg/ml]、 C_{Bo} は血液側出口濃度 [mg/ml] である。(1)式では、実測の濃度や血液流量からクリアランスを算出することはできるが数値解析には向かないため、総括物質移動係数 K [cm/min]、膜面積 A [cm²] を導入して、

$$CL = \frac{Q_B \{1 - \exp[-(KA/Q_B)(1 - Q_B/Q_D)]\}}{1 - (Q_B/Q_D) \exp[-(KA/Q_B)(1 - Q_B/Q_D)]} \quad (2)$$

■ 著者連絡先

湘南工科大学工学部人間環境学科
 (〒251-8511 神奈川県藤沢市辻堂西海岸 1-1-25)
 E-mail. miyasaki@mate.shonan-it.ac.jp

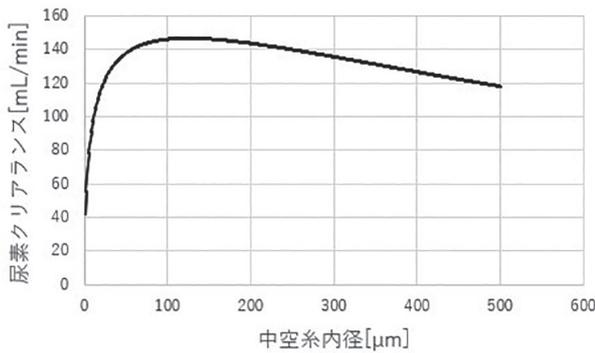


図1 中空糸内径と尿素クリアランスの関係(文献3を参考に作成)

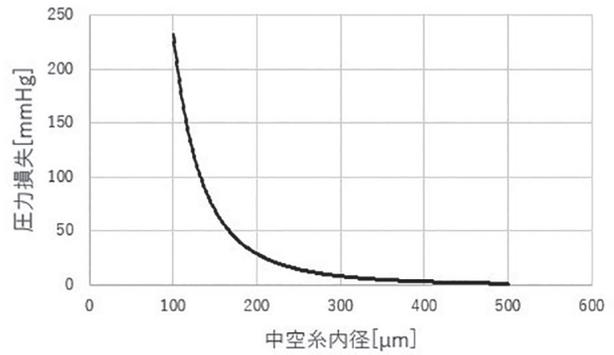


図2 中空糸内径と圧力損失の関係(文献3を参考に作成)

が数値解析には用いられる。ここで、 Q_D は透析液流量 [ml/min] である。さらに(2)式の総括物質移動係数 K の逆数である総括物質移動抵抗 R_o [min/cm]と膜面積 $A = \pi DNL$ [cm²]を導入すると、

$$CL = \frac{Q_B \{1 - \exp[-\pi DNL(1 - Q_B/Q_D)(RoQ_B)]\}}{1 - (Q_B/Q_D) \exp[-\pi DNL(1 - Q_B/Q_D)(RoQ_B)]} \quad (3)$$

が得られる。ここで D は中空糸内径 [cm]、 N は中空糸本数、 L は中空糸の有効長 [cm] である。

総括物質移動抵抗 R_o は、3つの物質移動抵抗である血液側境界膜抵抗 R_B と中空糸膜の移動抵抗 R_M 、透析液側境界膜抵抗 R_D の和である。

$$R_o = R_B + R_M + R_D \quad (4)$$

ここでは、1例として古いデータであるが、清水ら²⁾による Cordis Dow社4型ダイアライザ(中空糸内径200 μm, 中空糸膜厚30 μm, 中空糸本数13,500本, 膜表面積1.36 m²)の尿素に対する実験式を利用する。

$$R_o = \frac{72Q_B^{-1/3}}{0.852 \exp(-\frac{Ht}{100})} + 8.5 + 260Q_D^{-1/2} \quad (5)$$

ここで Ht はヘマトクリット値 [%] である。

(5)式を同じ膜素材で異なる膜面積のダイアライザに適用するためには、血液流量、透析液流量に補正係数として中空糸本数の比(13,500/ N , N は中空糸本数)をかける必要がある²⁾。また、血液線速度は中空糸内径の2乗に反比例することから、血液流量に(0.02/ D)²をかけて補正する³⁾。さらに、血液側境界膜抵抗は中空糸内径の2/3乗に比例することも考慮する³⁾と、総括物質移動抵抗 R_o は

$$R_o = \frac{72 \{Q_B(13,500/N) (0.02/D)^2\}^{-1/3} (D/0.02)^{2/3}}{0.852 \exp(-\frac{Ht}{100})} + 8.5 + 260 \{Q_D(13,500/N)\}^{-1/2} \quad (6)$$

となる³⁾。この(6)式を(3)式に代入し、膜面積を1.36 m²に固定して中空糸内径を変化させ(中空糸本数は変化する)、中空糸内径に対してクリアランスをプロットすると図1が得られる。図1からわかるようにクリアランスは中空糸内径に対して上に凸の曲線となり、中空糸内径が100 μm付近で最大となることがわかる。

しかし、一方で、中空糸内径を小さくしていくと血液側流路の圧力損失が大きくなってしまふ。ダイアライザ内での圧力損失 ΔP_B [mmHg]は

$$\Delta P_B = 0.0016 \frac{\mu_B L_{act} Q_B}{\pi N D^4} \quad (7)$$

となる³⁾。ここでは中空糸の長さは有効長(実際に物質移動が起こる部分の長さ)ではなく、血液が中空糸内を流れる長さということで実際の中空糸長 L_{act} [cm]が用いられる。また μ_B は血液の粘度 [P] である。こちらも中空糸内径に対して圧力損失をプロットすると図2が得られる。中空糸内径が小さくなればなるほど、圧力損失が大きくなることがわかる。

中空糸の内径はクリアランスと圧力損失のバランスをとって決められることになるが、圧力損失は30 mmHg以下が推奨されることから、クリアランスが最大になる100 μm付近よりも大きな中空糸内径である200 μm付近が選ばれている。

一方、中空糸内径を200 μm、ダイアライザの膜面積を1.36 m²に固定し、有効長とクリアランスの関係を求めてみよう。この場合は、中空糸本数 N は、

$$N = \frac{A}{\pi DL} \quad (8)$$

となることから、(8)式を(6)式に代入することで総括物質移動抵抗 R_o を求めることができ、(3)式よりクリアランスを求めることができる。その結果が図3である。中空糸有効長が長くなるにつれて尿素クリアランスが大きくなる

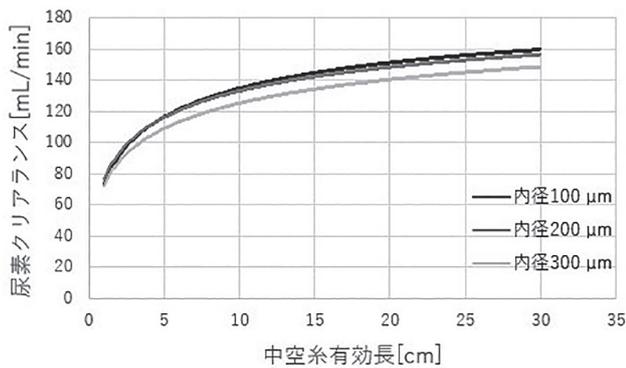


図3 中空糸有効長と尿素クリアランスの関係 (文献3を参考に作成)

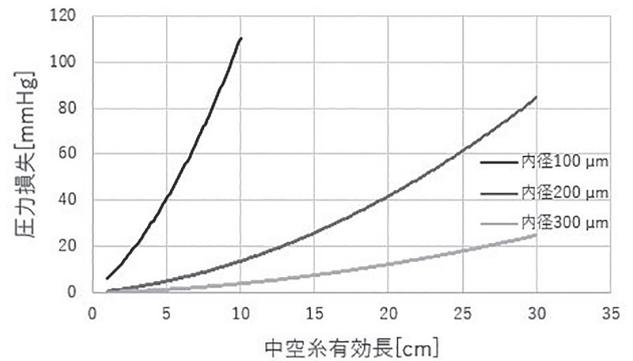


図4 中空糸有効長と圧力損失の関係 (文献3を参考に作成)

ことがわかる。拡散を主体として溶質の除去を行うダイアライザでは、中空糸本数を減らして中空糸有効長を長くすれば除去性能を良くすることができる。

一方で、中空糸有効長が長くなればそれだけ圧力損失が大きくなる。中空糸有効長と圧力損失の関係を求めてみよう。ここでは実際の中空糸長 L_{act} は有効長 L より9 cm長いと仮定する³⁾。(7)式を用いることにより、図4を求めることができる。こちらで圧力損失は30 mmHg以下という条件を考慮すると、有効長は16 cm以下が良さそうである。つまり、この製品の有効長16 cmは最適値であるといえよう。

仮に尿素クリアランスがほぼ最大となる中空糸内径100 μm で有効長を変化させた場合、クリアランスは中空糸内径200 μm の場合と大きく変わらないが(図3)、圧力損失は有効長が長くなるに従い急峻に高くなってしまふ(図4)。「5) 携行型血液浄化装置のための小型血液浄化フィルタの設計」に述べるように、中空糸内径を小さくして全体を小型化するのであれば、圧力損失が問題ない範囲まで有効長を極端に短くすれば実現は可能である。逆に、中空糸内径を300 μm と大きくすれば、圧力損失、つまり血液損傷は抑制されるが(図4)、クリアランスは低下する(図3)。

3) 内部濾過を促進したダイアライザの設計

血液透析において小分子量タンパク質除去のニーズが高まり、中空糸膜の細孔径が大口径化する傾向にある。その一方で、ダイアライザの設計変更で内部濾過量を増加して対流による溶質除去量を増加する手法も取られている。Mineshimaらは、溶質除去効率における内部濾過量の影響を数値解析により検討している⁴⁾。内部濾過が生じる場合には、図5のように血液側入口付近において、透析液側より血液側の方が圧力は高く、血液から透析液へと水の移動が生じる(濾過)。一方、血液側出口近傍では血液側より透

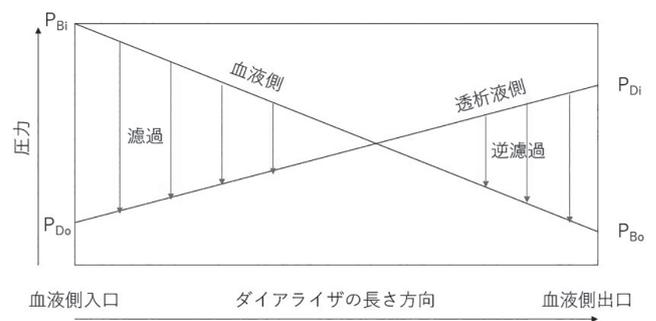


図5 透析器での内部濾過

析液側の方が圧力は高く、透析液側から血液側へと水が移動する(逆濾過)。内部濾過量は血液流量、透析液流量、患者血液のヘマトクリットと総タンパク、中空糸膜の有効長、内径、ジャケットへの中空糸膜の充填率に影響を受ける。中空糸内径を小さくすれば血液側の圧力損失は大きくなるが内部濾過量は増加し、クリアランスも増加する。同様に中空糸膜の有効長が長くなれば血液側の圧力損失は大きくなるが内部濾過量は増加し、クリアランスも増加する。一方、ジャケットへの中空糸の充填率が増加すると透析液側の圧力損失が大きくなり、それに合わせてクリアランスも増加することになる。

以上の数値解析の結果をもとに、実際に中空糸内径と中空糸充填率を変更したダイアライザを設計・試作し数値解析の結果を検証している。

4) on-line HDFに適したヘモダイアフィルタの設計

現在、透析療法で主流となりつつあるon-line HDFは中・高分子量溶質の除去を目的とし、拡散に加えて積極的に濾過を取り入れた治療法である。血液浄化器も血液透析器(ダイアライザ)ではなく血液透析濾過器(ヘモダイアフィルタ)と呼ばれる。この治療では濾過により失われる水分

を透析液により補充するが、ダイアフィルタの前で血液に補充する場合を前希釈方式、後で補充する場合を後希釈方式と呼ぶ。山下は近未来のダイアフィルタの設計として、数値解析的に設計したダイアフィルタの仕様を示している^{5),6)}。前希釈方式のダイアフィルタでは、血液は希釈されてダイアフィルタに流れ込むため見かけの血流量は400~500 ml/minとなる。このことから、内径の大きな中空糸を使用し透水性能に余裕を持った設計として、膜面積3.0 m²、中空糸内径300 μm、有効長25 cm、充填率42.2%という仕様を提案している。一方、後希釈方式のダイアフィルタでは、アルブミンの漏出を抑制するために細孔径の小さな膜を使用する代わりに透水性能を担保するよう、中空糸内径を大きくする必要がありとしている。さらに、逆濾過を抑制するために有効長の短い設計ということで、膜面積4.0 m²、中空糸内径200 μm、有効長12 cm、中空糸本数40,000本、充填率60.4%という仕様を提案している。

5) 携行型血液浄化装置のための小型血液浄化フィルタの設計

小久保らは災害時に使用可能な携行型血液浄化装置の開発に取り組んでおり、その中核となる小型血液浄化フィルタを数値解析的に設計し、実際に試作、動物実験を行っている⁷⁾。ここでは、フィルタ小型化のために中空糸内径の細径化を目指している。中空糸を細径化することで単位体積当たりの膜面積を増加させることが可能になり、装置の小型化につながる。しかし、「2) ダイアライザの設計の最適化」の通り、中空糸の細径化は圧力損失の増加を意味している。そこで、中空糸を短くして、中空糸本数を多くすることで圧力損失を回避できるかどうかをシミュレーションで検討している⁸⁾。中空糸膜面積を0.5 m²とし、圧力損失を20 mmHg以下に設定して、中空糸内径を200, 150, 100 μmとした際の有効長と中空糸本数を算出した結果、有効長はそれぞれ12.85, 8.05, 4.02 cm、中空糸本数は6,193, 13,181, 39,591本となった。中空糸内径が100 μmでも有効長を4 cm程度、本数を40,000本ほどにすれば、圧力損失は十分に抑えられるわけである。実際に膜面積0.55 m²、有効長3.8 cm、中空糸本数46,228本の小型モジュール

を試作し、ブタ血液を用いて長時間の安定使用が可能なことを確認している⁹⁾。

3. おわりに

本稿ではダイアライザの中核をなす中空糸膜を中心に設計法について概説したが、中空糸束を入れるジャケットの設計にも数値解析による設計法は取り入れられている¹⁰⁾。あるいは治療時間と溶質除去量の関係を数値解析することにより治療パターンを設計することも可能である。このように透析器の設計開発をはじめ、透析治療においても数値解析による設計法は重要なツールとなっている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB: On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp Ther* **5**: 275-316, 1914
- 2) 清水 伸, 岡崎正之, 吉田文武: 血液透析器における物質移動. *人工臓器* **7**: 317-8, 1978
- 3) Sakai K: Technical determination of optimal dimensions of hollow fibre membranes for clinical dialysis. *Nephrol Dial Transplant* **4**: 73-7, 1989
- 4) Mineshima M, Ishimori I, Ishida K, et al: Effects of internal filtration on the solute removal efficiency of a dialyzer. *ASAIO J* **46**: 456-60, 2000
- 5) 山下明泰: 近未来のダイアライザ, ヘモダイアフィルタの開発. *臨牀透析* **36**: 439-44, 2020
- 6) Yamashita AC: Diafilters for predilution and postdilution on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* **35**(suppl 1): 29-33, 2013
- 7) 小久保謙一, 小林こず恵, 山根隆志, 他: 災害時に使用可能な携行型透析機器. *臨牀透析* **36**: 459-64, 2020
- 8) 小久保謙一, 栗原佳孝, 小林こず恵, 他: 細径化した中空糸膜を用いた血液浄化器の開発. *人工臓器* **43**: 238-41, 2014
- 9) 栗原佳孝, 小久保謙一, 小林こず恵, 他: 細径化したファイバを用いたヘモフィルタの開発. *医工学治療* **27**: 44-8, 2015
- 10) Yamamoto K, Matsuda M, Hirano A, et al: Computational evaluation of dialysis fluid flow in dialyzers with variously designed jackets. *Artif Organs* **33**: 481-6, 2009