

平成21年 5月 11日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19360184

研究課題名（和文） 超音波による非線形気泡マニピュレーション

研究課題名（英文） Non-linear microbubble manipulation by ultrasonic wave

研究代表者

山越 芳樹（YAMAKOSHI YOSHIKI）

群馬大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：10174640

研究成果の概要：超音波中での気泡の非線形振動を積極的に利用した気泡操作法（非線形気泡マニピュレーション法）を開発した。本手法ではポンピング波と呼ぶ気泡に非線形振動を生じさせる比較的音圧の高い超音波を用いて気泡を操作する点に特徴があるが、①ポンピング波の周波数に対して整数倍の周波数を持つコントロール波と呼ぶ超音波を用いた気泡の非線形トラッピング技術、②非線形気泡振動により気泡周囲に生じる非線形2次超音波を用いたターゲット壁面への非線形自己トラッピング法の2つを開発した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2008年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：計測システム、超音波、ドラッグデリバリシステム、微小気泡、Secondary Bjerknes force、ソノポレーション

## 1. 研究開始当初の背景

生体内の毛細血管をも通過できる大きさ数ミクロン程度の微小カプセルに薬液を封入し、これを血管中に導入して患部にまで運び、カプセル内部の薬液を患部に有効に導入しようとするドラッグ・デリバリ・システム（薬液送達技術）は夢の治療法として注目を集めている。ドラッグ・デリバリ・システムは、我が国が研究開発を積極的に推進しようとする技術の1つでもあるが（経済産業省「技術戦略マップ2006・ライフサイエンス分野」、高精度なピンポイント治療を特徴とす

るが故に、実現に向けての課題も多い。その一つは薬液搬送媒体の作成技術であり、もう一つは薬液カプセルを患部に正確に導入するターゲティング技術である。近年、生体に適用可能な大きさ数ミクロン程度の微小気泡が超音波造影剤として実用化されたが、微小気泡を薬液搬送媒体として用い、超音波の音響放射圧で気泡の運動を制御するターゲティング技術が、実現性の高い手法として脚光を浴び、気泡の作成技術、超音波による捕捉技術、気泡からの薬液放出技術など内外の機関で盛んに研究が行われてきている。微小

気泡によるドラッグ・デリバリー・システムにおいて、患部へのターゲティングで求められる要素技術は2つあり、1) 血流中で微小気泡を患部に留める気泡トラッピング技術、2) 気泡内の薬液を生体組織内に効率よく導入する薬液放出技術である。

超音波中で気泡に加わる音響放射圧を用いると気泡に制御可能な力を加えられるので、気泡トラッピング技術としてすでに

1) 超音波定在波で気泡を捕捉する定在波法、2) 超音波の進行波を用いて気泡密度の向上を図る進行波法、などが提案されてきている。これらの手法は超音波で気泡を振動させ、このときに発生する音響放射圧を用いて気泡の運動を制御するが、超音波の可変パラメータは、周波数、音圧、位相の3つしかなく、これらを組み合わせて実現できる気泡の運動制御の種類には制限があり、また制御の質の点でも、患部への高い捕捉効率、高い捕捉位置の精度、生体が動いても捕捉位置が追従するロバスト性など、ドラッグ・デリバリー・システムで求められる厳しい条件を十分に満足するものではない。これらすべての従来技術は気泡の線形振動を利用しているので線形マニピュレーション法と呼ぶことができるが、超音波中で気泡の非線形振動を積極的に利用した従来法とは全く異なる概念の超音波気泡操作技術（以降、非線形マニピュレーション法と呼ぶ）を導入することにより、超音波気泡制御における可変パラメータの数を増やし、これにより新たな気泡操作技術を提案できる可能性がある。たとえば、1) 非線形振動の異なる異種気泡への個別指令、個別操作の実現、2) 三次元運動制御など高度な気泡運動の制御、3) 非線形気泡振動による気泡間相互作用を活用した気泡の集合化やターゲット内面への気泡の自己付着などである。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、微小気泡の非線形振動を積極的に利用した気泡マニピュレーション技術を理論、数値解析、実験を通じて明らかにし、将来のドラッグ・デリバリー・システムを実現する上で要求される微小気泡の高度な制御要求に対して非線形気泡マニピュレーションと呼べる気泡操作法群を提案することである。例えば、気泡捕捉技術として高い位置精度と高い捕捉効率を持つ手法が求められるが、これに対して非線形気泡トラッピング法を開発する。気泡群の制御については、薬効のその場生成等で求められる異種気泡による気泡群形成が求められるが、このために非線形気泡群制御法の研究を行う。さらにこれら手法を開発する上での基盤技術と

なる気泡群の運動評価のためにシミュレーション技術を研究し、非線形気泡マニピュレーションを理論、手法の提案、実験的裏づけの観点からその有用性を明らかにする。特に課題となるのが 1) 微小気泡に非線形振動を生じさせるか、2) 非線形振動をいかに応用ごとに要求が異なる力（音響放射圧）に変えるか、という点であり、これらは共に、高精度、高効率、可制御性、ロバスト性などがキーワードになる。

## 3. 研究の方法

理論的解析については、従来から気泡の非線形振動の運動方程式として良く研究されてきているレイリープレセット方程式による解析、Secondary Bjerknes 力を考慮した気泡間相互作用と気泡集合への発展について検討を行う。数値シミュレーション法としては、気泡間の相互作用を考慮した気泡群ダイナミクス解析のための数値シミュレーションコードの開発と数値シミュレーションによる検討、更に実験的検討では、超音波造影剤気泡を用いた実験を行う。

## 4. 研究成果

### 4-1. 気泡間の非線形相互作用を利用したターゲット壁面への気泡付着

気泡は超音波中で振動し、超音波音圧が比較的高くなると気泡振動から放射された2次超音波は、周囲にある同じ非線形振動を生じている気泡に Secondary Bjerknes 力を生み、気泡が集合したり、また集合気泡がほぼ非線形超音波の波長間隔で整列するようになる。このような非線形 Bjerknes 力による気泡のダイナミクスは、比較的線形振動を生じやすい超音波造影剤気泡でよく観察されるが、本研究ではこの非線形 Bjerknes 力を用いて、たとえば血管など円筒状の流路を流れている気泡を周囲の壁面に付着させる手法について研究を行った。具体的には、まず一定周波数の超音波（ポンピング超音波）を照射し、流路内の気泡に非線形振動を生じさせ、この結果生まれる非線形 Bjerknes 力で気泡の集合化、および非線形超音波の波長間隔での整列化を図る。この後、ポンピング超音波の周波数をゆっくり下げると、これに対応して非線形超音波の周波数も徐々に低下し、気泡集合の整列間隔が広がる。このとき、壁面近くにある気泡は、壁面に押し付けられるような力が働き、壁面付近の気泡の密度を向上させることができる。このような気泡間の非線形相互作用を利用したターゲット壁面への気泡付着法について、理論、数値シミュレーション、基礎実験の3つの観点から研究を行った。

数値モデルとして3次元上で円柱上の管を考え、管内に微小気泡が存在し管の側面にはある音響反射率があると仮定する。管内の微小気泡にかかる力は気泡の2次超音波によるもののみを考え、気泡の浮力やかかる重力は考慮しない。すべての微小気泡はn次の高調波で振動しているものとし、2次超音波は各気泡の中心から球面的に放射されているものと仮定する。微小気泡が集合して気泡群となった場合の気泡振動の変化は無視し、気泡が単独で存在するときも、また集合して存在するときも同じ気泡振動をしているものと単純化した。

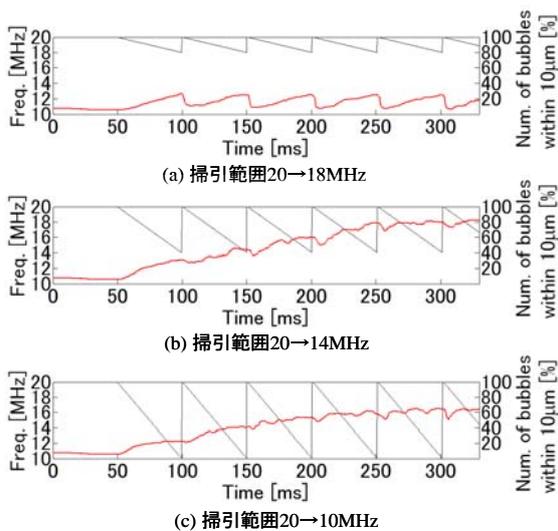


図1 周波数走査法による壁面への気泡付着 (数値シミュレーション結果)

図1に周波数の掃引範囲を変化させたときの結果を示す。図1(a)は、気泡からの2次周波数が20MHzから18MHzに変化したときの結果であり、図1(b)、(c)はそれぞれ下限周波数を14MHz、および10MHzとしたときの結果である。周波数掃引の様子も合わせて図示してある。本来下限周波数として初期周波数の半分である10MHzが望ましいが、超音波振動子の高いQ値のために1つの超音波振動子でこのような広い範囲での周波数掃引を実現することは難しい。しかし図を見ると、下限周波数が初期周波数の70%である14MHzに設定しても十分な壁面への付着ができることが示されている。これは掃引後、超音波の周波数を急激に上昇させると気泡の再集合化が生じ、下限周波数を10MHzに設定した場合とほとんど同じ気泡の壁面への付着がなされるためであると考えられる。

図2に実験結果の1例を示す。音響特性が生体組織に近いNIPAゲルを用いて内径2mmの流路を形成し、気泡として超音波造影剤気泡を用いたときのNIPAゲル流路内面への気泡の捕捉の様子である。図2(a)が周波数を一

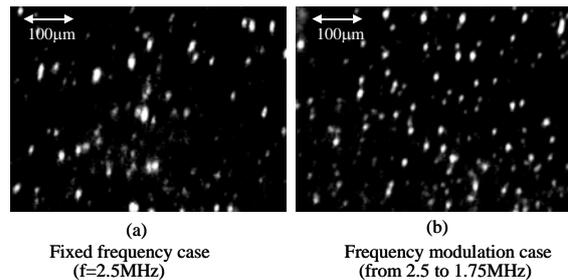


図2 気泡のNIPAゲルファントム内面への付着 (ポンピング波音圧: 50 kPa)

定(2.5MHz)にしたときの結果、一方図2(b)が周波数を2.5MHzから1.75MHzまで250msの周期で周波数掃引を行ったときの結果である。図中、白く写っているのがゲル内面に捕捉された集合気泡であるが、周波数掃引を行った結果では、密度も高く、また集合気泡の間隔も周波数を一定にした場合と比較して狭いことが分かる

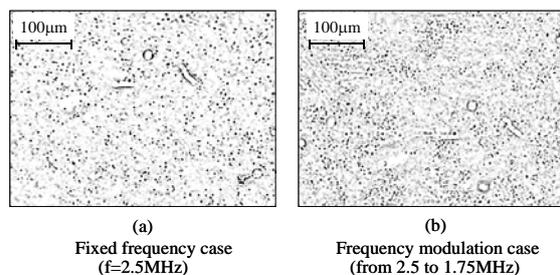


図3 強力超音波照射後のゲル流路内面の荒れの観察

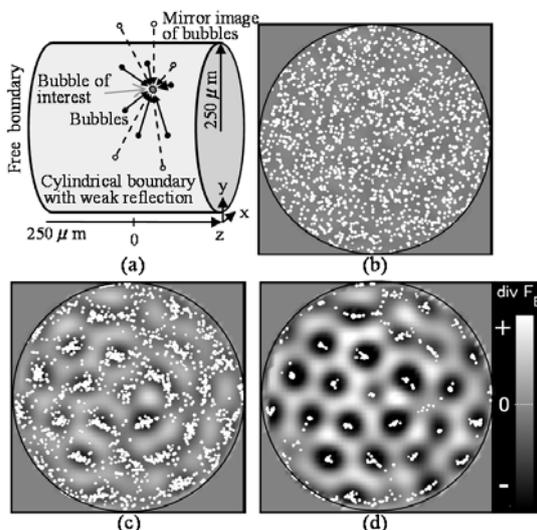
気泡が壁面に捕捉されたゲルに対して、キャビテーションを生じさせるために強力な超音波を照射した後の流路内面の様子の1例を図3に示す。ここでキャビテーションを生じさせる超音波の周波数は2.5MHz、音圧1.5MPa、パースト長10,000とした。図3(a)が周波数掃引を行わないときの結果であり、図3(b)が周波数掃引を行ったときの結果である。この結果を見ると明らかに周波数掃引を行ったときの結果のほうが、キャビテーションによる内面の荒れが大きいことが分かる。この結果は本研究で開発した周波数掃引法の利点を表しているものと考えられる。今回の実験では周波数掃引シーケンスの最適化の検討までには至らなかったが今後、周波数掃引シーケンスの最適化を図り、キャビテーションによるソノポレーションの効率化を検討していく予定である。

#### 4-2. 気泡間の非線形相互作用を考慮した気泡群の運動シミュレーション法の開発

微小気泡を薬液搬送媒体として用いる超音波支援のドラッグ・デリバリー・システムにおいてソノレーションによる薬液吸収能 (Efficacy) 向上を行うには、壁面での気泡密度の向上や壁面と気泡との間隔制御が重要と考えられている。我々は既にポンピング超音波を周波数挿引することで壁面での気泡密度向上を図る方法を提案したが、この方法において超音波照射シーケンスを最適化するには、気泡群ダイナミクスの数値解析が有効になる。本稿では音響放射圧場中の多数気泡の三次元運動を解析するために数値シミュレーション法の開発を行った。

血管モデルとして壁面の反射係数を考慮した有限長円筒モデルを用いてストークスの法則を有限差分法で解いている。ただし気泡へ働く力は気泡間の二次 Bjerknes 力を考え、流れは比圧縮性液体の定常な層流流れとし単一周波数での気泡の体積振動を仮定した。一方、気泡間相互作用の影響を解析するために気泡に働く1次 Bjerknes 力、気泡の大きさが十分小さいために気泡に働く重力と浮力、気泡凝集による体積振動変化、気泡破壊等の非線形効果は考慮しない。1万個の気泡を500ステップ計算するのにPCで約20時間を要した。超音波造影剤の超音波中での凝集パターンを観測した先の実験では、気泡振動に寄与する高調波としての8次の高調波が支配的であったため、この条件を今回も用いた。まず数値解析の妥当性を40kPa, 2.5MHzの超音波照射による気泡凝集の実験的結果と比較したところ、本アルゴリズムによる解析結果と気泡群凝集の様子や気泡群の間隔がほぼ一致することを確認できた。

図4に5000個の気泡をランダムに配置し



$z=0$ の断面内での二次Bjerknes力の発散及び $z=\pm 40 \mu\text{m}$ の領域内に存在する気泡の空間分布(気泡数5000個)

(a)使用した解析モデルの概要 (b)初期分布  
(c)75 time step後 (d)150 time step後

図4 気泡間相互作用を考慮した気泡群の運動シミュレーション結果

たときの  $z=0$  の断面内の二次 Bjerknes 力の発散および気泡位置の例を示す。気泡は Bjerknes 力の発散が小さくなる方向に移動し、移動による気泡凝集により Bjerknes 力が増加する様子が分かる。また時間がたつと気泡群がほぼ波長間隔で整列することがわかるが、このようなシミュレーション法は超音波による気泡群制御やメカニズムの解明に役立つものと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

1. Y. Yamakoshi and T. Miwa, "Microbubble Adhesion to Target Wall by Ultrasonic Wave Frequency Sweep Method", Japanese Journal of Applied Physics, in Press. 査読有
2. T. Miwa, S. Ogiwara and Y. Yamakoshi, "Localization of living-bodies using single-frequency multistatic Doppler radar system", IEICE Transactions on Communication, Vol. E92-B, In Press. 査読有, 2008
3. 山越芳樹, 篠塚憲男, 三輪空司, "マルチチャンネル・マルチパラメータ胎児モニター-胎児Behaviogram-の開発", Jpn. J. Med. Ultrasonics, Vol. 36, No. 3, 2009 in Press. 査読有
4. 山越芳樹, "超音波中での微小気泡のダイナミクスと医用応用", バイオレオロジー, Vol. 22, No. 3, pp. 59-70, 2008. 査読有
5. Y. Yamakoshi and T. Miwa, "Microbubble Self-Trapping to Surface of Target", Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 47, No. 5, pp. 4127-4131, 2008. 査読有
6. 山越芳樹, "物体表面への微小気泡の自己付着", 超音波 TECNO Vol. 20, No. 5, pp. 106-110, 2008. 査読有
7. 山越芳樹, "微小気泡の超音波マニピュレーションとドラッグデリバリーシステム", 日本音響学会誌, Vol. 63, No. 3, pp. 157-162, 2007. 査読有
8. Y. Yamakoshi, N. Nakajima, and T. Miwa, "Microbubble Trapping by Nonlinear Bubble Oscillation Using Pumping Wave", Jpn. J. Appl. Phys., 46, pp. 4847-4850, 2007. 査読有
9. Y. Yamakoshi, Y. Yamanaka, "Blood Outflow from Capillary under Forced Pressure: Comparison between Electric

Circuit Analog and optical Measurement”, Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 46, pp.7970-7976, 2007 査読有

[学会発表] (計 6 件)

1. Y. Yamakoshi and T. Miwa, “Micro bubble adhesion to target wall by ultrasonic wave frequency sweep method”, The 29th Symp. on Ultrasonic Electronics, 2008.11.13, 仙台
2. Y. Yamakoshi and T. Miwa, “Micro bubble adhesion to target wall by frequency sweep of ultrasonic pumping wave”, IEEE 2008 US Symp., 2008.11.4, 北京
3. 山越芳樹, “加圧光センサによる皮膚毛細血管からの血液流失特性評価法”, 第31回日本バイオレオロジー学会, 2008.6.6, 東京
4. Y. Yamakoshi and T. Miwa, “Micro bubble self-adhesion to surface of object”, The 28th Symp. on Ultrasonic Electronics, 2007.11.15, 筑波.
5. Y. Yamakoshi and T. Miwa, “Self-trapping of microbubbles to surface of target”, IEEE 2007 US Symp., 2007.10.29, NewYork.
6. T. Miwa, Y. Kigure, Y. Yamakoshi, “Localization of living-bodies using single-frequency MIMO radar system”, 2007 Int. Symp. on Antennas and Propagation, 2007.8.24, Niigata.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山越 芳樹 (YAMAKOSHI YOSHIKI)  
群馬大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：10174640