

平成 23 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009 年度～2010 年度

課題番号：21760120

研究課題名(和文) マイクロバブル流体の医療への活用を支援するマルチスケール解析法の開発

研究課題名(英文) Development of multiscale analysis method for medical applications using microbubbles

研究代表者

杉山 和靖 (SUGIYAMA KAZUYASU)

東京大学・大学院工学系研究科・特任准教授

研究者番号：50466786

研究成果の概要(和文)：マイクロバブル流体の潤滑，音響，熱の力学特性を効率よく数値解析する手法を整備した．生体組織や膜などの材質の柔軟性を捉える解析手法を開発した．気泡に働く揚力，音場中における気泡の変形モード，発熱作用の知見を得た．超音波中のマイクロバブルの発熱増強作用を数値シミュレートし，加熱領域とボイド率の関係についての既存の実験結果を定性的に再現できることを確認した．

研究成果の概要(英文)：In consideration of lubricated, acoustic and thermal properties in microbubbly fluid systems, efficient numerical solvers for the flow motion have been equipped. A numerical algorithm was developed to capture the flexibility in the biomaterial/membrane. For the microbubble dynamics, insight into several behaviors such as a lift force in a shear flow, a deformation mode in an acoustic field and a heat source due to the volume oscillation was gained. The simulation method was applied to predicting a microbubble heat enhancement in an ultrasound field, and confirmed to qualitatively reproduce the measured relation between the heated region and the void fraction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・流体工学

キーワード：数値流体力学

1. 研究開始当初の背景

生体の力学解析シミュレーション技術の開発には，高齢化社会において深刻な問題となる循環器系疾患の治療，腫瘍治療などの高度化を実現する上で重要な意味がある．本研究では，高い潜在能力を秘めるマイクロバブルに着目する．近年，径が数 μm 程度の微細気泡を生成可能とする技術的進歩により，医療分野において，Drug Delivery System (DDS)や集束超音波(HIFU)へのマイクロバブルの有効活用に注目が集まっている．マイクロバブルの機能には，超音波の照射により非線形音響エコーを返信し，気

泡の追跡を可能とする「造影機能」，毛細血管内の小さな穴を通過し，患部まで薬剤を運ぶ「輸送機能」，HIFUの照射により殻が割れ，所望の箇所で選択的に薬剤を投与する「リリース機能」，音響エネルギーの熱エネルギーへの変換や，集中化をもたらす「アクチュエータ機能」などがある．これらの機能を最適化するには，流体工学的な知見が求められる．例えば，個々の気泡の体積振動によって放出される音波が重なりあい，気泡クラスターの中心部で音響エネルギーが集中するといった気泡「群」としての効果をはじめ，気泡を覆う殻の粘弾性，気泡・

血管壁間の流体力学的相互作用など、マイクロバブル流体の動的挙動に関する知見を得ることが課題となっている。また、制御性の問題として、腫瘍焼灼 HIFU 治療でのマイクロバブルの加熱作用を活用するにあたり、時定数の長い熱エネルギー変換の定量化が課題となっている。

以上の課題をクリアするには、第一に、実験計測が必要であるが、気泡が精密計測を阻害するため、詳細なデータ取得には限界がある。そのため、現象の本質と関わる「マルチスケール」の力学を踏まえた数値流体力学への期待が高まっている。気泡流の多くは変動性が強く、複雑であるが、大小のスケールの現象が干渉し、流動構造が決まるという共通した特徴がある。スケール間の干渉機構を踏まえた解析を行うことによって、マイクロバブル流体の潜在能力を高効率で調査することが可能となると期待される。その実現のためには、個別の現象を正確に捉えながらも、マクロ現象に及ぼす因子をモデル化することが求められる。

2. 研究の目的

本研究では、マイクロバブルに秘められた受動的、能動的機能の活用による医療の高度化を見据え、マイクロバブル流体の潤滑、音響、熱の力学特性を効率よく数値解析する手法を整備することを目的とし、その活用を支援するマルチスケール解析法の開発を進める。そのため、(1) 生体組織や膜など柔らかな弾性体を含む混相流動を统一的に捉える解析手法を開発する。また、(2) 音場中におけるマイクロバブルの半径運動と熱力学作用、(3) 壁面を持つせん断流中におけるマイクロバブルの動的挙動の詳細を明らかにする。そして、(4) マイクロバブルを援用した HIFU 治療を想定し、数値シミュレーションを行い、加熱増強作用について調査する。

3. 研究の方法

(1) 流体・構造連成解析法の開発

生体組織や膜は柔らかい材質で構成されている。応力特性の数理的表現は、流体と固体で大きく異なるが、それらを一緒に扱い、力学的作用を結びつける解析を連成解析と呼ぶ。本研究では、材質の柔軟性を捉えることのできる流体・構造連成解析法を開発する。気泡や液滴を含む変形界面が存在する混相流の数値解析では、格子に占める各相の体積率を表す Volume-Of-Fluid (VOF) 関数を導入し、多相を識別する方法が頻繁に用いられる。VOF 関数を用いる混相流解析は、オイラー型（空間的に固定した点で方程式を記述）の記述に基づく。それに対して、固体の解析では、その変形に従いメッシュを更新するラグラ

ンジュ型（物質点によって方程式を記述）の手法に基づく。これは、固体の応力と関係づけられる変形量、すなわち、隣接する物質点の相対的な位置関係の変化を記述する上で都合が良いためである。しかし、境界形状が複雑であるほど、もしくは、分散体の数が多いほど、メッシュ生成、更新が煩雑となり、ラグランジュ型の解析は困難となる。柔らかな弾性体を含む混相流動を统一的に捉える解析手法を実現する上でも、ラグランジュ型の記述は支障となる。そこで、オイラー型の連成解析を実現する定式化を行う。

(2) 音場中のマイクロバブルの半径運動と熱力学作用

HIFU において、造影剤気泡をキャビテーション気泡核として導入すると、加熱効率が向上することが知られている。これは、音場中で気泡が体積振動すると、粘性の影響により周囲液体の運動エネルギーが散逸し、それにより周囲液体が発熱するためである。本研究では、気泡の半径運動を記述する Rayleigh-Plesset 方程式と組み合わせ、発熱作用をモデル化する。気泡内部の温度輸送をモデル化し、気泡壁における気泡内ガスの温度勾配を近似することによって、気泡運動における熱的減衰効果を考慮する。

DDS における薬剤投与の制御には、薬剤内包気泡の膜や殻を目的部位で確実に破壊したいという要請がある。そのため、膜や殻で覆われた気泡の半径運動、変形運動に関する知見が重要になる。そこで、超音波中における、ネオフック膜、もしくは、粘弾性層殻で覆われたマイクロバブルの体積・変形運動を数値解析する。気泡・周囲液体界面に適合するように直交格子を配置し、気泡の変形に合わせて格子配置を更新することによって、界面での境界条件や膜の面応力、曲げモーメントを正確に記述する。また、球対称な流れ場を基本流れとして、変形運動を摂動的に記述して理論解析を行い、膜で覆われた気泡運動における流体力学的不安定を調べた。このとき、界面上では、垂直応力の釣り合いとともに、気泡表面で生成される渦度を考慮して、膜面応力の発生に伴うせん断応力の跳躍を境界条件として課す。

(3) 壁面を持つせん断流中におけるマイクロバブルの動的挙動

血管内における DDS 気泡や造影剤気泡の輸送においては、血管壁からどの程度離れて、どの程度の速度で移動するのかが問題となる。本研究では、マイクロバブルに働く揚力に対する壁面・気泡間隙距離、気泡の移動速度、気泡周囲のせん断速度の影響を明らかにするため、壁面が存在する変形気泡周りの流れを数値解析する。気泡表面と壁面

で、境界適合するように、双極座標系で基礎方程式を記述する。

(4) マイクロバブルを援用した HIFU 治療に関する数値解析

HIFU 治療における加熱の高効率化のために、キャビテーション気泡の非線形体積振動の制御が求められている。特に、加熱領域の制御には、加熱作用に対する超音波強度やボイド率の影響を明らかにする必要がある。本研究では、高音波音場と気泡の非線形体積振動をオイラー・ラグランジュ法によって、two-way カップリングすることで、超音波音場と気泡の強い相互作用を考慮し、水中にマイクロバブルが一様に分布した系における HIFU に対する数値シミュレーションを行う。マイクロバブルが巨視的な場に及ぼす影響については、(2)の研究でモデル化された発熱作用を考慮するとともに、体積振動による音の湧き出し・吸込み源としても考慮する。

4. 研究成果

(1) 流体・構造連成解析法の開発

オイラー的な流体・構造連成解析を実現するため、まず、基礎方程式の定式から出発して、開発を行った。特に、変形を記述する左 Cauchy-Green 変形テンソル量を各メッシュ上で定義し、その Oldroyd rate として記述される輸送式を解くことで、固体の変形を捉える方法を提案した。開発された解析法の妥当性の検証するため、(i) 振動流体・固体・流体層の理論解、(ii) キャビティ流れ中の neo-Hooke 体の運動をラグランジュ的に扱った既存の数値計算結果、(iii) ALE 法によりクエット流中の二つの円形 Mooney-Rivlin 体の運動の既存の数値計算結果と比較を行い、整合性を確認した。さらに、連成の精度が、格子解像度に対して一次となることを明らかにした。また、格子解像度が十分に高ければ、固体にかかる力を解放すると、固体の形が元に戻る性質を捉えられることを確認した。また、弾性体壁内の流れや、複数の固体粒子・膜覆液滴を含む流れなど、複雑/複数の境界を持つ問題であっても、初期の VOF 関数の分布が与えられていれば、連成解析を容易に実現することから、本計算手法の有効性を示した。

(2) 音場中のマイクロバブルの半径運動と熱力学作用

気泡の半径運動による熱的作用に関して、運動エネルギー散逸率が、気泡中心からの距離の 6 乗に反比例して減衰し、その影響領域が気泡表面の近傍のみに制限されることを示した。これを踏まえ、発熱影響を、粗視化した内部エネルギー発展式の点源生成項としてモデル化した。具体的には、気泡壁における

温度勾配のモデルを用いて気泡内ガスから周囲液体への熱伝導を評価するとともに、気泡壁速度に対する Rayleigh-Plesset 式の解を用いて、速度ポテンシャルを求め、それを基に粘性散逸を評価し、これらを組み合わせて熱源強度を評価した。

また、超音波中の気泡運動に対する気泡を覆う殻の影響に関して、殻はガスの溶解を防ぎ、気泡の安定化に役立つものの、気泡半径運動を抑制し、特に気泡が小さすぎる場合、もしくは、殻が厚すぎる場合には、気泡運動が過減衰応答の状態となり共振挙動を示さないことを確認した。また、膜の存在により気泡の固有振動数が高くなること、駆動圧力パルスが高く膜面収縮に伴う面応力が大きくなる場合、変形モードの固有角振動数 ω_k が半径モードの固有角振動数 ω_0 の約 0.5 倍の条件で変形運動が成長し、顕在化することを発見した。また、理論解析により、より一般化された特徴として、駆動圧力の角振動数を ω_0 に設定すると、 $2\omega_k/\omega_0$ が整数のときに系が不安定になることを発見した。さらに、過度分布に境界層近似を施すと、理論解析で用いた基礎方程式系が Mathieu 方程式に簡略化され、この式の性質から系の不安定性が説明できることを明らかにした。

(3) 壁面を持つせん断流中におけるマイクロバブルの動的挙動

マイクロバブルに働く揚力に対する壁面・気泡間隙距離、気泡の移動速度、気泡周囲のせん断速度の影響に関するデータを取得した。気泡の変形を促進する潤滑効果の影響を理論解析したところ、壁面・気泡間隙距離 c が気泡半径 a 以下になると、気泡変形に伴う揚力が、既存の理論予測に比べて大きくなるという流体力学的意義の高い知見を得た。気泡速度の壁面水平方向成分を V_{B1} 、鉛直方向成分を V_{B3} と記述すると、この潤滑効果により、漸近的に、 $V_{B3} = \mu a V_{B1}^2 / (25c\gamma)$ (ここで、 μ は液の粘性係数、 γ は表面張力) と記述できることを明らかにした。

(4) マイクロバブルを援用した HIFU 治療に関する数値解析

超音波強度や初期ボイド率がある閾値を超え、気泡振動に強い非線形性が現われると焦点付近の発熱量が増大すること、ボイド率が高くなると、加熱領域が葉巻型からオタマジヤクシ型に変化することなど、HIFU を模擬した実験で観測された結果を定性的に再現することを確認した。

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 8 件)

- ① **杉山 和靖**, 一様流中の円柱周りの減圧挙動に対する流れの剥離の影響, 日本機械学会論文集 B, 査読有, 65 巻, 2009, pp. 2361-2368.
- ② **Sugiyama, K.** & Rathgen, H., Theoretical study on acoustic dynamics of circular liquid-gas micro-meniscus, Theoretical and Applied Mechanics Japan, 査読有, Vol. 58, 2010, pp. 251-260.
- ③ **Sugiyama, K.**, Ii, S., Takeuchi, S., Takagi, S. & Matsumoto, Y., Full Eulerian simulations of biconcave neo-Hookean particles in a Poiseuille flow, Computational Mechanics, 査読有, Vol. 46, 2010, pp. 147-157.
- ④ Nagano, N., **Sugiyama, K.**, Takeuchi, S., Ii, S., Takagi, S. & Matsumoto, Y., Full-Eulerian finite-difference simulation of fluid flow in hyperelastic wavy channel, Journal of Fluid Science and Technology, 査読有, Vol. 5, 2010, pp. 475-490.
- ⑤ **Sugiyama, K.**, Ii, S., Takeuchi, S., Takagi, S. & Matsumoto, Y., A full Eulerian finite difference approach for solving fluid-structure coupling problems, Journal of Computational Physics, 査読有, Vol. 230, 2011, pp. 596-627.
- ⑥ **Sugiyama, K.**, Nagano, N., Takeuchi, S., Ii, S., Takagi, S. & Matsumoto, Y., Particle-in-cell method for fluid-structure interaction simulations of neo-Hookean tube flows, Theoretical and Applied Mechanics Japan, 査読有, Vol. 59, 2011, pp. 245-256.
- ⑦ Ii, S., **Sugiyama, K.**, Takeuchi, S., Takagi, S. & Matsumoto, Y., An implicit full Eulerian method for the fluid-structure interaction problem, International Journal for Numerical Methods in Fluids, 査読有, Vol. 65, 2011, pp. 150-165.
- ⑧ Liu, Y.-Q., **Sugiyama, K.**, Takagi, S. & Matsumoto, Y., Numerical study on the shape oscillation of an encapsulated microbubble in ultrasound field, Physics of Fluids, 査読有, Vol. 23, 2011, 041904.

[学会発表] (計 10 件)

- ① **杉山 和靖**, 竹村 文男, 鉛直平板付近を上昇する変形気泡の揚力に対する潤滑効果, 日本流体力学会 年会 2009, 2009 年 9 月 2 日, 東洋大学, 東京.
- ② **杉山 和靖**, 竹内 伸太郎, 伊井 仁志, 高木 周, 松本 洋一郎, 現配置参照型流体構造連成オイラー解析法, 第 23 回数値流体力学シンポジウム, 2009 年 12 月 17 日, 東北大学, 宮城.
- ③ **Sugiyama, K.**, Ii, S., Takeuchi, S., Takagi, S. & Matsumoto, Y., A full Eulerian finite difference approach for fluid-structure

coupling problems, International Conference on Multiphase Flow, 2010 年 6 月 4 日, Tampa Bay, Florida, USA.

- ④ **杉山 和靖**, 長野 直大, 竹内 伸太郎, 伊井 仁志, 高木 周, 松本 洋一郎, 固定メッシュ法に基づくネオフック体管内流の流体構造連成シミュレーション, 第 59 回理論応用力学講演会, 2010 年 6 月 10 日, 日本学術会議, 東京.
- ⑤ **杉山 和靖**, 伊井 仁志, 竹内 伸太郎, 高木 周, 松本 洋一郎, 壁面に沿う流れにおける超弾性体のオイラー型シミュレーション, 日本機械学会年次大会, 2010 年 9 月 8 日, 名古屋工業大学, 愛知.
- ⑥ **杉山 和靖**, 音場中の気液マイクロメニスカス界面の変形, 日本流体力学会 年会 2010, 2010 年 9 月 10 日, 北海道大学, 北海道.
- ⑦ **Sugiyama, K.** & Takemura, F., Deformation-induced lift force on a bubble slowly rising near a vertical plane wall, 8th Japan-UK Seminar on Multiphase Flows, 2010 年 9 月 14 日, 小樽, 北海道.
- ⑧ **Sugiyama, K.** & Takemura, F., Deformation-induced lateral migration of a bubble slowly rising near a vertical plane wall, 63rd Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics, 2010 年 11 月 23 日, Long Beach, California, USA.
- ⑨ **杉山 和靖**, 伊井 仁志, 竹内 伸太郎, 高木 周, 松本 洋一郎, 固定メッシュ法に基づく流体構造連成シミュレーション, 第 24 回数値流体力学シンポジウム, 2010 年 12 月 20 日, 慶應義塾大学日吉キャンパス, 神奈川県.
- ⑩ **杉山 和靖**, 伊井 仁志, 高木 周, 松本 洋一郎, 擬似圧縮性法に基づく完全オイラー型流体構造連成解析, 生体力学シミュレーション研究, 2011 年 3 月 9 日, 理化学研究所, 埼玉.
- [図書] (計 0 件)
[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山和靖 (SUGIYAMA KAZUYASU)

東京大学・大学院工学系研究科・特任准教授
研究者番号: 50466786

