

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22760118

研究課題名（和文） 超音波医療技術における気泡間液膜破断のダイナミクス

研究課題名（英文） Dynamics of film drainage between two pulsating bubbles for medical ultrasound

研究代表者

城田 農（SHIROTA MINORI）

弘前大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：40423537

研究成果の概要（和文）：定在超音波場における 2 気泡間液膜の排液過程を高速度撮影および画像処理法により定量的に評価した。得られた実験結果と既存の理論解析モデルと比較した。その結果、液膜半径および液膜内圧力が排液過程において一定とする準静的な力学モデルは、排液時間を過小評価し、また 2 気泡接近速度の影響を考慮に入れた運動学的モデルは、排液時間を過大に見積もることを明らかにした。また、2 気泡半径がどちらも共振径より大きい場合に、2 気泡は振動的な並進運動を示すことを実験的に明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Drainage of film between two pulsating bubbles in an ultrasound standing wave field was quantitatively evaluated by using high-speed imaging and digital image processing. Experimental results on the film drainage were compared with existing theoretical models. As results, we clarified that a quasi-static dynamic model underestimates the drainage time, while a kinetic model overestimates the time. We also experimentally observed the oscillatory translational motions of two bubbles both of which are larger than resonance size.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：混相流，超音波医療，気泡，キャビテーション

1. 研究開始当初の背景

超音波診断に用いられる超音波造影剤，あるいは薬物輸送システム(Drug Delivery System)で使用される数マイクロメートル程度のマイクロカプセルは、表面をたんぱく質や脂質等の膜で覆われた気泡である。血液中に注入された気泡に超音波を照射すると気泡は非線形振動を起し、入射超音波とは周

波数が異なるエコーが気泡から返される。この成分をフィルタを介して取り出せば、気泡が注入された血管のみが強調された画像が得られる。また、目的とする患部にて強力超音波を気泡に照射し破裂させることにより、あらかじめ気泡内に封じていた薬物を患部に直接投与することが可能である。

気泡の体積変動(半径方向運動)によって超

音波診断・治療が行われるのだが、一方で気泡半径方向運動は気泡周囲に流れ場を誘起し、その結果近接する気泡間には相互作用力(Secondary Bjerknes Force)が生じる。例えば、同位相で振動する気泡は互いに引き付け合い、気泡間に液膜が形成される。この液膜は 10 nm 程度に薄くなると分子間力により破断し、2 気泡は合体する。合体すると、気泡の固有振動数が低下し、気泡から発せられるエコーが変化する。また、合体が連鎖的に起き気泡が大きくなりすぎると、気泡が血管を閉塞し重度の障害を引き起こす。

このように、マイクロバブルを用いた超音波診断・治療において、気泡合体を制御することは重要であり、そのためには合体メカニズムを解明することが不可欠である。

超音波場中における気泡の合体・反発に関する従来モデル(Postema, et al., *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2004)では、接触 2 気泡間の液膜排液過程において、液膜内の圧力及び液膜面積は一定であるとする非現実的な仮定のもと液膜排液方程式が解かれている。そして、この非現実的な仮定の妥当性は吟味されず、論点は境界条件に向けられている。

液膜排液方程式を解く上での境界条件は、気泡表面上で与えられる。ここで、気泡表面は、本来は気液界面であるため、せん断応力がゼロとなる Shear-free 境界である。しかし、超音波診断・治療で利用される気泡表面には殻質が存在するため、No-slip 境界となる。これら境界条件の違いによって、液膜の排液時間が異なる。すなわち、No-slip 境界条件の下では、液膜流れは圧力項と粘性項がバランスしたポアズイユ流れが形成されるのに対して、Shear-free 境界条件下では、圧力項と釣り合うのは慣性項であり、粘性力支配のポアズイユ流れの方が、当然排液時間が長く見積もられる。

さて、従来研究では、実験的に得られた排液時間と、上述した 2 種類の境界条件のもとで理論的に得られる排液時間とを比較することにより、たとえ殻質で覆われた気泡であっても、気泡表面を Shear-free 境界として取り扱うのが妥当である、との結論が出された。考察として、気泡体積変動に伴い、気泡表面積が 10 倍程度膨張するため、気泡表面を覆う殻質の影響は無視できる、ことが挙げられた。

以上のように、従来研究では気泡間液膜の排液には粘性力は影響せず(shear-free 境界)、

また液膜内圧力・液膜面積一定の仮定を課したモデルによって良く予測できることが示された。

これに対して申請者は、気泡ダイナミクスこそが排液の特性時間に関わる本質的な要因であり、従来モデルでは気泡ダイナミクスを考慮しなかったため、殻質で覆われた気泡に Shear-free 境界条件を課す、という無理が生じたと考える。

2. 研究の目的

本研究の目的は、超音波診断・治療に用いられるマイクロバブルの合体・反発に対する気泡ダイナミクス(気泡半径方向運動の力学)の影響を、定量的に理解することである。気泡を用いた超音波医療技術において、振動気泡の合体物理を解明し、合体を制御することが、診断・治療技術の信頼性、再現性、精度を向上させるうえで重要である。

本研究ではまず、体積変動を伴う気泡の合体・反発現象について、気泡ダイナミクスを考慮した数理モデルを構築する。また、高速度拡大撮影に基く精密実験を行い、構築したモデルの正当性を評価する。振動気泡の合体・反発現象の支配的要因は、気泡境界条件にあるのではなく、膨張・収縮運動といった気泡ダイナミクスにあるとする仮説が本研究の学術的な特色である。このような仮説の正当性を検証するために、超音波医療技術で実際に利用されているマイクロバブルを用いずに、常に Shear-free の気泡境界条件を満たすことが可能となるよう、無極性液体であるシリコンオイル中にマイクロバブルを発生させる。このような気泡境界条件が明確な系において、気泡ダイナミクスおよび液体粘性が液膜排液速度に与える影響を評価することが、本研究の独創的な点である。

3. 研究の方法

実験装置の概略図を図 1 に示す。本実験では 2 種類の音響共振管を作成し、音響管内に定在音場を発生させた。一つ目の音響管は、丸底フラスコ(内容積 250ml, 直径 70 mm)の左右両側面に圧電トランスデューサー(外径 20 mm, 内径 10 mm, 厚さ 6 mm)を取りつけた球形共振槽であり、他方は上述した圧電トランスデューサ 2 個の間に内径 20 mm, 長さ 50 mm の円筒ガラス管を接着した円筒共振管である。強制振動周波数は、球形共振槽では 24 kHz, 円筒共振管では 20 kHz である。

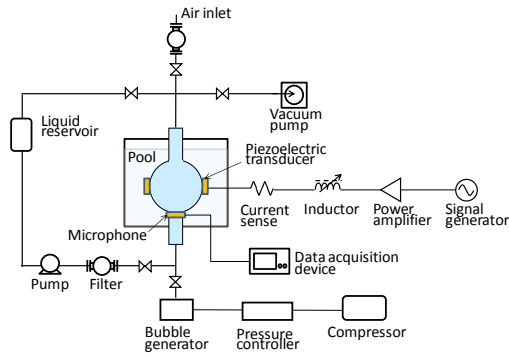


図1 実験装置概略図

圧電トランスデューサーへの入力信号を、ファンクションジェネレーターで作成し、パワーアンプで増幅した。また、インピーダンスマッチングのためにパワーアンプと圧電トランスデューサーの間に可変インダクターを設置した。また、球形共振槽を使用した実験ではフラスコ内の圧力計測用の圧電トランスデューサーをフラスコ底部に設置し、その信号を波形レコーダで記録した。

気泡運動の撮影には高速度カメラ (Vision research, Phantom V9.1) を、光源には 250 W のメタルハライドランプを使用した。気泡の体積振動 (24 kHz) は本実験で用いた高速度カメラでは取得することが出来ない。しかし、気泡振動の再現性は良好であるため、ストロボ撮影の原理に基づき、気泡体積振動を計測することができる。すなわち、気泡体積振動の周期を T とした場合に、 $(5+1/30)T$ の周期でサンプリングした画像 30 枚によって 1 周期分の気泡振動を再現した。なおこの場合の撮影速度は 2000 fps 程度であり、露光時間は $2 \mu\text{s}$ である。

気泡発生には、T 字マイクロチャネルを使用した。マイクロチャネルは、 $\phi 50 \mu\text{m}$ のエンドミルを用いたマシニングセンタによる切削加工によりアクリル板上に製作した。流路の代表的な寸法を図 2 に示す。発生気泡の大きさ、個数、発生間隔を、供給気体の圧力をスピーカーによって変動させることで制御した。

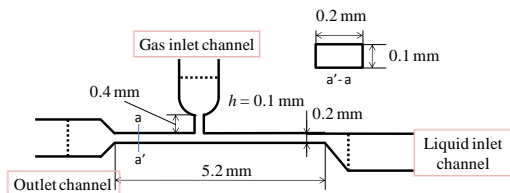


図2 気泡発生用マイクロチャネル

音響場発生装置と T 字マイクロチャネル型気泡発生装置の接続には、内径 1mm の PFA チューブを使用した。接続後の写真を図 3 に示す。

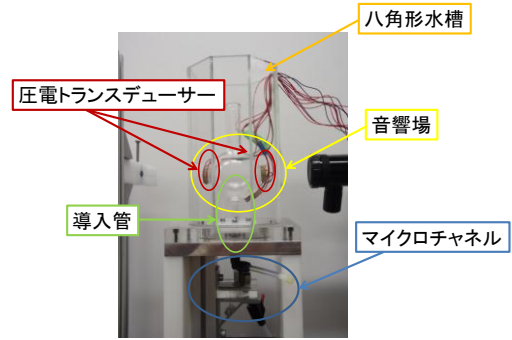


図3 テストセクション写真

得られた画像を基に、画像処理によって気泡重心位置、気泡接近速度、気泡半径、気泡間距離を求めた。画像処理には MATLAB Image Processing Toolbox を使用した。画像処理における代表的な過程を図 4 に示す: (a) 元画像, (b) 二値化, (c) 2 気泡の分離, (d) 各気泡の重心算出となっている。

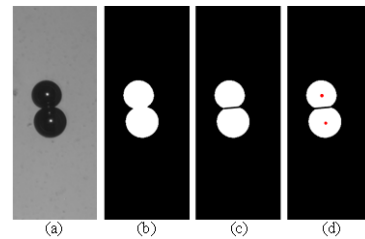


図4 画像処理過程

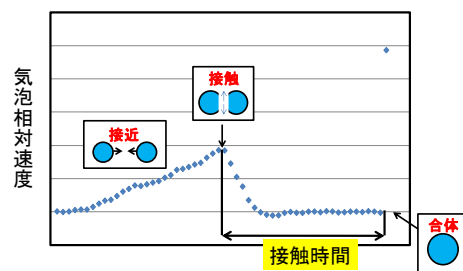
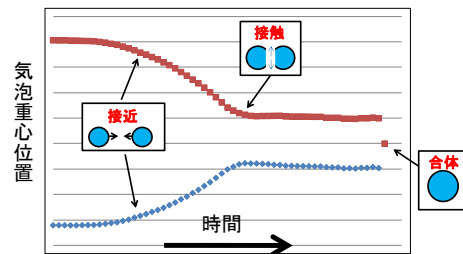


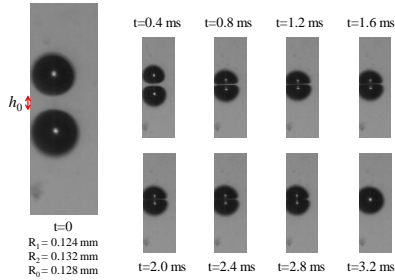
図5 2 気泡接触時間の定義

画像処理によって得られる接触時間の定義について図 5 を使用して説明する。各気泡の重心位置の時系列変化は図 5 上段のようになる。このデータから相対接近速度を計測すると下段のグラフが得られる。本研究では、速度が減少し始める時刻から 2 気泡が合一す

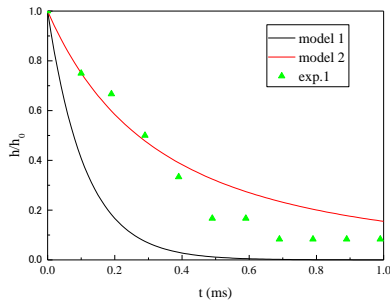
るまでの時間を接触時間と定義した。

4. 研究成果

振動 2 気泡合体挙動の典型的な挙動を図 6 と図 7 に示す。まず、図 6 では平均気泡半径が 0.128mm の共振気泡の場合を示す。図 6 から分かるように、気泡は接近に伴い、向かい合う面の界面が平坦となりほぼ半球状に変形する。この例では、 $t=1.2$ ms 程度から液膜厚さを画像処理により算出することが困難となった。2 気泡が合一したのは $t=3.2$ ms であった。



(a) Selected frames

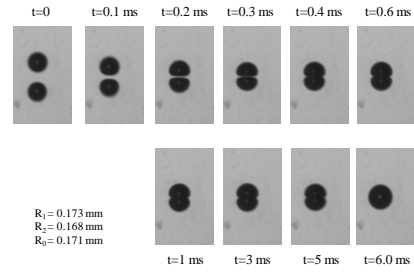


(b) Time change of film thickness.

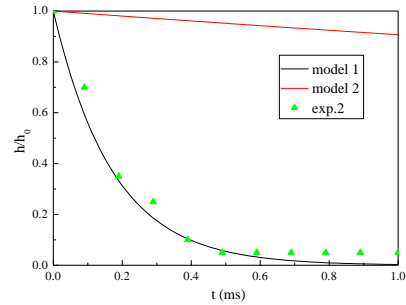
図 6 共振気泡対の合体

図 6(a)の写真に示すように時刻 0 (接近速度が減少し始める時刻) の気泡間液膜厚さを h_0 と定義する。この初期液膜厚さで除した無次元液膜の時間変化を図 6(b)に△のプロットとして示す。同図で比較している理論モデルはそれぞれ以下になる。まず、model 1 は気泡界面の表面張力によるラプラス圧分だけ液膜内の圧力が増加し、それによりバルク液体中へと液膜が排液されるとする準静的な力学モデルである(Kirkpatrick, R. D. et al., *Chem Eng Sci.*, **29**,1974)。model 1 では、気泡間液膜厚さは指数関数的に減少するのが特徴である。次に、model 2 は相対接近速度の影響を考慮にいたした運動学的モデルである(Doubles, L., *Int. J. Multiphase Flow*, **17**, 1991)。このモデルでは、液膜は時間の -2 乗に比例して減少するのが特徴である。

図 6(b)の実験結果とモデル予測との比較に着目すると、実験結果の液膜減衰率は、両モデルの中間程度であることが分かる。model 1



(a) Selected frames



(b) Time change of film thickness.

図 7 共振径より大きい気泡対の合体

では接触時間は 0.8ms 程度であり、model 2 では 30 ms 程度必要であった。

次に、平均初期気泡径が 0.17 mm と大きい場合の実験結果を図 7 に示す。この場合の接触時間は 6 ms 程度であった。気泡間液膜の時間変化を見ると、 $t < 0.5$ ms では model 1 と概ね一致しており指数関数的に減少しているが、それ以降はモデル解析結果の方が膜厚を過小評価していることが分かる。

接触時間を平均初期気泡半径で整理したグラフを図 8 に示す。また、比較のため得られた実験条件から求めたモデル予測値(model 1, model 2)も同時に示す。この図から分かることは、気泡半径の増加に伴い接触時間が増加しているということである。これは、気泡半径の増加に伴い初期気泡間距離が大きくなるため接触時間が長くなったと考えられる。本実験条件では、接触時間は気泡体積振動の周期にして 60 ~ 1000 周期と非常に長いことが分かる。また、モデル解析結果との比較から、液膜内のラプラス圧により排液が起こる準静的力学モデル(model 1)は接触時間を小さく見積もり、気泡接近速度を考慮に入れた運動学的モデル(model 2)は接触時間を大きく見積もることが明らかである。

図 8 の実験結果を詳細に観察すると、接触時間は平均初期気泡半径が 0.16 mm 程度のところでもっと小さくなっている。この $R_0=0.16$ mm は、本条件における共振気泡半径にほぼ一致する。すなわち、振動気泡の合体特性には、気泡半径方向の運動が実質的に影響していることが示唆される。

そこで、次の様な体積振動を考慮したモデ

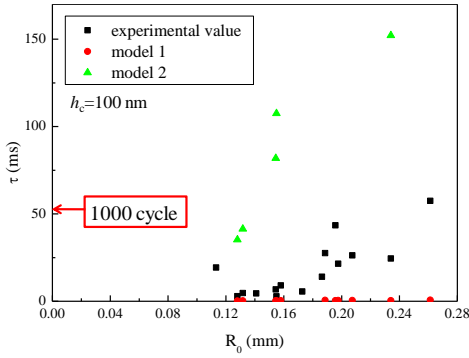


図 8 接触時間と初期気泡径の関係

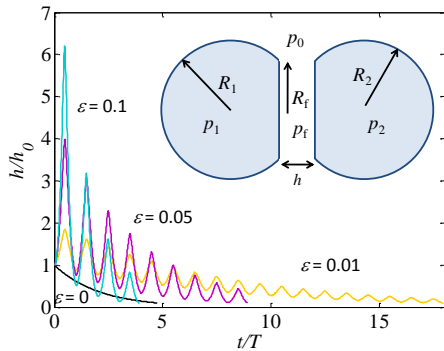


図 9 気泡体積変動を考慮に入れたモデル解析結果

ルを考える．図 9 右上に示すような 2 気泡が接触している場合を想定する．2 気泡間液膜の厚さ h の時間変化率は次式のように表わされる．

$$-\frac{\partial h}{\partial t} = \sqrt{\frac{8p_f}{\rho}} \frac{h}{R_f} \quad (1)$$

式(1)から液膜厚さ h は次式によって求められる．

$$\int_{hs}^{he} -\frac{dh}{h} = \int_0^\tau \sqrt{\frac{8p_f}{\rho}} \frac{dt}{R_f} \quad (2)$$

ここで、先述した model 1 では p_f, R_f とも一定であるとの仮定がおかれていたが、本モデルではまず液膜半径を次式のように変動すると仮定する．

$$R_f = R_0(1 + \varepsilon \sin \alpha t) \quad (3)$$

また液膜内の圧力は、液膜部では気泡界面の曲率半径が無限大であり液膜圧力 p_f は気泡内圧力と等しいと仮定し、次式のように Rayleigh Plesset 方程式から与える．

$$p_f - p_0 = \rho(R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2) + \frac{2\sigma}{R} + \frac{4\eta\dot{R}}{R} \quad (4)$$

導出したモデル解析結果を図 9 に示す．この図には、無次元半径振動振幅 ε を 0, 0.1, 0.05, 0.1 と変化させた場合を示す． $\varepsilon=0$ の場合が、準静的力学モデル(model 1)と一致し、接触時

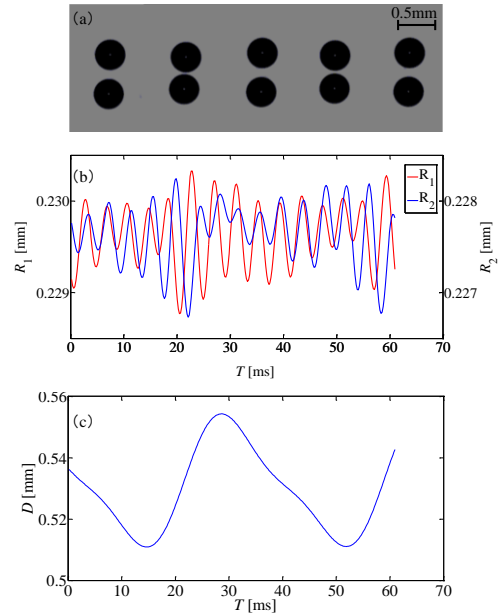


図 10 振動的な並進運動

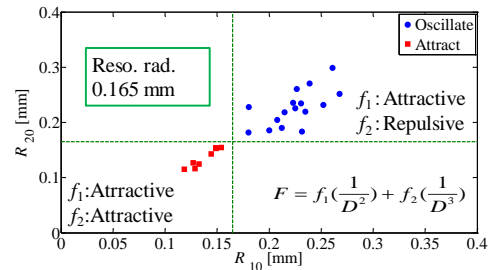


図 11 気泡並進運動の分類

間短い(振動周期の約 5 周期程度)ことが示されている．これに対して、気泡半径振動の振幅を増加させると接触時間も増加する傾向にあることがモデル解析によって明らかにされた．

また本研究では、気泡径が大きい場合に、2 気泡が接近したのちに、再度反発し、また近くづくという一連の動作を長時間し続け、2 気泡間距離が一定に保たれる現象を観察した．図 10 にその典型的な例を示す．気泡が合体する場合は、常に 2 気泡振動の位相差はゼロであるのに対して、図 10 のような一定距離で 2 気泡が安定する場合は、2 気泡が離れている場合は同位相で振動し、近づくとき逆位相へと振動位相が変化していることが分かる．

このような振動的な並進運動をする条件を初期気泡半径をパラメータとして図 11 に整理した．同図には、この実験条件における共振気泡半径に相当する箇所に破線を引いた．図 11 から分かることは、初期気泡径が共振径よりも大きい場合に、振動的な並進運

動を示すということである。同様の現象は、Harkin et al.によって理論的に示されている(*J. Fluid Mech.* 445, 2001)。彼らは気泡振動に微小振幅の仮定を課した線型解析において、気泡間相互作用力である第2Bjerknes力を理論的に評価した。その結果、第2Bjerknes力の主導項は2気泡間距離 D の2乗に比例し、気泡径が同じ場合は初期気泡径に関わらず常に引力となることを示した。他方、2気泡間距離 D の3乗に比例する第2主導項は初期気泡径の大小により力の向きが変化することを示した。すなわち、初期気泡径が共振径より小さい場合は常に引力であるのに対して、共振径より大きい場合には第2主導項は斥力として作用することを解析的に明らかにした。本実験結果はこのような理論解析結果を支持する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

1. Minori Shirota, Ko Yamashita, Takao Inamura, Orbital motions of bubbles in an acoustic field, Proc. of 19th International Symposium on Nonlinear Acoustics, DVD, 2012(アブストラクト審査).
2. 樽澤太一, 城田農, 稲村隆夫, T字マイクロチャンネルでの気泡生成に及ぼす液体粘度の影響, 日本混相流学会年会講演会 2011 講演論文集, pp. 30 - 31, 2011(査読無し).
3. 山下航, 城田農, 稲村隆夫, 音響場中での振動2気泡公転運動の高速度観察, 日本混相流学会年会講演会 2011 講演論文集, pp. 182 - 183, 2011(査読無し).
4. 宮前太紀, 伏見拓斗, 城田農, 稲村隆夫, 気体圧力変動によるT字マイクロチャンネルでの気泡生成, 混相流, 24-5, 2011(査読有り).

[学会発表] (計6件)

1. Minori Shirota, Hiroki Miyamae, Contact time of a pair of bubbles in an acoustic field, 63rd Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics, 22 October, 2011, Long Beach.
2. Minori Shirota, Ko Yamashita, Takao Inamura, Orbital revolution of a pair of bubbles in an acoustic field, American Physical Society 64th Annual Meeting Division of Fluid Mechanics, October 2011, Baltimore.
3. 樽澤太一, 城田農, 稲村隆夫, T字マイクロチャンネルでの気泡生成に及ぼす液体粘度の影響, 日本混相流学会年会講演会 2011, 2011年8月7日, 京都.
4. 山下航, 城田農, 稲村隆夫, 音響場中での振動2気泡公転運動の高速度観察, 日

本混相流学会年会講演会 2011, 2011年8月7日, 京都.

5. Minori Shirota, Ko Yamashita, Takao Inamura, Orbital motions of bubbles in an acoustic field, Proc. of 19th International Symposium on Nonlinear Acoustics, 23 May, 2011, Tokyo.
6. 宮前太紀, 伏見拓斗, 城田農, 稲村隆夫, 気体圧力変動によるT字マイクロチャンネルでの気泡生成, 日本混相流学会年会講演会 2010, 2010年7月17日, 浜松.

[その他]

ホームページ等

<http://www.mech.hirosaki-u.ac.jp/~mshirota/indexj.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城田 農 (SHIROTA MINORI)

弘前大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号: 40423537