

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K06170

研究課題名(和文) 強力集束超音波治療におけるキャビテーションの力学的作用に関する数値解析

研究課題名(英文) Numerical Study on Mechanical Effects of Cavitation in High-intensity Focused Ultrasound

研究代表者

沖田 浩平 (OKITA, Kohei)

日本大学・生産工学部・准教授

研究者番号：20401135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：キャビテーションを援用した強力集束超音波治療を対象に、高度な物理モデルを導入した高精度なシミュレーションを実現するためのソフトウェアアプリケーションを開発した。これにより、様々な現象やパラメータがキャビテーション気泡群の空間分布に与える影響について明らかにすることができた。また、高効率で安全な治療のため、キャビテーション気泡群の崩壊によって生じる高圧力を局所的に得るための超音波照射条件に関する知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

キャビテーション気泡の界面における熱・物質移動や気泡の並進運動といったミクロな物理現象や様々な物性が、マクロな集束超音波音場におけるキャビテーション気泡群の空間分布とその崩壊に与える影響に関する知見は、キャビテーションを援用した集束超音波治療の安全性の向上と高効率化において学術的に重要であり、本研究で開発されたソフトウェアアプリケーションは次世代の医用超音波技術の開発に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：Collapse of cavitation bubble clouds enhances the mechanical effects of cavitation on therapeutic ultrasound treatments. A software application was developed to clarify the spatial distribution as well as nonlinear behavior of cavitation bubble clouds in a focused ultrasound field. As the results, the effects of the heat and mass transfer through the bubble interface and the translation motion of bubbles on the distribution of the cavitation bubble cloud were clarified by the present numerical simulation. In addition, irradiation parameters of ultrasound for the safe and efficient cavitation-enhanced focused ultrasound treatment were studied.

研究分野：流体工学

キーワード：キャビテーション 医用超音波 気泡力学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

強力集束超音波 (High Intensity Focused ultrasound:以下, HIFU) を用いた低侵襲治療として、腫瘍焼灼、結石破碎、ドラッグデリバリー、細胞への遺伝子導入など、様々な治療に適用するべく研究が進められる中、HIFU に伴うキャビテーション現象への関心が非常に高い。例えば、腫瘍焼灼では、マイクロバブルである超音波造影剤を気泡核としたキャビテーション気泡の非線形体積振動によって音響エネルギーから熱エネルギーへ変換効率が大きく向上し加熱が促進される。また、キャビテーション気泡からの音響放射による治療領域のリアルタイムイメージング、キャビテーション気泡の膨張に伴う組織破碎や、気泡崩壊に伴うマイクロジェットを利用した細胞への遺伝子導入、気泡群の崩壊を利用した結石破碎など、さまざまな応用が研究されている¹。このように、次世代の超音波による診断および治療における技術開発において、キャビテーションの音響的、熱的また力学的特性の効果的な利用が求められている。

2. 研究の目的

超音波の周波数や圧力振幅などの照射パラメータだけでなく、組織の物性やキャビテーション気泡核の状態など、キャビテーションの挙動に関係する様々なパラメータの影響について数値シミュレーションによって明らかにすることが生体中でのキャビテーションの力学的作用の効率的で安全な利用に必要な不可欠である。このため、キャビテーションを援用した結石破碎を対象に、集束超音波キャビテーションに対するマルチスケール・マルチフィジクス解析のソフトウェアアプリケーションの開発によって、生体へのキャビテーションの力学的作用に関する知見を得るとともに、生体中でのキャビテーション制御に向けて、キャビテーションの挙動に関するパラメータの影響を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 超音波キャビテーションのモデリング

集束超音波焦点に生じるキャビテーションの気泡径が超音波の波長に比べて十分小さいという条件の下で、球形を仮定した気泡の体積運動方程式として、気泡周囲の媒質を圧縮性流体とした Keller-Miksis 方程式、もしくは、軟組織のような弾性体とした方程式^{2,3}を用いた。また、気泡界面における熱・物質移動は、気泡の振動挙動や成長に大いに影響する。このため、熱移動に対しては杉山らの次元縮約モデル⁴を用い、気泡界面における不凝縮ガスの物質移動に対しては、気泡周囲媒質に溶解している不凝縮ガスの濃度に対する拡散方程式から得られる気液界面における濃度勾配によって物質移動量を求めた。これら熱・物質移動を考慮した気泡内部ガスに対するエネルギー保存式より気泡内部ガスの圧力を得た。

キャビテーションは微小気泡核から気泡が膨張して成長する。ここでは、微小気泡核に対して、界面活性剤がミセルを形成しその中に気体を取り込まれた状態にあると仮定して、Marmontant らの脂質単層に対する表面張力モデル⁵を導入し、ある気泡径以下において表面張力が実質的にゼロとした。また、脂質単層が座屈した状態で、不凝縮ガスの気泡界面を通しての物質移動量が減少するようなモデル化を行った。これらの表面張力と物質移動に対するモデル化によって、不凝縮ガスを含む微小気泡核が安定して存在できるようにした。

気泡の並進運動については、気泡内ガスの密度が周囲流体の密度に比べて無視できるとして、仮想質量と抗力および表面力からなる並進運動方程式を用いた。

一方、気泡を含む流体中及び弾性体中を超音波が伝播する過程を再現するために、気泡を含む混合流体と弾性体に対する質量保存式、運動方程式及びエネルギー式に混合流体と線形弾性体に対する構成方程式を用いた⁶。

(2) 数値計算手法

媒質中の超音波伝播を高精度に解析するために、連続相である気泡を含む混合流体と弾性体に対する基礎方程式を空間 6 次精度の中心差分法によって離散化し、FDTD 法に準じて時間積分を行った。また、離散相となる気泡に対する基礎方程式は空間 2 次精度で離散化し、時間積分については気泡の体積振動を捉えるための時間スケールが大きく変化するためアダプティブな時間積分を用いた。連続相と離散相はオイラー・ラグランジュ法によってカップリングした⁷。

4. 研究成果

(1) キャビテーション気泡モデルの振舞い

初期気泡半径 50nm かつ座屈気泡半径 50nm の微小気泡核に 1MHz の超音波が照射された際のキャビテーション気泡モデルの振舞いとして、気泡半径の時間変化を Fig.1 に示す。Fig.1(a)より、圧力振幅が 1MPa の場合には、負圧によって初期気泡半径の 50nm から膨張することなく、正圧によって 20nm 近くまで収縮する挙動を示す。これは compression only behavior と呼ばれ、本研究で用いる表面張力モデルの特徴である。また、Fig.1(b)より、圧力振幅が 5MPa の場合には、気泡径が 25 μ m と初期気泡径の 500 倍まで膨張しており、微小気泡核からキャビテーションが発生している状況を再現している。一方、気泡界面における物質移動の影響を比較すると、時間の経過とともに圧力振幅が 1MPa の場合には最小気泡径が小さくなり、圧力振幅が 5MPa の場合には最大気泡径が大きくなっていることがわかる。ここで、気泡内ガスの質量の時間変化を Fig.2 に示す。Fig.2(a)より、圧力振幅 1MPa で物質移動を考慮した場合には、気泡の compression

only behavior によって気泡内ガスが周囲媒質に溶解し、気泡内ガスの質量が体積運動に伴って減少するという Inverse rectified-diffusion が生じる。逆に、Fig.2(b)より、圧力振幅 5MPa で物質移動を考慮した場合には、気泡が大きく膨張する際に周囲媒体に溶解している不凝縮ガスが気泡内に析出するために、時間の経過とともに気泡内ガスの質量が増加するという Rectified-diffusion が生じる。座屈気泡半径 50nm の場合の圧力振幅の閾値がおよそ 3MPa であり、この圧力振幅を境にして微小気泡核が成長もしくは収縮する。よって、キャビテーションが発生する圧力振幅を実験的に得ることで数値計算に必要な微小気泡核のパラメータを決めることができる。また、実験では微小気泡核を含む媒質への超音波照射によって微小気泡核が減少するという現象が報告されており、本研究で提案したキャビテーション気泡モデルによって再現された Inverse rectified-diffusion がこの微小気泡核減少の要因として考えられる。また、超音波治療のための機能性マイクロカプセル開発において、圧力振幅の閾値を境に成長もしくは収縮する特性を与えることで、集束超音波におけるキャビテーション発生局所性向上に寄与できると考えられる。

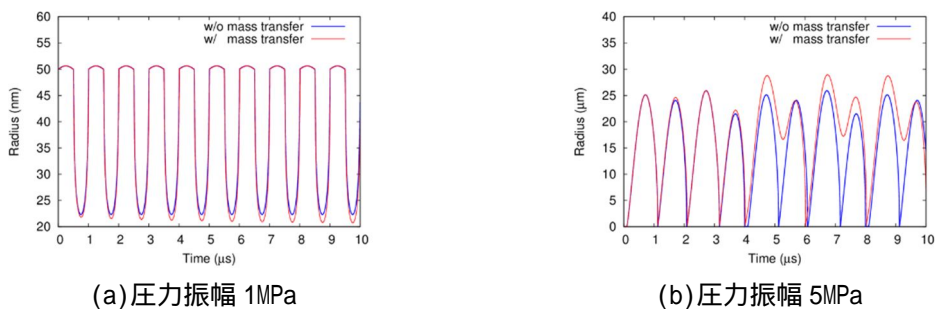


Fig.1 超音波照射時の気泡半径の時間変化 (f=1MHz, 初期気泡半径 50nm)

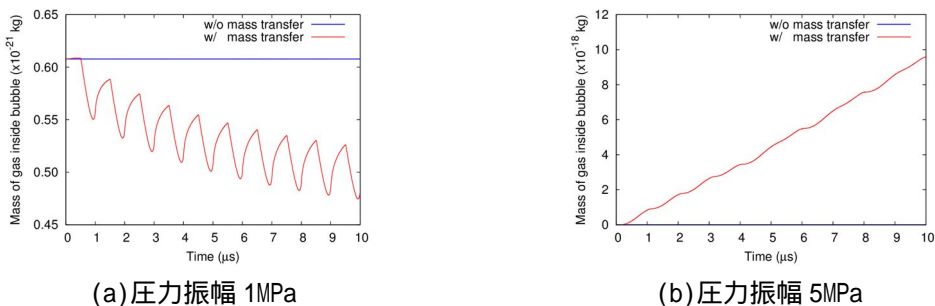


Fig.2 超音波照射時の気泡内ガス質量の時間変化 (f=1MHz, 初期気泡半径 50nm)

(2) 定在波音場におけるキャビテーション気泡群の空間分布

キャビテーションの力学的作用を明らかにするには、崩壊に至る前のキャビテーション気泡群の空間分布を正確に再現する必要がある。そこで、定在波音場におけるキャビテーションの成長や気泡の並進運動によるキャビテーションの空間分布への影響について検討した。Fig.3 に示すような直径 35mm で焦点距離 35mm の超音波トランスデューサの焦点に直径 10mm で長さ 10mm の円柱形のモデル結石の表面を配置した。また、キャビテーション気泡核として微小気泡核をトランスデューサとモデル結石の間の直径 10mm で長さ 10mm の円筒領域に一樣に配置した。

周波数 3.82MHz で照射した際の焦点近傍の圧力分布とポイド率分布について微小気泡核の初期ポイド率の影響を調べた結果を Fig.4 に示す。図中の破線はモデル結石表面を表している。初期ポイド率 1×10^{-10}

~ 1×10^{-9} の場合、結石表面にできる定在波音場の腹の部分にキャビテーションが発生しているのに対して、初期ポイド率 1×10^{-8} の場合には、キャビテーションによって定在波音場が乱され、焦点中央付近全体にわたってキャビテーションが発生し、圧力が低下していることがわかる。また、初期ポイド率 1×10^{-7} の場合のポイド率分布をみるとブドウの房状に分布しており、実験的にもこのようなキャビテーションの様子が観察されることが報告されている。

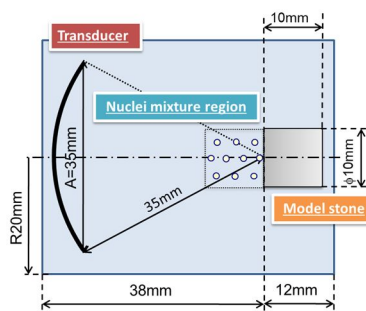


Fig. 3 集束超音波キャビテーションによる結石破碎の解析モデル

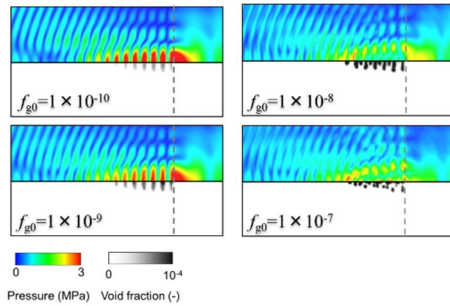


Fig.4 初期ボイド率に対する焦点近傍の圧力分布とボイド率分布 (f=3.82MHz)

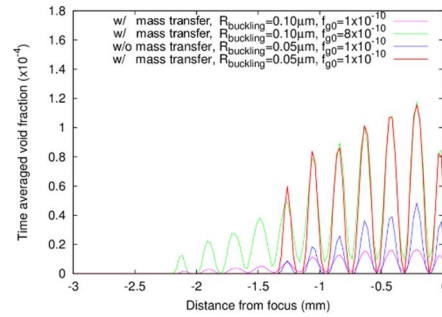


Fig.5 各条件における焦点近傍の音軸上の時間平均ボイド率分布 (f=3.82MHz)

座屈気泡径 (= 初期気泡径) と物質移動がキャビテーションの分布に与える影響について調べた結果として、焦点近傍の音軸上の時間平均ボイド率分布をFig.5に示す。まず、座屈半径0.05 μm 、初期ボイド率 1×10^{-10} で物質移動の有無による違いを比較すると、定在波の腹の部分で時間平均ボイド率に2~3倍程度の違いがあることがわかる。次に、初期ボイド率 1×10^{-10} で座屈半径の違いを比較すると、座屈半径0.1 μm では結石表面 (0mm) から-2.2mm付近までの定在波の腹の部分でボイド率の増加がみられるが、座屈半径0.05 μm では-1.3mm付近までの領域でのみボイド率が増加している。これは、座屈半径が大きいほど微小気泡核が成長する圧力振幅の閾値が小さくなるためである。一方、座屈半径0.05 μm のボイド率は座屈半径0.1 μm に比べて高くなっているのは、同じ初期ボイド率では気泡の数密度が座屈半径0.05 μm の方が8倍多いためである。そこで、数密度をそろえた条件として座屈半径0.05 μm で初期ボイド率 1×10^{-10} と座屈半径0.1 μm で初期ボイド率 8×10^{-10} の結果を比較すると、微小気泡核が成長する圧力振幅の閾値によって、キャビテーションが発生する領域に違いがあるものの、時間平均ボイド率のピーク値が一致していることがわかる。よって、気泡の体積振動が音場に与える影響が小さい場合に、物質移動を考慮することによって、座屈気泡径 (= 初期気泡径) が異なっても、成長したキャビテーション気泡の気泡径が等しくなるということがわかった。以上より、キャビテーションが発生する圧力振幅の閾値と微小気泡核の数密度がキャビテーションの空間分布に重要なパラメータであることがわかった。

ここで、気泡の並進運動がキャビテーション気泡群の分布に与える影響について調べた結果としてFig.6に焦点近傍音軸上の時間平均ボイド率分布を示す。並進運動を考慮した場合、結石表面に生じる集束超音波の定在波音場の腹の部分で並進運動を考慮しない場合に比べてボイド率が高くなっており、逆に節に近いところのボイド率は低くなっていることがわかる。図は割愛するが、並進運動を考慮した場合と考慮しない場合の気泡配置を比較すると、定在波の腹に向かって移動している。よって、微小気泡核から成長した気泡がBjerknes力によって定在波の腹に集まったために、並進運動を考慮した場合にボイド率のピークが高くなったと考えられる。

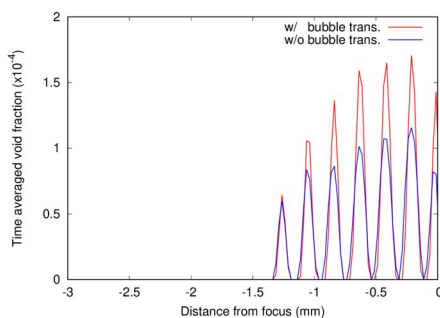


Fig.6 気泡の並進運動が焦点近傍音軸上の時間平均ボイド率分布に与える影響 (f=3.82MHz, $f_{g0}=1 \times 10^{-10}$)

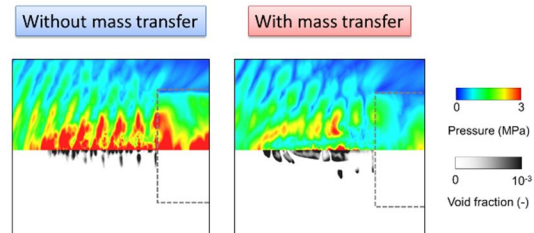


Fig.7 物質移動が焦点近傍の圧力分布とボイド率分布に与える影響 (f=545kHz)

次に、周波数が低い周波数545kHzで照射した際の焦点近傍の圧力分布とボイド率分布について物質移動の影響をFig.7に示す。物質移動を考慮していない結果は、定在波音場にやや乱れがあるものの、定在波の腹の部分でキャビテーションが成長していることがわかる。一方、物質移動を考慮した結果では、焦点中央部分にキャビテーション気泡群による高ボイド領域が形成され、超音波が散乱して音場が大きく乱されている。

以上より、本研究で提案した超音波キャビテーションに対するモデリングによって、キャビテーション気泡が成長する圧力振幅の閾値、気泡核の数密度、Rectified-diffusion、Bjerknes力による気泡の並進運動といったパラメータや現象がキャビテーション気泡群の空間分布に与える影響について明らかになった。

(3) キャビテーション気泡群の崩壊制御

キャビテーションを応用した結石破碎において、高周波数の超音波で結石表面にキャビテーション気泡群を形成し、低周波数の超音波でキャビテーション気泡群を激しく崩壊させるという方法⁸が提案されている。そこで、高周波数の超音波に追従する低周波数の超音波波形が正圧から始まる波形 Type W と負圧から始まる波形 Type M の2種類の超音波波形による比較を行った。圧力分布とポイド率分布の時間変化を Fig.8 に示す。高周波数の超音波によって、破線で囲まれた結石表面近傍にキャビテーション気泡群が形成されているところに低周波数の超音波が伝播してくる。この時、いずれの波形でも結石表面から離れた領域で低周波数の負圧によって生じたキャビテーション気泡群が正圧によって崩壊する。一方、高周波数の超音波によって結石表面に生じたキャビテーション気泡群が、波形 Type W の場合は先行する正圧によってそのまま崩壊するのに対して、波形 Type M の場合は先行する負圧によってさらに成長した後に正圧によって崩壊する。

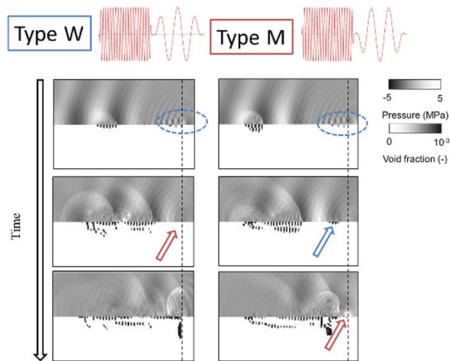


Fig.8 各超音波照射波形における焦点近傍の圧力分布とポイド率分布の時間変化

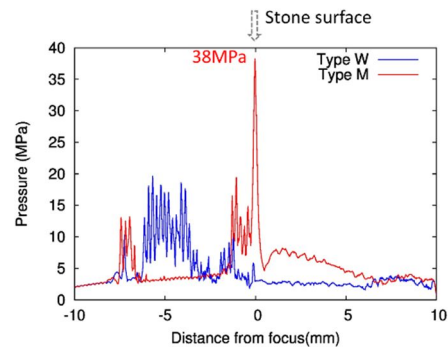


Fig.9 各超音波照射波形における焦点近傍音軸上の最大圧力分布

焦点近傍の音軸上の最大圧力分布を Fig.9 に示す。正圧が先行する波形 Type W では、結石表面から -6 ~ -4mm の位置で 20MPa 近い崩壊圧が生じている。一方、負圧が先行する波形 Type M では、-7mm 付近で 15MPa 近い崩壊圧が見られるものの、結石表面において 38MPa の崩壊圧が生じていることがわかる。図は割愛するが、各波形から低周波数の波形だけ取り出して照射した場合、波形 Type W では -5 ~ -1mm の領域で 25MPa 程度の崩壊圧が生じるのに対し、波形 Type M では -1.5mm 付近に 10MPa 近い崩壊圧が生じる。したがって、低周波数の超音波だけでは十分な崩壊圧が得られない超音波波形を用いる場合でも、高周波数の超音波照射によって選択的に結石表面にキャビテーション気泡群を形成することで、キャビテーション気泡群の成長と崩壊を局所的に引き起こすことが可能であることがわかった。

以上のようなキャビテーション気泡群の崩壊制御は結石破碎術において安全性と高効率を両立する上で重要であり、本研究で開発されたソフトウェアアプリケーションによって最適な超音波照射条件について検討できるようになったことは、次世代超音波治療機器開発において意義が大きいと考えられる。

<引用文献>

1. M. Wan et al. Cavitation in Biomedicine, Springer (2015).
2. Z. Yang and C. C. Church, "A model for the dynamics of gas bubbles in soft tissue," J. Acoust. Soc. Am. 118, 3595-3606 (2005).
3. S. Qin and K. W. Ferrara, "A model for the dynamics of ultrasound contrast agents in vivo," J. Acoust. Soc. Am. 128, 1511-1521 (2010).
4. 杉山ら, 気泡半径運動に対する熱的減衰効果の新たな次元縮約モデル: 第2報, 数値シミュレーションによるモデルの検証, 日本機械学会論文集 B 71(705), 1239-1246 (2005).
5. P. Marmottant et al., "A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling and rupture," J. Acoust. Soc. Am. 118, 3499-3505 (2005).
6. K. Okita et al., "Influence of Collapse of Cavitation Bubble Cloud on Erosion of Solid Surface in Hydraulic Machinery" Proc. 10th Symp. Cavitation(CAV2018) 542 - 545, (2018).
7. K. Okita et al., "Microbubble behavior in an ultrasound field for high intensity focused ultrasound therapy enhancement," J. Acoust. Soc. Am., 134 (2), 1576-85 (2013).
8. T. Ikeda et al., "Cloud cavitation control for lithotripsy using high intensity focused ultrasound," Ultrasound Med. Biol., 32(9), 1383-97 (2006).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kohei Okita, Ryuta Narumi, Takashi Azuma, Hidemi Furusawa, Junichi Shidooka, Shu Takagi and Yoichiro Matsumoto	4. 巻 6:4
2. 論文標題 Effects of breast structure on high-intensity focused ultrasound focal error	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Therapeutic Ultrasound	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40349-018-0111-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kohei Okita	4. 巻 34
2. 論文標題 Numerical study on growth and collapse of cloud cavitation in a focused ultrasound field	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. Mtgs. Acoust.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1121/2.0000907	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kohei Okita, Yuusuke Miyamoto, Teruyuki Furukawa, Shinobu Nagura, Shu Takagi, Hiroharu Kato	4. 巻 -
2. 論文標題 Influence of Collapse of Cavitation Bubble Cloud on Erosion of Solid Surface in Hydraulic Machinery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the 10th Symposium on Cavitation(CAV2018)	6. 最初と最後の頁 542-545
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1115/1.861851_ch103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 速水 尚, 伊井仁志, 沖田浩平, 高木 周	4. 巻 36
2. 論文標題 超音波によるバブルリポソームの制御に関するシミュレーション手法の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ながれ	6. 最初と最後の頁 93-100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 沖田浩平	4. 巻 29
2. 論文標題 強力集束超音波による低侵襲治療HIFUシミュレーション	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 超音波テクノ	6. 最初と最後の頁 13-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 沖田浩平
2. 発表標題 集束超音波音場に生じるクラウドキャビテーションの成長と崩壊に関する数値解析
3. 学会等名 キャビテーションに関するシンポジウム (第19回)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村裕志, 大谷修司, 沖田浩平, 葎仲潔, 佐々木明, 小関義彦
2. 発表標題 超音波水槽内の反射を低減させる吸音材表面の加工法についての検討
3. 学会等名 第17回日本超音波治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 沖田浩平
2. 発表標題 集束超音波治療に対するシミュレーション技術開発
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオエンジニアリング講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kohei Okita
2 . 発表標題 Numerical Study on Growth and Collapse of Cloud Cavitation in a Focused Ultrasound Field
3 . 学会等名 21st International Symposium on Nonlinear Acoustics (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kohei Okita, Yuusuke Miyamoto, Teruyuki Furukawa, Shinobu Nagura, Shu Takagi, Hiroharu Kato
2 . 発表標題 Influence of Collapse of Cavitation Bubble Cloud on Erosion of Solid Surface in Hydraulic Machinery
3 . 学会等名 The 10th International Symposium on Cavitation (CAV2018) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 K. Okita, S. Takagi, Y. Matsumoto
2 . 発表標題 Numerical Simulation of Cavitation-enhanced HIFU Therapy
3 . 学会等名 19th International Conference on Finite Elements in Flow Problems - FEF 2017 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 S. Takagi, K. Shimizu, S. Ii, K. Sugiyama, K. Okita
2 . 発表標題 Multiscale simulations for fluid structure interaction problems with biomedical applications
3 . 学会等名 The 4th Symposium on Fluid-Structure-Sound Interactions and Control (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Okita, K. Sugiyama, S. Takagi, Y. Matsumoto
2. 発表標題 Influence of cavitation bubble growth by rectified diffusion on cavitation-enhanced HIFU
3. 学会等名 70th Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 沖田浩平, 杉山和靖, 高木周, 松本洋一郎
2. 発表標題 集束超音波治療におけるキャピテーション気泡の成長と加熱効率
3. 学会等名 日本流体力学学会2017
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考