

博士論文（要約）

集束超音波場中における
シェル構造を有するマイクロバブルの
挙動に関する研究

松崎 玄伸

1. 緒言

直径が数 μm のマイクロバブルは数MHzから数十MHzに共振周波数を持ち、MHz帯の超音波に対して優れた応答性を有することから医療分野においては超音波画像診断法の造影剤として広く利用されている [1]. 近年ではマイクロバブルを治療用途へ応用することが提案されている. 治療効果を精度良く予測するためには、マイクロバブルの挙動を事前に把握することが重要であり、気泡径分布および気泡内気体とシェルの物性が必要となる. また、マイクロバブルの超音波場中における運動を記述するため、シェルの弾性と粘性をモデル化して単一気泡の運動方程式であるRayleigh-Plesset方程式を修正する研究や、多気泡系（気泡クラウド）の運動を記述する研究が行われている. 前者にはChurchのモデル [2]やHoffのモデル [3]などが存在し、後者にはTakahira [4], Doinkov [5], Ilinskiiら [6]による研究などが存在している.

自由界面気泡が空間内に疎に存在している気泡クラウドについて、Omtaによって単一気泡の気泡径 D_b 、気泡クラウド径 D_c 、単一気泡の固有振動数 ω_b 、気泡クラウドの固有振動数 ω_c 、気泡クラウド内のボイド率 α 、気泡クラウドの実効ポリトロープ指数 γ_{eff} を用い、次式で整理されることが示されている [7].

$$\frac{\omega_c}{\omega_b} = \frac{D_b}{D_c} \left(\frac{\pi}{2\alpha^{1/2}} \right) \sqrt{\frac{\gamma_{\text{eff}}}{3}} \quad (1)$$

気泡が多数存在している領域に対して集束超音波を照射すると、焦点位置に気泡が集積する現象が見られ気泡クラウドが形成される. この気泡クラウドについて、式(1)のように単一気泡特性とクラウド特性とを整理する事が可能であれば、マクロな構造である気泡クラウドの計測によってミクロな構造である単一気泡の特性を知る事が可能となる.

本研究では、シェル構造を有するマイクロバブルを用いた場合において、形成される気泡クラウドの特性と、個々のマイクロバブルの特性との関連を明らかにすることを目的として、集束超音波と高速度カメラを用いてマイクロバブル群の挙動を観測する事. 気泡径やシェル構造がクラウド形成に与える影響を定量的に評価した. また、気泡クラウドの力学モデルに対して既存のシェルモデルを組み合わせることで、シェル構造を有するマイクロバブル気泡クラウドの運動モデルを導出して数値解析を行った. 数値解析の結果について実験および先行研究と比較し、気泡クラウドと単一気泡との関係について考察した.

2. 原理および手法

超音波音場中に存在する気泡には、第一ビヤクネス力と呼ばれる気泡体積と音圧勾配に比例する力が作用する [8].

$$\mathbf{F} = -\langle V(t) \nabla P(\mathbf{r}, t) \rangle \quad (2)$$

一次元定在音場 $P(\mathbf{r}, t) = P_0 - 2P_A \sin(ky) \cos(\omega t)$ が形成されている場合、第一ビヤクネス力は気泡の共振周波数 ω_b 、超音波音場の周波数 ω の大小関係により符号が決定される. P_A は音圧振幅、 k は波数、 R_0 は気泡の平衡半径、 ρ は媒質の密度である.

$$F_B = -\frac{4\pi k R_0^2 P_A^2 \sin(2ky)}{\rho(\omega^2 - \omega_b^2)} \quad (3)$$

式(3)より，気泡の共振周波数が音場の周波数よりも高い小気泡の場合は腹へ，大気泡の場合は節方向へと作用する．従って，音場の周波数よりも高い共振周波数を持つ小気泡を音場の腹へ集積させることが可能である．

Fig. 1左に実験系の概略を示す．直径40 mm，焦点距離40 mmの凹面型素子から超音波を発生し，焦点位置における気泡クラウド形成の様子を倒立顕微鏡に接続した高速度カメラで撮影した．超音波素子は共振周波数が0.3, 0.4, 2.0, 3.3, 5.5 MHzの5種類を使用し，固有モードと奇数倍モードの条件の周波数条件を使用した．音響流の発生を防止するため，ポリアクリルアミドゲルを用いて実験領域を限定した．マイクロバブルは半径1.4 μm の超音波造影剤Sonazoidと半径0.75 μm の帝京大学で作製されたTeikyo-MB [9]を用いた．超音波素子への入力波形および強度はオシロスコープを用いてモニタリングした．

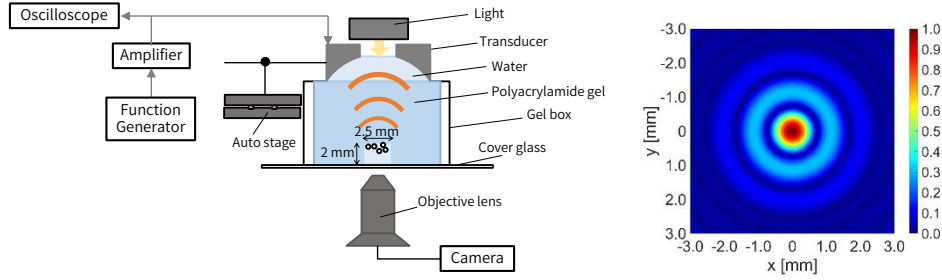


Fig. 1 (Left): Experimental setup, (Right): Pressure distribution on the focal plane

集束超音波場の焦点面における音圧分布はFig. 1右のようになっており，焦点位置を腹として同心円状に定在音場が形成される．形成された気泡クラウドは単一気泡よりも低い共振周波数を持ち，式(1)よりクラウドが成長して径が大きくなるに従い共振周波数は低下する．集束超音波場においても式(3)と同様の関係が成立し，クラウドが十分小さい場合には焦点に安定して存在できる．成長により低下した共振周波数が音場の周波数よりも低くなったとき，焦点が不安定点となりクラウドが焦点から移動する．焦点から移動する直前のクラウドの共振周波数は音場の周波数と一致すると考えられる．

気泡クラウドの数値計算には，Takahira [4]のLagrangeの運動方程式を用いた導出を参考に，周囲音場の圧力振幅が十分小さく気泡の変形が存在しないとした式(4)を用いた．

$$\begin{aligned}
R_I \ddot{R}_I + \frac{3}{2} \dot{R}_I^2 = & \frac{1}{\rho} \left\{ \left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_{I0}} \right) \left(\frac{R_{I0}}{R_I} \right)^{3\gamma} - (p_0 + p_e) - \frac{2\sigma}{R_I} - 12 \frac{d_s}{R_{I0}} \left(G_s \frac{R_I - R_{I0}}{R_{I0}} + \mu_s \frac{\dot{R}_I}{R_{I0}} \right) \right\} \\
& - \frac{4\mu \dot{R}_I}{\rho R_I} + \frac{1}{4} \dot{\mathbf{X}}_I \cdot \dot{\mathbf{X}}_I - \sum_{J=1}^N \frac{R_J^2 \ddot{R}_J}{L_{IJ}} - \sum_{J=1}^N \frac{2R_J \dot{R}_J^2}{L_{IJ}} + \sum_{J=1}^N \frac{R_J^3 \dot{\mathbf{X}}_J \cdot \mathbf{e}_{IJ}}{2L_{IJ}^2} \\
& + \sum_{J=1}^N \frac{R_J^2 \dot{R}_J (5\dot{\mathbf{X}}_J + \dot{\mathbf{X}}_I) \cdot \mathbf{e}_{IJ}}{2L_{IJ}^2} + \sum_{J=1}^N \frac{R_{J0}^3 (2\dot{\mathbf{X}}_J + \dot{\mathbf{X}}_I) \cdot (\mathbf{I} - 3\mathbf{e}_{IJ} \mathbf{e}_{IJ}) \cdot \dot{\mathbf{X}}_J}{4L_{IJ}^3}
\end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned}
R_I \ddot{\mathbf{X}}_I + 3\dot{R}_I \dot{\mathbf{X}}_I = & -\frac{18\mu \dot{\mathbf{X}}_I}{\rho R_I} - \sum_{\substack{J=1 \\ J \neq I}}^N \frac{3R_I R_J^2 \ddot{R}_J \mathbf{e}_{IJ}}{L_{IJ}^2} - \sum_{\substack{J=1 \\ J \neq I}}^N \frac{3R_J^2 \dot{R}_I \dot{R}_J \mathbf{e}_{IJ}}{L_{IJ}^2} - \sum_{\substack{J=1 \\ J \neq I}}^N \frac{6R_I R_J \dot{R}_J^2 \mathbf{e}_{IJ}}{L_{IJ}^2} \\
& - \sum_{\substack{J=1 \\ J \neq I}}^N \frac{3R_I R_J^3 (\mathbf{I} - 3\mathbf{e}_{IJ} \mathbf{e}_{IJ}) \cdot \ddot{\mathbf{X}}_J}{2L_{IJ}^3} - \sum_{\substack{J=1 \\ J \neq I}}^N \frac{3(5R_I R_J^2 \dot{R}_J + R_J^3 \dot{R}_I) (\mathbf{I} - 3\mathbf{e}_{IJ} \mathbf{e}_{IJ}) \cdot \dot{\mathbf{X}}_J}{2L_{IJ}^3} \\
& + \sum_{\substack{J=1 \\ J \neq I}}^N \left\{ \frac{9R_I^3 R_J^3 [\dot{\mathbf{X}}_J \mathbf{e}_{IJ} + \mathbf{e}_{IJ} \dot{\mathbf{X}}_J + (\mathbf{e}_{IJ} \cdot \dot{\mathbf{X}}_J) \mathbf{I} - 5(\mathbf{e}_{IJ} \cdot \dot{\mathbf{X}}_J) \mathbf{e}_{IJ} \mathbf{e}_{IJ}] \cdot \dot{\mathbf{X}}_J}{2L_{IJ}^4} \right\}
\end{aligned}$$

クラウド内のボイド率，および構成する気泡の特性がクラウドの共振周波数に与える影響を評価する場合には， $\dot{\mathbf{X}}_I=0$ の重心固定とした．

3. 結果および考察

Fig.2左にクラスター形成実験における，照射周波数と形成されたクラウド径の関係を示す．Sonazoidはシェル構造を有し共振周波数5.2 MHzである [3]．Teikyo-MBはシェルを有している気泡であるが，シェルの力学特性が不明である．図においては，シェル特性がSonazoidと同一で気泡径が異なる気泡であるとして整理を行った．実験結果において，Sonazoidに対しては $D_c/D_b=2.4(\omega_c/\omega_b)^{-0.91}$ の関係が成り立ち，Teikyo-MBに対しては $D_c/D_b=3.3(\omega_c/\omega_b)^{-0.74}$ の関係が成り立つ．式(1)のスケーリング則と比較して，Sonazoidのクラウドは-0.91乗則を示し，疎な自由界面気泡クラウドにおける-1乗スケーリング則と類似した結果を示した．一方，Teikyo-MBは-0.74乗則となり，自由界面気泡とは異なる振る舞いを示した．

Fig.2中央に重心固定気泡クラウドの固有振動数解析の結果から得られるスケーリング因子とボイド率の関係を，Fig.2右に係数とボイド率の関係を示す．重心固定気泡クラウドにおいて，スケーリング因子について， $\alpha < 0.15$ の領域で-1から負の方向へ乖離する傾向がみられたが，Teikyo-MBの実験結果のように0方向へ大きく乖離する傾向は高ボイド率条件やシェルの有無，気泡径に関わらず確認されなかった．特にTeikyo-MBに対応する $R_b = 0.75 \mu\text{m}$ のSonazoidシェル構造を有する気泡において， $0.95 < |\alpha| \leq 1.05$ とほぼ反比例則をみたすということが示された．係数に対しては，ボイド率が高くなるほど係数が低くなる傾向がみられた．自由界面気泡クラウド理論では半径1 μm 程度の小気泡では等温変化的に振舞うため γ は1になると考えられるが， $R_b = 1.4 \mu\text{m}$ のシェル気泡の高ボイド率条件，および $R_b = 0.75 \mu\text{m}$ のシェル気泡においてはクラウドがポリトロブ変化の挙動を示すような係数をとることが示された．また，並進運動を考慮した気泡クラウドの運動の数値解析の結果として，固有振動数解析から予想されるクラウド径より大きい値を取り得ることが示された．

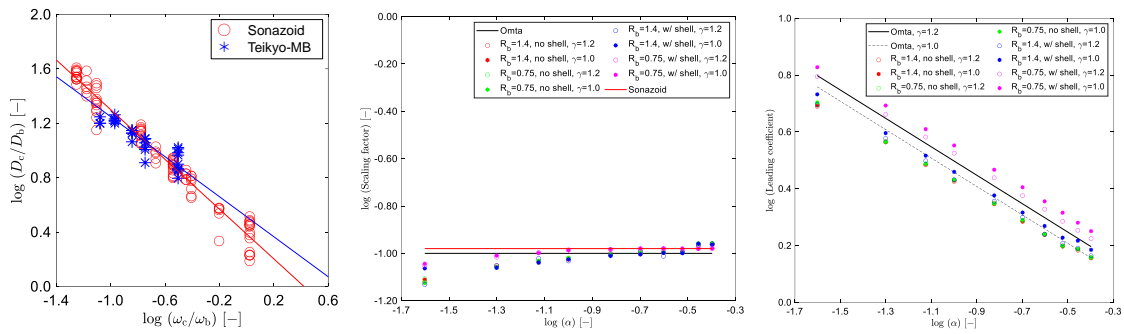


Fig.2 (Left): Relation between diameter of bubble clouds and incident ultrasound frequency, (Center): Relation between scaling factor and void fraction in the bubble cloud, (Right): Relation between coefficient and void fraction in the bubble cloud

4. 結言

本研究では、集束超音波を用いて気泡クラウドを形成する実験を行い、単一気泡の特性との関連を定量的に評価した。また、気泡クラウドの力学モデルに対して数値解析を行い、数値解析結果を実験および先行研究と比較し、気泡クラウドと単一気泡との関係についての知見を導いた。その結果として、重心固定気泡クラウドにおいてはシェル構造を有する場合においても自由界面気泡クラウドの理論モデルと同様のスケーリング則が成立することを示した。クラウド径は、シェル構造を有する場合、気泡径が小さい場合に大きい値を取り得ること、並びに並進運動により大きい値を取り得ることが示され、実際の気泡クラウドでは気泡径分布および並進運動がスケーリング則を変化させる要因として作用しうることを示唆した。

Reference

- [1] K. Ferrara, R. Pollard, and M. Borden, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **9**, 415 (2007).
- [2] C. C. Church, *J. Acoust. Soc. Am.* **97**, 1510 (1995).
- [3] L. Hoff, *Acoustic Characterization of Contrast Agents for Medical Ultrasound Imaging* (Springer Netherlands, Dordrecht, 2001).
- [4] 高比良裕之, 気泡群の力学に関する研究, Kyoto University, 1992.
- [5] A. A. Doinikov, *J. Acoust. Soc. Am.* **116**, 821 (2004).
- [6] Y. A. Ilinskii, M. F. Hamilton, and E. A. Zabolotskaya, *J. Acoust. Soc. Am.* **121**, 786 (2007).
- [7] R. Omta, *J. Acoust. Soc. Am.* **82**, 1018 (1987).
- [8] T. G. Leighton, A. J. Walton, and M. J. W. Pickworth, *Eur. J. Phys.* **11**, 47 (1990).
- [9] Y. Oda *et al.*, *Int. J. Pharm.* **487**, 64 (2015).