衝撃波 DDS のための曲率弾性壁近傍での気泡変形挙動解析*

山野井 一郎^{*1}, 玉川 雅章^{*2}Bubble Deformation Analysis near Curved Elastic Wall
for Developing Shock Wave DDSIchiro YAMANOI^{*3} and Masaaki TAMAGAWA^{*3} Graduate School of Life Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology,
2-4 Hibikino, Wakamatsu-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka, 808-0196 Japan

This paper describes fundamental investigation to apply penetration of micro jet to disintegrate microcapsules in Drug Delivery System (DDS). Deformation processes of a bubble near curved elastic wall by shock wave observed by optical shadowgraph method using a high-speed camera. It is found that a bubble generates micro jet toward a wall and opposite side whose characteristics are affected by wall elasticity, wall curvature and a position of an initial bubble. Maximum velocity reaches 77 m/s, which corresponds to 28 MPa as water pressure. Changing wall elasticity, wall curvature and an initial bubble position can control penetration force by micro jet.

Key Words: Bubble, Shock Wave, Elastic Wall, Micro Jet, Drug Delivery System

1. 緒 言

衝撃波の技術は、非侵襲的な結石治療である集束衝撃波結石破碎治療(ESWL)や骨形成術をはじめとして種々の医療技術^{①)}に応用されている。衝撃波は作用時間が短く単位時間当たりのエネルギーの作用量が多いなどの特徴があり、現在、それらの特徴を生かした新たな応用技術開発が求められている。そこで本研究では衝撃波技術をドラッグ・デリバリー・システム(DDS)におけるカプセル破壊に利用することを考える。

衝撃波による DDS では、薬物と気泡を内包したマイクロカプセルを血流中に流し、患部付近で衝撃波により破壊する。図 1 に衝撃波による気泡内包マイクロカプセル破壊の機構を示す。気泡内包マイクロカプセルに衝撃波が作用すると、カプセル内の気泡は周囲のカプセル壁の存在により不安定な振動をして崩壊に至る。この際に、気泡は高速のジェット流であるマイクロジェットを発生し、カプセル壁を内部から貫通することでカプセルの効率よい破壊が期待できる^{②)}。

効率よく破壊する気泡内包マイクロカプセルの設計には、衝撃波と気泡とカプセル弾性壁の相互作用によ

Fig. 1 Mechanism of microcapsule disintegration by micro jet using shock wave

る気泡変形挙動を解明することが重要となる。本研究はその基礎研究として、気泡内包マイクロカプセルをモデル化し、曲率弾性壁近傍の気泡に衝撃波を作用させたときの気泡変形挙動の観察・解析を行い、壁弾性率、壁曲率半径、初期気泡位置の気泡変形挙動への影響を明らかにした。

2 実験モデルと実験装置

2・1 気泡内包マイクロカプセルの実験モデル
カプセル内の気泡の変形挙動を直接観察することは困難なため、実験では気泡内包マイクロカプセルをモデル化する。ここで、カプセル壁の曲率と弾性は効率よく破壊する気泡内包マイクロカプセルを設計する際の重要なパラメータであるため、実験モデルには曲率を持つ弾性壁を用いる。図 2 に気泡内包マイクロカプセ

* 原稿受付 2003 年 11 月 10 日。

^{*1} 正員、京都大学大学院エネルギー科学研究科(☎606-8501 京都市左京区吉田本町)。

^{*2} 正員、九州工業大学大学院生命体工学研究科(☎808-0196 北九州市若松区ひびきの 2-4)。

E-mail: yamanoi@cbm.life.kyutech.ac.jp

Fig. 2 Half-cylindrical elastic wall model simulating microcapsule including a bubble

ルの実験モデルを示す。実験モデルの形状は2次元半円筒であるが、これは3次元の球殻のカプセル壁を可視化が容易なように2次元の円筒壁として、さらに気泡の変形挙動に影響が大きい壁面下半分のみとするためである。また、カプセル壁は弾性体であることから、モデル壁には弾性体のゼラチンを用いる。

このモデル壁を箱型の観察部の底面に設置し、観察部をゼラチンが膨潤しないようにシリコンオイルで満たす。シリコンオイルは水と同じ動粘度の $1 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ (1cSt, 25°C) とする。

モデル壁の上部に気泡を生成させるために、チューブに取付けた内径 0.115mm の針を観察部の底部からモデル壁の壁面まで貫通させ、チューブに圧力をかける。針先から生成する気泡は空気気泡で、気泡形状は縦横比 0.8 程度の楕円体である。この気泡の大きさを同じ体積の球の半径で表すと、初期気泡半径 R_0 は 0.6mm となる。

このモデルを用いて実験を行い、壁曲率半径、壁弾性率、初期気泡位置の気泡変形挙動への影響を明らかにする。ここで、壁曲率半径 r を半円筒の中心軸から壁面までの長さとして定義し、 $r=3\text{mm}$, $r=5\text{mm}$, $r=\infty$ (平面) と表記する。また、壁弾性率をゼラチン濃度で表し、10wt%, 30wt% (ヤング率はそれぞれ $9.43 \times 10^3 \text{ N/m}^2$, $1.72 \times 10^5 \text{ N/m}^2$)⁹⁾ と表記する。初期気泡位置は、衝撃波が入射する瞬間の気泡位置で、モデル壁面から気泡重心までの距離を初期気泡位置 b_0 で表す。

2・2 実験装置 図3に実験装置図を示す。衝撃波生成には縦型の無隔膜式衝撃波管を用いる。生成する衝撃波は解析の容易な平面衝撃波で、衝撃波管管端部に取付けた観察部中のシリコンオイルに入射し、実験モデルに伝播する。シリコンオイル中での衝撃波の性

Fig. 3 Experimental apparatus

質は、表1に示すように、衝撃マッハ数が1.10、入射圧力がゲージ圧で0.24MPaである。

モデル壁近傍の気泡は衝撃波入射にともない変形をはじめ。このときの気泡変形挙動をフレーミング管カメラ (浜松ホトニクス, C4187) で、シャドウグラフィ法により連続8コマ撮影し、解析する。

Table 1 The properties of shock wave by measurement

	Velocity (m/s)	Shock Mach Number	Incident Pressure (MPa)	Rise Time (μs)
Air	477.6	1.40	0.12	9.0
Silicone Oil	1051	1.10	0.24	6.0

3. 典型的な気泡変形挙動と画像処理

3・1 典型的な気泡変形挙動 図4に典型的な気泡変形挙動の連続画像を示す。実験条件は壁弾性率 10wt%, $r=3\text{mm}$, $b_0=2.4\text{mm}$ で、連続画像の下に数字は、衝撃波が気泡に入射した瞬間を $0\mu\text{s}$ とする経過時間を表している。気泡は衝撃波の入射後、気泡周囲の圧力の上昇により収縮し、収縮による内部圧力の上昇により膨張する。詳細について見ると、気泡は左右方向に

 Fig.4 Typical continuous photographs of a bubble deformation ($10\text{wt}\%\alpha$, $r=3\text{mm}$, $b_0=2.4\text{mm}$)

 Fig.5 Concentration histogram of the bubble image with 8 bit resolution ($47\mu\text{s}$ after shock wave's reaching a bubble, $10\text{wt}\%\alpha$, $r=3\text{mm}$, $b_0=2.4\text{mm}$)

 Fig. 6 Binarized image by one threshold ($47\mu\text{s}$ after shock wave's reaching a bubble, $10\text{wt}\%\alpha$, $r=3\text{mm}$, $b_0=2.4\text{mm}$)

くびれを生じて($37\mu\text{s}$), 上下方向に鋭く変形し, その変形部が大きく伸びた後($47\mu\text{s}$), 分裂していく。

3・2 気泡画像の二値化処理 気泡変形挙動の解析には, 撮影した気泡画像の二値化像を用いる。以下で述べるように, 上下方向に鋭く変形する気泡画像は, 画像全体を一つのしきい値で二値化しても気泡形状に忠実な二値化像にならない。したがって, 気泡形状を忠実に再現する二値化処理について検討を行う必要がある。ここでは, まず, 検討を行う画像とその濃度ヒストグラムを示し, 次に, 画像全体を一つのしきい値で二値化された像とその問題点を示す。さらに, その問題点の原因となる気泡部分の濃度値について考察を行い, 最後に気泡形状を忠実に再現する二値化処理法を示す。

検討を行う画像とその濃度ヒストグラム (8bit の濃度分解能) を図 5 に示す。検討を行う画像は図 4 の $47\mu\text{s}$ 時の画像から上下方向に鋭く変形する気泡像を矩形形状に切り取ったもので, その濃度ヒストグラムには 100 付近と 220 付近に二つのピークがある。これらのピークはそれぞれ画像の背景部分と気泡部分を表

 Fig.7 Bubble photograph and concentration distributions at section A, B ($47\mu\text{s}$ after shock wave's reaching a bubble, $10\text{wt}\%\alpha$, $r=3\text{mm}$, $b_0=2.4\text{mm}$)

しており, それぞれの部分の濃度分布のばらつきと部分間のばらつきの比を最小にするしきい値で背景部分と気泡部分を分ける。ばらつきの比を最小にする理由は, それぞれの部分のばらつきが小さく, 部分間のばらつきが大きくなるためである。これより先, しきい値を求める際にはこの手法を用いる。

図 6 に, 図 5 の画像全体の濃度ヒストグラムから求めたしきい値で二値化された像を示す。この二値化像を気泡の中心部と突起部に分割すると, 中心部では気泡形状をよく再現しているが, 突起部ではその先端部分が気泡部分として認識されていない。このことから, 気泡の中心部の濃度値と比較して突起部の濃度値は小さいと考えられる。

そこで, 気泡の中心部と突起部における濃度値の違いを調べる。図 7 の左側は図 5 で示した気泡の画像で, y 軸に垂直な断面 A, B を中心部と突起部にとっていく。図 7 の右側は断面 A, B の濃度分布図を示し, 横軸は断面の x 座標, 縦軸は濃度値を表す。ここで濃度値の大きい部分は気泡部分で, 小さい部分は背景部分を表すことになる。背景部分の濃度値は断面 A, B において同程度であるが, 気泡部分の濃度値は断面 B の場合では断面 A の場合と比較して小さい。したがって, 気泡部分の濃度値は, 気泡の中心部より突起部で小さいことがわかる。このことより, 気泡画像を一つのしきい値で二値化するのではなく, 気泡の中心部を含む領域と突起部を含む領域に分割して, それぞれのしきい値で二値化することにより, 気泡形状に忠実な二値化像が得られることが予測される。

Fig. 8 Bubble photograph divided into three parts and bubble image binarized by three thresholds (47 μ s after shock wave's reaching a bubble, 10wt%, $r=3$ mm, $b_0=2.4$ mm)

図 8(a)は図 5 で示した画像で、気泡の中心部を含む領域と突起部を含む領域に分割している。図 8(b)は、図 8(a)におけるそれぞれの領域でのしきい値で二値化された像で、気泡の中心部も突起部も気泡形状を忠実に表している。

以上より、上下方向に鋭く変形する気泡の画像は、気泡の中心部と突起部で濃度値が異なるため、気泡の中心部を含む領域と突起部を含む領域に分割してそれぞれの領域で二値化することで気泡形状に忠実な二値化像が得られることがわかる。

本研究では、上述のような領域分割する画像処理を用いて気泡変形挙動を解析する。

4. 実験結果と考察

4・1 パラメータの定義 図 9 に気泡変形挙動解析に用いるパラメータの定義を示す。図 9(a)の気泡半径 R は気泡の二値化像から得られる面積 S と等しい面積の円の半径であり、図 9(b)の気泡位置 b は気泡重心からモデル壁面までの距離である。また、図 9(c)の気泡表面位置 δ_t , δ_b は、気泡重心を原点として上方向（壁面と逆方向）を正とする上下方向の気泡表面位置である。このうち下方向の気泡表面位置の時間微分を気泡表面速度 V_b と定義する。この V_b は、図 9(d)に示す下方向（壁面方向）を正とする速度である。

4・2 気泡半径履歴 初期気泡位置の気泡変形挙動への影響を明らかにするため、それぞれの初期気泡位置での気泡半径履歴を調べる。図 10 に無次元初期気泡位置 $b_0/R_0=4.6, 3.0, 1.0$ での無次元気泡半径履歴を示す。実験条件は壁弾性率 10wt%, $r=5$ mm である。いずれの初期気泡位置においても、衝撃波の入射により気泡半径は減少し、その後増加して、55 μ s 付近で極大値となった。この膨張時の気泡半径の極大値を最大気泡半径とする。気泡が壁面から離れている

Fig. 9 Definitions of bubble radius R , bubble position b , bubble surface position δ_t and δ_b , and bubble surface velocity V_b

$b_0/R_0=4.6$ や $b_0/R_0=3.0$ の場合では、最大気泡半径は初期気泡半径より大きくなった。一方、初期気泡が壁面に付着している $b_0/R_0=1.0$ の場合では、最大気泡半径は初期気泡半径より小さくなった。

気泡が壁面から離れている場合の最大気泡半径が初期気泡半径より大きくなる機構を、壁面の影響を考慮しない球形気泡の振動方程式である Rayleigh-Plesset の式を用いて考察する。この式を以下に示すと、

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho} \left\{ \left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} - p_v \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - p(t) \right\} \quad \cdots(1)$$

- R : 気泡半径
- R_0 : 初期気泡半径
- ρ : 液体密度
- p_0 : 初期気泡内圧力
- p_v : 蒸気圧
- $p(t)$: 気泡周囲圧力
- σ : 液体表面張力
- μ : 液体粘度

ここで、本実験での初期気泡半径 R_0 は 0.6mm 程度のスケールであり、このスケールでは表面張力に関する項および粘性に関する項は無視できる。また、蒸気圧 p_v は、初期気泡内圧力 p_0 と比較して無視できるほど小さい。以上のことから、式(1)は以下のように表せる。

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho} \left\{ p_0 \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\kappa} - p(t) \right\} \quad \cdots(2)$$

 Fig. 10 Non-dimensional radius history (10wt%, $r=5\text{mm}$)

Fig. 11 Theoretical non-dimensional radius history by saw-tooth pressure wave

ここで、初期気泡半径 $R_0=0.6\text{mm}$ 、初期気泡内圧力 $p_0=0.1013\text{MPa}$ 、シリコンオイルの密度 $\rho=817\text{kg/m}^3$ 、空気の比熱比 $\kappa=1.4$ とする。この式(2)に気泡周囲圧力 $p(t)$ を入力して、無次元気泡半径 R/R_0 を求める。図 11 に入力する気泡周囲圧力 $p(t)$ と得られる無次元気泡半径 R/R_0 の履歴を示す。ここでの $p(t)$ は実験値に近い圧力履歴で、衝撃波の入射により圧力値が増加した後、徐々に減少する実験結果を単純化している。この圧力下での無次元気泡半径 R/R_0 は、圧力値の増加にともない減少して、その後増加し、最大気泡半径は初期気泡半径よりも大きくなる。これは気泡が初期状態よりも大きく膨張することを表しており、衝撃波の立ち上がり後の圧力の時間変化率が、ある一定以下の負値の場合におけると考えられる。

以上より、壁面から離れた気泡は初期気泡半径よりも大きく膨張するが、これは気泡周囲の圧力が衝撃波の

 Fig. 12 Effect of initial bubble position on bubble surface position history (10wt%, $r=5\text{mm}$)

入射圧と比較して減少するためと考えられることがわかった。なお、壁面に付着している気泡は初期気泡半径よりも大きく膨張せず、先に述べた Rayleigh-Plesset の式による結果と異なる。これは、Rayleigh-Plesset の式では壁面の影響を考慮しないが、壁面に付着している気泡は変形の際に壁面の影響を大きく受けるためと考えられる。

4・3 気泡表面位置と気泡表面速度の履歴 壁面から離れた気泡は上下方向に鋭く変形しながら膨張し、崩壊する。この鋭い変形の性質を明らかにするため、気泡表面位置履歴およびその微分である気泡表面速度履歴を調べる。

図 12(a)(b)(c)に図 10 と同様の実験条件での無次元気泡表面位置履歴を示す。図の△は上方向(壁面と逆方向)の無次元気泡表面位置 δ_i/R_0 で、▽は下方向(壁面方向)の無次元気泡表面位置 δ_b/R_0 である。気泡が壁

Fig. 13 Effect of initial bubble position on time history of bubble surface velocity toward a wall (10wt% gelatin wall)

面から離れている $b_0/R_0=4.6$ や $b_0/R_0=3.0$ の場合では、 $30\mu\text{s}$ 以降の気泡の膨張時に気泡表面位置が重心から離れる方向に大きく変位しており、気泡が上下方向に鋭く変形したことがわかる。しかし、壁面に初期気泡が付着している $b_0/R_0=1.0$ の場合では、このような気泡の鋭い変形はおこらなかった。気泡が壁面から離れている $b_0/R_0=4.6$ と $b_0/R_0=3.0$ で、 $60\mu\text{s}$ 付近の上下方向の無次元気泡長さ $(\delta_t - \delta_0)/R_0$ を比較すると、 $b_0/R_0=4.6$ で 3.9, $b_0/R_0=3.0$ で 3.1 となった。したがって、壁面からの距離が離れている $b_0/R_0=4.6$ の場合では、 $b_0/R_0=3.0$ の場合と比較して同じ時刻で気泡は上下方向に大きく変形することがわかった。

図 12 での気泡表面位置履歴を微分して気泡表面速度履歴を求める。図 13 に壁面側の気泡表面の速度履歴を示す。ここでは壁面方向が正である。また、鋭い変形の観察できない $b_0/R_0=1.0$ を省いている。 $b_0/R_0=4.6$ の場合では、 $b_0/R_0=3.0$ の場合と比較して気泡表面速度の最大値が大きく、最大速度に達するまでの時間が短い。この最大速度に達する時刻は、図 4 の $37\mu\text{s}$ から $42\mu\text{s}$ の気泡のように気泡が鋭い変形をはじめる時刻である。なお、壁面と逆方向の気泡表面速度履歴も同様の傾向を示した。

緒言で述べたように、マイクロジェットは気泡の変形により生じる高速のジェット流である。このマイクロジェットにより気泡の鋭い変形が誘起されるとすると、鋭い気泡変形の手速はマイクロジェットの速度に密接な関係があると考えられる。

4・4 初期気泡位置、壁弾性率、壁曲率半径の最大気泡表面速度への影響 一般に、気泡の変形挙動には初期気泡位置のほかに、壁弾性率や壁曲率半径が

Fig. 14 Effect of initial bubble position, wall elasticity and wall curvature on maximum bubble surface velocity toward a wall

影響を与えるため、ここでは、初期気泡位置、壁弾性率、壁曲率半径の最大気泡表面速度への影響を調べる。ここでの最大気泡表面速度は、気泡が鋭い変形をはじめる時刻における気泡表面速度の最大値である。

図 14 に、壁弾性率、壁曲率半径を変化させた時の初期気泡位置の最大気泡表面速度への影響を示す。横軸は無次元初期気泡位置 b_0/R_0 、縦軸は壁面方向の最大気泡表面速度である。壁弾性率の最大気泡表面速度への影響を見ると、図 14(a) の壁弾性率 10wt% の場合では、 $b_0/R_0=4.5$ 付近で最大気泡表面速度の極大値が存在したが、図 14(b) の壁弾性率 30wt% の場合では、10wt% の場合のような明確な極大値は存在せず、壁面から離れるにしたがい最大気泡表面速度は大きくなる

傾向があった。壁曲率半径による最大気泡表面速度への影響を見ると、図 14(a) の壁弾性率 10wt% 場合では、いずれの初期気泡位置でも $r=3\text{mm}$ の場合の最大気泡表面速度は $r=\infty$ の場合と比較して大きくなった。なお、図 14(b) の壁弾性率 30wt% の場合も、図 14(a) の壁弾性率 10wt% の場合と同様の結果を示した。

この最大気泡表面速度がマイクロジェットの数値と等しいと仮定すると、気泡表面に発生する水撃圧は壁弾性率 10wt%、 $r=3\text{mm}$ 、 $b_0/R_0=4.5$ の場合、28MPa と見積もることができる。

したがって、壁弾性率 10wt% の場合では初期気泡位置に対する最大気泡表面速度の極大値が存在すること、また、いずれの壁弾性率の場合も弾性壁の曲率は最大気泡表面速度を大きくすることがわかった。

5. 結 言

本研究では、衝撃波 DDS に用いる気泡内包マイクロカプセルの設計指針を得るため、気泡内包マイクロカプセルをモデル化し、衝撃波による曲率弾性壁近傍での気泡の変形を観察して、可視化像を画像処理することで気泡変形挙動を解析した。その結果、以下のことが明らかになった。

- (1) 画像処理にあたり、鋭い変形をする気泡の画像の気泡形状に忠実な二値化像を得るため、画像を気泡の中心部と鋭い変形部との領域に分割し、それぞれの領域でしきい値を求める二値化手法を開発した。

- (2) 気泡変形挙動解析より、初期気泡位置に対して最大気泡変形速度が極大値をもつ壁弾性率の存在が明らかになった。また、壁に曲率がある場合の最大気泡表面速度は同じ気泡位置の平面壁の場合と比較して大きくなった。

以上のことから、特に(2)より、効率よく破壊する気泡内包マイクロカプセルを設計する際に、カプセル壁の曲率半径および弾性率と気泡位置を制御することで最大気泡表面速度、すなわち気泡の鋭い変形を大きくできることがわかった。

謝 辞

本研究の一部は、科学研究費基盤研究(B)(2)13450074、萌芽研究 14655071 の補助を受けて行われた。

文 献

- (1) たとえば、衝撃波医療法研究会, 第 14 回 ME 学会 秋季大会講演論文集, (2000)
- (2) M. Tamagawa, I. Yamanoi, A. Matsumoto, S. Matsuo, Deformation Process of a Bubble Near Curved Elastic Wall, Proc. of 10th Int. Symp. on Flow Visualization, (2002), F0349
- (3) 小玉哲也, 変形壁近傍でのキャビテーション気泡の挙動に関する研究, 東北大学博士学位論文, (1992), 39