マイクロバブルの基礎と最近の進展

Fundamentals and Recent Advances on Microbubbles

高木 周

東京大学 大学院工学系研究科 機械工学専攻

〒113-8656

東京都文京区本郷 7-3-1

Shu TAKAGI

The University of Tokyo, Department of Mechanical Engineering,

7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8656, JAPAN

論文要旨：水中に存在する微細な気泡は、その比表面の大きさおよび液中での停留時間が長いことから気液反応の促進を目的とした化学反応器や水処理の曝気槽などで有効に利用されている。また、医療応用と関連した分野では、直径5ミクロン以下の微細なマイクロバブルは、静脈への注射を通して超音波血管造影剤としてすでに利用されており、最近では、このマイクロバブルに改良を加え、血流を利用したドラッグデリバリー担体としての利用も考えられている。本稿では、マイクロバブルに関する研究について最近の研究動向を紹介した後、気泡サイズや発生数などの制御性に優れ、将来の医療応用も期待できるマイクロチャンネルを利用したマイクロバブル生成法について紹介する。

Abstract: Tiny bubbles in water have large specific area and long residence time in a tank. Because of these characteristics, they are used to enhance the mass transfer between gas and liquid phase in chemical reactors, aeration tanks for water purification systems etc. Also, there are a lot of expectations in the medical filed. Microbubbles, whose diameter is less than 5 μm , have been already used as contrast agents of ultrasound diagnosis through the injection into veins. These microbubbles are expected to be further utilized as drug delivery agents through the development of special device to control the microbubble functions. In this paper, the recent advances on these microbubble studies are explained and the microbubble generator using microchannel, which has good controllability on bubble size and numbers, are briefly introduced.

Key words: medical application, contrast agent, microbubble generation, micro fluidics, water purification, cavitation

1 はじめに

気相・液相・固相など異なる相が複雑に干渉し合いながら流動構造が決定される流れを混相流と呼ぶ。混相流では、層流の状態においてもさまざまな時空間スケールの構造が流れの中に存在し、ミクロ・メゾ・マクロといった異なるスケール間の干渉が流動構造を決める多重スケール構造をなす。また、一口に混相流と呼んでも、さまざまなタイプの流れが存在し、それぞれの流れで多重スケール構造も異なるものとなる。中でも、液体中に多数の気泡や液滴・粒子などの分散相を含む分散系混相流では、多重スケール性がとくに重要となる。分散系混相

流は、流体機械を始め、化学反応器、熱交換器、エンジンの燃料噴射部、水処理のための曝気槽など、工学上重要となるさまざまな装置で見受けられる。とくに最近では、マイクロ・ナノテクノロジーの進展に伴い、大きさがサブミリ以下のマイクロ分散相やナノ分散相に関連する応用技術が増え、それらマイクロ分散相に対する基礎知識が重要となってきた。とくに最近では、マイクロ・ナノテクノロジーの進展に伴い、大きさがサブミリ以下のマイクロ分散相やナノ分散相に関連する事柄が増え、それらマイクロ分散相に対する基礎知識が重要となってきた。

本稿では、これらさまざまな利用が期待されているマイクロ・ナノ分散相のうち、とくに微細な気泡に関連する話題について、基礎的な事項を踏まえて、最新の研究

連絡者：高木 周
E-mail：takagi@mech.t.u-tokyo.ac.jp

動向を説明する。

2 最新の研究動向

2・1 医療分野でのマイクロバブル

直径数ミクロン程度のマイクロバブルは、医療応用方面で大きな期待をされており、すでに医療現場で活用されている。血管内に直径5ミクロン以下のマイクロバブルを注入することにより、血管を見るための造影剤として使用することができる。体外からあてられた超音波により、血管内にある気泡が血管中で振動して大きく超音波を反射する。気泡から返ってくるこの反射音を処理することにより、毛細血管の位置を知ることができる。ところで、がん細胞の周りには毛細血管が非常に発達し、またその様相も通常のものとは大きく異なることが知られている。そのため、がん細胞の近傍ではマイクロバブルが集積しやすく、反射音が正常な細胞とは異なるため、がん細胞の部位を検出することも可能となる。さらに、血管造影用マイクロバブルを含んだ血管に超音波を照射することにより、気泡の振動を介して、音響エネルギーを熱エネルギーに変換し、がん細胞の焼灼を行うことも考えられている。Fig. 1は体組織を模擬したポリアクリルアミドゲルに対して、集束超音波を照射し、焦点付近の温度上昇を感温液晶で可視化した結果である。右側の結果は、焦点付近に超音波血管造影マイクロバブルの一つである Levovist を注入した場合のもので、左側の注入していない場合と比較し、温度上昇している領域が時間とともに急激に増大している様子がわかる。

このように、体外から与えられる超音波による音響エ

Fig. 1 Visualization of Temperature rise Using Liquid Crystal Thermometry.

Fig. 2 Medical Applications of Microbubbles.

ネルギーをマイクロバブルやキャビテーション気泡を介して熱エネルギーや力学的エネルギーに変換することにより、悪性腫瘍の焼灼や、結石の破碎を行い、人体を切開することなく非侵襲的な治療を行う技術の開発が大きく期待されている (Fig. 2 参照)。また、最近では、血管造影用マイクロバブルに薬剤などを化学修飾しドラッグデリバリー担体として利用することも検討され始めている。

2・2 水処理分野でのマイクロバブル

環境問題と関連して、水処理技術へのマイクロバブルの適用などが大きな注目を集めている。水質浄化槽や化学反応器などにおいてとくに重要となる微小上昇気泡群を含む流れにおいては、Fig. 3に示すように、個々の気泡の表面における界面活性剤の存在など分子スケールのミクロな現象から、流れ場全体のマクロな構造に到るまで、ミクロ・メゾ・マクロのさまざまなスケールの現象が複雑に干渉し合いながら流動構造が決定されている。例えば、微量の界面活性剤を含む水では、直径1mm以下の小さな気泡に働く抵抗は、球形気泡の値よりも剛体球の値にほぼ等しくなることが知られている。また、界面活性剤の存在する水中では気泡同士の合体が非常に起こりづらくなることも知られている。このように、微量の界面活性剤が上昇速度を大幅に減少させたり、気泡同士の合体を妨げたりすることにより、気泡流全体の挙動が大きく変わってくる¹⁾。すなわち、これらの流れにおいては、個々の分散相表面における界面活性剤や電解質の存在など分子スケールのミクロな現象が、個々の気泡の挙動を大きく変化させ、結果として、水質浄化システムにおいて現れる気泡ブルームのようなマクロな流動構造にも大きな影響を与え、浄化性能を大きく変化させることになる。

微量の界面活性剤の存在により上昇速度が著しく低下するメカニズムについては、気泡の上昇運動に伴い、気

Fig. 3 Multiscale Structure of Bubbly Flows.

泡表面に沿って界面活性剤の濃度分布が存在し、その濃度に依存して表面張力が変化することによりもたらされるマランゴニ効果で説明がつき、実際、マランゴニ効果を取り入れた数値計算の結果は実験結果と良好な一致を示す²⁾。一方、界面活性剤が気泡同士の合体を妨げるメカニズムについては未知な点が多い。一般に、連続体レベルのスケールで起こる現象としては、気泡同士が接近した際の2つの気液界面の間の液膜は、界面活性剤の存在する場合には、マランゴニ効果により界面での速度すべりが無い状態に近くなり、そのため、接近する二つの界面間には潤滑理論で説明のつく反発力が生じる。この反発力により気泡同士の合体が妨げられるとする³⁾。一方、さらに界面が近づいて分子レベルの現象になると気泡表面に吸着した界面活性剤による静電的な力により、非常に接近した界面同士に反発力が働き合体が阻害されると考えられている。この領域になると実験的な観測も難しく、今後の詳細な分子シミュレーションによる予測に期待するところである。

ところで、マイクロバブルは、通常のmmサイズ以上の気泡と比較し、上昇速度が非常に小さくなる。気液界面におけるガス交換の観点からは、比表面の増加そのものよりも、この上昇速度の低下による水中での停留時間の増加が非常に重要な因子となる。Gongら⁴⁾は、曝気槽内気泡プルームの数値計算を行い、気泡の噴出し位置の違いによる影響を数値計算により調べている。この計算では、従来サイズの気泡の場合には、タンク底面中央から気泡を噴出しても、タンク底面全体から噴出しても、気泡自身の水中の停留時間は大きく変化せず、したがって気泡から液中へのガスの溶解効率も大きく変化しないのに対し、マイクロバブル噴出しの場合には、大きく異なってくることが示されている。すなわち、タンク底面中央からマイクロバブルを噴出した場合には、誘起される循環流れが気泡自身の周囲流体に対する相対速度

に対してはるかに大きな値となるため、噴出された気泡はその流れに乗り、短時間で水面までたどりついてしまうことになる。これに対し、タンク底面全体からの噴出した場合は、十分長い停留時間を確保することができ、ガスの溶解効率が著しく改善することになる。これらの知見は、従来の装置に対して気泡噴出し部のみをマイクロバブル発生装置に変更しただけでは、マイクロバブルの特性を十分に活かすことができないことを示しており、実際にマイクロバブルを利用する場合には、従来の装置に対する変更点として注意が必要である。

2・3 バブル技術の実用化に向けて

上述の通り、マイクロバブルの実用例として、その有効性が示されており、今なお、多くの研究者の研究対象となっているのは、水処理関連の技術である。一般にマイクロバブルによる曝気槽を用いた水処理の場合には、マイクロバブルを用いることによる気液界面の接触面積の増加および液中における停留時間の大幅な増加による物質輸送特性の向上によるメリットが期待できる。一方、マイクロバブル発生装置には通常の気泡発生装置よりも大きな動力が必要となる。そのため、マイクロバブルを用いた際の効率の向上分とマイクロバブルを生成するために必要な動力の増加分との差し引きで省エネとしての議論がなされる。さらに目詰まりの問題などメンテナンスコストまで考慮した際には、常に劇的なメリットが主張できるわけではないというのが著者の認識である。ただし、装置の小型化の観点からは、マイクロバブルを利用することのメリットは明らかである。すなわち、水処理システム全体の小型化を含めて、マイクロバブルを用いた省スペースシステムの構築とそれにともない空いたスペースの有効活用まで含めた議論をすれば、そのメリットがより顕著になると考える。

ところで、マイクロバブルではないが、気泡噴出しによる動力増加の分を考慮しても、全体として省エネが達

成され、実際の大型船舶において商品として最近実用化されたものとして以下の記事がある。

URL : <http://www.mhi.co.jp/nsmw/news/story/20100329A.html>

筆者らは、文部科学省解放的融合研究「乱流制御による新機能熱流体システムの創出」(平成12～16年)において、マイクロバブル噴出しによる船舶の推進抵抗低減に関わるプロジェクトに参加していた経緯もあり、この話を聞いて感銘を受けた。上記の船舶の開発には関わっていないが、文科省の開放融合プロジェクトに関わっていた際には、船底への気泡噴出しに必要な動力によるコストの増加および船舶推進プロペラ部における気泡巻き込みに伴う、推進力の低下などの問題があり、気泡噴出しに伴う推進抵抗低減のメリットについて商品化にいたるレベルでは十分に示されていない状況であった。これに対し、船底が広く浅いところにある荷物運搬船を対象にし、かつ推進プロペラへの気泡吹き込みによる推進力低下の問題を避けるための工夫を施し、気泡噴出し方法を十分検討し、結果として大型の船舶へ適用され実用化へと結びついたのは、気泡噴出しによるメリットだけではなく、システム全体の設計をきちんと達成できたためと考える。マイクロバブルに関する技術が、広く普及するためにはやはりこのような視点による装置全体の設計が重要なポイントである。

2・4 ナノバブルに関して

近年ナノスケールの気泡(ナノバブル)の存在が基礎研究の分野で話題になっている。超撥水性物質の表面にはナノバブルが存在するとの実験的報告^{5,6)}や、バルクの水中においても超音波照射によりナノバブルが生成される⁷⁾などの報告がある。一般に小さな気泡は表面張力の影響が大きくなり、きれいな水を考えた場合には、単純な見積もりだとナノバブルの内部の圧力は100気圧を超えうる。このような状況では気泡中のガスは、周囲液体に容易に溶解し、気泡は水中に安定して存在することはできないと考えられる。理論によると、ナノバブルの生存時間は、半径10ナノメートルの気泡では1マイクロ秒、半径100ナノでは100マイクロ秒程度と見積もられている。ところが実際に観測されているナノバブルは、それよりはるかに長い寿命を持ち、水中に存在する微量の界面活性剤や超撥水性物質の表面の構造が気泡の安定化に大きく寄与していると考えられるが未知な点が多い。通常の光学顕微鏡では観測できない領域となるため、分子シミュレーションと実験結果の相補的な利用により現象の本質に迫ることが期待される。

3 マイクロチャネルによるマイクロバブル生成技術の開発

3・1 背景

すでに述べた通り、超音波血管造影剤として用いられるマイクロバブルにさまざまな機能を付加し、ドラッグデリバリーシステムに対しても利用しようとする試みがある。このような医療応用に対するマイクロバブル生成技術の開発は、水処理のときに重視される、気泡生成にかかるコストや装置のメンテナンス性よりも、コストが多少かかっても単分散の気泡径を持ち、気泡表面への化学修飾性に優れた制御性の良い手法で作成できることが重要となる。ここでは、これらを背景に、将来の高機能マイクロバブル生成に向けて、マイクロチャネルを利用した微細気泡生成技術について紹介する。

マイクロバブル生成手法の一つとして、T字型のマイクロチャネルを用いた手法が広く研究されており、気泡径のスケールング則等についての知見が得られている^{8,9)}。T字型マイクロチャネルを用いた生成方法は、気泡径の制御性・均一性、液相・気相種類や気泡表面修飾の選択性といった点で優れている一方、毛細血管を通過するのに必要となる数 μm の微小な気泡径を実現する技術はいまだ確立されていない。

ここでは絞り部を持つT字型マイクロチャネルに平均流速約1m/sで液相を流すことで小径気泡を生成する手法について紹介する。van Steijnら¹⁰⁾は800 μm 角のT字合流部で気泡が生成する過程において、 $\mu\text{-PIV}$ (micron-resolution Particle Image Velocimetry)¹¹⁾によって流れ場を計測することに成功している。しかし従来のマイクロ粒子画像計測法では、最大でも数mm/sの流速までしか計測できない。そこで著者らの研究グループでは従来困難であった数m/sの流速場計測を実現するシステムを構築し、高流速下での気泡生成過程における気液界面の変化と液相流れ場の様子を調べることで、気泡生成時の動力学を解析することで、より微細な気泡を生成するために重要となる知見を得ることを目的として研究を進めている。以下、実験方法と現時点で得られている結果について紹介する。

3・2 実験方法

実験に用いたチャネルの形状の模式図をFig. 4に、T字部での流路寸法をTable 1に示す。 D_h は水力等価直径を表す。実験には3種類の異なる寸法のチャネルを用いた。それぞれをチャネルA, B, C, Dと呼ぶことにする。液相と気相が中央のT字部で合流し、気泡が生成される仕組みとなっている。液相の圧力損失を抑えるために、合流部前後では液相流路幅が広く設計されている。液相

Fig. 4 Shape of the T-junction.

Table 1 Channel Size of T-junction

	W [μm]	H [μm]	D_h [μm]
Channel A	110	20	34
Channel B	50	11	18
Channel C	50	7	12
Channel D	24	2	4

Table 2 Liquid Properties

	ρ [g/cm^3]	σ [mN/m]	μ [$\text{mPa}\cdot\text{s}$]
Pure water	0.998	72.7	1.00
99.5% Ethanol	0.789	22.4	1.20
Silicon oil 0.65cs	0.760	15.9	0.494
Silicon oil 2cs	0.837	18.3	2.29

Fig. 5 A Schematic Illustration for the Experimental Apparatus.

流速を $0.1 \sim 3.5 \text{ m/s}$ で、気相圧を $20 \sim 230 \text{ kPa}$ で変化させ、液相の物性値や流路寸法が生成気泡系に与える影響を調べた。ここで液相流速とは T 字部での平均流速を表す。さまざまな条件下における気泡挙動を解析するため液相には純水、エタノールおよび 2 種類のシリコンオイルを用い、シリンジポンプ (Eicon, 81520) による流量制御で駆動した。各液相種の物性値を Table 2 に示す。また、Fig. 5 に実験装置の概略を示す。気相には窒素を用い、レギュレータによる圧力制御で駆動して、マイクロチャネル内の T 字部で液相と合流させて気泡

Fig. 6 Snapshots of Microbubble Generation.

Fig. 7 Liquid Velocity and Bubble Diameter (Channel C).

を生成した。その様子を高速カメラ (Redlake, MotionPro 10000) を用いて撮影した。気泡生成は $100 \mu\text{s}$ 程度という極めて短い時間スケールで起きるため、撮影は 800 fps のフレームレートで行った。

3・3 液相流速と気泡径

気泡が生成する様子を Fig. 6 に、チャネル A での液相流速と気泡径の関係を Fig. 7 に示す。液相流速は T 字部での平均流速を表す。いずれの液相でも流速を上げることにより小さい気泡が生成されることが確認された。これは Garstecki ら⁸⁾の結果とも定性的に一致する。また、同条件においては純水に比べてエタノールの方が気泡径は小さくなった。これは純水とエタノールの表面張力の違いに依るものと考えられ、表面張力の小さいエタノールの系の方が、気泡が分裂しやすいことに対応している。表面張力の詳細な効果については更なる考察が必要である。液相流速を上げていくと、ある点で気相が T 字部から押し戻されて気泡が生成されなくなる流速が存在するが、この限界の流速は気相圧が高いほど大きくなった。これ以降、便宜的に気泡が生成される最大の液相流速を限界流速、およびその状態を気泡生成限界と呼ぶ。本実験では、生成限界において最小で体積等価直径 $15 \mu\text{m}$ 程度の気泡生成に成功している。なお、気泡生成限界での気泡径や、気相圧と限界流速の関係について非常に興味深い関係が成り立つ。以下、その説明

Fig. 8 Relation between We and D_b/D_h .

を行う。

3・4 気泡生成限界での気泡生成

Table 2 のすべての液相種を用いて、気相圧力、液相流速を変化させて気泡生成限界での気泡径を調べた。無次元数による比較を行うために、以下で定義される Weber 数により整理した。

$$We = \rho U^2 D_h / \sigma \quad (1)$$

横軸に Weber 数を取り、縦軸に気泡径 D_b を流路の水力等価直径で規格化したものを取って整理したグラフを Fig. 8 に示す。本実験条件下では液相種、チャンネルの寸法によらずおよそ一定の関係が見られ、

$$D_b/D_h = -0.32 \ln We + 1.2 \quad (2)$$

という関係式で近似できることが確認された。グラフからもわかる通り、 We 数自体の値は小さな値であるが、限界流速の条件で整理すると粘性の効果が現れず、表面張力で整理できるのは非常に興味深い結果である。

4 おわりに

本稿では、マイクロバブルに関する最近の研究動向とその基礎になっている知識について説明した。また、気泡径や生成個数の制御性に優れたマイクロチャネルを用いたマイクロバブル生成手法について紹介した。マイクロバブルに関する研究がとくに活発になり 10 年程度となるが、この分野が今後も更なる発展を遂げるためには、これまでの知見を活かしつつ恒久的なものとして技術が残るような新たな装置(システム)の創出が期待される。

謝 辞

本稿で紹介した研究内容は、東京大学工学系研究科機械工学専攻・流体工学研究室にて行われた研究の成果に基づいている。研究室のメンバーに記して感謝の意を表す。

文 献

- 1) Takagi, S. and Matsumoto, Y., *Annu. Rev. Fluid Mech.* **43**, (2010), 掲載予定.
- 2) 高木周他, 日本機械学会論文集, **69**-686, pp.2192-2199 (2003).
- 3) Dai, B., Leal, L. G., *Phys. Fluids*, **20**, 040802 (2008).
- 4) Gong, X., Takagi, S. & Matsumoto, Y., *Int. J. Multiphase Flows*, **35**, pp.155-162 (2009).
- 5) Ishida, N., *et al.*, *Langmuir* **16**, 6377 (2000).
- 6) Tyrrell, J. W. G. & Attard, P., *Phys. Rev. Lett.*, **87**, 176104 (2001).
- 7) 後藤瑞希他, 第 40 回伝熱シンポジウム講演論文集, A215, CD-ROM (2003).
- 8) Garstecki, P., *et al.*, *Lab. Chip.*, **6**, 437-446 (2006).
- 9) Zhang, Y., *et al.*, *Nanoscale Microscale Thermophys. Eng.*, **13**, 228-242 (2009).
- 10) van Steijn, V., *et al.*, *Chem. Eng. Sci.*, **62**, pp.7505-7514 (2007).
- 11) Santiago, J. G., *et al.*, *Exp. Fluids*, **25**, 316-319 (1998).