

水中衝撃波と気泡との相互干渉：脳塞栓症治療技術の基礎研究

小玉哲也*，永易伸生**，高山和喜*，吉田昌弘***

水中衝撃波と気泡の相互干渉で発生する液体ジェットの貫入を利用した脳塞栓症治療技術開発の基礎研究の一環として、音響インピーダンスが生体組織とはほぼ等しいゼラチンを用いて、その壁に付着した空気泡と水中衝撃波の干渉、およびテフロン管に注入したゼラチンに付着する空気泡と水中衝撃波との干渉を光学可視化し考察した。水中衝撃波はアジ化銀ペレット10mgをパルスYAGレーザーで起爆して発生させる。気泡に作用する衝撃圧は $14.75 \pm 0.05\text{MPa}$ で、気泡の崩壊の様相を高速撮影した。その結果、気泡の崩壊とともに液体ジェットが形成されゼラチン壁を貫通すること、管内の液体ジェットの最大貫通深さは平面壁に付着した気泡で得られる値よりも大きく、その傾向は気泡の曲率半径の増加とともに減少すること、管内で液体ジェットを効果的に発生させるには、付着させる気泡形状よりも管中心軸に沿って気泡に衝撃波を正確に照射できるような衝撃波源の位置決めと気泡と衝撃波源との離脱距離が重要な因子となることを明らかにした。

1. 緒言

1990年、アメリカ合衆国国立衛生院(NIH: National Institute of Healthの略)神経病・脳卒中研究所(NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Strokeの略)の脳血管障害の分類では、脳梗塞の分類が大幅に変更され、臨床病型は、心原性脳塞栓症¹⁾、アテローム血栓性脳梗塞²⁾、ラクナ梗塞³⁾、その他に大別される¹⁾。なかでも心原性塞栓症、すなわち脳塞栓症は、基本的には心臓からの血流によって運ばれてきた血栓あるいはその他の異物(栓子)が脳内の血管を突然閉塞させた結果発生すると考えられ、いったん閉塞が発生すると副血行路の発達が動脈硬化に基づく血栓性閉塞と比べて不良なため、重篤で広範囲な虚血巣が形成し、脳組織が壊死に陥る。壊死開始は虚

血巣形成時から約6時間後と報告され²⁾、もし、この時間内に閉塞動脈の血行を正確かつ安全に再建出来る治療術が確立されれば、多大な貢献である。

1980年代初期に体外衝撃波結石破砕術(ESWL: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsyの略)が考案されて以来、水中衝撃波は医療に積極的に活用されている³⁾。現在では全結石症患者の約85%がこの非侵襲性療法で治療されているが⁴⁾、治療後の患者の腎機能の低下、血液の酵素変化⁵⁾、導管損傷⁶⁾などの副作用が報告されている。最近では癌治療に対し衝撃波の有効性が示され⁷⁾ ⁸⁾、新たな衝撃波医療の分野が進展している。これらの副作用あるいは有効性の一因に、生体内中に発生するキャビテーション気泡と衝撃波との相互干渉がある。衝撃波の作用を受けた気泡は急激に収縮・崩壊し、衝撃波の伝播方向に沿って液体ジェットが形成され、そのジェットの貫通が生体損傷を誘起する。

脚注

- i) 心原性脳塞栓症
心臓内に形成された血栓や心内シャントを介する静脈血栓による脳塞栓症
- ii) アテローム血栓性脳梗塞
頭蓋外や頭蓋内全幹脳動脈の粥状硬化性病変を基盤として生じる脳梗塞
- iii) ラクナ梗塞
単一の穿通枝が閉塞するために起こった深部の梗塞、穿通枝領域の梗塞のこと

1995年7月24日受理

*東北大学流体科学研究所附属衝撃波工学研究センター

〒980-77 宮城県仙台市青葉区片平2-1-1

TEL 022-217-5285

FAX 022-227-7390

**中国化薬株式会社

〒737-21 広島県安芸郡江田島町小用5-1-1

TEL 0823-44-1507

FAX 0823-44-1312

***東北大学医学部脳神経外科

〒980 宮城県仙台市青葉区陵段町1-1

TEL 022-273-9295

FAX 022-272-9539

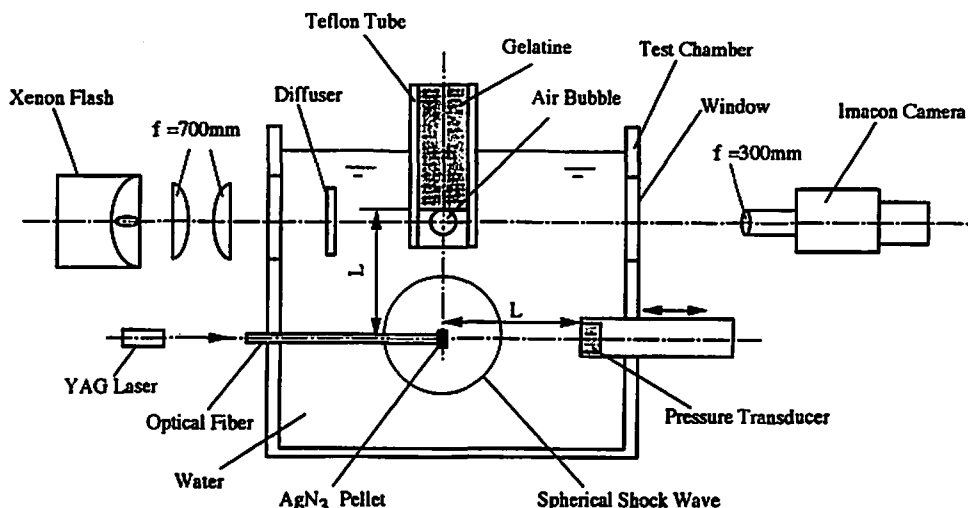


Fig. 1 A schematic illustration of the experimental setup.

東北大学流体科学研究所附属衝撃波工学研究センターでは、水中衝撃波と気泡との相互干渉に着目し、気泡を血管内部から血栓部へ導入し液体ジェットの貫通を有効に利用する脳塞栓症治療術の開発を目指す基礎研究を実施した。本研究では、まず、粘弾性媒体近傍にある気泡の衝撃波作用後の一般的挙動を把握するために、生体組織と音響インピーダンスがほぼ等しいゼラチン平面壁に付着した気泡と衝撃波との相互干渉を取り上げる。次に血管内の気泡運動を模擬するためにテフロン管内に置かれた空気泡と水中衝撃波との干渉を行い、管内の液体ジェットの挙動とその有効的な発生法を詳細に明らかにする。

2. 実験装置および方法

Fig. 1 に実験装置の概略を示す。実験は水道水で満たされた試験水槽 (245mm×345mm×400mm) で行い、血管模擬材料としてテフロン管を使用した。管内径は総頸動脈の内径以下の血管径を考慮して内径 2 mm, 外径 3 mm, および内径 3.9 mm, 外径 6 mm の 2 つ寸法を選択する。血栓模擬材料には市販のゼラチン (和光一級) を用い、その重量パーセントは 10% とする。このとき、ゼラチンの音響インピーダンスは $1.62 \times 10^6 \text{ kg/m}^2 \cdot \text{s}$ であり⁹⁾、この値は血管、血液等のそれに相当し¹⁰⁾、血栓もこの値に近いと仮定する。ゼラチンを水で融解し、テフロン管に注入後、ゆっくりと冷却する。固化後、管を水面から水中に鉛直に没し、市販の注射器で管内に空気泡をつくる。なお、ゼラチンは水に没すと膨潤するので、1 回の実験はすべて 10 分以内で終了させた。次に、気泡鉛直下 $L=50 \text{ mm}$ (一定) に位置するアジ化銀ペレット 10 mg (中国化薬 (株)) を起爆し水中衝撃波を発生し、それを気泡に作用させる。起爆に

はコア径 0.4 mm のグラスファイバーを介したパルス YAG レーザー光 (パルス幅 7 ns, エネルギー 25 mJ) を使用する。アジ化銀ペレットは酢酸セルロースを用いて光ファイバーの先端に接着し、ファイバーの另一端はレーザーの入射軸にほぼ垂直になるように固定される。気泡の崩壊の様相は閃光時間 400 μs の Xe フラッシュを光源に高速撮影 (John Hadland 790) する。撮影方法は透過法である⁹⁾。また、Fig. 1 のように距離 L に圧力変換器 (Kistler Model 603B, 固有振動数 400 kHz) を置き、気泡への作用圧力を検知する。気泡に作用する水中衝撃波の作用圧 P_0 は $14.75 \pm 0.05 \text{ MPa}$ である。過去の ESWL での研究結果から、血管壁の損傷のしきい値は衝撃波の正圧で 3 ~ 5 MPa と報告されるが¹¹⁾、本実験は管内部の気泡の一般的な崩壊挙動の解明を目的にしているので衝撃波作用圧に基づく生体損傷のしきい値を考慮せず、また気泡運動と密接に関連する管壁の伸展性や血液の非ニュートン性の影響を無視する。

3. 結果および考察

生体組織に付着した気泡と衝撃波の干渉を知るために、まずゼラチン壁に付着した空気泡に水中衝撃波を干渉させる。Fig. 2 に崩壊の様相を示す。気泡初期直径は 1.76 mm である。衝撃波が気泡に干渉すると、衝撃波は気泡壁面で音響インピーダンスの違いにより膨張波として反射される。この反射で気・液界面は衝撃波背後の粒子速度の 2 倍で衝撃波伝播方向に移動し、液体ジェットが気泡内部に形成される。ジェット速度は、気泡収縮による非対称崩壊と界面に発生する高圧で液体粒子速度の 3 倍に増速すると報告されるが¹²⁾、実際には気泡に作用する圧力が低い場合には、これら

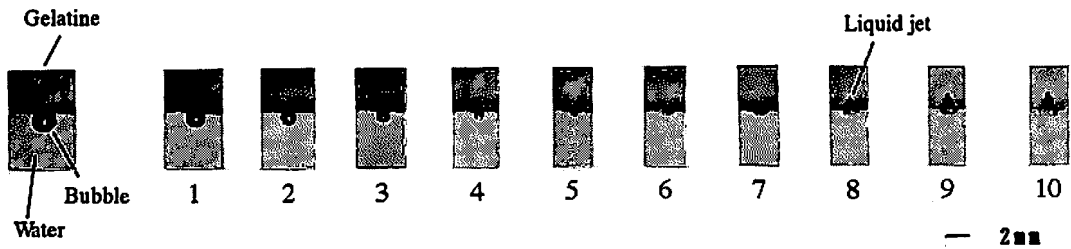


Fig. 2 Sequential records of bubble collapse. The shock wave is loaded on the bubble from below at $P_s=14.75 \pm 0.05\text{MPa}$. The initial bubble diameter is 1.76mm. Interframe time is 2 μs .

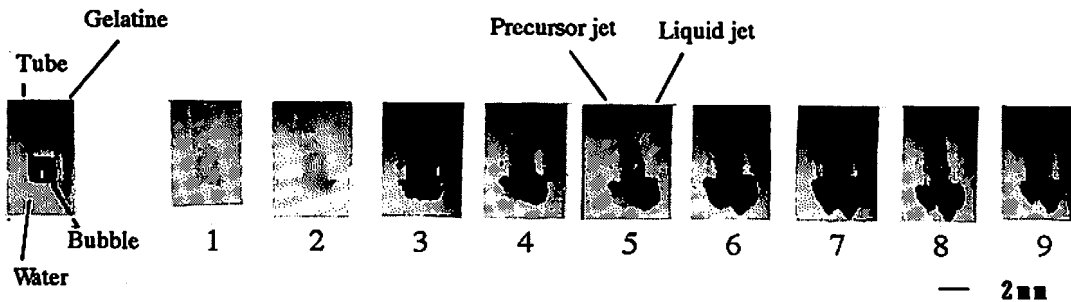


Fig. 3 Sequential records of bubble collapse at the end of the teflon tube. The shock wave is loaded on the bubble from below at $P_s=14.75 \pm 0.05\text{MPa}$. The inner diameter of the tube is 2 mm. The equivalent bubble diameter is 1.9mm. Interframe time is 40 μs .

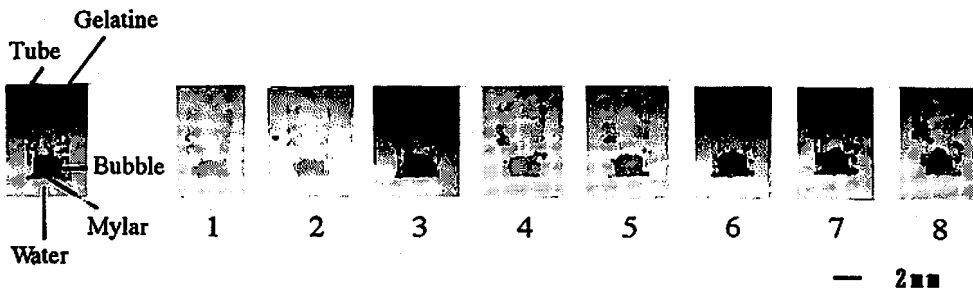


Fig. 4 The end of the teflon tube was covered with a Mylar film. The shock wave is loaded on the bubble from below at $P_s=14.75 \pm 0.05\text{MPa}$. The inner diameter of the tube is 2 mm. The equivalent bubble diameter is 2 mm. Interframe time is 40 μs .

の気泡崩壊に及ぼす影響は小さい。本実験では、初期気泡径が1.8mmの場合、液体ジェット速度は280 m/sが得られ¹³⁾、気泡変形を一次元運動と仮定したとき推定される水撃圧は210MPa、持続時間は0.6 μs となる。

次に、管内部での衝撃波干渉後の気泡運動を考察する。まず、単純な系として、開管部に配置した気泡と衝撃波との干渉をFig. 3に示す。写真こま間隔は40 μs である。管内部の空気の体積を同体積を有する球状気泡に置き換えると、その等価直径は1.9mmとなる。空気泡は半径方向の運動が拘束されているので、管軸方向の運動のみが可能となる。Fig. 3の第1こま目

は衝撃波作用後93 μs の像で、気泡はすでに収縮を終え、膨張段階にある。時間経過とともに気泡は管軸に沿って円筒状に膨張し、開管部では気泡の一部が管端から半球状にはみ出す。管上部の膨張する気泡の先端には、細微な先行するジェットが形成される (Fig. 3の第5こま目)。このジェットは凹面形状の水面に衝撃波が作用することにより誘起される水の流れが、衝撃波の移動にともなう干渉時間の遅れをもって対称軸上方へ前進し、後続流が先行流体を加速するように追いかけられて形成される¹⁴⁾。しかし、現在のところ、管内部での先行するジェットの形成を議論するには、

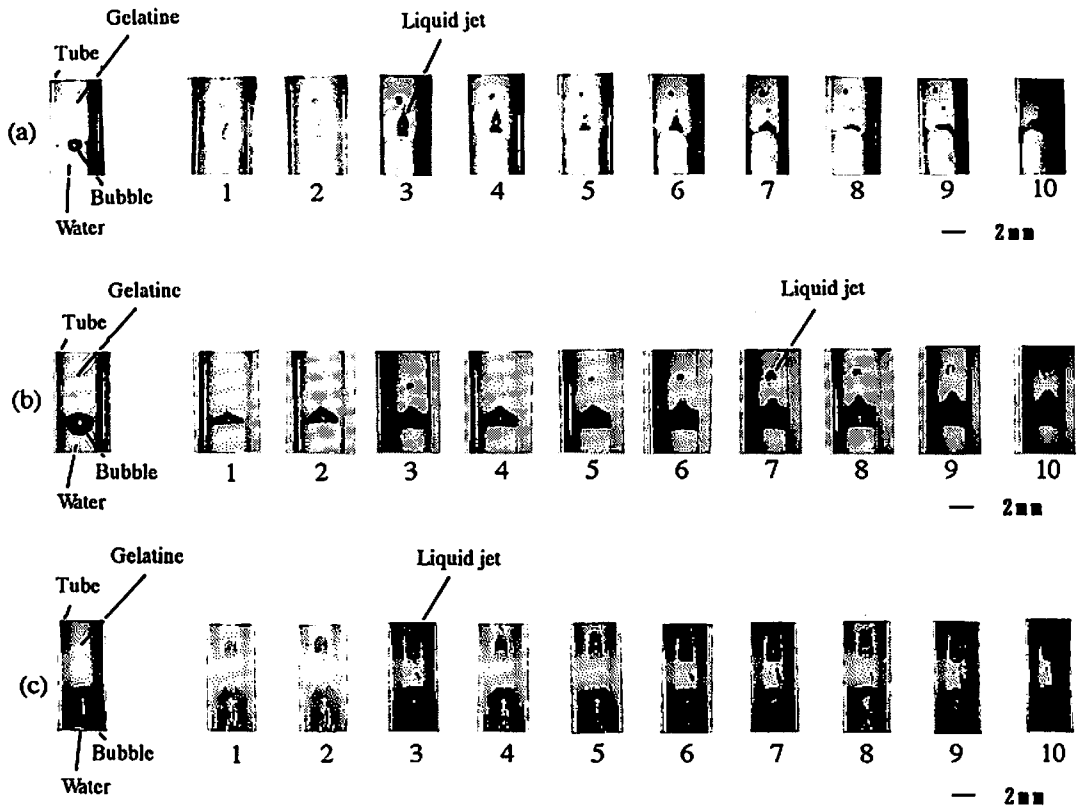


Fig. 5 Sequential records of bubble collapse inside the teflon tube. The inner diameter of the tube is 3.9mm at $P_s = 14.75 \pm 0.05 \text{MPa}$.

- (a) $r = 1.9 \text{mm}$, Interframe time is $2 \mu\text{s}$
- (b) $r = 1.09 \text{mm}$, Interframe time is $40 \mu\text{s}$
- (c) $r = 2.62 \text{mm}$, Interframe time is $40 \mu\text{s}$

十分な知見が得られていない。

次に閉管部をマイラー膜（厚さ $50 \mu\text{m}$ ）で覆い、その背後に気泡を配置する。この際、衝撃波伝播にともなう液体の運動はこの膜で遮断され、気泡運動にならな影響を与えない。Fig. 4に気泡崩壊の様相を示す。等価気泡直径は 2mm で、管内径は 2mm である。Fig. 4の左端は衝撃波伝播前の様相で微小気泡が管外壁に付着している。衝撃波干渉で外壁にある気泡は崩壊し、相互に干渉をしながら成長・崩壊する。一方、管内部に置かれた気泡はFig. 3と対照的にほぼ初期形状を維持し、Fig. 4の第6こま目で気泡上部に液体ジェットが認められる。

Fig. 5 (a)–(c)は管端からの気泡のはみ出し膨張を押さえ、かつ閉管部での衝撃波の入射・反射の気泡運動に与える影響を軽減するために、管端からゼラチン界面までの離脱距離を 10mm 一定にして行った実験結果である。過去に行った実験から離脱距離を 7mm から 11mm まで変化させ気泡運動を調べた時、気泡運動に本

質的な差は認められなかった。衝撃波源から発生する水中衝撃波は球面波であるが、波源から気泡への伝播距離、気泡の受圧面積および管内の流れの半径方向への速度分布の一様性を考慮すると、近似的に減衰する平面衝撃波の管内伝播と仮定できる。したがって、管内部に配置された気泡の崩壊特性は、気泡の受圧面積、つまり、気泡の初期曲率半径 r （衝撃波が気泡と干渉する際の気泡の干渉界面の曲率半径）に依存する。Fig. 5 (a)は気泡曲率半径が $r = 0.56 \text{mm}$ の場合で、気泡は収縮とともにゼラチン層に貫通して管軸に沿って細長く膨張し、一方、液体ジェットが衝撃波伝播方向に形成される。時間経過とともに液体ジェットはFig. 5 (a)の第6こま目に見るようにジェット界面で発生するヘルムホルツ不安定性の影響で先端部が分裂する。液体ジェット直径は気泡初期直径の約 $1/5$ である。Fig. 5 (b)は $r = 1.09 \text{mm}$ の場合で、管中心軸上に明瞭な液体ジェットが形成され、その直径は気泡初期直径の $1/4$ 程度に増加する。Fig. 5 (c)は気泡曲率が 2.62

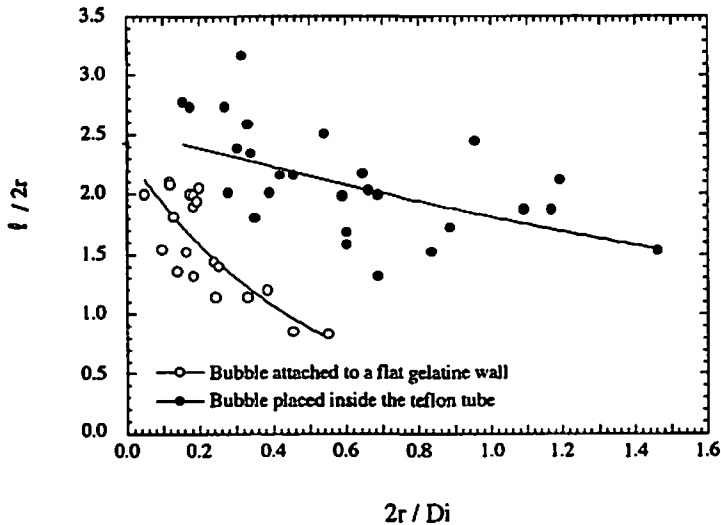


Fig. 6 Correlation between the radius of curvature of the bubble and the depth of jet penetrating into the gelatine. $P_s = 14.75 \pm 0.05 \text{ MPa}$.

の場合、液体ジェットは主気泡から分離し単独にゼラチン層内部に貫通する。このとき、ジェット直径は気泡直径の約1/2.4程度に増加する。以上から、気泡の曲率半径の増加、つまり衝撃波干渉面積の増加で液体ジェット直径が増加し、ジェットの発生形態が異なる。

Fig. 6に、縦軸にジェット最大到達貫通深さ l (ゼラチン表面から液体ジェットが到達出来る最大深さ)と気泡曲率直径 $2r$ との比、横軸に $2r$ と管内径 D_i との比をとり、貫通効果を整理する。また、ゼラチン平面壁に付着した気泡の崩壊で得られるデータもFig. 6に示す。ただし、平面壁のデータでは、使用したゼラチン壁の長さ 10 mm を D_i の値とする。管内部で形成される液体ジェットの最大貫通深さは平面壁で得られる値よりも大きく、その値は気泡の曲率半径の増加とともに緩慢に減少する。これは管内壁での水粒子の拘束と管軸方向へ指向性をもつ気泡の膨張運動がジェット形成に有効に作用することを示す。

通常、液体ジェットは衝撃波伝播方向に形成されるので、衝撃波が気泡と正確に干渉できるような衝撃波源の位置決めと、気泡と衝撃波源との離脱距離が気泡崩壊の支配因子になる。

現在、血栓溶解剤にプラスミノゲンアクチベータ(t-PA)、ウロキナーゼ(UK)が使用されている。血栓はいったん溶解始めると溶剤に対する血栓部の面積の増加で、溶解が加速的に促進される。したがって、液体ジェットが血栓に貫通することによって溶剤に接する血栓部の面積を機械的に増加できれば従来の血栓溶解に必要な時間を大幅に短縮出来る。

4. 結 言

衝撃波と気泡との干渉で発生する液体ジェットの貫通を利用した脳塞栓症治療術開発の基礎研究として、平面壁に付着した気泡と衝撃波の干渉およびテフロン管内に置かれた気泡と水中衝撃波の干渉を観察し、以下の結論を得た。

- 1) 衝撃波と干渉し、気泡は崩壊して液体ジェットを形成し、ゼラチン層内に貫通する。
- 2) 管内の液体ジェットの最大貫通深さは平面壁に付着した気泡で得られる値よりも大きく、また、その傾向は気泡の曲率半径の増加とともに減少する。
- 3) 管内で液体ジェットを効果を効果的に発生させるには、付着する気泡形状よりも、気泡と衝撃波との離脱距離が重要な因子となる。

今後は、管壁の伸展性、液体の非ニュートン性、衝撃波発生源の選択、衝撃波特性を考慮し、水中衝撃波と気泡運動の相互干渉を包括的に議論する予定である。

終わりに臨み、本実験は英国オックスフォード大学ジョンラドクリフ病院勤務白川太郎氏、国立仙台病院勤務上之原広司氏の有益な助言を得た。ここに附記し謝意を表す。

文 献

- 1) 藤島正敏・その他2名編、「脳血栓症」、P. 11 (1994)、医科学出版社。
- 2) 山口、最新医学、49、1561 (1994)
- 3) M. Kuwahara, Japanese J. Endourology and ESLW, 6, 5 (1993)

- 4) C. H. Chaussy and G. J. Fuchs, *J. Endourology*, 141, 782 (1989)
- 5) T. Kishimoto, *Eur. Urol.*, 12, 308 (1986)
- 6) M. Delius, *Ultrasound Med. Biol.*, 16, 467(1990)
- 7) C. Z. Tao et al., *Surgical Oncology*, 3, 229(1994)
- 8) F. Prat et al., *Gastroenterology*, 106, 937 (1994)
- 9) 小玉・ほか2名, 日本機械学会論文集B編, 59, 1431 (1993)
- 10) S. A. Goss et al., *J. Acoust. Soc. Am.*, 64, 423 (1978)
- 11) R. Mayer et al., *J. Urol.*, 144, 1505 (1990)
- 12) J. P. Dear and J. E. Field, *J. Fluid Mech.*, 409, 190 (1988)
- 13) 小玉・ほか2名, 平成6年度衝撃波シンポジウム講演論文集, 553 (1995)
- 14) F. P. Bowden and J. H. Brunton, *Proc. Roy. Soc. A.*, 263, 433 (1961)

**Interaction of underwater shock waves with air bubbles:
Basic research for a treatment of brain embolism**

by Tetsuya KODAMA*, Nobuo NAGAYASU**, Kazuyoshi TAKAYAMA*
and Masahiro YOSHIDA***

Impact of a liquid jet which is generated by the interaction of an underwater shock wave with an air bubble, was explored to develop a treatment of brain embolism. Firstly, the interaction of an air bubble attached to a gelatine wall with an underwater shock wave was examined to observe the general bubble behavior near a viscoelastic material like human tissue. Secondly, the interaction between an air bubble inside a teflon tube filled with gelatine and an underwater shock wave was also investigated for simulating bubble behavior inside a blood vessel.

The shock wave was generated by the detonation of a micro-explosive pellet, and the subsequent jet penetration was visualized by means of a high-speed camera. Overpressure at the bubble surface was 14.75 ± 0.05 MPa. It is found that the penetration of the bubble placed inside the tube is deeper than that of a bubble attached to a gelatine wall, and this tendency decreases with increasing radius of curvature of the bubble. The penetration of jets inside the tube depends in most cases, on the stand-off distance.

(*Shock Wave Research Center, Institute of Fluid Science, Tohoku University
2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-77, Japan

**Chugoku Kayaku CO., LTD 5-1-1 Etajima-cho, Aki-gun, Hiroshima
737-21, Japan

***Medical School of Tohoku University, Department of Neurosurgery
1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan)