

粘性流による粒状体中の空洞の崩壊と DDS (Drug Delivery System) への応用

東京農工大学・院工・物理 佐野 理 (Osamu Sano)

Dept. Appl. Phys., Tokyo Univ. Agri. Tech.

(独)科学技術振興機構 永田裕作 (Yusaku Nagata)

JST, CREST

1. はじめに

土壌のような粒状体中に空洞 (ここでは粒子密度の低い領域を代表的に空洞と呼ぶ) があり、一様な流れがこれを過ぎると、流れはその領域に集中し応力が増加するので境界の崩壊が起こる。さらに、空洞領域の形が変化すると流れ場が変化し、これがまた空洞境界を崩壊させるという過程が繰り返される。もし、複数の空洞が存在していると、これらは前述の過程を経て大規模に連結した水路網に発達する可能性があり、状況によっては土砂崩れや土手崩壊などの自然災害を引き起こす。

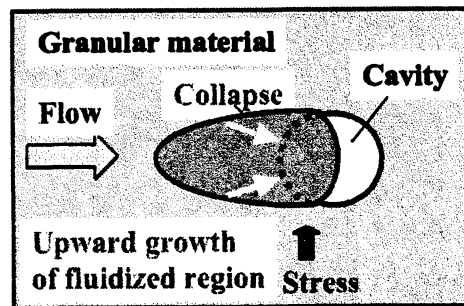


図1. 空洞領域への流れの集中と
空洞境界の崩壊

DDS (Drug Delivery System) は必要な薬剤を、
必要な時に、必要な量だけ目的部位に供給する

システムである。これにより、薬効を高めるだけでなく、副作用や薬剤投与の苦痛などの患者への負担を軽減することができる。症状によりその処方は多様であるが、たとえば癌細胞のような異常増殖中の細胞では、大量の酸素や栄養を必要とするために、局所的に血液の供給量が増加する。これを流体力学的に見れば、生体組織という細胞の集合体、すなわち一種の粒状体中に“空洞”が出現して流体が吸い込まれ、また湧きだしている状態と同等である。また、逆に生体組織の一部が硬変したり血管が閉塞状態に陥ったりして血液

の流れに障害が発生している場合は、粒状体中に透水係数の小さな領域が存在している場合に相当する。このような場合に血流のバイパスを作ることは、生体内での“土砂崩れ”を起こさせることと同等である。これらの異常組織の存在を反映した流れを利用して、直径が 100 nm 程度の大きさの液滴様のリポソームに包んだ薬剤を効果的に届ける方策の開発にも、本研究は応用できると考えられる。

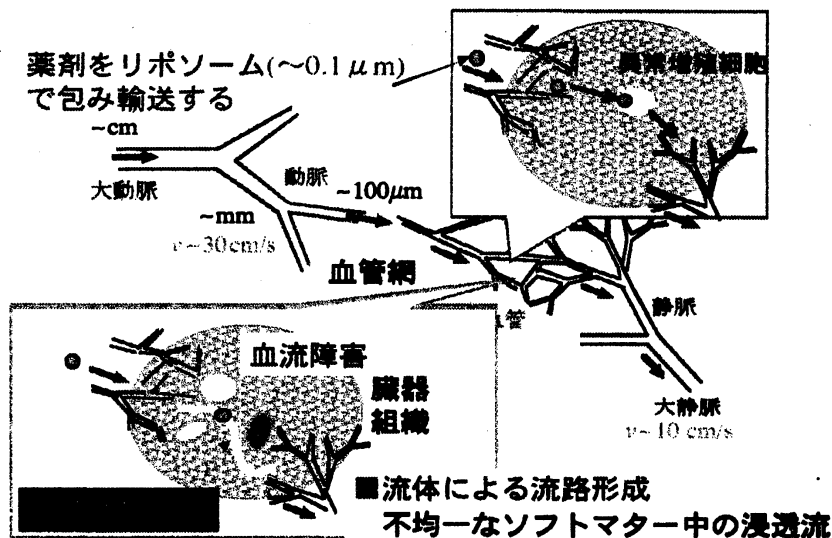


図 2. 生体組織中の流れと DDS への応用

2. 基礎方程式

空洞内の流れのレイノルズ数は十分小さいのでストークス近似が妥当である。空洞外の粒状体中では一般化されたダルシー則を用いる。後者は速度について 2 階の微分係数を含み、ストークス近似との整合性を満たす。空洞の境界では速度と応力の連続性を仮定する。他方、無限遠で一樣流 (Type I), 空洞内への流入量が一定 (Type II) などの条件を課す。簡単のために、以下では 2 次元流れについて述べる。

3. 空洞境界が変化しない場合の計算結果

3.1 1つの空洞の効果

(Type I) の場合 :

粒状体の透水係数を k , 空洞の半径を R_0 とし, 無限遠で一様流 U_∞ の流体(粘性率 μ)の流
れがあるとする. 空洞内外の速度場と圧力場をそれぞれ (V, P) , (v, p) とし, 長さ, 速度,
圧力をそれぞれ $R_0, U_\infty, \mu U_\infty / R_0$ で無次元化すると, 解は

空洞外部 ($r \geq 1$)

空洞内部 ($r \leq 1$)

$$V_r = \left(1 + \frac{a_1}{\zeta_0^2 r^2} + \frac{b_1}{\zeta_0 r} K_1(\zeta_0 r) \right) \cos \theta,$$

$$v_r = \left(\frac{c_1}{8} r^2 + d_1 \right) \cos \theta,$$

$$V_\theta = - \left(1 - \frac{a_1}{\zeta_0^2 r^2} + b_1 K_1'(\zeta_0 r) \right) \sin \theta,$$

$$v_\theta = - \left(\frac{3c_1}{8} r^2 + d_1 \right) \sin \theta,$$

$$P = \left(-\zeta_0^2 r + \frac{a_1}{r} \right) \cos \theta$$

$$p = c_1 r \cos \theta$$

$$a_1 = \zeta_0^2 \left[\frac{4\zeta_0 K_0 + (\zeta_0^2 + 8)K_1}{\Delta} \right], \quad b_1 = -\frac{8\zeta_0}{\Delta}, \quad c_1 = -\frac{8\zeta_0^2 K_1}{\Delta}, \quad d_1 = \frac{8\zeta_0 K_0 + (3\zeta_0^2 + 16)K_1}{\Delta},$$

$$\Delta = 4\zeta_0 K_0 + (\zeta_0^2 + 16)K_1, \quad K_0 = K_0(\zeta_0), \quad K_1 = K_1(\zeta_0)$$

と表される¹⁾. 流れは粒状体中に存在している空隙のサイズ \sqrt{k} とマクロな空洞の大きさ R_0 の比 $\zeta_0 = R_0 / \sqrt{k}$ に依存する. $\zeta_0 \approx 1$ では空洞は空隙と同程度なので流れの変化は見られないが, $\zeta_0 \gg 1$ ではその影響が顕著に現れる.

図3は円柱状空洞を過ぎる流れの流線である. 空洞には, それがなかった場合と同じ領域を過ぎる流量の2倍の流体が流れ込み, 空洞中心での流速は一様流の3倍に達する.

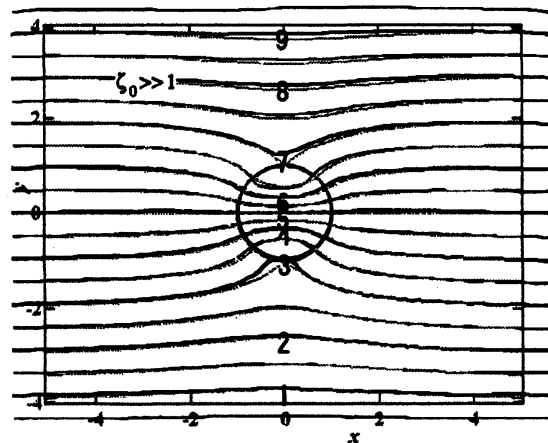


図3. 円柱状空洞を過ぎる流れ(点線). 実線は後述の数値計算による流線.

球形空洞に対して同様の計算を行うと, 空洞に流れ込む流量は3倍に,

また中心での流速は6倍に達する²⁾。2次元の空洞で、断面が円から変形した場合についても解が得られている^{3,4)}。

(Type II) の場合：

(Type I)と同様であるが、空洞に流れ込む流量 Q を与えたときの流れは

空洞外部($r \geq 1$)

$$V_r = \left[a_0 + \frac{a_1}{\zeta_0^2 r^2} + \frac{b_1}{\zeta_0 r} K_1(\zeta_0 r) \right] \cos \theta$$

$$V_\theta = \left[-a_0 + \frac{a_1}{\zeta_0^2 r^2} - b_1 K_1'(\zeta_0 r) \right] \sin \theta$$

$$P = \left(-\zeta_0^2 a_0 r + \frac{a_1}{r} \right) \cos \theta$$

空洞内部($r \leq 1$)

$$v_r = \left(\frac{c_1}{8} r^2 + d_1 \right) \cos \theta$$

$$v_\theta = - \left(\frac{3c_1}{8} r^2 + d_1 \right) \sin \theta$$

$$p = c_1 r \cos \theta$$

ただし

$$a_1 = \frac{\zeta_0^4 Q}{4D} \left[4K_0 + \frac{1}{\zeta_0} (\zeta_0^2 + 6) K_1 \right],$$

$$b_1 = -\frac{2\zeta_0^2 Q}{D},$$

$$c_1 = -\frac{2\zeta_0 Q}{D} (\zeta_0^2 - 2) K_1,$$

$$d_1 = \frac{Q}{4D} \left[8\zeta_0^2 K_0 + \frac{1}{\zeta_0} (3\zeta_0^4 + 10\zeta_0^2 - 16) K_1 \right],$$

$$D = 4\zeta_0^2 K_0 + \frac{1}{\zeta_0} (\zeta_0^4 + 6\zeta_0^2 - 8) K_1$$

となる。流れの一例を図4に示す。

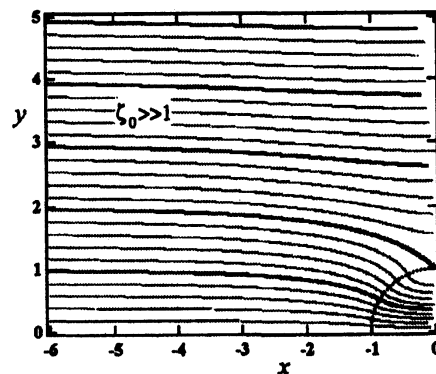


図4. 流量 Q を与えた場合の流れ
($\zeta_0 \gg 1$).

3.2 2空洞の効果

複数の空洞が存在すると、それらの相互作用により流れの集中がさらに強まる可能性がある⁵⁾。われわれはすでに実験的にその様子を調べ、公表してきた⁶⁾。図5はその一例で、流線を可視化したものである。流れは右向きである。流れそのものは前後対称であるが、可視化に用いた色素の拡散があるために可視化された流線には非対称性が現れている。2

つの空洞の中心間距離 l^* ($\equiv l/R_0$)と流れに対する迎え角 α を変化させ、下流側空洞に流れ込む流量を示したものが図6である。2空洞の距離が $4R_0$ 程度より近いと干渉の効果が著しく、 α が 30° 程度まででは空洞が単独に存在する場合よりも流量は増加する。これは上流側空洞で集められた流れが下流側空洞にも流れ込むことによる。他方、 α が 90° 付近では流量は減少する。これは2つの空洞の上流側中央付近の流れが2つの空洞に分ち与えられるため、それぞれの空洞に流れ込む流量が減ってしまうためと考えられる。なお、図5、図6の実線は後述の数値計算の結果を、また図6の●□▲は実験値である。

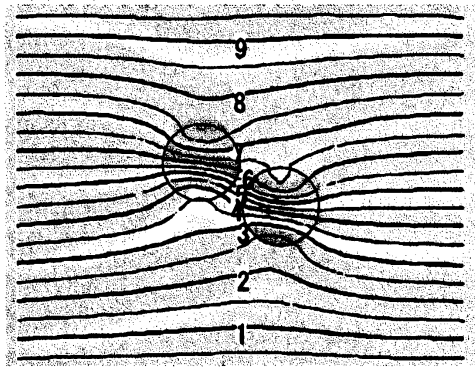


図5. 2空洞を過ぎる流れ
($l^* = 2.5, \alpha = 30^\circ$)

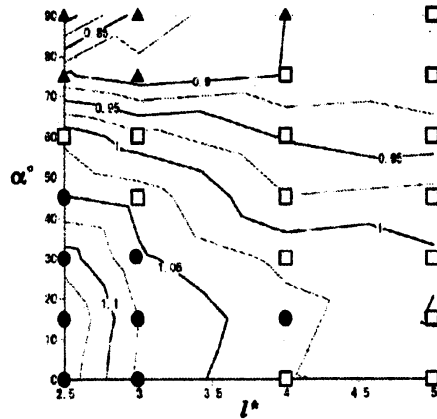


図6. 下流側空洞に流れ込む流量
(●: 増加, ▲: 減少, □: 変化なし)

4. 流れによる空洞境界の変形

空洞への流れの集中が起こると、ある臨界流速以上では空洞の境界が崩壊する⁷⁻¹³⁾。図7は初期に円形だった空洞が崩れていく過程を示したものである。粒状体は圧力には強いが、負の圧力には弱いので上流側空洞境界が崩壊し、崩れた粒子は下流に運ば

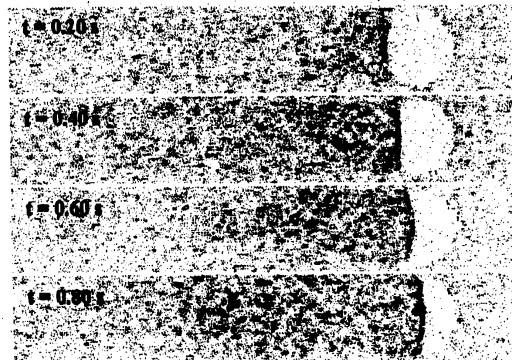


図7. 空洞変形の時間変化

れる。他方、崩壊によって空隙の広がった領域は膨張波となって空洞の上流方向に伝播していく。ただし、その波面は必ずしも明確なものではない。図7は時間差0.03秒で撮影した2つの画像を差し引いたもので、静止した粒子は白く見える。時刻は上から下へ進む。各時刻での画像の濃度分布を求め時間的な変化を追ったものが図8である。横軸は流れの方向の座標、縦軸は濃度分布（任意スケール）を時間経過に比例させてずらしながら示したものである。空洞付近は濃度

が低く、空洞上流側の境界壁が下流側に移動する様子が分かる。他方、空洞の上流側では濃度のピーク、すなわちもっとも激しく粒子の動く位置が上流側に移動していく様子が示されている。

この濃度分布はまだノイズが大きいので、あるしきい値を設定し、崩壊領域の伝播速度を求めた。

2つの空洞についても同様にして空洞崩壊の領域を求め、伝播速度を計算した。図9はその一例で、初期の空洞間距離と迎え角は $l = 3.2R_0$ 、 $\alpha = 30^\circ$ である。上流側空洞はその上流側境界が崩壊して膨張波が上流に広がっていく。他方、下流側空洞の上流側境界は、上流側空洞に向かって崩壊し両者は合併する。2空洞の干渉が顕著な $l = 3.2R_0$ の場合を例として空洞崩壊の伝播速度を図10に示す。迎え角が

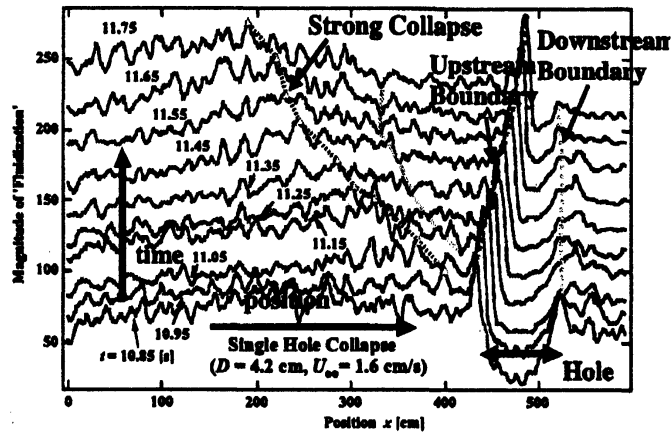


図8. 画像の濃度分布の時間変化.

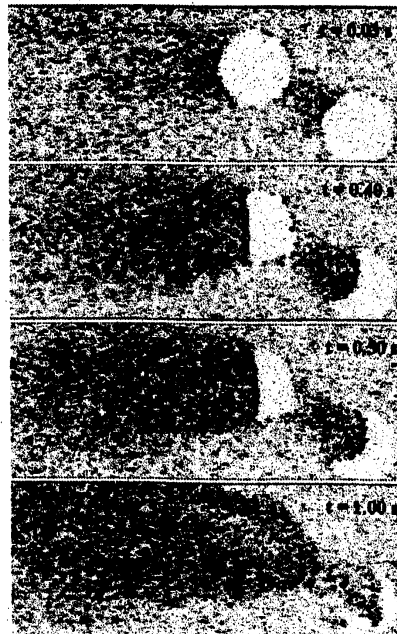


図9. 2空洞の崩壊過程

$\alpha = 0 \sim 30^\circ$ では、空洞崩壊速度は単独空洞の場合に比べて大きく、逆に $\alpha > 60^\circ$ では小さくなっている。この傾向は2空洞の干渉効果 (図6) を反映したものとなっている。

5. 数値シミュレーション

多くの空洞の干渉や崩壊過程を解析的に求めたり、実験的に調べたりするのは困難が予想されるので、数値シミュレーションも平行して進めていく。後者は、同一の初期条件の実現や3次元空洞の設定などが容易であるし、さらに複雑な条件にも対応できる点で有利である。他方、その数値シミュレーション

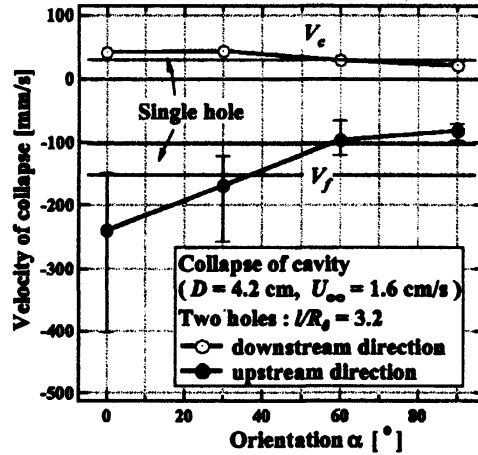


図10. 空洞崩壊の伝播速度.

の妥当性を確認する必要がある。そこで、以下では、2流体モデルに基づいたシミュレーションを行い、これまで得られた知見が再現できるかどうか検証する。

われわれの行った計算領域は 30 cm × 25 cm で、そこに直径 1mm の粒子約 84,000 個を1層でほぼ最密充填に近い程度にランダムに敷き詰める。平均の空隙率は $\epsilon \approx 0.39$ である。この領域内の直径 5 cm の領域から粒子を取り除き、空洞領域を形成する。流体の基礎方程式は

$$\frac{\partial \epsilon}{\partial t} + \frac{\partial \epsilon u_i}{\partial x_i} = 0$$

$$\rho_f \left(\frac{\partial \epsilon u_i}{\partial t} + \frac{\partial \epsilon u_i u_j}{\partial x_j} \right) = -\epsilon \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial^2 \epsilon u_i}{\partial x_j^2} + F_i$$

である¹⁴⁾。ここで、 ρ_f 、 μ は流体の密度および粘性率、 \mathbf{u} 、 p は局所平均的な流速および圧力(オイラー表示)、 $\mathbf{F} (= -\mathbf{F}_d)$ は粒子が流体に与える力である。他方、粒子の運動は

$$(m + m_0) \frac{d\mathbf{v}_p}{dt} = \mathbf{F}_d + \mathbf{F}_i + \mathbf{F}_f$$

で与えられる。ここで、 \mathbf{v}_p はラグランジュ表示での粒子速度、 $m (= \rho_p V_0)$ は粒子の質量 (ρ_p

は粒子の密度, V_0 は粒子の体積), m_0 は仮想質量(球形粒子なら $m_0 = \rho_p V_0 / 2$)である。また, 粒子と壁の摩擦力 F_f は, 粒子が動き出すまでは最大静止摩擦力 $F_s (= \mu_s N)$, 動き出した後は動摩擦力 $F_m (= \mu_m N)$ で与えられるものとする。ただし, N は垂直抗力で, 粒子と壁(実験条件と同様に水平に置かれていると仮定)の間では $N = (\rho_p - \rho_f) V_0 g$ (g は重力加速度), 粒子間では $F_f = \bar{\mu}_i f_i$ とする。さらに, F_d は流体力学的な力としてErgunによる経験則¹⁵⁾

$$F_d = - \left[150 \mu (1 - \epsilon) + 1.75 \rho_f d \left| \mathbf{u} - \mathbf{v}_p \right| \right] \frac{1 - \epsilon}{\epsilon^3 d^2} (\mathbf{u} - \mathbf{v}_p)$$

を, また近接粒子間に働く力として潤滑理論で得られる結果:

$$(F_i^n, F_i^t) = \left(-\frac{3}{32 h_0} \pi \mu d^2 w^n, \frac{1}{2} \ln 2 \pi \mu d w^t \right)$$

を採用した。

5.1 固定した空洞を過ぎる流れのシミュレーション

シミュレーションで得られた結果のいくつかは既に示した。まず, 図3, 図5の実線はそれぞれ1つの円形空洞および2つの円形空洞を過ぎる流れの流線で, 解析計算や実験で得られているものと非常によく一致している。また, 図6の流量の等高線は実験結果をよく説明している。他の例については文献13を参照されたい。

5.2 空洞崩壊のシミュレーション

空洞の崩壊過程のシミュレーションでは, 実験で求めた臨界崩壊速度と一致するように $\mu_s = 0.7$ および $\bar{\mu}_i = 0.3$, また, 初期の空洞崩壊速度を再現できるように $\mu_m = 0.4$ と選ぶ。図11に実験との比較を示す。

横軸は無限遠方速度 U_∞ , 縦軸は空洞の面積

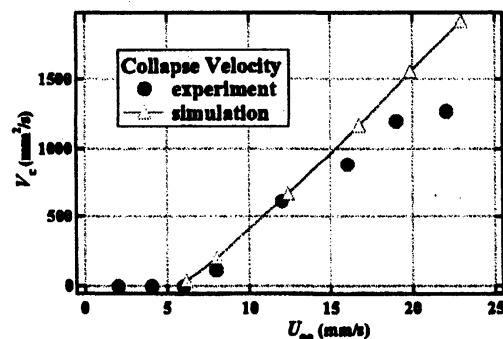


図11. 臨界崩壊速度

の減少速度である。 U_{∞} の大きな値では、実験とのずれが拡大している。

図12は1つの空洞が崩壊していく過程を計算し、図7と同様に短時間(0.026 s)を隔てた2つの画像を引き算した結果である。空洞崩壊にともない上流に向かって膨張波が伝播していく様子は、定性的に実験結果と一致しているが、伝播速度は実験値の約6倍程度大きい。空洞の上流側境界の崩壊速度は実験値の約1.5倍程度であるが、実験では境界の形が進行方向に対して凹面から凸面に変化していく(図7)のに対して、数値シミュレーションでは凹面を保ったまま下流方向に進行していく点で異なっている。

図13は空洞面積の時間変化を示したものである。遠方流速が臨界値以下では崩壊が途中で止まることや、空洞面積が単調に減少することなど、定性的な一致が認められる。他方、定量的に言えば数値シミュレーションの方が空洞面積の変化する速度も大きくなっている。

実験と数値シミュレーションの違いの原因として、摩擦係数の選び方や粒子の層数(実験では3~5層、数値シミュレーションでは1層)の違いなどが

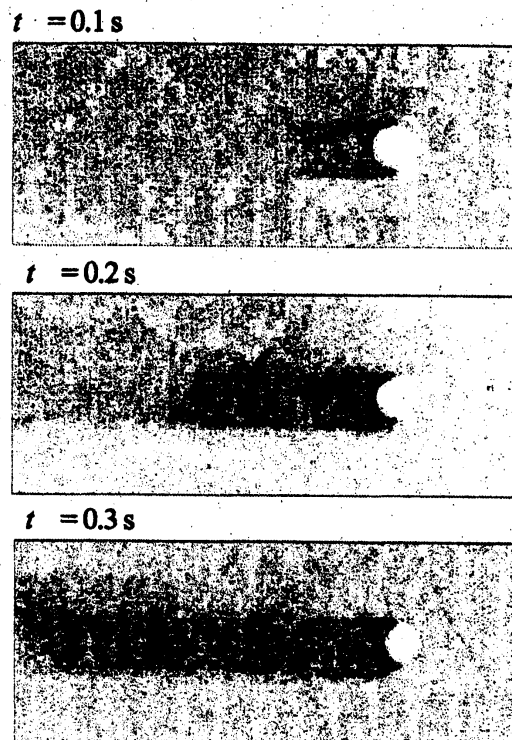


図12. 空洞崩壊のシミュレーション

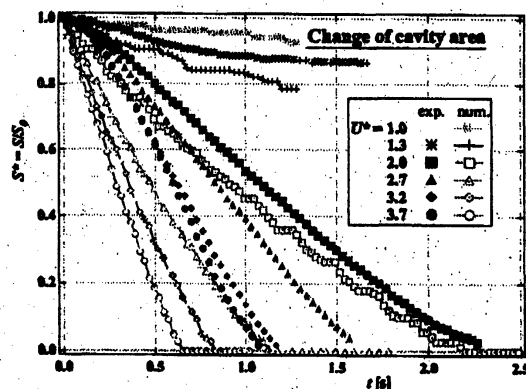


図13. 空洞面積の時間変化

考えられ、今後の課題である。

6. おわりに

ここで扱ってきた粒状体と粘性流は、一方では媒質の粒子濃度分布が流れ場を決めるが、他方ではその流れが粒子分布を変化させる、という複雑な関係にある。とくに、マクロな空洞の効果は著しく、またそれらの相互作用によりその効果はさらに高められる。このために、例えば単独の空洞が存在するだけなら、流れの集中による局所的な応力増加がしきい値を超えないような流れであっても、空洞の干渉効果により応力がしきい値を超え、空洞崩壊が誘発される可能性がある。その意味では、粒状体の空隙に相対的な空洞の大きさに依存したマクロな物理が支配的と言えるが、粒状体の構造を保っているのは粒子間の摩擦力であり、後者を決定しているのは粒子表面の微細構造（面の凹凸など）や分子間力のようなミクロな物理と考えられる。その中間はどうかと言えば、粒状体の流動化とともに“空洞”の合併や分裂によりあらゆる空間スケールが存在し得る。困難な課題ではあるが、われわれは大域的な流れの効果と局所的なスティック・スリップ過程を踏まえた数値シミュレーションに一つの活路が見出し得ると期待している。

参考文献

- 1) O. Sano: "Viscous flow past a cylindrical hole bored inside porous media ---- with Application to Measurement of the Velocity of Subterranean Water by the Single Boring Method," *Nagare* 2, 252 (1983) [in Japanese].
- 2) G.P. Raja Sekhar and O. Sano: "Viscous flow past a circular/spherical void in porous media ---- an application to measurement of the velocity of groundwater by single boring method," *J. Phys. Soc. Jpn.* 69, 2479 (2000).
- 3) G.P. Raja Sekhar and O. Sano: "Two-Dimensional Viscous Flow past a Slightly Deformed Circular Cavity in a Porous Media," *Fluid Dyn. Res.* 28, 281 (2001).
- 4) G.P. Raja Sekhar and O. Sano: "Two-dimensional viscous flow in a granular material with a void of arbitrary shape," *Phys. Fluids* 15, 554 (2003).

- 5) H. Yano, A. Kieda and I. Mizuno: "The fundamental solution of Brinkman's equation in two dimensions," *Fluid Dyn. Res.* 7, 109 (1991).
- 6) Y. Kaneko and O. Sano: "Experimental study on the interaction of two two-dimensional circular holes placed in a uniform viscous flow in a porous medium," *Fluid Dyn. Res.* 32, 15 (2003).
- 7) O. Sano and G.P. Raja Sekhar: "Collapse of void region and network formation of water in a granular material due to viscous fluid," *Proc. Ninth Asian Cong. Fluid Mech.* (Isfahan, Iran, 2002), 105.
- 8) O. Sano: "Collapse and Growth of Cavity in a Granular Material due to Viscous Flow," *Theor. Appl. Mech.* 52, 91 (2003).
- 9) O. Sano: "Collapse of Cavity Regions in a Granular Material due to Viscous Flow," *Comp. Fluid Dyn. J.* 13, 515 (2004).
- 10) O. Sano, Y. Kaneko and Y. Nagata: "Collapse and Growth of Cavity Region and Network Formation in a Granular Material due to Viscous Fluid," *Proc. 10th Asian Cong. Fluid Mech.* (Peradeniya, Sri Lanka, 2004), 751.
- 11) O. Sano and Y. Kaneko: "Onset of collapse and growth of cavity region in a granular material due to viscous flow," *Powders and Grains*, eds. Garcia-Rojo, Herrmann and McNamara, (Taylor & Francis Group, London, 2005), 1043.
- 12) Y. Kaneko and O. Sano: "Collapse and Merging of Cavity Regions in a Granular Material due to Viscous Flow," *Phys. Fluids* 17, 033102 (2005).
- 13) O. Sano and Y. Nagata: "Collapse and growth of cavity regions in granular media due to viscous flow," *Phys. Fluids* 18, 121507 (2006) .
- 14) T. B. Anderson and R. Jackson: "A Fluid Mechanical Description of Fluidized Bed," *Ind. Eng. Chem. Fund.* 6, 527 (1967).
- 15) S. Ergun: "Fluid flow through packed columns," *Chem. Eng. Prog.* 48, 89 (1952).