

美容用 HIFU による副作用の可能性の定量的検討

目 的

美容を目的とする強力集束超音波(HIFU)の経皮的照射に起因すると解釈される有害事象が報告されている。そこで、市販の美容用 HIFU 装置について測定した結果にもとづき、それを用いて超音波照射することにより生じる生体中の温度分布を数値計算により求めて、副作用の可能性について定量的に検討する。

方 法

1. 測定方法

1.1 超音波トランデューサの寸法

超音波トランデューサ(発生器)の寸法および曲率は、ノギスを用いて測定した。

1.2 超音波出力の絶対測定

超音波出力の絶対測定は、放射圧を測定することにより行った。具体的には、底に吸音材を敷いたポリエチレン製軽量ビーカーに少量の脱気水を入れて電子天秤上におき、超音波トランデューサ照射面を下向きに浸し、超音波照射時と非照射時の電子天秤が示す重さの差から、超音波放射圧を求めた。

1.3 集束超音波音場の測定

超音波トランデューサから照射される集束超音波音場の測定は、水中において hidroフォンにより超音波音圧分布を測定することにより行った。具体的には、タンクを満たした脱気水中に、超音波トランデューサと 3 軸微動台により支持したニードル hidroフォン(センサ直径 0.2 mm)を懸架し、トランデューサから照射されたバースト超音波の音圧を hidroフォンにより測定した。空間的ピーク位置を中心とし、超音波伝搬方向とそれに直交する 2 方向、計 3 方向について、hydroフォンを微小移動ながら測定した。

2. 数値計算方法

2.1 超音波音場の数値計算

超音波トランデューサを多数の点音源の集合に置き換え、点音源による音場の Green 関数を加算していくことにより、超音波トランデューサ全体

により形成される音場を数値計算した。生体中の音場の計算では、生体の超音波吸収による超音波の減衰を考慮に入れ、水中の音場については、これを無視した。

2.2 生体中温度分布の数値計算

生体中の温度 T の空間分布は、生体熱輸送方程式(bio-heat transfer equation) [1]

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \nabla^2 T + Q - w_B C_B T \quad (1)$$

を数値的に解いて求めた。 Q は単位体積あたりの発熱量、 κ は生体組織の熱伝導率、 C と C_B は生体組織と血液の体積あたりの比熱、 灌流率 w_B は血液が単位時間に単位体積の生体組織を灌流する割合である。また、 T の基準は血流温度とした。2.1により求めた超音波照射パワーの空間分布から超音波吸収による発生する熱 Q の空間分布を求めて(1)に代入した。

2.3 熱投与量分布の数値計算

ハイパーサーミアなど熱治療の効果を定量的に予測するために、温熱投与量(Thermal Dose)[2]という概念がある。熱による細胞死を一種の化学反応とみなし、その活性化エネルギーを仮定して、化学反応速度として細胞死の速さの温度依存性を説明するものである。この活性化エネルギーが 43°C を境にして変化することが、単離細胞を用いた実験により裏付けられている。 43°C 以上では、細胞死の速さは 1°C ごとに 2 倍増加し、 43°C 以下では、4 倍増加するとされている。そこで、各温度に晒された時間を 43°C に晒された時間に換算して単位を共通化し、 Thermal Dose としている。それが 4 時間に達したとき、十分な熱治療が完了、すなわち熱的細胞死が誘導されたとみなすことが、コンセンサスとなっている。

2.2により求めた生体中の各点の温度履歴から、各点について Thermal Dose を計算し、それを 4 時間で規格化して、各点における熱的細胞死の指標とした。また、細胞死体積は、その規格化 Thermal Dose ≥ 1 の体積を積算して計算した。規格化 Thermal Dose < 1 の計算上セルについては、規格化 Thermal Dose 倍した体積を加算した。

結 果

3. 超音波トランスデューサの寸法

市販美容用 HIFU 装置のヘッドピース(超音波周波数 4 MHz)を分解し、内蔵される超音波トランスデューサの寸法を測定した。開口は直径 18.6 mm の円を幅 9.8 mm にてカットオフしたもので、球面曲率半径は開口直径に等しかった。



図 1. 超音波トランスデューサ

4. 超音波出力の絶対測定

測定結果を図 2 に示す。変換効率は、60-70%であった。

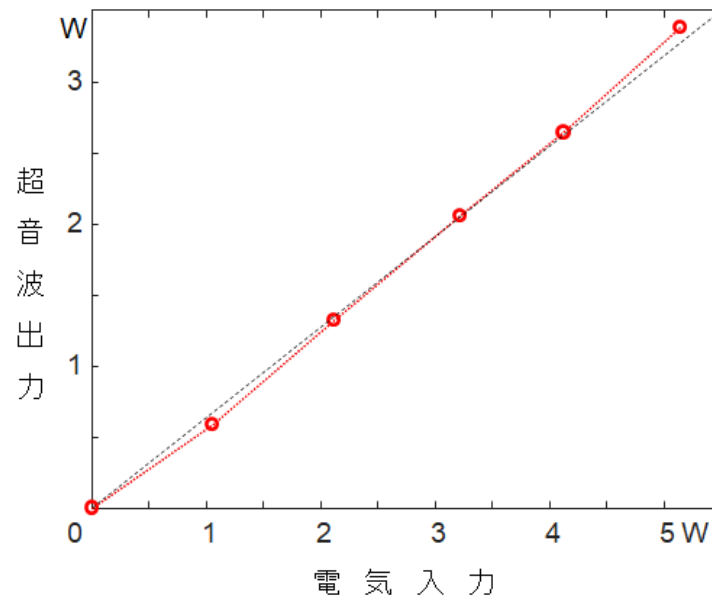


図 2. 超音波出力の全体測定結果

5. 集束超音波音場の測定

超音波伝搬方向の測定結果を図3に、それに直交する方位方向の測定結果を図4に、3で得られた開口寸法と焦点距離にもとづき数値計算した理論曲線と重ねて示す。測定結果と理論曲線が、特に主ローブについてよく一致することから、数値計算により得られる3次元音場が、現実の音場をよく近似できていると判断される。

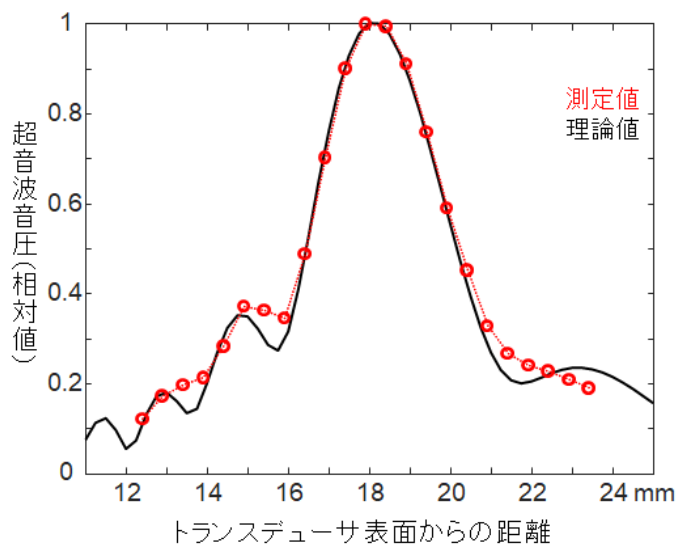


図3. 伝搬方向の集束音場

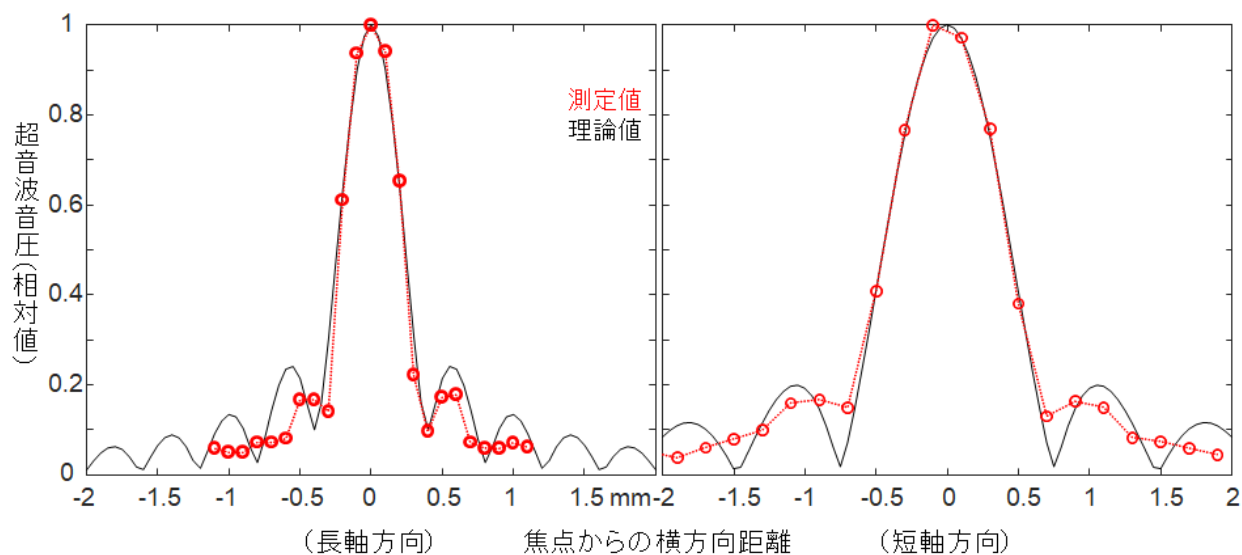


図4. 方位方向の集束音場

6. 集束超音波音場の数値計算

生体の超音波減衰を $0.09 \text{ Neper/cm/MHz}$ として数値計算した 4 MHz の 3次元集束音場について代表的な 2断面を図 5 に示す.

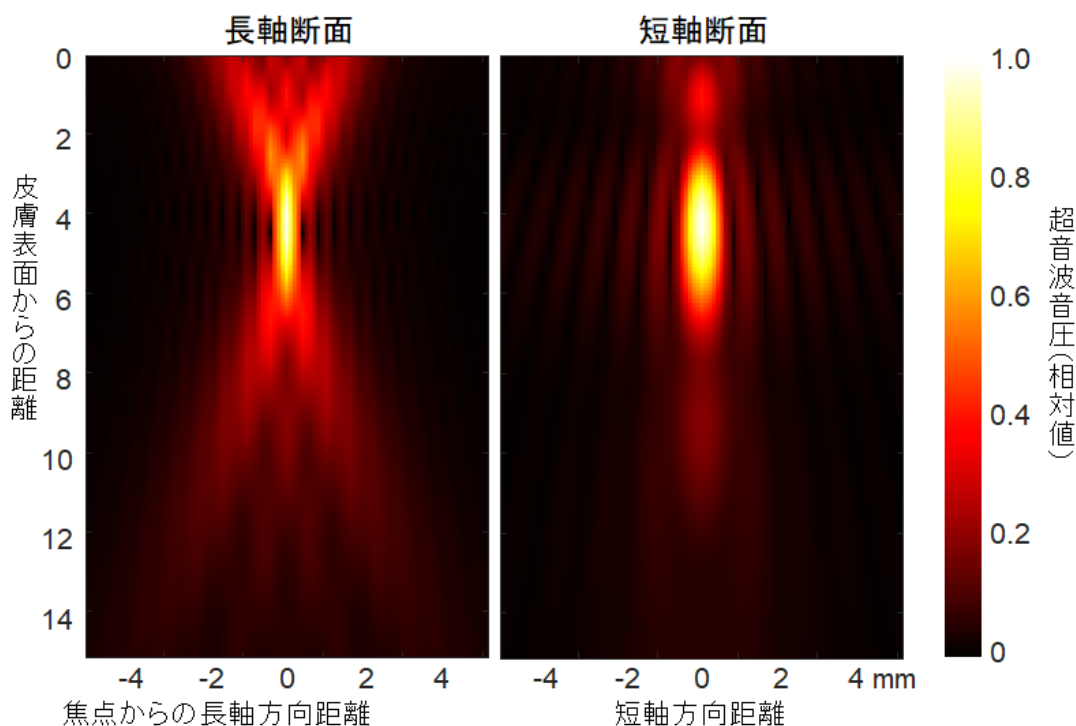


図 5. 集束超音波音場の数値計算結果

7. 生体内温度と Thermal Dose の数値計算

7.1 直線走査の場合

対象とした市販美容用 HIFU 装置は、図 1 に示す長軸方向に $1.0\text{-}1.5 \text{ mm}$ (72 ms) のピッチで自動的に 24 mm (25 点) 機械走査しながら 4 MHz の集束超音波を照射する設計となっている. 1 回の直線走査照射の後ヘッドピース位置を移動して次の直線走査照射を行うよう意図されていると考えられるが、位置を移動せずに繰り返し照射した場合について、生体内の温度分布を数値計算した. 直線走査照射間の休止時間は 1440 ms とした. 1 点あたりの照射超音波エネルギーは 1 J に設定した.

図 6 には、1 回目の直線走査(1 行目)照射時の温度分布を示す. 図 7, 図 8 には、それぞれ 1-3 回目, 4-6 回目直線走査照射時の温度分布を示す. 図 8 に示した 4-6 回目直線走査照射時には、前回までの直線走査照射による余熱が無視できないことがわかる.

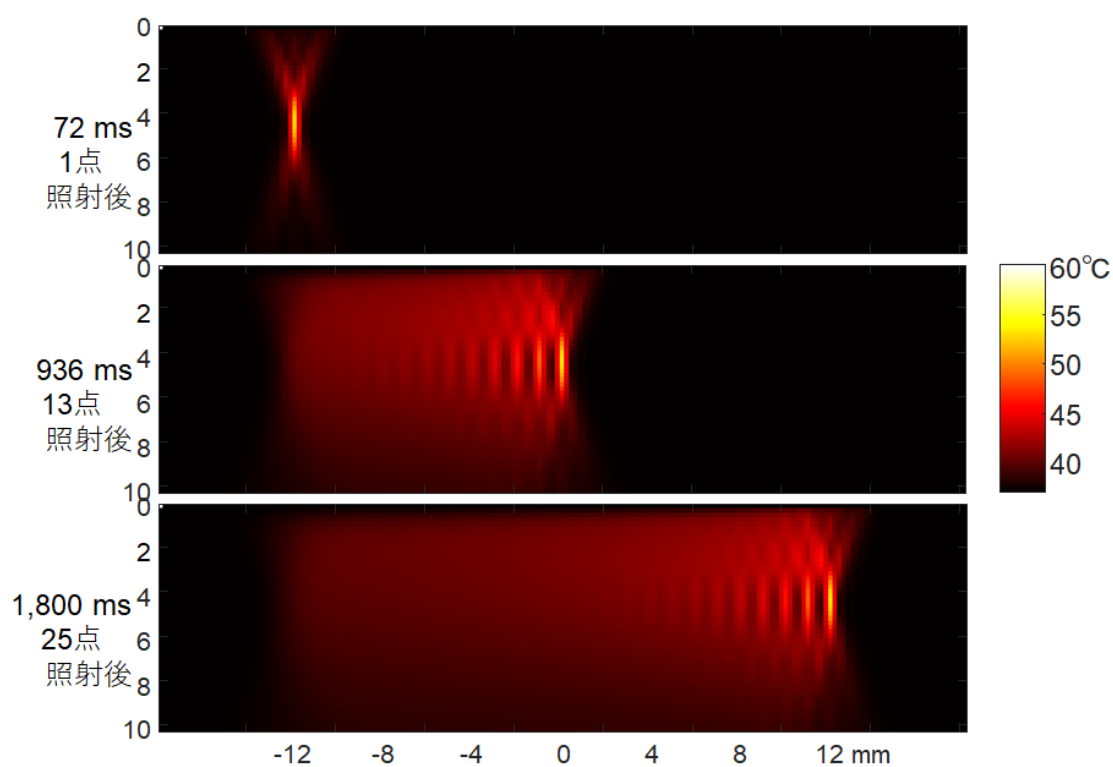


図 6. 直線走査照射 1 回目の温度分布

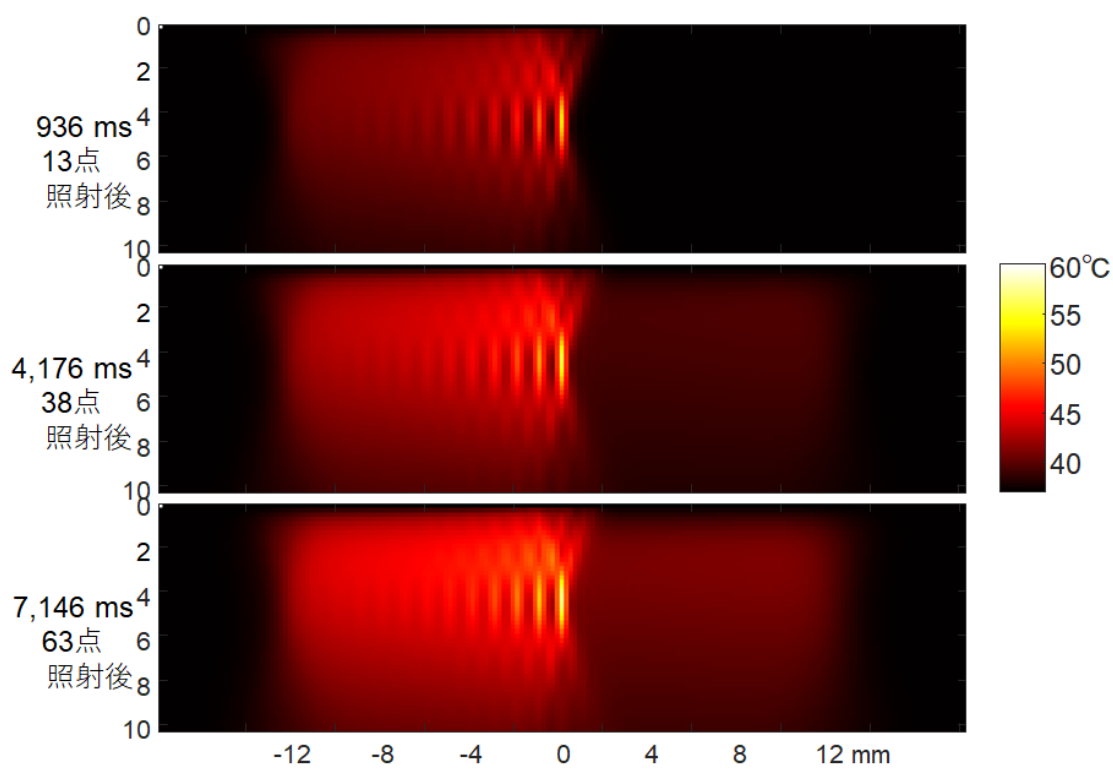


図 7. 直線走査照射 1, 2, 3 回目の温度分布

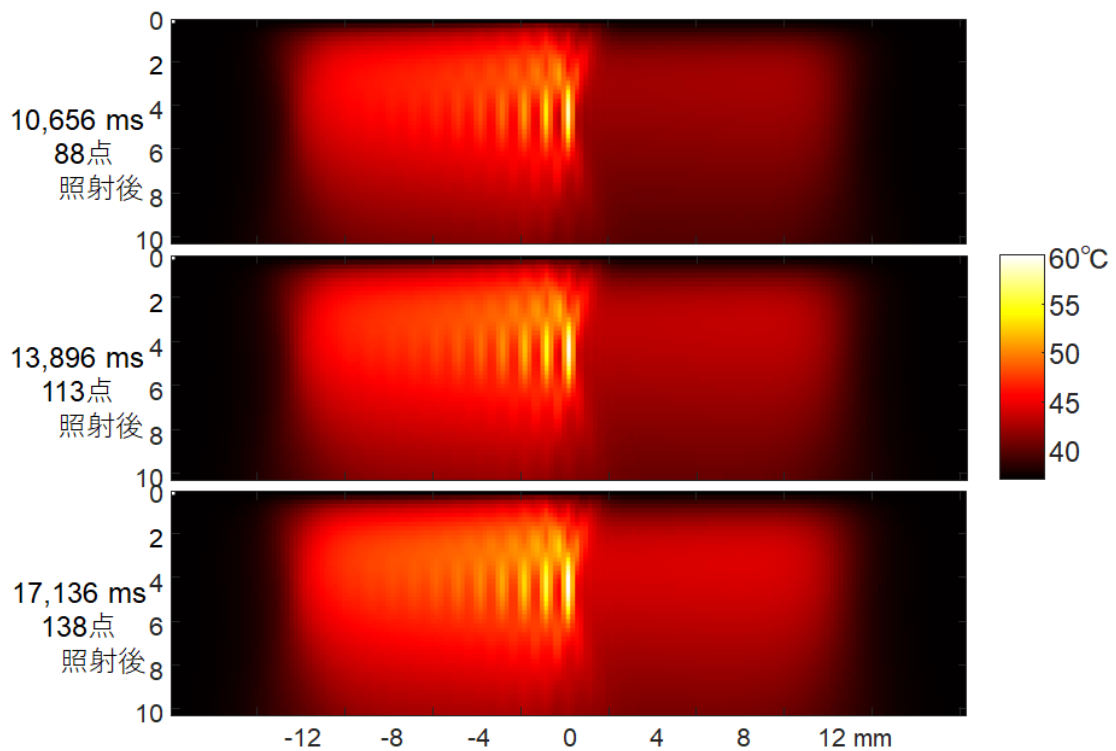


図 8. 直線走査照射 4, 5, 6 回目の温度分布

図 9 には、直線走査照射 1 回、3 回、6 回による Thermal Dose の分布を示す。43°C 換算 4 時間の Thermal Dose を 1 とした相対値で示した。図 8 から予見されたように、直線走査照射を 6 回連続して行くと、細胞死が無視できなくなることがわかる。

図 10 には、到達最高温度と細胞死体積を直線走査照射回数(行数)に対してプロットした。1 点あたりの照射超音波エネルギーが 1 J の場合だけでなく、0.5 J および 1.5 J の場合についてもプロットした。細胞死体積に着目すると、1.5 J/点では直線走査照射を少しでも繰り返すと、1 J/点でも 5 回程度以上繰り返すと、熱的細胞死が無視できなくなることがわかる。

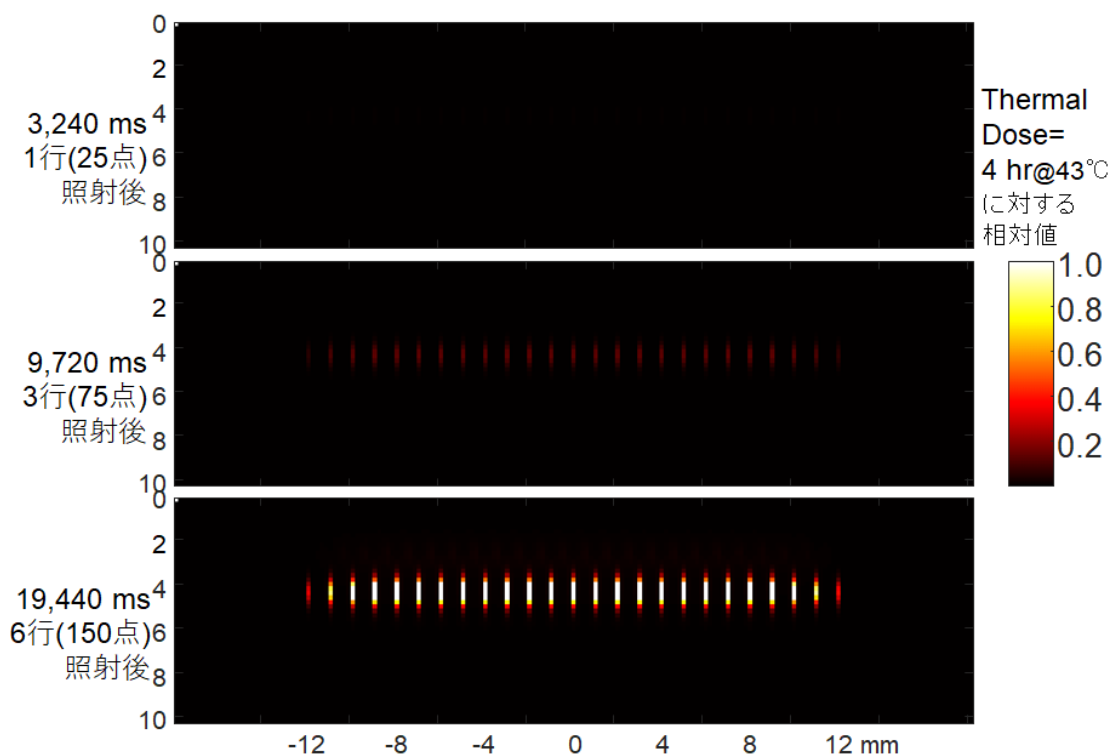


図 9. 直線走査照射 1, 3, 6 回による Thermal Dose 分布

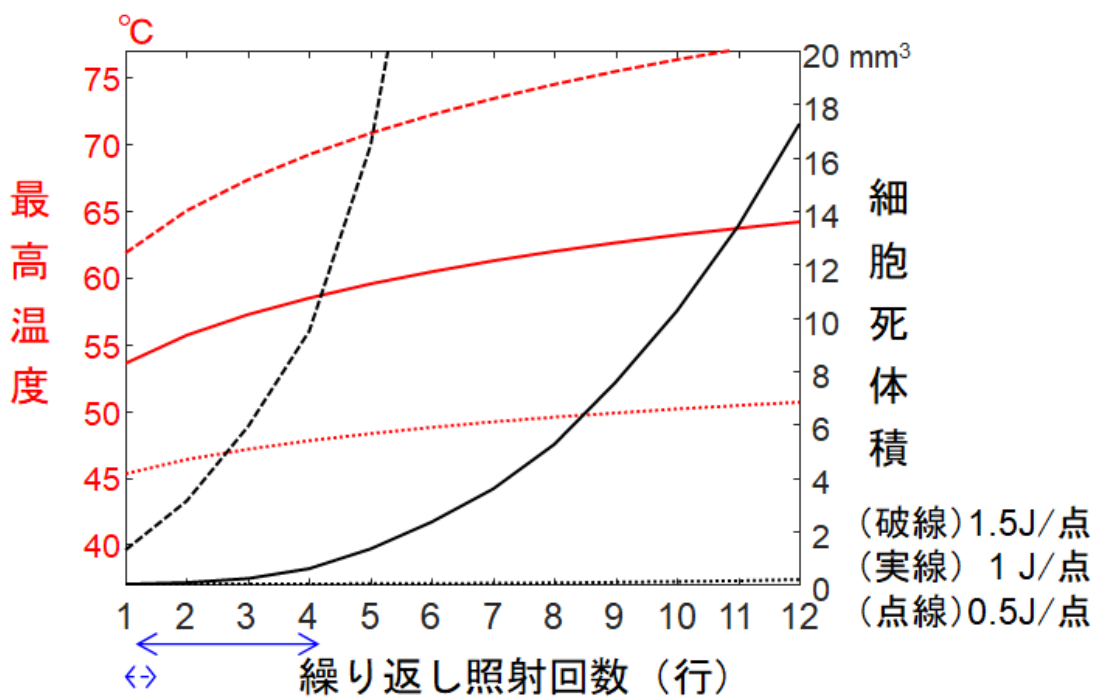


図 10. 直線走査照射繰り返しによる到達最高温度と細胞死体積

7.2 2D 走査の場合

市販美容用 HIFU 装置の中には、自動的に 2D 機械走査しながら集束超音波を照射するものもある。そこで、今回調査対象とした超音波トランスデューサを 2D 機械走査しながら超音波照射する場合を想定して、生体内の温度分布と Thermal Dose 分布を数値計算した。図 11 に示すように、点間のピッチ 1 mm と時間 72 ms は 7.1 の場合と同様とした。行間は 2 mm 休み時間 360 ms と設定し、第 6 行を最終行とした。1 回の 2D 走査照射の後ヘッドピース位置を移動して次の 2D 走査照射を行うよう意図されると考えられるが、位置を移動せずに繰り返し照射する場合について、数値計算した。最終行最終点の照射から先頭の点の照射までの休み時間は 1800 ms と設定した。照射超音波エネルギーは 1 J/点とした。

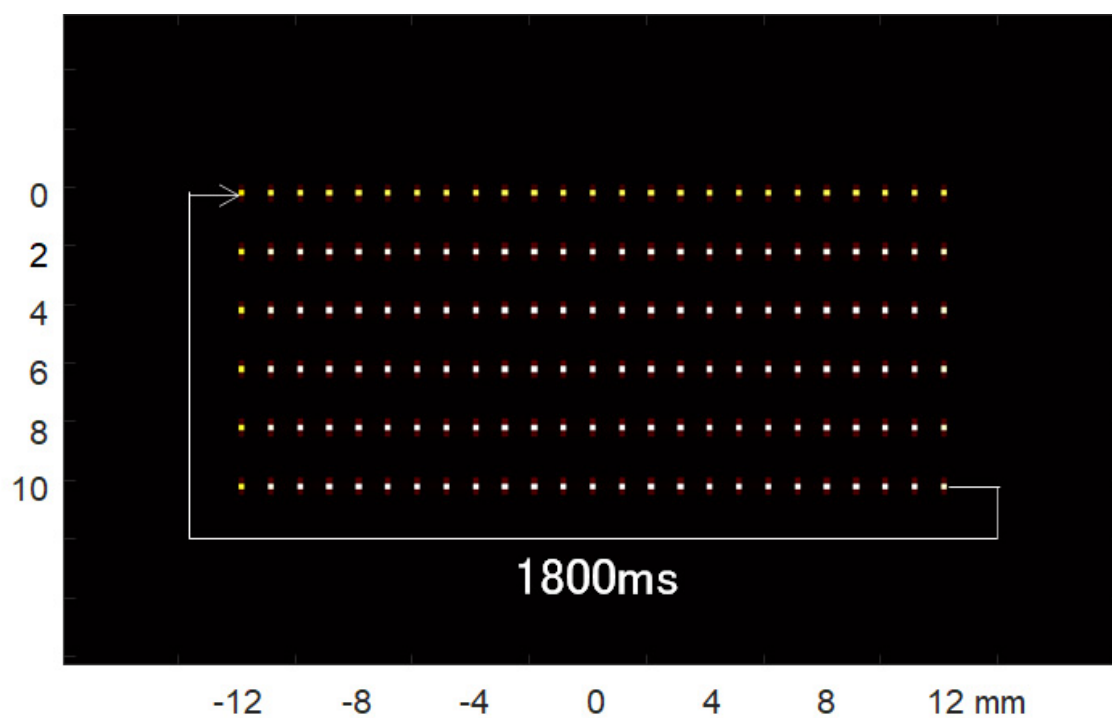


図 12. 2D 走査シーケンス

図 13 には、2D 走査照射 1, 2, 3 回目最中の温度分布を示した。また、図 14 には、2D 走査照射 3 回による Thermal Dose の 2D 分布を示した。Thermal Dose が 43°C換算 4 時間を超える点がなかったので、カラーコードは空間最大値を白とした。Thermal Dose は、2D 走査範囲周辺部で小さく、中央部で大きかった。

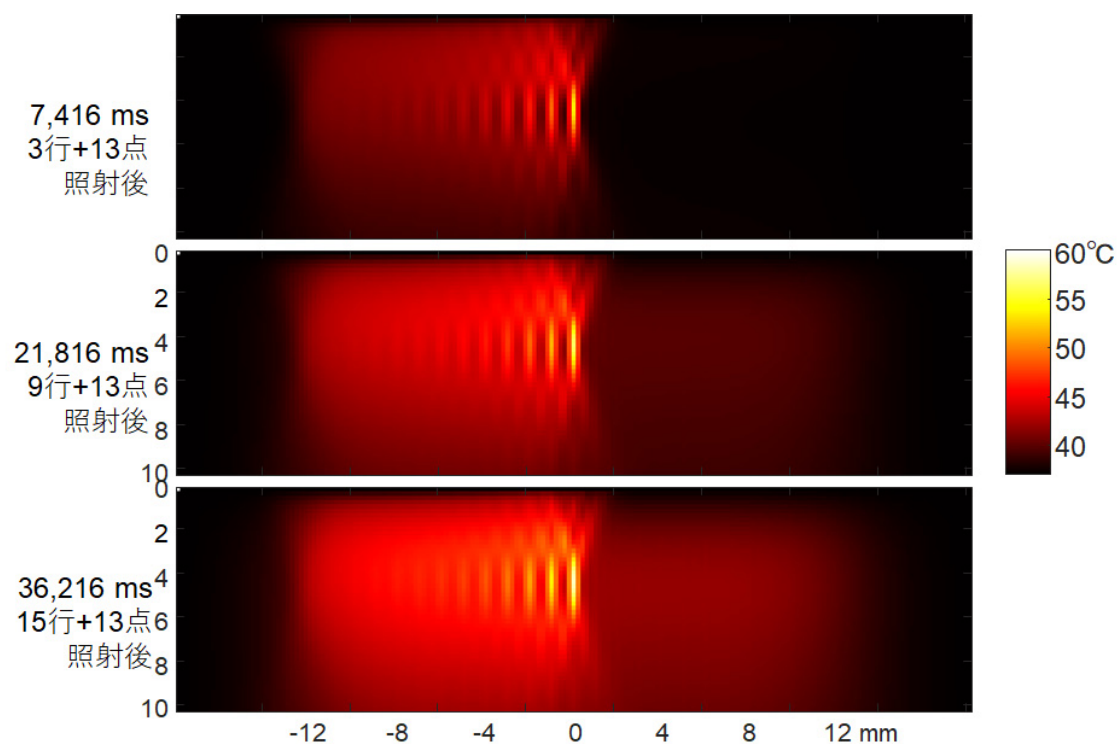


図 13. 2D 走査照射 1, 2, 3 回目最中の温度分布

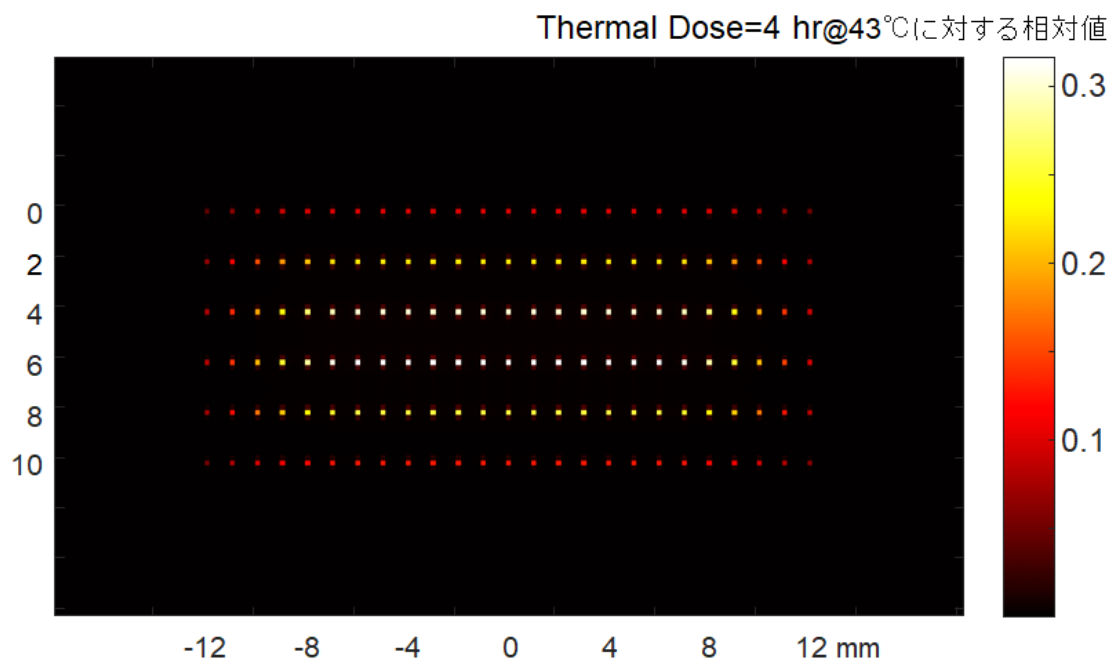


図 14. 2D 走査照射 3 回による Thermal Dose の 2D 分布

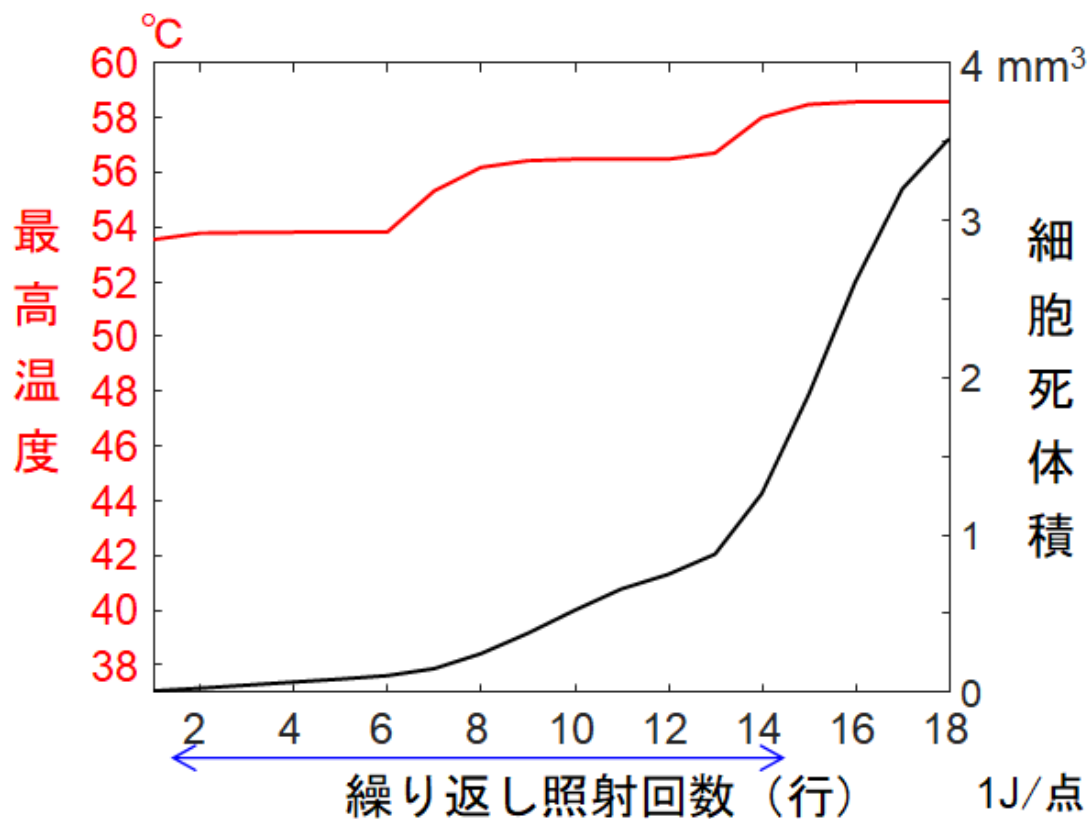


図 15. 2D 走査照射による到達最高温度と細胞死体積

図 15 には、2D 走査照射による到達最高温度と細胞死体積を直線走査照射回数(行数)に対してプロットした。1 点あたりの照射超音波エネルギーは 1 J とした。2D 走査照射を 3 回以上、直線走査照射を 14 行以上繰り返すと、熱的細胞死が無視できなくなることがわかる。

7.3 手動走査の場合

市販美容用 HIFU 装置の中には、自動的機械走査機能を持たず、手動走査しながら集束超音波を照射するものもある。そこで、今回調査対象とした超音波トランスデューサを手動走査しながら超音波照射する場合を想定して、生体内の温度分布と Thermal Dose 分布を数値計算した。超音波照射は、7.1 の場合と同様、72 ms に 1 回とした。

手動走査速度 2.8 mm/s, 4.2 mm/s, 5.6 mm/s の場合について、図 16 に温度分布を、図 17 には Thermal Dose 分布を示した。1 点あたりの照射超音波エネルギーは 1 J とした。手動走査速度 2.8 mm/s では、甚大な細胞死が予想される。

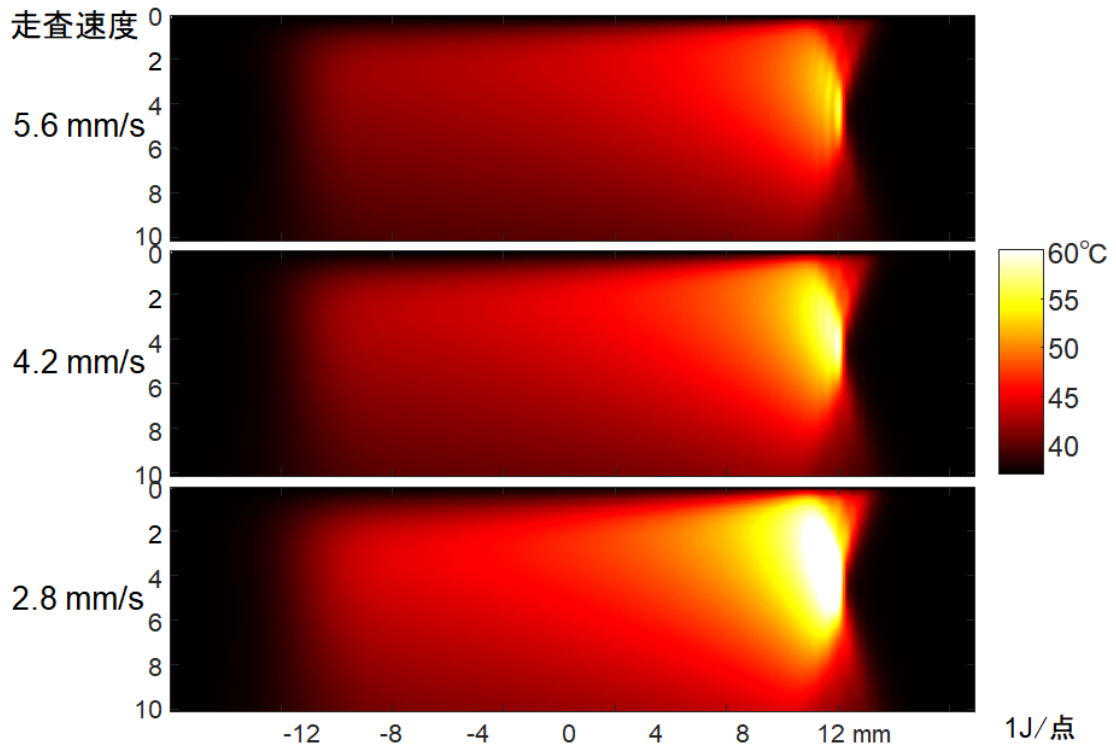


図 16. 手動走査速度 2.8, 4.2, 5.6 mm/s の場合の温度分布

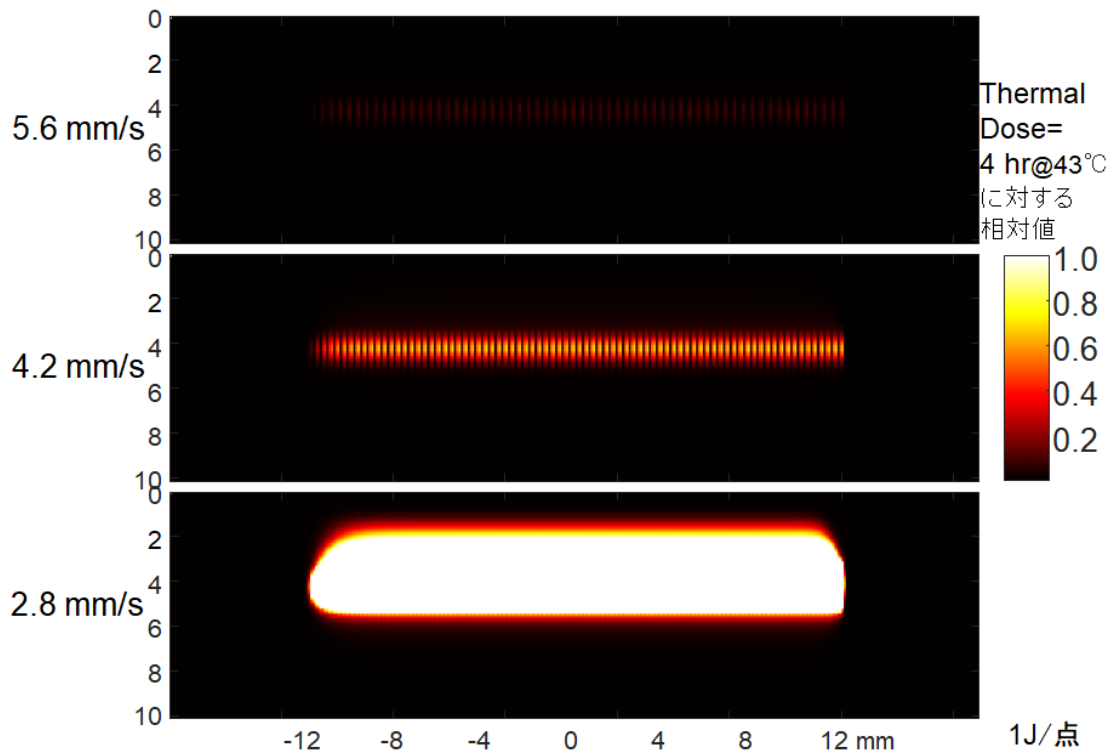


図 17. 手動走査速度 2.8, 4.2, 5.6 mm/s の場合の Thermal Dose 分布

図 18 には、手動走査照射による到達最高温度と照射 25 点あたりの細胞死体積を手動走査照射速度に対してプロットした。1 点あたりの照射超音波エネルギーが 1 J の場合だけではなく、1.5 J の場合についてもプロットした。1 J/点では 3 mm/s 程度以下、1.5 J/点では 8 mm/s 程度以下の手動走査照射速度において、熱的細胞死が無視できなくなると予想される。

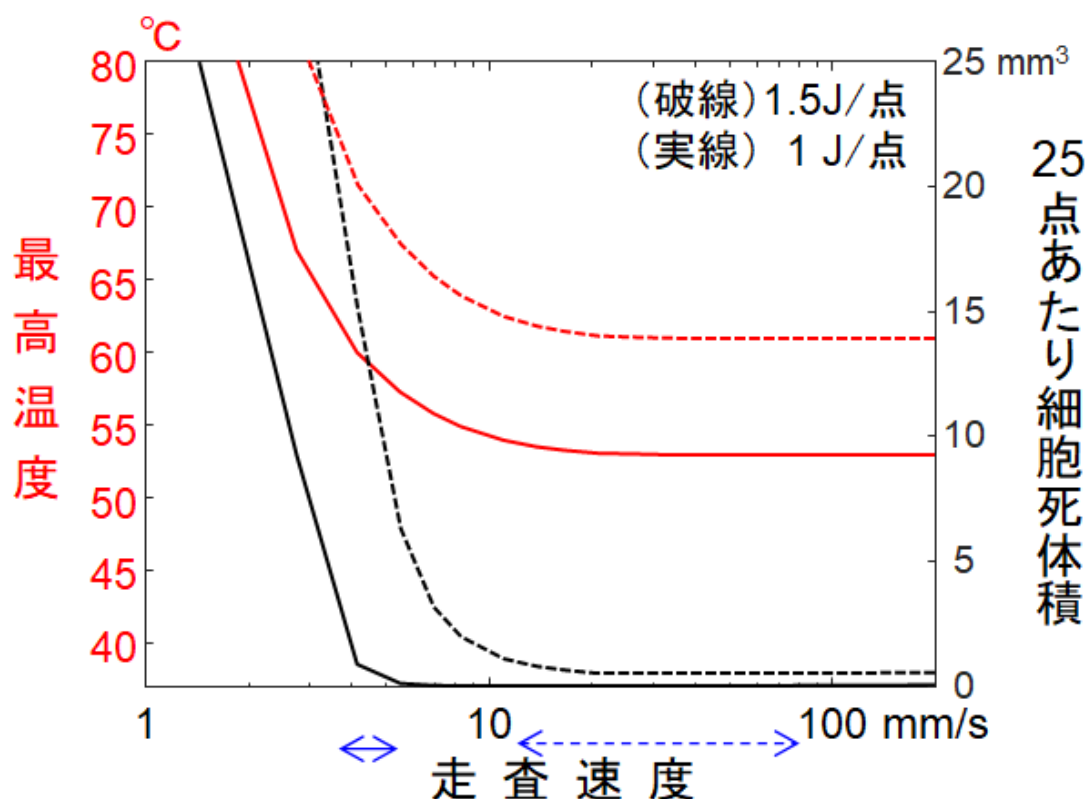


図 18. 手動走査照射による到達最高温度と細胞死体積

議 論

以上、美容用 HIFU 照射による有害事象が生ずる可能性を定量的に検討するため、走査方法によって異なる熱的細胞死体積を解析してきた。有害事象を抑えるだけ目的であれば、熱的細胞死体積がゼロとなる HIFU 照射条件を選べばよいことになるが、目的とする作用まで同時にゼロになってしまうのは、HIFU 照射の意味がなくなってしまう。

HIFU 照射による美容作用を定量的に評価する方法は、未だ確立されていないので、ここでは、熱的細胞死体積がゼロではないが 1mm^3 よりも小さいことを、有害事象が無視できる有効な HIFU 照射条件(作用域)であるという仮定をおき、その範囲を図 10, 図 15, 図 18 に追加して、青の

矢印にて示した。図 10 からは、照射超音波エネルギーが 1J/点の場合は作用域が広いが、0.5J/点および 1.5J/点ではきわめて狭いと推測される。図 15 からも、照射超音波エネルギーが 1J/点の場合、作用域がかなり広いと推測される。一方、図 18 からは、1.5J/点の場合に作用域が広く 1J/点ではきわめて狭いと推測される。

ま と め

定量的検討の結果、美容用 HIFU 照射により僅かな熱的細胞死が発生して目的とする効果が期待できる照射条件から、過度な熱的細胞死が発生して有害事象が危惧される照射条件までの範囲(作用域)は一般的に小さく、HIFU 照射強度および走査方法によっては極めて小さい。それを制御する難易度は、手動走査>自動直線走査>自動 2D 走査 の順に高く、その結果、有害事象が生ずる可能性は、手動走査>自動直線走査>自動 2D 走査 の順に大きいと結論された。特に、手動走査では、手動走査速度が特定の値よりも低くなると、有害事象が生ずる可能性が急激に高くなると予想された。

以上に加え、神経細胞は、Thermal Dose の根拠とされた実験[2]に用いられた細胞に比べて熱に弱いだけでなく、僅かな細胞死体積でも影響が及ぶ生体組織の範囲が大きいことから、美容用 HIFU 照射により有害事象が生ずる可能性がさらに大きくなると考えられる。

参 考 文 献

- [1] H. H. Pennes, "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm," J. Applied Physiology, vol. 1, pp. 93-122, 1948.
- [2] M. R. Raju, L. E. Hopwood, W. C. Dewey, "Effects of Hyperthermia on Survival and Progression of Chinese Hamster Ovary Cells," Cancer Research, vol. 38, pp. 393-400, 1978.

以上