

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金

(厚生労働科学特別研究事業)

「HIFU 施術における人体への侵襲性に関する研究」

分担研究報告書

分担研究名：美容用 HIFU による生体組織熱凝固の定量的検討

研究分担者： 吉澤 晋 東北大学 大学院 工学研究科 教授

研究協力者： 梅村 晋一郎 東北大学 大学院 医工学研究科 名誉教授

研究要旨

美容を目的とする高強度集束超音波（HIFU）の照射に起因すると解釈される有害事象について、HIFU 照射することによる生ずる生体中の温度分布と熱凝固を一部実測に基づく数値計算により求めて、有害事象の可能性について定量的に検討した。水晶体組織や神経組織は、皮膚組織に比べ HIFU 照射によって熱変性しやすいことが、定量的に確かめられた。自己修復機能も乏しいこれら組織に対する HIFU 照射は厳に避けるべきことが確かめられた。また、HIFU 焦点の走査方式について、線状走査は、点列走査に比べて、加熱凝固体積を制御する難易度が明らかに高いことが、定量的に確かめられた。手動による線状走査は厳に避けるべきことが確かめられた。さらに、点列走査方式を採用する美容用 HIFU 装置について、その HIFU 照射出力やシーケンスを実測した。その結果にもとづいて加熱凝固現象を数値計算することにより、点列走査による加熱凝固体積の制御性について確かめられた。

A. 研究目的

美容を目的とする高強度集束超音波

(HIFU) の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、美容用 HIFU 装置を用いて超音波照射することにより生ずる生体中の温度分布と熱凝固を一部実測に基づく数値計算により求めて、有害事象の可能性について定量的に検討する。

B. 研究背景と研究方法

(1) 生体組織の熱凝固

HIFU による生体作用の第一の原理は、

生体組織が超音波を吸収することにより、その温度が上昇し、条件によっては熱凝固することにある。身近な熱凝固現象として、鶏卵のそれがある。図1は、鶏卵黄身の硬化時間の温度依存性を調べた結果である[1]。硬化速度は温度に強く依存し、1℃上がるごとに1.65倍速く硬化する。このような温度依存性は、卵の熱硬化が、蛋白分子の2次・3次構造を安定化させている水素結合の切断であること、従って、その温度依存性が水素結合切断に必要な活性化エネルギーに基づくアウレリウス・プロットに乗るべきであることから説明される。

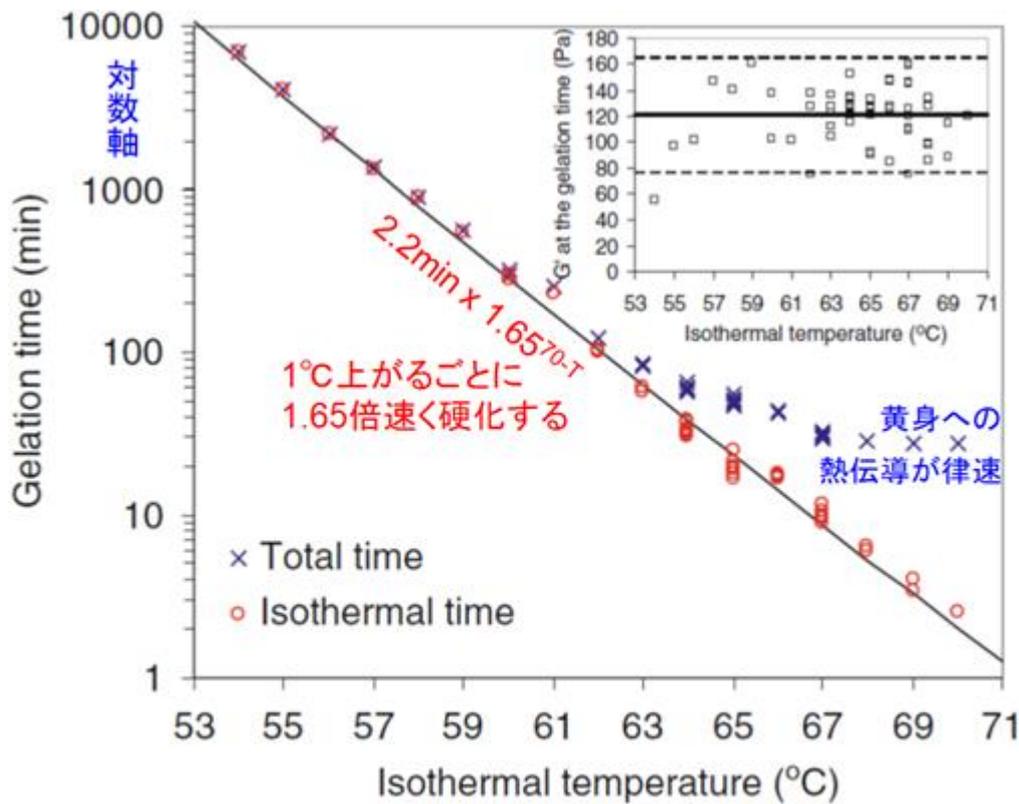


図1. 鶏卵黄身の硬化速度の温度依存性[1]

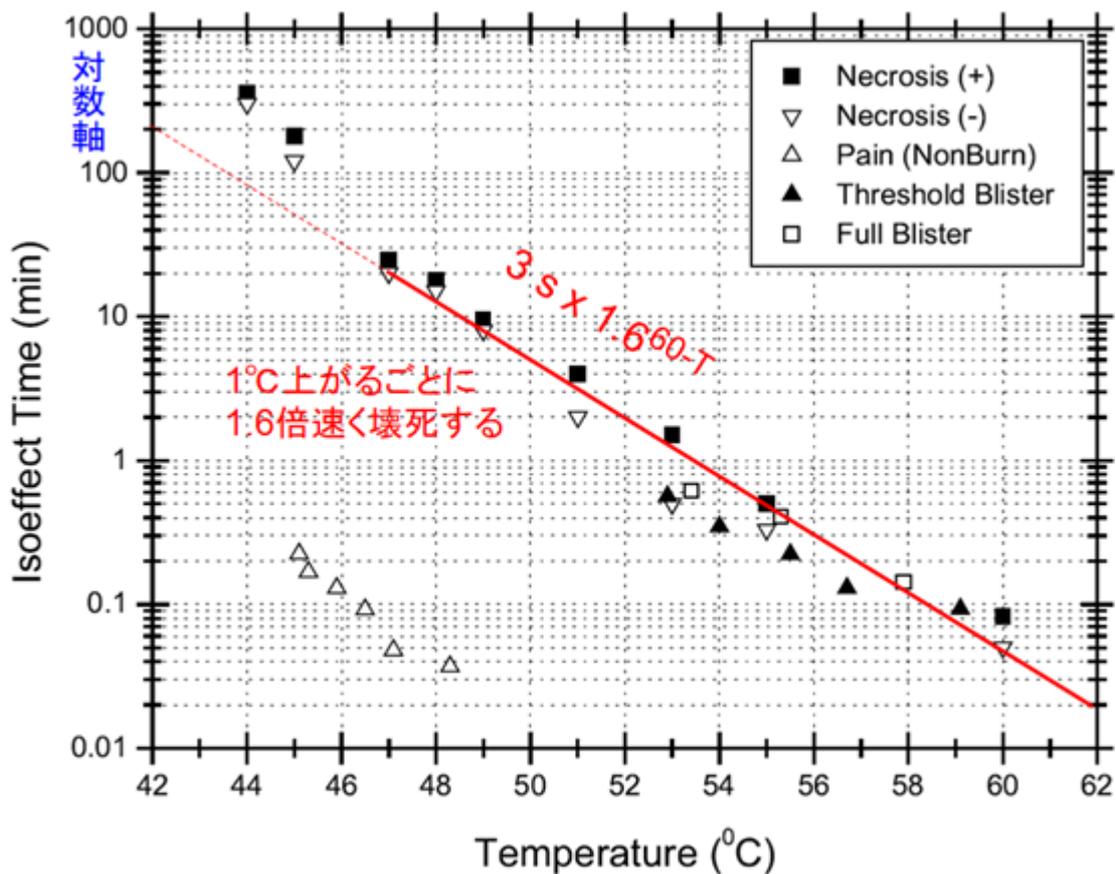


図2. 皮膚組織の熱凝固壊死速度の温度依存性[2]

図2は、皮膚組織の熱凝固壊死に要する時間の温度依存性を調べた結果である[2]。熱凝固壊死速度も、やはり温度に強く依存し、1℃上がるごとに1.6倍増加する。卵の熱硬化と生体組織の熱凝固に共通する蛋白の熱凝固の主たるメカニズムが、水素結合の切断であることを考慮すると、両者の温度依存性がよく似てい

るのは当然であると解釈される。

さらに、図3は、皮膚組織と他の生体組織の熱凝固壊死に要する時間の温度依存性を調べて比較した結果である[3]。精巣組織・神経組織・小腸組織の熱凝固壊死時間は、皮膚組織の半分以下である。このうち、神経組織は、皮下浅部に広く分布するので、特に注意を要する。

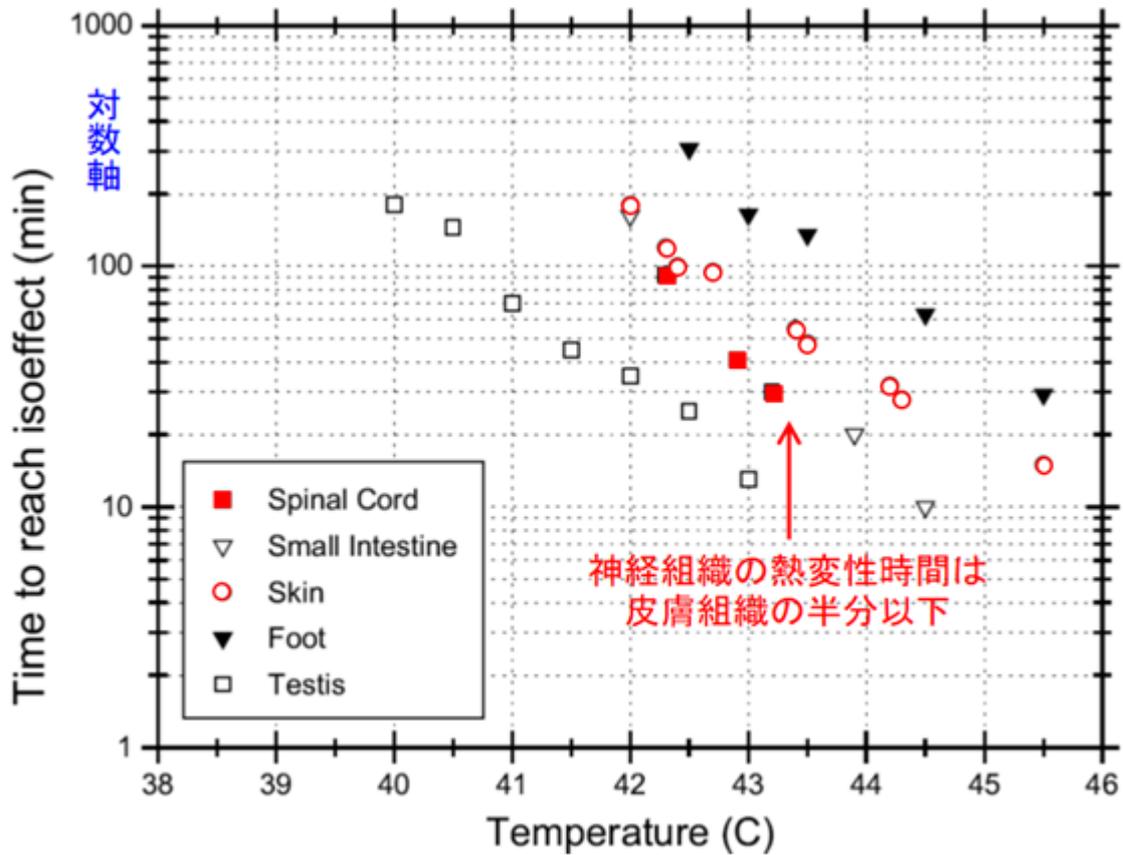


図3. 各組織の熱凝固壊死速度温度依存性の比較[3]

(2) HIFU の歴史と原理

HIFU (High Intensity Focused Ultrasound: 高強度集束超音波) の歴史は、20 世紀前半の Lynn らによる基礎的研究[4]に始まり、同世紀中頃、Fry ら[5]により臨床応用レベルに高められた。そして、ようやく同世紀の終わり近く、Sanghvi らにより、前立腺疾患を対象とする経直腸的治療手段として臨床応用としての普及が始まっ

た[6]。さらに、その約十年後の今世紀初頭に、美容用 HIFU の歴史が始まった。

経直腸的前立腺 HIFU 治療では、直径と焦点距離がともに 30mm 程度で超音波周波数が 4MHz 程度のトランスデューサが用いられている。一方、美容用 HIFU では、直径と焦点距離がともに 15mm 程度の超音波トランスデューサが用いられている。

加熱目標の生体組織まで HIFU が生体中を伝播する距離に応じた超音波周波数 f の選択は、以下のように考えて行うことができる。超音波の振幅減衰係数を α とおくと、距離 L 伝播したところにおける超音波パワー P は

$$P = P_0 \exp(-2\alpha L) \quad (1)$$

と表すことができる。超音波減衰は超音波吸収に比例すると仮定すると、伝播距離 L の面における単位深さ当たり超音波吸収による発生熱量 Q は、(1)を用いて

$$Q \propto 2\alpha P = P_0 \cdot 2\alpha \exp(-2\alpha L) \quad (2)$$

と表すことができる。(2)を微分して、 Q を最大とする α を求めると

$$2\alpha = 1/L \quad (3) \quad \text{となる。}$$

さらに、生体中を伝播する超音波の減衰は周波数 f におよそ比例する

すなわち $\alpha \propto f$ (4)であることを用いると $f \propto 1/L$ (5) となり、

伝播距離 L に反比例するよう超音波周波数 f を選べばよいことになる[7]。

経直腸的前立腺 HIFU 治療において、超音波が生体組織中を伝搬する距離は 10-20mm 程度であるのに対し、美容用 HIFU の生体組織中伝搬距離はその半分程度であるので、美容用 HIFU の最適周波数は、経直腸的前立腺 HIFU の最適周波数の 2 倍程度になることになる。経直腸的前立腺 HIFU の周波数 4MHz が最適選択されているとすれば、美容用 HIFU の最適周波数は、8MHz 程度ということになる。

実際の美容用 HIFU では、7MHz 程度の超音波周波数を採用している機種も一部にあるが、大半の機種が、前立腺治療用 HIFU を踏襲した 4MHz 程度の超音波周波数を採用している。その場合の集束超音波音場を、超音波トランジ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 関数をトランジューサ全体について加算していくことによって数値計算した。その結果を、図 4 に、前立腺治療用 HIFU と比較して示す。超音波トランジューサの直径/焦点距離すなわち F 値は、ともに 1 程度で共通なので、焦点付近の音場は、ほぼ同等である。この HIFU 音場について、焦点を皮膚表面から 3mm におき、生体組織中の減衰を考慮に入れて数値計算し、以下の数値計算に用いた。

(3) 生体中温度と熱凝固率の数値計算

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)[8]

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \nabla^2 T + Q - w_B C_B T \quad (6)$$

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。数値計算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(6)に代入した。

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)[9]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。熱治療の分野では、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。

本報告では、図2および図3に示された熱凝固による細胞死の温度依存性を元

に、熱凝固による細胞死の確率を数値計算した。

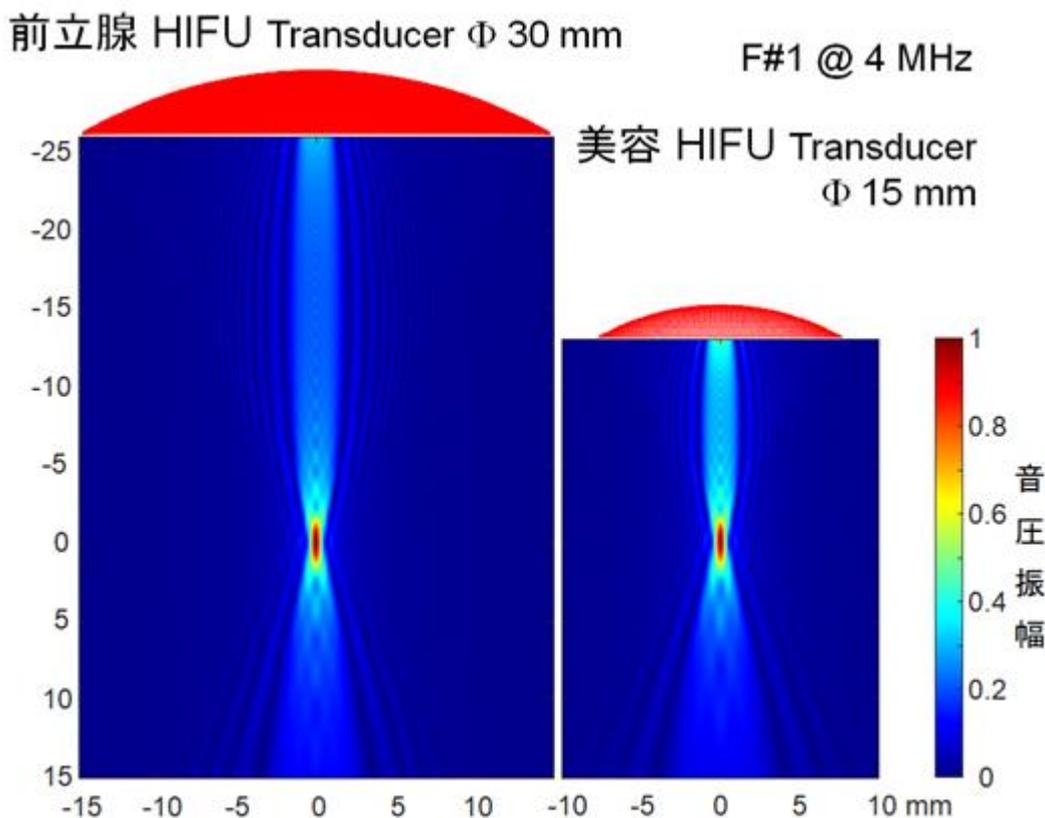


図4. 経直腸的前立腺治療用HIFUと美容用HIFUの集束音場の比較

(4) 超音波出力・駆動シーケンスの実測とその結果にもとづく数値計算

美容用 HIFU 装置として Ulthera 社 DeepSEE を選び、それに接続されるトランスデューサ・カートリッジとして DS 7-3.0 を選択して、駆動電圧とそのシーケンスおよび超音波出力を実測した。トランスデューサ・カートリッジを美容用 HIFU 装置とは別の電圧調整が可能なアンプにより駆動し、生じた音響放射圧を、電子天秤を用いて測定することにより、出力された超音波パワーを測定した。その結果に基づいて、組織温度分布や凝固

体積を数値計算して検討した。

瞬時的に 100°C を超える生体組織温度が数値計算上生じた場合もあったが、発泡を伴う沸騰現象の時定数は数十 ms であると報告されているので、ここでは、沸騰現象は起こらないとみなし、過加熱状態を仮定して、一連の数値計算を進めた。Ulthera 社 DeepSEE には超音波イメージング機能が具備されているので、沸騰に伴う発泡が起これば、容易に検出できる。従って、沸騰現象が起こらない範囲で HIFU 照射が進んでいるか否かは臨床時に確認可能である。

C. 研究結果

(1) 皮膚組織の熱凝固壊死

皮膚組織に HIFU 照射した場合について、温度分布と凝固率分布を数値計算した結果の例を図 5 に示す。左と右は、それぞれ、照射開始 1s および 1.3s 後の分布である。超音波強度は、照射開始 1s 後の焦点温度が 65°C となるよう調整した。さらに、焦点温度と熱凝固壊死体積の時間変化を図 6 に示す。熱凝固壊死は、焦点温度が 60°C 強を超えたあたりから急速に進むことが見てとれる。

(2) 神経組織の熱凝固壊死

神経組織は、皮膚組織と比較して、熱に弱いことが知られており、図 3 によれば約半分の時間で熱凝固壊死するとみなすことができる。同じ HIFU 照射条件における熱凝固の進み方を図 7 および図 8 に比較する。神経組織においては、皮膚組織よりもはるかに速く熱凝固壊死が進行することがわかる。

しかも、神経組織には、皮膚組織のような自己修復機能はないので、HIFU 照射しないよう注意する必要がある。

(3) 水晶体組織の熱凝固壊死

水晶体組織は、皮膚組織と比較して、超音波吸収が 1.7 倍と大きく、熱伝導率と比熱が、それぞれ 0.67 倍および 0.75 倍と小さく、さらに血流による冷却がないので、超音波加熱されやすい。同じ HIFU 照射条件における温度上昇と熱凝固の進み方を、図 9 および図 10 に、皮膚組織と比較して示す。水晶体組織においては、皮膚組織よりも 20-30% 速く焦点温度が上昇し、はるかに速く熱凝固壊死が進行することがわかる。しかも、水晶体には、自己修復機能はほとんどない。実際に、水晶体への美容 HIFU 照射による有害事象が報告されている[10]。水晶体には HIFU 照射しないよう厳に注意する必要がある。

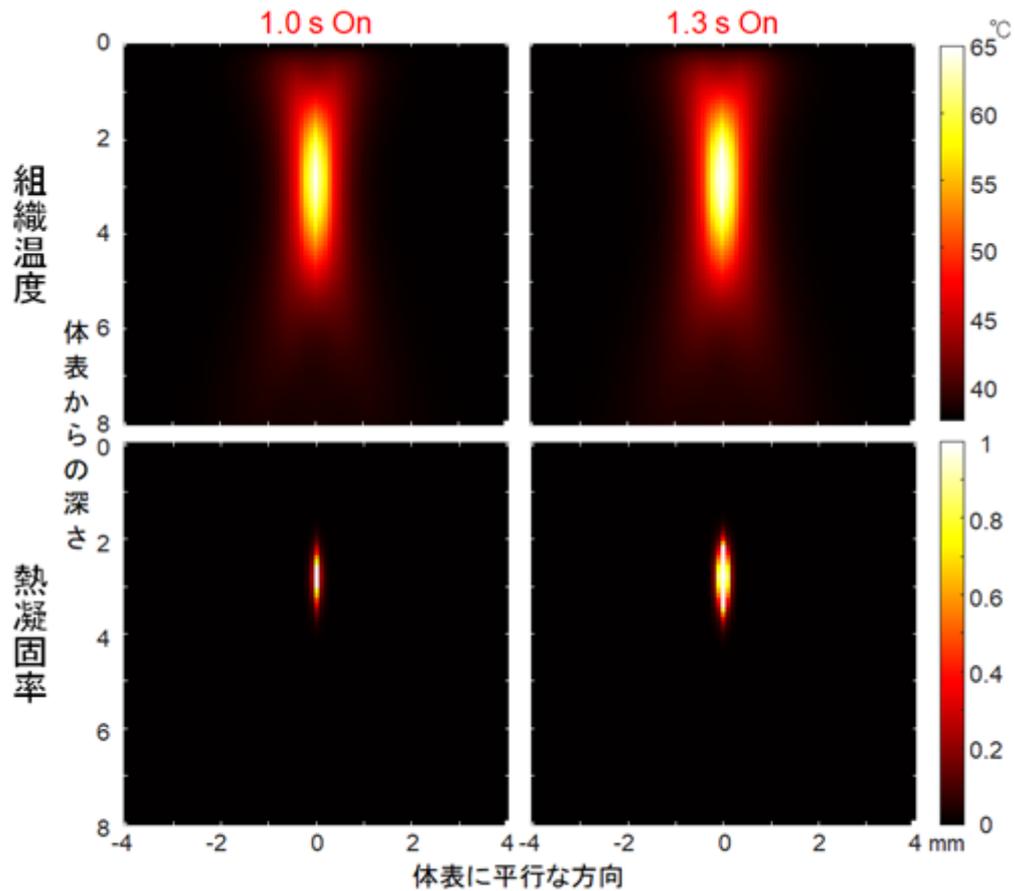


図5. 皮膚組織中の温度分布と熱凝固率の数値計算結果

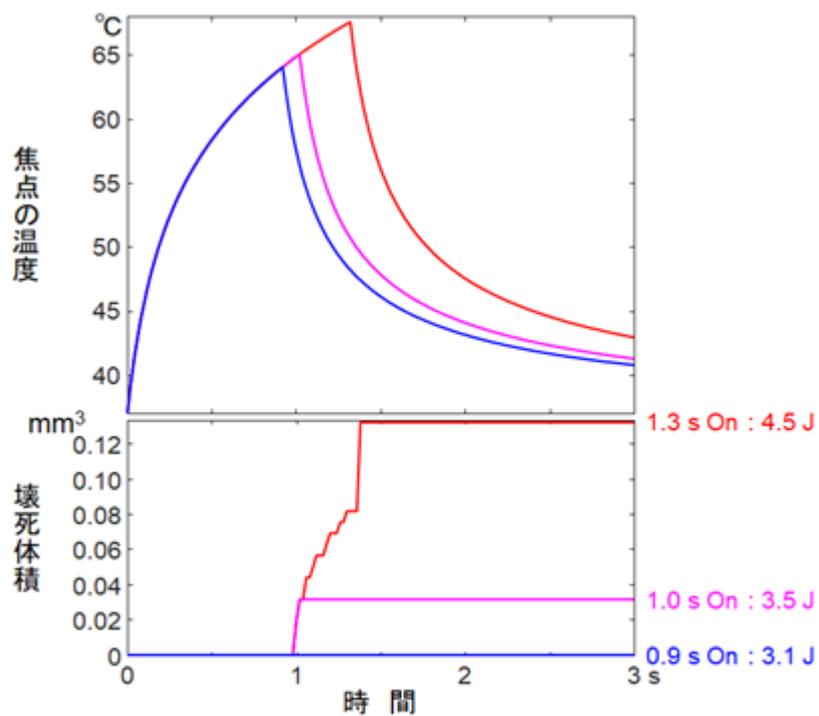


図6. 焦点温度と熱凝固壊死体積の時間変化

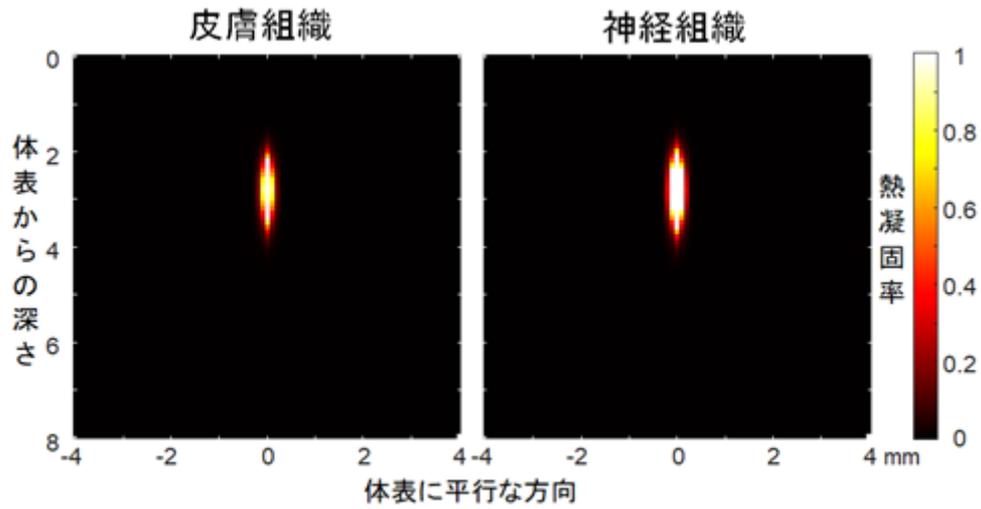


図7. 神経組織に対するHIFU照射開始1.3s後の熱凝固壊死の分布

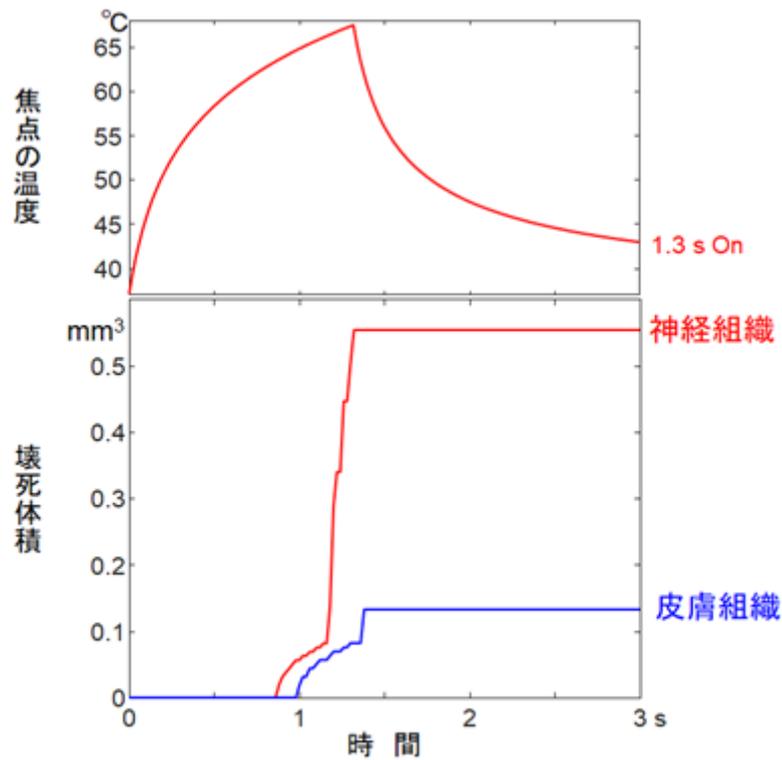


図8. 神経組織と皮膚組織との熱凝固壊死進行の比較

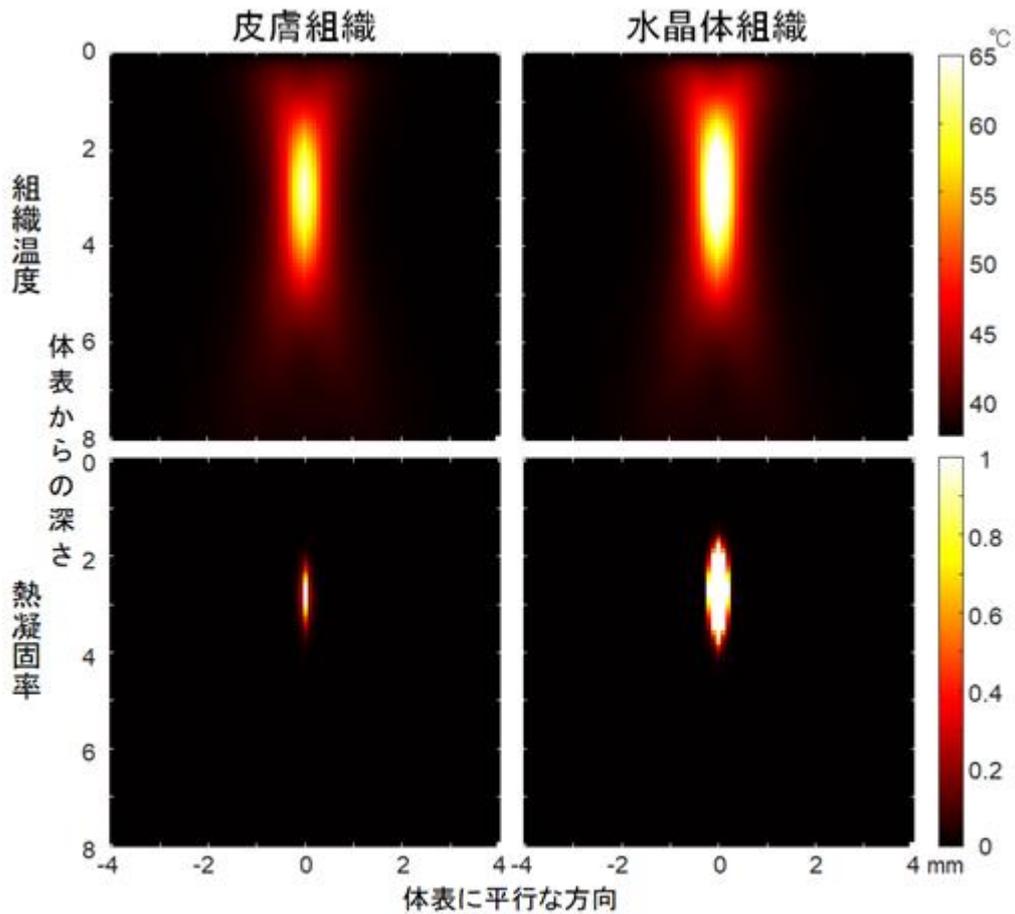


図9. 水晶体組織に対するHIFU照射開始1s後の温度と熱凝固壊死の分布

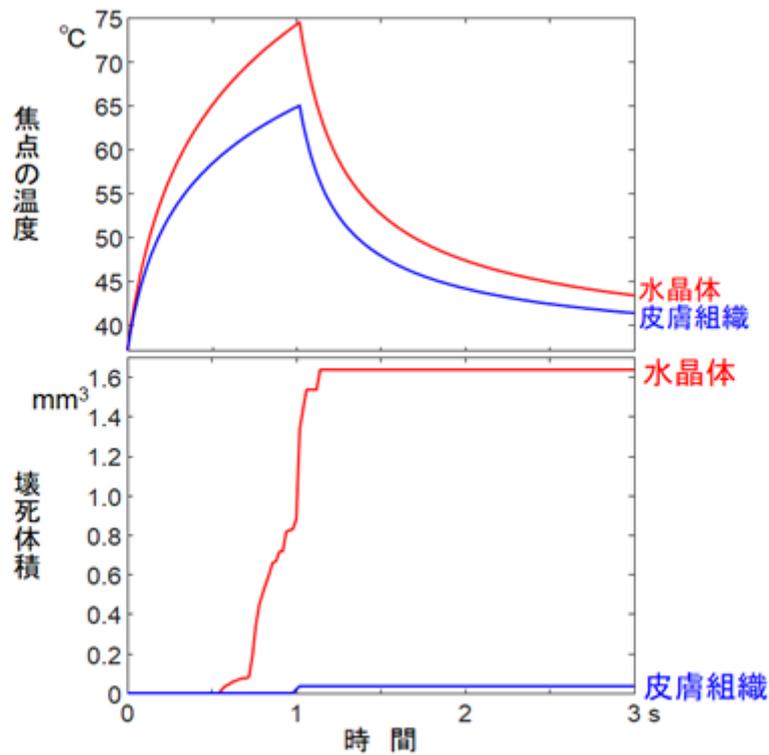


図10. 水晶体組織と皮膚組織との焦点温度上昇と熱凝固壊死進行の比較

(4) 焦点走査方式の比較

超音波装置の焦点走査方式には、一般に、広義の機械走査式と電子走査式があるが、美容用として現在市販されている HIFU 装置は、いずれも広義の機械走査式である。広義の機械走査には、手動走査式と自動走査式とがある。さらに自動走査式には、1次元走査式と2次元走査式とがあり、また、線状走査式と点列走査式がある。手動走査式は、実質的に、線状走査式となる。

これらの中から、手動走査式を想定した線状走査式と、自動1次元点列走査式とを比較する。

図 11 には、走査速度 1cm/14s の線状走査における、組織温度分布と熱凝固壊死の分布を示す。また、図 12 には、線状走査による焦点温度変化と熱凝固壊死の進行を示す。走査速度 1cm/12s 以上では、熱凝固壊死を生じないのに対して、1cm/14s 以下では、熱凝固壊死体積が急に増加している。

図 13 には、1ステップ 1mm、走査速度 1cm/14s の点列走査における、組織温度分布と熱凝固壊死の分布を示す。照射時間：移動時間は、1：4 とし、超音波強度は 2.5 倍としたので、時間平均パワーは線状走査の半分である。図 14 には、点列

走査による焦点温度変化と熱凝固壊死の進行を示す。

さらに、図 15 には、熱凝固壊死の進行について、走査速度をパラメータとして、点列照射と線状照射を比較した。走査速度の関数として熱凝固壊死の進み方をみると、点列走査が、線状走査に比べて穏やかであり、熱凝固壊死を走査速度によって制御しやすいことがわかる。逆に、線状走査は、熱凝固壊死を走査速度によって制御しにくいので、手動による線状走査は、安全上避けるべきであることが示唆される。

熱凝固壊死は温度と時間の関数として閾値性の高い現象であるが、限定された体積に熱入力を集中させる点列走査であれば、その限定された体積とその周辺の生体組織を、比較的少ない熱 Dose によって凝固壊死に導きやすく、Over Dose によっても凝固壊死体積の拡大が穏やかである。一方、線状走査の場合には、点列走査と比較して大きな体積に熱を入力することになる。その結果、比較的大きな生体組織体積において一斉に、温度と時間できまる閾値を超えて熱凝固壊死が起きるので、制御しにくくなるものと考えられる。

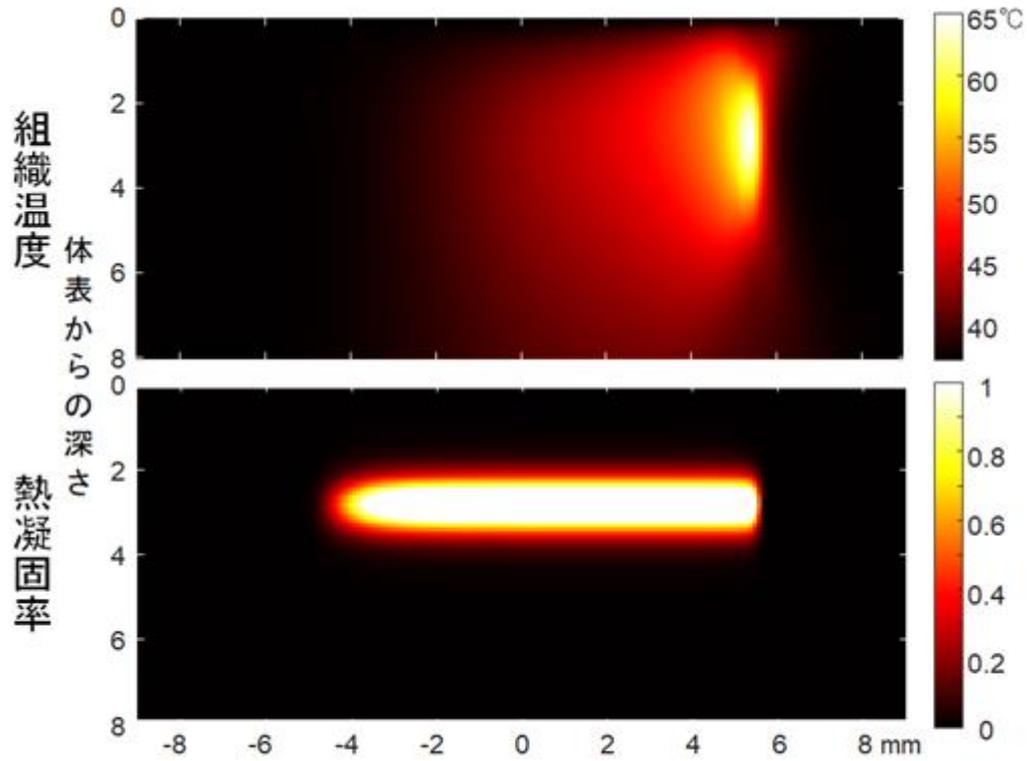


図11. 線状走査による温度分布と熱凝固壊死の分布(走査速度1cm/14s)

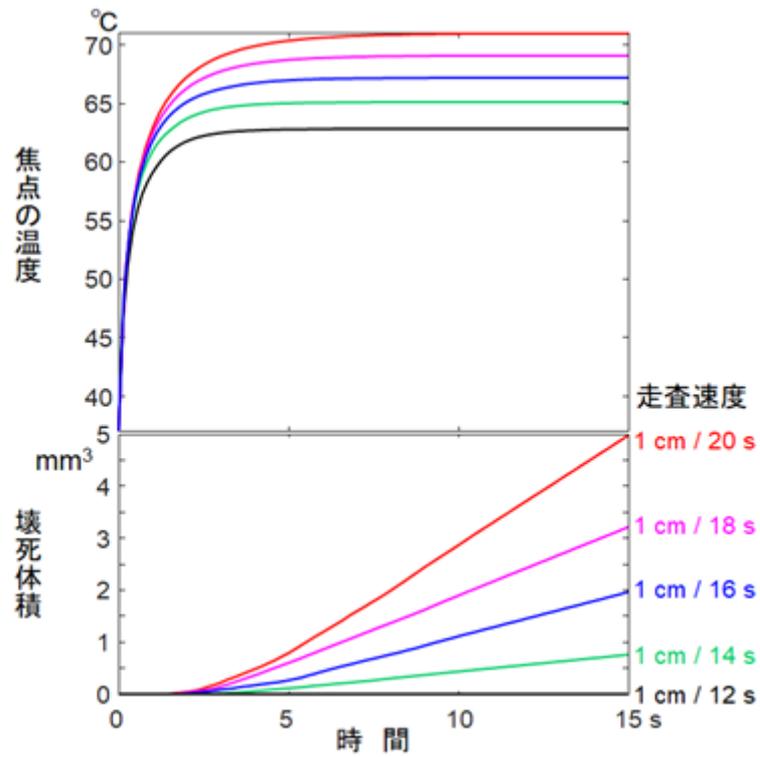


図12. 線状走査による焦点温度変化と熱凝固壊死の進行

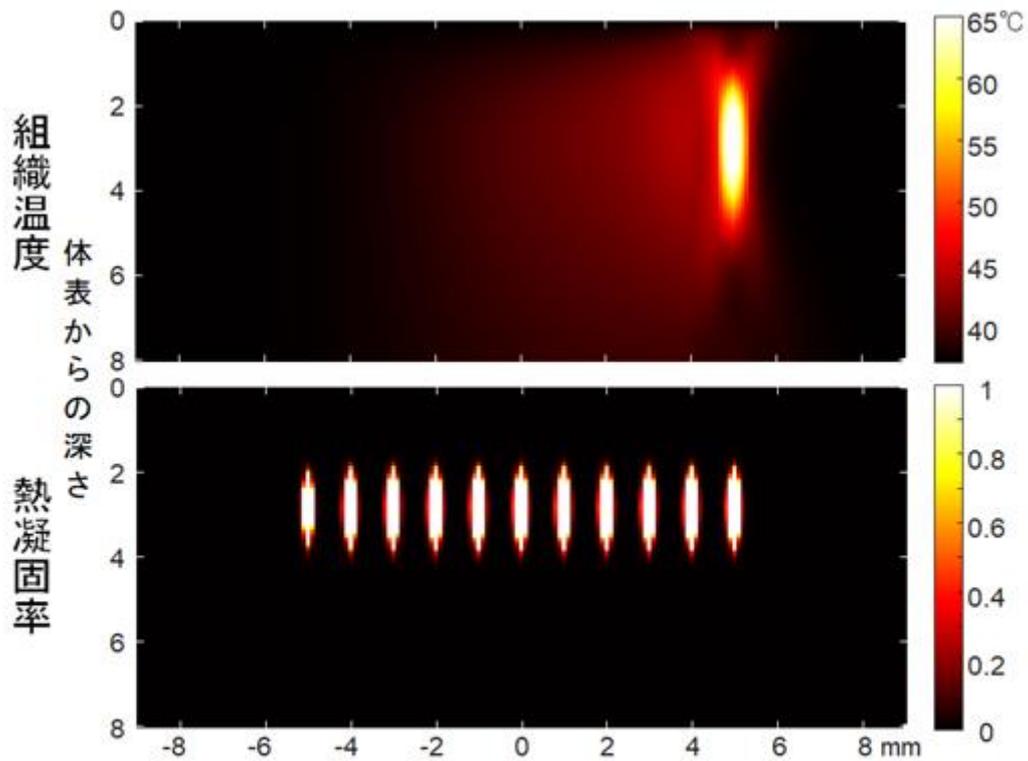


図13. 点列走査による温度分布と熱凝固壊死の分布(走査速度1cm/14s)

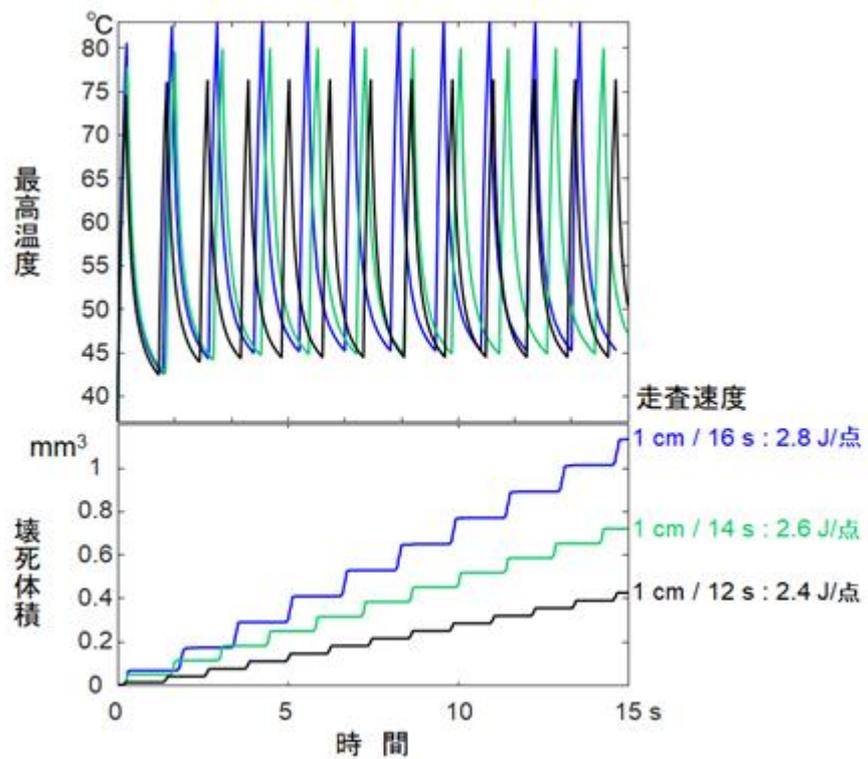


図14. 点列走査による焦点温度変化と熱凝固壊死の進行

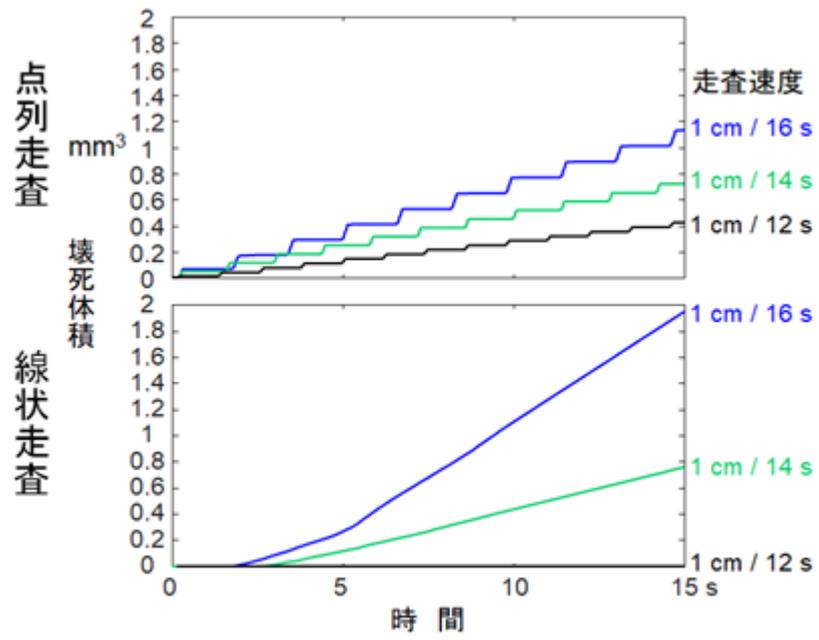


図15. 熱凝固壊死の進行における点列走査と線状走査の比較

(5) 駆動電圧波形の実測結果

Ulthera 社 DeepSEE にトランスデューサ・カートリッジ DS 7-3.0 を接続した場合、照射超音波エネルギーは 0.25J, 0.3J, 0.35J, 0.45J の 4 段階が選択可能であった。点列照射方式で、照射点数

は、1mm 間隔で直線状に並んだ 5 点～23 点を選択可能であった。その各選択条件において、照射時の駆動電圧波形を実測した。得られた結果の例として、図 16 には、照射超音波エネルギー0.45J、照射点数 23 点の場合の駆動波形を示す。

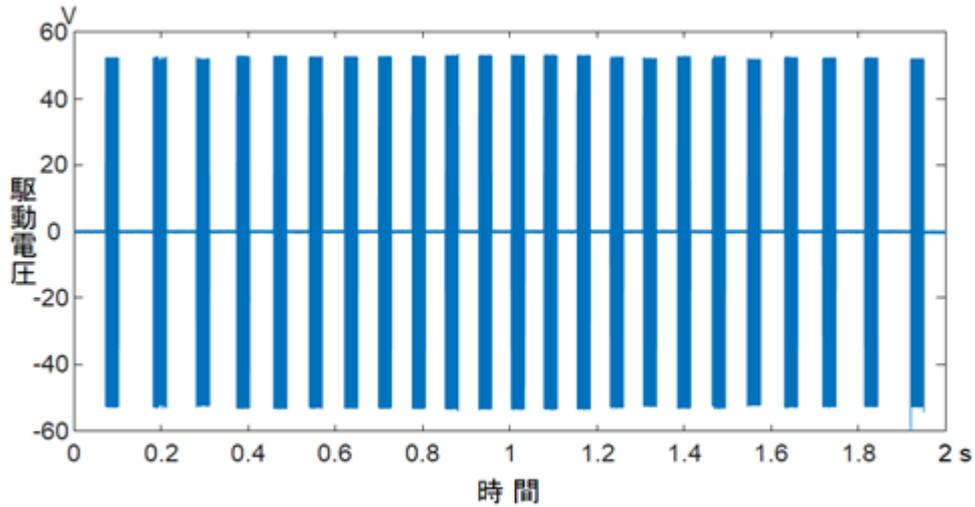


図 16. 駆動波形例(照射超音波エネルギー0.45J, 照射点数23点の場合)

各照射超音波エネルギーにおける駆動波形の詳細を図 17 に、結果から読み取ることができた照射 1 点あたりの超音波パルス長を図 18 に示す。駆動周波数は

7.33MHz であることが確認された。また、照射超音波エネルギーの制御は、主に超音波パルス長でなされ、駆動電圧によって微調整されていると推定された。

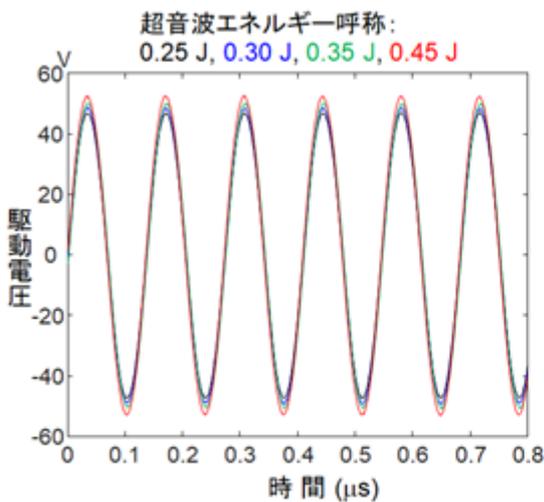


図 17. 詳細な駆動波形

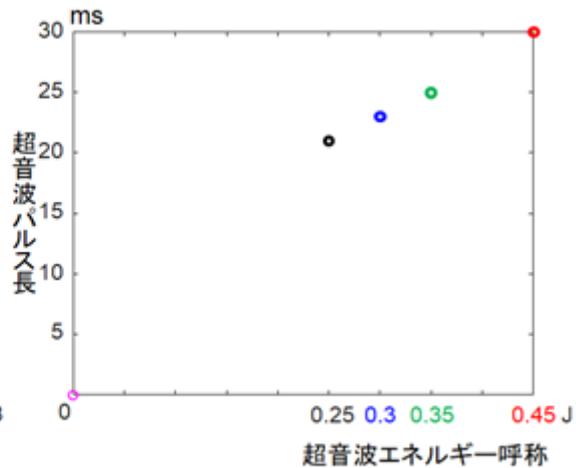


図 18. 照射1点あたりのパルス長

(6) 超音波出力の実測結果

トランスデューサ・カートリッジより出力された超音波パワーを実測した結果を図 19 に示す。駆動電圧の自乗と超音波パワーの間の比例関係が確認された。得られた比例係数と図 17 の駆動電圧、図 18 のパルス長を用いて、1 パルスあたりの超音波エネルギーを求めた。その

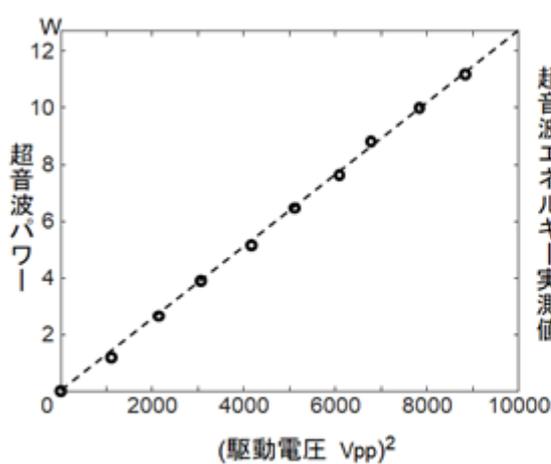


図19. 超音波パワーの実測結果

結果を図 20 に示す。超音波エネルギー実測値が、呼称値にきわめて近いことが確認された。

また、トランスデューサの外径は 18mm、内径は 5mm、曲率半径は 15mm であり、焦点は、トランスデューサハウジング表面から 3mm に設定されていた。

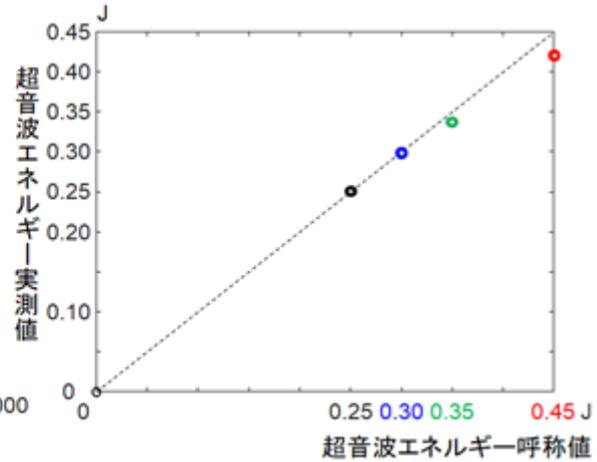


図20. 超音波エネルギーの実測結果

(7) 超音波振幅分布と組織温度分布の

実測にもとづく数値計算結果

以上の実測値をもとに、図 4 の結果を得たのと同様の方法により、集束超音波音場の振幅分布を数値計算した。その結果を図 21 に示す。

この音場の超音波を生体組織が吸収す

ることにより発生する熱を熱源として、生体組織内に形成される温度分布を、時間の関数として、(6)式に基づいて数値計算した。得られた結果の一例を図 22 に示す。ほぼ HIFU 焦域内のみ、目立った温度上昇が認められる。

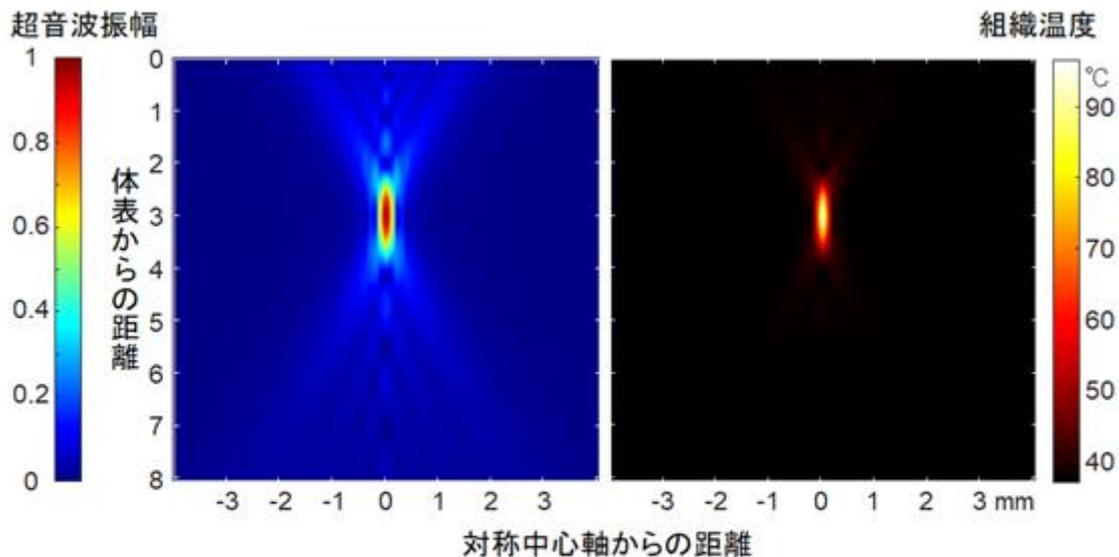


図21. 集束超音波音場振幅分布 図22. 組織温度分布の例
 (エネルギー呼称値0.45Jによる
 超音波照射開始10ms後)

(8) 熱凝固壊死分布の実測にもとづく
 数値計算結果

時間の関数として得られた生体組織内に形成される温度分布をもとに、図2の
 関係を用いて、熱凝固壊死分布を時間の
 関数として数値計算した。得られた結果
 の一例を図23に示す。超音波エネルギー
 0.45J、23点照射の場合について、23
 点目の照射完了直後における生体組織温

度分布と熱凝固壊死分布を示した。

さらに、一連の数値計算により得られ
 た熱凝固壊死体積を時間の関数として図
 24に示した。既照射点数にほぼ比例して
 熱凝固壊死体積が増加していることか
 ら、この条件下では、隣接照射点間の余
 熱による相乗効果は無視できると推定さ
 れる。

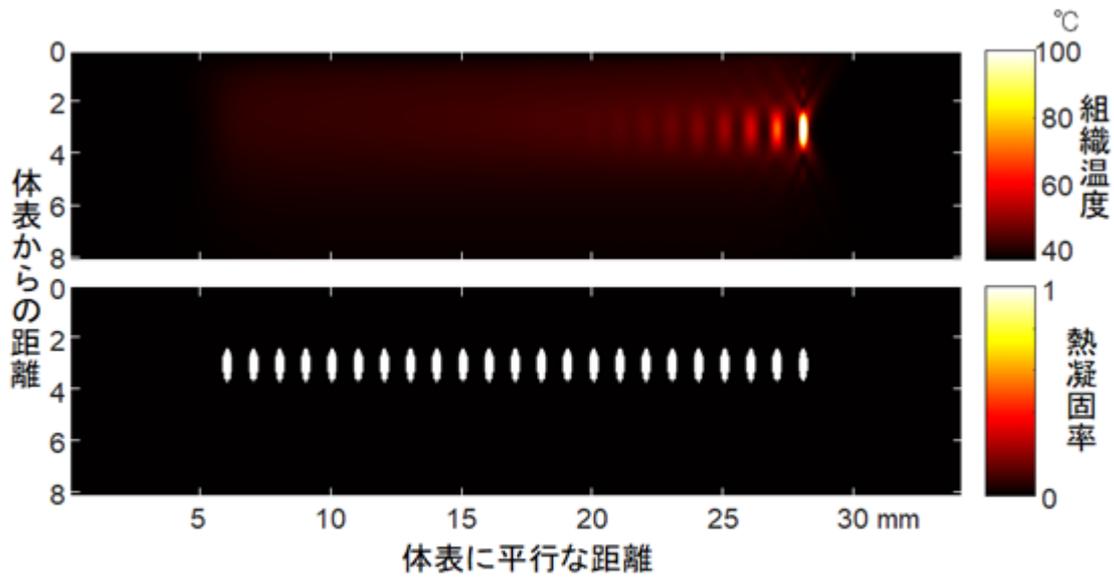


図23. 生体組織温度分布と熱凝固壊死分布の例
(エネルギー呼称値0.45Jによる23点照射完了直後の分布)

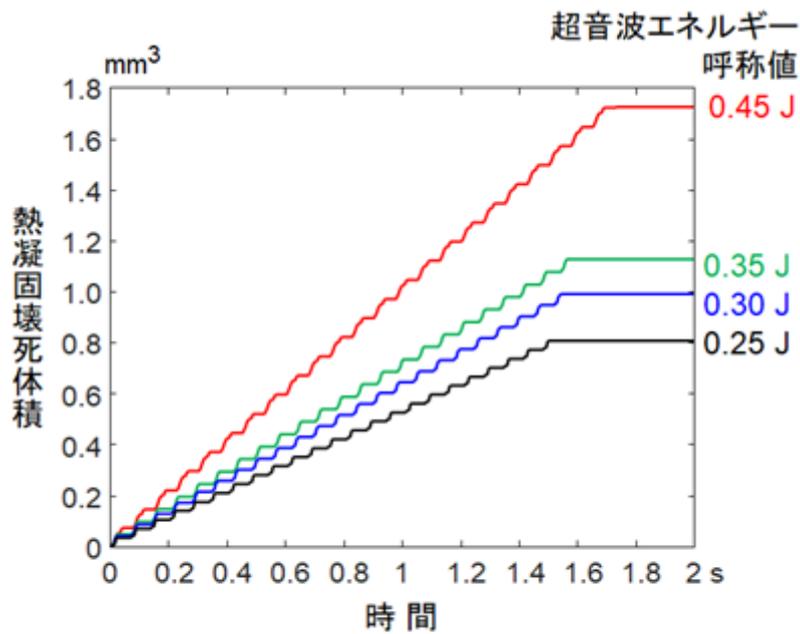


図24. 熱凝固壊死体積の時間進展
(エネルギー呼称値0.45Jによる23点照射の場合)

D. 考察

(1) HIFU 施術が目的とする効果を導く作用の機序

以上、超音波照射することによる生体効果について、その主たる作用機序は加熱凝固であると仮定した上で、有害事象の可能性について定量的に検討した。生体の加熱凝固については、ハイパーサーミアに代表される熱治療の主たる作用機序として、20 世紀半ばから定量的研究が進んでおり、文献報告も多く、これらを基礎として解析することができた。

一方、美容用 HIFU 施術の有効性（顔・体の引き締め、たるみ・シワ改善、痩身等）を導く作用の機序についても、学術的コンセンサスに十分には到達しているとは言えないものの、加熱凝固が主であるとの説が有力である。今回、美容用 HIFU 装置を代表する Ulthera 社製装置を対象として、その超音波出力や照射シーケンスを実測したが、その結果は、有効性を導く作用の機序が加熱凝固であることを前提として設計されているという仮定と整合した。

これらの実験・解析結果や美容用 HIFU 装置の作用機序を踏まえると、美容用 HIFU 施術の有効性や有害事象を導く主たる作用に関し、施術の安全性と有効性との両立のためには、加熱凝固体積の正確な制御が最重要となると考えられる。

(2) 超音波周波数が異なる結果の相互比較

図 4 から図 15 は超音波周波数 4MHz の場合の結果、図 21 から図 24 は超音波周波数 7.33MHz の場合の結果である。超音波周波数が約 1.8 倍大きいと、超音波吸収率が約 1.8 倍に大きくなる一方、F 値が同等な HIFU 焦域の断面積は約 3/10 倍に凝縮され、結果として、超音波吸収による発熱は、体積あたり約 6 倍大きくなる。従って、超音波周波数が 7.33MHz の場合、4MHz の場合に比べ、他の条件が同等であれば、加熱凝固現象が 6 倍程度進みやすいことになる。超音波周波数が異なる結果を比較する場合、このような考慮が必要となる。

E. 結論

美容用 HIFU 装置を用いて超音波照射することにより生ずる生体の温度上昇と熱凝固を一部実測に基づく数値計算により求め、有害事象を導く可能性について定量的に検討することができた。美容用 HIFU の安全性と有効性を両立するための一助になれば幸いである。

F. 参考文献

- [1] C. Vega, R. Mercadé-Prieto, “Culinary Biophysics: on the Nature of the 6X°C Egg” *Food Biophysics* **6**, pp.152–9 (2011)
- [2] A. Moritz, F. Henriques, “Studies of thermal injury II” *Am. J. Pathol.* **23**, pp.695-720 (1947)
- [3] M. W. Dewhirst, B. L. Viglianti, M. Lora-Michels, M. Hanson, P. J. Hoopes, “Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia” *Int. J. Hyperthermia* **19**, pp.267-94 (2003)
- [4] J. G. Lynn, R. L. Zwemmer, A. J. Chick, A. E. Miller, “A New Method for the Generation and Use of Focused Ultrasound in Experimental Biology,” *J. Gen. Physiol.* **26**, pp.179-193 (1942)
- [5] W. J. Fry, J. W. Barnard, F. J. Fry, R. F. Krumins, J. F. Brennan, “Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system,” *Science* **122**, pp.517-518 (1955)
- [6] N. T. Sanghvi, F. J. Fry, R. Bihrlé, R. S. Foster, M. H. Phillips, J. Syrus, A. V. Zaitsev, C. W. Hennige, “Non-invasive surgery of prostate tissue by high-intensity focused ultrasound,” *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Contr.* **43**, pp.1099-1110 (1996)
- [7] S. Umemura, “Focused ultrasound transducer for thermal treatment,” *Int. J. Hyperthermia* **31**, pp. 216-221 (2015)
- [8] H. H. Pennes, “Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm,” *J. Applied Physiology* **1**, pp. 93-122 (1948)
- [9] M. R. Raju, L. E. Hopwood, W. C. Dewey, “Effects of Hyperthermia on Survival and Progression of Chinese Hamster Ovary Cells,” *Cancer Research* **38**, pp. 393-400 (1978)
- [10] S. B. Marafon, D. R. Marinho, S. Kwitko, “Cornea opacity, uveitis with iris atrophy and lens damage following cosmetic high-intensity ultrasound of the eyelid: a case report,” *BMC Ophthalmology* **23**:230 (2023)