

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32619

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01389

研究課題名(和文) 形成外科治療におけるレーザー光と皮膚組織の微視的相互作用

研究課題名(英文) Microscopic interaction of laser light and skin tissue in plastic surgery

研究代表者

山田 純 (YAMADA, JUN)

芝浦工業大学・工学部・教授

研究者番号：40210455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：レーザー治療は、皮膚のシミやほくろの除去、生まれつきのあざ、火傷や手術の傷跡の治療など、急速に利用が拡大している。多くの成果を上げている一方で、医療事故も少なくない。その原因は、照射されるレーザーと生体組織の相互作用が十分に理解されていないことにある。本研究では、その相互作用の詳細をコンピュータで予測するためのプログラムを開発した。これにより、レーザーの照射強度、照射時間などが、皮膚組織のダメージに与える影響を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚などの生体組織にレーザーを照射した際に生じる現象については、照射時間が極めて短いこと(1億分の1秒程度)に加えて、レーザーを吸収して加熱されるメラノソームの大きさが1000分の1mmと小さいことから、その現象を観察することは難しい。本研究では、コンピュータを用いて、皮膚内におけるレーザーの伝播を正確に予測するとともに、レーザーを吸収し加熱されるメラノソームの温度を予測することに成功した。この成果は、レーザー治療における事故原因の究明に役立つだけでなく、安全な治療指針の構築に役立つことができる。

研究成果の概要(英文)：Recently, laser treatment for removing of skin blemishes and moles is rapidly expanded, and it is also used for the treatment of natural bruises, burns and surgical scars. While achieving many results, there are many medical accidents. The cause is that the interaction between the irradiated laser and living tissue is not fully understood. In this study, we have developed a program for predicting the details of the interaction with a computer. From this, we clarified that the effect of irradiation intensity and irradiation time of the laser on the damage of the skin tissue.

研究分野：熱工学

キーワード：パルスレーザー 形成外科 生体 シミ 色素沈着

1. 研究開始当初の背景

形成外科領域におけるレーザー治療は、大城ら (Laser Treatment for Nevi, 17-52, 1980) や Anderson ら (J. of Invest. Dermatol., 93-1, 28-32, 1983) によって提唱されて以来、急速な進歩を見せている。特に皮膚科領域では、シミやほくろの除去、生まれつきのあざの治療、火傷や手術の傷跡などに利用されている。シミやあざの除去では、患部に高出力のパルスレーザー (例えば、Q スイッチ YAG レーザー (1064 nm)) を照射し、シミやあざだけを熱分解 (焼灼) させた後に、人の自然治癒力に任せてきれいな肌を再生させる。老人性色素斑と呼ばれるシミには、高い成果を上げている。また、火傷や手術の傷跡の治療には、フラクショナルレーザーと呼ばれる近赤外線レーザー (例えば、1550 nm) を用いた治療法が提案されている。この方法では、剣山状にレーザー光を照射し離散的に皮膚組織にダメージを与え、自己再生させており、一定の効果が報告されている。

しかしながら、その一方で、30代、40代の多くの女性が悩みをかかえる肝斑 (かんぱん) や、あざによっては (例えば、扁平母斑 (茶あざ) や色素性母斑では) 期待するような治療成果が得られないばかりか、症状を悪化させることもある。この対策のために、医療現場では、レーザーの波長、出力、さらには、照射時間 (パルス幅) を変えるなど好適な条件を探っているが、治療効果の個人差が大きく良い条件が見いだせないことが多い。そのため、今もなお、試行錯誤的に治療が行われている。この背景には、レーザー光と生体組織の相互作用が把握されていないこと、具体的には、レーザーの波長や出力、照射時間が生体組織にどのような、かつ、どの程度のダメージを与えるかが明らかでないことがある。施術後の良好な組織再生には、このダメージの詳細を把握することが不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、シミやあざ、傷跡などのレーザー治療に資する、皮膚生体組織とレーザー光の相互作用を定量的に把握できる数値解析モデルの開発を目的とする。この目的を達成するために、(1) ナノ・マイクロスケールの伝熱解析モデルの立案に加えて、(2) 解析に際して必要となる光物性分布の計測と、(3) 解析モデルの実験的検証を行う。

3. 研究の方法

(1) ナノ・マイクロスケールの伝熱解析モデル

現在まで皮膚にレーザーを照射した時の皮膚内部の温度変化に関する研究は多くなされてきた。例えばガンなどの腫瘍における温熱治療には高出力のレーザーエネルギーと長い照射時間が必要とされているが、腫瘍の切除にどの程度の出力が必要であるか、また、どの程度の照射時間が必要であるかの一般的な指標がない。そこで Jaunich ら (Int. J. Heat Mass Trans., 51, 5511, 2008) は、あるエネルギーでレーザーを照射した時に、どの程度温度が上昇し、その温度が皮膚の組織にどの程度熱損傷を与えるかを関連づけるため、パルスレーザーを照射した時の皮膚の内部の温度分布を実験的および数値的に求めた。実験では皮膚組織を想定した多層組織ファントムおよび切除したマウスの皮膚組織サンプルに対してレーザーを照射し、その温度上昇を計測した。またそれぞれのサンプルの物性値をもとに数値解析を行い、実験結果と比較した。その結果、緩和時間を考慮しなかった放物熱伝導解析より緩和時間を考慮した双曲熱伝導解析の方が実験結果と良い一致を示した。この研究はガンなどの腫瘍を想定しているためミリメートルオーダーの大域的な範囲に着目している。また時間に関しても、レーザーを20秒ほどの長時間照射した場合の温度上昇を検証している。しかしながら、本研究では図1に示すように、ガンなどの腫瘍より小さい色素に対して短いパルス幅のレーザーを照射する短時間での急激な温度上昇を想定しているため、マイクロメートルオーダー、および、ナノ秒オーダーでの局所的な温度変化を再現する新たなふく射伝熱解析のモデルを開発する必要がある。

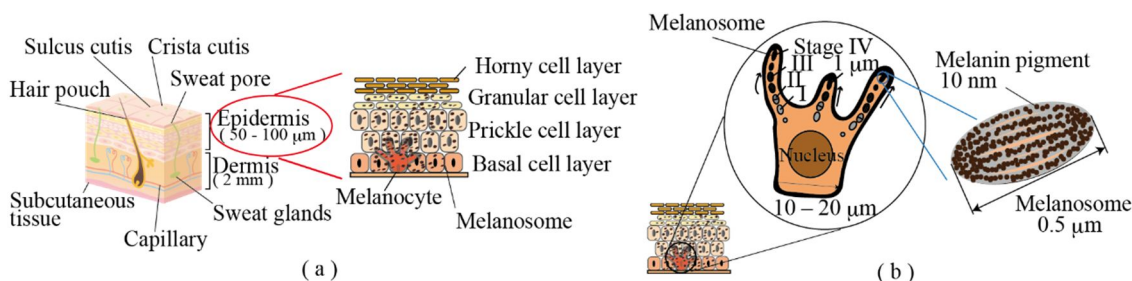


図1.(a) 人の皮膚の構造と (b) 色素の構造

そこで本研究では、皮膚内部での局所的なふく射伝熱現象を再現した解析モデルの開発を行い、新たな視点から色素沈着に対するレーザー治療のメカニズムを解明する。

(2) 光物性分布の計測

図1で示したように、人の皮膚は散乱吸収性の媒体で複層構造を有し、それぞれの層が異なる光物性を持つとされており、皮膚内部のふく射伝播解析を精確に行うためにもこの物性値の違いを知る必要がある。しかしながら、この複層構造の光物性分布を非侵襲で計測する方法は未だ確立されていない。本研究では、筆者らが開発した空間分解計測法によるふく射物性計測法を応用して、層ごとのふく射物性を計測可能にするアルゴリズムを検証する。

空間分解計測法の原理を図2(a)に示す。この原理では、縞状の光の間隔(ピッチ)が等しく周期的な光を物質に照射する。散乱吸収性媒体の場合、内部での散乱を経て反射光が射出されるため、反射光分布にはふく射物性の情報が含まれる。これを応用し、図2(b)に示すように、照射光のピッチを変化させることで層構造を有する物体のふく射物性を計測する手法を提案する。ピッチが狭い場合、下層に到達した縞状の光が重なり合い一様な光となるため、上層のみが計測される反射光分布の偏差に影響を与える。一方、ピッチを広げると下層の影響も含まれるようになるため、ピッチの異なる状況での反射光分布を測定し、その結果から逆解析を行うことで層構造のふく射物性が推定可能となる。この手法の検証として、層構造を有する皮膚ファントムを用いた反射光空間分布の計測を行い、提案した原理の実験的検証を行う。

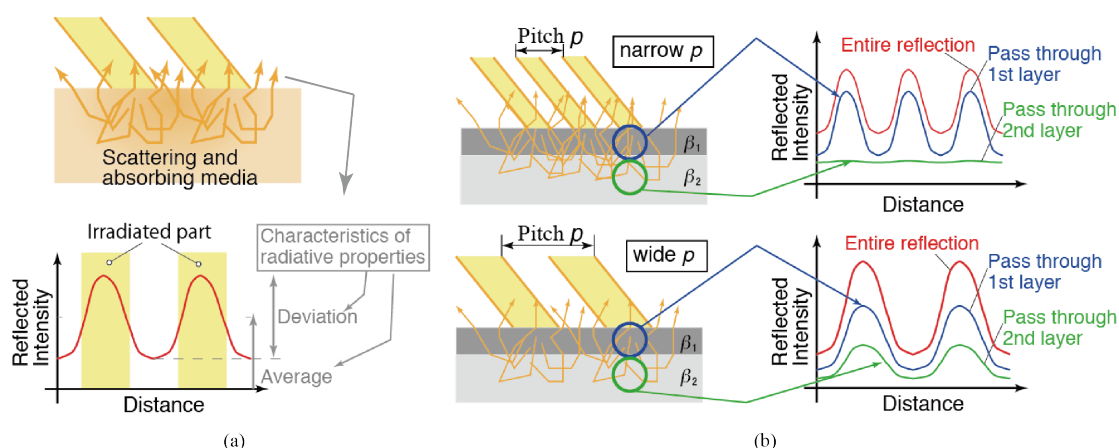


図2.(a)空間分解計測の原理と(b)複層構造における光物性分布計測の原理

(3) 解析モデルの実験的検証

(1)で提案したナノ・マイクロスケールの伝熱解析モデルの実験的検証として、人の皮膚にある色素のユーメラニンと同成分であるイカ墨粉末を用いて皮膚ファントムを作製し、治療機器と同等の出力のレーザー光を実際照射する。これにより生じた皮膚ファントムにおける構造変化を共焦点顕微鏡(オリンパス株式会社, OLS-4000)で観察することで、解析モデルの実験的に検証する。

4. 研究成果

(1) ナノ・マイクロスケールの伝熱解析モデル

ふく射伝播に関しては、解析に用いられるふく射輸送方程式から直接解を求めることは容易ではなく、確率論的にふく射の挙動を再現するモンテカルロ法で解析する方法が多く用いられる。このふく射伝播解析を行う際、皮膚内に多数存在する各メラノソーム(色素粒子)にどの程度吸収され熱エネルギーに変換されるかを解析すると、空間スケールが非常に小さくなるため、モンテカルロ法で解析を行う上で試行回数が増加し膨大な時間を要してしまう。そこで本研究では、ふく射伝播に関する解析と、ナノ・マイクロスケールの熱伝導の解析を個別にモデル化し、それらをカップリングすることで、レーザー治療における皮膚内部での伝熱解析を行うこととした。

ここで、図3にふく射伝播および熱伝導解析のモデルの概要図を示す。図3(a)で示したふく射伝播の解析モデルでは、人の皮膚内部で生じる色素沈着を反映させられるように、色素が過剰に存在し光物性の異なる色素沈着層を仮定し、皮膚モデル内部のレーザー光の吸収の空間分布を解析するモデルとなっている。このふく射伝播解析から、色素単体に吸収される熱エネルギーをシミュレーションすることで、図3(b)で示すナノ・マイクロスケールの伝熱解析を行った。図3(b)の熱伝導解析では、色素粒子が体心立法格子状に存在すると仮定して、フーリエの法則に基づく熱伝導解析を行った。

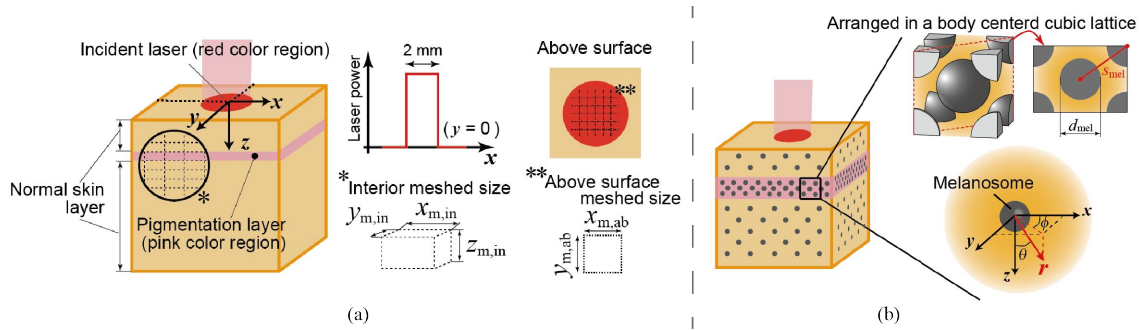


図3.(a) ぶく射伝播モデルと (b) 熱伝導解析モデル

図3のモデルを用いたナノ・マイクロスケールの伝熱解析の結果を図4に示す。図4は、色素沈着の濃さ(度合い)によって、皮膚内部での色素粒子1個あたりレーザー光の吸収分布や、それに伴う皮膚内部の温度上昇が異なることを示した。これは色素沈着の濃さ(度合い)に応じてレーザー機器の出力を調整する際の指針にも繋がり得るものであり、これまでに報告されたことのないナノ・マイクロスケールのモデルを構築することで新たに得られた結果である。近年のレーザー機器のパルス幅がピコ秒オーダーまで短くなってきていることもあり、本研究の成果を用いて短時間かつ局所的な温度上昇が皮膚内部で生じている状況を再現することは、今後のレーザー治療の技術発展にとって重要な意味を持つ。

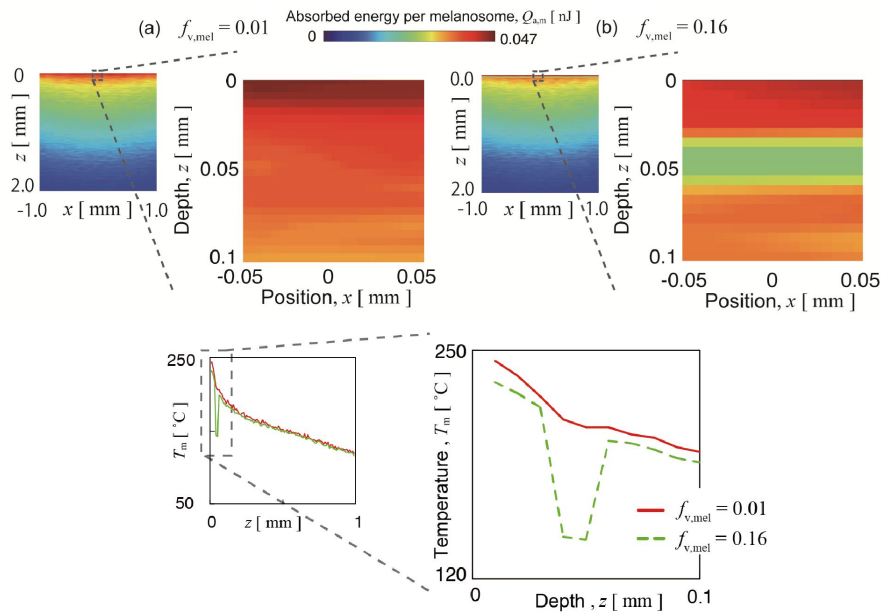


図4. ぶく射伝播と熱伝導解析のカップリングによるナノ・マイクロスケールの伝熱解析結果

(2) 光物性分布の計測

図2で示した光物性分布の計測原理を実験的に検証するため、図5(a)で示す層構造を有する皮膚ファントムを用いた計測(図5(b))を行った。その結果、理論通りに、層構造の光物性の分布を非侵襲で計測することが可能であることが示された。これにより、今後、実際の人の皮膚における多数の計測実験が行えれば、人の皮膚の層構造に対する光物性の分布を知ることが可能となった。

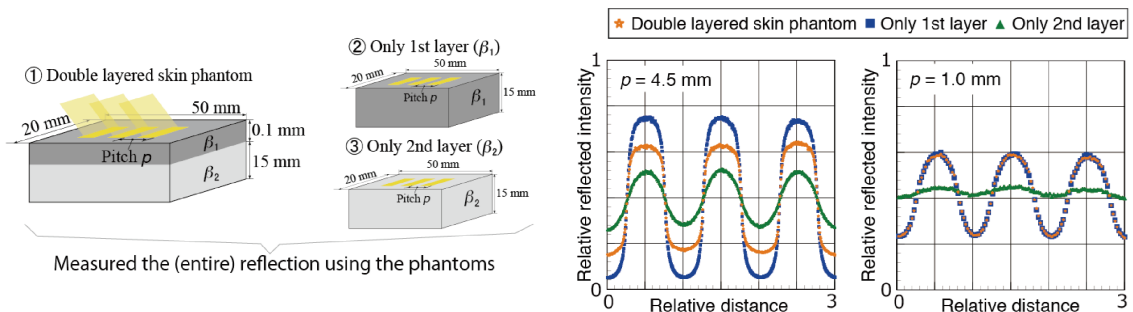


図5. 層構造のぶく射物性計測の実験的検証

(3) 解析モデルの実験的検証

(1)の解析モデルを実験的に検証するために、人の皮膚と同等の光物性を有する皮膚ファントムを用いたレーザー照射実験を行い、照射前後の構造的変化を観察した。色素沈着の濃さ(度合い)の変化に相当するものとして、イカ墨粉末の体積分率を変化させ、その際の構造的変化の分析結果を図6に示す。レーザー照射時には、皮膚ファントムの表面に凹凸構造が現れ、その凹凸構造の面積を指標とした場合にイカ墨粉末の変化に対して一定の傾向を持った変化が生じることが示された。

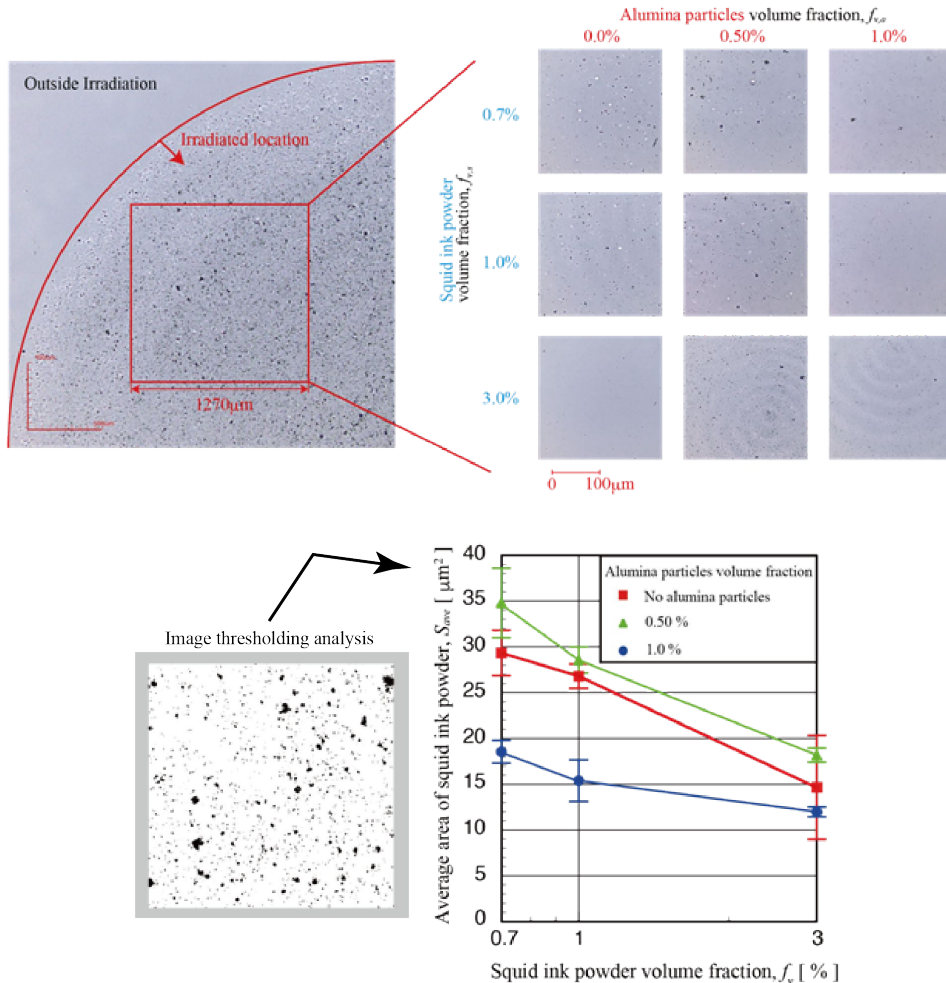


図6. 皮膚ファントムを用いたレーザー照射実験と構造的変化の分析

< 引用文献 >

Takahiro Kono, Nobuhiro Ogawa, Hiroki Gonome, Uma Maheswari Rajagopalan, Jun Yamada, A local rapid temperature rise model for analyzing the effects of irradiation on human skin in laser treatments, International Journal of Heat and Mass Transfer 171, 2021, 121078 – 121078.

Takahiro Kono, Nobuhisa Ogawa, R. Uma Mashewari, Hiroki Gonome, Jun Yamada, A Radiation Transfer Based Model for Analyzing the Effects of Irradiation on Human Skin in Laser Treatments, Proceedings of the 9th International Symposium on Radiative Transfer, RAD-19, 2019.

小川 頌央, 河野 貴裕, 江目 宏樹, 山田 純, レーザー治療における皮膚内部のふく射伝熱解析, 第56回日本伝熱シンポジウム, 2019.

川久保 卓, 河野 貴裕, Rajagopalan Uma Maheswari, 山田 純, 複層構造を有する皮膚ファントムの非侵襲ふく射物性計測, 第58回日本伝熱シンポジウム, 2021.

小川 頌央, 河野 貴裕, Rajagopalan Uma Maheswari, 山田 純, レーザーによる皮膚の色素沈着治療に関する人工皮膚モデルを用いた実験, 第57回日本伝熱シンポジウム, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kono Takahiro, Ogawa Nobuhiro, Gonome Hiroki, Rajagopalan Uma Maheswari, Yamada Jun	4. 巻 171
2. 論文標題 A local rapid temperature rise model for analyzing the effects of irradiation on human skin in laser treatments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Heat and Mass Transfer	6. 最初と最後の頁 121078 ~ 121078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2021.121078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kono Takahiro, Imanishi Nobuaki, Nozawa Keiko, Takashima Atsuo, Maheswari Rajagopalan Uma, Gonome Hiroki, Yamada Jun	4. 巻 10
2. 論文標題 Optical characteristics of human skin with hyperpigmentation caused by fluorinated pyrimidine anticancer agent	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 3747 ~ 3747
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1364/BOE.10.003747	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kono Takahiro, Yamada Jun	4. 巻 40
2. 論文標題 In Vivo Measurement of Optical Properties of Human Skin for 450-800 nm and 950-1600 nm Wavelengths	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Thermophysics	6. 最初と最後の頁 51-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10765-019-2515-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takahiro Kono, Nobuhisa Ogawa, R. Uma Mashewari, Hiroki Gonome, Jun Yamada
2. 発表標題 A radiation transfer based model for analyzing the effects of irradiation on human skin in laser treatments
3. 学会等名 The 9th International Symposium on Radiative Transfer, RAD-19（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川頌央, 河野貴裕, 江目宏樹, 山田純
2. 発表標題 レーザー治療における皮膚内部のふく射伝熱解析
3. 学会等名 第56回日本伝熱シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Kono, Hiroki Gonome, Jun Yamada
2. 発表標題 Effect of scattering phase function on radiative properties measurement for participating media
3. 学会等名 6th Conference on Computational Thermal Radiation in Participating Media
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野貴裕, 伊藤勇輝, 江目宏樹, 山田純
2. 発表標題 レーザー治療に向けたレーザー光と皮膚内組織の相互作用に関する伝熱解析
3. 学会等名 第55回日本伝熱シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	中村 嘉恵 (Nakamura Kae) (10772741)	日本大学・理工学部・助教 (32665)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	河野 貴裕 (Kono Takahiro) (30801790)	芝浦工業大学・工学部・助教 (32619)	
研究分担者	江目 宏樹 (Gonome Hiroki) (80785551)	山形大学・大学院理工学研究科・助教 (11501)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小川 頌央 (Ogawa Nobuhiro)		
研究協力者	漢字は ありません (Uma Maheswari Rajagopalan)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関