

集束超音波による脳定位的破壊に関する実験的研究

順天堂大学医学部第二外科教室（指導：田中憲二教授）

竹 内 達 夫

〔原稿受付 昭和40年2月5日〕

An Experimental Study of Stereotaxic Destruction of Cat Brain by Focused Ultrasound

by

TATSUO TAKEUCHI

From the Department of Surgery, Juntendo University, School of Medicine
(Director : Prof. Dr. KENJI TANAKA)

The stereotaxic destruction of cat's brain was studied by means of focused ultrasound of 1Mc/s frequency at an intensity of $1400\text{W}/\text{cm}^2$.

The lesions were not showed along the pathway of the ultrasound beams except a pan-necrosis and the lesions were demarcated from the surrounding brain tissue.

The lesions could be produced in the any site and desired size under well controlled conditions.

The blood vessels were less sensitive to the destruction. On the contrary, the white matter was more sensitive to the destruction than the gray matter.

In the case of hypophysis irradiation, especially the basophilic cells were destroyed.

When the focused ultrasound irradiated to the Westphal-Edinger nucleus with $1400\text{w}/\text{cm}^2$ focal intensity, the eye of the irradiated side was constricted immediately, then dilated.

In the intensity with $240\text{w}/\text{cm}^2$ above mentioned eye phenomena were not observed.

The stereotaxic focal lesion could be detected by means of ultrasonic echo method. this detection was probably caused by the change of acoustic impedance by means of transient temperature-rising at the focal region.

I. 緒 言

II. 実験装置及び実験方法

II-1-a 集束ヘッド

II-1-b 超音波発生用高周波発振器

II-1-c 集束ヘッド微動台

II-1-d ネコ脳定位的固定台

II-1-e レントゲン撮影装置

II-2 実験方法

III. 実験結果

III-1 破壊巣の有無

III-2 破壊巣の大きさ

III-3 破壊巣の肉眼的所見

III-4 破壊巣の経時的变化

III-5 破壊巣内の血管の態度

III-6 W. E. 核照射

III-7 脳下垂体破壊

III-8 焦域の超音波パルス法での検出

IV. 総括及び考按

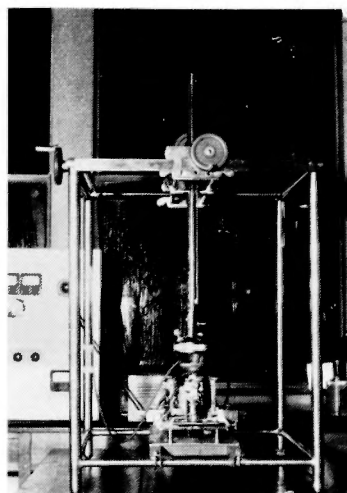
V. 結 語

文 献

I. 緒 言

定位的脳破壊には、種々の方法が報告されているが、Lynn (1942), Peters (1952), Denier (1949), Ballantin (1950) などにより、平行超音波を用いての生物神経系への影響についての報告以来、1954年に Fry¹⁾~²⁶⁾のネコの脳に集束超音波を照射して、定位的破壊巣の作成についての報告がされ、その後 Fry はさらに、広範且つ精密な基礎的研究を経て、Meyer の協力により、臨床的応用を行ない、本邦においても、1957年、岡²⁹⁾~⁵¹⁾、吉岡により集束超音波による、人脳前頭葉破壊が試みられ一応の成功をみた。

集束超音波法の原理は、音波の性質として波長が短かくなると、直進性が鋭くなり、光と同様に、幾何光学的に、適当な集束装置により、音束を一点に収斂させることが可能であり、したがってこの焦域での音強度を極度に増大させることが可能となる。この方法を



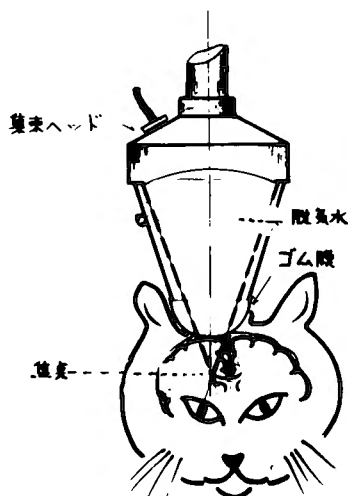
第2図 超音波照射全景

生体に応用し、生体組織中に、この焦域を形成させると、この焦域部位の組織は、集束された超音波の強力なエネルギー的作用によつて破壊される。この焦域の大きさは、適当の波長と装置により極めて限局性の焦域にすることが出来、同時に焦域外の組織への超音波の影響を殆んど除くことが可能となる。

著者は、集束超音波を、脳深部定位的破壊に応用する際の基礎的問題の解明を目的として、ネコ脳に集束超音波を用いて破壊巣を作成し、破壊巣の肉眼的、組織学的変化を系統的に検索し、また集束超音波無域の超音波パルス法による確認についての実験をも行なつたので報告する。

II. 実験装置及び実験方法

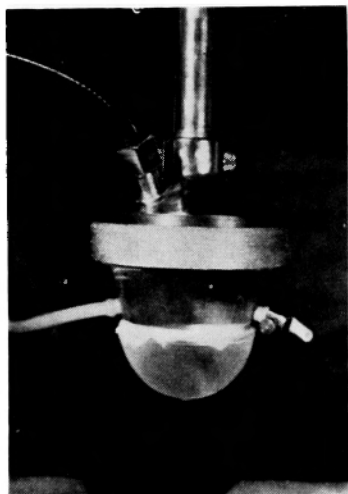
実験装置に関しては、共同研究者石井の論文⁷³⁾に基礎的研究が詳細に述べられているので、これを簡略に述べる。



第1図 超音波照射模式図

II-1-(a) 集束ヘッド⁵⁵⁾⁶¹⁾ (第3図)

従来のパラボラ式、レンズ式、集束ヘッドによらず、新に作成せる凹型チタン酸バリウム集束ヘッド(周波数1 MC, 直径80φ, 曲率半径100mm)最大焦域音強度(1400w/cm²)平均焦域音強度(320 w/cm²)を使用した。



最大焦域音強度: 1400W/cm²,
平均焦域強度: 320W/cm²,
曲率半径: 100mm, 直径: 80φ
チタン酸バリウム製の凹型式
第3図 集束ヘッド

II-1-(b) 超音波発生用高周波発振器⁵⁵⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾

高出力発振器で、最大電氣的出力120watts 連続波及びパルス波の発振可能。

II-1-(c) 集束ヘッド微動装置

4本の柱を基本構造として、これに集束ヘッド支持棒をつけ、ハンドルにより x, y, z の三次元方向に±0.1mmの精度で微動可能である。

II-1-(d) ネコ脳定位の固定台

手術台と集束ヘッド微動装置の着脱は容易で、しかも定位の精度の高い、共同研究者石井論文に述べられている第2号改良型を用いた。

II-1-(e) レントゲン架台

ネコの頭蓋単純像、脳室像、その他の撮影のため、角度を変えても簡単に撮影可能。

II-2 実験方法

ネコ脳侵襲部位の定位点決定は、Jasper³⁸⁾のアトラスに拠り、これをポインターで計測し、決定、必要に応じて、頭蓋単純像、或いは脳室像を撮影して、こ

れらにより補正した。実験に使用したネコは、体重2~2.5 kgの健康な成ネコである。実験に際しては、ネンブータル麻酔下、ネコ脳定位の固定台に固定し、頭頂部を中心に開頭し、硬膜を露出する。次で、ネコを固定した儘、集束ヘッド微動台に嵌め込み、集束ヘッドを予め計測された定位点に微動調整する。集束ヘッドには、予め底面にゴム膜で覆われているプラスチックカップを装着してあり、この中に完全な脱気水を満してあり、このゴム膜と硬膜が適切に接着しているのを確認した上で、集束超音波を照射した。照射後は、直ちに生体染色を目的として、腹腔内に10%トリパン・ブルー4ccを注入した。又必要に応じては、適宜静注を行なった。脳標本作成に際しては、ネンブータル麻酔下、開胸し、上行大動脈を露出切開し、これより、食塩水、ホルマリン液脳灌流固定後、脳を剔出し、これを肉眼的に検索すると同時に、組織学的にエマトキシリン、エオジン染色、クリューバー・バレラ染色(K・B染色)を主として、随時その他の染色法を用いて検索を行なった。

III. 実験結果

III-1 照射量と破壊巣の有無

最大音強度1400 w/cm²の一定条件下で、照射時間の因子を変えて実験を行ない、肉眼的に確認可能の破壊巣の出現の有無と程度を調べた。用いたネコは15匹で、白質と灰白質と部位をかえて、1匹につき複数照射を行ない総計60回照射を行なった。

結果、0.5秒では、破壊巣は認めないが、1秒照射では、15照射中4つ破壊巣を認め、11匹に破壊巣を認めない。2秒照射では、15照射中全例に破壊巣を認めた。3秒照射では、同様に15照射で全例の15匹に破壊巣を認めた。これから、1400 w/cm²の尖頭音強度では、破壊巣を作り得る閾値は、照射時間1秒と2秒の間にあると考えられる。

III-2 照射量と破壊巣の大きさ

音強度1400 w/cm²と一定条件下で、照射時間を1秒より10秒に互る範囲で、ネコ15匹に、総破壊巣23個を作成、これについて検討した。照射後1週間生存させたネコの脳を固定後、前額断面で10μの連続切片を作成し、クリューバー・バレラ染色により、破壊巣の大きさを検討した。(表1)

これを得られた破壊巣の中で、最大値と比較すると、1秒照射では、1×1 mm, 2秒では1.2×2 mm, 3秒では2×3 mm, 4秒では3×4.5 mm, 5秒では3.3×5.5 mm,

表 1

照射時間	症 例	破壊巣の大きさ(タテ×ヨコmm)
1 秒	No. 402	1×1
	No. 411	1×1
2 秒	No. 406	1.1×1.8
	No. 8-T	1.0×2.0
	No. 10-T	1.0×2.0
	No. 407	1.5×2.0
3 秒	No. 2-T	1.5×2.8
	No. 5-T	2×3
	No. 421	2×2.8
	No. 430	1.8×2.7
4 秒	No. 430	3×4.5
	No. 13	3×1.3
	No. 27	2.8×4.0
5 秒	No. 18	3.3×5.4
	No. 21	3.2×5.5
	No. 25	3.3×5.5
	No. 23	3.2×5.3
8 秒	No. 22	3.4×5.8
	No. 20	3.2×5.5
	No. 29	3.5×6
10 秒	No. 24	5×8
	No. 23	5×10
	No. 19	4.5×10

8 秒 3.5×6 mm, 10 秒 5×10 mm で, 概ね照射時間の増大に応じて破壊巣の大きさも増した。

III-3 照射量と破壊巣の肉眼的所見 (第 4, 5 図)

音強度 1400 w/cm^2 と一定にし, 照射時間を 1 秒から 5 秒の範囲で変え, 夫々の得られた破壊巣について, 照射 1 週間後のネコの脳に就いて, 標本を作成し肉眼的に検討した。破壊巣は一般に, 予め注入されたトリパンブルーで淡い青色に染つて観察されるが, 超音波軸の方向に長い楕円形を呈し, 脳表に近い皮質下では, 此の型態が崩れることが多く, とくに白質と灰白質の両方に破壊巣の範囲が及んだときは, 白質の走行に一致して破壊巣の拡大を示すことがある。一方破壊巣が, 白質に限局している際には, 多くは楕円形を呈している。又脳深部における破壊巣では, その長軸は, 超音波の軸に一致して, 縦に長径の楕円形を呈す。さらに脳底部の破壊巣では, 該部の頭蓋骨よりの反射波による破壊とが重複した型態を示す。破壊巣が中等大のものでは, 中心部より, むしろ離れた部分に, もつとも強い破壊像を示すことがある(二重構造)。

III-4 破壊巣の経時的変化

1) 肉眼的所見 (第 6, 7, 8 図)

既に, 破壊巣の大きさに就いての項で述べた如く, 小破壊巣は, 多くの場合トリパン・ブルーで淡い青色に染まる小円形乃至楕円形の巣として確認できる。中等大以上のものでは, 破壊巣の中心部より, 少々, 中層部が最もよく青色に染まり, 二重構造を識別出来



第 4 図 脳皮質下における破壊 (矢印で破壊巣を示す)



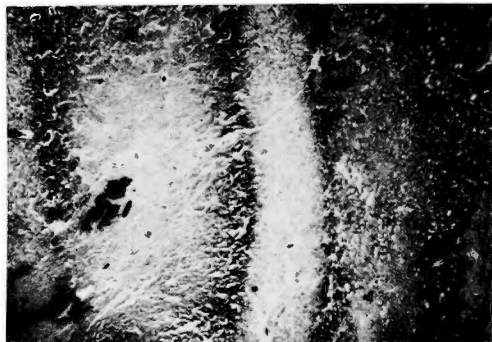
第5図 脳深部における破壊巣（矢印で破壊巣を示す）



第6図 小破壊巣



第7図 中等大破壊巣（二層性の破壊巣）



a) 中心部（破壊巣） b) 変性部
c) 可逆的变化の部 d) 正常部

第8図 破壊巣の層構造

る。一方、トリパン・ブルーによる染色性は、腹腔内注入の場合では、24時間乃至3日後が、最もよく染まり、次第に低下するが、その後も染色性は充分に保たれていて、肉眼的に破壊巣を識別出来る。但し二重構造は、照射2週間以後並びに強度に照射した例では、判然とせず、一様に青色に染つた破壊巣として認められる。一定量以上の照射量をうけた破壊巣では、時間の経過と共に、壊死巣としての性格を強く示す様になり、1ヵ月後では、破壊巣は、嚢胞化傾向が認められ、健康部との境界が区別される様になる。

2) 組織学的所見（第9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16.図）

照射直後乃至数時間後のものでは、細胞成分の多い灰白質部乃至脳底部核に於ける所見として、破壊巣中心部では、細胞の染色体は比較的保たれてるが、細胞自身の破壊が著しい。即ち、細胞膜、特に神経細胞の突起は破壊され易く、胞体膨化、顆粒の消失と共に、

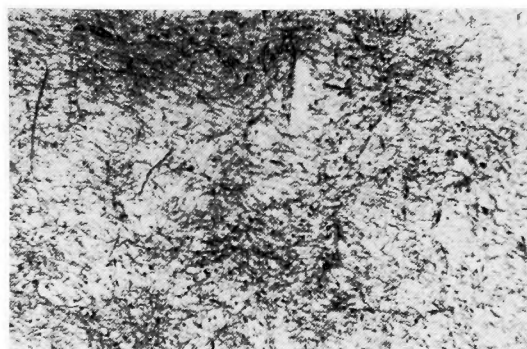
核も膨化崩壊する。著しい場合は、核、胞体間質共に離断されて、細胞型態を全くとどめない様になり、雑然とこれら破壊産物の集合した均質の部位として存在する。中心部を離れるに従つて、斯かる破壊の状態は弱くなり、辺縁部では多少の腫脹の傾向を認める程度となる。グリア細胞は概して破壊の程度が弱い。この時期では、反応性の細胞増殖は未だ認められない。一方、白質部特に髓鞘では、破壊の強い部位では、これの走行は全く乱れ、バラバラに離断され、且離断されたものが各々波状を呈している。中心を離れるに従つて正常の型態を保つが、一般に白質、灰白質の両者に互る場合には、灰白質の方が、組織学的にみても、線維の方向に沿つて多く破壊される。

5日前後の所見 この時期になると、破壊巣中心部では、細胞の破壊壊死による、雑然とした染色物として認められるが、中心部より少々離れた層に細胞型態をとどめながら、これら細胞の凝固壊死過程として、染色性の極めて低い細胞並びに細胞陰影像が散見される。その外層では、核は濃縮像を呈し、胞体は萎縮性

でエオジンに濃染する細胞が多い。更にその外層では、核は少しく偏在し胞体特に、細胞突起の膨化した層が認められる。そしてこれと連続的に正常組織へと移行している。この時期になると破壊巣内に、僅かながら反応性の円形細胞を主とした細胞が出現し、一部では脂肪顆粒細胞が出現しているのを認める。髓鞘では初期の如く、波状に離断されたものは、崩壊されて認められず、又破壊巣の中心部（二層性の場合）乃至周辺部に向つて染色性が失なわれて行くのを認める。

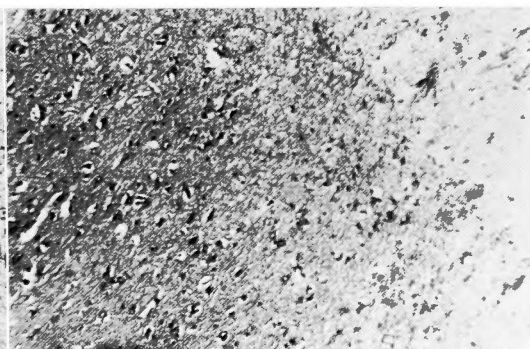
1～2週間のものでは、破壊巣周辺の円形細胞浸潤と共に、ホルテガ・グリアによる脂肪顆粒細胞が著明に出現し、融解物の処理されつつある像が認められる。二層性構造も中心部の崩壊の為に判然としない。

3週間～1ヵ月後の破壊巣は、初期乃至中期で変性の強かつたものは、殆んどが崩壊、液化し尽され、破壊巣は、囊胞化の傾向を示し、この中に脂肪顆粒細胞、円形細胞が認められる程度で、周囲の健康組織とは、一応分離されるようになる。



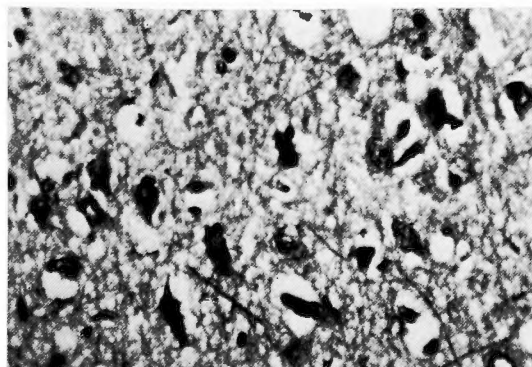
髓鞘が波状に断裂しているのを認める（照射直後）
H. E. ×100

第9図 初期像

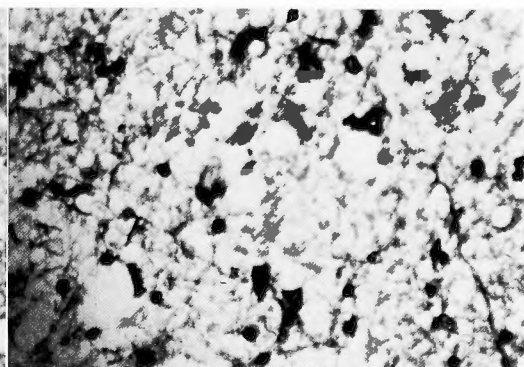


右側破壊巣中心部、左へ向かうに従つて正常像へ移行（照射12時間後）
H. E. ×100

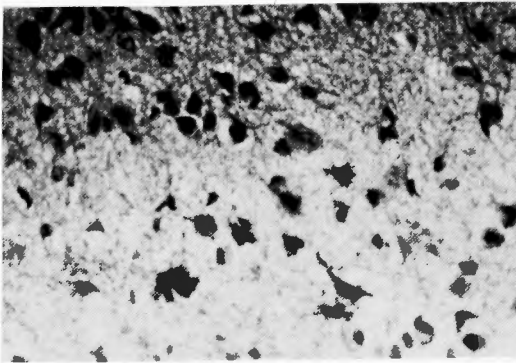
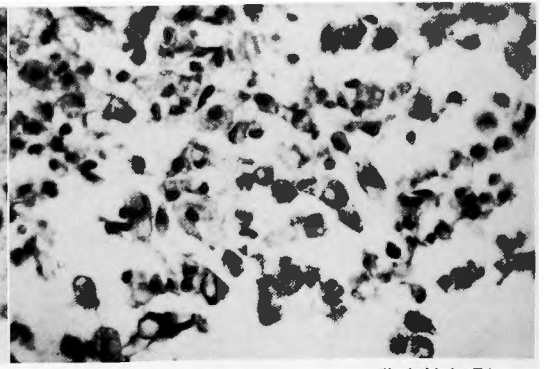
第10図 初期像



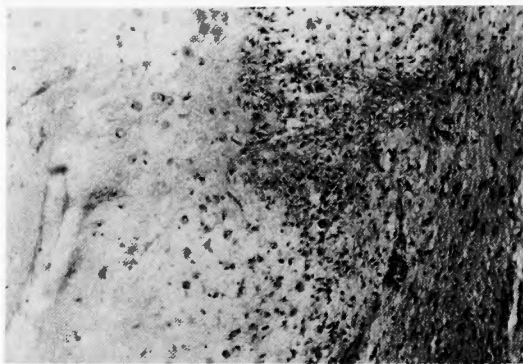
第11図 破壊巣中心部 H. E. ×400



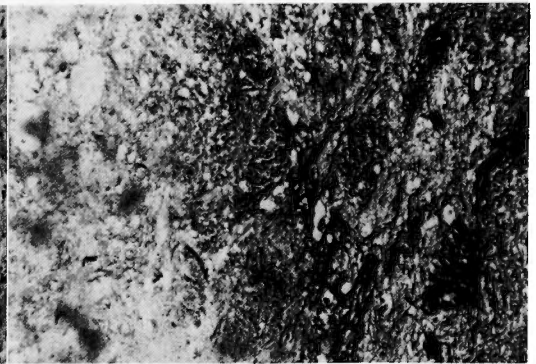
第12図 破壊巣周辺部の腫脹像 H. E. ×400

第13図 破壊巣中心部 H. E. $\times 400$ 

第14図 破壊巣周辺部の脂肪顆粒細胞多数出現しているのを認める(照射5日後)

H. E. $\times 400$ 破壊巣周辺部の細胞変性像脂肪顆粒細胞の修復像が認められる(照射1週間後) H. E. $\times 400$

第15図 中 期 像



髄鞘の変性の著明(左側破壊巣)(照射1週間50)

K. B. $\times 400$

第16図 中 期 像

III-5 超音波に対する血管の抵抗性

破壊巣内で、神経細胞、神経膠細胞、髄鞘などが破壊されている状態でも、血管は小血管に至るまで破壊されずにいることが多い。

著者の実験では、 1400 w/cm^2 で破壊巣内に出血を来すには、10秒以上の照射時間を要した。しかし、これは、通常の脳組織を破壊する閾値を遙かに越えているものであり、この点からも一つの集束音波の利点が考えられる。

III-6 Westphal-Edinger 核照射 (第17. 18. 19. 20. 21図)

Westphal-Edinger 核は、脳幹部に存し、且つその障害を形態的、機能的に観察するのに好適なので、これを対照に照射実験を行なった。W・E核定位点決定はJasperのアトラスに拠った。実験に際して、この核の存在が脳幹部で且つ後部に当るので、小脳テントを除

去して超音波を照射した。実験の対照は総数20匹で、これを二群に分類した。

第1群 音強度 1400 w/cm^2 (表2)

照射直後より、照射同側の瞳孔散大、対光反射消失が認められた。しかし、瞳孔散大、対光反射消失の消長には、画一性がなく、種々の段階が存在するのが観察された。即ち瞳孔症状は、照射直後一過性のもの、3時間、24時間、72時間後に消失したものなどがある。2週間観察し、これ迄に瞳孔症状の存在継続したものを永続性に見做した。これは病理組織学的にも、可逆的な変化は既に消失していると解釈されるからである。

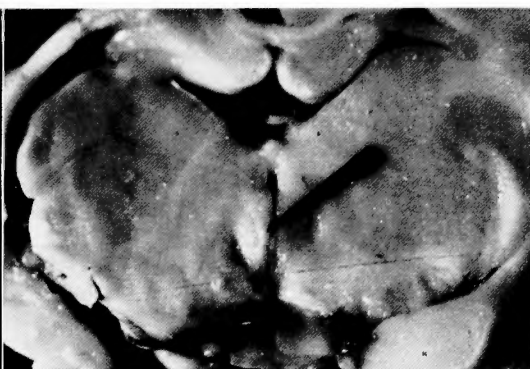
第2群

音強度を 240 w/cm^2 と弱め、5秒照射したものでは、破壊巣の存在を認めることが、出来なかつたが、一過性の瞳孔症状を認めることが出来た。



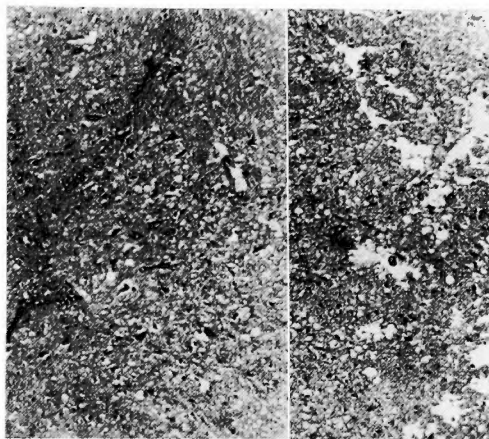
左側瞳孔散大，対光反射消失，照射2秒，音強度
1400 W/cm²（照射直後）

第17図 W. E. 核破壊



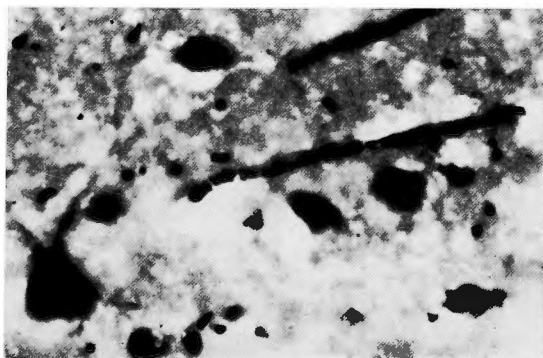
矢印のトリパンブルーに染色された破壊像を認める。2秒照射，音強度1400 W/cm²（No. 75）

第18図 W. E. 核破壊



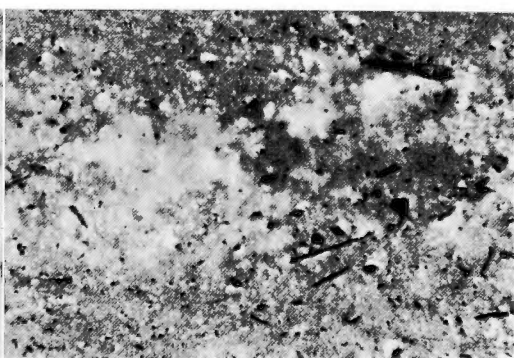
破壊巣の中心と核の中心とは完全に一致せず，核の周辺に破壊巣が及んだもの。しかし瞳孔症状は出現した。 H. E. ×100

第19図 Westphal-Edinger 核破壊



腫脹とうつ血が強く神経節細胞の変性が著明。破壊巣が W. E. 核の中心に一致し核破壊が行われた瞳孔症状は継続的。照射時間3秒，音強度1400 W/cm² H. E. ×400

第20図 Westphal-Edinger 核破壊



第21図 Westphal-Edinger 核破壊（同弱郭大）

H. E. ×100

表2 Westphal-Edinger 核照射 I 群 (音強度: 1400 w/cm²)

照射時間	例 数	症 例	破壊巣の存否(表2)	瞳孔症状	症状継続期間	永 続 性
7 秒	1	No. 63	(+)	(+)	2 週間	○
5 秒	4	No. 70	(+)	(+)	2 週間	○
		No. 65	(+)	(+)	直 後	×
		No. 71	(+)	(+)	2 週間	○
		No. 72	(+)	(+)	12時間	×
3 秒	4	No. 73	(-)	(-)	—	×
		No. 67	(+)	(+)	3 日間	×
		No. 74	(+)	(+)	2 日間	×
		No. 75	(+)	(+)	2 週間	○
2 秒	4	No. 76	(+)	(-)	—	×
		No. 77	(+)	(+)	6 日間	×
		No. 78	(+)	(+)	2 週間	○
		No. 79	(-)	(-)	—	×
1 秒	2	No. 80	(+)	(+)	6 時間	×
		No. 81	(-)	(-)	—	×

表3 Westphal-Edinger 核破壊 II 群
(240 w/cm² 5 秒照射)

症 例	破壊巣の有無	瞳孔症状	症状継続性
No. 84	なし	あり	一過性
No. 85	なし	あり	一過性
No. 86	なし	なし	—
No. 87	なし	あり	一過性
No. 88	なし	あり	一過性

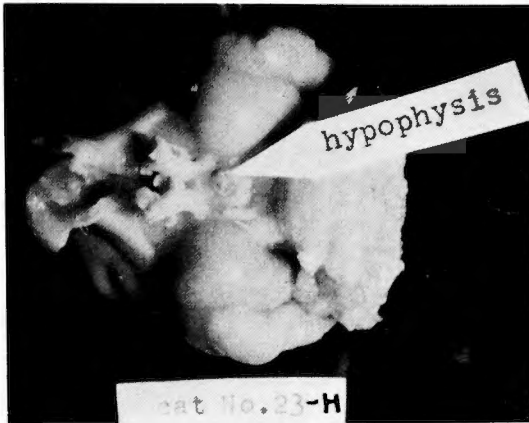
以上の様に、瞳孔症状の出現、その継続性に種々の階梯があることを認めたが、これは Westphal-Edinger 核は、Jasper の脳アトラスに拠れば、ヨコ1mm、タテ1.5mmの楕円形を呈していて、破壊巣がW・E核に一致したもの、並びにその大部分が及んでいた例では、瞳孔症状は永続的である。しかし、破壊巣が極く小さく、且つその及び方が僅かなものでは、その程度に応じて、瞳孔症状の出現継続性は区々である。前項で述べた如き破壊巣の組織所見うちで、一般に、“diffuse bluning”と云われる破壊巣周辺部は、可逆的な浮腫状態を呈しているの、若しこの部分に、W・E核の一部が含まれたに過ぎないときは、照射直後より瞳孔症状は認められるが、その症状は一過性で継続期間は短い。又、240 w/cm² 5 秒間照射群にみられる様な、一過性の瞳孔症状を示すのは、形態学的にはつかみ得ない程度の変化ではあるが、機能的には尤

分作用したものと考えられる。一方W・E核に少し破壊巣が離れて存在している場合でも、破壊巣が大なるものでは、一時的に瞳孔症状の出現をみることがある。

組織学的には、W・E核部によく適中したものでは、神経節細胞の核の濃縮像、胞体の濃染像等の変性像が認められる。破壊巣が、W・E核の僅かに外側にありながら、瞳孔症状の出現したものでは、W・E核の部位迄破壊巣の影響が波及していることが考えられる。即ち2〜3日の短時日で症状の消失したものでは、剖検時組織学的変化を認め難い。しかし、剖検時迄比較的同症状の継続したものでは、神経節細胞の腫脹を認めることが多く、これは症状の出現程度に概ね平行する。

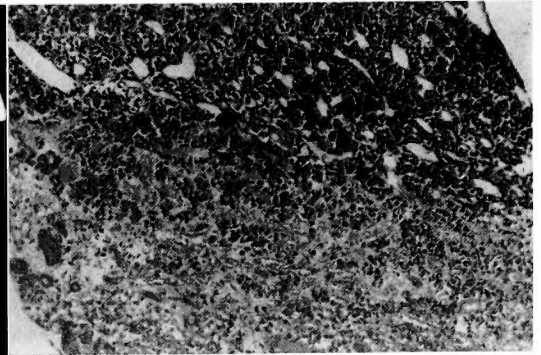
III-7 脳下垂体破壊 (第22, 23, 24, 25図)

音強度1400 w/cm²、照射時間は3秒及び5秒とした。破壊巣はトリパン・ブルーによく染つていて、組織学的には、照射直後は、後葉、中葉には殆んど変化はみられないが、前葉の細胞群に変化が強く、細胞間の離開の他に、好塩基細胞の影響が最も大きく、核、胞体共に、染色性が低下すると同時に腫脹が認められ、一部には崩壊像がみられるが、好酸性細胞、嫌性細胞には著明な変化は認められない。十日後の破壊巣所見では、前葉細胞中、好酸性細胞が大部分変性に陥り、細胞陰影像としてのみ認められる。同時に好塩基性細



破壊された脳下垂体は予め注入されたトリパン・ブルーの色素で青く染つている。

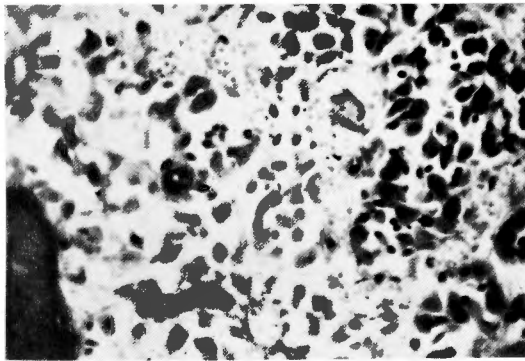
第22図 脳下垂体破壊



脳下垂体が破壊され細胞の変性像を認める。

Azan-Mallory $\times 100$

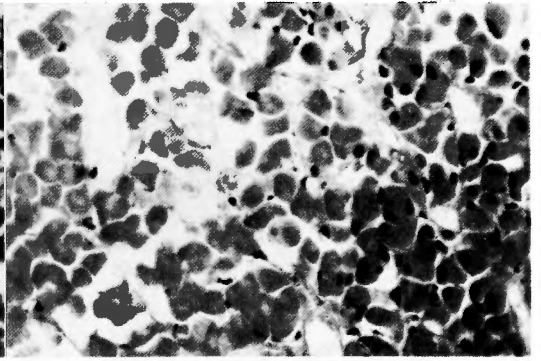
第23図 脳下垂体破壊



右側は正常、左へと変性像が移行、核の萎縮、胞体の膨化濃縮、さらには細胞陰影像として認められる。(好塩基性細胞の変性著明)(照射直後)

H. E. $\times 400$

第24図 脳下垂体破壊



右側の正常部分より左に向つて、破壊巣内では殆どの細胞が陰影像として認められる。(照射10日後5秒)

H. E. $\times 400$

第25図 脳下垂体破壊

胞、嫌性細胞共に可成りのものが同様な変性過程を示す。変性部位は、稍不定形で、骨に接した部分乃至中央部分が強いと云えるが、一般の破壊巣の様な強い変化を認めない。これは脳下垂体が、漏斗から後方腹側に突出し、蝶形骨トルコ鞍内に横たわつて存在するために、骨に完全に囲繞されていると云う解剖学的に特殊な構造であるため、超音波音束が骨に吸収、反射されて弱まり、この様な破壊像を示すものと考えられる。

III-8 集束超音波焦点の超音波パルス法による検出⁶⁷⁾⁷²⁾ (第26. 27. 28.図)

集束超音波が、破壊予定点に確実に焦点を結び、その照射効果を照射と同時に確認し得るならば、照射結

果検索のためにも望ましいことである。この目的に対して、種々の大脳生理学的方法、その他の手段も考えられるが、著者は脳内に於ける集束超音波焦点に相当する組織の音響インピーダンスの変化を予想し、この音響インピーダンスの差から、超音波反射法を用いての焦点検出の可能性を予想した。このため超音波検出用振動子支持装置などを試作し、超音波の定位点における集束状況確認の目的で実験を行なつた。

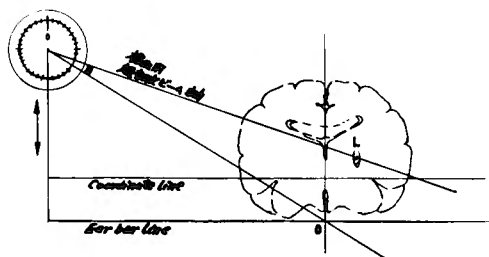
試作した検出用振動子支持器は、検出用超音波ビームの中心軸を示すポインターと、検出用振動子支持部よりなり、支持部は、ネコ固定台に装着し、ポインターと切換えて、周波数5 MC、10 MC、直径10mmの超音波振動子を支持し、この部は、耳孔棒より前頭方向へ

30mm, 上下へは水平基準線より30mm微動可能で, 又支持器の軸に対して, 回転盤により360°回転も可能である。検出部門は Aloka 製 SSD-II型を用い, 超音波振動子は, 主として周波数5 MC のものを使用した。

III-8-(a) 摘出脳標本の焦域検出

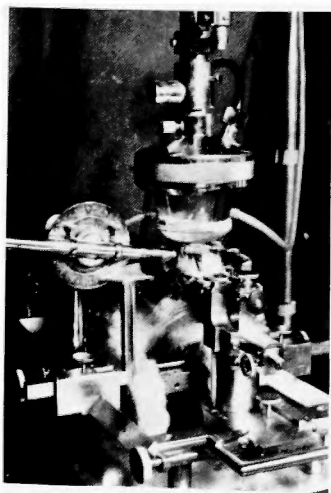
生体ネコ大脳の焦域検出に先達つて, 摘出脳標本による実験を行なつた。ネコを屠殺後, 直ちに脳を摘出し, これを脱気水に浸し, 水槽底に設置した集束ヘッドから超音波を一方に照射し, 焦域が脳内に結ぶようにした。

脳内集束超音波焦域検出用超音波ビーム軸の設定



集束超音波焦域を検出する際の検出用超音波ビーム軸設定の模式図

第26図 集束超音波焦域の超音波パルス法による検出法



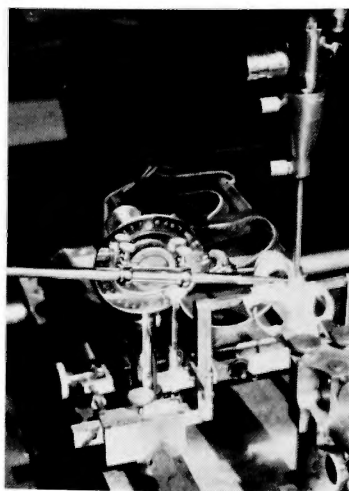
集束超音波焦域を超音波パルス法にて検出。検出用振動子(水晶製5 MC)及び振動子支持装置

第27図

焦域検出用振動子は, 上方より直接脳表に接着した。集束ヘッドは1 MC 凹型チタン酸バリウム製のものを用い, 音強度1400 w/cm², 5秒照射した。集束超音波照射直後から検出器ブラウン管上に, 脳内焦域よりの著明な反射波を検出する事が出来た。この反射波を時間の経過を追つて観察したが, この反射波の大きさは, 次第に減少の傾向を示しながら, さらには, 完全に消した。(表4)

III-9-(1)-(b) 生体脳内焦域の検出 (第26, 27, 28, 29.図)

ネンブタール麻酔下, 開頭術を施行した。集束超音波を定位点に照射し, この焦域を超音波パルス法により, 照射直後から検出することを試みた。



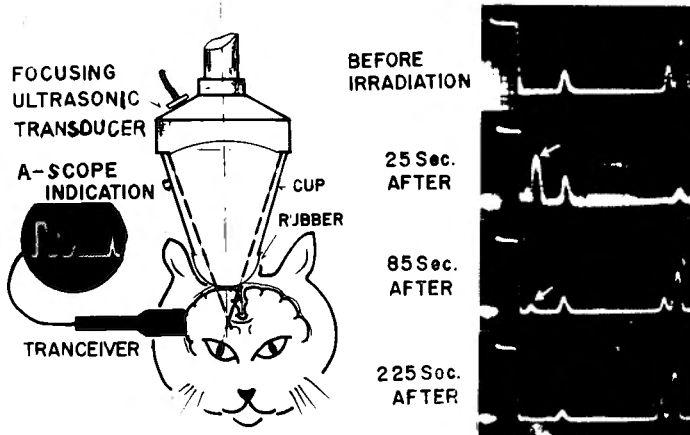
集束ヘッド用インターと検出用振動子インターにて焦域を示している図

第28図

表4 摘出脳標本での焦域検出

症 例	反射波の継続した時間
No. 1-D	6分45秒
No. 2-D	6分30秒
No. 5-D	7分00秒
No. 7-I	6分10秒
No. 8-D	6分30秒
No. 11-D	6分15秒
No. 14-D	6分40秒
No. 15-D	6分50秒
No. 16-D	6分45秒
No. 17-D	6分28秒

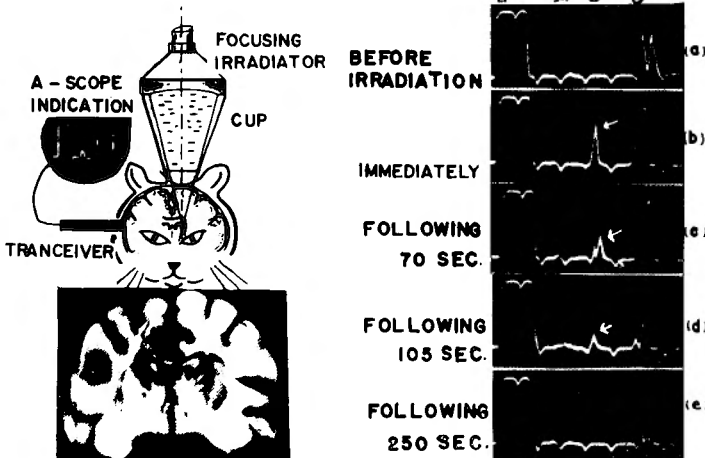
DETECTION OF FOCUSED LESION BY ULTRASONIC ECHO METHOD



焦域よりの反射波検出，225秒後反射波消失

第29図

DETECTION OF FOCUSED LESION BY ULTRASONIC ECHO METHOD



焦域よりの反射波検出，250秒後反射波消失す

第30図

先づ焦域からの反射波を検出するためには，検出用超音波ビームの中心軸を破壊巣に完全に一致させることが不可欠であり，このためには，検出用振動子支持器を試作し，作図上の定位点に，検出用超音波ビームの中心軸が当る様に，検出用振動子を完全に調整し固定した。検出用振動子を指示固定する方法は，第1に方眼紙上でAtlasの定位点と原点と表わし，この角度を決め，さらに検出用振動子支持部の中心点の位置を

適宜決定し，この中心点と定位点，原点とを結ぶ線の角度を決定する。この角度を支持部に装着したポインターで表わすために，ポインターの先端を耳孔棒原点に合せた位置から支持部の回転盤によりポインターの方向を決定する。

実際には，ポインターの先端が骨窓に当る部分を決め，その部に径10mmの骨窓を穿ち，検出用振動子を中心軸を示すポインターと交換し，振動子面が硬膜に接

着するように固定する。

以上の操作により、集束超音波照射前の脳内の反射波形を標準波形として、検出器ブラウン管上に確認しておく必要がある。

集束超音波1400 w/cm² 5秒照射すると、照射直後から、焦域より著明な反射波が検出されるが、この反射波は時間の経過と共にそのエネルギーを減じ、次第に減少し、次で消失した。(表5)

表5 生体ネコ大脳の焦域の検出

症 例	反射波の継続した時間
No. 3-D	4分40秒
No. 20-D	4分12秒
No. 22-D	3分45秒
No. 25-D	3分55秒
No. 26-D	4分10秒
No. 29-D	1分05秒
No. 30-D	4分20秒
No. 32-D	4分15秒
No. 34-D	4分30秒
No. 35-D	3分50秒

この様に、焦域から反射波が得られるのは、焦域の温度上昇が、音響インピーダンスの変化をもたらし、反射率の上昇をきたしたと考えられる。

摘出脳と生体脳での実験を比較すると、生体脳は、摘出脳よりも、焦域よりの反射波消失に要する時間は短かい傾向にある。これは集束超音波照射により、焦域の脳組織の吸収の変化、温度上昇による音響インピーダンスの変化が、循環血流により速やかに熱が放散し、可逆的に回復するためと考えられる。

IV. 総括並びに考察

集束超音波をネコ脳内に照射し、定位的破壊巣を作り得ることは、Fry, Ballantin^{(28)~(34)}, Lele^{(35)~(37)}, 岡, 等によつて既に報告されているが、彼らは集束ヘッドとして、レンズ式、パラボラ式のものを使用しているが、著者は、共同研究者石井の論文に詳述されている1 MCの凹型チタン酸バリウム曲面集束ヘッド及び、試作せる定位的脳破壊装置を用いて、ネコ脳に定位的破壊巣を作成し検討した。

集束超音波による破壊巣は、極めて限局的であり、音束の通過した脳組織では、焦域以外には、何等の破壊的变化が認められなかつた。白質、灰白質を破壊する程度の照射量では、破壊巣内の中小血管の破壊も認

められず、従つて出血を来さないのが大きな一つの特徴であり、大きな破壊巣を得るためには、Barnardの報告の様に、小照射量を反覆することにより、種々の大きさ、型の破壊巣を得ることが可能である。しかし照射量を極端に大とする(例えば1400 w/cm², 10秒照射)時には血管を破壊する。

皮質下破壊巣で、白質と灰白質に互る様な場合では、破壊巣の長軸と超音波ビーム軸とは必ずしも一致せず、恰も白質の走行に破壊巣が回転した様な型態を示すものであるが、これはBarnard(レンズ方式)の云う如く、灰白質が白質より超音波に対する抵抗性が強いために、白質が破壊され易く、軸が回転した様な破壊巣を来すと考えられる。

この抵抗性の差は、灰白質は、白質よりも、抵抗性ある血管に富むため、及び血液の循環により、超音波エネルギーが速やかに処理されるためと考えられる。

照射量の大小によつて、破壊巣の形はよく特徴を示している。小破壊巣では、均一な破壊巣が得られたが、中等度或いは大破壊巣ではÅström, Ballantin(レンズ方式による)の報告の如き“層構造”或いはFry, Barnardの報告の如き、“重破壊巣”の所見を得た。即ち、外層は、炎症性細胞の浸潤が認められ、中心に向うに従つて次第に軟化巣へと移行し、中央部は全く軟化巣を呈した。此の“層構造”は二次的变化の結果として出来たものではなく、集束超音波の一次的エネルギーによつて起きたものと考えられる。

脳深部の破壊巣と、脳表に近い破壊性の精度を比較した場合、深部の破壊巣の占居性の精度が少々低下する傾向にある。これは、脳深部では超音波音束の減衰、散乱、屈曲によるためと推定され、部位によつては、脳室、髄液の影響、或いは頭蓋内圧の変化を受け易いためと考えられる。しかしこれらはパルス波による多数回照射、音強度の増加、照射時間の増大でよく補正し得る。

又、破壊巣の占居性を不確実にする因子としてネコ脳定位的固定装置における、脳の固定位置の不正確が大きな問題であり、機械的の原点とネコ脳の原点とが完全な一致は極めて困難である。このためFryはネコ脳室像を補正に用いている。然しLeleは、これに異論をもち、その必要性を認めていない。

著者は、ネコの固定には厳密に吟味し、固定台の耳孔棒に右左1点づつ、口腔固定棒に1点、合計3点のピンホールを穿ち、頭蓋単純像と、これらピンホールの関係で確実に固定を行なう様にしている。必要に応

じては、造影剤カンレイ^{64)~66)}による脳室像も併用した。

生体側以外の因子としては、硬膜と脱気水を満したゴム膜の接触状態、及び加圧の程度、脱気水の脱気度、脱気水の水温などが重要なものであり、これらの調節も必要である。W・E核に対する超音波照射で、破壊巣の存在を確認出来ないのに拘らず瞳孔症状の出現を一定期間認めたことは、この現象が一過性であることから、集束超音波による可逆性変化の可能性を示唆しているものと考えられる。

集束超音波による組織の破壊に関する機序に就いては、未だ完全に解明されていないが、1) 熱作用、2) 物理的振盪作用、3) 化学作用などが現在考えられており、焦域に於けるキャビテーション作用は、今日では略否定されている。

集束超音波によつて破壊巣を脳内に作成する場合、

① 破壊巣周囲組織に損傷を与えることなしに、脳内のいかなる部位にも限局的破壊が可能である。

② 硬膜を切開する必要がない。

③ 破壊巣の大きさ、形を任意に調節することが出来る。

④ 破壊巣内の血管損傷を来さない

⑤ 指向性が鋭い。

などの利点を有している。

一方集束超音波焦域を超音波パルス法で検出可能なことは、この焦域検出法が、集束超音波の集束状況や破壊巣の存在検出に用いられているが、今後さらに臨床的にも応用し得るものと思われる。

Ⅱ. 結 語

I) 周波数1 MC/sec. 直径80 φ, 曲率半径100mmの凹型チタン酸バリウム曲面集束ヘッドを用い、音強度1400 w/cm²で、ネコ脳に集束超音波による定位的破壊巣を作ることが出来た。

II) 破壊巣は極めて限局的で、隣接組織とは明確に境界を保ち、超音波音束の通過した経路では、焦域以外は殆ど組織損傷は認められなかつた。

III) 尚、多くの問題はありますが、任意の部に、任意の大きさの破壊巣を作ることが出来た。

IV) 用いられたチタン酸バリウム集束ヘッドの最大音強度1400 w/cm²で破壊巣を作り得る閾値は1秒と2秒の間に存在する。照射量が大になるにつれて、破壊巣の大きさが大になる関係を認めた。

V) 脳組織と血管の超音波に対する抵抗性には、可

成りの差が存在し、血管の抵抗性が遙かに強く、脳組織を破壊するに要する程度の照射量では、破壊巣内の血管破綻がなく、出血が起らない。

VI) 大乃至中等大破壊巣では、特異な層構造を示すものがある。

VII) 破壊巣が白質、灰白質の両方に及ぶものでは、形態的に、両者での破壊巣の出来方に相異があり、典型的楕円形の崩れることがある。これは白質と灰白質では、超音波に対する抵抗性が異なり、灰白質は血管に富むためと考えられる。

VIII) Edinger-Westphal核照射で、音強度240 w/cm²5秒照射群に、破壊巣は認められないが、破壊同側の瞳孔散大、対光反射消失の症状が一過性に出現したことは、集束超音波にも、同症状を呈する様な刺激的作用があると考えられる。

IX) 脳下垂体の破壊も可能であつた。

X) 集束超音波焦域を、超音波パルス法で検出可能である。生体ネコ脳での反射波消失は摘出脳のそれより早い、これは循環血流に由来すると考えられる。又、反射波は一過性に出現するものであり、音響インピーダンスに一過性的変化を与える様な、可逆的变化が焦域にもたらされた結果と考えられる。

以上の事柄から、超音波を定位的破壊並びに検出の手段として用いるには、極めて有望であると考えられる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導頂いた、武蔵工業大学助教授井出正男氏に感謝致します。又、日夜御指導御協力頂いた本学外科学教室講師和賀井敏夫氏、本教室高垣 衛講師に深謝致します。併せて実験に協力下さつた超音波研究班の諸学士に感謝します。

装置の試作に惜みない御協力頂いた寺田精密機械製作所に厚く御礼を申し上げます。

本論文要旨は、第18回、第21回日本脳神経外科学会、第101回、第102回順天堂医学会例会、第1, 2, 3, 4回日本超音波医学研究会において発表した。

尚、本研究は、文部省各個研究費の一部用いたものであることを附記す。

参 考 文 献

- 1) Fry, W. J., Tucker, D., Fry, F. J., and Wulff, V. J.: Physical Factors Involved in Ultrasonically Induced Changes in Living Systems. II. Amplitude Duration Relations and the Effect of Hydrostatic Pressure for Nerve Tissue. J.

- Acous. Soc. Am., **23** : 361, 1951.
- 2) Fry, W. J., and Fry, R. B.: Determination of Absolute Sound Levels and Acoustic Absorption Coefficients by Thermocouple Probes—Theory. *J. Acous. Soc. Am.*, **26** : 294, 1954.
- 3) Fry, W. J., and Fry, R. B.: Determination of Absolute Sound Levels and Acoustic Absorption Coefficients by Thermocouple Probes—Experiment. *J. Acous. Soc. Am.*, **26** : 3111, 1954.
- 4) Fry, W. J.: Action of Ultrasound on Nerve Tissue—A review. *J. Acous. Soc. Am.*, **25** : 1, 1953.
- 5) Fry, W. J., and Barnard, J. W.: Selective Action of Ultrasound on Nerve Tissue. 1954 IRE Convention Record, pt. 6, pp. 102.
- 6) Fry, W. J., Mosberg, W. H., Barnard, J. W., and Fry, F. J.: Production of Focal Destructive Lesions in the Central Nervous System with Ultrasound. *J. Neurosurg.*, **11** : 171, 1954.
- 7) Barnard, J. W., Fry, W. J., Fry, F. J., and Krumins, R. F.: Effects of High Intensity Ultrasound on the Central Nervous System of the Cat. *J. Comp. Neurol.*, **103** : 459, 1951.
- 8) Fry, W. J., Barnard, J. W., Fry, F. J., and Brennan, J. F.: Ultrasonically Produced Localized Selective Lesions in the Central Nervous System. *Am. J. Phys. Med.*, **34** : 413, 1955.
- 9) Barnard, J. W., Fry, W. J., Fry, F. J., and Brennan, J. F.: Small Localized Ultrasonic Lesions in the White and Gray Matter of the Cat Brain. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **75** : 15, 1956.
- 10) Fry, W. J., Wulff, V. J., Tucker, D., and Fry, F. J.: Physical Factors Involved in Ultrasonically Induced Changes in Living System. I. Identification of Non-temperature Effects. *J. Acous. Soc. Am.*, **22** : 867, 1950.
- 11) Fry, W. J., Barnard, J. W., Fry, F. J., Krumins, R. F., and Brennan, J. F.: Ultrasonic Lesions in the Gray and White Matter of the Mammalian Central Nervous System. *Science*, **122** : 517, 1955.
- 12) Fry, W. J., and Dunn, F.: Ultrasonic Irradiation of the Central Nervous System at High Sound Levels. *J. Acoust. Soc. Am.*, **28** : 129, 1956.
- 13) Fry, W. J.: Ultrasound in Neurology. *Neurology*, **6** : 693, 1956.
- 14) Fry, W. J., and Fry, F. J.: Neurosonicsurgery in Ultrasound in Biology and Medicine. E. Kelly, Ed., American Institute of Biological Science, Washington, D. C., **99** : 1957.
- 15) Fry, W. J., Brennan, J. F., and Barnard, J. W.: Histological Study of Changes Produced by Ultrasound in the Gray and White Matter of the Central Nervous System, in *Ultrasound in Biology and Medicine*. E. Kelly, Ed., American Institute of Biological Science, Washington, D. C., 110, 1957.
- 16) Dunn, F., and Fry, W. J.: An Ultrasonic Dosage Study: Functional Endpoint, in *Ultrasound in Biology and Medicine*. E. Kelly, American Institute of Biological Sciences, Washington, D. C., 226, 1957.
- 17) Fry, F. J.: Production of Reversible Changes in the Central Nervous System by Ultrasound. Abstr. Natl. Biophys. Conf. Columbus, Ohio, 30, 1957.
- 18) Fry, W. J.: Use of Intense Ultrasound in Neurological Research. *Am. J. Phys. Med.*, **37** : 143, 1958.
- 19) Fry, W. J.: Intense Ultrasound in Investigations of the Central Nervous System, in *Advance in Biological and Medical Physics*. J. H. Lawrence and C. A. Tobias, Eds., Academic Press, New York, N. Y., **6** : 281, 1958.
- 20) Fry, W. J., Meyers, R., Fry, F. J., Schultz, D. F., Dreyer, L. L., and Noyes, R. F.: Topical Differentia of Pathogenetic Mechanism Underlying Parkinsonian Tremor and Rigidity as Indicated by Ultrasound Irradiation of the Human Brain, in *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 83rd Annual Meeting, the William Byrd Press, Inc., Richard, Va., 16, 1958.
- 21) Noyes, R. F., Fry, W. F., Fry, F. J., Dreyer, L. L., Schultz, D. F., and Meyers, R.: Early Experience with Ultrasonic Irradiation of the Pallidofugal and Nigral Complexes in Hyperkinetic and Hypertonic Research. *J. Neurosurg.*, **16** : 32, 1959.
- 22) Fry, W. J.: Ultrasound: Its Roles in Basic and Applied Neurologic and Psychologic Research. *Gen. Semantics Bull.*, 24 & 25, 1959.
- 23) Meyers, R., Fry, F. J., Fry, W. J., Eggleton, R. C., and Schultz, D. F.: Determination of Topological Human Brain Representations and Modifications of Signs and Symptoms of Neurologic Disorders by the Use of High Level Ultrasound. *Neurology*, **10** : 271, 1960.
- 24) Fry, W. J.: Neurosonicsurgery. Proc. 4th Annual Conf. on Ultrasonics in Medicine, Detroit, Mich., 41, 1955.
- 25) Fry, F. J.: Precision High Intensity Focusing Ultrasonic Machines for Surgery. *Am. J. Phys. Med.*, **37** : 152, 1958.
- 26) Fry, F. J., Fry, W. J., Meyers, R., Schultz, D., and Eggleton, R. C.: Investigations and Modification of the Signs and Symptoms of

- Neurologic Disorders in Human by High Level Ultrasound. Abst. Biophys. Soc., Paper J. 5, 1959.
- 27) Fry, W. J., and Fry, F. J.: Fundamental Neurological Research and Human Neurosurgery Using Intense Ultrasound. IRE Transactions on Medical Electronics., p. 166, 1960.
- 28) Astroem, K. E., Ballantin, H. T. Jr., Bell, E., and Adams, R. D.: An Experimental Neuropathological Study of the Effects of Ultrasound on the Brain of the Cat. In First International Congress of Neurological Sciences. L. von Bogaret and J. Radermecker, Ed. London: Pergamon Press 4, 1955.
- 29) Bakay, L., Huter, T. F., Ballantin, H. T. Jr., and Sosa, D.: Ultrasonically Produced Changes in the Blood-Barrier. A. M. Arch. Neurol. & Psychiat., **76**: 457, 1956.
- 30) Bakay, L., Astroem, K. E., Hueter, T. F., and Bell, E.: A Study of the Blood-Brain Barrier through Its Response to Focused Ultrasound. In: Proceedings of the First National Biophysics Conference. H. Quastier and H. J. Morowitz, Ed. New Haven: Yale Uniuers. Press., 1959.
- 31) Ballantin, T. F. Jr.: The Production of Focal Destruction by Focused Ultrasound. Bull. Soc. Internat. Chir., **14**: 355, 1956.
- 32) Ballantin, H. T. Jr., Huter, T. F., Nauta, W. J. H., and Sosa, D. M.: Focal Destruction of Nervous Tissue by Focused Ultrasound: Biophysical Factors Influencing Its Application. J. Exper. Med., **104**: 337, 1956.
- 33) Ballantin, H. T. Jr., Bell, E., and Maulapaz, J.: Progress and Problems in the Neurological Applications of Focused Ultrasound. J. Neurosurg., **17**: 858, 1960.
- 34) Astroem, M. D., Bell, E. PhD, Ballatine, H. T. Jr., and Heidensleben, E.: An Experimental Neuropathological Study of the Effects of High-Frequency Focused Ultrasound on the Brain of the Cat. J. Neuropath. and Exper. Neurol., **20**: 484, 1961.
- 35) Lele, P. P.: Irradiation of Plastics with Focused Ultrasound. A Simple Method Evaluation of Dosage Factors for Neurological Applications. Acoustical Society of America., **34**: 412, 1962.
- 36) Basauri, L., and Lele, P. P.: A Simple Method for Production of Trackless Focal Lesions with Focused Ultrasound: Stastical Evaluation of the Effects of Irradiation on the Central Nervous System of the Cat. J. Physiol., **160**: 513, 1962.
- 37) Lele, P. P.: A Simple Method for Production of Trackless Focal Lesions with Focused Ultrasound Physical Factors. J. Physiol., **160**: 494, 1962.
- 38) Jasper, H. H., and Ajmone-Marsan, C.: A Stereotaxic Atlas of the Cat. National Research Council of Canada, Ottawa, Out, Canada.
- 39) 岡 益尚他: 集束超音波に由る中枢神経内局所侵襲に関する研究, 精神神経学雑誌, **60**: 325, 昭33.
- 40) Oka et al.: High Intensity Focusing Ultrasonic Apparatus for Neurosurgical Operation, Memories of Institute of Scientific and Industrial Research. Osaka University., **18**: 23, 1960.
- 41) 奥村 堯他: 集束超音波に由る中枢神経系内撰捩的局所侵襲に関する研究, 脳と神経, **10**: 413, 昭33.
- 42) 岡 益尚他: 集束超音波の外科的応用の研究, (1)中枢神経系撰捩的侵襲, 日外会誌, **59**回, 826, 昭33.
- 43) 岡 益尚他: 集束超音波の外科的応用の研究, 日本音響学会講演論文集, 95, 昭33.
- 44) 奥村 堯他: 超音波による中枢神経内撰捩的局所侵襲に関する研究, 日本放射線学会雑誌, **18**: 405, 昭33.
- 45) 奥村 堯他: 超音波による中枢神経侵襲に関する研究, 日外会誌, **59**: 1742, 昭34.
- 46) 岡 益尚他: 集束超音波の外科的応用, 日外会誌, **59**: 1900, 昭34.
- 47) 岡 益尚他: 集束超音波に対する中枢神経組織の脆弱性とその順位に関する研究, 精神神経学雑誌, **61**: 594, 昭34.
- 48) 岡 益尚他: 集束超音波の外科的応用の研究 (1), 中枢神経系撰捩的侵襲, 日外会誌, **60**回, 315, 昭34.
- 49) 奥村 堯他: 超音波に由る撰捩的中枢神経侵襲の研究, 脳と神経, **11**: 540, 昭34.
- 50) 岡 益尚他: 集束超音波の脊髄に及ぼす影響の筋電図的研究, 脳と神経, **11**: 617, 昭34.
- 51) 岡 益尚他: 集束超音波の脳外科への応用, その基礎的研究, 脳と神経, **12**: 186, 昭35.
- 52) 岡 益尚他: 集束超音波に対する神経組織の機能的脆弱性に関する研究 (2), 日外会誌, **62**回, 1960.
- 53) 岡 益尚他: 集束超音波投射の血管系に及ぼす変化に関する研究 (1), 脳と神経, **12**: 822, 1960.
- 54) Oka, M. et al.: Surgical Applications of the High Intensity Focused Ultrasound—Outline of Selective Focal Destruction of the Central Nervous System and Preliminary Report of Serial Neurosurgical Experiences. Med. J. Osaka Univers., **10**: 3-4, 1960.
- 55) 井出正男: 集束超音波場の測定について電気四学会連合会講演論文集, 昭35.

- 56) 井出正男：パラボリック・コンセントレーターによる超音波集束について，電気四学会連合会講演論文集，昭33.
- 57) 井出正男：パラボリック・コンセントレーターで集束された音場分布の測定，電気通信学講演論文集，1956，5，16.
- 58) 井出正男：Parabolic Concentrator で集束された超音波音場分布測定，日本音響学会講演論文集，昭35，5.
- 59) 井出正男：超音波音場の指示板，日本音響学会講演論文集，昭37，10.
- 60) 井出正男：集束超音波を用いた生体組織破壊装置，日本音響学会講演論文集，昭38.
- 61) 井出正男：集束超音波を用いた生体組織破壊装置，日本音響学会講演論文集，昭38.
- 62) 和賀井敏夫：Parabolic Concentrator による超音波集束について，脳と神経，12：186，昭35.
- 63) 橋本義雄他：超音波による限局破壊法，脳と神経，12：185，昭35.
- 64) Fry, W. J., Fry, F. J., and Heimburger, R. F.: Tissue Interface Detector for Ventriculography and Other Applications. J. Neurosurg., 19: 793, 1962.
- 65) Duncan, A., Killen, M. D., and Lance, E. M., Tenn, N.: Experimental Appraisal of the Agents Employed as Angiographic and Autographic Contrast Media. Surg., 47: 261, 1960.
- 66) Sesseions, R. T., Wintry, E. W., and Kien, D. A.: Experimental Evaluation of A New Angiographic Contrast Medium. S. G. & O., 115: 187, 1962.
- 67) Wagai, T. et al.: Recent Advanced of Medical Application of Ultrasound Developed by the Ultrasonic Research Group in Juntendo University, Meeting, Diagnostic Use of Ultrasound, Rotterdam, 1963.
- 68) 竹内達夫他：集束超音波によるネコ脳定位的破壊，脳と神経，14：1，37.
- 69) 竹内達夫他：集束超音波によるネコ脳定位的破壊（第1報），第1回超音波医学研究会講演論文集.
- 70) 竹内達夫他：集束超音波によるネコ脳定位的破壊（第2報），日本超音波医学研究会講演論文集.
- 71) 竹内達夫他：集束超音波によるネコ脳定位的破壊（第3報），日本超音波医学研究会講演論文集.
- 72) 竹内達夫他：集束超音波によるネコ脳定位的破壊（第4報），日本超音波医学研究会講演論文集，13，昭38.
- 73) 石井 稔：集束超音波によるネコ脳定位的破壊実験，日本外科宝函，33：621，昭40.