

集束超音波による猫脳定位的破壊実験

—実験装置の試作並びに改良—

順天堂大学医学部外科学第2講座（主任：田中憲二教授）

石 井 稔

〔原稿受付 昭和40年2月5日〕

An Experimental Study of Stereotaxic Destruction on the Cat Brain by Intense Focused Ultrasound

—The Improvement of the Apparatus for Experiment—

by

MINORU ISHII

From the Department of 2nd Surgery, Juntendo University, School of Medicine
(Director : Prof. Dr. Kenji Tanaka)

Recently, medical application of intense focused ultrasound has been developed not only in the experimental study but also in the clinical medicine. For the purpose of the experimental study of stereotaxic destruction on cat brain by intense focused ultrasound, the present writer has made and improved the generator, irradiator heads, stereotaxic apparatus and stereotaxic brain-slicing apparatus. Using this apparatus, small localised lesions have been made on the cat brain. Especially, it was succeeded with irradiator head of concaved barium titanate.

The R. F. power generator was made at the frequency range of 0.5 MC—5 MC and maximum electrical power of 120 watts which was variable to enable from maximum to zero.

Various types of focusing irradiators have been designed and used in the basic experimental studies. There were parabolic concentrator with quartz crystal transducer, a polystyrene lense concentrator with quartz crystal transducer and a barium titanate transducer. In this experiment, the resonance concaved barium titanate transducer of 80 mm in diameter and 100 mm in curve radial with frequency of 1 megacycle was used.

The accurate acoustic-intensity of the irradiator was measured by thermistor-sonde, but during experiment, it was proved by thermo-colour plate. The thermo-colour method was very useful and easily to know the generator's condition.

A focusing head holder and stereotaxic apparatus for cat were made. The head holder could be moved in 3 co-ordinates and provided with scales. The stereotaxic apparatus could be removed from the head holder table to the operation table and the head of the cat was always situated at the center line using a gear of ear bars.

A stereotaxic brain-slicing apparatus was made, and stereotaxic coronal section of cat brain was performed. Therefor, the focused lesion in the cat brain detected easily and correctly.

I. 緒 言

II. 装置関係

II-1. 集束超音波発生用高周波装置

II-2. 集束ヘッド

II-2-1. Parabolic Concentrator による法

II-2-2. Plastic lens による法

II-2-3. 凹型チタン酸バリウムによる法

II-3. ポインター

II-4. 焦点音強度測定

II-4-1. 熱量計による測定

II-4-2. サーミスター・ゾンデによる法

II-4-3. サーモカラー指示板による法

II-5. 集束状態の観察法

II-5-1. キャビテーションによる法

II-5-2. チンダル現象による法

II-5-3. 印画紙による法

II-6. 集束ヘッド微動装置並びに猫脳定位固定装置

II-6-1. 第1号装置

II-6-2. 第2号装置

II-7. 照射槽

III. 実験方法並びに定位的脳切截法

IV. 実験結果

V. 総括並びに考按

VI. 結 論

参考文献

た。

著者は、集束超音波により猫脳内に定位的破壊巣を作ることを目的とし、この研究目的に必要な、高周波発生装置、集束装置、集束装置微動装置、集束超音波実験用動物固定装置等の試作と改良を行ない、この装置により猫脳内に限局性破壊巣を作り得た。殊に凹型チタン酸バリウム振動子を集束ヘッドとして用い、所期の結果を得たので報告する。

II. 装置関係

II-1 集束超音波発生用高周波装置

超音波発振器の回路は、6AR5の主発振、807 3本並列C級電力増巾のものとで発振周波数範囲は0.5MC～5 MC、最大電気出力は120Wで、0より最大出力まで可変出来る。また連続波の他、12AU7の非安定マルチ、6BE6-12AU7のファンタストロン回路でパルスの繰返し、周期10msec～10sec、パルス巾1msec～10secのパルスを発生させ、変調管6AR5で主発振管を変調しパルス変調波を発生出来る発振器を試作した。(図1)

II-2 集束ヘッド

発振器より発生した高周波を集束超音波に変換するには、1) Parabolic Concentrator、2) Plastic lens による法、3) 凹型チタン酸バリウムによる法があるがこの3種の集束ヘッドを作成し(図2)、各型の集束ヘッドの長短について実験を行なった。

I. 緒 言

脳の限局性破壊の方法としては、従来、電気凝固、化学的物質、又冷凍による方法等が実験的にも臨床的にも広く用いられているが近年超音波の医学的応用の発達に伴つて、集束超音波を用いて、脳に限局性破壊を行なう研究が、多くの研究者により行なわれている。1942年に Lynn, Zwemer, Chick と Miller等²²⁾が超音波を用いて頭蓋骨を通して、動物脳に実験を行なつて以来、多くの研究者がこの方法を取りあげ実験を行なつた^{8) 21) 23) 24) 26) 27) 34)}。1954年に Fry, Mosberg, Barnard 等が¹⁰⁾、頭蓋骨を除去し、硬膜上より周波数0.9MCの集束超音波を猫脳内に照射して限局性破壊に成功し、1956年に Ballantine⁴⁾は Fry と類似の方法により周波数1.0MC、2.5MC、2.7MCの集束超音波により猫脳の限局性破壊について報告している。Fry は基礎的研究を経て臨床的応用として、不随意運動症²³⁾、末期乳癌患者の脳下垂体破壊を試み¹⁵⁾臨床的応用の糸口を見出した。

本邦に於いては、1958年阪大岡等³⁴⁾が集束超音波の中枢神経内局所侵襲に関する研究に着手以来、この問題を取りあげ、1958年武蔵工大井出が²⁸⁾、Parabolic Concentrator を試作1959年和賀井がこの集束超音波の生物学的応用を行なつた。更に岡等は³⁴⁾臨床的応用として1959年に周波数1.46MCと970KCの集束超音波を用いて、狂暴性ある痴呆患者の前頭葉破壊術を行なつ

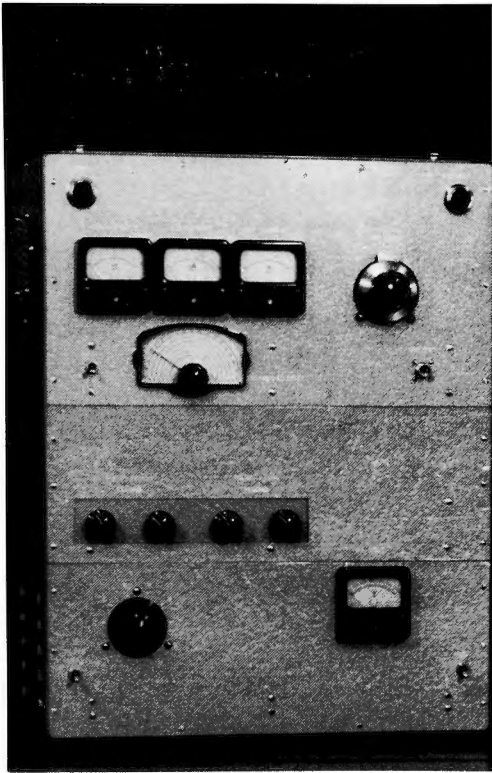


図1 集束超音波発生用高周波装置

II-2-1 Parabolic Concentrator による法

第2図Aに示すように、集束ヘッドは50mm ϕ , 1MC, Xカット水晶板を半波長厚のニッケル鍍金銅板エアルミライト2号樹脂で接着し、整合コイルと共に防水ケースに収め、更にこのヘッドの中心軸上に90度の円錐コーン反射器と Parabolic 反射器を組合せたもので Parabolic ring の縁から焦点までの距離は90mmである。

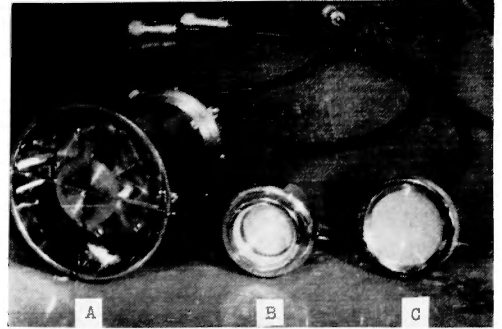
II-2-2 Plastic lens による法

第2図Bのように、集中ヘッドは50mm ϕ , 1MC, Xカット水晶板と Acrylite 製プラスチックレンズ、直径60mm ϕ , 曲率半径44mmのもので、焦点距離は100mmのものを組合せてある。

II-2-3 凹型チタン酸バリウムによる法

第2図Cの如く、チタン酸バリウム磁器により直径80mm ϕ , 曲率半径100mmのもので振動子表面は、薬品侵蝕を予防する為ガラスコーティングを施してある。

これ等3種の集束ヘッドを3方向に微動可能装置に取りつけて脱気水中で、集束特性をサーミスター・ゾンデ法で測定した。その結果は第9図に示す如くである。



- A) Parabolic Concentrator 式
50 mm ϕ 水晶振動板, 1 MC
- B) Plastic lens 式
50 mm ϕ 水晶振動板, 1 MC
レンズ: 60 mm ϕ , 曲率半径44 mm
焦点距離: 100 mm
- C) 凹型チタン酸バリウム式
80 mm ϕ , 曲率半径100 mm, 1 MC

図2 各種集束ヘッド

3種の集束ヘッドの長短の比較、a) Parabolic Concentrator による法は、集束特性は良好であるが、其の反面、他の2種に比較して、集束装置が大きく、重量が大となり取扱が面倒である。b) Plastic lens による法では、Plastic lens を取り変える事によつて焦点距離を容易に変え得るが、超音波がこれ等のレンズを通過する際減衰し焦点での音強度が弱まる欠点がある。c) 凹型チタン酸バリウムによる法では装置が最も小型となり、音響変換効率が最も良好である利点があり、焦点が前2者に比しやや大となるが、実験目的を満すに充分な焦点が得られる。薬品による滅菌操作でおきるチタバリ面の損傷は、外部鍍金、あるいは、ガラスコーティングにより予防し、使用に耐えるようにした。

この3種の集束ヘッドを本実験に用いた発振器で励振した場合の尖頭音強度の最大値は、Parabolic Concentrator で230w/cm², Plastic lens で450w/cm², 凹型チタン酸バリウムで1400w/cm²であつた。

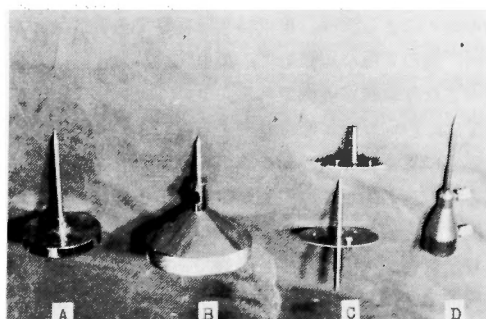
以上の基礎実験から本研究には凹型チタン酸バリウムによる集束ヘッドを使用した。

II-3 ポインター

集束超音波を猫脳内に照射するには、使用する集束ヘッドの焦点がどこにあるかを示すのにポインターが必要である。この目的の為に種々なポインターを試作したが、いずれのポインターも、その先端が集束ヘッドの焦点を示すものである。

1号ポインター(図3 A, B)は60°の3方ネジで集

束ヘッドとの着脱が可能にしたものであるが、照射槽(II-7)の改良に伴いこのポインターでは着脱が不可能となり、2号ポインター(図3, C)を作った。これはプラスチック照射槽(II-7)の底面に装着し凹型チタン酸バリウム振動子の表面中心からの距離を直接示すもので、正確な焦点を示すが、プラスチック底面にゴム膜を装着してからは使用不能となる為、3号ポインター(図3, D)を最終的に用いている。この3号ポインターは集束ヘッド支持棒に装着するが(図4, 1, 2号ポインターによりあらかじめ集中ヘッドの焦点位置を測定し、この焦点位置を3号ポインターが示すように補正してある。従つて実際に使用する場合には、3号ポインターで焦点位置を示し、これを集束ヘッド支持棒(II-6)よりはらず前に集束ヘッド微動装置のx, y, z 軸3方向の目盛りを読み取つておき、其の後このポインターをはずし、集束ヘッドを支持棒に装着することにより、ポインターで読み取つておいた、x, y, z 軸3方向の目盛りにより集束ヘッドの焦点位置を知



A, B: 1号ポインター
C: 2号ポインター
D: 3号ポインター

図3 各種ポインター

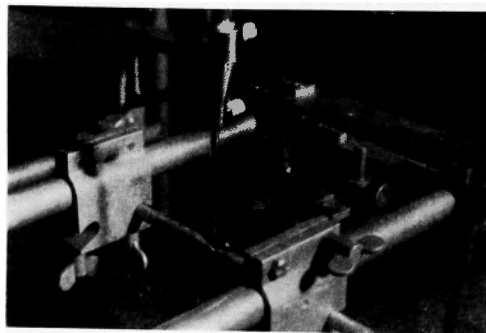


図4 第1号装置の集束ヘッド支持棒に3号ポインターを装着し機械的零点を測定

り得るようにした。

II-4 焦点音強度測定

集束超音波を用いて生体組織の破壊を行なうには、焦点音響度が重要な因子である事は云うまでもないが、その絶対値測定は可成り時間を要するので、実際には焦域の温度或いは音圧の測定を行なうことになるが、このいづれかをとりかは、なお議論が残されている。ここでは著者が用いた測定法について記述する。

II-4-1 温度による測定即ち熱量計による測定

超音波出力を熱量計中の水に吸収させ水温の上昇により超音波出力を算出し、C-C型電力型の指示を超音波出力で較正した。測定装置は第5図の如く熱量計(容量525cc家庭用魔法瓶)の瓶の口より5mm離れて振動子を固定する。測定を始める前に水槽及び熱量計の水温を等しくしておき、熱量計に水温測定用サーミスター温度計を挿入し、厚さ0.02mmのポリエチレンの薄

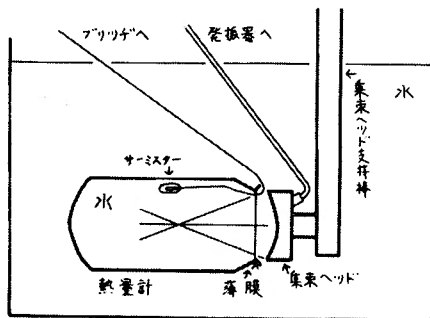


図5 熱量計による音強度測定

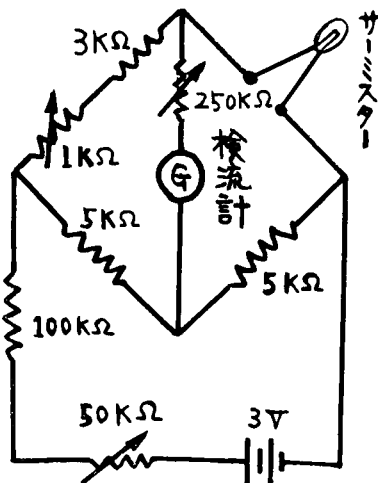
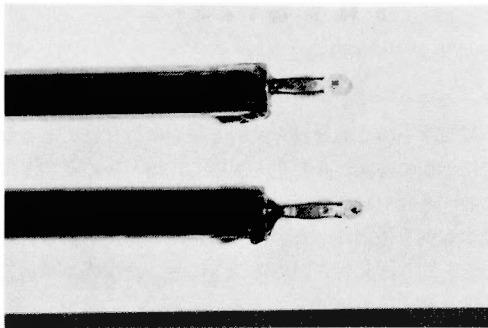


図6 ブリッジ回路

膜で熱量計の口を覆い、水の出入を無くし、振動子の熱が対流により直接熱量計中に入るのを防いだ。次いで発振器より振動子に入る電力を電力計で測定しながら、熱量計中の薄膜を通して超音波を照射する。かくして熱量計の水温は時間と共に上昇して行き、サーミスター温度計もこれに併つて上昇して行くが、温度読み取りの時は発振器を切り超音波照射を止めてから温度を読み取つた。このようにして超音波の照射時間と温度上昇の関係を測定し、温度上昇より熱量換算で音響出力を算出した。

II-4-2サーミスター・ゾンデによる法

音場測定用ゾンデは、直径3 mmφのエポキシ樹脂に1 mmφのサーミスターを挿入したものを用いた(図7)。



直径約3 mmφ、エポキシ樹脂に
1 mmφのサーミスターを挿入

図7 集束超音波強度測定用サーミスター・ゾンデ

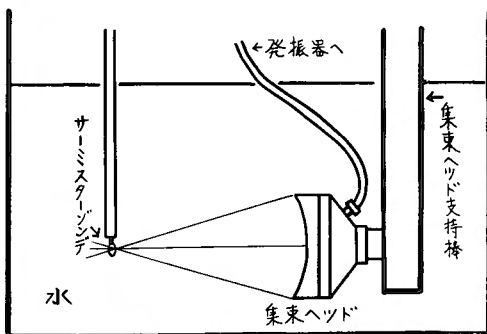


図8 サーミスターゾンデ法による集束ヘッド音
強度測定並びに特性検査

このゾンデの超音波強度と出力電圧の関係はゾンデに一定強度の超音波を照射した時、熱平衡に達する迄のゾンデ中央での初期温度上昇の時間的割合は次式で表わされる。

$$\frac{dT}{dt} = \frac{\mu I}{\rho \cdot C_p K} \cdot e^{-\mu d/2}$$

ρ : エポキシ樹脂の密度

K : 熱の仕事当量

C_p : エポキシ樹脂の定圧比熱

d : ゾンデの厚さ

μ : エポキシ樹脂の1 cm当りの強度吸収係数

I : ゾンデ中央(ゾンデを取り除いた時)の強度

従つて一定の時間内では熱電対の出力電圧は超音波強度に比例して上昇すると見做される。

平均焦点強度を算出する為の出力が最大値より70.7%減少するところを平均焦点直径と仮定して、測定結果からこれを算出すれば1~3 mmφとなり、強度の強い時に直径も大きい事が解る。これは大出力では、ゾンデの出力が飽和する傾向があること、キャビテーションの影響で集束が多少乱される為と思われる。

サーミスターゾンデ法で各集束ヘッドの尖頭音強度を測定した結果は、Parabolic Concentrator 方法では230 w/cm²、Plastic lens 方式では450 w/cm²、凹型タン酸バリウム方式では1400 w/cm²であつた。又この方法によれば各集束ヘッドの集束特性も測定出来、第9図に示す如き結果を得た。

II-4-3 サーモカラー指示板による法

従来この実験に使用されなかつた、サーモカラー指示板によつて、音響度測定を、実験の照射前後に行なつた。集束超音波の焦点強度の定量的絶対値測定は、時間を要し、且可成り困難であるので、測定を簡便にする目的で、プラスチック板と、サーモポイント(R-5、低温度は黄色、変色温度50°C、高温色は黄味橙色)を用いたサーモカラー指示板を用いている。その構造と動作原理は、1 mm厚の透明なアクリル板の片面にサーモポイントを薄く一様に吹付け乾燥後、塗装面が内側になるように2枚の板を重ね、エポキシ樹脂で接合した厚さは2.2 mmのものである。この指示板に垂直に超音波を照射した場合、指示板中央部での初期温度上昇の時間割合は次式で表わされる。

$$\frac{dT}{dK} = \frac{\mu I e^{-\mu \frac{d}{2}}}{\rho \cdot C_p K}$$

ρ : 指示板の密度、 μ : 指示板の強度吸収係数

C_p : 指示板の定圧比熱、 K : 熱の仕事当量

指示板に超音波を照射した場合の板の中央部での温度上昇の時間的経過は上記の式で示される割合でほぼ直線的に上昇して行き、徐々に飽和するから、直線部

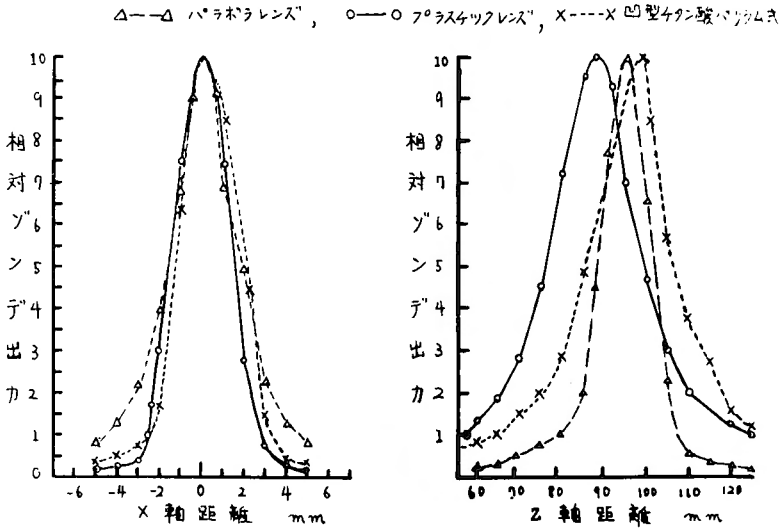


図9 サーマスターゾンデによる各種集束ヘッドの特性曲線

分の一定温度 T_1 に達するまでの時間 t は超音波強度に逆比例するから、一定の基礎温度 T_0 から T_1 に達するまでの時間を測定することにより強度の大小を知る事が出来るわけで、強度が既知の超音波音場で T_0 から T_1 に達する時間を各強度で測定しておけば、超音波強度の絶対値を測定する事が出来る。

実験時の測定には第10図の如く水槽中に底面より5 cmに水平に指示板をおき、集束ヘッドを x, y, z 軸の3方向に微動出来る微動装置に装着して、その焦点を

サーモカラー指示板の中央に位置し、水温 $29^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の脱気水を満し超音波を照射し底面に取付けてある鏡で指示板の底面から変色を観察し、指示板の変色までに要する照射時間を測定する。この時間が一定であれば音強度を最高にした場合も所定の音響度が得られることを知り、照射と同一条件下においた場合の焦点音強度を調べるのに簡便である。

集束超音波の焦点強度の測定には、前述の方法以外にも種々あるが、サーミスターゾンデ法によりあらかじめ絶対値を測定しておき、実際動物実験にあたっては、サーモカラー指示板による法で超音波照射前後に所定の音強度が得られたかどうかを検査し、所定の音強度が得られない場合には、この原因を調査しており、この方法によれば、実験上非常に簡便である。

II-5 集束状態の観察法

集束超音波の集束状態がどのようなものであるかを観察するにも、種々な方法があるが、この観察方法のうちで著者が行なつた方法について簡単に記述する。

II-5-1 キャビテーションによる方法

非脱気水中に集束超音波を照射すると、超音波強度の大きいところでは、キャビテーションによる気泡が生じる。この観察には、ガラス製の水槽中に集束ヘッドを装置し、超音波を照射する。気泡の発生状態を観察し易くする為、水槽の横方向からスリットを通して光束を当て、気泡に反射させて行なつた。集束ヘッドからの音響出力がある値になると、先づ焦点附近に気泡を生じ始め、更に出力を増加すると超音波の通過音

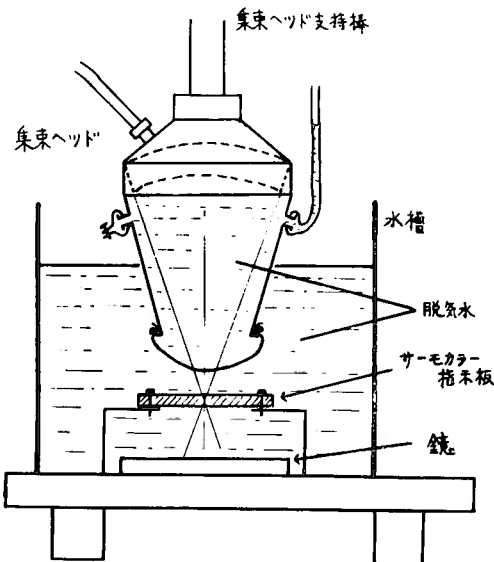


図10 サーマカラー指示板による音強度測定

域全体に気泡が発生するようになる。これから大体の焦点距離を知り得る（第11図）。

II-5-2 チンダル現象による法

キャビテーションによる方法とほぼ同様の方法であるが、水槽中の水に、微細金属末を入れると、この金属末が超音波の通過音域全体に固定し、水槽の横方向からスリットを通した光束を当てると、光を反射して、観察がより容易となる（第11図）。

II-5-3 印画紙による法

集束超音波の焦点附近の音場を調べるのに、従来は感光材料としてフィルムが使用されて来たが、印画紙を用いて実験を行なつた。印画紙を使用した事により感光度が遅くなり、実験室内の光度が高くなり、実験に便利となつた。実験方法は、水槽中に印画紙用現像液（ゲツコール）を水で20倍に稀釈して満たし、その中に60W普通電球により1.5 mの距離で3秒露光した印画紙（月光V-3）を集束軸に対して直角になるように置き、集束ヘッド音響出力約 0.1 w/cm^2 の超音波を5分間照射した後、定着液に入れ定着する。第12図は焦点附近を5 mmおきに距離を変えながら集束状態を観察した結果であり、印画紙の黒化度が最大で、直径の最小である点を知り得、この前後では超音波音響度が急激に減少していることがわかる。

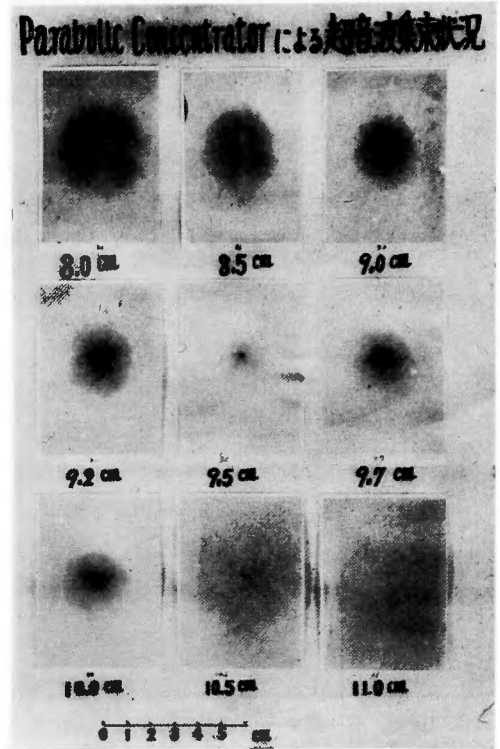


図12 印画紙法による集束状況の観察
（集束ヘッドには Parabolic Concentrator 型）

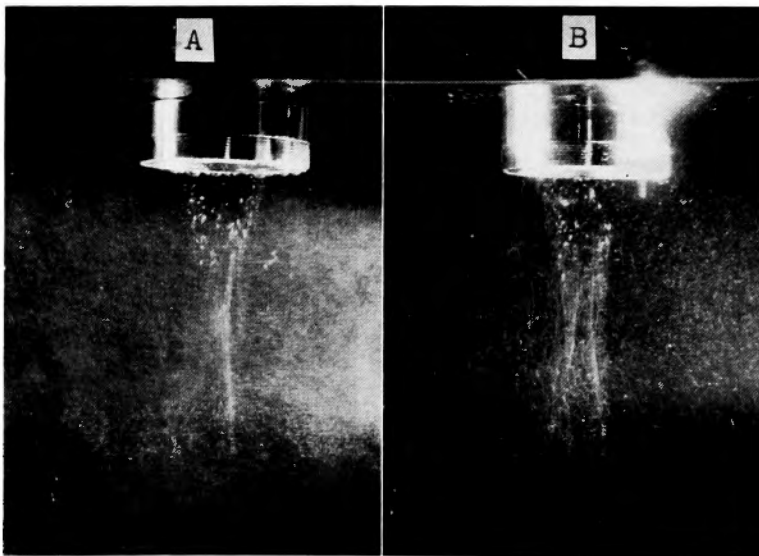
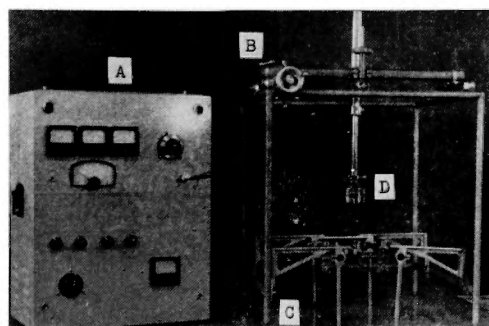


図11 A：キャビテーションによる集束状態の観察
B：チンダル現象による集束状態の観察
（集束ヘッドは Plastic lens 型 1MC）

II-6 集束ヘッド微動装置並びに猫脳定位固定装置

II-6-1 第1号装置

集束ヘッド微動装置は、4本の支柱上に、 x, y, z 3方向に回転ハンドルにより微動可能な集束ヘッド支持棒を乗せ、この集束ヘッド支持棒は、各種集束ヘッドが着脱可能としたものを試作した。集束ヘッド微動装置に東大脳研式脳定位固定装置を改良した猫専用定位固定装置を組合せた(第13, 14図)。本装置を用いて実験を行なった結果、集束ヘッド微動装置並びに猫脳定位固定装置共に改良の必要を認め、次項に述べる第2号装置を試作、種々な改良を行なった。



A : 発振器, B : 集束ヘッド微動装置 C : 猫脳定位固定装置, D : 集束ヘッド支持棒並びに Plastic lens 型集束ヘッド

図13 第1号実験装置

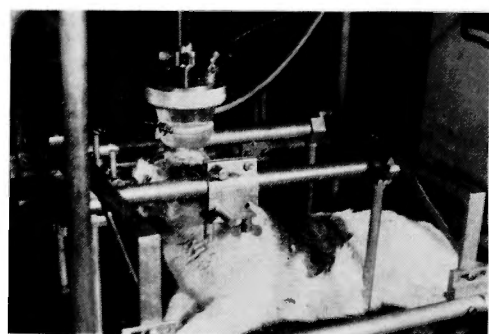


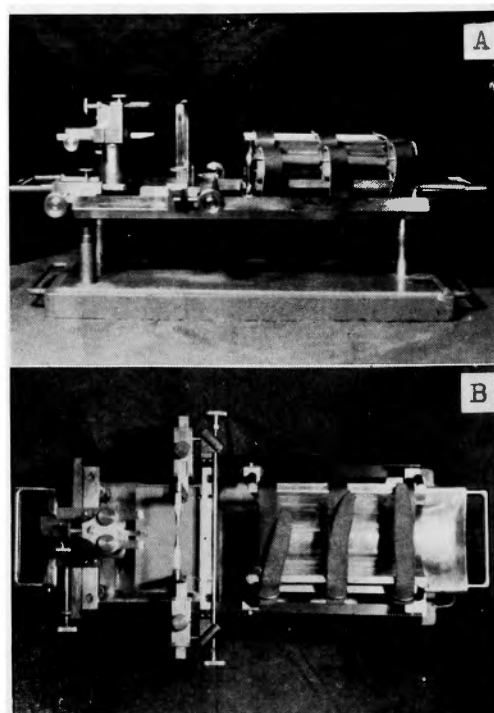
図14 第1号装置による猫脳固定並びに照射実験

II-6-2 第2号装置

集束ヘッド微動装置の基本構造は、第1号装置と同様であるが、鋼材の各方向への歪みをより少なくする為に、支柱の径を大とし、集束ヘッド支持棒は、Z軸方向の目的点え微動後は、支持棒に止めネジを使用せずに、そのままの位置で集束ヘッドを装着しても、この重みで位置が変化することのないように改良した。

猫脳定位固定装置は、第1号装置の如く集束ヘッド微動装置に取り付けたままとはせずに集束ヘッド微動装置への着脱が定位性を失うことなく、容易に行なえるようにした(図15)。即ち固定装置主棒下に三点支持足を取付け、これにより開頭手術時には手術台枠にはめこみ、集束超音波照射時には、猫開頭後集束ヘッド微動装置台上に装着固定が可能になるようにした。耳棒と眼棒を固定装置主棒より110 mm 上の面に位置するようにし、耳棒は回転ハンドルにより、左右の耳棒が連動して中心線に向かって水平面上を動くようにし、両側耳棒は常に中心線上で接するようにしたので、猫頭を固定した位置では、猫定位固定装置の機械的中心線と猫の正中線が常に一致するので、猫頭の定位固定が容易になった。眼棒は、1個の回転ネジにより、其の開角を左右対称的に変え得るようにしたので、猫の左右眼距離に合わせることも容易になった。口腔内固定棒は、中心線に1本として回転ネジにより、前後50mm、上下40mmの移動が出来るように改良した。

以上の種々な改良により、猫頭固定は集束ヘッド微



A : 側面 B : 上面

図15 第2号装置に於ける改良型猫脳定位固定装置を手術台枠に装着

動装置から取りはずした手術台上で1人でも可能となり、猫頭固定後の猫頭の位置は、固定装置主柱面より上方に位置するので、猫頭開頭術時の術野が充分得られ、開頭術後に集束ヘッド微動装置に、開頭猫を固定したまま猫固定装置を装着するので本実験に非常に便利となった。

II-7 照 射 槽

集束超音波を猫脳内に照射する場合、超音波は空気中を殆んど伝播しない為に集束ヘッドと脳との間に超音波を伝播する物質を介在させなければならない。この目的のために2種の照射槽を試作した。第16図の如く円錐の底面を開頭術を行なつた猫の頭皮に糸でしばり、この中に生理的食塩水を満して使用したが、猫頭皮膚が厚く固い為、皮膚と照射槽との間隙からの漏水を完全に防ぐように照射槽を固定するのがなかなか困難であり、実験中に食塩水を補充しなければならない不便があつたので、第17図の如く、円錐の底面がないプラスチックカップを作製し、この底面に薄いゴム膜(コンドーム)を張り、これを集束ヘッドに取りつけ、中に脱気水を満すようにした。このカップ型の場合には、カップの深さの異なるもの3種(深さ5 cm, 6 cm, 8.5 cm)を作り、脳内の焦点の深さに応じて集束ヘッドへの取り換えが出来るようにした。

このカップ型を使用することにより漏水がなくなり、操作が簡便になった。

III. 実験方法並びに実験結果

実験に使用した猫は、体重2~2.5 kgの成猫を用い、

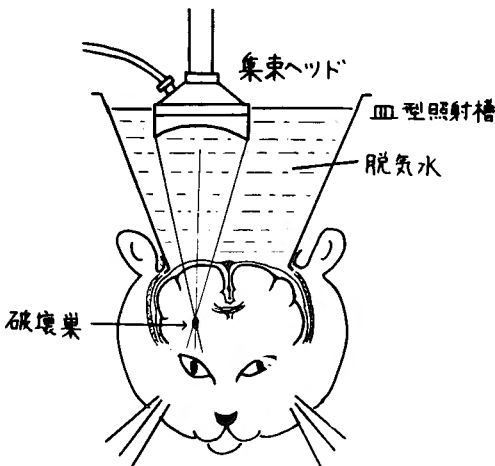
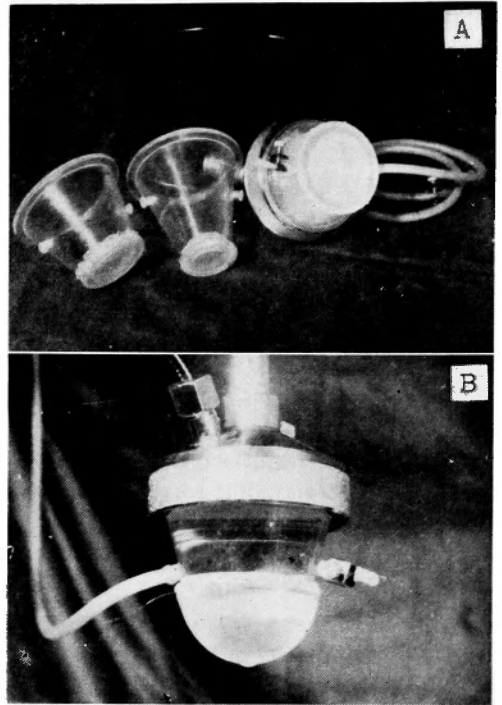


図16 皿型照射槽による集束超音波猫脳内照射実験



A : 集束ヘッドに装着深さ5 cm (右), 深さ8.5 cm (中), 深さ6 cm (左)。 B : 凹型チタン酸バリウム型集束ヘッドにカップ型照射槽を装着, 中に脱気水を満す。

図17 カップ型照射槽

硫酸アトロピン 0.1 mg/kg とネンブタール 25 mg/kg とを腹腔内に混注射し、これで充分な麻酔が得られない場合には、ネンブタールを静脈内に適宜追加投与した。充分な麻酔深度下の猫を、猫脳定位固定装置に固定後、正中線上で、前頭、頭頂、後頭にわたる皮切を加え皮膚を開創後、両側頭筋を骨付着部で切離し頭蓋骨から両耳側に圧排し、頭蓋骨を露出し、左右の頭頂骨に各々骨窓を開け、これを中心にリウル氏骨鉗子で、前頭、頭頂、側頭にわたり開頭術を行なつた。頭蓋骨を除去するのは、超音波が骨を通過する際、40 db/cm の減衰を来す為、頭蓋骨を通して猫脳内に集束超音波を照射したのでは、脳の破壊に充分な音強度が焦点で得られず、且音場の乱れを来すのを防ぐ為である。

集束ヘッドには、直径80 φ、曲率半径100 mm、周波数1 MC/sec. の凹型チタン酸バリウム振動子を用い、これにプラスチックカップを装着、底面にコンドーム用ゴム薄膜を張つた。カップとゴム膜の消毒には、2% オスバン液を使用した。このカップ内には、集束超音

波照射時にカップ内の水中にキャビテーションによる気泡の発生を来さないようにする為に、水を15分間沸騰させ、冷水で急速に冷却し、水温 30°C とした脱気水を満し使用した³⁷⁾。

あらかじめ集束ヘッド微動装置の集束ヘッド支持棒にポインターを装着して、猫定位固定装置の機械的零点の位置を x, y, z 軸について読み取り、このポインターを取りはずし、脱気水入りカップ付集束ヘッドを支持棒に装着、破壊部位は Ajmone-Marsan's Atlas¹⁷⁾ によりその定位点を決め、この定位破壊予定部位に集束超音波の焦点が来るように x, y, z 軸の各目盛をセットする。この際、脳硬膜とカップ底面のゴム膜とは集束超音波が充分通過し得るだけ接するようにし、ゴム膜と脳硬膜との間に空気が介在しないよう注意が必要であり、又カップ内の水圧により脳を極端に圧迫変形を来さないように、脳硬膜上より破壊部位までの深さによりカップ内の水が排液出来るようにする(図18, 19)。

かくして猫脳内に、周波数 1 MC/sec 、尖頭音強度

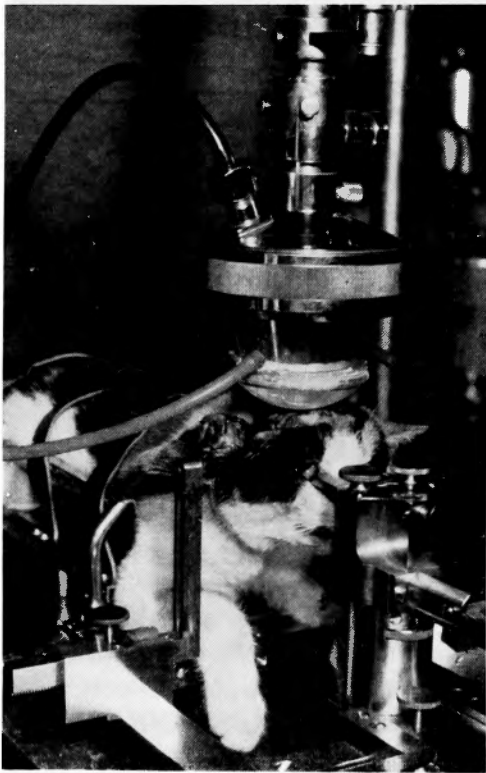
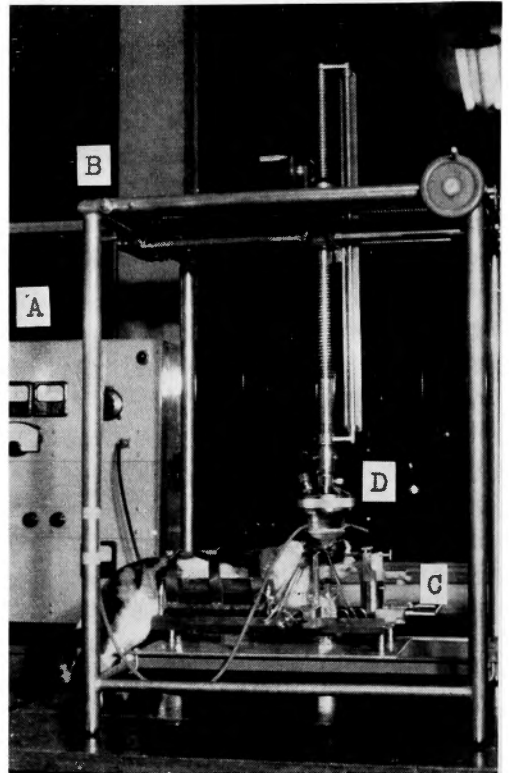


図18 カップ型照射槽による、猫脳内集束超音波照射実験



A : 発振器, B : 集束ヘッド微動装置, C : 猫脳定位固定装置, D : 集束ヘッド支持棒並びに集束ヘッド

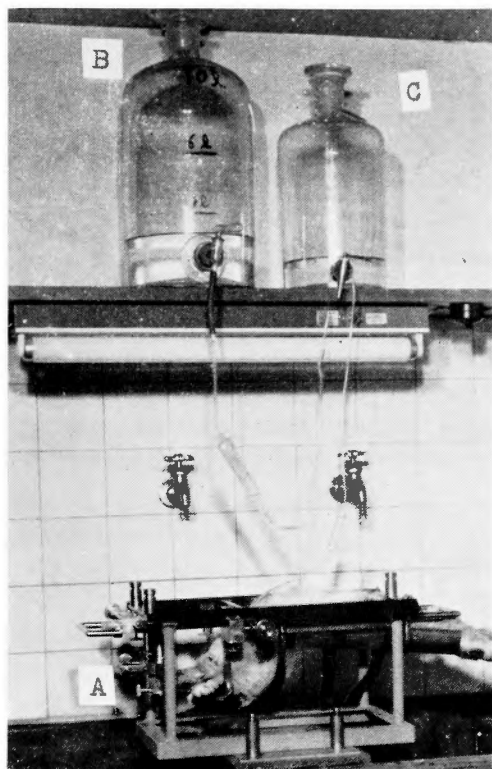
図19 第2号装置による猫脳内集束超音波照射実験全景

1400 w/cm^2 の集束超音波を照射して脳内の定位破壊巣を作るが、本実験では、周波数と尖頭音強度を一定として、照射時間の要素のみを変えて行なつた。この集束超音波の照射の前後にサーモカラー指示板法(II-4-3)により所定の音強度が照射されたかどうかを検査している。

超音波照射後に 1% トリパンブラウ $5.0\text{ cc}^2)$ を静注する。これは集束超音波によりその焦域の脳血液関門に破綻を来し、破壊部位だけが撰的にトリパンブラウにより染色されるので破壊巣の発見を容易にする為である。

集束超音波照射後、必要日数の間猫を生存させるが、実験結果の処理にあつて、定位破壊巣の大きさ、形態、定位性の精度を検討するには、照射脳を固定しこれを定位的に切截する必要がある。この為には、脳を固定する際、照射時の脳を変形させず頭蓋腔

内にある状態に近い条件下で固定することが必要であり、この目的に添うように頭部のホルマリン液による灌流によつて脳を固定した(図20)。



A : 猫脳定位固定装置を反転受台上に設置
B : 生理食塩水, C : 10% フォルマリン液

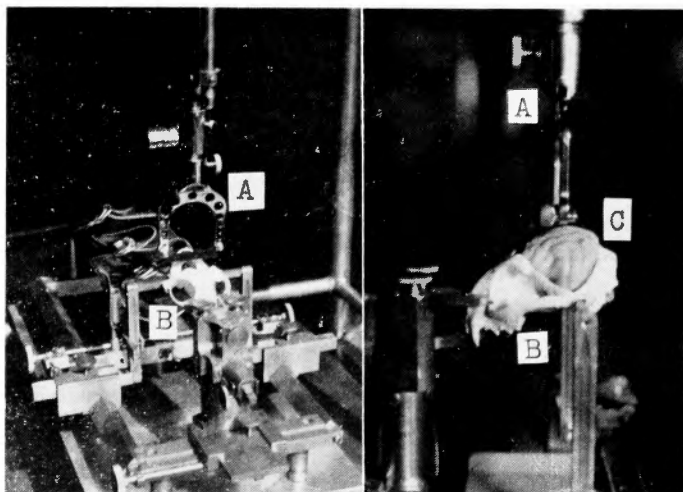
図20 猫脳灌流固定法

方法は猫を定位固定装置に固定したまま、固定装置を180°回転し、開胸後、上行大動脈に内径1mmのビニール管を挿入結紮し、上前大静脈を切開後ビニール管より1.5mの高さより落差によつて、生理的食塩水を約30分間灌流し、血液を上前大静脈より流出させ、脳表が白色になつた頃より10%ホルマリン液を同じビニール管から上行大動脈を経て、毎分30滴の速度で点滴灌流し、約2時間で脳固定を終了する。

次で固定摘出した脳標本を頭蓋腔内にあると同じ位置関係に復元しなければならない。この目的の為に、猫頭蓋底骨標本を作成し、この頭蓋底骨標本を生猫頭を固定したと同の方法で、脳定位固定装置に固定し、この上にホルマリン灌流固定後摘出した脳標本をはめ込む事により摘出脳の定位的位置の復元が可能となる。

固定脳を定位的に切截する為に、特殊ナイフを試作した。ナイフの構造は第21図の如くで、集束ヘッドの微動装置の集束ヘッド支持棒に着脱が可能なもので、厚さ0.2mmのナイフの刃を支持棒にとりつけてある。この特殊ナイフを集束ヘッド支持棒に装着、あらかじめ測定しておいた機械的零面を基準にして、集束ヘッド支持棒のZ軸即ち上下方向へ移動する事により、定位的位置関係におかれた、猫頭蓋底骨標本上のホルマリン固定脳を定位座標前額面で切断する事により容易に破壊巣を発見出来る方法を考案し、猫脳定位切截法と名付け、本実験の実験結果処理に使用している。

又、前述の方法と同様であるが、集束超音波照射後の猫を、猫脳定位固定装置上でホルマリン灌流で脳固



A : 集束ヘッド支持棒に取りつけたナイフ, B : 定位固定装置に固定した猫頭蓋底骨標本 C : フォルマリン固定猫脳

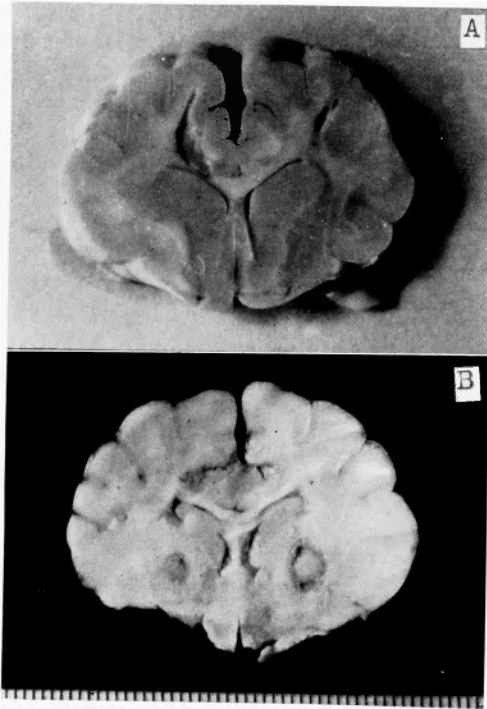
図21 猫脳定位切截法

定後、両側頭骨を充分除去して、前記の方法で定位的切截を行なうと、より定位性精度の高い猫脳前額断面標本が得られる。

IV. 実験結果

試作した本装置による各種実験結果の詳細については、本教室竹内氏の論文⁴⁰⁾を参照せられたいが、本論文では著者が試作した実験装置による猫脳限局性破壊の可能性についてのみ述べる。

焦点尖頭音強度を 1400 w/cm^2 と一定にして時間的要素のみを変えて、猫20匹の皮質下、脳深部に10照射実験を行なつたが、本実験に使用した尖頭音強度 1400 w/cm^2 では、2秒以上の連続照射によれば、猫脳内に限局性破壊巣が確実に得られる事を知つた。これ等の破壊巣は、第22図に示した如くである。



焦点尖頭音強度： 1400 w/cm^2 ，周波数：1 MC
照射時間：A 5秒，B 4秒（左）8秒（右）

図22 凹型チタン酸バリウム型集束ヘッドを用いて猫脳内に作成した限局性破壊巣

V. 総括並びに考按

集束超音波発生用高周波装置は³⁰⁾，発振周波数範囲，0.5 MC～5 MCで0より最大出力まで可変出来、

連続波のほか、パルスも発生可能なものを試作した。使用周波数は各研究者により異り、Fry, W. J. は0.9 MC¹⁰⁾，Ballantine は1.0 MC，2.5 MC並びに2.7 MC⁴⁾，岡等は970 KC，1.46 MC²⁵⁾³⁴⁾を用いている。著者は本実験に関しては1.0 MCを使用した。理論的には周波数が高い程、焦域の大きさは小さくなるが、反面、脳内での超音波減衰も大となり、従つて焦域での音強度が脳深部にあつては減弱する傾向があるが、実験目的により周波数を選択すれば良いと考える。集束ヘッドは³²⁾³⁸⁾直径50 mmφの水晶振動子板より発生した超音波をParabolic Concentrator²⁸⁾²⁹⁾⁴²⁾で集束する方法、又Plastic lens³⁰⁾⁴²⁾で集束する方法、並びに直径80 mmφの凹形チタン酸バリウム振動子³⁰⁾³²⁾により超音波を発生集束させる法の3種を作成し、この3種の集束ヘッドの長短について比較検討した結果、集束ヘッドが小型化出来、音響変換効率が最も良好であり、工作も比較的容易な凹型チタン酸バリウム振動子を使用した集束ヘッドを本実験には用いた。

Fry, et al.⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹¹²⁾¹³⁾¹¹¹⁾はParabolic Concentratorにより集束する単一の集束ヘッド、又Plastic lensにより集束する集束ヘッド4個を組合せたものを、又、Ballantine, et al.¹⁾⁴⁾¹⁶⁾，岡等³⁴⁾³⁵⁾はPlastic lensにより集束する単一ヘッドによる実験を行なっているが、凹型チタン酸バリウム振動子による集束ヘッドで、猫脳破壊に十分な音強度が得られたので本実験には集束ヘッド1個のみで行なつた。

集束超音波の実験にあつては、焦域の音強度の測定は重要な問題であるが、音強度として何を測定すればよいかという点については、理在なお論議されており、著者はサーミスターゾンデにより焦点の温度変化を測定している。焦点音響度の測定方法にも種々な方法があるが⁹⁾¹¹⁾³⁶⁾³⁹⁾⁴²⁾，本実験では絶対値測定には、サーミスターゾンデにより測定を行ない、実際の動物実験の都度、本測定を行なうのは可成り時間を要する為、サーモカラー指示板法³¹⁾³³⁾で、動物実験の照射前後に集束超音波が焦域で所定の音強度が得られているか否かを、換言すれば、高周波発生装置、ケーブル、集束ヘッド、脱気水の状態が良好か否かを最終段階で検査し、異常を認めた場合には、其の原因を調べる事により簡便になつた。

集束超音波の集束状態の観察には種々な方法があるが⁴⁰⁾，非脱気水中で集束超音波を照射する際に発生するキャビテーションによる気泡に横からスリットを通した光束を当て観察し、更に水中に銅粉末を混入する

ことにより観察を容易にした。又、従来は感光材料として、フィルムが使用されていたが、これを印画紙に変え²⁹⁾、焦域での黒化度の差により集束状態を観察したので、感光度が低くなり、実験室内の光度を高くする事が出来、実験に便利となつた。

集束ヘッド微動装置並びに脳定位固定装置に関しては、Fry, et al.¹³⁾は立派な大装置を使用しており、集束ヘッドの微動は、天井より吊された支持棒を遠隔操作により電動し、移動距離をテレビジョンにより観察しており、動物固定装置は、猫、猿共用のものを集束超音波用に試作して実験を行なつている。又、Ballantine, et al.⁴⁾は、集束ヘッド微動装置に Bridgeport milling machine を、動物固定装置には、Horsley-Clarke の定位固定装置を用いこれを組合せて実験を行なつた。著者の装置は、集束ヘッド微動装置として、4本の支柱上に x, y, z 3 方向に回転ハンドルにより微動出来る集束ヘッド支持棒を乗せたものを基本構造とし、これに猫専用の定位固定装置⁴⁾を固着して、この両装置により集束超音波による猫脳定位破壊実験を可能にしたが、第1号装置を使用した結果、改良の必要を認め、第2号装置を作成した。即ち集束ヘッド微動装置の基本構造は第1号装置と同様であるが、猫脳定位固定装置が微動装置より、定位的実験が可能のまま着脱出来るように改良し、実験に際して猫頭開頭術を行なう場合には、手術台上に猫脳定位固定装置を移動可能とした。猫脳定位固定装置は、第1号装置では、耳棒が固定装置主枠面にあつた為、手術操作に困難があつたが、耳棒を固定装置主枠面より上方に位置するように改良すると同時に、1個の回転ハンドルにより両耳棒が同時に操作出来るので、猫頭固定位置では、常に固定装置の機械的中心線と猫の正中線が一致する様な構造を取つたので、猫頭の固定が、従来のものと異なり、1人でも可能となり、且容易になつた。

照射槽は初めは、Fry¹⁰⁾、Ballantine⁴⁾、岡³⁴⁾等が使用していたものと同形の円錐底面穴を開けた従来の形のものを使用していたが、猫頭皮と照射槽との接合が充分でない場合には、漏水を来し易いので、集束ヘッドにプラスチックカップを付け²⁰⁾、底面にコンドーム薄膜を張り、中に脱気水を満すうに改良し、これにより漏水が無くなり実験が速やかに行なえるようになった。

本実験結果処理の際、脳内の破壊巣を前額面で切るには、剔出した猫脳をただ切る事では必ずしも破壊巣の発見が容易であるとは限らない。Basuri, et al.⁷⁾は

この目的の為に Brain-slicing apparatus を作つたが、著者は猫脳定位切截法を考案し、これに必要な装置を作成し、定位的に猫脳前額面切截が容易に可能とし、破壊巣の発見が確実になつた。

試作した実験装置により、猫脳の破壊実験を行なつた結果、凹型チタン酸バリウム振動子を使用した集束ヘッドによつても、これ迄の研究者と同様に限局性破壊が可能であり、充分実験に使用出来る事を知つた。

VI. 結 論

1) 発振周波数範囲、0.5MC~5 MC、最大電気出力 120W、0より最大出力まで可変可能、連続波並びにパルスが発生し得る集束超音波発生用高周波装置を製作した。

2) 集束ヘッドとして、Parabolic Concentrator 型、Plastic lens 型、並びに凹型チタン酸バリウム型の3型を製作し、この3種の長短を比較検討した結果、装置が小型、音響変換効率が最も良好、工作も比較的容易である点から、周波数 1 MC/sec. 直径 80 mm ϕ 、曲率半径 100 mm の凹型チタン酸バリウム型を使用した。

3) 焦点音強度の絶対値測定は、サーミスターゾンデによつて行なつたが、動物実験の際照射前後に、サーモカラー指示板法を用いる事により比較的簡便に焦点の音強度が所定の音強度であるか否かを試験し得た。

4) 集束超音波の集束状態の観察には、非脱気水中のキャビテーションに光束をあて、更に水中に銅粉末を混入し観察を容易にした。又、印画紙法により焦域での黒化度の差違により集束状態を観察した。

5) 集束ヘッド微動装置と猫脳定位固定装置の第1号装置並びにその改良の第2号装置を製作した。第2号装置の特徴は、定位性を失うことなく、集束ヘッド微動装置から、猫脳定位固定装置を着脱出来、開頭時は手術台上に移動出来る点と、固定を容易にする為、耳棒を左右連動とした。

6) 照射槽を皿型からプラスチック型照射槽を集束ヘッドに付け、中に脱気水を満すうに改良、漏水が無くなり実験が容易となつた。

7) 凹型チタン酸バリウム振動子を集束ヘッドとして使用し、猫脳の限局破壊が可能である。

8) 定位的脳切截法を考案しこれに必要な装置を作成、本法の使用により定位的に猫脳前額面切截が可能となり、脳内破壊巣の発見が容易となつた。

本論文要旨の一部は、第20, 21, 22回日本脳神経外科学会総会、第110, 116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於いて発表した。

(稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導、御協力を賜った、武蔵工大井手正男助教授、大平助手、本学和賀井講師、高垣講師並び超音波研究グループの諸学上、又、装置の試作に協力下さった、寺田精機製作所所長寺田氏に深謝の意を表します。)

参 考 文 献

- 1) Åström, K. E. Bell, E., Ballantine, H. T. Jr., and Heidensleben, E.: An Experimental Neuropathological Study of the Effects of High-Frequency Focused Ultrasound on the Cat. *J. of Neuropath. & Exper. Neurology.*, **XX**, 481, 1961.
- 2) Bakay, L., Huter, T. F., Ballantine, H. T. Jr., and Sosa, D.: Ultrasonically Produced Changes in the Blood-Brain Barrier. *A. M. A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, **76**: 457, 1956.
- 3) Ballantine, H. T. Jr. Bell, E., and Manlapaz, J.: Progress and Problems in the Neurological Application of Focused Ultrasound. *J. Neurosurg.*, **17**: 858, 1960.
- 4) Ballantine, H. T. Jr.: The Production of Focal Destruction by Focused Ultrasound. *Bull. Soc. Internat. Chir.*, **14**: 355, 1956.
- 5) 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, 1954.
- 6) Barnard, J. W., Fry, W. J., Fry, F. J., and Brenan, J. F.: Small Localised Ultrasonic Lesions in the White and Gray Matter of the Cat Brain. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **75**: 15, 1956.
- 7) Basauri, L., and Lele, P. P.: A simple Method for Production of Trackless Focal Lesion with Focused Ultrasound: Statistical Evaluation of the Effects of Irradiation on the Central Nervous System of the Cat. *J. Physiol.*, **160**: 513, 1962.
- 8) Dunn, F.: Physical Mechanism of the Action of Intense Ultrasound on Tissue. *Am. J. Phys. Med.*, **37**: 148, 1958.
- 9) 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**: 311, 1954.
- 10) Fry, W. J., Mosberg, W. H., Barnard, J. W., and Fry, F. J.: Production of Focal Destructive Lesion in the Central Nervous System with Ultrasound. *J. Neurosurg.*, **11**: 471, 1954.
- 11) Fry, W. J.: Intense Ultrasound in Investigations of the Central Nervous System. *Advances in Biological and Medical Physics.*, **6**: 281, 1958.
- 12) Fry, W. J.: Use of Intense Ultrasound in Neurological Research. *Am. J. Phys. Med.*, **37**: 143, 1958.
- 13) Fry, F. J.: Precision High Intensity Focusing Ultrasonic Machines for Surgery. *Am. J. Phys. Med.*, **37**: 152, 1958.
- 14) Fry, W. J., Fry, F. J., Meyers, R., and Eggleston, R. C.: The Use of Ultrasound in Neurosurgery. *Proceedings of the Third International Conference on Medical Electronics. London*, **453**: 1960.
- 15) Hickey, R. C., Fry, W. J., Meyers, R., Fry, F. J., and Bradbury, J. T.: Human Pituitary Irradiation with Focused Ultrasound. An Initial Report on Effect in Advanced Breast Cancer. *Arch. Surg.*, **83**: 153, 1961.
- 16) Huter, T. F., Ballantine, H. T. Jr., and Cotter, W. G.: Production of Lesions in the Central Nervous System with Focused Ultrasound: A Study of Dosage Factors. *J. Acoust. Soc. Am.*, **28**: 192, 1956.
- 17) Jasper, Herbert H., and Ajmone-Marsan, Cosimo: A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat. The National Research Council of Canada, Ottawa, Canada.
- 18) Koenig, H., Groat, R. A., and Windle, W. F.: A Physiologic Approach to Perfusion Fixation of Tissues with Formalin. *Stain Technol.*, **20**: 13, 1954.
- 19) Lele, P. P.: Irradiation of Plastics with Focused Ultrasound: A Simple Method for Evaluation of Dosage Factors for Neurological Applications. *J. Acous. Soc. Am.*, **34**: 412, 1962.
- 20) Lele, P. P.: A Simple Method for Production of Trackless Focal Lesions with Focused Ultrasound: Physical Factors. *J. Physiol.*, **160**: 494, 1962.
- 21) Lindstrom, P. A.: Prefrontal Ultrasonic Irradiation—A Substitute for Lobotomy. *A. M. A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, **72**: 399, 1951.
- 22) Lynn, J. G., Zwemer, R. L., Chick, A. J., and Miller, A. E.: A New Method for the Generation and Use of Focused Ultrasound in Experimental Biology. *J. Gen. Physiol.*, **26**: 179, 1942.
- 23) Lynn, J. G., and Putnam, T.: Histology of Cerebral Lesions Produced by Focused Ultrasound. *Amer. J. Path.*, **20**: 637, 1942.
- 24) Meyers, R., Fry, W. J., Fry, F. J., Dreyer, L. L., Schultz, D. F., and Noyes, R. F.: Early Experiences with Ultrasonic Irradiation on

- the Pallidofugal and Nigral Complex in Hyperkinetic and Hypertonic Disorders. J. Neurosurg., **16** : 32, 1959.
- 25) Oka, M., Okumura, T., Yokoi, H., Murao, T., Miyashita, Y., Ota, K., Yoshitatsu, S., Yoshio, K., Hirano, H., and Kawashima, Y. : Surgical Application of the High Intensity Focused Ultrasound. Med. J. Osaka Univers., **10** : 427, 1960.
- 26) Peters, G. : Morphologische Untersuchungen über die Wirkung von Ultraschallwellen auf das Zentralnervensystem. Fortschr. Neur., **17** : 85, 1949.
- 27) Weber, K. : Ueber das Auftreten von Schädigungen am Zentralnervensystem der Ratte durch Ultraschallwellen. Strahlenther., **79** : 643, 1949.
- 28) 井出正男 : Parabolic Concentrator による集束超音波の集束について, 日本音響学会講演論文集, 23, 昭33.
- 29) 井出正男 : Parabolic Concentrator で集束された超音波音場分布の測定, 超音波専門委員会資料, 1, 昭31.
- 30) 井出正男, 和賀井敏夫, 奥島鉄柱 : 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, 119, 昭37.
- 31) 井出正男 : 超音波音場の指示板, 日本音響学会講演論文集, 15, 昭37.
- 32) 石井 稔, 竹内達夫 : 集束超音波の脳外科的応用, 脳と神経, **14** : 33, 昭37.
- 33) 石井 稔, 竹内達夫, 竹内万也, 高垣 衛 : 集束超音波によるネコ脳定位破壊実験, 日本超音波医学研究会講演論文集, 13, 昭38.
- 34) 岡 益尚, 横井 浩, 奥村 亮, 藤戸せつ, 吉岡勝哉, 平野英夫 : 超音波による中枢神経内選択的局所侵襲に関する研究 (予報), 脳と神経, **10** : 413, 昭33.
- 35) 岡 益尚, 吉岡勝哉, 他 : 集束超音波の外科的応用の研究 (其の1), 中枢神経選択的侵襲について, 日外会誌, **60** : 315, 昭34.
- 36) 奥島基良, 井出正男 : 高周波 (0.1~1 MC) 超音波音圧測定用進行波ゾンデによる音場音圧の測定, 日本超音波医学研究会講演論文集, 23, 昭39.
- 37) 実吉純一, 奥島基良 : 超音波の異常減衰を避ける為の水の処理と空気飽和度の測定, 日本音響学会講演論文集, 79, 昭32.
- 38) 実吉純一, 菊池喜充, 能本乙彦編 : 超音波技術便覧, 2-5 : 超音波の集束, 4-2-2 : 集束超音波手術, 4-3 : 超音波のサーミスターによる測定, 日刊工業新聞社, 昭35.
- 39) 実吉純一, 井出正男 : 超音波医療の音強出力の熱量計による測定, 日本音響講演論文集, 75, 昭31.
- 40) 竹内達夫 : 集束超音波によるネコ脳定位的破壊に関する実験的研究, 日本外科宝函, **34** : 631, 昭40.
- 41) 時実利彦 : 脳の定位固定装置, 神経研究の進歩, **2** : 317, 昭32.
- 42) 吉岡勝哉 : 集束超音波に関する研究. 高出力レンズ結合型集束振動子ならびに放物面型集束子について, 日本音響学会講演論文集, 21, 昭31.
- 43) 吉岡勝哉 : 熱電対ゾンデによる水中音波強度の熱量的測定について, 日本音響学会講演論文集 31, 昭33.