

表 題 神経ブロック後効果判定における超音波パラメータの有用性の研究

論文の区分 博士課程

著 者 名 千葉 英美子

担当指導教員氏名 尾本 きよか 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系
専攻分野 内科学
専攻科 総合医学

2021年1月8日申請の学位論文

目次

神経ブロック後効果判定における超音波パラメータの有用性の研究

はじめに・・・・・・・・p 2~3

方法と対象・・・・・・・・p 4~11 (図表を含む)

結果・・・・・・・・p 11~19 (図表を含む)

考察・・・・・・・・p 20~25

結論・・・・・・・・p25

参考文献・・・・・・・・p 25~32

はじめに

超音波ガイド下神経ブロックは、四肢や体幹部の手術や血管内治療手技の術中・術後鎮痛法として広く用いられている区域麻酔である(1-5)。超音波ガイド下神経ブロックは効果発現までに一定時間を要し、また成功率は90%前後であることが知られているため(6-9)、疼痛刺激を加える前に神経ブロックの効果を確認する必要がある。神経ブロック後の効果判定法としては、従来、ピンプリック法やコールドテストなどの感覚刺激法が用いられてきたが、これらの方法は客観性に乏しい点や、全身麻酔下の患者では施行困難であるという欠点を有し、ブロックの効果判定として十分ではない(10,11)。近年、Wuらがlaser speckle contrast imagingを用いた皮膚血流の評価が神経ブロックの成功の客観的指標として有用であると報告(12)しているが、この手法は専用の特種な装置を必要とするため普及していない。そのため、これらの問題点を改善したより客観的、実用的、かつ簡便な神経ブロックの効果判定法の開発が望まれている。

超音波検査は手根管症候群、肘部管症候群といった神経絞扼性疾患や、糖尿病性の腓骨神経障害といった種々の末梢神経疾患の診断法としても用いられている(13-24)。神経絞扼性疾患では、Bモードやカラードプラ法を用いた、絞扼部中枢側でのcross-sectional area(CSA)の増加、正常の神経束構造の消失、神経の可動性の低下、血流の増加などの変化が生じる事が報告(13-15,20)されている。

さらに近年では、神経の組織弾性を評価する非侵襲的な手法としての超音波エラストグラフィの有用性が報告されている。これまで、超音波エラストグラフィの一種であるせん断波を用いた shear wave elastography (SWE) による臨床研究で、手根管症候群や糖尿病性腓骨神経障害における神経の組織弾性が増加することや、これらの疾患の診断や病勢評価における SWE の有用性が報告 (16,17,19,21,22,24) されている。さらに、神経自体の評価のみならず、神経障害後の二次性筋萎縮の評価における SWE、B モード、カラードプラ法および造影超音波検査などのマルチパラメータを用いた超音波検査の有用性も報告 (25,26) されている。

神経ブロックおよび局所麻酔により筋緊張の低下、麻酔領域の血流の増加、皮膚温の上昇といった種々の生理学的変化が生じることが報告 (27-30) されている。加えて、局所麻酔薬は神経血流の低下を引き起こすという報告 (31,32) もある。超音波検査は神経ブロック後の神経や筋肉に生じる種々の変化 (形態・血流・組織弾性の変化など) の評価が可能である。また、超音波検査による評価は神経ブロック後の非侵襲的、客観的な効果判定法として活用できる可能性がある。しかしながら、これまで同様の検討は行われていない。

本研究では、神経ブロック効果判定法としての超音波検査のパラメータの有用性および実行可能性を評価することを目的とし、神経ブロック後の神経およ

び筋の種々の超音波パラメータの変化に関する検討と、これらの超音波パラメータの神経ブロック後効果判定における診断能の評価を行った。

対象と方法

対象

対象は健常ビーグル犬7頭（オス3頭、メス4頭、体重8-13kg、1-3歳）とした。全身麻酔下に手技を施行した。全身麻酔は、前投薬としてアトロピン0.05mg/kg（扶桑薬品工業株式会社、大阪、日本）を筋注し、プロポフォール(0.6-0.8 mg/kg iv)（丸石製薬株式会社、大阪、日本）で導入した。なお、麻酔導入時に筋弛緩薬は使用しなかった。外径7.0-8.0mmの挿管チューブを用いて気管挿管し、従量式換気を人工呼吸器で行った。麻酔の維持は1-3%のイソフルランと空気で行った。麻酔維持中のモニタリングは胸部誘導心電図、経皮的酸素飽和度、食道温により行った。食道温で37.5°C以上を維持するように適宜保温を行った。

本研究は、麻布大学獣医学部の倫理委員会の承認の元施行した（倫理委員会承認番号：180427-1）。

超音波ガイド下坐骨神経ブロック

今回の検討の対象として、体表から容易に観察可能でかつ径の大きい坐骨神

経を選択した。体位は伏臥位とし、両下肢は伸展した状態とした。また、超音波検査での観察部は剃毛した。それぞれの個体で片方の後脚には局所麻酔薬による神経ブロックを施行し、もう片方の後脚には同様の手法で生理食塩水を注入し、それぞれを神経ブロック群およびコントロール群とした。

坐骨神経ブロックは過去の報告に従って行った (33,34)。18MHz リニアプローブ (PLT-1005BT, キヤノンメディカルシステムズ、栃木) で大転子より頭側で仙結節靭帯に垂直な方向で観察し、臀筋深層に坐骨神経を確認した。この位置では、坐骨神経は腓骨神経・脛骨神経の2つのコンポーネントで構成され、これらを確認した (図1)。絶縁された神経刺激針 (50 mm 22 G; Stimuplex Ultra 360、ビーブラウンエースクラップ株式会社、東京) を、リアルタイムのUSガイド下で、プローブに対して水平方向に進めた。針の先端が坐骨神経に近接すると、神経刺激装置 (Stimuplex HNS 12、ビーブラウンエースクラップ株式会社) による神経刺激を開始とした。神経刺激は 3Hz、0.1–1.0ms (SENSe mode) により開始し、標的の筋肉の筋収縮がみられるまで強度を上げた。0.50mA の刺激で3回とも筋収縮が得られる針の位置を至適位置と判断した。ブロック群では2%メピバカイン (アスペンジャパン株式会社、東京、日本) 2ml を、コントロール群では同量の生理食塩水を超音波画像で薬液の拡がりを確認しながら坐骨神経周囲に注入した (図1)。最低でも神経周囲の50%が薬液で被包されるように、必要に

応じ針先の位置を変更した。

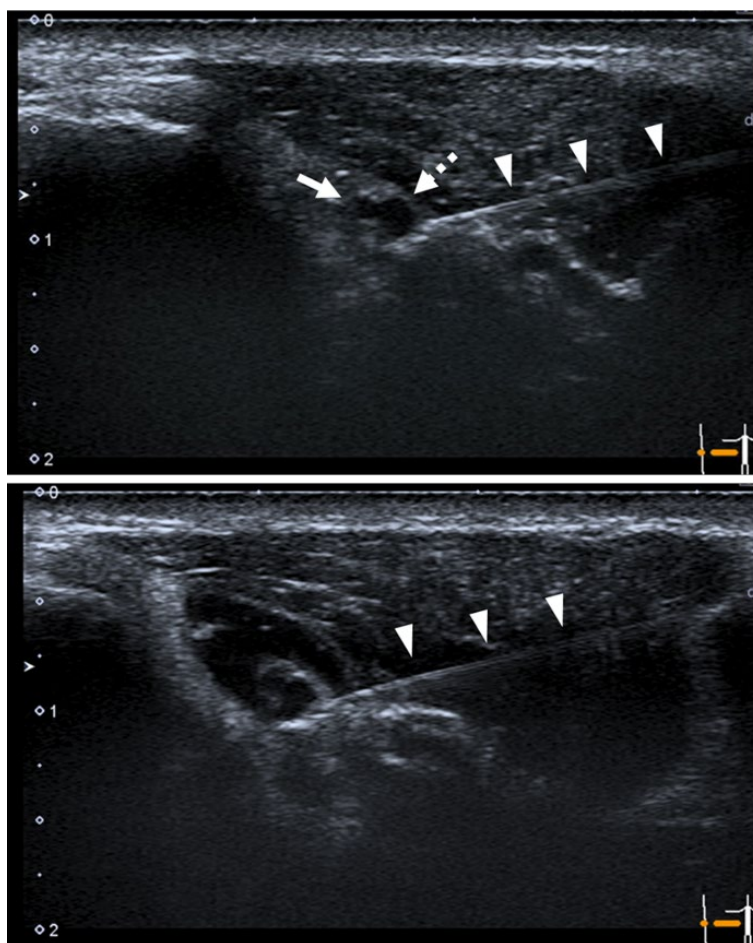


図1. 超音波ガイド下坐骨神経ブロック。矢頭：ブロック針。上段：局所麻酔薬注入前。坐骨神経は脛骨神経（破線矢印）と腓骨神経（矢印）2つのコンポーネントとして描出されている。下段：局所麻酔薬注入後。注入した局所麻酔薬が低エコー域として針先端部周囲に坐骨神経を取り囲むように描出されている。

神経刺激試験

薬液注入後の坐骨神経の神経刺激試験は、薬液注入を行った部位と同一のレベルで行った。超音波ガイド下に神経刺激針（50 mm 22 G; Stimuplex Ultra 360、

ビーブラウンエースクラップ株式会社) を標的神経近傍に進め、神経刺激装置 (Stimuplex HNS 12、ビーブラウンエースクラップ株式会社) による神経刺激を開始した。設定は SENSEe モードで 3Hz、0.1 から 1.0mA での刺激とした。薬液注入前では、0.2 から 0.4mA で筋収縮が出現し、それぞれの個体で針の位置と最低限の神経刺激の強度を記録した。薬液注入後には、超音波検査で同じ部位に液体が流入していないことを確認し、ブロック前と同じ手法で神経刺激を行った。神経刺激試験は、毎回すべての超音波的計測が終了した後に群分けを知らない同一の術者が行った。

超音波検査における各種パラメータの計測

全ての超音波検査は群分けや神経刺激の結果を知らない同一の術者が行った。超音波装置は Aplio 300 (キャノンメディカルシステムズ、栃木) およびリニアプローブ (PLT-1005BT) を使用し、まず B モードによる観察、計測を行い、次にカラードプラ法による血流シグナル値、そして Shear wave elastography (SWE) を用いた組織弾性評価を行った。各種の超音波パラメータの計測は薬液の影響を避けるために薬液注入部より 5 cm 遠位で行い、下述の項目を神経ブロック前 (0 分) およびブロック 30 分後、60 分後、90 分後で測定した。すべての測定は神経刺激の影響を避けるために、神経刺激試験前に行った。

1) 神経断面積測定

Bモードの観察にはリニアプローブ（18MHz）を使用した。神経断面積（cross sectional area: CSA）は短軸像でキャリパを用いて神経上膜をトレースして測定した。各脚で3回測定し、平均値を求め解析した。また、CSAの実測値の測定に加え、年齢や左右差によるCSAの個体間および固体内差を考慮し、それぞれ、基準値（0分）と比較した各時間（30、60、90分）の相対変化率を算出した。

2) 神経内血流解析

坐骨神経の神経内血流評価は、低速度の血流フローが検出可能な Superb microvascular image（SMI）を用いて測定した。SMIの計測はCSA測定と同一の部位で行った。SMIの設定はノイズが最低限になるように最適化した。SMIのパラメータは、SMI frequency, 7.2 MHz; フロースケール, 1.5 cm per second; フレームレート, 58 frame per second; ダイナミックレンジ, 65 dB, カラーゲイン 40 dB, pulse repetition frequency, 21.9 kHz, SMI フィルター, 2,の設定とした。各測定においてグレイスケールと monochromatic SMI モードの2面表示において5秒間の記録を行った。それぞれの測定で視覚的に最も強い血流シグナルが得られた画像を解析に使用した。神経内血流シグナルの解析は、Image J ソフトウェア（Ver. 1.52, National institutes of health, Maryland, USA）を用いて半定量的に行っ

た。DICOM ファイルに変換した超音波画像を Image J で展開し、手動で神経上膜に沿って関心領域 (region of interest: ROI) を設定した。続いて ROI 内の血流シグナル値を算出し、nerve blood flow (NBF) (arbitrary unit) として表記した。解析は同一部位での 3 回行い、その平均値を結果に用いた。また、CSA と同様に、実測値の計測に加え同一脚での基準値からの相対変化率を算出した。

3) 神経組織弾性評価

SWE の測定はリニアプローブ(7.2-14.0MHz)を用いて行った。坐骨神経の SWE 値の計測に加え、運動神経のブロックにより骨格筋が弛緩することが知られているため (35)、大腿二頭筋 (長頭) についても測定した。坐骨神経は短軸像で CSA および NBF 測定の際と同様の部位で同定した。四角形の測定領域を坐骨神経及び大腿二頭筋が含まれるように置き、SWE の測定を行った。坐骨神経は脛骨神経と腓骨神経から構成されているが、ROI は径の大きい脛骨神経の成分においた。SWE をカラーマッピングし、3-5 秒安定した状態で画面を停止した。今回用いた機器では、speed mode (shear wave velocity、計測可能範囲: 0.5-6.5 m/s)、elasticity mode (ヤング係数、計測可能範囲: 0-120 kPa)、propagation mode (SWE の到達時間等高線を表示)の 3 つのモードでの画像表示が可能であり、本研究では shear wave velocity (SWV) の測定を行った (図 2)。また、データの信頼性を

propagation mode で確認した。同モードでは、データの信頼性が高い際には到達時間等高線が並行かつ直線状に表示され、到達時間等高線の輪郭が不整で不均一な走行を示す場合はデータの信頼性が低いとされる。今回の検討では、到達時間等高線が並行かつ直線状に表示される部位での計測を行った。測定の ROI は坐骨神経に径 2 mm に、大腿二頭筋は径 4 mm とした。測定は同一部位での 3 回行い、その平均値を結果に用いた。また坐骨神経および大腿二頭筋の実測値に加え、それらの比（神経/筋比）も算出した。また、CSA や NBF と同様に、実測値に加え同一脚内での基準値からの相対変化率を評価した。

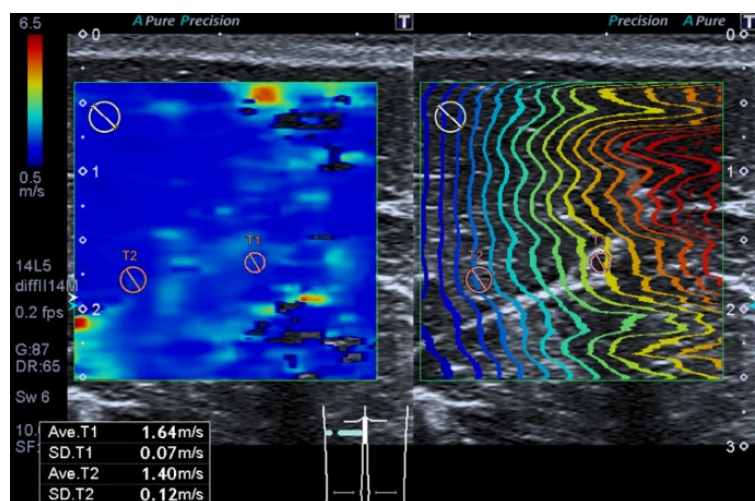


図 2. Shear wave elastography によるイヌの坐骨神経および大腿二頭筋の超音波画像. 左: speed mode による shear wave velocity (m/s) マップ. 右: propagation mode マップ. 右側の propagation mode では平行に到達時間等高線が表示されている. 赤丸で示されている測定の ROI の径は、坐骨神経 (T1) は 2 mm、大腿二頭筋 (T2) は 4 mm とした。

統計解析

全てのデータは平均±標準偏差で示した。統計解析は EZR (36) を用いて行った。各群の群内の解析は一元配置分散分析を用い、post hoc test には Tukey-Kramer test を用いた。各時系列におけるブロック群とコントロール群のパラメータを比較する際には Student's t テストを用いた。神経ブロック前後で有意な変化が得られた測定項目または神経ブロック群とコントロール群間に有意差が見られ

た測定項目に関して、Receiver operating characteristic curve (ROC 曲線) の解析を行った。Youden index を用いて各項目の至適カットオフ値を算出し、それぞれのカットオフ値における神経ブロック成功の感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率を算出した。各超音波パラメータの ROC 曲線における曲線下面積 (Area under the curve : AUC) の比較は EZR を用いて行った。いずれの統計学的検討も $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

超音波ガイド下神経ブロック

坐骨神経は全例で同定可能であった。超音波ガイド下神経ブロックの成功率は 100% で、合併症は生じなかった。神経ブロックを行った部位と同一部位での

神経刺激試験において、全例のブロック側肢でブロック後 30 分後から 90 分後まで骨格筋運動の消失がみられ、神経ブロックは成功したと判断した。一方、生食側肢では、全例、神経刺激による骨格筋運動は残存した。

CSA および NBF

Table 1 に CSA 値、table2 に NBF 値の測定結果を示した。いずれの指標もブロック前後の値に有意な変化はなく、またブロック群とコントロール群間の比較でも有意差はなかった。また、ブロック前後での相対変化率に関しても、ブロック群と生食群ともに有意差はなかった。

SWE による解析

SWV の測定結果を Table 3 に示す。ブロック群の坐骨神経の SWV (SWV nerve) 値は、統計学的な有意差はなかったが、神経ブロック後 30 分から増加する傾向があり、この傾向は 90 分まで維持された。コントロール群では SWV nerve 値に明らかな変化はなかった。一方、各時系列における神経ブロック群とコントロール群との比較では、ブロック群の SWV nerve 値は、ブロック後 90 分でコントロール群の SWV nerve 値よりも有意に高値を示した($p=0.0339$)。大腿二頭筋の SWV (SWV muscle) 値は、神経ブロックとコントロール群の両群で神経ブロック前後での明らかな変化はなかった。神経と筋肉の SWV 比 (SWV nerve/muscle ratio)

は、神経ブロック群において、ブロック 30 分後から有意に増加し、その後 90 分まで高値を維持した($p=0.0089$)。コントロール群では、神経ブロック前後で明らかな変化なかった。各時系列でのブロック群と生食群の SWV nerve/muscle ratio は、薬液注入後 30 分、60 分、および 90 分で神経ブロック群が有意に高値を示した (p 値はそれぞれ、0.0189、0.0037、0.0006)。SWV nerve 値のブロック前後の相対変化率は、ブロック前と比べてその後の時系列においてコントロール群よりも有意に高値を示した ($p<0.01$)。ブロック群およびコントロール群ともに群内でのこれらの値に有意な変化はなかった。SWV muscle 値はブロック群とコントロール群に変化はなかった。SWV nerve/muscle の相対変化率は、ブロック前と比べてその後の時系列においてコントロール群よりも有意に高値を示した ($p<0.01$)。ブロック群およびコントロール群ともに群内でのこれらの値に有意な変化はなかった。

超音波パラメータにおける神経ブロック後効果判定の診断能評価

上記の結果から、SWV nerve 値、SWV nerve/muscle ratio、SWV nerve 値の相対変化率、および SWV nerve/muscle ratio の相対変化率が神経ブロックの成功判定の指標である可能性が示唆された。これらのパラメータによる神経ブロック効果判定の診断能を評価するために、ROC 曲線分析を行った。Table 4 に、各パラ

メータの ROC 曲線下面積 (area under the curve: AUC) と至適カットオフ値、また至適カットオフ値における感度、特異度、および陽性反応的中度・陰性反応的中度を示した。SWV nerve 値の AUC は 0.779 と中等度の診断性能を示した(37)。

SWV nerve/muscle ratio、SWV nerve 値の相対変化率、SWV nerve/muscle ratio の相対変化率の AUC はそれぞれ 0.947、0.998、および 1.000 であり、高い診断性能を示した。各至適カットオフ値における感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率は Table 4 に示す通りであるが、特に SWV nerve/muscle ratio の相対変化率の至適カットオフ値 (1.10) でのこれらの値は全て 100%と高値を示した。各 AUC 値の統計学的な比較では、SWV nerve 値は、SWV nerve/muscle ratio、SWV nerve 値の相対変化率および SWV nerve/muscle ratio の相対変化率と比較し有意に低値を示した (p 値はそれぞれ、0.001、0.008、0.002)。一方、SWV nerve/muscle ratio と SWV nerve 値の相対変化率、SWV nerve/muscle ratio と SWV nerve/muscle ratio の相対変化率、SWV nerve 値の相対変化率と SWV nerve/muscle ratio の相対変化率の間には有意差は認めなかった (p 値はそれぞれ、0.064、0.051、0.480)。

Table 1. The change in the cross-sectional area (CSA) and the relative change in the CSA from baseline

	Nerve-block group (n=7)				Control group (n=7)			
	0 min	30 min	60 min	90 min	0 min	30 min	60 min	90 min
CSA, mm ²	2.31 ± 0.56	2.22 ± 0.54	1.98 ± 0.39	2.08 ± 0.41	2.16 ± 0.49	1.98 ± 0.46	1.93 ± 0.39	2.05 ± 0.41
p-value vs. 0 min	n/a	0.9884	0.6301	0.8285	n/a	0.8645	0.7875	0.9692
p-value vs. 30 min	n/a	n/a	0.8059	0.4739	n/a	n/a	0.9976	0.9906
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	n/a	0.9466	n/a	n/a	n/a	0.9655
p-value vs. Control group	0.6177	0.3722	0.8122	0.9862	n/a	n/a	n/a	n/a

Relative change in the CSA from baseline:

	Nerve-block group (n=7)			Control group (n=7)		
	30 min	60 min	90 min	30 min	60 min	90 min
CSA	0.97 ± 0.08	0.92 ± 0.06	0.96 ± 0.07	0.92 ± 0.06	0.92 ± 0.09	0.98 ± 0.10
p-value vs. 30 min	n/a	0.3980	0.9808	n/a	0.9951	0.3944
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	0.5256	n/a	n/a	0.4697
p-value vs. Control group	0.0095 [†]	0.0009 [†]	<0.0001 [†]	n/a	n/a	n/a

Data are mean ± SD. n/a: not applicable.

Table 2. The change in the nerve blood flow (NBF) and the relative change in the NBF from baseline

	Nerve-block group (n=7)				Control group (n=7)			
	0 min	30 min	60 min	90 min	0 min	30 min	60 min	90 min
NBF, arbitrary unit	15.91±1.05	15.97±0.96	15.91±0.98	16.01±0.99	15.96±1.14	15.81±0.68	16.03±1.24	15.77±0.60
p-value vs. 0 min	n/a	0.9996	1.0000	0.9946	n/a	0.9936	0.9992	0.9870
p-value vs. 30 min	n/a	n/a	0.9996	0.9989	n/a	n/a	0.9796	0.9999
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	n/a	0.9944	n/a	n/a	n/a	0.9671
p-value vs. Control	0.9493	0.7268	0.8477	0.5431	n/a	n/a	n/a	n/a
Relative change of CSA from baseline:								
	Nerve-block group (n=7)			Control group (n=7)				
	30 min	60 min	90 min	30 min	60 min	90 min		
NBF change	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.02	1.01 ± 0.01	0.99 ± 0.04	1.01 ± 0.03	0.99 ± 0.5		
p-value vs. 30 min	n/a	0.9438	0.8785	n/a	0.8591	0.9976		
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	0.7011	n/a	n/a	0.8255		
p-value vs. Control	0.5912	0.6543	0.3749	n/a	n/a	n/a		

Data are mean ± SD. n/a: not applicable.

Table 3. The change in shear wave velocity (SWV) values and the relative change in the SWV values from baseline

	Nerve-block group (n=7)				Control group (n=7)			
	0 min	30 min	60 min	90 min	0 min	30 min	60 min	90 min
SWV nerve, m/s	1.50 ± 0.16	1.78 ± 0.38	1.83 ± 0.32	1.82 ± 0.18	1.55 ± 0.19	1.56 ± 0.18	1.54 ± 0.18	1.55 ± 0.20
p-value vs. 0 min	n/a	0.3147	0.1860	0.1920	n/a	0.9992	0.9992	0.9999
p-value vs. 30 min	n/a	n/a	0.9880	0.9899	n/a	n/a	0.9936	0.9969
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	n/a	0.9999	n/a	n/a	n/a	0.9999
p-value vs. Control group	0.6378	0.2013	0.0585	0.0339*	n/a	n/a	n/a	n/a
SWV muscle, m/s	1.51 ± 0.12	1.47 ± 0.11	1.52 ± 0.12	1.48 ± 0.17	1.54 ± 0.10	1.56 ± 0.09	1.54 ± 0.10	1.54 ± 0.13
p-value vs. 0 min	n/a	0.9283	0.9999	0.9697	n/a	0.9879	0.9988	0.9999
p-value vs. 30 min	n/a	n/a	0.9075	0.9984	n/a	n/a	0.9999	0.9879
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	n/a	0.9999	n/a	n/a	n/a	0.9988
p-value vs. Control group	0.5850	0.1345	0.7799	0.4606	n/a	n/a	n/a	n/a
SWV nerve/muscle ratio	0.99 ± 0.05	1.20 ± 0.18	1.20 ± 0.13	1.24 ± 0.13	0.99 ± 0.08	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.07	1.00 ± 0.06
p-value vs. 0 min	n/a	0.0293*	0.0336*	0.0089†	n/a	0.9996	0.9999	0.9980
p-value vs. 30 min	n/a	n/a	0.9999	0.9549	n/a	n/a	0.9999	0.9999
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	n/a	0.9383	n/a	n/a	n/a	0.9990
p-value vs. Control group	0.7994	0.0189*	0.0037†	0.0006†	n/a	n/a	n/a	n/a

Relative change in the SWV values from baseline:						
	Nerve-block group (n=7)			Control group (n=7)		
	30 min	60 min	90 min	30 min	60 min	90 min
SWV nerve	1.17 ± 0.14	1.21 ± 0.09	1.21 ± 0.07	1.01 ± 0.02	0.99 ± 0.03	1.00 ± 0.09
p-value vs. 30 min	n/a	0.8009	0.7723	n/a	0.6690	0.6380
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	0.9986	n/a	n/a	0.6380
p-value vs. Control group	0.0095 [†]	0.0009 [†]	< 0.0001 [†]	n/a	n/a	n/a
SWV muscle	0.99 ± 0.10	1.01 ± 0.06	0.98 ± 0.09	1.01 ± 0.05	0.99 ± 0.02	1.00 ± 0.10
p-value vs. 30 min	n/a	0.7875	0.6080	n/a	0.1235	0.4183
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	0.9513	n/a	n/a	0.7176
p-value vs. Control group	0.6623	0.9202	0.2046	n/a	n/a	n/a
SWV nerve/muscle ratio	1.21 ± 0.13	1.20 ± 0.08	1.25 ± 0.08	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.03	0.99 ± 0.06
p-value vs. 30 min	n/a	0.6858	0.9929	n/a	0.3805	0.0221
p-value vs. 60 min	n/a	n/a	0.7535	n/a	n/a	0.2753
p-value vs. Control group	0.0030 [†]	0.0001 [†]	<0.0001 [†]	n/a	n/a	n/a

Data are mean ± SD. n/a: not applicable. *p<0.05, † p<0.01.

Table 4. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values according to cutoff values

	Cutoff value	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	AUC
SWV nerve	1.54	90.5 (69.6–98.8)	57.1 (39.4–73.7)	55.9 (37.9–72.8)	90.9 (70.8–98.9)	0.779 (0.658–0.900)
SWV nerve/muscle ratio	1.09	95.2 (76.2–99.9)	85.7 (69.7–95.2)	80.0 (59.3–93.2)	96.8 (83.3–99.9)	0.939 (0.883–0.996)
Relative change in SWV nerve	1.08	100 (77.2–100)	95.2 (76.2–100)	95.5 (77.2–99.9)	100 (76.2–100)	0.977 (0.932–1.000)
Relative change in the SWV nerve/muscle ratio	1.10	100 (77.2–100)	100 (77.2–100)	100 (77.2–100)	100 (77.2–100)	1.000 (1.000–1.000)

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, AUC: area under the receiver operating characteristic curve. Numbers in parentheses are 95% confidence Intervals.

考察

本研究では、超音波パラメータの測定によって、神経ブロック後に SWV nerve 値と SWV nerve/muscle ratio およびそれらの相対変化率が上昇することが明らかとなった。また、SWV nerve 値の相対変化率、SWV nerve/muscle ratio、SWV nerve/muscle ratio の相対変化率は、神経ブロックの効果判定として高い診断能を有することが示された。さらに神経および筋肉の SWV の測定が神経ブロックの効果判定に有用な指標である可能性が示唆された。

今回の結果では、神経ブロック群において、SWV nerve 値がブロック前と比較し 30 分以降で増加し、90 分後まで高値を維持した。この増加に統計的有意性は認められなかったが、コントロール群では SWV nerve 値の変動に明らかな変化がみられなかったこと、ブロック群での 90 分後の SWV nerve 値はコントロール群と比較し有意に高値を示していること、同一の個体でブロック肢とコントロール肢を割り付けていることから、SWV nerve 値の増加は、局所麻酔薬の血中濃度の影響や液体注射・電気神経刺激による二次的变化ではなく、神経ブロックそのものによって生じた現象だと考えられる。今回の検討で統計学的な有意差が得られなかった原因の一つとして、個体間および個体内における SWV nerve 値のばらつきが考えられる。過去の研究では、末梢神経の組織弾性は、四肢の位置と動き、左右差、年齢などのさまざまな要因によって変動することが示されている。

る (38-41)。本研究では仰臥位かつ開脚位で超音波検査の測定を行っており、わずかな肢位の違いが個々の SWV 値のばらつきの原因となった可能性がある。実際に本研究では、神経ブロック群の神経ブロック後の SWV nerve 値の標準偏差は、ブロック前の値およびコントロール群の標準偏差と比較して相対的に大きな値を示した。個体間のばらつきを補正するために、同一脚においてブロック前後での SWV nerve 値の相対変化率を検証した結果、SWV nerve の相対変化率は SWV nerve の実測値よりも標準偏差が小さくなった。

本検証から SWV nerve/muscle ratio は SWV nerve の実測値と比較し神経ブロックの効果判定において高い診断能を示した。また、SWV nerve/muscle ratio の相対変化率は神経ブロックの効果判定の診断率は 100%であり、注目に値する。SWV muscle の実測値はブロック群およびコントロール群で有意な変化を示さなかったが、各個体で神経と筋肉の SWV 値の増減には相関する傾向がみられた (データ非掲載)。このことから各個体において神経/筋比を算出することにより、個体間での SWV 値のばらつきが補正されたと考えられる。本検証から、神経ブロックの効果を実際に予測する上では、SWV nerve の実測値よりも、筋肉の SWV 値との比や相対変化率を評価することが重要と考えられる。

神経ブロック後に CSA 値の有意な変化は観察されなかった。この結果は、局所麻酔薬の坐骨神経周囲への持続投与後も坐骨神経に形態学的変化がなかった

という過去のラットモデルを用いた研究結果と一致している (31)。また、犬の坐骨神経の直径が 2mm 以下と細小であることも CSA 値の有意な変化が検出されなかったことに影響を与えている可能性がある。また、神経ブロックに後に坐骨神経の NBF 値の有意な変化もみられなかった。過去の研究では、レボブピバカイン、ロピバカイン、およびブピバカインを含む局所麻酔薬が動物モデルの神経血流の減少を誘発することが示されている (31,32)。過去の研究と今回の我々の結果との乖離は、血流測定方法の違いによるものである可能性がある。血流評価については、これまでにレーザードプラフローメータを使用した報告 (33) があるが、標的神経の血流を直接測定するものである。局所麻酔薬による神経血流量の変化は、SMI の検出感度よりも非常に微弱なため、SMI はこの血流量の変化を同定できなかつたと推測される。イヌよりも太いヒトの神経においては、SMI による血流変化が同定される可能性はあるが、今回のデータからは、SMI による神経血流評価は神経ブロックの効果判定の指標としては不十分であると考えられる。加えて、SMI による神経血流の定量化には専用のソフトウェアを使用する必要がある点も臨床的応用を考慮する上では不利な点である。

神経ブロックに関連した SWV nerve 値の変化のメカニズムは不明であるが、いくつかの機序が推測される。まず、神経内血流の減少、神経代謝率の低下、および局所麻酔薬の細胞毒性効果が影響を与えている可能性が考えられる。過去

の研究では、局所麻酔薬を投与した後に神経内血流が減少することが示されている。また Crosby らは、局所麻酔薬を用いた脊髄麻酔時に、感覚および運動ブロックの結果として、脊髄神経細胞の代謝率が低下することを報告している(42)。さらに、神経細胞培養細胞を用いた研究では、局所麻酔薬には、細胞増殖や運動性の抑制、また細胞生存率の低下などの、様々な細胞毒性があることが示されている(43-45)。糖尿病性ニューロパチーおよび神経圧迫性ニューロパチーにおいて、神経の虚血が神経弾性の増加に関連することが報告されている(16,22,24)。

これらの研究結果を末梢神経ブロックの事象に直接外挿することはできないが、これらの要因の複合により神経ブロック後に神経内の一過性虚血と浮腫が生じ、その結果、神経の弾性の増加が生じる可能性が推察される。その他、局所麻酔薬の膜拡張効果や神経ブロックによって誘発される周囲組織の弾性の変化なども、SWV nerve 値の変化に影響を与えた可能性がある。

超音波検査を使用した評価には、現在使用されている神経ブロックの効果評価法と比較し多くの利点があり、臨床医学へも応用可能である。超音波検査、特に SWV 測定は、患者の訴えや反応に依存するピンプリック法やコールドテストとは異なり、客観的かつ定量的な評価が可能である。また、ピンプリック法やコールドテストの様に被検者に不快な感覚刺激を生じない。さらに、全身麻酔下

の患者にも応用可能である。加えて、神経ブロックの画像ガイドとして超音波画像を使用しているため、手技から効果判定まで同一機器を使用した評価が可能である。神経ブロックは10%~15%の割合で不成功となることがある(6-9)。超音波エラストグラフィは、非侵襲的かつ客観的に神経ブロックの不成功を検出できる簡単な方法であるため、追加の神経ブロックを行うなどの代替手段検討のための時間を短縮し、結果、総手技時間の遅延や患者満足度の低下を回避し得る可能性がある。一方、現在使用されているブロック評価手法と比較して、超音波エラストグラフィを使用した評価には、SWV測定が可能な超音波装置が必要であることやSWV測定の手法がピンプリック法やコールドテストと比較すると操作が煩雑で、手技の習熟に一定時間を要する可能性があるなど、不利な点もある。

本研究にはいくつかのlimitationがある。まず今回の検討では例数が少ないことが挙げられる。また、超音波エラストグラフィでの評価は、対象とする神経の太さ、深さ、検査者の熟達度や経験も影響する可能性がある。本研究はイヌを対象としているため、皮膚感覚テストを使用して感覚神経ブロックを直接評価していない。しかしながら、神経ブロックの効果は感覚神経に続いて運動神経に生じるとされているため(35)、運動神経ブロックの効果を確認している本研究の結果には大きく影響しないと考える。最後に、神経ブロック後30分からのみを

評価したため、SWV 値が神経ブロック後のより早いタイミングで神経ブロックの効果判定ができるかについての検証ができていない点も挙げられる。

結論

超音波検査を用いた神経や筋の SWV 測定は、神経ブロックの効果判定を行う上で、高い診断能と客観性を備えた、簡便かつ非侵襲的な手法となりうる。今後、他の神経や局所麻酔薬における妥当性評価を行う必要はあるが、今回の動物実験による結果は、ヒトへの臨床応用が十分期待できる極めて有用な研究と考えられる。

References

- 1) Mouquet C, Bitker MO, Bailliart O, Rottembourg Clergue F, Montejo LS, Martineaud JP, Viars P. Anesthesia for creation of a forearm fistula in patients with end stage renal failure. *Anesthesiology* 1989;70:909–14.
- 2) Laskowski IA, Muhs B, Rockman CR, Adelman MA, Ranson M, Cayne NS, Leivent JA, Maldonado TS. Regional nerve block allows for optimization of planning in the creation of arteriovenous access for hemodialysis by improving superficial venous dilatation. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:730–3.
- 3) Malinzak EB, Gan TJ. Regional anesthesia for vascular access surgery. *Anesth Analg* 2009;109:976–80.

- 4) O'Donnell BD, Ryan H, O'Sullivan O, Iohom G. Ultrasoundguided axillary brachial plexus block with 20 milliliters local anesthetic mixture versus general anesthesia for upper limb trauma surgery: an observer-blinded, prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2009;109:279–83.
- 5) Chiba E, Hamamoto K, Nagashima M, Matsuura K, Okochi T, Tanno K, Tanaka O. Efficacy of Ultrasound-Guided Axillary Brachial Plexus Block for Analgesia During Percutaneous Transluminal Angioplasty for Dialysis Access. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1407-12.
- 6) Perlas A, Brull R, Chan VW, McCartney CJ, Nuica A, Abbas S. Ultrasound guidance improves the success of sciatic nerve block at the popliteal fossa. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:259-65.
- 7) Sites BD, Beach ML, Chinn CD, Redborg KE, Gallagher JD. A comparison of sensory and motor loss after a femoral nerve block conducted with ultrasound versus ultrasound and nerve stimulation. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:508-13.
- 8) Salinas FV. Ultrasound and review of evidence for lower extremity peripheral nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:S16-25.
- 9) Albrecht E, Mermoud J, Fournier N, Kern C, Kirkham KR. A systematic review of ultrasound-guided methods for brachial plexus blockade. *Anaesthesia* 2016;71:213-27.

- 10) Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Assessment of regional analgesia in humans: a review of methods and applications. *Anesthesiology* 2000;93:1517–30.
- 11) Ode K, Selvaraj S, Smith AF. Monitoring regional blockade. *Anaesthesia* 2017;72 Suppl 1:70-75.
- 12) Wu X, Li J, Joypaul K, Bao WW, Wang D, Huang YJ, Li PC, Mei W. Blood flow index as an indicator of successful sciatic nerve block: a prospective observational study using laser speckle contrast imaging. *Br J Anaesth* 2018;121:859-866.
- 13) Martinoli C, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, Simonetti S, Derchi LE. US of nerve entrapments in osteofibrous tunnels of the upper and lower limbs. *Radiographics* 2000;20:S199-213.
- 14) Watanabe T, Ito H, Sekine A, et al. Sonographic evaluation of the peripheral nerve in diabetic patients: the relationship between nerve conduction studies, echo intensity, and cross-sectional area. *J Ultrasound Med* 2010; 29:697–708.
- 15) Vanderschueren GA, Meys VE, Beekman R. Doppler sonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review. *Muscle Nerve* 2014;50:159-63.
- 16) Kantarci F, Ustabasioglu FE, Delil S, et al. Median nerve stiffness measurement by shear wave elastography: a potential sonographic method in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Eur Radiol* 2014;24:434–440.

- 17) Dikici AS, Ustabasioglu FE, Delil S, et al. Evaluation of the tibial nerve with shear-wave elastography: a potential sonographic method for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. *Radiology* 2017; 282:494–501.
- 18) İnal M, Tan S, Yumusak EM, Şahan MH, Alpua M, Örnek K. Evaluation of the optic nerve using strain and shear wave elastography in patients with multiple sclerosis and healthy subjects. *Med Ultrason* 2017; 19:39–44.
- 19) Aslan A, Aktan A, Aslan M, Gülseren Y, Kabaalioglu A. Shear wave and strain elastographic features of the brachial plexus in healthy adults: reliability of the findings—a pilot study. *J Ultrasound Med* 2018; 37:2353–2362.
- 20) Georgiev GP, Karabinov V, Kotov G, Iliev A. Medical Ultrasound in the Evaluation of the Carpal Tunnel: A Critical Review. *Cureus* 2018;10(10):e3487.
- 21) Kültür T, Okumus, M, İnal M, Yalçın S. Evaluation of the brachial plexus with shear wave elastography after radiotherapy for breast cancer. *J Ultrasound Med* 2018; 37:2029–2035.
- 22) Cingoz M, Kandemirli SG, Alis DC, Samanci C, Kandemirli GC, Adatepe NU. Evaluation of median nerve by shear wave elastography and diffusion tensor imaging in carpal tunnel syndrome. *Eur J Radiol* 2018;101:59-64.
- 23) Aslan M, Aslan A, Emeksiz HC, Candan F, Erdemli S, Tombul T, Gunaydin GD,

Kabaalioglu A. Assessment of peripheral nerves with shear wave elastography in type 1 diabetic adolescents without diabetic peripheral neuropathy. *J Ultrasound Med* 2019;38:1583-1596.

24) Jiang W, Huang S, Teng H, Wang P, Wu M, Zhou X, Xu W, Zhang Q, Ran H. Diagnostic performance of two-dimensional shear wave elastography for evaluating tibial nerve stiffness in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Eur Radiol* 2019;29:2167-2174.

25) Wen J, Wang Y, Jiang W, Luo Y, Peng J, Chen M, Jing X. Quantitative Evaluation of Denervated Muscle Atrophy with Shear Wave Ultrasound Elastography and a Comparison with the Histopathologic Parameters in an Animal Model. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:458-466.

26) Zhu Y, Jin Z, Luo Y, Wang Y, Peng N, Peng J, Wang Y, Yu B, Lu C, Zhang S. Evaluation of the Crushed Sciatic Nerve and Denervated Muscle with Multimodality Ultrasound Techniques: An Animal Study. *Ultrasound Med Biol* 2020;46:377-392.

27) Saiki K, Tsuzuki N, Tanaka R. The effect of muscle-tone-reducing procedures in athetotic head movements: partial nerve block by lidocaine and surgical release of the neck muscles. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1308-14

28) Hingorani AP, Ascher E, Gupta P, et al. Regional anesthesia: preferred technique for

venodilatation in the creation of upper extremity arteriovenous fistulae. *Vascular* 2006; 14: 23e6.

29) Galvin EM, Niehof S, Medina HJ, Zijlstra FJ, van Bommel J, Klein J, Verbrugge SJ. Thermographic temperature measurement compared with pinprick and cold sensation in predicting the effectiveness of regional blocks. *Anesth Analg* 2006;102:598-604.

30) Li J, Karmakar MK, Li X, Kwok WH, Ngan Kee WD. Regional hemodynamic changes after an axillary brachial plexus block: a pulsed-wave Doppler ultrasound study. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 111e8.

31) Bouaziz H, Iohom G, Estèbe JP, Campana WM, Myers RR. Effects of levobupivacaine and ropivacaine on rat sciatic nerve blood flow. *Br J Anaesth.* 2005;95:696-700.

32) Wiesmann T, Müller S, Müller HH, Wulf H, Steinfeldt T. Effect of bupivacaine and adjuvant drugs for regional anesthesia on nerve tissue oximetry and nerve blood flow. *J Pain Res* 2018;11:227-235.

33) Mahler SP, Adogwa AO. Anatomical and experimental studies of brachial plexus, sciatic, and femoral nerve-location using peripheral nerve stimulation in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2008;35:80-9.

34) Campoy L, Bezuidenhout AJ, Gleed RD, Martin-Flores M, Raw RM, Santare CL, Jay

AR, Wang AL. Ultrasound-guided approach for axillary brachial plexus, femoral nerve, and sciatic nerve blocks in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2010;37:144-53.

35) Hadzic A. *Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 1st ed. New York: McGrawHill Medical; 2006. pp.159.

36) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–8

37) Swets JA. *Signal Detection Theory and ROC Analysis in Psychology and Diagnostics: Collected Papers*. East Sussex: 1996. pp. 94–117.

38) Greening J, Dilley A. Posture-induced changes in peripheral nerve stiffness measured by ultrasound shear-wave elastography. *Muscle Nerve* 2017;55:213-222.

39) Bihui Zhu, Feng Yan, Ying He, Liyun Wang, Xi Xiang, Yuanjiao Tang, Yujia Yang, Li Qiu. Evaluation of the healthy median nerve elasticity: Feasibility and reliability of shear wave elastography. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12956.

40) Hirata K, Yamadera R, Akagi R. Associations between Range of Motion and Tissue Stiffness in Young and Older People. *Med Sci Sports Exerc* 2020; 52:2179–2188.

41) Rugel CL, Franz CK, Lee SSM. Influence of limb position on assessment of nerve mechanical properties by using shear wave ultrasound elastography. *Muscle Nerve* 2020;61:616-622.

- 42) Crosby G. Local spinal cord blood flow and glucose utilization during spinal anesthesia with bupivacaine in conscious rats. *Anesthesiology* 1985; 63: 55–60
- 43) Myers RR, Kalichman MW, Reisner LS, Powell HC. Neurotoxicity of local anesthetics: altered perineurial permeability, edema, and nerve fiber injury. *Anesthesiology*. 1986;64(1):29–35.
- 44) Kalichman MW, Powell HC, Myers RR. Quantitative histologic analysis of local anesthetic-induced injury to rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;250(1):406–413.
- 45) Hogan QH. Pathophysiology of peripheral nerve injury during regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:435-41.