

博士論文

論文題目

超音波装置エラストグラフィを用いた手根管症候
群における軟部組織弾性に関する研究

氏 名 宮本 英明

目次

要旨	4頁
第1章 序文	5頁
1-1 手根管症候群	
1-2 超音波装置エラストグラフィ	
1-3 静的エラストグラフィの測定手法	
1-4 本研究の目的	
第2章 研究Ⅰ 正中神経の断面積と硬さを指標とした超音波診断	17頁
2-1 目的	
2-2 対象と方法	
2-3 結果	
第3章 研究Ⅱ 横手根靭帯弾性の特徴	26頁
3-1 目的	
3-2 対象と方法	
3-3 結果	
第4章 研究Ⅲ ステロイド注射が手根管内軟部組織に及ぼす影響	33頁

4-1	目的	
4-2	対象と方法	
4-3	結果	
第5章	考察	41頁
	結論	44頁
	謝辞	45頁
	略語集	46頁
	参考文献	47頁

要旨

手根管症候群 (Carpal Tunnel Syndrome; CTS) は頻度の高い絞扼性末梢神経障害であるが、その病態は明らかになっていない。本研究では、超音波装置エラストグラフィを用いて、正中神経や神経周囲軟部組織弾性を評価し、CTSの病態理解と新しい診断法について3つの研究を行った。

研究Ⅰでは、正中神経弾性を指標とした新しいCTS診断法について検討し、その診断法が有用であることが分かった。研究Ⅱでは、CTSの病因の一つと考えられている横手根靭帯弾性の特徴を調査し、罹患靭帯が硬化していることが明らかになった。研究Ⅲでは、CTSに対する一般的な治療法である手根管内ステロイド注射が、手根管内軟部組織弾性の硬化を改善することが明らかになった。

第1章 序文

1-1 手根管症候群

手根管症候群（CTS）は、手指の感覚障害と母指の筋力低下を症状とする、頻度の高い絞扼性末梢神経障害である。本邦での大規模疫学調査は行われていないが、海外での一般成人における有病率は3～5%¹で、年間人口1000人当たり約3人が罹患すると報告されている²。女性が男性に比べて2～5倍多く、特に妊娠・出産期や更年期に好発する^{1,3}。

手根管は手関節の遠位で、横手根靭帯を屋根とする複数の手根骨に囲まれた骨線維性のトンネル構造をしており、この中に正中神経と指屈筋腱（長母指屈筋腱が1本、示指から小指の浅指屈筋腱と深指屈筋腱が4本ずつ）が計9本走行している（図1）。

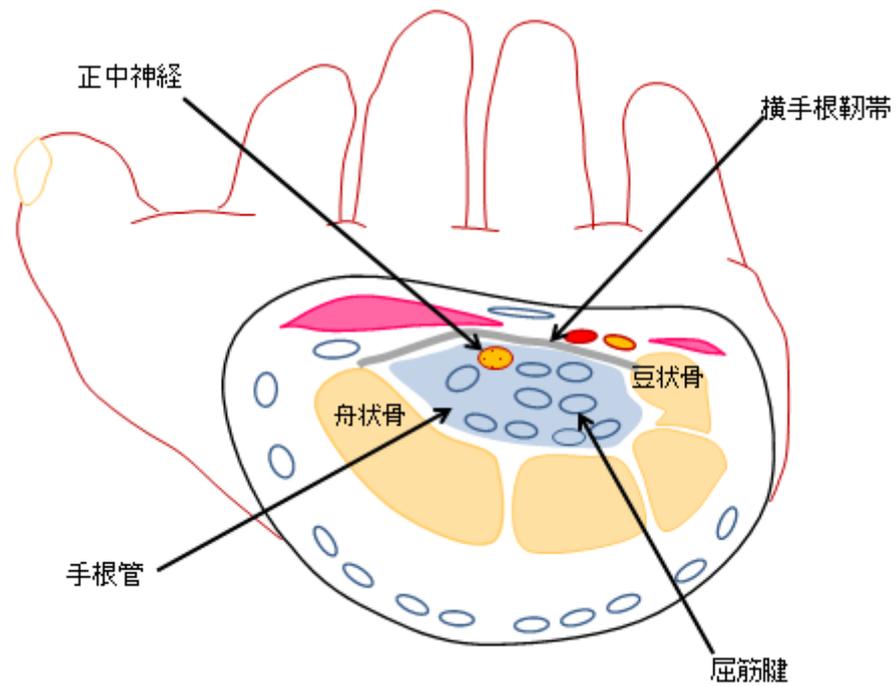


図1 手根管断面の模式図

CTS では、この手根管内圧が上昇することにより、正中神経が絞扼され、その支配領域である母指～環指橈側の感覚障害と、主に短母指外転筋の筋力低下を生じると考えられている⁴。多くの場合、CTS 罹患正中神経は横手根靭帯直下で絞扼され、手根管入口部で腫大し、偽神経腫を形成している⁵ (図2)。

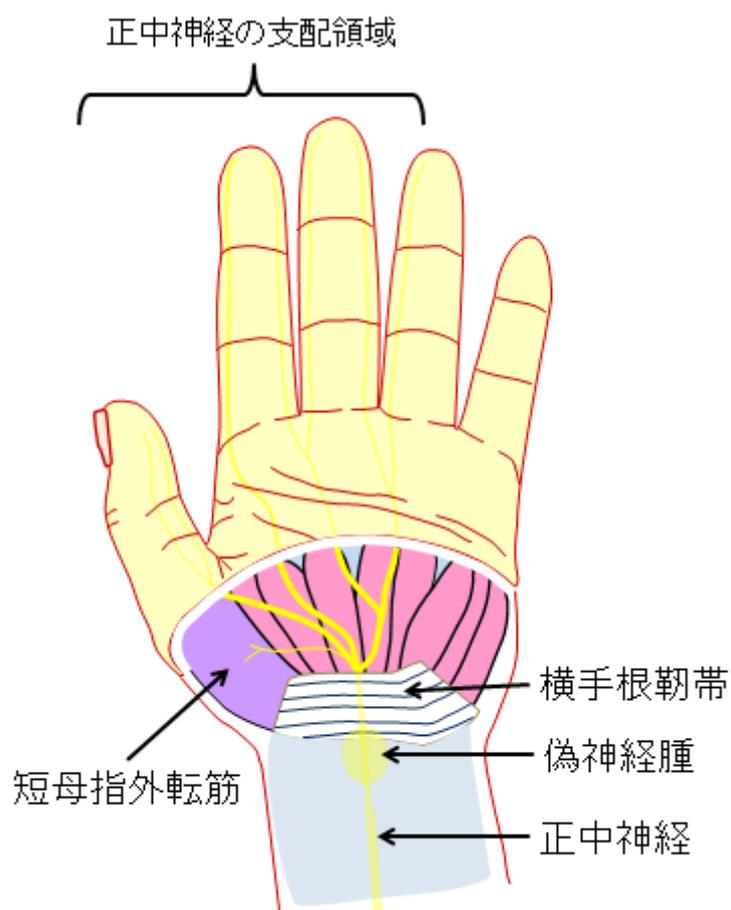


図2 正中神経の走行

正中神経は横手根靭帯の直下を通り、短母指外転筋への筋枝を出す。正中神経は手根管を出たのち、母指から環指橈側の固有指神経へと分岐する。

手根管内圧上昇の原因としては、スポーツや仕事による手の過使用や、女性ホルモンバランスの変化による手根管周囲組織の線維化や浮腫などが指摘

されている^{6,7}。CTS の手術の際には、横手根靭帯や屈筋腱滑膜など手根管内軟部組織が硬くなっていることを経験するが、その評価は定性的なものであり、これまで生体組織弾性に関して定量的に評価することは困難であった。

1-2 超音波装置エラストグラフィ

日常診療において、われわれは“触診”により生体組織や病変の形・大きさ・硬さを推察することができる。現代医学では、各種画像診断ツール（X線、CT、MRI など）を用いることによって、組織の形や大きさを定量的に評価することが可能になっているが、これらのツールから硬さに関する情報を得ることはできない。一方、多くの病変は、線維化、浮腫、細胞稠密性などにより、正常組織と硬さが異なることも知られており、組織弾性を定量的に評価することは、病変検出ならびに特異的診断の指標になり得る。例えば、乳がんや前立腺がんは、がん細胞の増殖とともにその硬さを増すことが報告されている⁸（図3）。

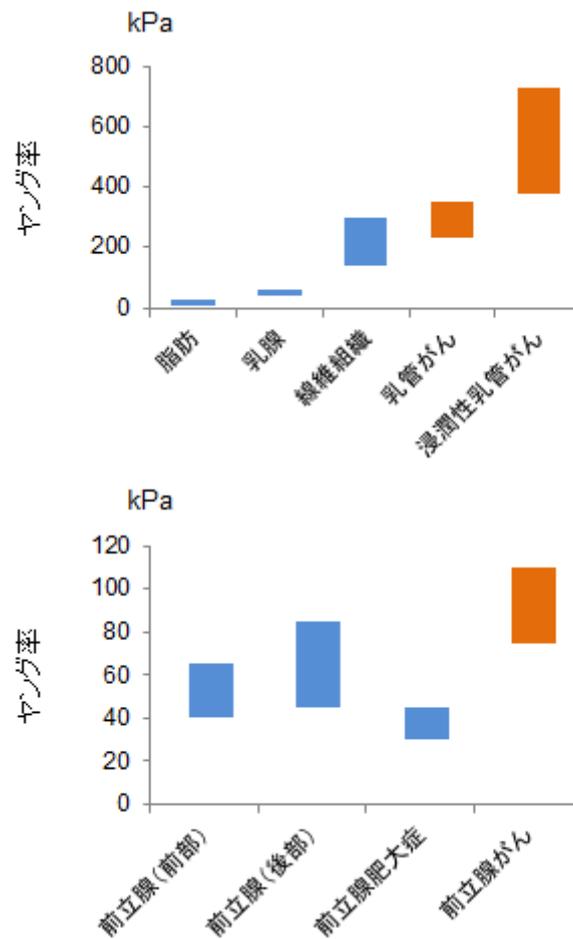


図3 正常組織と乳がん・前立腺がんの硬さ

“硬さ”を示す物理量はヤング率であり、値が大きほど硬い。
文献8から引用改変

近年、超音波装置エラストグラフィを用いて軟部組織弾性を定量的に評価することが可能になった。生体組織間のヤング率の差は、軟部でも組織に

より 1~100kPa と幅があり、線維化組織や軟骨は 100~1000kPa、骨は 10^8 kPa 以上である⁹。つまり、これら各組織間のヤング率の大きな差が、コントラストとして、“硬さ”の画像化に役立っている。

現在、臨床応用されているエラストグラフィには、対象に圧力を加えたときに生じるひずみの大きさから、硬さを測定する“静的”エラストグラフィ（または strain elastography）と、対象に微細な振動を与え、対象内を剪断波が伝播する速度を計測し、硬さを算出する“動的”エラストグラフィ（または shear-wave elastography）という、異なる2つの原理に基づいた装置がある。動的エラストグラフィは、対象組織のヤング率を直接算出できる利点があるが、手根管のように骨で囲まれ、剪断波が遮蔽されてしまうような部位での測定には適していない。それに対し、静的エラストグラフィは、組織弾性を“2つの領域のひずみ値の比”としてしか定量化できないが、手根管の観察には適している。そのため本研究の測定には、静的エラストグラフィを使用した。

1-3 静的エラストグラフィの測定手法

次に、静的エラストグラフィの測定手法について述べる。まず、超音波プローベを体表に軽く押し当て、関心領域にひずみ（変形率）を生じさせる。

この組織のひずみを超音波エコー信号から解析し、ひずみ分布をリアルタイムで映像化する。ひずみ分布の解析手法を、ばねモデルを用いて示す（図4）。

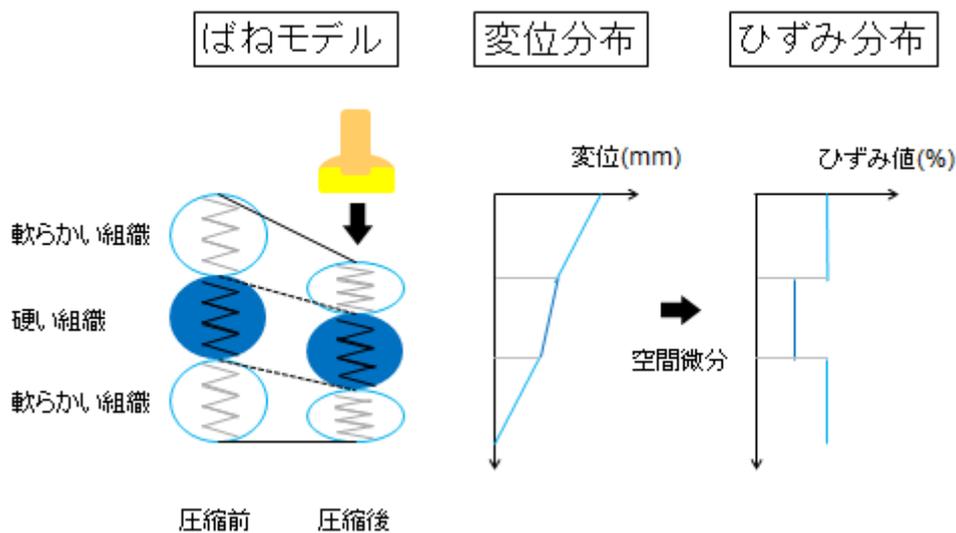


図4 静的エラストグラフィの原理

図左のように、軟らかいばねと硬いばねが一次元的に連結されたモデルを考える。この一次元ばねを圧縮すると、各部の変位は図中央のような変位分布となる。超音波エコー信号を用いて各部の変位分布を計測し、その空間微分をとることで図右のようなひずみ分布を得る。つまり、軟らかい組織はひずみ値（単位は%）が大きくなり、硬い組織ではひずみ値が小さくなる。静的エラス

トグラフィーは、このひずみ分布をカラーマッピングとして画像化し、さらに、ある2つの領域のひずみ値の比 (Strain ratio) を求めることで、組織弾性を定量化している (図5、図6)。

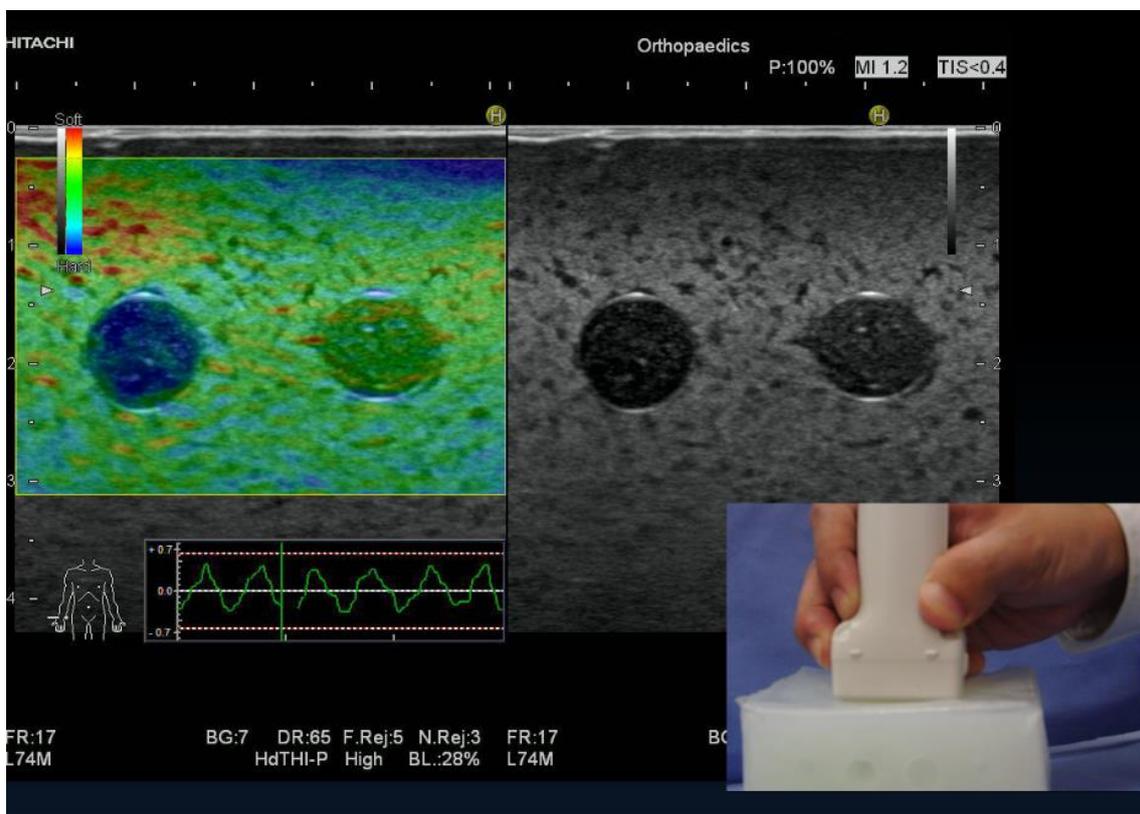


図5 エラストグラフィー画像

右：B-モードでは同じように低エコーに描出されるファントム
左：左のファントムは硬く（青）、右は軟らかい（緑）ことが分かる

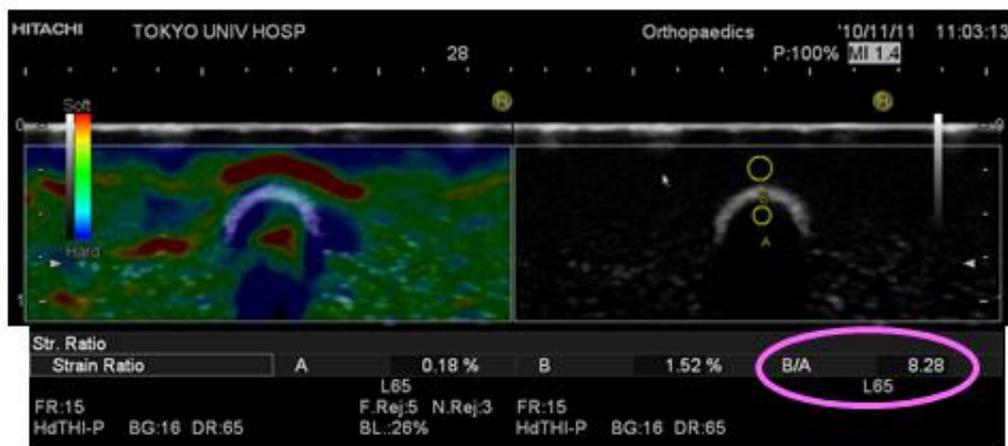


図6 Strain ratio の測定例

関心領域 A のひずみ値は 0.18%、領域 B のひずみ値は 1.52% で、A は B に対して 8.28 倍硬いことを示している。ひずみ値は対象を圧迫する力により変化するが、Strain ratio は理論上変化しない。

静的エラストグラフィでは、歪みをより正確に算出する方法がさまざまに考え出されているが、本研究で使用したエラストグラフィは複合自己相関法を使って組織圧迫前と圧迫後におけるエコー信号の類似性を調べている。複合自己相関法では、解析窓を短くするほど空間分解能は高くなるが、狭い範囲だけの類似性を見ることになるので雑音が多くなり、変位・歪みの信頼性は低下する。逆に解析窓を長くすると雑音が少なくなるが、実際にはその中に多数の歪みが分布していることになり、空間分解能が低下する¹⁰。

本研究で使用したエラストグラフィ解析窓の幅は公表されていないが、過去の報告から 2.6 mm×8 mm (11 ライン×20 波長)に近いサイズと考えられる¹¹。

すでに、この静的エラストグラフィは、乳線・肝臓・膵臓・前立腺・甲状腺疾患の鑑別診断や治療効果判定に有用であることが報告されている¹²⁻¹⁶。運動器領域の疾患では、腱付着部症・神経筋疾患・創傷治癒過程などにおいて、触診上、組織の軟化や硬化を経験する。CTS において、正中神経や神経周囲軟部組織弾性の変化を明らかにすることは、その発症機序や病態の解明の一助になると考えた。

1-4 本研究の目的

本論文では、超音波装置エラストグラフィを用いて、「CTS における正中神経と神経周囲軟部組織弾性」に焦点を当てて行った 3 つの研究について報告する。

CTS について診断基準は定められていないが、米国整形外科学会の CTS 診断ガイドラインでは、臨床症状・しびれの誘発テスト・2 点識別覚・電気生理学的検査が推奨されている¹⁷。代表的なしびれの誘発テストに、Phalen テストと

Tinel 様徴候があり、Phalen テストは、被検者の両手背を合わせて手関節屈曲位とし、正中神経支配領域におけるしびれ増悪の有無を診るテストで、感度は 10%～70%、特異度は 55%～86%と報告されている¹⁸。また、Tinel 様徴候は、手掌手根管部を打腱器で軽く叩打し、正中神経支配領域への放散痛の有無を診るテストで、感度は 9%～89%、特異度は 55%～96%と報告されている¹⁸。このように診断精度が報告によりばらつく原因は、誘発テストの評価が主観的であるためと考えられている。一方、電気生理学的検査は、客観的な検査として CTS の診断に広く用いられているが、この検査も感度は 56%～85%¹⁹と報告により幅広く、また、偽陰性率が高い（16%～34%）ことも指摘されている²⁰。

近年、低侵襲・リアルタイムでの観察が可能・費用対効果が高い、という利点²¹から、エコーを用いた正中神経断面積を指標とする診断法の有用性が多く報告されている²²⁻²⁶。そこで、研究 I では、超音波装置エラストグラフィを用いて、健常者と CTS 患者の正中神経断面積と硬さを比較し、それらを指標とする新しい CTS 診断法について検討した。

また CTS の病態については、横手根靭帯や屈筋腱滑膜など、神経周囲組織の変性が手根管内圧上昇を引き起こしたり、神経を直接圧迫したりして、神経の絞扼に関与していると考えられている^{6,7}が、それらの生体内組織弾性について調べた報告はない。研究 II では、CTS の病因の一つと考えられる横手根靭

帯弾性の特徴を、研究Ⅲでは、正中神経周囲組織弾性の特徴を調査し、CTS の病態について検討した。

さらに、CTS に対して有効な保存治療の一つに、ステロイド手根管注射がある²⁷。研究Ⅲでは、ステロイド注射が、正中神経や神経周囲組織弾性に及ぼす影響についても観察した。本研究は CTS に関連する生体内軟部組織弾性に着目し、調査した初の研究である。

第 2 章 研究 I 正中神経の断面積と硬さを指標とした超音波診断

2-1 目的

本研究の目的は、正中神経の断面積と硬さを指標とした CTS 診断法の診断精度を評価することである。

2-2 対象と方法

本研究はオーストリアのインスブルック大学において倫理審査承認を得て、オーストリア人を対象に行った。まず健常者 10 人（男性 3 人、女性 7 人、平均 61 歳、39-81 歳）の両手、計 20 手を対象として、正中神経弾性の検者間信頼性を知るべく予備実験を行った。検者 A（運動器エラストグラフィー検査経験 5 年）、検者 B（同 4 年）、検者 C（同 3 年）の 3 名が、各自の測定結果について盲目的に、独立して計測を行った。

検者と被検者は正対し、被験者は肘関節屈曲 90 度、前腕回外位、手関節中間位、手指を伸展した状態で検査を行った。超音波装置エラストグラフィー（日立アロカ社製 HI VISION Preirus、5-18MHz リニアプローベ）を用いて舟状骨－豆状骨レベルでの手根管短軸像を描出した（図 7）。

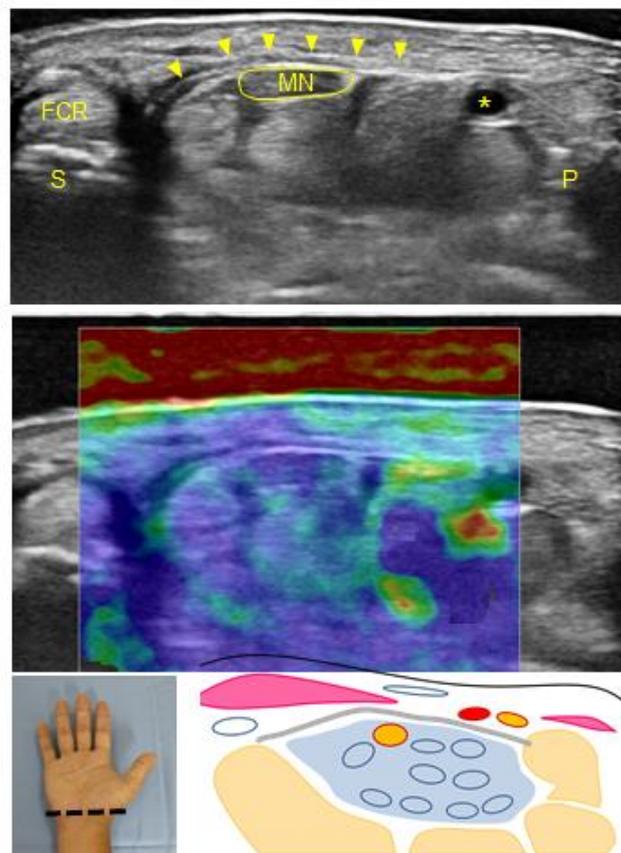


図7 エラストグラフィー手根管短軸像

FCR：橈側手根屈筋、S：舟状骨、▼：横手根靭帯、MN：正中神経、
*：尺骨動脈、P：豆状骨

ヤング率が一定の音響カプラ（日立アロカ社製 EZU-TECPL1）を基準領域として設定し、正中神経の Strain ratio を計測した（図 8、図 9）。正中神経が硬くなるほど、Strain ratio の値は大きくなる。



図8 音響カプラ

ヤング率が一定の音響カプラ（左）をプローベに装着（右）して計測した。これにより、異なる個体で測定された軟部組織の **Strain ratio** 同士を客観的に比較することが可能となる

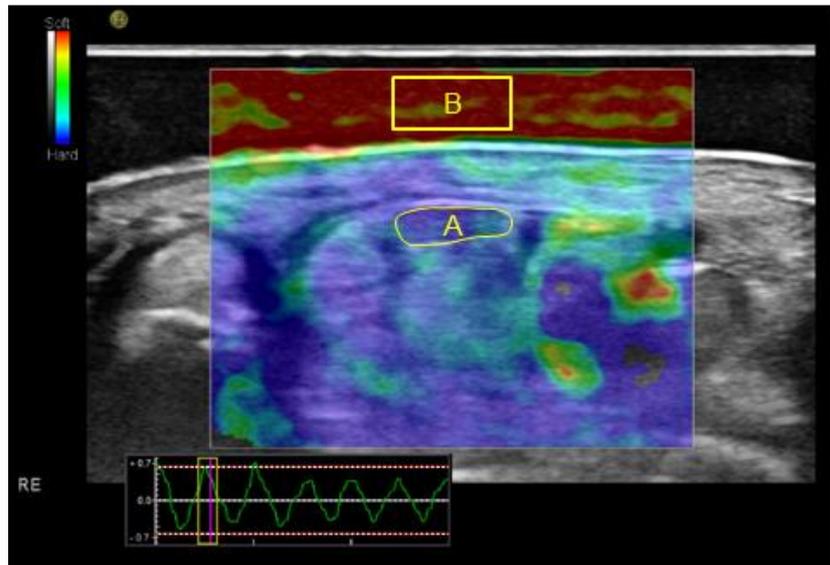


図9 正中神経の硬さの評価（研究I）

手根管短軸像で、正中神経を対象領域Aに、ヤング率が一定の音響カプ
ラを基準領域Bに設定し、Strain ratioを計測した。

図7を再掲、一部改変

次に、予備実験とは別の健常者22人（男性3人、女性19人、平均61
歳、40-88歳）の両手、計44手を健常群とし、検者とは別の医師により、臨床
症状と電気生理学的検査（運動神経遠位潜時 >4.0 m/sec、感覚神経遠位潜時 >3.7
m/sec、感覚神経活動電位 <20 μ V、または運動神経伝導速度 <50 m/sec）¹⁷から
CTSと診断された31人43手（男性3人、女性28人、平均62歳、39-92歳）を

罹患群とし、正中神経の断面積と Strain ratio を計測した。正中神経断面積は、超音波機器に装備されている計測ソフトを用いて測定した。健常群と罹患群の背景を表 1 に示す。

表 1 健常群と罹患群の背景 (研究 I)

	健常群	罹患群	P値
症例数(人)	22	31	
対象(手)	44	43	
年齢(歳)*	60.9±13.2	62.0±13.3	0.77
性別(女性/男性)	19/3	28/3	
内訳(女性の手/男性の手)	38/6	39/4	0.74

* 平均±SD

文献 30 から引用改変

本研究では、健常者を研究ボランティアとして募集し、手に外傷歴や手術歴がある人・関節リウマチなど関節障害を合併する疾患をもつ人・3 か月以内に手根管注射歴がある患者を除外した。エラストグラフィーの検査中、検者

は病歴や症状など診断に関する問診を行わず、盲目的に測定した。また検者バイアスを避けるために、健常者・患者に関わらず、すべての被検者の両手を検査し、分析の際に患者健常側のデータを除外した。すべての被検者から、データと画像が研究に使用され、公表されることへの同意を書面で取得した。

統計学的解析には Stata 12.1 (College Station 社) を用い、予備実験では、得られた正中神経の Strain ratio から、3 人の検者間信頼性 (ICC) を求めた。また、健常正中神経断面積と年齢、健常正中神経弾性と年齢の相関には Pearson の相関係数を求めた。健常群と罹患群の比較には unpaired t 検定と Fisher の正確確率検定を行い、正中神経断面積と Strain ratio を指標とする CTS 診断法の診断精度は、ROC 分析およびロジスティック回帰分析、ROC-area under the curve (ROC-AUC) の比較は Cleves の方法²⁸を用いて解析した。 $P<0.05$ を統計学的有意差ありとした。

2-3 結果

予備実験で行った、正中神経の Strain ratio についての 3 人の検査者間信頼性は、 $ICC=0.62$ (95% 信頼区間: 0.38、0.81) で良好であった。

健常正中神経断面積と年齢の間、健常正中神経弾性と年齢の間に相関は

なかった ($P=0.28$ 、 $P=0.38$) (図 10)。

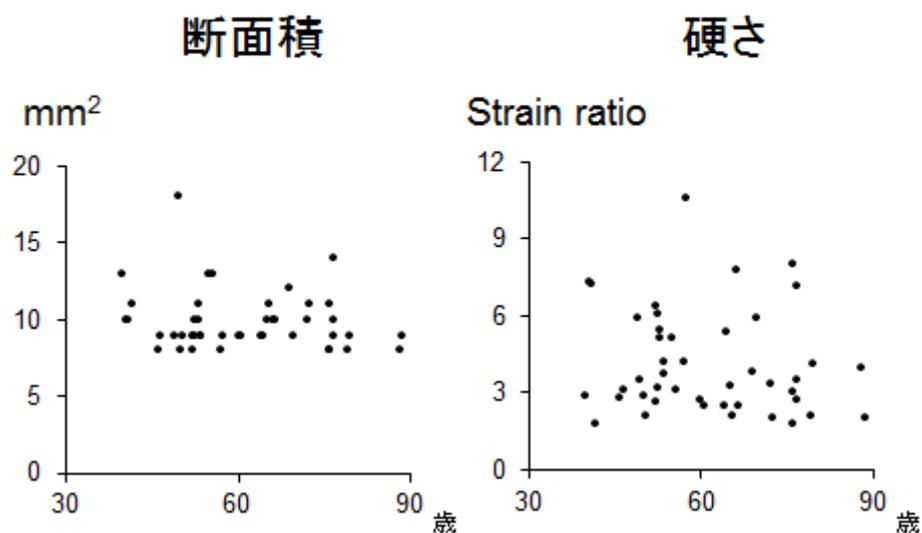


図 10 健常正中神経の断面積・硬さと年齢の関係

断面積・硬さともに年齢との相関はなかった。

健常群と CTS 罹患群との比較では、正中神経断面積は、罹患群 13.7 ± 2.5 mm² (平均 \pm SD) であり、健常群 (9.9 ± 1.3 mm²) よりも大きく ($P < 0.001$)、正中神経の Strain ratio は罹患群 6.9 ± 0.7 で、健常群 (4.1 ± 0.3) よりも硬化していた ($P < 0.001$) (図 11)。

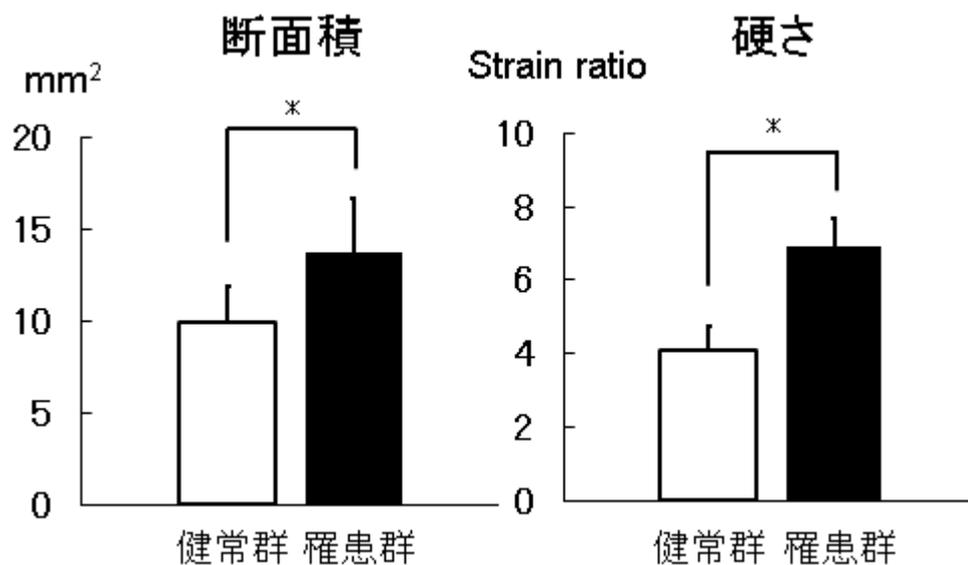


図 11 正中神経の断面積と硬さ（健常群と CTS 罹患群の比較）

CTS 罹患神経は腫大し、硬化していた

* $P < 0.001$

また、これらの結果を用いて、CTS 診断についての ROC 分析を行うと、正中神経断面積では 11 mm^2 、正中神経の Strain ratio では 4.3 というカットオフ値が得られ、正中神経断面積を単独で指標とした診断法は、感度 82%、特異度 75%であり、Strain ratio を単独で指標とした診断法では、感度 82%、特異度 68%であった。

診断精度をあらわす ROC-AUC の値は、正中神経断面積を単独で用いた診断法 (0.85) の方が、Strain ratio を単独で用いた診断法 (0.78) よりも高い値だったが、統計学的有意差はなかった ($P=0.28$)。さらに、断面積と Strain ratio の値をともに変数とするようなロジスティックモデルを求めると、CTS は

$$-9.8+0.64\times\text{“断面積”}+0.45\times\text{“Strain ratio”}\geq 0.55$$

で診断することができ、この方法では感度が 81%、特異度が 91%、ROC-AUC は 0.91 となり、断面積のみを指標として用いた方法よりも高い診断精度であった ($P<0.01$)。各診断法の診断精度を表 2 にまとめた。

表 2 正中神経の硬さや断面積を指標とした診断法の比較

測定指標	感度	特異度	ROC-AUC
Strain ratio ≥ 4.3	82% [66, 91]	68% [53, 80]	0.78 [0.69, 0.88]
断面積 $\geq 11\text{ mm}^2$	82% [66, 91]	75% [61, 85]	0.85 [0.78, 0.93]
ロジスティックモデル ≥ 0.55	81% [65, 91]	91% [71, 96]	0.91 [0.85, 0.97]*

N.S.

ブラケット内は 95%信頼区間を示す

N.S.: not significant

* $P<0.01$

文献 29 から引用改変

第 3 章 研究Ⅱ 横手根靱帯弾性の特徴

3-1 目的

本研究の目的は、手根管症候群の病因の一つと考えられる横手根靱帯弾性の特徴を明らかにすることである。

3-2 対象と方法

本研究は東京大学において倫理審査承認を得て日本人を対象に行った。まず健常ボランティア 17 人（男性 4 人、女性 13 人、平均 60 歳、37-84 歳）の両手、計 34 手を対象として、正常値や背景（利き手と年齢）との関連を知るべく予備実験を行った。材料と方法は第 2 章と同様に行い、測定項目は横手根靱帯の厚さと硬さで、硬さは音響カプラを基準に、横手根靱帯の **Strain ratio** を計測した（図 12）。横手根靱帯が硬くなるほど、**Strain ratio** の値は大きくなる。

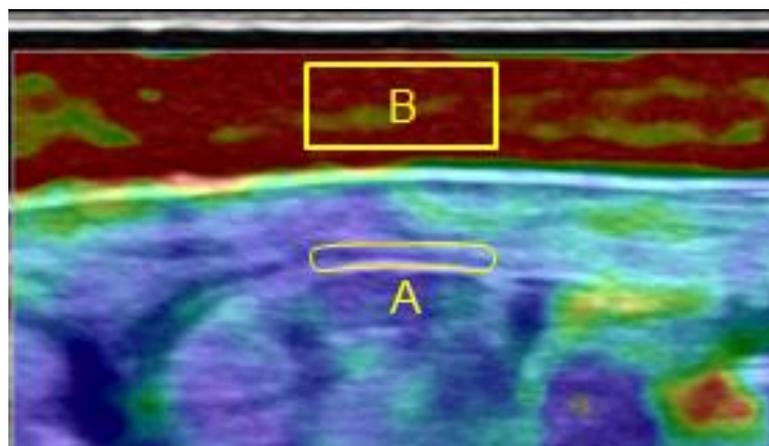


図 12 横手根靭帯の硬さの評価（研究Ⅱ）

手根管短軸像を描出し、横手根靭帯を対象領域 A に、ヤング率が一定の音響カプラを基準領域 B に設定し、Strain ratio を計測した。

図 7 を再掲、一部改変

次に、検者とは別の医師により、臨床症状と電気生理学的検査（運動神経遠位潜時 >4.0 m/sec、感覚神経遠位潜時 >3.7 m/sec、感覚神経活動電位 <20 μ V、または運動神経伝導速度 <50 m/sec)¹⁷ から CTS と診断された 13 人 18 手（男性 3 人、女性 10 人、平均 62 歳、41-79 歳）を罹患群とし、予備実験と同様の方法で横手根靭帯の厚さと硬さを測定し、結果を予備研究の健常群と比較した。また、手指のしびれを視覚的評価尺度（Visual Analogue Scale; VAS、0-100 mm）で記録し、CTS の罹病期間とともに、横手根靭帯の厚さや硬さとの関連を調べた。健常群と罹患群の背景を表 3 に示す。

表 3 健常群と罹患群の背景（研究Ⅱ）

	健常群	罹患群	P値
症例数(人)	17	13	
対象(手)	34	18	
年齢(歳)*	59.9±15.4	61.7±11.9	0.74
性別(女性/男性)	13/4	10/3	
内訳(女性の手/男性の手)	26/8	14/4	1
利き手/非利き手	17/17	10/8	0.78

* 平均±SD

文献 30 から引用改変

統計学的解析には Stata 12.1 (College Station 社) を用い、健常群と罹患群の比較には unpaired *t* 検定と Fisher の正確確率検定を行った。健常者の年齢と健常横手根靭帯の厚さ・Strain ratio との関係には Pearson の相関係数を求め、CTS の罹患期間による罹患横手根靭帯の厚さ・Strain ratio の比較には Mann-Whitney U 検定を行った。また、VAS に対する横手根靭帯の厚さと Strain ratio の寄与度を、重回帰分析を用いて調べた。 $P<0.05$ を統計学的有意差ありとした。

3-3 結果

横手根靭帯の厚さは、利き手と非利き手で、それぞれ 1.1 ± 0.19 mm (平均 \pm SD) と 1.1 ± 0.18 mm で有意差はなかった ($P=0.78$)。Strain ratio は、利き手と非利き手で、それぞれ 6.0 ± 2.8 と 6.0 ± 3.2 で有意差はなかった ($P=0.98$) (図 13)。

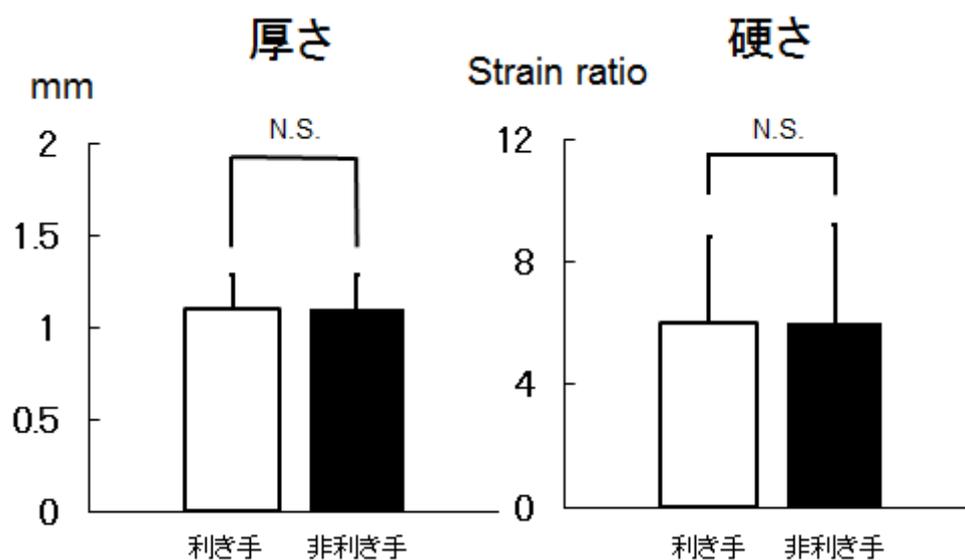


図 13 健全横手根靭帯の特徴①

厚さ・硬さについて、利き手と非利き手の間に差はなかった。

N.S.: not significant

また、健常横手根靱帯の厚さと年齢の間に相関はなかった ($P=0.20$) が、Strain ratio と年齢の間には中等度の正相関があった ($P<0.0001$, $r=0.66$) (図 14)。

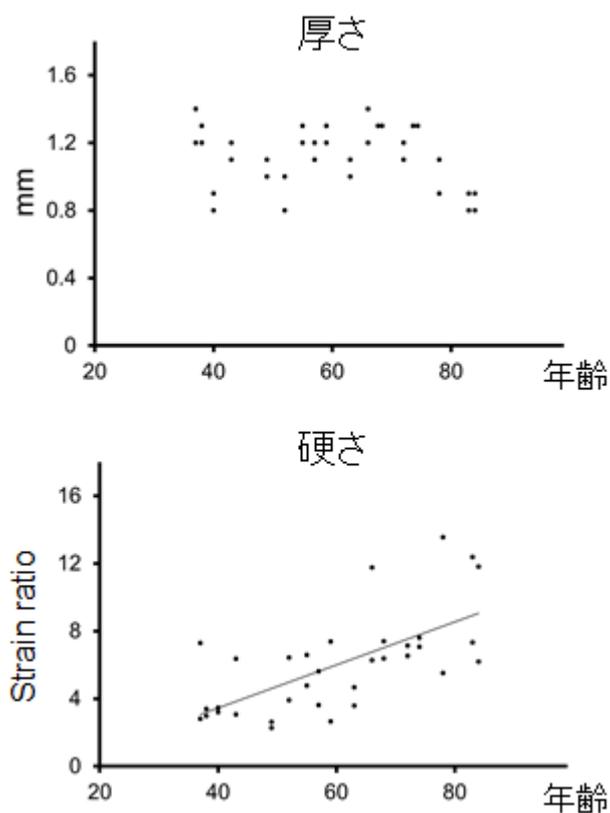


図 14 健常横手根靱帯の特徴②

健常横手根靱帯は年齢に相関して硬化していた。
文献 30 から引用改変

健常群と罹患群との比較では、横手根靭帯の厚さは、罹患群 1.3 ± 0.21 mm であり、健常群 (1.1 ± 0.18 mm) よりも厚く ($P=0.011$)、Strain ratio は罹患群 8.1 ± 3.7 であり、健常者群 (6.0 ± 2.9) よりも硬化していた ($P=0.030$) (図 15)。

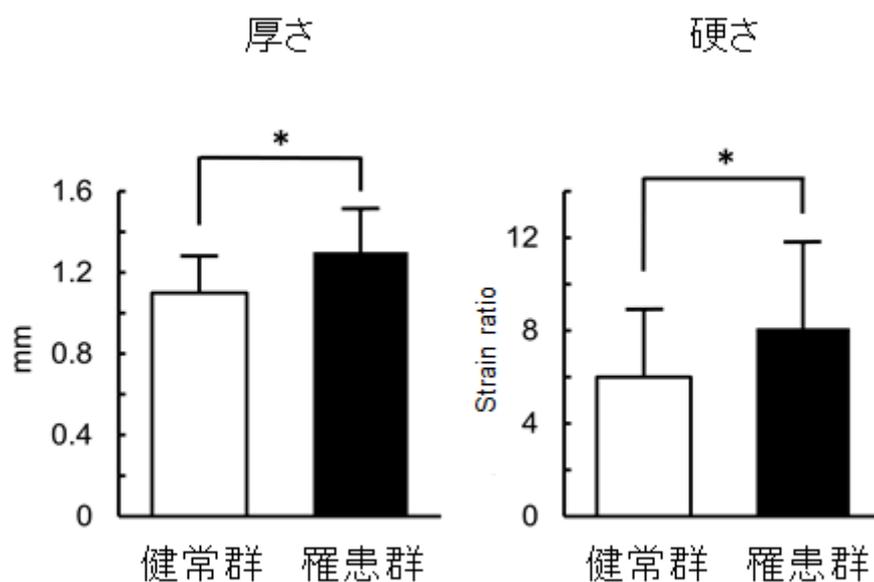


図 15 横手根靭帯の厚さと硬さ (健常群と CTS 罹患群の比較)

罹患横手根靭帯は肥厚・硬化していた

* $P < 0.05$

文献 30 から引用改変

また、CTS 罹病期間と横手根靭帯の厚さ・Strain ratio との関係では、罹病期間1年未満と1年以上の群で、横手根靭帯の厚さに有意差はなかった ($P=0.24$) が、Strain ratio には有意差があった ($P=0.043$) (図 16)。

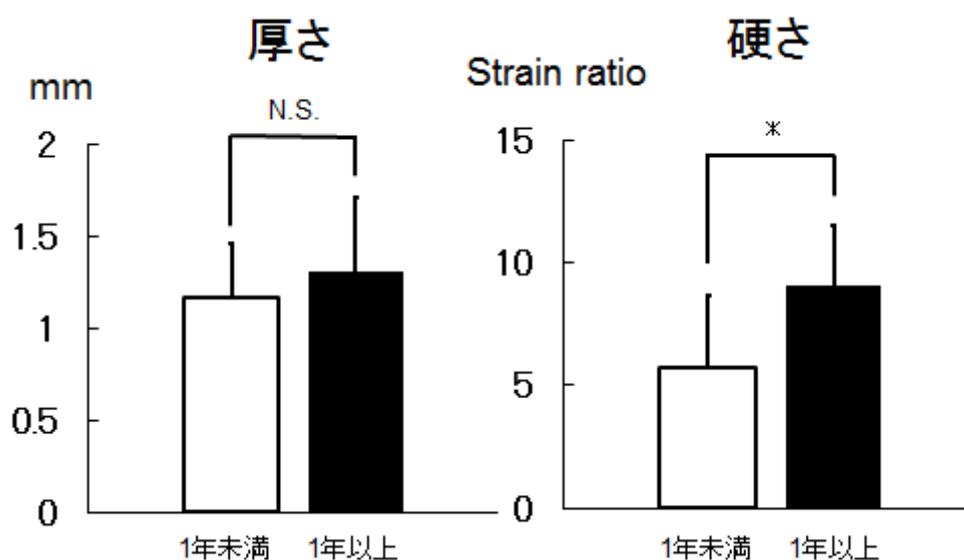


図 16 CTS 罹病期間と罹患横手根靭帯の厚さ・硬さとの関係

罹患横手根靭帯は罹病期間1年以上で硬化していたが、厚さに差はなかった。

N.S.: not significant

* $P<0.05$

得られた結果を用いて重回帰分析を行うと、

$$\text{VAS} = 12.7 + 1.79 \times \text{Strain ratio} + 28.8 \times \text{厚さ (mm)} \quad (P=0.019, r=0.64)$$

で表され、VAS に対する寄与度を示す t 値は、“厚さ”が 2.34 ($P=0.034$)、“Strain ratio”が 2.55 ($P=0.022$) であった。

第4章 研究Ⅲ ステロイド注射が手根管内軟部組織に及ぼす影響

4-1 目的

本研究の目的は、健常者と CTS 患者における手根管内軟部組織弾性の特徴を評価し、さらに CTS 患者において、ステロイド注射が手根管内軟部組織弾性に及ぼす影響を明らかにすることである。

4-2 対象と方法

本研究はオーストリアのインスブルック大学において倫理審査承認を得て、オーストリア人を対象に行った。健常ボランティア 20 人（男性 8 人、女性 12 人、平均 61 歳、39-79 歳）の両手、計 40 手を健常群とし、検者とは別の医師により、臨床症状と電気生理学的検査（運動神経遠位潜時 >4.0 m/sec、感覚神経遠位潜時 >3.7 m/sec、感覚神経活動電位 <20 μ V、または運動神経伝導速度 <50 m/sec）¹⁷ から CTS と診断された 20 人 22 手（男性 5 人、女性 15 人、平均 61 歳、39-89 歳）を罹患群とした。材料と方法は第 2 章と同様に行い、正中神経の断面積、正中神経自体と正中神経を除いた手根管内軟部組織弾性を測定し（図 17）、まず健常者の手根管内軟部組織弾性の特徴（性別と利き手による差異）を調べたのち、健常群と罹患群の結果を比較した。

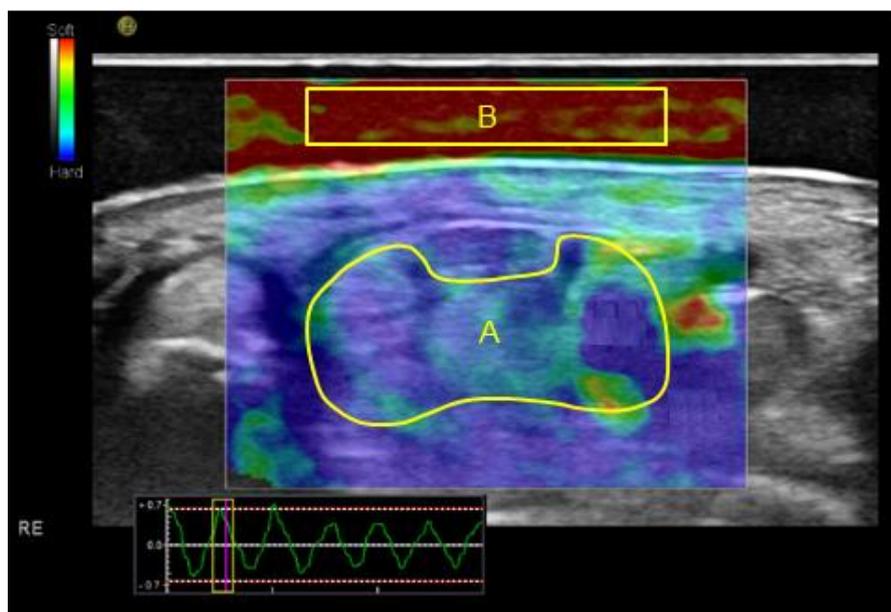


図 17 手根管内軟部組織弾性の評価（研究Ⅲ）

手根管短軸像を描出し、正中神経を除いた手根管内軟部組織を対象領域 A に、ヤング率が一定の音響カプラを基準領域 B に設定し、Strain ratio を計測した。正中神経の Strain ratio は、研究 I と同様の測定方法で計測した。

図 7 を再掲、一部改変

さらに罹患群では、最初のエラストグラフィ検査後、検者とは別の医師が超音波ガイド下にトリアムシノロンアセトニド 30 mg と 2%メピバカイン 0.5 ml を手根管内注射し、6 週間後に再び同様の測定を行った。また、手指のしびれを視覚的評価尺度（VAS、0-100 mm）で記録した。健常群と罹患群の背景を表 4 に示す。

表 4 健常群と罹患群の背景（研究Ⅲ）

	健常群	罹患群	P値
症例数(人)	20	20	
対象(手)	40	22	
年齢(歳)*	60.5± 11.6	58.1± 15.9	0.27
性別(女性/男性)	12/8	15/5	
内訳(女性の手/男性の手)	24/16	16/6	0.41
利き手(手)	20	10	0.79

* 平均±SD

文献 31 から引用改変

統計学的解析には Stata 12.1 (College Station 社) を用い、健常群と罹患群者の比較には Mann-Whitney U 検定と Fisher の正確確率検定を行った。正中神経を除いた手根管内軟部組織の Strain ratio と VAS との関係には Spearman の相関係数を求めた。罹患群のステロイド注射前と注射後の測定項目の比較には Wilcoxon *t* 検定を行った。 $P < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

4-3 結果

まず健常群の中で、性別や利き手による手根管内軟部組織の硬さの差を調べた。正中神経自体の Strain ratio は、男性 4.2 ± 1.9 (平均 \pm SD)、女性 4.1 ± 2.1 、利き手側で 4.4 ± 2.2 、非利き手側で 3.9 ± 1.9 であり、性別や利き手による硬さの差はなかった (それぞれ $P=0.53$ 、 $P=0.37$) (図 18)。

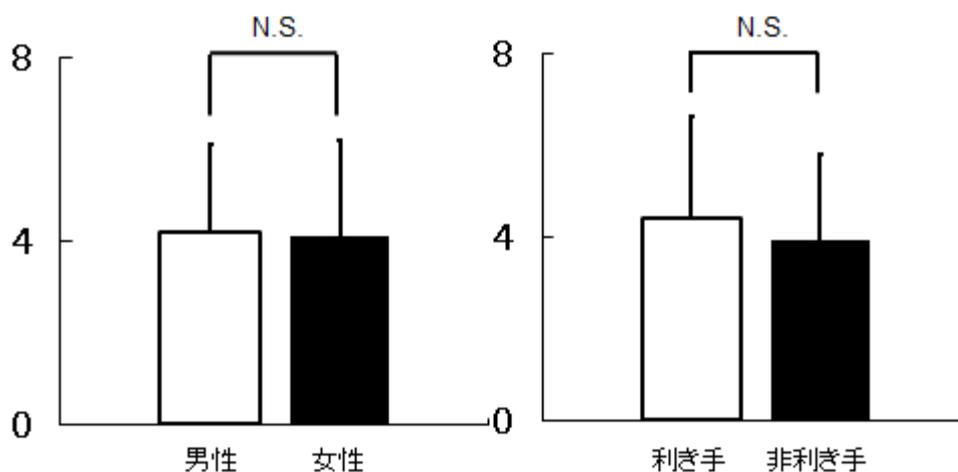


図 18 健常正中神経の Strain ratio の特徴

硬さについて、性別や利き手による差はなかった。

N.S.: not significant

また、正中神経を除いた手根管内軟部組織の Strain ratio は、男性 8.0 ± 3.0 、女性 8.4 ± 3.8 、利き手側で 7.8 ± 2.7 、非利き手側で 8.6 ± 4.1 であり、こちらも性別や利き手による硬さの差はなかった (それぞれ $P=0.53$ 、 $P=0.53$) (図 19)。

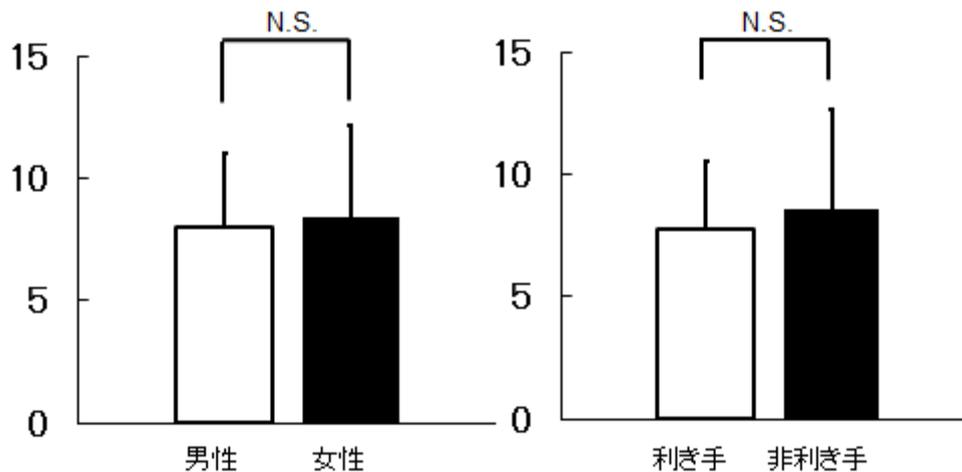


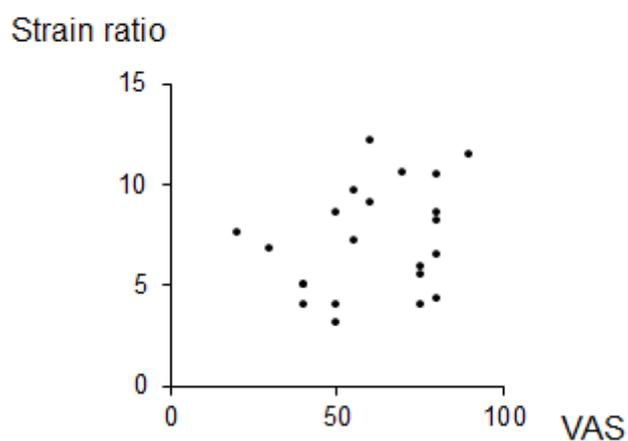
図 19 神経を除いた手根管内軟部組織の Strain ratio の特徴
硬さについて、性別や利き手による差はなかった。

N.S.: not significant

次に、健常群と CTS 患者群で比較すると、正中神経断面積は、罹患群 $13.5 \pm 3.1 \text{ mm}^2$ であり、健常群 ($10.0 \pm 2.0 \text{ mm}^2$) よりも腫大していた ($P < 0.0001$)。また、正中神経自体の Strain ratio は、罹患群 7.2 ± 2.7 であり、健常者群 (4.2 ± 2.0) よりも硬化していた ($P < 0.0001$) (表 5)。一方、正中神経を除いた手根管内軟部組織の Strain ratio は、罹患群 12.6 ± 4.7 であり、健常者群 (8.2 ± 3.5) よりも硬化していた ($P = 0.0013$)。VAS と“正中神経弾性”や、VAS と“正中神経を除いた手根管内軟部組織弾性”との関係では、VAS と“正中神経弾性”の間に相

関はなかった ($P=0.092$) が、VAS と“正中神経を除いた手根管内軟部組織弾性”の間には中等度の正の相関があった ($P=0.031$ 、 $r=0.51$) (図 20)。

痛みと正中神経弾性の関係



痛みと神経を除いた手根管内軟部組織弾性の関係

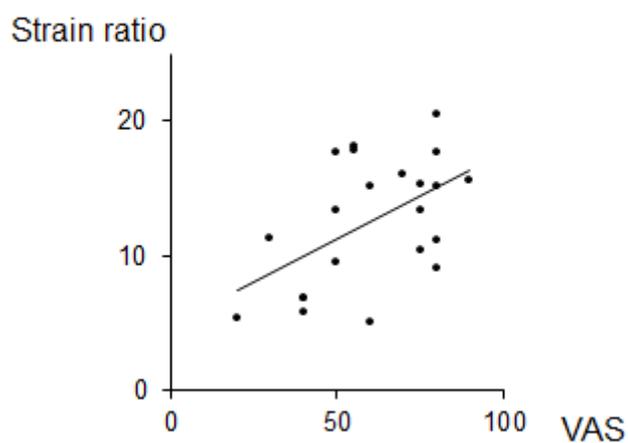


図 20 痛みと手根管内軟部組織弾性の関係

さらに CTS 罹患群における、ステロイド注射前後の手根管内軟部組織弾性の比較では、ステロイド注射 6 週間後には症状が改善し、正中神経断面積が $11.9 \pm 2.9 \text{ mm}^2$ ($P=0.0015$) へ、正中神経を除いた手根管内組織弾性が 8.5 ± 4.1 へ減少していた ($P=0.00069$) が、正中神経自体の硬さは変化していなかった (6.8 ± 3.6 , $P=0.82$)。また、注射 6 週間後の VAS と正中神経を除いた手根管内軟部組織弾性の間にも中等度の正相関があった ($P=0.01$, $r=0.51$) (図 21)。注射前後の結果を表 5 にまとめた。

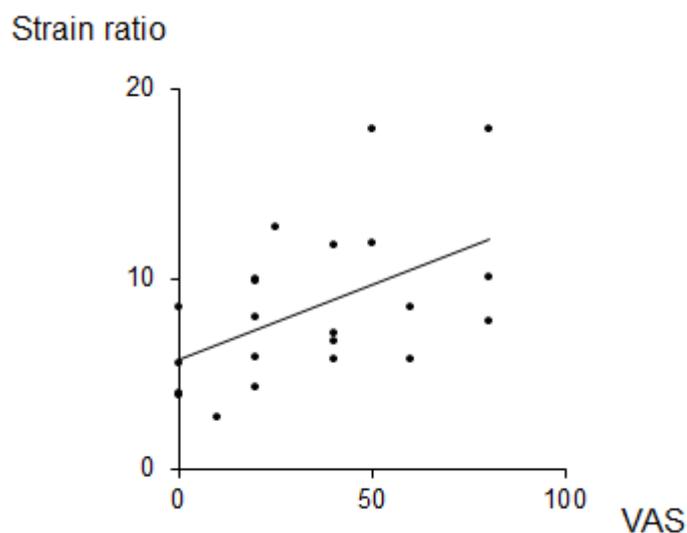


図 21 注射 6 週間後の痛みと神経を除いた手根管内軟部組織弾性の関係

表 5 ステロイド注射による手根管内軟部組織弾性の変化

評価項目	健常群	罹患群		P値	
		注射前	注射後6週	健常群vs罹患群	罹患群注射前vs注射後
VAS (mm)	N/A	60.7±19.2	34.3±26.4	N/A	0.00086
正中神経断面積(mm ²)	10.0±2.0	13.5±3.1	11.9±2.9	<0.0001	0.0015
正中神経のStrain ratio	4.2±2.0	7.2±2.7	6.8±3.6	<0.0001	0.82
神経を除いた手根管内軟部組織のStrain ratio	8.2±3.5	12.6±4.7	8.5±4.1	0.0013	0.00069

ステロイド注射により、正中神経自体の硬さは影響を受けなかったが、正中神経を除いた手根管内軟部組織の硬化は改善した。

表記は平均±SD

N/A: not available

文献 30 より引用改変

第5章 考察

本研究では、超音波装置エラストグラフィを用いて、CTSに関連する軟部組織弾性を定量的に評価し、CTS罹患正中神経・横手根靭帯・手根管軟部組織弾性が硬化していることが明らかになった。CTS罹患正中神経の病理研究では、絞扼された神経が偽神経腫を形成し、神経周膜及び神経内膜の肥厚・線維化⁵や、線維化を伴う局所の脱髄と軸索変性³²を生じていることが報告されている。また、CTS罹患横手根靭帯の病理研究では、横手根靭帯の軟骨化性³³やコラーゲン線維の大小不同³⁴が明らかになっており、屈筋腱滑膜病理では、コラーゲン密度の増加、コラーゲン線維の増大、微小血管の硬化や線維化が観察されている³⁵⁻³⁷。罹患手において、正中神経が腫大・横手根靭帯が肥厚・手根管軟部組織弾性が硬化しているという本研究の結果は、これらの病理組織学的変化を反映しているものと考えられた。

またこれまでの、正中神経断面積を指標としたCTS超音波断法の診断精度は、感度62%~98%、特異度57%~100%と報告されており³⁸⁻⁴³、この診断法のメタアナリシスでは、感度87.3%、特異度83.3%と高い診断精度を示している⁴⁴。われわれの研究Iの結果は、正中神経断面積を単独で用いた診断法では感度82%、特異度75%であったが、正中神経弾性も共に指標として加えた診断

法では感度 81%、特異度 91%となり、AUC が改善しており、“硬さ”を指標とした CTS 診断法が有用であることが示唆された。

研究Ⅱでは、CTS 罹患横手根靭帯が肥厚・硬化しており、横手根靭帯弾性が CTS の症状や罹病期間と正相関していることが分かった。屍体や動物を用いた実験では、横手根靭帯の伸展性低下と手根管圧上昇が相関していることが報告されている^{45, 46}。CTS 罹患横手根靭帯が肥厚・硬化しているという研究Ⅱの結果は、生体内での横手根靭帯の伸展性が低下していることを示しており、罹患期間が 1 年以上経過している患者において、横手根靭帯が硬化していたことから、横手根靭帯の硬化が CTS の一因となっていると考えられる。

また研究Ⅲの結果では、正中神経を除いた手根管軟部組織弾性の硬化が CTS の症状と相関しており、ステロイド注射後に症状とその硬さがともに改善することが明らかになった。ステロイドが正中神経に直接作用して疼痛を改善している可能性があるため、この結果のみからでは、手根管軟部組織硬化の改善と CTS 症状緩和との因果関係は明らかでないが、注射 6 週間後の VAS と正中神経を除いた手根管軟部組織弾性の間に正相関が示されたことから、正中神経周囲の手根管軟部組織の硬化も、CTS の一因である可能性が示唆された。

ステロイド注射が手根管軟部組織に与える影響について、Kradas らは

従来のエコーを用いて、注射により正中神経の腫脹が改善し、断面積が小さくなる形態変化をすでに報告しており⁴⁷、研究Ⅲにおいても同様の変化が観察された。しかし、ステロイド注射が手根管内軟部組織弾性に与える影響を観察した報告はない。CTS 患者の屈筋腱滑膜では、変性したⅠ型コラーゲン・Ⅲ型コラーゲンによる不規則な結合織の増加や、線維芽細胞の増生が見られる⁴⁸。ステロイドには、コラーゲン合成・線維芽細胞生成を抑制する作用があり⁴⁹、これにより手根管内軟部組織弾性の硬化が改善したものと考えられた。一方、硬化した正中神経自体の弾性は、注射後も変化していなかった。このことは、長時間圧迫された末梢神経の髄鞘と軸索内には、不可逆的な線維化を生じている⁵⁰、という動物実験の結果と合致していた。

本研究にはいくつかの限界が存在する。本研究では、手根管を構成する骨・腱・血管など周囲の構造物との位置関係から、測定部位を正確に設定するために、手根管短軸像でのみ検査を行い、手根管長軸像での対象組織弾性の再現性や妥当性についての検討を行っていない。また本研究では、臨床症状と末梢神経伝導速度検査の両者から診断した症例を CTS 罹患群としており、末梢神経伝導速度検査が偽陰性の CTS 患者を対象から除外している可能性がある。

研究Ⅲでは、手根管内軟部組織をひとまとまりにして関心領域を設定し、硬さの評価を行っている。手根管内には屈筋腱・腱滑膜・血管など様々な組織

が混在しているため、組織弾性が一様でない部位を観察・評価していることになる。また、トリアムシノロンアセトニドとメピバカインを手根管内に注射したが、生理食塩水やメピバカインを単独で注射した場合の組織弾性変化を観察していない。さらに、ステロイド注射 6 週後に再検査を行う際に、検者に想起バイアスを生じている可能性があることが挙げられる。

結論

超音波装置エラストグラフィーを用いて、CTS に関連する生体内軟部組織弾性を定量的に評価し、CTS 罹患手において正中神経・横手根靭帯・正中神経周囲軟部組織は硬化していることが明らかになった。正中神経弾性を指標とした新しい CTS 診断法を報告し、従来の正中神経断面積を指標とした診断法よりも、硬さも共に指標として加えた診断法の方が有用であることを示した。また、横手根靭帯や正中神経周囲軟部組織の硬化は、CTS の発症に関与する一因であることが示唆された。手管内ステロイド注射により、正中神経周囲軟部組織の硬化は改善したが、正中神経自体の硬さは変化しないことが明らかになった。

謝辞

本研究は、東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座整形外科学分野（整形外科学教室）およびオーストリア・インスブルック大学放射線科運動器超音波部門において行った。

留学および臨床研究に従事する機会を与えて下さり、御指導、御鞭撻を賜った、整形外科学教室田中栄教授に深謝致します。また、留学先で御指導頂いたAndrea.S. Klauser教授と、本研究の開始から研究内容に関して多くの助言を賜りましたJR東京総合病院整形外科三浦俊樹部長には心より感謝致します。

略語集

CTS : Carpal Tunnel Syndrome ; 手根管症候群

VAS : Visual Analogue Scale ; 視覺的評估尺度

参考文献

1. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153-158.
2. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology* 2002;58:289-294.
3. Wand JS. Carpal tunnel syndrome in pregnancy and lactation. *J Hand Surg Br* 1990;15:93-95.
4. Gelberman RH, Hergenroeder PT, Hargens AR, Lundborg GN, Akeson WH. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:380-383.
5. THOMAS PK, FULLERTON PM. Fullerton Nerve fibre size in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26:520-527.
6. Katz JN, Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1807-1812.

7. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1373-1381.
8. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998;20:260-274.
9. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:1419-1435.
10. 荒木 力. 「エラストグラフィ徹底解説—生体の硬さを画像化する」. 秀潤社 2011:71-72.
11. 椎名 毅, 新田 尚隆, 植野 映, J.C. Bamber. 複合自己相関法による実時間 Tissue Elasticity Imaging. *J Med Ultrasonics* 1999;26:57-66.
12. Fischer T, Peisker U, Fiedor S, Slowinski T, Wedemeyer P, Diekmann F, Grigoryev M, Thomas A. Significant Differentiation of Focal Breast Lesions: Raw Data-Based Calculation of Strain Ratio. *Ultraschall Med* 2012;33:372-379.
13. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Özercan IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *J Ultrasound Med* 2012;31:1061-1067.

14. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Umeda J, Tanaka R, Yokoyama N, Moriyasu F, Kasuya K, Nagao T, Kamisawa T, Tsuchida A. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol* 2011;46:843-853.
15. Zhang Y, Tang J, Li YM, Fei X, Lv FQ, He EH, Li QY, Shi HY. Differentiation of prostate cancer from benign lesions using strain index of transrectal real-time tissue elastography. *Eur J Radiol* 2012;81:857-862.
16. Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol* 2012;81:286-291.
17. Keith MW, Masear V, Chung KC, Maupin K, Andary M, Amadio PC, Watters WC 3rd, Goldberg MJ, Haralson RH 3rd, Turkelson CM, Wies JL, McGowan R. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2478-2479.
18. Kuhlman KA, Hennessey WJ. Sensitivity and specificity of carpal tunnel syndrome signs. *Am J Phys Med Rehabil* 1997;76:451-457.
19. LeBlanc KE, Cestia W. Carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician* 2011;83:952–958.

20. Witt JC, Hentz JG, Stevens JC. Carpal tunnel syndrome with normal nerve conduction studies. *Muscle Nerve* 2004;29:515-522.
21. Fowler JR, Maltenfort MG, Ilyas AM. Ultrasound as a first-line test in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:932-937.
22. Nakamichi K, Tachibana S. Ultrasonographic measurement of median nerve cross-sectional area in idiopathic carpal tunnel syndrome: Diagnostic accuracy. *Muscle Nerve* 2002;26:798-803.
23. Keleş I, Karagülle Kendi AT, Aydın G, Zöğ SG, Orkun S. Diagnostic precision of ultrasonography in patients with carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:443-450.
24. Wiesler ER, Chloros GD, Cartwright MS, Smith BP, Rushing J, Walker FO. The use of diagnostic ultrasound in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 2006;31:726-732.
25. Pinilla I, Martín-Hervás C, Sordo G, Santiago S. The usefulness of ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur* 2008;33:435-439.
26. Klauser AS, Halpern EJ, De Zordo T, Feuchtner GM, Arora R, Gruber J, Martinoli C, Löscher WN. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional

- cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers. *Radiology* 2009;250:171-177.
27. Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001554.
28. Cleves MA. From the help desk: Comparing areas under receiver operating characteristic curves from two or more probit or logit models. *Stata Journal* 2002;2:301-313.
29. Miyamoto H, Halpern EJ, Kastlunger M, Gabl M, Arora R, Bellmann-Weiler R, Feuchtner GM, Jaschke WR, Klauser AS. Carpal tunnel syndrome: diagnosis by means of median nerve elasticity--improved diagnostic accuracy of US with sonoelastography. *Radiology* 2014;270:481-486.
30. Miyamoto H, Miura T, Morizaki Y, Uehara K, Ohe T, Tanaka S. Comparative Study on the of Transverse Carpal Ligament between Normal Subjects and Carpal Tunnel Syndrome Patients. *Hand Surg* 2013;18:209-214.
31. Miyamoto H, Siedentopf C, Kastlunger M, Martinoli C, Gabl M, Jaschke WR, Klauser AS. Intracarpal tunnel contents: evaluation of the effects of corticosteroid injection with sonoelastography. *Radiology* 2014;270:809-815.

32. Dahlin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:1600-1610.
33. Nakamichi K, Tachibana S. Histology of the transverse carpal ligament and flexor tenosynovium in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1998;23:1015-1024.
34. Stransky G, Wenger E, Dimitrov L, Weis S. Collagen dysplasia in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Pathol Res Pract* 1989;185:795-798.
35. Schuind F, Ventura M, Pasteels JL. Idiopathic carpal tunnel syndrome: histologic study of flexor tendon synovium. *J Hand Surg Am* 1990;15:497-503.
36. Fuchs PC, Nathan PA, Myers LD. Synovial histology in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1991;16:753-758.
37. Oh J, Zhao C, Zobitz ME, Wold LE, An KN, Amadio PC. Morphological changes of collagen fibrils in the subsynovial connective tissue in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(4):824-831.
38. Duncan I, Sullivan P, Lomas F. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:681-684.

39. Lee D, van Holsbeeck MT, Janevski PK, Ganos DL, Ditmars DM, Darian VB. Diagnosis of carpal tunnel syndrome. Ultrasound versus electromyography. *Radiol Clin North Am* 1999;37:859-872.
40. Sarría L, Cabada T, Cozcolluela R, Martínez-Berganza T, García S. Carpal tunnel syndrome: usefulness of sonography. *Eur Radiol* 2000;10:1920-1925.
41. El Miedany YM, Aty SA, Ashour S. Ultrasonography versus nerve conduction study in patients with carpal tunnel syndrome: substantive or complementary tests? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:887-895.
42. Pastare D, Therimadasamy AK, Lee E, Wilder-Smith EP. Sonography versus nerve conduction studies in patients referred with a clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Clin Ultrasound* 2009;37:389-393.
43. Ooi CC, Wong SK, Tan AB, Chin AY, Abu Bakar R, Goh SY, Mohan PC, Yap RT, Png MA. Diagnostic criteria of carpal tunnel syndrome using high-resolution ultrasonography: correlation with nerve conduction studies. *Skeletal Radiol* 2014;43:1387-1394.
44. Tai TW, Wu CY, Su FC, Chern TC, Jou IM. Ultrasonography for diagnosing carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:1121-1128.

45. Tung WL, Zhao C, Yoshii Y, Su FC, An KN, Amadio PC. Comparative study of carpal tunnel compliance in the human, dog, rabbit, and rat. *J Orthop Res* 2010;28:652-656.
46. Li ZM, Masters TL, Mondello TA. Area and shape changes of the carpal tunnel in response to tunnel pressure. *J Orthop Res* 2011;29:1951-1956.
47. Karadaş O, Omaç OK, Tok F, Ozgöl A, Odabaşı Z. Effects of steroid with repetitive procaine HCl injection in the management of carpal tunnel syndrome: an ultrasonographic study. *J Neurol Sci* 2012;316:76-78.
48. Ettema AM, Amadio PC, Zhao C, Wold LE, An KN. A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:1458-1466.
49. Ketchum LD, Robinson DW, Masters FW. The degradation of mature collagen: a laboratory study. *Plast Reconstr Surg* 1967;40:89-91.
50. Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. *J Electromyogr Kinesiol* 2004;14:71-75.