

令和 5 年 4 月 26 日現在

機関番号：12201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11461

研究課題名（和文）多周波インピーダンス及び超音波エコーを応用した筋肉脂肪推定法の開発

研究課題名（英文）Development of estimation method of intramuscular fat using multi-frequency impedance and ultrasound echo.

研究代表者

小宮 秀明 (Komiya, Hideaki)

宇都宮大学・共同教育学部・教授

研究者番号：30186811

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：内臓脂肪から分泌されるアディポサイトカインはメタボリックシンドローム（MS）の発症要因の一つであることが報告されている。近年、内臓脂肪に代わる異所性脂肪、取り分け筋肉脂肪がMS発症との関係で注目されている。今回は筋肉脂肪を簡便に明らかにすることを目的として外側広筋の脂肪蓄積をX線CTで得られたCT値を妥当基準として超音波測定装置のエコー強度、多周波インピーダンスより求めた細胞内・外抵抗や位相角を用いて検討した。その結果、妥当基準であるCT値の代用指標になり得る可能性が示唆された項目は細胞内抵抗、インピーダンス値及び位相角であり、これらの測定項目はCT値の代用指標になり得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内臓脂肪の過剰蓄積はメタボリックシンドローム（MS）の主要な原因の一つと考えられているが、近年では異所性脂肪である筋肉脂肪も有力なMSの危険因子と考えられている。しかしながら、筋肉脂肪の測定はX線CT装置やMRSによる測定が精度の高い測定法であるが、施設、医療法や金額の面などが高いハードルとなっている。今回の測定で得られた多周波インピーダンスを用いたインピーダンス値、細胞内抵抗、位相角を利用することが可能であるならば、安価、簡便かつX線による被曝を受けずに筋肉内の脂肪を測定することが可能となり、MSの発症前予測・予防や発症後の治療経過の確認に役立つものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Adipocytokines secreted from visceral fat are known to be one of the causes of metabolic syndrome. In recent years, it has been reported that the accumulation of intramuscular fat in skeletal muscle is associated with the insulin resistance. The accurate measurement method of intramuscular fat in the skeletal muscle includes X-ray computed tomography (X-ray CT), but there are various limitations. The echo intensity measured by the ultrasonographic device and the impedance obtained by the multi-frequency bioelectrical impedance analysis were examined in this study to investigate the correlation with the CT numbers obtained in the X-ray CT imaging of vastus lateralis muscle. Results in this study showed that the measurement items with high levels of correlation with the evaluation indices of the CT numbers in vastus lateralis were impedance and intracellular resistance, and phase angle. These results suggest that these three measures can be substitute indices for CT values.

研究分野：健康科学

キーワード：位相角 多周波インピーダンス 筋肉脂肪 細胞内外抵抗 エコー強度 内臓脂肪面積 筋肉脂肪 CT値

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国における糖尿病の有病者数は年々増加を続け、2021年には成人の罹患者数は約1100万人と推定されるまでになった。この内、9割以上は2型糖尿病であり、過剰に蓄積した内臓脂肪から分泌されるアディポサイトカインがこの発症の要因の一つであることが報告されている。

しかし、2型糖尿病の発症には内臓脂肪の過剰蓄積のみならず第3の脂肪細胞とばれる異所性脂肪もインスリン抵抗性の誘発に関連していることが明らかになってきた。日本人に肥満者が少ないにも関わらず、2型糖尿病の発症率が高い要因の1つにこの異所性脂肪の関与が指摘されている(西澤, 2021)。このような状況の中で筋内脂肪を明らかにする測定方法としてはこれまで、X線CT (computed tomography) 装置やプロトン核磁気共鳴分光法 (Proton magnetic resonance spectroscopy : H-MRS法) が知られているが、これらの測定方法に代わる簡便で精度の高い測定法の開発は進んでいないのが現状である。

2. 研究の目的

高血圧、脂質異常、2型糖尿病を含むメタボリックシンドロームの主な発症要因は内臓脂肪の過剰蓄積であることが報告されているが、他の要因として異所性脂肪である筋内脂肪の蓄積もその候補因子として注目されている。現在のところX線CT装置から得られるHounsfield Unit (HU)すなわちCT値 (Goodpaster H et al. 2000) や超音波測定装置のエコー強度が筋内脂肪を客観的に示す指標とされている(福元ら, 2014),(Watanabe Y et al. 2013)。しかし、精度の高いX線CT装置は高額、被爆、医療行為、簡便性などの面から、いつでも、どこでも簡単に測定できる装置ではない。そこでX線CT装置以外の測定方法で筋内部の脂肪量を明らかにすることができれば、内臓脂肪面積に代わるメタボリックシンドロームの危険因子の早期発見や治療状況の指標になり得ると考える。最終的にはエコー強度や多周波インピーダンス (Multi-frequency bioelectrical impedance analysis : mf-BIA) より求めた細胞内・外抵抗や位相角がCT値に代わるサロゲートマーカー (代用指標) になり得るかを検討した。

3. 研究の方法

(1)被験者

被験者は、20~25歳の本大学における健康な成人男子大学・院生91名(令和元年度25名、令和3年度35名、令和4年度31名)である。

(2)形態計測、血圧測定及び下肢伸展力

形態計測は身長、体重、体脂肪率、Body Mass Index(BMI)、腹囲である。血圧は収縮期血圧と拡張期血圧を測定した。加えて右足の下肢伸展力を測定した。

(3)血液生化学検査

血液生化学検査の項目は、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、空腹時血糖、空腹時インスリンである。また、インスリン抵抗性の指標であるHomeostasis model assessment ratio(HOMA-R)を血糖とインスリンを用いて算出した。

(4)腹部(臍高部)CT画像の解析

内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area : VFA) 及び腹部の皮下脂肪面積 (Subcutaneous Fat Area : SFA) はCTスキャンより求めた。腹部X線CT画像の撮影は、医療法人慈啓会白澤病院にて行い、X線CTスキャン(日立社製、CT-W550型)を用い、仰臥位にて臍高部の撮影を行った。内臓脂肪面積の測定は、腹部X線CT画像をCT DICOMを用いてパソコンに取り込み、内臓脂肪面積測定ソフト(N2 System Corporation社製、Fat Scan Version4.0)を用いて行った。

(5)筋肉内脂肪の評価

臍頂部CT像より同一画面で確認可能な大腰筋及び脊柱起立筋を腹部の代表筋肉とした。その他の骨格筋では多周波インピーダンスや超音波画像診断装置で測定できることを念頭に比較的大きな筋肉で皮膚の表層に近い筋肉として外側広筋の筋腹を代表筋とした。X線CTスキャンによって得られた臍高部の筋(大腰筋、脊柱起立筋)及び外側広筋のCT画像から脂肪が認識される部分を避け、可能な限り筋のみを抽出しその筋内のCT値(Hounsfield unit : HU)を測定した。

(6)多周波インピーダンス測定

多周波インピーダンスの周波数は、4kHzから1024kHzまでの計17ポイントであり、各周波数に対応したインピーダンス(Z)、レジスタンス(R)及びリアクタンス(Xc)を採取した。

両検出 (V) 電極間隔は 6cm に電極を配置し、これらの電極の両側に電流 (I) 電極を設置した。体幹側の電流 (I) 電極は腸骨稜付近の皮膚表面に貼付した。末梢側の I 電極は、末梢側の V 電極から 2cm (V-I 電極間隔 2cm)、2.5cm (V-I 電極間隔 2.5cm) 及び 3cm (V-I 電極間隔 3cm) の間隔で貼付し、1 秒間のインターバルで連続的に 5 回の測定を行った。V-I 電極間隔は V-V 電極間直下の深度の電気的情報を反映する。細胞内抵抗及び細胞外抵抗は Cole-Cole の円弧則を用いて算出した。また、位相角は、採取された R, Xc をもとに、 $Xc/R \times 180^\circ$ の式を用いて算出した。

(7) 骨格筋画像を用いたエコー強度の算出

骨格筋画像の撮影には、超音波画像診断装置 (メディケア社製, JS2) を用い、右脚の上前腸骨棘と大腿骨外側上顆の中間点における外側広筋を対象とした。関心領域は、表層から深度 2cm, 2.5cm, 3cm とし、画像処理ソフト Image J を使用し、得られた画像からエコー強度を算出した。なお、X 線 CT 撮影、インピーダンス及びエコーの関心領域は外側広筋の同一部位となるように設定した。

(8) アンケート調査

アンケートは日常生活に関する 3 項目、食習慣に関する 11 項目、運動に関する 2 項目の計 16 項目である。

4. 研究成果

(1) 被験者の形態計測値と異常値出現頻度

今回の被験者は 20 歳から 25 歳 (平均年齢は 21.3 ± 1.2 歳) までの 91 名である。内臓脂肪の過剰蓄積の基準である内臓脂肪面積 100 cm^2 以上の者は 3 名 (3.3%) であり、BMI 25 以上の肥満者は 20 名 (22.0%) であった。糖・脂質代謝異常を示す者は少なくインスリン $12.4 \mu\text{U/ml}$ 以上が 6 名 (6.6%) であり、インスリン抵抗性を示す HOMA-R2.5 以上の者は 8 名 (8.8%) であった。今回の臨床的な測定成績では、一部の被験者において異常値が散見されたが、その異常値は極めて軽度であり 91 名のほとんどが健康な成人であり、健康な成人男性のデータであることが前提となっている。

(2) 内臓脂肪面積と各筋肉 (大腰筋、脊柱起立筋及び外側広筋) の CT 値との関連性

アディポサイトカインの主たる分泌組織である内臓脂肪面積と筋内脂肪との関連性を確認するため臍高部の CT 画像で同時に測定可能な大腰筋、脊柱起立筋を及び表層部に近い外側広筋の筋腹部の CT 値について検討した。特に腹部以外の筋肉については全身の筋肉を代表するものではないため、他の研究論文などを参考に検討する必要があると考える。ただし、今回は腹部以外の筋肉に関してはインピーダンスやエコーが同一部位で皮膚表面に近く測定可能な筋種をもとに選定した。内臓脂肪面積との関係では大腰筋で $r = -0.252$ ($p < 0.05$)、脊柱起立筋で $r = -0.268$ ($p < 0.05$)、外側広筋では $r = -0.316$ ($p < 0.01$) であり、僅かに外側広筋において 1% 水準の有意差が認められたが、3 筋種とも内臓脂肪面積との間に高い相関が見られなかった。この背景には、今回の対象者では糖尿病や内臓脂肪を過剰に蓄積した肥満者がいなかったことによると考える。そのため、内臓脂肪面積や何れの CT 値も分散が小さく肥満や筋内脂肪を極端に多く含んだ被験者が少なかったことが影響したものと考えられる。

既に申請者は内臓脂肪面積と脊柱起立筋の CT 値との間で $r = -0.450$ ($p < 0.01$) の相関を観察している (小宮ら, 1999)。ただし、既報の対象者は 30 歳以上の糖尿病が強く疑われる通院中の症例を対象としているため、被験者に極端な肥満者を含んでいるなど、被験者の相違が今回の結果と小宮らの既報との違いとして現れたものと推察する。

(3) 外側広筋の CT 値と各深度のエコー強度との関係

外側広筋の CT 値とエコー強度の相関では V-I 電極間隔 2cm (深度 2cm) で $r = -0.240$ ($p < 0.05$)、深度 2.5cm で $r = -0.213$ ($p < 0.05$)、深度 3cm では $r = -0.181$ (NS) と低い関連性が確認された。既にエコー強度が筋内の脂肪評価として利用可能であることを福元ら (2014) や Watanabe Y et al. (2013) が報告しているが、必ずしもそれらの論文で高い相関関係は確認されていない。今回も 2cm と 2.5cm において 5% 水準の有意差が確認されたが、相関の絶対値としては低いものであった。このことから、関心領域の深度、測定筋種などを含めさらなる検討の余地はあると考える。既に肝臓での脂肪肝の確認にエコーが用いられ、莫大な資料の蓄積と臨床的意義が見いだされている。筋内脂肪においても測定方法などを含め改善した場合には簡便で精度の高い測定法として可能性を秘めていると考える。

(4) 外側広筋の CT 値と 5kHz から 1024kHz の周波数におけるインピーダンス値との相関関係

深度ごとに CT 値とインピーダンス値との相関を観察すると、V-I 電極間隔 2cm で最も高い相関は 250kHz の $r = -0.402$ ($p < 0.001$)、2.5cm で 700kHz の $r = -0.707$ ($p < 0.001$)、3cm では 250kHz の $r = -0.701$ ($p < 0.001$) であり、比較的高い周波数で高い関連性が確認された。

(5) 外側広筋の CT 値と細胞内抵抗や細胞外抵抗との関連性

CT値は組織の脂肪量が多いほど低い値を示すことで知られている。また、CT値が小さいほど筋内脂肪が多いことを示すことになる。従ってCT値と細胞内抵抗は負の相関が高いほど、その関連性を示すものとなる。今回、深度別に比較したところ、各深度とも細胞外抵抗との間には顕著な相関は確認されなかった。しかし、細胞内抵抗との間にV-I電極間隔2cmで $r=-0.581$ ($p<0.001$)、2.5cmで $r=-0.642$ ($p<0.001$)、3cmでは $r=-0.618$ ($p<0.001$)と有意に高い相関関係が確認された(図1)。このことから細胞内抵抗は筋肉の脂肪量を反映するものと考えられる。

(6)外側広筋のCT値と位相角との相関関係

CT値と5kHzから1024kHzの周波数における位相角との相関関係を深度ごとに観察するとV-I電極間隔2cmで25kHzの $r=0.611$ ($p<0.001$)と50kHzの $r=0.573$ ($p<0.001$)、2.5cmで25kHzの $r=0.636$ ($p<0.001$)と50kHzの $r=0.610$ ($p<0.001$)、3cmでは25kHzの $r=0.663$ ($p<0.001$)と50kHzの $r=0.630$ ($p<0.001$)であり、比較的低い周波数で高い関連性が確認された。

今回は何れの周波数においてもV-I電極間隔3cmの位相角で最大となり、V-I電極間隔3cmの中でも25kHzで $r=0.663$

($p<0.001$)、50kHzで $r=0.630$ ($p<0.001$)と比較的低周波のインピーダンスから得られた位相角において高い正の相関関係が認められた(図2)。今回は25kHz及び50kHzで高い相関が見られたが、50kHzの周波数は臨界周波数であることから(Oliver S. et al.2002)、50kHzの位相角が電気的に安定した結果が得られると考える。

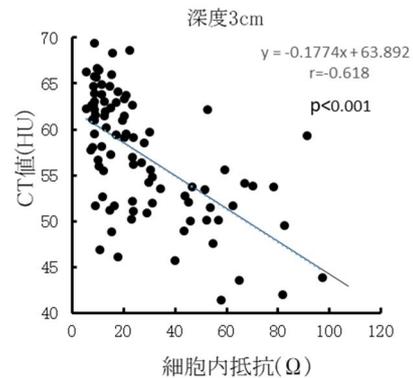


図1 CT値と細胞内抵抗との関係

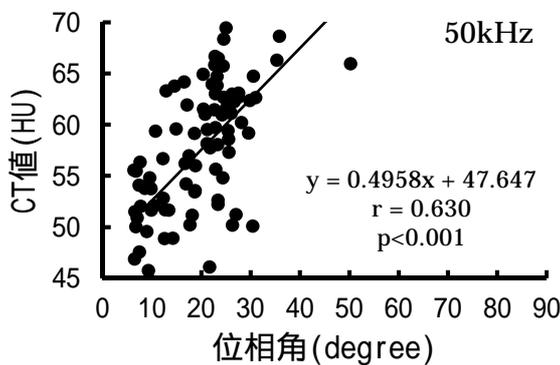


図2 CT値と位相角との相関関係(3cm)

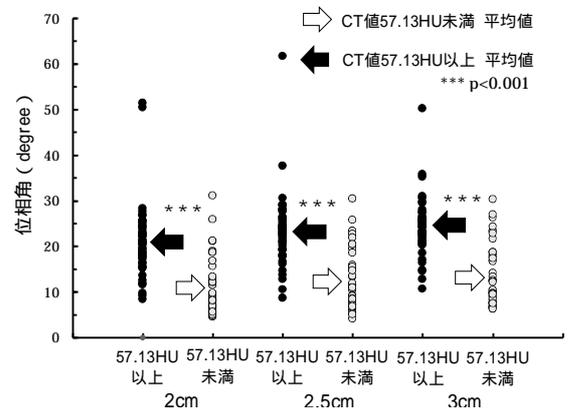


図3 CT値の多寡別に見た位相角

そのためV-I電極間隔3cmに電極配置を設定した位相角の値がCT値の代用指標になり得る可能性があると考えられる。次に外側広筋の平均値である57.13HUを境に被験者を2群に分けた。CT値が平均値以上群は47名、平均値未満群は44名であった。位相角(50kHz)をV-I電極間隔2cm、2.5cm、3cmの平均値及び標準偏差はV-I電極間隔2cmの平均値以上群で 21.06 ± 8.08 degree、平均値未満群では 10.74 ± 6.05 degree ($p<0.001$)、V-I電極間隔2.5cmではそれぞれ 23.41 ± 7.90 degree、 12.08 ± 6.36 degree ($p<0.001$)、V-I電極間隔3cmではそれぞれ 24.24 ± 6.36 degree、 13.67 ± 6.64 degree ($p<0.001$)であり、V-I電極間隔2cm、2.5cm、3cmとも2群間で有意差が見られた(図3)。位相角は、その値が小さいほど筋内脂肪の割合が高いことから、CT値が低い群ほど脂肪が筋肉内・外へ浸潤したことを表しており、そのことと一致した結果を示している。

本研究では、何れのV-I電極間隔においても、平均値以上群が平均値未満群に比べ0.1%水準で有意に高い結果が得られた。また、V-I電極間隔が長くなるほどデータの分散が小さくなる傾向が観察された。これは、表層部のインピーダンスは抵抗値の高い皮下脂肪の情報を選択的に採取するためであり、筋肉の情報を相対的に多く採取するためには電流電極を比較的遠方に設置した方が安定した筋肉の電気的情報を得ることにつながるものと考えられる。

以上のことから、妥当基準であるCT値の代用指標になり得る可能性が示唆された測定項目は、V-I電極間隔3cmにおけるインピーダンス値の250kHz、細胞内抵抗及び位相角の50kHzと考える。今回は外側広筋を測定部位とし測定を行ったが、筋細胞内脂肪を評価する上でどの筋肉を選択すべきか引き続き検討の必要があると考える。

<引用文献>

①西澤澤均：「異所性脂肪 - 第3の脂肪」内臓脂肪と異所性脂肪。外科と代謝・栄養，55(3)：115-119，2021。

- Bret H. Goodpaster , David E. Kelley , F. Leland Thaete , Jing He , Robert Ross :
Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with
skeletal muscle lipid content . Journal of Applied Physiology , 89 : 104-110 , 2000 .
福元喜啓 : 超音波エコー輝度を用いた骨格筋内脂肪の評価 . 理学療法学 , 41 (8) : 559-561 ,
2014 .
- R. Watanabe , H. Kotoura , Y. Morishita : Echo intensity obtained from ultrasonography
images reflecting muscle strength in elderly men . Clinical Interventions in Aging ,
8 : 993-998 , 2013 .
- 小宮秀明 , 黒川修行 , 稲葉由子 , 森豊 , 村川裕一 , 横瀬琢男 , 横山淳一 , 池田義雄 : 脊
柱起立筋内脂肪蓄積と糖負荷試験のインスリン反応との関連性 . 肥満研究 1999 , 5(3) : 47-
52 .
- Oliver Selberg , Daniela Selberg : Norms and correlates of bioimpedance phase angle
in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis .
European Journal of Applied Physiology , 86 : 509-516 , 2002 .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小宮秀明
2. 発表標題 筋内脂肪の評価におけるエコー強度と多周波数インピーダンス法の有用性
3. 学会等名 第76回日本体力医学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	黒川 修行 (Kurokawa Naoyuki) (30431505)	宮城教育大学・教育学部・准教授 (11302)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------