

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11181

研究課題名（和文）電気インピーダンス法を用いる骨格筋緊張の定量的指標値決定

研究課題名（英文）Determination of quantitative index values for the muscle tonus using bio-impedance-measurement techniques

研究代表者

関根 克尚（Sekine, Katsuhisa）

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：10163106

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）：電気化学分野で使用される計測装置を用いて電気インピーダンスの4端子法計測が広い周波数範囲で可能かどうかについて、コンデンサーと抵抗素子を組み合わせて作成した試験回路を用いて検討した。その結果、電気化学用装置で、0.1 Hzから1 MHzの範囲で合理的な計測が実行できることが示唆された。さらにこの装置を用いて、ストローで自作した骨格筋模型や人工透析中空系モジュールを測定し、実測値と理論値を比較して装置の性能を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、理学療法学の分野で重要な骨格筋の緊張度の評価を、電気インピーダンス計測によって非侵襲的かつ客観的に行う技術の開発である。我々が独自開発した技法による理論計算から、これまで報告例のない1 Hz付近という低周波数での情報が緊張度評価法の構築に有用であることが示唆されていた。本研究では、これまで使用例のない電気化学用装置を用いることを提案し、試験回路や骨格筋模型を測定し、実測値と理論値を比較することによって計測装置の妥当性を評価できた。

研究成果の概要（英文）：The feasibility of 4-terminal-method-measurement of electrical impedance over a wide frequency range using measurement devices used in the electrochemical field was investigated using a test circuit created by combining a capacitor and a resistive element. The results suggested that reasonable measurements can be performed in the frequency-range from 0.1 Hz to 1 MHz with one of the electrochemical measurement devices. Using the device, we also measured the impedance of skeletal muscle models made with straws and dialysis hollow fiber modules, and compared the measured and theoretical values to evaluate the performance of the device.

研究分野：誘電分光学

キーワード：骨格筋 生体インピーダンス計測 シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

理学療法の目的のひとつは運動機能の回復であり、中枢神経症患者などに対する筋緊張の評価は不可欠である。現在、理学療法の臨床場面では、Ashworth scale や腱反射等により筋緊張を評価しているが、検者の習熟が必要で、主観的であり定量的ではない。

この問題を解決するため、研究代表者は挑戦的萌芽研究(16K12928, 2016年度～2019年度)の援助を受け、電気インピーダンス計測によって筋緊張度の評価を客観的に行う技術の開発を進め、T管系を含めた骨格筋の組織形態・生理状態、筋外形、および電極の形と位置を自分で設定して電気インピーダンスを容易に計算できる、現在世界で唯一の理論計算技法を独自に開発し、文献報告された実験結果の解析に利用できることを示した[1-3]。この研究成果から、我々の独自技法による理論計算結果と計測結果を対比しながら研究を進めれば、骨格筋緊張の定量的指標値決定に最適な計測方法と、計測結果解析法が開発できるのではないかとこの着想を得た。

我々の理論計算により、先行研究の検討対象外であった 10 Hz 以下の低周波数域で、骨格筋細胞が細長い筒であるということに起因し、周波数増加によって電気インピーダンス実数部レジスタンスが増加し虚数部リアクタンスが正になるという、これまで生体組織で観測されたことのない特異な周波数変化が出現することが予言された[3]。この低周波数域での骨格筋特有の電気インピーダンス特性を含めて解析すれば、骨格筋緊張の定量的指標値が正確に決定できると考えた。骨格筋の電気インピーダンス計測に関する多くの先行研究では、「4端子法」を用いた計測が行われている。しかし、「4端子法」を用いた電気インピーダンス計測技術はまだ確立しておらず、さまざまな研究者が独自に計測装置を選定、作成して使用している。我々は以前の検討で、「4端子法」を用いた人体用電気インピーダンス計測用装置 MLT-550N (SK メディカル, 計測周波数範囲 2.5 kHz～350 kHz)、および「4端子対法」を用いた電気素子計測用装置 4192A (Keysight, 5 Hz～13 MHz) について、コンデンサと抵抗素子を接続したモデル回路の計測を行い、これらの装置で「4端子法」計測が合理的に実行できるかどうか調べた (恵崎・高田 卒業研究 2019)。その結果、MLT-550N では合理的な計測が実行できるが我々の要求である低周波数域の計測が実行できないこと、4192A は計測周波数範囲が広いが低周波数域で合理的な計測が実行できないことがわかった。従って、骨格筋緊張の定量的指標値決定技法構築のためには、まず 10 Hz 以下の低周波数域まで合理的に「4端子法」計測が実行できる装置の選定が必要であると考えた。

2. 研究の目的

本研究の最終目的は、体表の狭い範囲に電極を密着させて行う電気インピーダンス計測の結果を解析して、筋緊張の定量的指標の値を決定する手順を構築することである。これを達成するためには、まず低周波数域まで合理的に「4端子法」計測が実行できる装置の選定が必要である。その装置の候補として、電気化学の分野で使用されるポテンショスタット/ガルバノスタット装置を採用し、これが我々の要求する性能を有するかどうか検証することを目標とした。

3. 研究の方法

(1)電気インピーダンス計測装置、および装置と試料との接続

①電気素子計測用装置 4192A (Keysight, 5 Hz～13 MHz) による「4端子対法」計測：測定対象に2か所の接続部位を設定し、4192A の HC 端子と HP 端子とを一つの接続部位に、LC 端子と LP 端子とをもう一つの接続部位に接続。

②電気化学用計測装置 HAL3001A (北斗電工) と 4192A を組み合わせた「4端子法」計測：HAL3001A のポテンショスタット機能を使用。4192A の HC 端子からの出力信号で測定周波数を制御。測定対象に4か所の接続部位を設定し、HAL3001A の対極 (CE) 端子、参照極 (RE) 端子、作用極の電位計測用電極 (WE2) 端子、作用極 (WE1) 端子の順に接続。HAL3001A から出力される電流と電圧を 4192A で解析し、各周波数におけるインピーダンスを算出。

③電気化学用計測装置 PARSTAT 3000A (Princeton Applied Research, 計測可能周波数範囲 10 μHz～7 MHz) による「4端子法」計測：測定対象に4か所の接続部位を設定し、PARSTAT 3000A の対極 (CE) 端子、参照極 (RE) 端子、作用極の電位計測用電極 (SE) 端子、作用極 (WE) 端子の順に接続。周波数範囲 0.1 Hz～1 MHz、ガルバノスタットモードで計測。

(2)計測試料

①コンデンサと抵抗素子を用いて作成した試験回路 (図1)

「4端子法」を用いる先行の実験研究[4-7]では、4つの電極をほぼ等間隔に1列に並べ、外側の2つの電極間に電流を印加し、内側の2つの電極間の電位差を計測している。この計測を模倣するため図1の試験回路を用いた。図1の端子1と4は電流印加用電極に対応し、2と3は電位計測用電極に対応する。DUTは試料中の計測される領域を表し、



図1. 「4端子法」計測を模倣するための試験回路

A と B は電流印加用電極と電位計測用電極の間にある領域を表す。本研究では、DUT、A、B は、それぞれコンデンサと抵抗素子の並列回路とした。

②ストローを用いて作成した骨格筋模型 (図2)

骨格筋の組織学的特徴は、絶縁性の細胞膜に囲まれた細長い細胞が束状に整列していることである。ストローを用いて、この特徴を表現した模型を作成した。この模型では、ストロー (ポリプロピレン製、直径 6 mm、肉厚 0.2 mm) の両端をシリコンゴム栓で封じ、厚さ 0.2 mm のポリプロピレン製スペーサで隔て、底面内寸 160 mm×60 mm のポリスチレン製箱の中に厚さ 45 mm で並べた。ストロー内には 10%のスクロースを含む 0.009%NaCl 水溶液を充填し、間隙は 0.009%NaCl 水溶液で満たした。上面に、電極 (E01～E08) として直径 0.9 mm のステンレス線を 2 cm 間隔で並べた。

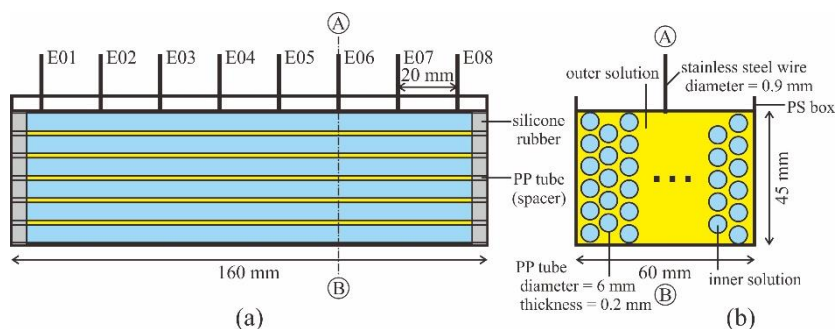


図2. ストローを用いて作成した骨格筋模型の(a)正面図と(b)断面図

③中空糸人工透析モジュール

骨格筋と類似の幾何学形状をもつ中空糸人工透析モジュール (東レ・メディカル CH-0.3W) について計測を実施した。モジュールの外筒に、電極として直径 2 mm のステンレスネジを貫通させて固定し、間隔 2 cm で配置した。チューブポンプを用いて、中空糸内部と外周に NaCl 水溶液を還流しながら計測を行った。

(3)理論計算

①試験回路の DUT の電気インピーダンス Z

試験回路 (図1) の DUT はコンデンサと抵抗素子の並列回路であり、その電気インピーダンス Z は以下の式で表される：

$$Z = R + iX \quad (1)$$

$$R = \frac{R_e}{1+(f/f_0)^2} \quad (2)$$

$$X = -\frac{2\pi f C_e R_e^2}{1+(f/f_0)^2} \quad (3)$$

$$f_0 = 1 / (2\pi C_e R_e) \quad (4)$$

ここで、 R はレジスタンス、 X はリアクタンス、 i は虚数単位、 C_e はコンデンサの電気容量、 R_e は抵抗素子の抵抗、 f は周波数、 f_0 は特性周波数を表す。

②骨格筋模型の Z : 我々が開発した計算技法[3]を用いて計算した。

4. 研究成果

(1)試験回路に対する 4192A による「4端子対法」計測、および HAL3001A と 4192A を組み合わせた「4端子法」計測 (滝川・松本 卒業研究 2020)

試験回路 (図1) の DUT、A、B それぞれを電気容量 1 μ F のコンデンサと抵抗 1 k Ω の抵抗素子との並列回路とし、この DUT に対して 4192A による「4端子対法」計測 (3(1)①)、および HAL3001A と 4192A を組み合わせた「4端子法」計測 (3(1)②) を実施し、その結果を式(1)～(4)で算出した理論値と比較した。4192A による「4端子対法」計測は電気素子に対する標準的な計測法であり、その結果は理論値とよく一致した。HAL3001A と 4192A を組み合わせた「4端子法」計測の結果は、いくつかの周波数で理論値からの相違があるが、概ね理論値と一致した。これらの結果は、電気化学用計測装置を用いて4端子法計測が合理的に実行できることを示唆しており、電気化学用計測装置を用いる計測をさらに進める動機となった。

(2)試験回路に対する 4192A による「4端子対法」計測、および PARSTAT 3000A による「4端子法」計測 (関根 LIFE2020-2021, 関根 電気学会誌 C 2022 [8])

試験回路 (図1) の DUT、A、B それぞれを電気容量 100 nF のコンデンサと抵抗 1 k Ω の抵

抗素子との並列回路とし、この DUT に対して 4192A による「4 端子対法」計測 (3(1)①)、および PARSTAT 3000A による「4 端子法」計測 (3(1)③) を実施。計測結果を式(1)~(4)で算出した理論値と比較した。4192A による「4 端子対法」計測の結果、PARSTAT 3000A による「4 端子法」計測の結果は、ともに理論値とよく一致した。また、PARSTAT 3000A のガルバノスタットモードでは、印加電流値によって計測結果が変化することがわかった。

(3) ストローを用いて作成した骨格筋模型に対する PARSTAT 3000A による「4 端子法」計測 (関根 生体医工シンポジウム 2022)

ストローを用いて作成した骨格筋模型 (図 2) に対して PARSTAT 3000A による「4 端子法」計測 (3(1)③) を実施し、その結果を我々が開発した計算技法[3]を用いて計算した結果と比較した。図 3 のようにして電流印加電極位置の影響を調べたところ、10 kHz 以下の R の実測値 (図 4) は理論値 (図 5) と概ね一致した。しかし、10 kHz より高周波数域の R と計測された全周波数における X は不一致であり (図 4、5)、理論計算から予測された、ストローが薄い絶縁性の膜で囲まれた細長い筒であることに起因し、10 kHz~10 MHz の周波数域で発生する R と X の骨格筋に特異的な周波数変化 (図 5) を観測することはできなかった。これらの結果から、計測方法の改良、計測結果補正法の開発、 R と X の特徴的な周波数変化が低周波数域で発生する試料の計測が必要であることが示唆された。

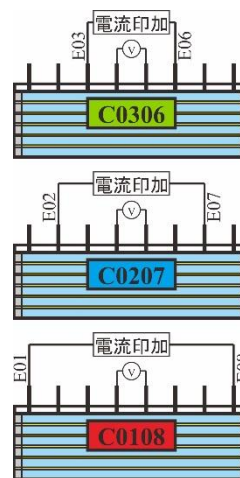


図3. ストローを用いて作成した骨格筋模型の4端子法計測における電極の位置

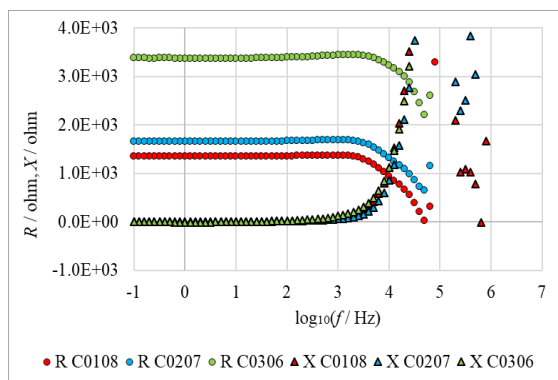


図4. ストローを用いて作成した骨格筋模型の4端子法計測によってえられたレジスタンス R とリアクタンス X 実測値の周波数変化。

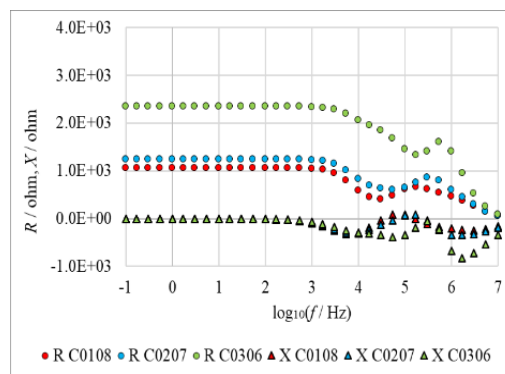


図5. ストローを用いて作成した骨格筋模型に対する理論計算で得られた R と X の周波数変化。

(4) 中空糸人工透析モジュールに対する PARSTAT 3000A による「4 端子法」計測 (関根 2022 未発表)

中空糸人工透析モジュールに対する PARSTAT 3000A による「4 端子法」計測の結果を我々が開発した計算技法[3]を用いて計算した結果と比較した。その結果、中空糸の膜部分の伝導率が高いため、骨格筋で期待されるような R と X の特徴的な周波数変化を観測することはできなかったと考えられた。

(5) 結論

- ① 骨格筋に特異的でまだ実測例のない電気インピーダンス Z の周波数変化が 1 Hz 付近で出現することが理論的に予測されていた。これを検出するためにはこれまで使用例のない電気化学計測装置が有用であることがわかった。
- ② 電気特性を制御できる試験回路、形状と電気特性を制御できる骨格筋模型に対する実測値と理論値を比較し、計測誤差の影響を明らかにできた。骨格筋模型に対する計測で、計測誤差を適切に評価できたことは、計測を模倣できる独自開発の理論計算技法を利用するという本研究の特長を活用した成果であるといえる。

これらの研究成果は、電気インピーダンス法を用いた骨格筋緊張の定量的指標値決定手法を構築するための重要な基礎となるといえる。

<引用文献>

- [1] 平川博将他 (責任著者関根克尚) 2016 骨格筋交流電気インピーダンス・アドミタンス計算のための新規な差分法計算法 信学技法 116 25-28
- [2] Sekine K 2017 Equivalent complex conductivities representing the effects of T-tubules and folded surface membranes on the electrical admittance and impedance of skeletal muscles measured by

- external-electrode method *J. Phys. D: Appl. Phys.* **50** 505401
- [3] Sekine K 2020 A modified technique of the finite-difference method calculations to mimic the four-terminal method measurements of electrical impedance and admittance of skeletal muscles *J Phys. D: Appl. Phys.* **53** 475401
- [4] Sanchez B, Martinsen OG, Freeborn TJ, Furse CM 2021 Electrical impedance myography: A critical review and outlook *Clin. Neurophysiol.* **132** 338-344
- [5] Clark BC, Rutkove SB, Lupton EC, Padilla CJ, Arnold WD 2021 Potential utility of electrical impedance myography in evaluating age-related skeletal muscle function deficits *Front. Physiol.* **12** 666964
- [6] Mortreux M, Semple C, Riveros D, Nagy JA, Rutkove SB 2019 Electrical impedance myography for the detection of muscle inflammation induced by λ -carrageenan *PLoS ONE* **14** e0223265
- [7] Kapur K, Taylor RS, Qi K, Nagy JA, Li J, Sanchez B, Rutkove SB 2018 Predicting myofiber size with electrical impedance myography: a study in immature mice *Muscle Nerve* **58** 106-113
- [8] 関根克尚 2022 電気化学用計測装置を低周波数域までの生体電気インピーダンス計測に使用できるか *電気学会論文誌 C* **142** 1295-1299

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sekine Katsuhisa	4. 巻 53
2. 論文標題 A modified technique of the finite-difference method calculations to mimic the four-terminal method measurements of electrical impedance and admittance of skeletal muscles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 475401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6463/abaa6d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekine Katsuhisa	4. 巻 142
2. 論文標題 Feasibility Study on the Bioelectrical Impedance Analysis down to Low Frequencies using an Electrochemical Instrument	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems	6. 最初と最後の頁 1295 ~ 1299
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1541/ieejeiss.142.1295	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 関根克尚
2. 発表標題 電気化学用計測装置を用いた4端子法電気インピーダンス計測
3. 学会等名 LIFE 2020-2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関根克尚
2. 発表標題 ストローを用いて作成された骨格筋模型の4端子法電気インピーダンス計測
3. 学会等名 生体医工シンポジウム 2022
4. 発表年 2022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
研究協力者	浅井 仁 (Asai Hitoshi)		
研究協力者	山崎 俊明 (Yamazaki Toshiaki)		
研究協力者	中島 一樹 (Nakajima Kazuki)		

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
---------	---------