

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700628

研究課題名(和文)呼吸筋群の誘発筋音図を用いた新しい呼吸機能検査法の開発

研究課題名(英文)Development of new respiratory function test using electrical induced mechanomyogram of diaphragm

研究代表者

渡辺 彰吾(WATANABE, Shogo)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20548341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、簡便で再現性の良い新しい呼吸機能検査法を開発するため、横隔膜筋の誘発筋音図に着目した。本手法は、従来のスパイログラムによる呼吸機能検査法とは異なり、皮膚表面から電気刺激を行い、呼吸筋群の誘発筋音図を測定するだけで良い。若年者と高齢者を対象とした比較実験では、高齢者の筋音図振幅は有意に減少し、換気機能指標(肺活量、予備吸気量、予備呼気量)や口腔内圧(P_Imax、P_Emax)とも相関関係が認められた。したがって、誘発筋音図は横隔膜の収縮を直接測定できる手法であり、P_EmaxやP_Imaxと併用することで、より詳細な呼吸筋機能を評価できる可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on the Mechanomyogram (MMG) of the diaphragm in order to develop a new respiratory function tests. This method is different from the respiratory function test using a conventional spirogram, and only needs to measure the diaphragm mechanomyogram by electrical stimulation from the skin surface. In comparative experiments for the elderly and young people, MMG amplitude of the elderly decreased significantly, and correlation was observed from mouth pressure ventilation (P_Imax and P_Emax) and respiratory function (VC, IRV and ERV). Therefore, MMGs are able to directly measure diaphragm contractions, and when combined with P_Emax and P_Imax, could offer a more detailed evaluation of respiratory muscle function.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：閉塞性肺疾患 筋音図 電気刺激 横隔膜 呼吸器筋

1. 研究開始当初の背景

現代における呼吸器疾患の種類は非常に多岐にわたっており、気管支喘息、肺炎、結核に代表される感染症によるもの、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫などに代表される長年の喫煙・生活習慣によるものなど、私たちに非常に密接に関わっている。また、厚生労働省が実施した「日本人の死因順位の年次変動」の人口動態統計によると、現代における肺炎の死因率は、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患に次ぐ第4位であることから、呼吸器疾患の予防、早期発見、治療は非常に重要な課題である。

現在、臨床で頻用されている呼吸器機能の評価法としては、スパイログラムによる肺活量の測定や血液ガス測定などがあるが、とりわけ、前者は肺および気管支の器質的变化を反映するため、肺実質が硬くなることで起こる拘束性換気障害、気管支の閉塞による閉塞性換気障害を鑑別するための非常に有用な手段である。しかしながら、スパイログラムの測定の際には、最大吸気位から一気に最大呼出を行わせる必要があるため、被験者の努力、臨床検査技師の声かけ技術、疾患状態などの要因によって、正確かつ再現性の良いデータを取得することが非常に困難であった。

したがって、被験者の状態や臨床検査技師の技量に左右されず、簡便で再現性の良い肺機能検査法の開発は必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、簡便で再現性の良い新しい肺機能検査法の開発を実現するために、「横隔膜および腹壁筋の誘発筋音図」に着目した。筋音図(Mechanomyogram: MMG)とは、筋線維が収縮した際に生じる微細振動を、加速度計や変位計、マイクロフォンなどの振動センサによって導出した信号であり、電気刺激時の単収縮の筋音図(誘発筋音図)に限って言えば、その振幅と発揮筋力との間には高い相関関係が認められる(赤滝久美他:横隔膜の誘発筋音図, 薬理と臨床, 14(5), 57-61, 2004)。

一方で呼吸に関しては、吸気時の場合は、主に横隔膜や外肋間筋、胸鎖乳突筋が、呼気時には主に腹壁筋、内肋間筋が作用する(日本呼吸器学会肺生理専門委員会編集, 臨床呼吸機能検査第7版, メディカルレビュー社, 44-55, 2008)。従来のスパイログラムによって測定される呼吸機能の駆動源は、上記のような「呼吸筋群」であることを考慮すると、横隔膜の誘発筋音図は、スパイログラムの結果と非常に密接に関係していることが期待される。

本手法は、皮膚表面から電気刺激を行い、横隔膜や腹壁筋などの呼吸筋群の誘発筋音図を測定するだけでよい。したがって、被験者に努力を強いる必要がなく、臨床検査技師

の技術にも左右されないため、再現性の良い呼吸機能検査を行うことが可能となる。

本研究では、健常若年者と健常高齢者を対象として、従来呼吸筋の機能を反映すると報告されている換気機能指標(肺活量, 予備呼気量, 予備吸気量)や口腔内圧指標 (PImax, PEmax)と横隔膜筋音図の比較や相関関係に関する検証を行い、筋音図が横隔膜の収縮能力を”直接”反映する有益な指標になるか否かについて検討した。

3. 研究の方法

(1) 被験者

被験者は事前に同意が得られた基礎疾患を持たない 22.5 ± 3.2 歳の健康な若年被験者21名(男性10名、女性11名)と 72.6 ± 5.3 歳の健康な高齢被験者を対象とした。実験は被験者の自由意志の下で行われた。全ての被験者は実験内容に関する説明を十分に受けた後、年齢、身長、体重、Body Surface Area (BSA)、Body mass index (BMI)、疾患の既往、服用中の薬、喫煙歴、現在の体調などのアンケートに答えた。本実験は名古屋大学の倫理委員会の承認を経て行われた。

(2) 換気機能検査

基本的な換気機能検査には、Chest製のHI-801を使用した。被験者は十分な練習を経てATIが5%未満になるように各3回ずつスパイログラムとフローボリューム曲線を座位で測定した。各測定では十分な休息時間を設けた。

(3) 呼吸筋力

呼吸筋力測定には、CHEST製HI-801に付属されている呼吸筋力計を使用した。スパイログラムとフローボリューム曲線を記録後、十分な休憩を経て座位にて呼吸筋力測定を実施した。PEmaxは全肺気量で閉塞した気道に対して最大呼気努力をしたときの口腔内の最大呼気圧、PImaxは残気量で閉塞した気道に対して最大吸気努力をしたときの最大吸気圧とした。最低1.5秒以上圧を維持し、1秒間維持できた最大圧を座位で3回繰り返し測定した。

(4) 横隔膜筋音図

換気機能および呼吸筋力の測定後、被験者を仰臥位に寝かせ、5分間馴化させた。電気刺激は、日本光電製のMEB-9100を用い、右横隔神経を頸部において経皮的に電気刺激した(図1)。刺激は安静呼気位レベルにおいて、0.1msの矩形パルスを用いて1Hz間隔で行われた。刺激強度は筋音図の振幅が最大となる電流値からさらに10%電流値を増加(最大上刺激)させた状態を維持した。

筋音図の測定には、メディセンス製のMPS110に付属する加速度センサを使用した。加速度センサは、筋音図計測に最も頻繁に使

用される(Oshita and Yano, 2011; Alves et al., 2010)。加速度センサは、Petitjeanらの報告に従い、横隔膜の動きを測定しやすい右第8肋間の前腋下線上に塗布した(Petitjean et al., 1996)。横隔神経の電気刺激によって誘発される横隔膜収縮の微細振動を筋音図として記録する。電気刺激で誘発された筋発揮力は、その振幅と相関することが報告されており、同様の手法を横隔膜筋の筋力測定に応用した。得られた筋音信号は、1.0~250 Hzのバンドパスフィルタで処理された。そして、Biopac社製のMP100を用いて1 kHzでA/D変換されてPCに収録した。

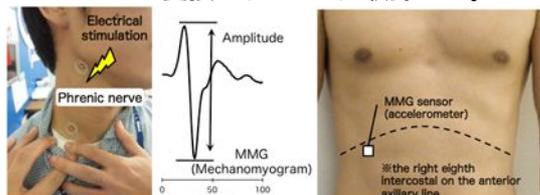


図1 筋音図の測定

4. 研究成果

(1) 被験者間の呼吸機能に関する検討

高齢者(156.3±8.6 cm)の身長は、若年者(165.3±8.6 cm)よりも有意に低かった($p<0.001$)ものの、体重は有意差が認められなかった。BSAは身長から算出されるため、高齢者(1.50±0.15 m²)の方が若年者(1.61±0.15 m²)よりも有意に小さかった($p<0.01$)が、身長と体重の両者から算出されるBMIでは有意差が認められなかった。喫煙率は高齢者(35.0%)の方が、若年者(4.8%)よりも有意に高かった($p<0.01$)。しかしながら、アンケート調査の結果、高齢者の喫煙群において、呼吸に関する疾患の既往や自覚症状を訴えた例はなかった。

スパイログラムの各指標より、VC、IC、TV、ERV、IRVといった肺気量分画の指標は高齢者において有意に低下した一方で、年齢、身長、性別によって正規化された%VC、%ERVは有意差が見られなかった。次にフローボリュームの努力性呼出から求められる指標でも同様に、FVC、EEV1.0、FEV1.0(G)、FEV1.0(T)、MMF、PEF、V75、V50、V25といった指標で高齢者の方が有意に低下した一方で、予測値によって補正された%FVC、%FEV、%FEV1.0%、%MMF、%PEF、%V75、%V50、%V25などの閉塞性疾患を表す指標のうちおよそ半数で有意差が確認されなかった。

呼吸筋力を最も反映すると言われているPEmaxでは高齢者(63.6±34.6 cmH₂O)の方が若年者(87.1±30.5 cmH₂O)に比べて有意に低かった一方で、年齢、身長、体重の影響を除外した%PEmaxでは両者に違いはなかった。また、それは吸気筋力を反映するPImaxにおいても同様であり、高齢者(51.4±21.5 cmH₂O)の方が若年者(67.7±25.6 cmH₂O)に対して有意に低かった一方で、%PImaxでは有意差が認

められなかった。

本研究では健常な平均年齢 22.5±3.2 歳の若年者および高齢者 72.6±5.3 歳を対象とした。換気機能や呼吸筋力を考察する上では、年齢、身長、性別が重要なファクターを占める。前述のように本研究では性別の比率は同じであるものの、高齢者の身長が有意に低いいため、結果の考察には年齢と身長への配慮が必要となる。加齢すると筋肉の衰えから姿勢の維持が難しくなり、椎間板が変形することで身長が低くなる。本研究では被験者の選別は無作為に行ったため、身長に対する特別な制限を行わなかった。VCやFVC、FEV1.0、PEFといった代表的な換気機能指標を見る限り、基本的な換気能力の低下が認められた。これは上記のように身長差の要因も多少含まれるが、老化による影響だと考えられる。それと同時に、年齢と身長の影響を除外した高齢者の%VC、%ERV、%FEV、%MMF、%V75、%V25などの指標は、若年者と変わらなかった。これは呼吸筋力のPEmaxとPImaxの指標でも同様であった。

以上のことから、本高齢者の被験者は、拘束性疾患や閉塞性疾患を持たない健常な高齢者であることを確認することができた。

(2) 筋音図と各換気機能指標、口腔内圧の関係

図2に、(a)若年者と高齢者における典型的な横隔膜誘発筋音図と(b)横隔膜の誘発筋音図の振幅の比較を示す。高齢者の筋音図(0.44±0.6 g)は、若年者(2.35±0.84 g)よりも有意に小さかった($p<0.00001$)。加えて、高齢者における誘発筋音図の振幅と(a)被験者の基本情報、各換気機能指標、口腔内圧(呼吸筋力)の相関関係を調べてみると、筋音図は年齢($r=-0.47$, $p<0.05$)、身長($r=0.61$, $p<0.001$)、体重($r=0.47$, $p<0.05$)と有意な相関関係が認められたものの、BMIは有意差が認められなかった。一方で、肺気量分画との相関関係ではVC($r=0.50$, $p<0.05$)、ERV($r=0.51$, $p<0.05$)で有意差が確認されたが、性別、年齢、身長で正規化された%VCや%ERVでは有意差が消失した。努力性呼気では、FVC($r=0.58$, $p<0.01$)、FEV1.0($r=0.66$, $p<0.01$)、PEF($r=0.65$, $p<0.01$)で有意差が確認されたが、V25は相関関係が認められなかった。一方で、正規化された%FVC、%FEV、%PEF、%V25では有意差が消失した。筋音図の振幅は、代表的な吸気筋である横隔膜の収縮能力を反映することが期待される。実際に、呼吸筋力では、PEmax($r=0.63$, $p<0.01$)とPImax($r=0.66$, $p<0.01$)で共に正の相関関係が認められた。一方で、正規化された%PEmax($r=0.15$, NS)では有意差が消失したものの、%PImax($r=0.41$, $p<0.05$)では有意差が有意な正相関が維持された。

誘発筋音図の振幅は、これまでの報告から対象筋の発揮筋力を反映すると考えてよい。本実験結果より、筋音図の振幅は高齢者の方

が若年者に比べて有意に小さかった。したがって、高齢者の方が横隔膜の発揮筋力が弱いと推察できる。事実、肺気量分画 (VC, IC, TV, ERV, IRV など) や努力性呼出 (FVC, FEV1.0, MMF, PEF) の各指標、呼吸筋力指標 (PEmax, PImax) が有意に小さかった。しかしながら、筋音図は、各種肺機能指標と同様に、年齢と同時に身長とも強い相関が得られたことには注意を要する。一般的に、筋音図の振幅は筋発揮力を反映するが、それは筋サイズに依存する。したがって、筋線維長を規定する身長が筋音図の振幅に密接に関係するが、横隔膜筋音図を身長と年齢で補正する適切な方法は未だに提案されていない。各種肺機能指標と筋音図振幅に正相関関係が確認されたのは、共通因子である性別、年齢、身長といった要素が介在しているためであると考えられる。実際に、年齢、身長、性別の影響を除外した%VC、%ERV、%FEV、%PEF、%V25では、筋音図との相関関係が消失した。筋音図は呼吸筋である横隔膜の収縮機能を反映することが期待されるため、換気機能よりも PEmax と PImax から求められる呼吸筋力の方がより密接に関係していることが予想される。特に、横隔膜は外肋間筋や胸鎖乳突筋、前斜角筋、中斜角筋、後斜角筋などと協同して胸郭を広げる吸気筋に属しており、安静時および努力性吸気時の両方で活躍する。本研究においても吸気筋力の指標である PImax で有意な相関関係が認められたが、同時に呼気筋力の指標である PEmax とも正相関が確認された。これは、呼気筋力と吸気筋力が互いに協同して呼吸活動を行っていることを想起させる。実際に、呼気筋力が低下すると最大呼気努力時の肺気量である残気量が大きくなり、吸気筋が十分に長くない状態で収縮するため、吸気筋力に関係なく MIP が小さくなる。逆に、吸気筋が低下しても MEP が小さくなることが報告されている。つまり、呼吸筋の収縮力は肺気量によって変化するため、肺気腫や COPD などの RV が増加する疾患や肺線維症など TLC が減少する疾患では、PEmax や PImax の評価に悪影響を及ぼすことを示唆している。さらに、この PEmax や PImax は、あくまで最大換気圧の指標であり、純粋な呼吸筋力ではなく、末梢気道抵抗、呼吸抵抗、胸郭の運動制限、呼吸中枢の障害、肺の弾性収縮力を含んだ総合的な呼吸筋機能であることに留意する必要がある。それに対して、本研究で提案する横隔膜筋音図法は、上記の影響をほぼ受けずに純粋な横隔膜の収縮能力を直接反映する可能性を有している。本研究では、高齢者の %PEmax では筋音図との相関関係が見られなかったものの、%PImax とは有意な正相関が見られた。これは横隔膜筋音図が直接横隔膜の収縮能力を反映していることと、年齢、身長、性別に起因しない吸気筋の収縮能を反映していることを予期させる。Table1 は、高齢者における筋音図と %PImax が共に平均以上である群 (MMG amplitude > 0.44 G かつ %PImax > 86.1%, n=4) と共に平均以下である群 (MMG amplitude < 0.04 G かつ %PImax < 86.1%, n=8) の比較

> 86.1 %, n=4) と共に平均以下の群 (MMG amplitude < 0.04G かつ %PImax < 86.1%, n=8) を比較したものである。同図より、性別、年齢、身長、体重、BSA、BMI に有意差が認められないにも関わらず、VC、IC、IRV、FVC、PEF などの基本的な換気機能の低下が確認された。PEmax や PImax による呼吸筋の評価法は、末梢気道抵抗や肺コンプライアンス、胸郭の運動制限、呼吸中枢の異常を含んだ総合的な呼吸筋力であり、呼吸筋の最も重要な要素を占める横隔膜の収縮能力を直接反映するとは言いがたい。しかしながら、誘発筋音図は横隔膜の収縮を直接測定できる手法であり、PEmax や PImax と併用することで、より詳細な呼吸筋機能を評価できる可能性があることが示唆された。

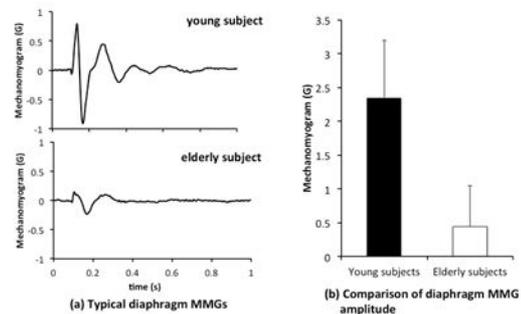


図2 (a)若年者と高齢者における典型的な横隔膜誘発筋音図と(b)横隔膜の誘発筋音図の振幅の比較

Table1 高齢者における筋音図と %PImax が共に平均以上である群 (MMG amplitude > 0.44 G かつ %PImax > 86.1 %, n=4) と共に平均以下の群 (MMG amplitude < 0.04G かつ %PImax < 86.1%, n=8) の比較

	MMG amplitude > 0.44G		p value
	Male / Female	%PImax > 86.1%	
Age (years)	3 / 1	3 / 5	NS
Body height (cm)	67.8 ± 2.8	72.6 ± 5.1	NS
Body weight (kg)	159.0 ± 8.9	153.6 ± 8.3	NS
BSA (m ²)	56.2 ± 9.5	50.6 ± 6.1	NS
BMI (kg / m ²)	1.56 ± 0.2	1.45 ± 0.1	NS
VC (L)	22.1 ± 1.9	21.5 ± 2.4	NS
%VC (%)	3.5 ± 0.9	2.6 ± 0.5	p < 0.05
IC (L)	115.7 ± 14.0	104.8 ± 24.4	NS
TV (L)	2.56 ± 0.5	1.68 ± 0.3	p < 0.01
ERV (L)	0.63 ± 0.14	0.43 ± 0.21	NS
%ERV (%)	1.3 ± 0.13	0.98 ± 0.42	NS
IRV (L)	93.3 ± 9.6	96.4 ± 44.2	NS
FVC (L)	1.92 ± 0.36	1.25 ± 0.44	p < 0.05
%FVC (%)	3.65 ± 0.64	2.13 ± 0.46	p < 0.01
FEV _{1.0} (L)	101.6 ± 5.3	78.7 ± 13.8	p < 0.01
FEV _{1.0%} (L)	2.6 ± 0.26	1.8 ± 0.38	p < 0.01
%FEV _{1.0} (%)	110.4 ± 11.5	100.6 ± 22.4	NS
FEV _{1.0%} (G)	78.6 ± 4.9	85.1 ± 9.3	NS
%FEV _{1.0%} (%)	114.4 ± 5.2	120.3 ± 14.7	NS
FEV _{1.0%} (T)	69.4 ± 4.9	68.5 ± 10.5	NS
MMF (L/s)	2.17 ± 0.3	2.48 ± 1.0	NS
%MMF (%)	78.0 ± 21.8	107.9 ± 51.7	NS
PEF (L/s)	6.9 ± 2.2	4.5 ± 0.8	p < 0.01
%PEF (%)	83.0 ± 25.3	60.9 ± 15.0	p < 0.05
V75 (L/s)	6.1 ± 1.3	4.1 ± 0.97	p < 0.01
%V75 (%)	108.0 ± 23	76.4 ± 24.1	p < 0.05
V50 (L/s)	2.74 ± 0.53	2.83 ± 0.96	NS
%V50 (%)	65.5 ± 16.0	77.6 ± 30.8	NS
V25 (L/s)	0.81 ± 0.21	1.34 ± 1.0	NS
%V25 (%)	57.8 ± 15.7	119.8 ± 89.8	NS

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1 件)

Electrically induced mechanomyogram can directly evaluate the diaphragmatic contractility in young and elderly subjects, Shogo Watanabe, Ippei Nojima, Yuuna Agarie, Tatsunori Watanabe, Kohzo Nagata, American thoracic society, 2014, (poster), San Diego.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

渡辺 彰吾 (WATANABE, Shogo)

名古屋大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20548341