

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K12928

研究課題名（和文）電気インピーダンス法を用いた骨格筋緊張度の定量的な評価方法の開発

研究課題名（英文）Developing methods for evaluating the muscle tonus objectively 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） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：理論的検討として、細長い細胞の束であるという骨格筋の組織学的特徴を反映させて骨格筋の電気インピーダンスを計算する独自の等価要素法計算技法、およびT管系の影響を式で表して数値計算に組み込む技法を開発した。これらの計算技法を活用して先行研究の実験結果を解析し、電気インピーダンスの変化から骨格筋の組織学的変化を推定できることを示した。さらに、計測法、計測結果解析法開発の基礎的検討に活用した。

実験的検討として、現有の複数の計測装置を用いてコンデンサーと抵抗素子を組み合わせて作成した回路を測定し、必要な周波数範囲で適切な4端子法計測が実行できるかどうか性能評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体表に電極を設置して交流電気インピーダンスを測定すると疾病等による骨格筋の変化が非侵襲的に検出できる、という多くの実験研究が報告されてきた。しかし、理論的基盤が脆弱で、計測結果の理論解析ができなかった。骨格筋は細長い細胞の束であるという組織学的特徴をもつ。このため、細胞長軸と平行方向の電気的性質は電極の位置によって変化し組織固有のパラメータで表すことができない。よって、従来の技法で骨格筋のインピーダンスを計算することは不合理である。本研究で開発した計算技法によって、骨格筋の組織学的特徴を取り入れ、かつ大きな筋モデルでも小さい計算負荷で電気インピーダンスの計算が実行できるようになった。

研究成果の概要（英文）：As theoretical examinations, a unique technique of the finite-difference method using equivalent elements was developed to evaluate the electrical impedance of muscles, by taking account of the histological structure of the muscles, in which long tubular muscle cells are bundled. Additionally, a technique for representing the effects of the T-tubules in the calculations by analytical relations was developed. Theoretical analyses of reported experimental results using these techniques revealed the histological origin of the observed changes in the impedance of the muscles. The techniques were also utilized for preliminary examinations for experimental methods and analysis methods of experimental data.

As experimental examinations, the impedance of electric circuits consisting of capacitors and resistors were measured to examine whether measuring instruments could be used in the “four-terminal method” measurements in a wide frequency region.

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

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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。

Shiffman は、健常者と多発性筋炎患者とを対象に、前腕部に表面電極を貼付して把握動作中の前腕部電気インピーダンスを計測し、動作によるその変化と両者間の相違について報告した[1]。骨格筋は細長い細胞(筋線維)が束になった構造をもっている。研究代表者は最近、骨格筋のこの構造を考慮して電気インピーダンスをシミュレーションしたところ、上述の先行研究の結果を、骨格筋の構造と電気的性質の変化によって説明できた[2]。すなわち、把握動作によって前腕部の筋線維径が増加し、筋線維間隙の伝導率が減少した。把握動作を反復したときの弛緩時において、健常者では筋線維内の伝導率が徐々に増加したのに対して、多発性筋炎患者では筋線維間隙の伝導率が徐々に減少し、両者の筋緊張の違いが反映されていることが示唆された。この研究成果から、表面電極によって電気インピーダンスを計測すれば、筋緊張による骨格筋の様相を非侵襲的に捉えることができるのではないかとこの着想が得られた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、理学療法学の分野で非常に重要であるが客観的な評価が困難である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客観的、非侵襲的、および簡便に行う、新規な方法の基礎を確立することである。この評価法では、上述の把握動作によって変化した3種類の指標(筋線維径、線維内の伝導率、線維間隙の伝導率)に筋収縮によって変わる羽状角を加えた4種類の定量的指標によって骨格筋の緊張度を評価する。電気インピーダンス計測に必要な電極を2cm×2cm程度の狭い範囲の中に配置したプローブを体表に接触させ、局所的な計測を簡便に再現性良く行う。

3. 研究の方法

(1) 新規なシミュレーション技法の開発と応用

シミュレーション技法の開発 実際の実験では、一辺が数cm以上の骨格筋を計測している。このような実験を模した電気インピーダンスのシミュレーションが実行できる新規な技法を開発する。骨格筋が細長い骨格筋細胞の束であるという骨格筋の組織学的特徴を反映させ、大サイズの骨格筋モデルを用いて計算を実行できるような新規な技法を開発する。さらに、骨格筋T管系の影響も反映できる技法を開発する。

シミュレーション技法の妥当性、有効性検証 で開発した技法を用いて、先行研究の実験と対応するシミュレーションを行い、計算技法の妥当性、有効性を検証する。

シミュレーションを活用した計測方法、計測結果解析方法開発の基礎検討 で開発した技法を用いたシミュレーションを活用し、計測方法、計測結果解析方法を開発のための基礎検討を行う。具体的には以下を行う：計測される骨格筋の範囲の推定、計測される骨格筋の範囲を限定するためのガード電極の有効性検討、骨格筋細胞と電極配列の角度依存性を利用する解析手法の妥当性検証。

(2) 計測装置の性能評価 多くの先行研究で「4端子法」を用いた計測が行われている。しかし、「4端子法」を用いた交流の電気インピーダンス計測の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。計測誤差の評価やその補正法について確立した方法がない。本研究で使用予定の2種類の計測装置について、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、それらの性能を評価する。

4. 研究成果

(1) 新規なシミュレーション技法の開発と応用

シミュレーション技法の開発(図1) 骨格筋を複数の骨格筋細胞を含む等価要素に分割し、各等価要素中心に2つの未知数(細胞内部の電位 ϕ_i と細胞間隙の電位 ϕ_a)を設置し、 ϕ_i と ϕ_a に関する線形連立方程式を差分法によって解く、という独自の技法を開発した[3]。さらに、骨格筋T管系の影響を平滑な細胞膜の等価的伝導率で表す技法を開発した[4]。

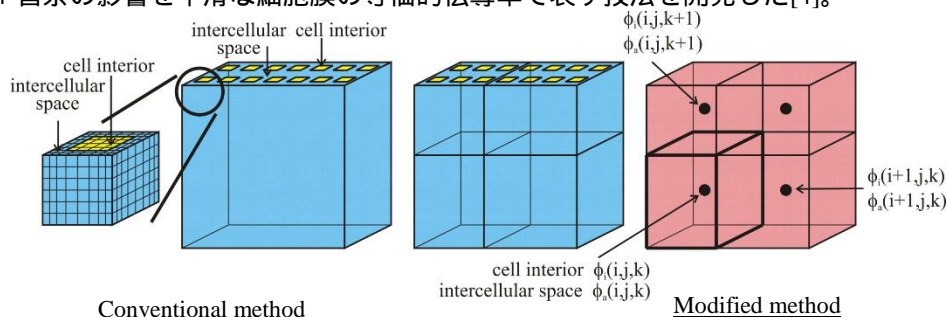


図1. 骨格筋電気インピーダンスのシミュレーション技法。従来技法と、等価要素を用いて差分法計算を行う新規技法。

同じ構造をもった骨格筋モデルについて、従来技法と新規技法の両方を用いて計算し、両者の結果が一致することによって、新規技法の妥当性を確認した。

従来の計算技法では、T管系内腔（直径数十nm）、細胞内部（直径数十 μm ）、細胞間隙（厚さ数 μm ）それぞれを要素に分割し、各要素に割り付けた未知の電位に関する連立方程式を解く必要があった。実験に用いられる骨格筋は一辺が数cmの大きさをもつ。この場合の計算を従来技法を用いて行うには、極めて多数の未知数が必要なため計算負荷が多くなり、計算実行が極めて困難となる。新規技法を用いることによって未知数の数が大幅に減少し、通常のPCを用いて短時間で計算できるようになった。さらに新規計算技法を用いる計算によって、計測方法、計測結果解析方法開発の基礎検討を容易に行うことができるようになった。

シミュレーション技法の妥当性、有効性検証 新規技法を用いて、以下の実験研究を模したシミュレーションを実施した：(a)マウス腓腹筋に対する筋萎縮性側索硬化症（ALS）の影響[5]、(b)マウス腓腹筋に対する成長の影響[6]、(c)イヌ臀部から切除した骨格筋の電気的性質の異方性[7]。

(a)のシミュレーションでは、腓腹筋を長さ7mm直方体で表し（図2）ALSによる筋の萎縮を骨格筋細胞の直径減少（図3 model-A）と筋組織の厚さ減少（図3 model-B）の2種類のモデルで表し、両者を比較した。

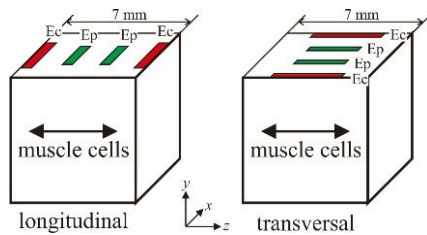


図2. マウス腓腹筋に対するALSの影響を調べる実験を模したモデル。Ecは電流供給電極、Epは電位検出電極を表す。

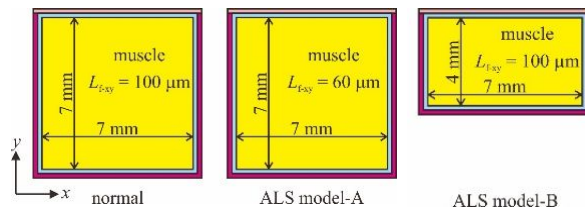


図3. ALSの影響のモデル。骨格筋細胞の直径が減少するモデル(model-A)と筋組織の厚さが減少するモデル(model-B)。

Model-Aを用いたシミュレーション結果（図4）は、実測結果とよく一致した。これに対し、model-Bでは、筋組織厚さ減少の影響がほとんど現れなかった。よって、実測の変化の原因は骨格筋細胞の直径減少であると判断できた。

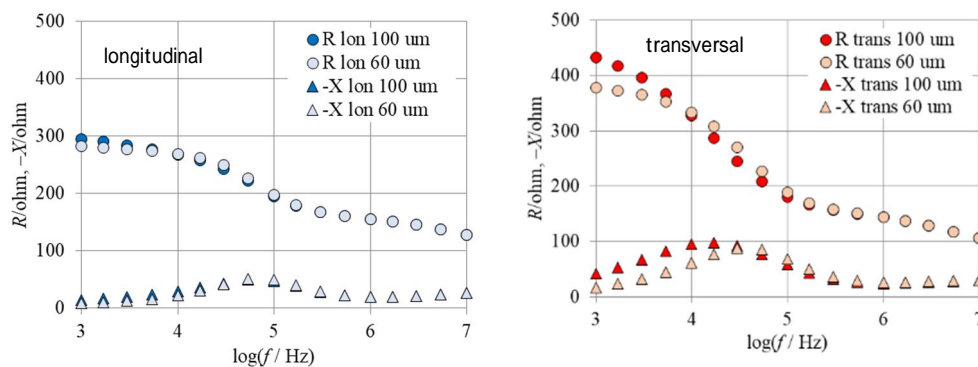


図4. Model-Aを用いたシミュレーション結果。

(b)マウス腓腹筋に対する成長の影響に対するシミュレーションでは、成長による骨格筋細胞の直径増加と骨格筋組織の断面積増加の両方を考慮することによって、実測結果とよく一致するシミュレーション結果が得られた。(c)イヌ臀部から切除した骨格筋の電気的性質の異方性では、測定時に印加する電流の向きが、実際には計画と10度程度ずれていたと考えることによって、実測結果とよく一致するシミュレーション結果が得られた。

これらの結果は、シミュレーション結果に基づいて電気インピーダンス計測結果を解析し、骨格筋の構造変化を推定できることを示している。

シミュレーションを活用した計測方法、計測結果解析方法開発の基礎検討 新規技法を用いるシミュレーションにより、以下を実施した：(a)計測される骨格筋の範囲の推定、(b)計測される骨格筋の範囲を限定するためのガード電極の有効性検討、(c)骨格筋細胞と電極配列の角度依存性を利用する解析手法の妥当性検証。

(a)計測される骨格筋の範囲の推定では、ヒト上腕を模した $80 \times 80 \times 200 \text{ mm}^3$ の直方体のモデル(図5)を用い、モデル上面中央に電極A(図6)を設置した。直方体幅方向(図5赤線)、深さ方向(緑線)、長さ方向(紫線)のサイズを20mmまで減少させた。その結果、電極を骨格筋細胞と直交方向に配列し(図5 transversal)、長さ方向のサイズを減少させたとき、インピーダンスの変化が激しいことがわかった。それ以外の場合には、インピーダンスの変化はほとんどなかった。よって、電極を骨格筋細胞と直交方向に配列した場合に骨格筋細胞と平行方向の広範な範囲に電流が流れ、計測結果に影響を与えることが明らかになった。

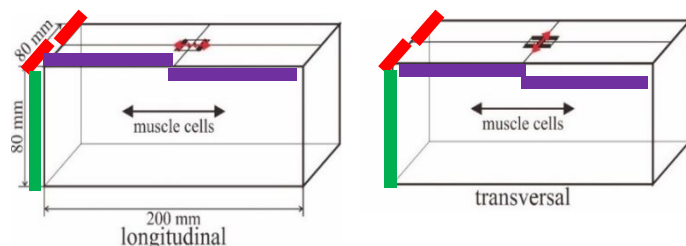


図5. ヒト上腕を模した、計測される範囲を検討するためのモデル。



図6. 計測される範囲を検討するための電極配置。

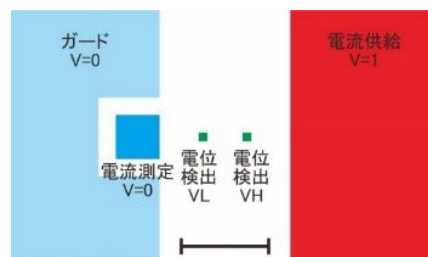


図7. ガード電極を追加した電極配置。

本研究の目的は局所的計測である。ガード電極が計測される範囲を狭くするのに有効であるかどうかを調べるため、(b)として図7の電極配置を用い、これを transversal 方向に配置して長さ方向のサイズの影響を調べた。その結果、図7のようにガード電極を追加して設置しても、測定される範囲は狭くならないことがわかった。

骨格筋では、細胞と平行方向の誘電率 ϵ_L 、伝導率 k_L と直交方向の誘電率 ϵ_T 、伝導率 k_T とが著しく異なる。Kwon らは、 $\epsilon_L/\epsilon_T = k_L/k_T$ の場合について、計測された Z の角度依存性から骨格筋細胞の走行方向と ϵ_L , k_L , ϵ_T , k_T の値を推定する手法を提案した[8]。(c)骨格筋細胞と電極配列の角度依存性を利用する解析手法の妥当性検証としてこの手法の適用範囲を検証し、 $\epsilon_L/\epsilon_T = k_L/k_T$ が成立しない場合でも細胞走行方向決定に利用できること、 ϵ_L , k_L , ϵ_T , k_T 値の推定が成功する周波数域と失敗する周波数域とがあることを明らかにした。さらに、 Z の計算を繰り返して漸近的に ϵ_L , k_L , ϵ_T , k_T の値を決定する手順を構築した。この手順は、 $\epsilon_L/\epsilon_T = k_L/k_T$ が成立しない場合にも適用できた。

(2) 計測装置の性能評価

人体用計測用装置 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、それらの性能を評価した。

図8に回路と、計測装置との接続を示す。MLT-550N は「4端子法」装置であるため、装置の4つの端子を図8の「4端子法」のように接続した。4192A は「4端子対法」装置である。4192A が「4端子法」装置として使用できるかどうか調べるため、図8の「4端子法」の接続と「4端子対法」の接続の両方で計測を行った。

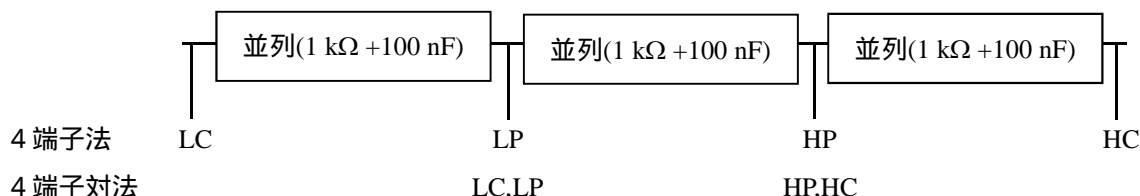


図8. 計測装置の性能評価に用いたモデル回路と計測装置との接続。LC, LP, HP, HC は計測装置の接続端子を表す。

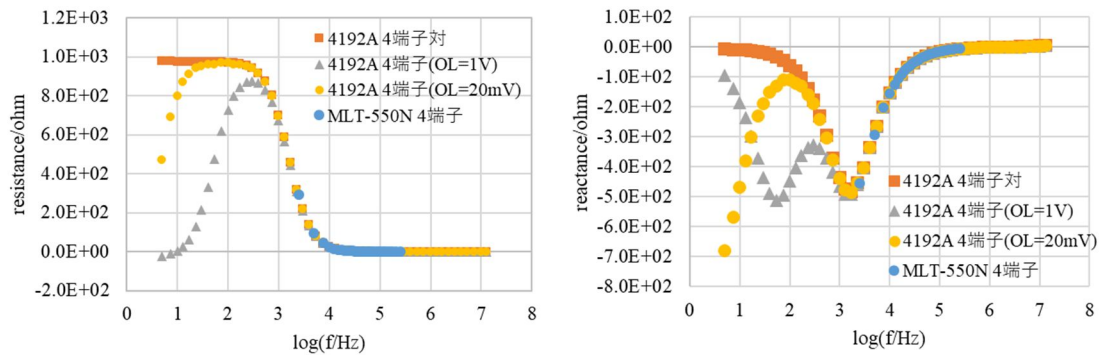


図9. 図8のモデル回路を計測した結果。

図8の回路と接続法によって計測した結果を図9に示す。計測が適切に行われていれば、回路中央の並列($1\text{ k}\Omega + 100\text{ nF}$)のレジスタンス R とリアクタンス X が計測されるはずである。4192Aを用い「4端子対法」で計測すると、計測された全周波数範囲でほぼ適切な結果が得られた。1 kHz以上ではすべての装置、測定条件で適切な結果が得られたが、4192Aを「4端子法」の接続法で用いたとき、1 kHz以下で不適切な R と X の周波数依存性が現れた。さらに R と X の周波数依存性は、計測の際に印加する電圧 (OL) によって変化した。MLT-550Nによる計測結果は妥当であったが、計測できる周波数範囲が狭かった。

この検討結果から、図8のようなモデル回路の計測が計測装置の性能評価に有用であること、4192Aは広範な計測周波数をもつという利点があるが、安易に「4端子法」装置として使用するのは危険である、ということが明らかになった。

<引用文献>

- [1] Shiffman C A, Aaron R and Rutkove S B 2003 Electrical impedance of muscle during isometric contraction *Physiol. Meas.* **24** 213–34
- [2] Sekine K 2015 Numerical calculations for effects of structure of skeletal muscle on frequency-dependence of its electrical admittance and impedance *J. Phys. D: Appl. Phys.* **48** 255401
- [3] 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
- [4] 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
- [5] Li J, Staats W L, Spieker A, Sung M and Rutkove S B 2012 A technique for performing electrical impedance myography in the mouse hind limb: data in normal and ALS SOD1 G93A animals *PLoS ONE* **7** e45004
- [6] Kapur K, Taylor R S, Qi K, Nagy J A, Li J, Sanchez B and Rutkove S B 2018 Predicting myofiber size with electrical impedance myography: A study in immature mice *Muscle Nerve* **58** 106-13
- [7] Epstein B R and Foster K R 1983 Anisotropy in the dielectric properties of skeletal muscle *Med. Biol. Eng. Comput.* **21** 51–5
- [8] Kwon H, Nagy J A, Taylor R, Rutkove S B and Sanchez B 2017 New electrical impedance methods for the in situ measurement of the complex permittivity of anisotropic biological tissues *Phys. Med. Biol.* **62** 8616-33

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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, K.	4. 巻 50
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 505401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 平川博将・中村晃平，野村智弘，中島一樹，浅井仁，山崎俊明，宮地利明，古荘浩司，関根克尚	4. 巻 116
2. 論文標題 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	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 25-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 K. Sekine
2. 発表標題 Finite-Difference-Method Calculations for Effects of Amyotrophic Lateral Sclerosis on Bio-Impedance of Skeletal Muscle
3. 学会等名 The 40th International Engineering in Medicine and Biology Conference（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関根克尚，島野有似，平川博将
2. 発表標題 ALSモデルマウス下腿部の電気インピーダンスに関する差分法計算
3. 学会等名 生体医工シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平川博将, 中村晃平, 野村智弘, 中島一樹, 浅井仁, 山崎俊明, 宮地利明, 古荘浩司, 関根克尚
2. 発表標題 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
3. 学会等名 MEとバイオサイバネティクス研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 H. Hirakawa, K. Sekine
2. 発表標題 Finite-Difference-Method Calculations of Bio-Impedance of Skeletal Muscles Using Equivalent Elements Representing Bundles of Muscle Cells
3. 学会等名 u-Healthcare 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016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
連携研究者	浅井 仁 (Asai Hitoshi) (50167871)	金沢大学・保健学系・教授 (13301)	
連携研究者	中島 一樹 (Nakajima Kazuki) (50207776)	富山大学・大学院理工学研究部(工学)・教授 (13201)	
連携研究者	山崎 俊明 (Yamazaki Toshiaki) (00220319)	金沢大学・保健学系・教授 (13301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	宮地 利明 (Miyati Tosiaki) (80324086)	金沢大学・保健学系・教授 (13301)	
連携研究者	古荘 浩司 (Furusho Hiroshi) (70456416)	金沢大学・保健学系・准教授 (13301)	