

骨粗鬆症性骨折予防を目的とした筋刺激用

エレクトロニクスデバイスの開発

Development of An Electrical Stimulation Device for Muscle to Prevent Osteoporotic Fracture

1071016

研究代表者 金沢大学環日本海域環境研究センター 准教授 田中茂雄

共同研究者 金沢大学自然科学研究科 教授 山越憲一

【研究の目的】

骨形成が力学的刺激により促進させることは広く知られている。本研究では、骨へ力学刺激を与える方法として電気刺激による筋収縮制御に着目し、それを実現するためのエレクトロニクスデバイスを開発することを最終的な目標としている。本技術の実現により、実際に運動することなしに骨形成を促進することが可能となる。すなわち、これは激しい運動ができない骨粗鬆症患者や寝たきりの骨折患者の骨形成を効果的且つ副作用なしに促進する方法として期待できる。また、副次的に筋力の増強も期待できることから転倒防止にも効果があると予想される。以上のように、本研究は、生体反応とエレクトロニクス技術の調和により、高齢者の生活の質（QOL）の維持に貢献するものである。

本研究では、筋刺激用デバイスの開発に不可欠な基礎的知見を得ることに主眼を置き、特に、①本法による骨形成効果をより高める刺激波形を実験動物（ラット）を用いて調べること、および②骨内の電流密度分布状態について有限要素法を用いて調べることを目的とした。得られた知見より、デバイス開発の指針の提示を試みた。

【研究の内容、成果】

1 刺激波形の検討

1. 1 後肢懸垂ラット

骨粗鬆症の動物実験モデルとして後肢懸垂（Hindlimb Suspension）ラットを用いた。同ラットでは、図 1 に示すように尾部を吊り下げることにより後肢にかかる力学的負荷が取り除かれ、これにより後肢の骨密度・骨量が減少する。なおこのモデルは、骨粗鬆症のみならず無重力下での骨量減少を再現するための実験モデルとしてよく用いられている。

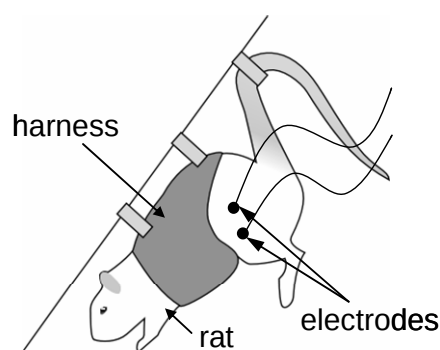


図 1 後肢懸垂ラット

1. 2 後肢懸垂ラットへの電気刺激

本研究では、12週齢の雌のSDラット37匹（体重 $212.8 \pm 9.3\text{g}(\text{SD})$ ）に対し後肢懸垂を施し、同ラットの大腿四頭筋へ電気刺激を与えることで筋収縮を生じさせた（図1、2）。電気刺激は、

大腿四頭筋の外側から内側に向けて刺入したステンレス製針電極(長さ 13 mm、TERUMO26G 針)を介して与えた。なお電極は、約 10 mm の間隔で大腿骨骨軸に平行になるように設置した。本実験システムでは、コンピュータから刺激波形に応じた電圧信号がアンプを介して電極へ送られる(図 3)。さらに同システムでは、刺激するラット大腿四頭筋を直列につなぐことにより複数匹のラットを同時に同じ電流値で刺激できるようにした。しかし、ラットの数や個体差または電極位置のわずかな違いにより回路全体のインピーダンスが変化し、これにより回路を流れる電流値が変化する。そのため、回路内に設けた抵抗(200 Ω)の両端間で計測した電圧値から回路に流れる電流を算出し、それが目標値となるように回路へ与える電圧信号をフィードバック制御した。

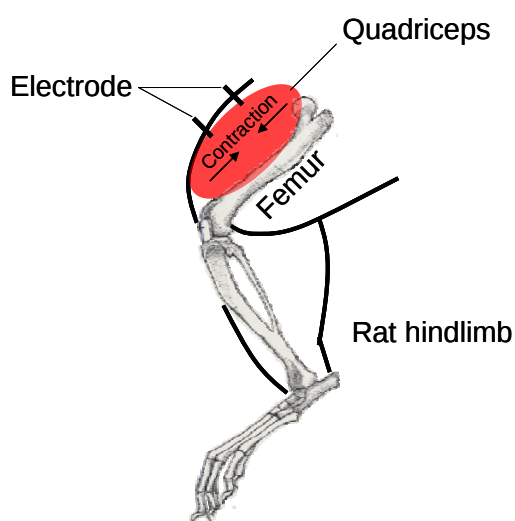


図 2 ラット大腿四頭筋への電気刺激

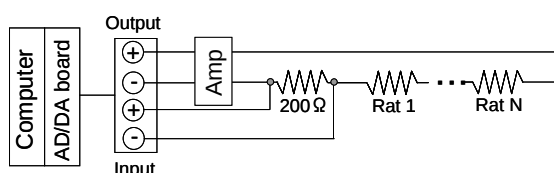


図 3 電気刺激システム

1. 3 電気刺激波形

三つの異なる刺激波形において本法の骨量減少抑制効果の違いを比較した。後肢懸垂ラットに対して用意した電気刺激波形は、①パルス変調(パルス幅 521 μ s、デューティ比 50%)した正弦波(S 群、 $n=5$)、②50Hz までの周波数成分を有する準ホワイトノイズ(N 群、 $n=5$)、また、③正弦波(①)とノイズ(②)を足し合わせた波形(S+N 群、 $n=5$)である(図 4)。さらに、コントロール群として、ケージ内で飼育し自由活動を許した群(C 群、 $n=12$)、および後肢懸垂のみを施し刺激を与えない群(HS 群、 $n=10$)の 2 群とした。なお、各グループ間において体重に統計的な有意差が生じないようにラットを割り当てた。また電気刺激の大きさはいずれの波形も ± 1.0 mA であり、これを一日 30 分、4 週間連続で与えた。

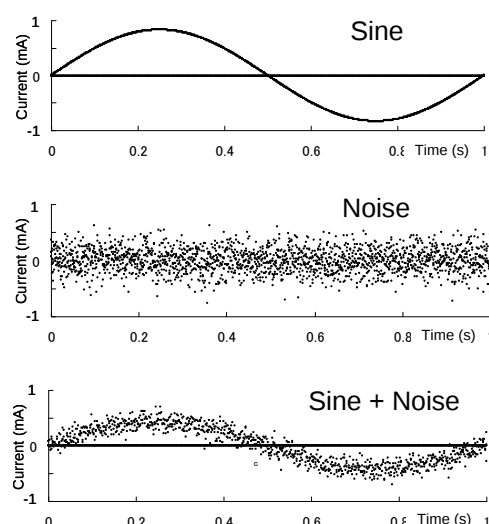


図 4 ラット大腿四頭筋への電気刺激波形

1. 4 骨ひずみ計測

電気刺激による大腿四頭筋の収縮がもたらす大腿骨ひずみを確認した。骨ひずみは、麻酔下においてラット左足大腿骨骨幹中央部前方にひずみゲージ(KYOW、KFG-02-120-C1-11L1M2R、120 Ω 、ゲージ長:0.2 mm)を骨軸方向で貼り付けて計測した。計測された骨ひずみ信号はひずみアンプ(CDV-700A、KYOWA)および AD/DA ボードを介して 0.865 ms のサンプリング速度でコンピュータに収集した。なお、電気刺激時

間は15秒間とした。図5は、大腿四頭筋への電気刺激時に観察された代表的な骨ひずみ波形である。どの刺激波形においても、最大100～200 μ strain 程度の圧縮ひずみが大腿骨前方表面に発生することがわかった。なお、ラット歩行時の同骨部位のひずみ^(1,2)と比較すると、本法により十分な大きさの力学的刺激が大腿骨へ与えられると考えられた。

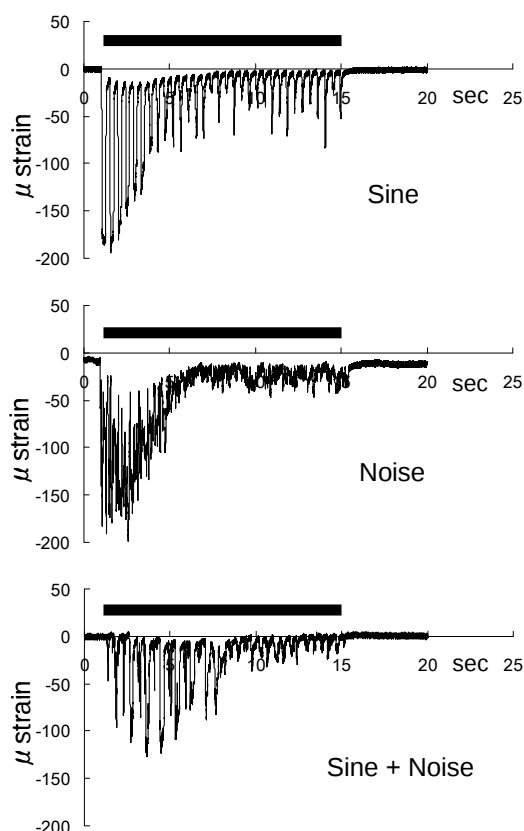


図5 電氣的筋刺激により生じた大腿骨ひずみ。
図中の黒太線は刺激時間を示す。

1.5 骨形成効果の評価

刺激実験終了後、ラットより大腿四頭筋および大腿骨を摘出した。大腿四頭筋に対しては直ちに重量計測を実施し、大腿骨に対しては10%ホルマリン固定およびアルコール置換による脱水処理を施した後、骨密度と骨量の評価を行った。まず、摘出大腿骨の前後方向の単純X線撮影像から大腿骨全体の平均輝度値を求め、これを同時撮影したアルミニウム製ファントムスケ

ール値に変換し、この値により骨密度を評価した。続いて、大腿骨をシリカゲル上で一晚乾燥させた後、電気炉を用いて灰化し(600℃、24時間)、灰分重量(Ash Content)を計測し骨量を評価した。

1.6 結果

図6、7および8は、それぞれ刺激実験終了後に計測された各群の大腿骨の骨密度、骨量、および大腿四頭筋重量である。C群とHS群を比較した場合、4週間の後肢懸垂により骨密度で10.0%、骨量で14.6%、筋重量で31.6%の有意な減少が生じることがわかった。一方、後肢懸垂状態で刺激を与えた場合、骨量および筋重量の減少が抑制されたが、その効果は刺激波形で異なった。S群では、骨密度および骨量においてHS群との違いが見られず、抑制効果は確認できなかった。筋重量に関してはHS群より9.7%増加したが、C群と比べた場合24.9%有意に減少していた。N群では、HS群に比べ骨密度が7.0%増加し、骨量が8.0%有意に増加した。これらの値はそれぞれC群と比べると3.2%および7.1%低いものの両群間での有意差は見られなかった。筋重量はHS群に対し21.7%増加したが、C群に対しては16.8%有意に減少していた。S+N群では、HS群に比べ骨密度および骨量がそれぞれ6.0%および7.1%増加した。これらの値はC群と比べそれぞれ4.3%および8.0%低く、骨密度では両群間での有意差は見られなかった。筋重量はHS群より24.6%増加したが、C群に対しては14.7%減少していた。

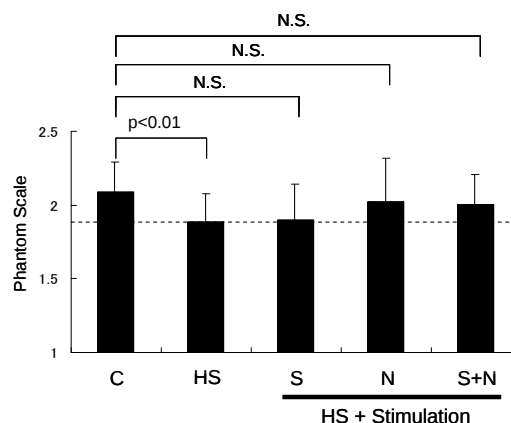


図6 大腿骨密度の比較

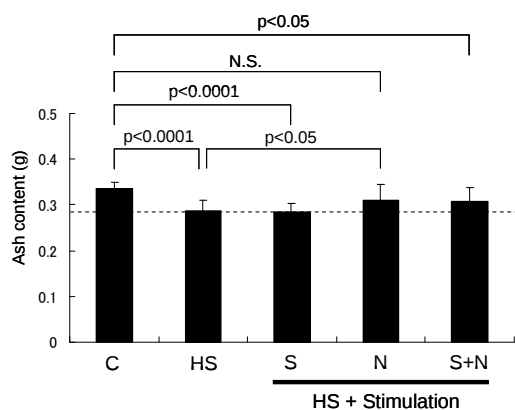


図7 大腿骨量の比較

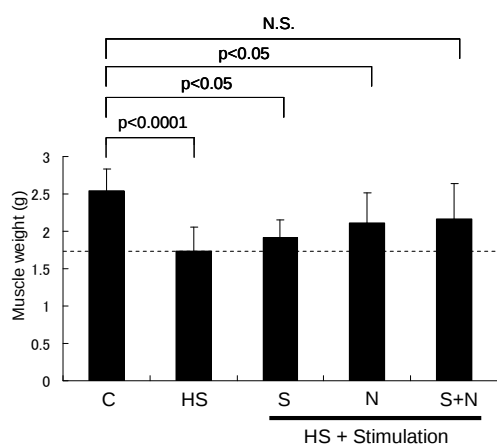


図8 大腿四頭筋量の比較

1. 7 考察

以上の結果より、後肢懸垂により生じる骨密度、骨量および筋重量の減少は、電氣的筋刺激により抑制可能であると考えられるが、その効果は波形に依存すると言える。特に、ノイズを含む刺激の抑制効果が比較的高いことがわかった。本研究で用いたノイズ刺激波形には 50 Hz までの高周波数成分が含まれており、この成分が骨形成促進に寄与したと考えることもできる。Rubin ら⁽³⁾は、低振幅、高周波数の振動が骨形成を促進することを報告している。また、ノイズの存在により刺激への感度が高められる現象として確率共振現象が関与していた可能性も考えられる。力学的刺激に対する骨形成反応においても同現象の存在を示唆する報告がなされている^(3, 4)。

電氣的筋刺激による骨形成促進効果を高めるためには、休息時間を導入し筋疲労による筋収縮

力の低下（図5）を防ぎながら、力学刺激量の累積を増大させることが肝要であると言える。累積力学刺激量を増加させるには刺激周波数を高めればよいが、一方でより急速に筋疲労が起こるためより多くの休息時間が必要となる。すなわち、累積力学刺激量を最大化させる刺激周波数と休息時間の組み合わせが存在すると考えられ、その探索が今後必要であると言える。

2. 電氣的筋刺激時の骨内電流密度分布の解析

大腿四頭筋への電氣刺激により後肢懸垂で生じる大腿骨での骨量減少を抑制できることを確認したが、そのメカニズムは明らかではない。電氣刺激により生じた筋収縮が骨形成を力学的に刺激したと考えられる一方で、骨への直接的な電氣刺激が骨形成反応を促進した可能性も考えられる。そこで本研究では、ラット大腿四頭筋への電氣刺激によりどの程度の電流密度が大腿骨で生じるかを有限要素法を用いて解析し、骨内電流による直接的な骨形成刺激の可能性を検討した。

2. 1 有限要素解析

有限要素解析プログラムには ANSYS ver.11 (ANSYS.K.K) を使用した。図9に解析モデルを示す。同モデルは、皮膚、骨格筋、骨皮質、および骨髓から成るラット大腿部を模擬した円柱 ($\phi 10 \times L 25$ mm) と、ステンレス針電極 ($\phi 0.45 \times L 7$ mm) から構成される。電極は、骨から 3 mm 離れた位置に骨軸に対し垂直方向に 10 mm の間隔で配置した。各組織の電氣抵抗率は文献より得られたヒトのもの⁽⁶⁾を用いた（表1）。

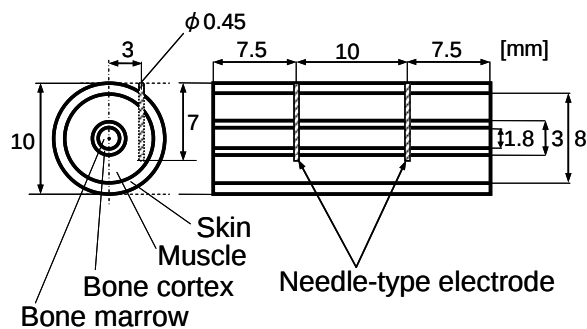


図9 針電極が挿入されたラット大腿部の有限要素解析モデル

表 1 各組織の電気的インピーダンス⁽⁶⁾

Tissue	Impedance ($\Omega \text{ m}$)
bone marrow	1.55
bone cortex	18
skeletal muscle	1.1
skin	2.89
needle-type electrode	7.2×10^{-7}

針電極間には、前述の後肢懸垂ラットを用いた実験での条件に準じて 2 kHz で $\pm 1 \text{ mA}$ の交流電流を与え、その際生じる各組織内の電流密度分布および平均・最大電流密度を三次元定常電流解析により求めた。三次元メッシュモデルの要素タイプは六面体要素であり、要素数は 92696 とした (図 10)。

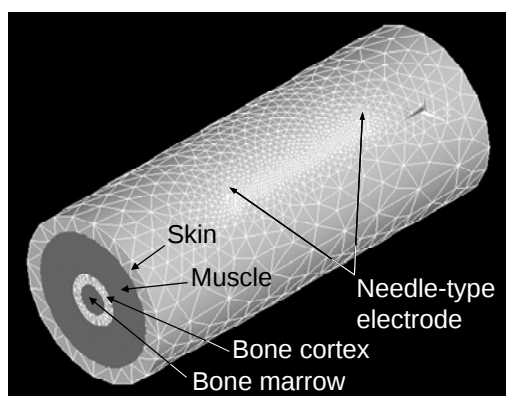


図 10 針電極が挿入されたラット大腿部の三次元有限要素メッシュモデル

2. 2 解析結果および考察

図 11 に電極位置横断面での電流ベクトル図を示す。電流値は電極付近において高い値を示し、また電流は骨を取り囲むように主に筋内を流れることがわかった。図 12 から 14 は、それぞれ骨格筋、皮質骨、および骨髄における電流密度分布である。なお分布は、大腿部中心での縦断面内でのものを電極垂直方向で示した。また電流密度分布を詳細に確認するために、各図における電流密度の表示スケールはそれぞれの組織内での最小値から最大値までの範囲に設定した。骨格筋においては電極付近が最も大きな電流密度が生じ、また電極間において大きな電流密度が見られた (図 12)。電極側と比べると反対側の骨格筋での電流密度は小さかった。骨皮

質においても電極付近で最も大きな電流密度が生じ、電極側で大きく反対側では小さくなっていった (図 13)。一方、骨髄においては、電極間の中心で大きな電流密度が生じていた (図 14)。これは、周りを電位抵抗率の高い骨皮質で覆われていることが原因として考えられるが詳細については不明である。表 2 に各組織の平均・最大電流密度を示す。電流密度は平均値および最大値ともに、骨格筋、皮膚、骨髄、骨皮質の順に大きくなった。従来報告されている骨形成を促進させる電流密度値(0.02 A/m^2 ⁽⁷⁾、 0.2 A/m^2 ⁽⁷⁾、 0.5 A/m^2 ⁽⁸⁾)と本解析より得られた骨皮質内の平均・最大電流密度値(0.71 A/m^2 、 3.15 A/m^2)を比較すると、大腿骨皮質内には骨形成を刺激するに十分な大きさの電流密度が生じていたと考えることが出来る。すなわち、電気的筋刺激の骨量減少抑制効果には、骨に流れた電流の影響が含まれると考えられた。

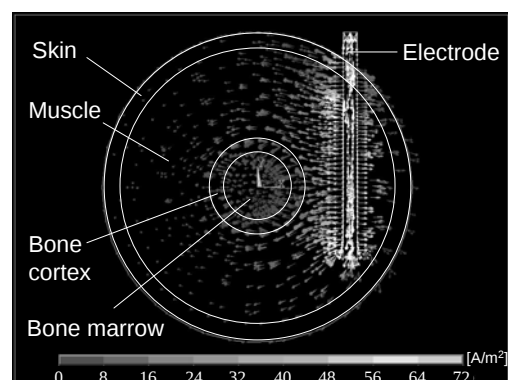


図 11 電極位置横断面での電流ベクトル図

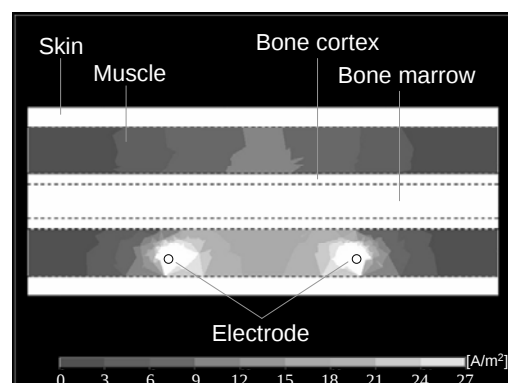


図 12 筋内の電流密度分布

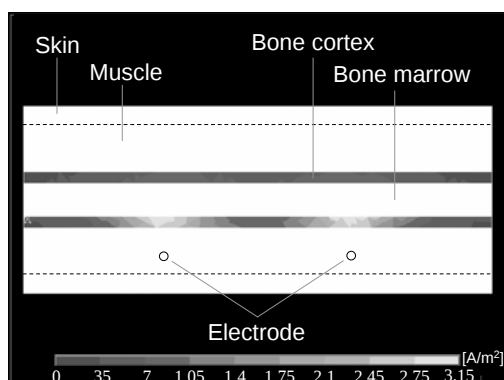


図 13 皮質骨内の電流密度分布

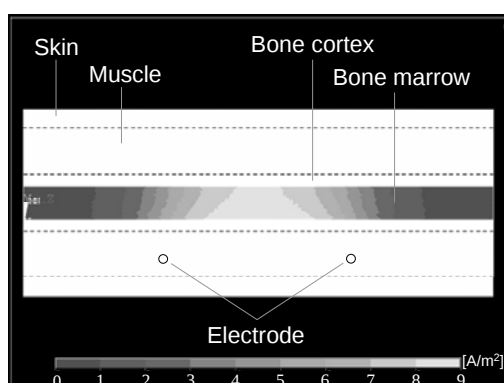


図 14 骨髓内の電流密度分布

表 2 各組織における平均および最大電流密度

	Average	Maximum
bone marrow	3.68	8.76
bone cortex	0.71	3.15
skeletal muscle	17.12	143.07
skin	8.44	64.67

[今後の研究の方向性、課題]

本研究では、電気的筋刺激の骨形成促進効果を後肢懸垂ラットを用いて調べ、ノイズを含む刺激波形がより高い効果を有することを示した。また、同法の骨形成促進効果には骨に流れる電流による直接的な刺激効果も含まれる可能性があることを有限要素解析により確認した。

今後の研究課題は、ノイズ刺激波形の骨形成促進効果メカニズムの解明と骨への力学刺激量を最も高める刺激周波数と休息時間の組み合わせを決定することである。以上より得られた基礎実験結果に基づいてヒト用筋刺激デバイスの

開発を行っていく予定である。

[参考文献]

- (1) 近藤香菜子、他：日本生体医工学会誌、Vol.45, Suppl.1, p.212, 2007
- (2) 岡田敬史、他：、ジョイント・シンポジウム講演論文集、日本機械学会、No.06-35、pp.244-246、2006
- (3) Rubin, C., et al., Nature, Vol. 412, No. 6847, pp. 603-604, 2001
- (4) Tanaka, S.M., et al., J. Biomech., Vol.36, No.1, pp.73-80, 2003
- (5) Tanaka, S.M., et al., FASEB Journal, Vol.17, No.2, pp.313-314, 2003.
- (6) Geddes, L.A., et al., Med & Biol Eng, Vol. 5, pp. 271-293, 1967
- (7) Joseph, A., Bioelectromagnetics, 18: 193-202, 1997
- (8) Zengo, A.N., J Dent. Res., Vol.55, No.3, pp.383-389, 1976

[成果の発表、論文等]

1. 近藤香菜子、瀧本貴友、山越憲一、田中茂雄：電気的筋収縮制御による骨量減少抑制、日本臨床バイオメカニクス学会誌、Vol.29, pp.199-204, November 2008
2. 瀧本貴友、近藤香菜子、田中茂雄、電気的筋収縮制御による骨形成促進効果—有限要素電流密度解析による電流刺激効果の評価—、日本臨床バイオメカニクス学会誌、投稿中
3. Shigeo. M. Tanaka and Kanako Kondo: Frequency and Resting Time Dependencies of Electrically-Induced Muscle Contraction Force, Journal of Biomechanical Science and Engineering, 投稿中
4. 瀧本貴友、近藤香菜子、田中茂雄、電気的筋収縮制御による骨形成促進効果—有限要素電流密度解析による電流刺激効果の評価—、第 35 回日本臨床バイオメカニクス学会、大阪国際交流センター、2008 年 11 月 14-15 日
5. 瀧本貴友、近藤香菜子、田中茂雄、山越憲一：有限要素電流密度解析を用いた骨格筋電気刺激による骨形成促進効果の評価、第 47 回日本生体医工学会、神戸国際会議場、2008 年 5 月 8 - 10 日
6. 瀧本貴友、近藤香菜子、山越憲一、田中茂雄：骨格筋電気刺激時に生じる骨内電流密度の解析、日本機械学会北信越学生会第 37 回学生員卒業研究発表講演会、福井工業大学、2008 年 3 月 7 日
7. 近藤香菜子、瀧本貴友、山越憲一、田中茂雄：電気的筋収縮制御を利用した骨の力学刺激法に関する研究、第 34 回日本臨床バイオメカニクス学会、早稲田大学国際会議場、2007 年 12 月 7-8 日

