

---

骨電位による骨粗鬆症の判定に関する基礎的検討

---

04454381

平成5年度科学研究費補助金（一般研究B）研究成果報告書

平成6年3月

研究代表者 石島 正之  
東京女子医科大学医学部助教授

## I. 研究組織

研究代表者 石島正之 (東京女子医科大学医学部助教授)

研究分担者 成松明子 (東京女子医科大学医学部講師)

## II. 研究経費

平成4年度 1,900千円

平成5年度 1,000千円

計 2,900千円

## III. 研究成果

次ページより掲載

## 1. 技術的背景

近年高齢化社会をむかえ、人々の健全な長寿生活のために、これまででない環境整備が求められている。医療の領域でも同様に、これまで罹患絶対数の低かったいくつかの疾病に増加の傾向が見られるなかで、時代の変化に対応した診断や検査、治療の体系作りが望まれている。これらの増加傾向をたどる退行性疾患の一つに骨粗鬆症がある。骨粗鬆症は骨量が異常に減少する疾患で、大腿骨頸部骨折、脊椎椎体圧迫骨折、橈骨遠位端骨折などを引き起こす。骨量減少は早ければ20代から発症するとの見方もあり、その評価は予防と早期治療に重要な役割を果たすと考えられる。

今日の骨量の評価には次のような単一の放射線を利用する方法、

- 1) Plane Radiography
  - 2) Quantitative Computed Tomography
  - 3) Single Photon Absorptiometry
- と、二種類の放射線を使用する方法、
- 4) Dual Photon Absorptiometry
  - 5) Dual Energy Xray Absorptiometry

がある [文献1]。このほか超音波を利用し、骨中の超音波伝導速度と減衰係数を測定することで、骨質を推定する方法がある。これらの値は骨密度と相関する部位もあればない骨部位もあり、その利用はまだ一般化していない。今日では操作性と精度の点から二つのX線エネルギーを利用する5番目に挙げた二重エネルギーX線吸収 (DEXA) 法が普及を始めている。

これらの実際に臨床に寄与している骨塩定量測定装置はX線やガンマ線を使用している。よって、放射線を使用するための各種の問題が存在する。

## 2. 研究目的

骨には外力を加えることで、微弱な電位を発生することが知られている。本研究ではこの外力と起電力との関係、および、電位と骨の性質と

の関係、特に骨量との相関性を把握することを目的とする。すなわち、発生電位と骨量の定量的な分析を通して、放射線などの被爆の危険のない微弱外力による骨電位と骨粗鬆症との相関に関する基礎的な知識を得ることである。また、この外力と起電力の関係を、in vivo で測定する可能性を検討することも目的であるため、骨を試験用に加工することなく評価する必要がある。

生体内の骨電位の起因には圧電効果 (piezoelectric effect) とイオン電流 (streaming potential) に因るものとの二種類があるとされている [文献2~5]。本研究では in vitro による摘出骨を使用し計測を行なう。このため、骨組織の一つであるコラーゲンによる圧起電力とイオン電流による起電効果とを、イオン溶液の環境下で、再現性のある精度をもって測定することが基本となる。

### 3. 実験方法

各種の外科的実験に供され安楽死された雑種犬 (雄4匹、雌1匹、体重18 kg~26 kg) より、大腿骨を摘出し、筋肉、腱鞘、骨膜などを剥離した後に、それぞれ36時間以上流水にて洗浄し、低温 (2°C) にて保管した。各大腿骨をDEXA法を使用した骨密度測定装置 (Hologic社、QDR-2000) によって、bone mineral density (BMD)を測定した。この際、骨を高さ50 mmに満たした水の中に設定して測定し、骨の設置を全て同方向とし再現性を維持した。また、両骨端より全長の18%の部分を骨端 (遠位、近位) BMD、中央部を含む全長の64%を骨幹BMDとして測定記録した。

一方、骨電位の測定として、図1に示すように骨を水中 (希釈生理食塩液) に固定した後、その骨幹部のもっとも高い部分 (骨端遠位より約30%の位置) に加圧駆動装置 (空気シリンダ) の先端が骨を圧することなく触れるように直角に固定した。空気圧レギュレータ、電磁弁を通った圧縮空気によって空気シリンダを駆動することで加圧 (1.5~5kg/cm<sup>2</sup>) を行なった。加圧時間は電磁弁を電子的に制御することで可変した。空気シリンダより発生する力は事前に圧測定装置 (ロードセル) によってその絶対値を校正した。超小型の銀/塩化銀電極を骨の任意の部分、骨

面より正確に1.0 mm 離して固定し骨電位を検知した。これらの電極からの信号は高入力インピーダンス ( $10^{12} \Omega$ )、広帯域 (0.015~100 kHz) の増幅器にて電圧増幅 (20~60 dB) した。得られた電位はA/D変換器 (GW Instruments社、16ビット) を経て直接コンピュータ (Macintosh Quadra950) に入力して記録解析した。骨と空気シリンダ、電極部分は電磁シールドルーム内に設置して測定した。

つぎに、骨の性質の一つである固さを同定するために、超音波の骨幹伝導速度を測定した。図2に示すように骨を生理食塩水中 (23°C) に設置して超音波 (1.0MHz、バースト波) を骨に照射し、10~15 cm 離れた部分で別の超音波振動子により音を収集してその伝搬時間を測定した。

#### 4. 実験結果

図3はDEXA法で得られた測定結果表の一例である。骨を各部分に分けてそれぞれの面積と濃度から密度 (BMD) を算出している。表1に各大腿骨のBMDを示す。骨端近位部、骨幹部、骨端遠位部のそれぞれの部位の平均値が装置により算出されている。

使用した空気シリンダによる空気圧とシリンダ駆動部先端で発生する力の関係は、ロードセルの結果より図4のようになった。

この結果を用いて、骨を加圧した際に加圧部位からの距離、出力電位の関係をそれぞれの骨について測定した。図5はその計測中のオシロスコープ画面の一例である。下段のトレースは電磁弁を駆動して圧を加えるための信号、上段は骨上で加圧位置からある距離を隔てた地点での電位である。各骨における加圧力とその電位出力の関係を各距離で測定した結果を図6から図10に示す。

超音波伝導速度は、図11の例に示すように、発振素子へ送る出力信号と受信素子での入力信号の時間差を得て計算した。表2に各骨の骨幹における超音波の伝導速度を示す。ただしこの時間は両素子内部で消費される伝搬時間を含んでいるため、その値を考慮して速度を算出した。

## 5. 考察

本研究の測定系には空気圧を使用した加圧装置を最終的に採用した。理由の一つは、微弱な加圧の安定性と再現性に優れていることである。図4からわかるように、加える空気圧と発生する力の関係は線形であり、実測値を直線に当てはめた場合でも  $r=0.9997$  と線形精度が高い。もうひとつの理由は、電氣的雑音を発生しない点である。加圧点近傍でマイクロボルトの電位を測定するには、加圧機構からの電氣雑音の発生は障害となりやすい。この点空気シリンダは空気駆動のため電氣的な障害はない。加圧時に発生する骨の微少な振動は骨／電極の境界面を不安定にし、電氣的な雑音の原因と成りやすい。これは加える力を減少させることと電極の設置を工夫することで低く抑えることが出来た。

骨の電氣的特性に影響を与える成分の一つに電氣容量成分がある。この成分のため力を一定に加えておいても、圧電効果により発生した電位は時間とともに放電して減少する。この現象は力を加えた瞬間から始まるため、力を急激に加えるほど出力電位は大きくなる。本研究では加圧装置の構造上、この加圧時間微分値は一定ではない。しかし、その二次微分値は一定であり、加圧力を増すほど加える速度も速くなる。このため本研究で採用した実験系でも測定結果の相対的な比較検討には矛盾がない。

骨幹を加圧すると骨端に比べ骨幹がくびれた構造をしているため、ほとんどの力は骨幹で吸収される。よって、骨幹で発生する圧起電力は骨幹の性質に影響され、骨端のそれには大きく影響されない。一方、骨の各部位をDEXA法で測定した結果、骨塩量は骨端と骨幹では大きく異なることがわかる（図12）。このため骨幹の一定の部分（中心を含む64%）の骨塩量を本研究の指標とした。骨幹に加える圧の方向は図1に示すごとく軸に直角とした。コラーゲン繊維の方向を考慮すると軸とある角度（ $35^{\circ}\sim 45^{\circ}$ ）をもって加圧したときに最大の起電力が発生することが知られている〔文献6〕。本研究では加圧時の安定性を保つためと将来的なin vivoへの応用を考慮してすべて軸に垂直とした。

摘出して形状に細工を施さない大腿骨の両骨端を固定し、骨幹の一部を加圧した際の各骨幹部位での電位は図13のようになる。骨によって

電位分布の様子が大きく異なっている。これは骨が均一な棒状ではないため、形状を整えていない骨では力の加わり方に偏りが出るためと、力の加わる方向と、それにより発生する電気ベクトルの方向、そして、電極の位置関係が各骨や各測定点でわずかに異なるためである。たとえば、図14aに示すように骨幹周上で電極の位置を変えると、加圧方向（空気シリンダの骨への設置点）を $0^\circ$ として回転角に応じた図14bのような骨電位を得る。加圧操作の条件と電位計測の条件を一定としても、骨の形状や内部構造によって発生電位の絶対値は異なることがわかる。

しかし、電位測定結果（図6～図10）からわかるように、骨幹上に一定の条件で電極を設置すると、その電位と力は再現性のある比例関係を示す。そこでこの電位勾配の最大値をその骨の電氣的指標として骨塩量と比較すると図15のようになった。電位勾配は理論的にゼロにはならないので、その分布を指数関数に当てはめると $r=0.870$ を得た。傾向として、骨塩量が少ないほど電位変化は大きい。逆に、骨塩量の多いほど加圧力が変化しても電位変化が少ないことを示唆している。

一方、骨塩量と超音波の伝搬速度の相関をみると図16のように正比例の関係がみられる。すなわち、骨塩量が多いほど伝搬速度は速い。この超音波との関係を電位勾配に当てはめると図17のごとくになった。超音波が早く伝搬する骨ほど加圧力が変化しても電氣的变化は小さい。当てはめた指数関数は $r=0.928$ となり、骨塩量との相関よりも超音波伝搬速度との相関が高い値を示している。

## 6. 結論と展望

計測装置の改善により、本装置ではほぼ安定した加圧と微弱電位の検知が可能となり、再現性のあるデータを得ることができた。よって加圧力と圧起電力の相関は確認できた。しかし、圧起電力と骨塩量の相関は、傾向は把握したものの明確化することは困難であった。この解決には更なる計測装置の安定化へ向けた改良と標本数の増加が必要と考えられる。一方超音波伝搬速度と圧起電力の関係は骨塩量よりも高い相関を示したが確定的ではなかった。

電位勾配の様子（図6～図10）を数式化すると、どの骨でも、また、力の作用点からどの距離にあっても原点近傍を通過する一次式で近似される。よって、最大電位勾配を知るにはある力に対する骨固有の最大電位を得る必要がある。その電位は加圧方向から0°の付近で発生することは図14から判明するが、図13の骨軸方向の電位分布から分かるように最大電位の発生箇所は骨によって異なり、推定することはできない。本研究では2cm間隔で電位をとらえているが、これをさらに細かくし、距離分解能をあげることで最大電位勾配を精度高く発見することが可能となろう。

#### 参考文献

1. 渡辺真、柳沢正信編、骨形態計測vol.9、骨塩量測定法の発達、西村書店、1992
2. Marino, A.A., R.O. Becker, and S.C. Soderholm, Origin of the piezoelectric effect in bone., Calc. Tiss. Res. vol. 8, pp.177-180, 1971
3. Korostoff, E., Stress generated potentials in bone: Relationship to piezoelectricity of collagen., J. Biomechanics, vol. 10, pp. 41-44, 1977
4. Gross, D., and W. S. Williams, Streaming potential and the electromechanical response of physiologically-moist bone., J. Biomechanics, vol. 15, No. 4, pp. 277-295, 1982
5. Otter M.W., V.R. Palmierim and G. V. B. Cochran, Transcortical streaming potentials are generated by circulatory pressure gradients in living canine tibia., J. Orthopaedic Res., vol. 8, No. 1, pp.119-126, 1990.
6. Fukada, E., and I. Yasuda, On the piezoelectric effect of bone., J. Physical Soc. Jpn., vol. 12, No. 10, pp.1158-1162, 1957



	骨端近位部	骨幹	骨端遠位部	平均BMD
Bone#1	0.700	0.804	0.919	0.802
Bone#2	0.653	0.740	0.871	0.749
Bone#3	0.609	0.583	0.725	0.603
Bone#4	0.607	0.610	0.731	0.639
Bone#5	0.596	0.663	0.803	0.678

単位：gm/cm<sup>2</sup>

表1 DEXA法による骨密度

	測定距離 (cm)	伝搬時間 ( $\mu$ s)	音速 (m/s)
Bone#1	14.5	41.6	4205
Bone#2	11.9	36.0	4121
Bone#3	11.1	37.8	3618
Bone#4	11.9	39.8	3641
Bone#5	13.0	39.6	4002

ただし測定用振動子内部での遅れ時間： $7.12\mu$ s

表2 骨幹における超音波伝搬速度

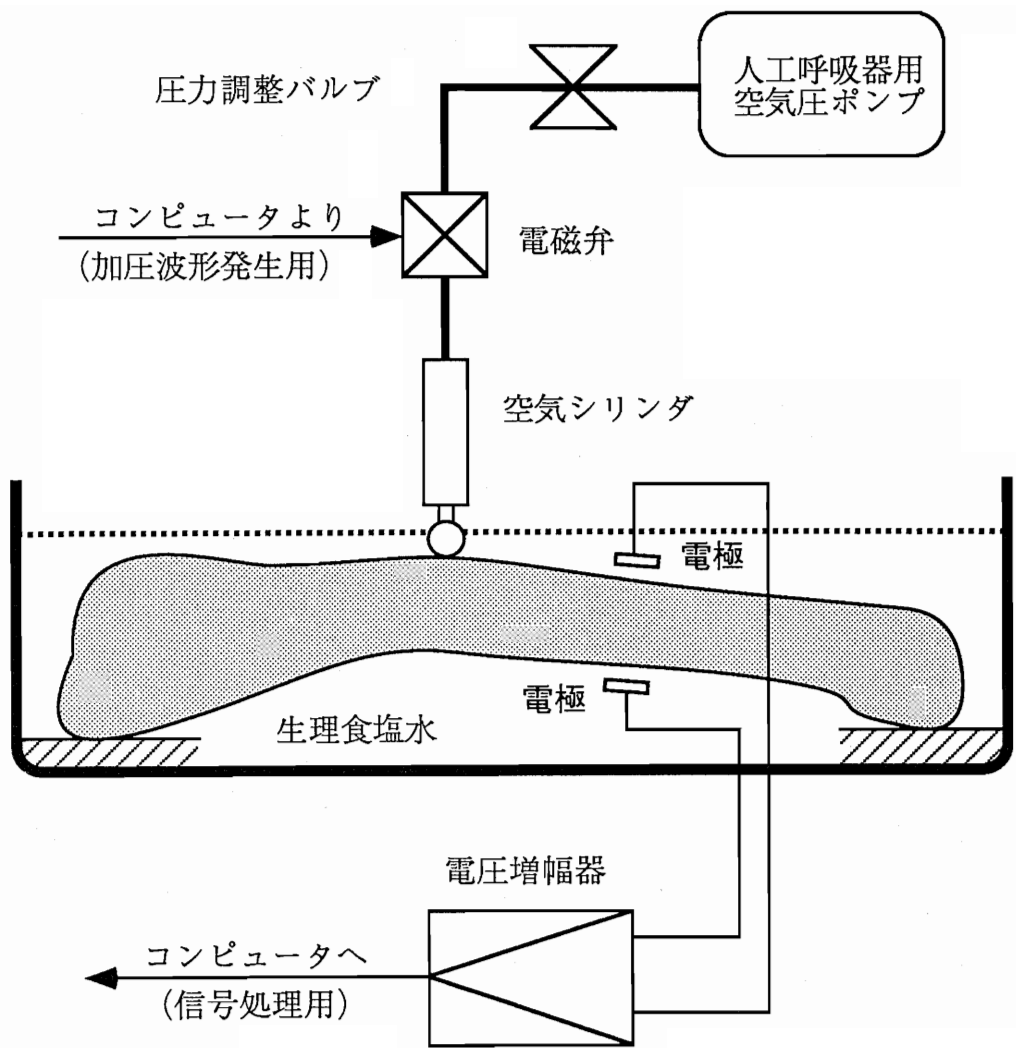


図1 骨電位測定システム

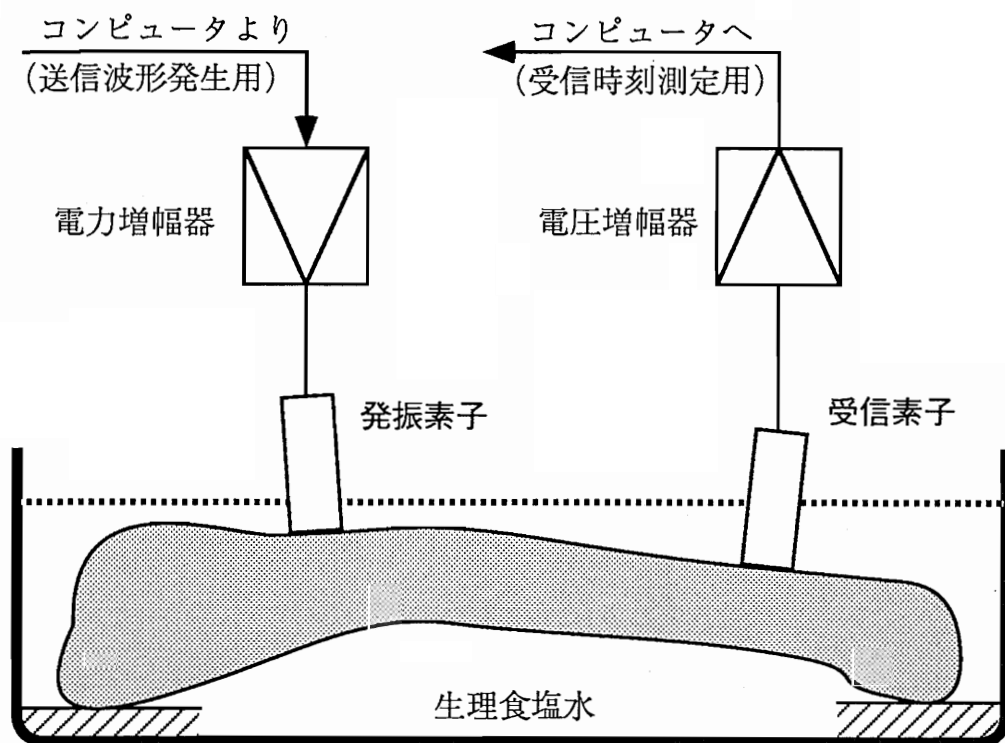
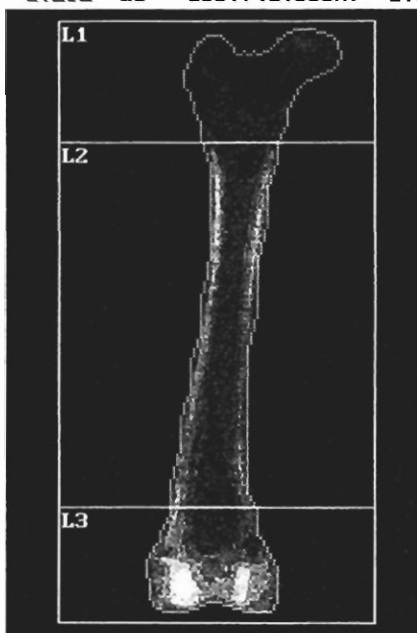


図2 伝搬速度測定システム

TOKYO WOMENS MEDICAL COLLEGE HOSPITAL  
 $k = 1.292$   $d0 = 156.7(1.000H)$   $1.007$



Feb 21 18:15 1994 [95 x 189]  
 Hologic QDR-2000 (S/N 2210)  
 Array Spine Medium V4.55A:1

A0221941C Mon Feb 21 18:11 1994  
 Name: ISHIJIMA  
 Comment: DOG  
 I.D.: 121 Sex: F  
 S.S.#: - - Ethnic:  
 ZIPCode: Height: cm  
 Scan Code: Weight: kg  
 BirthDate: / / Age:  
 Physician:  
 Image not for diagnostic use

TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.0%

C.F. 0.996 0.991 1.000

Region	Est.Area (cm <sup>2</sup> )	Est.BMC (grams)	BMD (gms/cm <sup>2</sup> )
L1	11.05	6.18	0.560
L2	20.96	13.87	0.662
L3	10.74	7.14	0.665
TOTAL	42.75	27.20	0.636

  
 HOLOGIC

図3 骨密度測定出力例

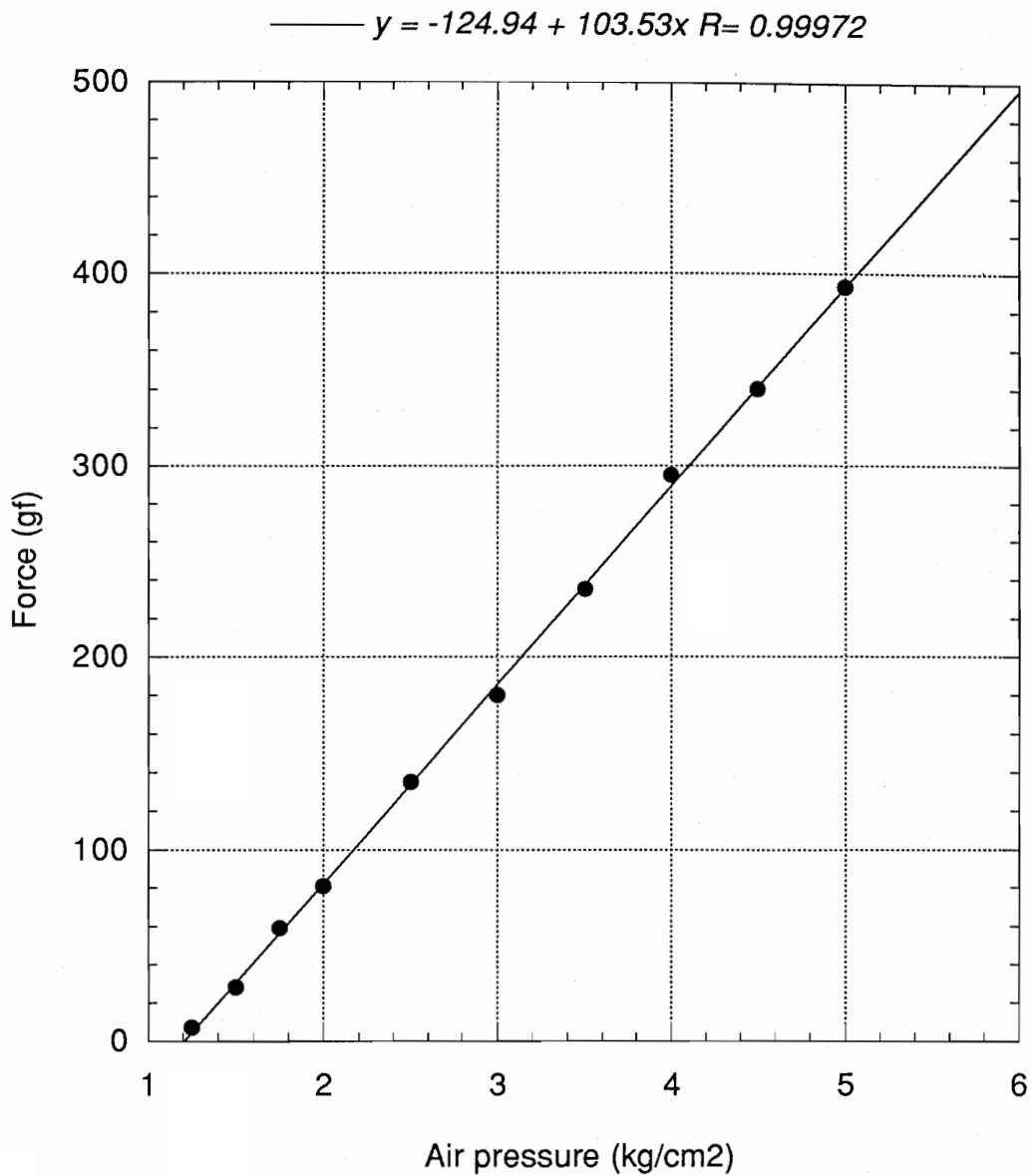


図4 使用した空気シリンダにおける  
空気圧 (kg/cm<sup>2</sup>) と加圧力 (gf) の関係

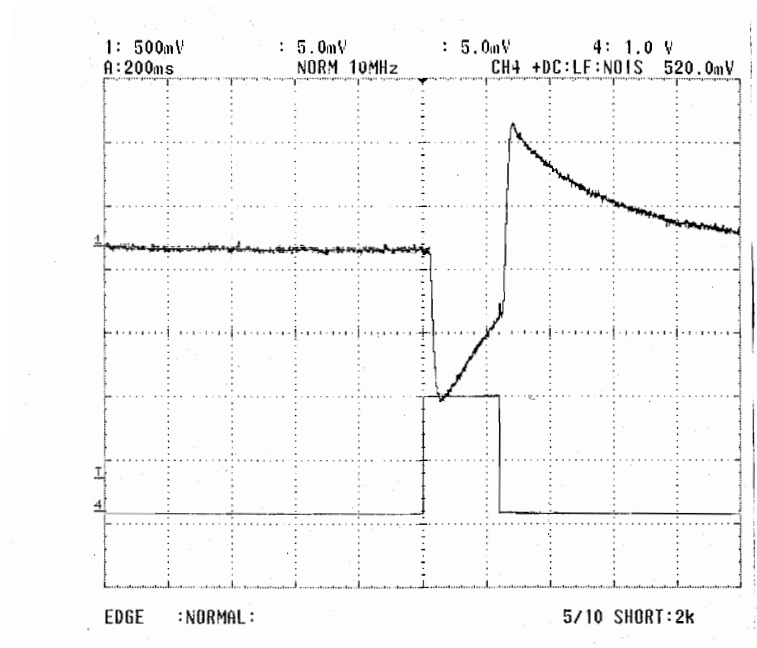


図5 加圧信号と起電位例

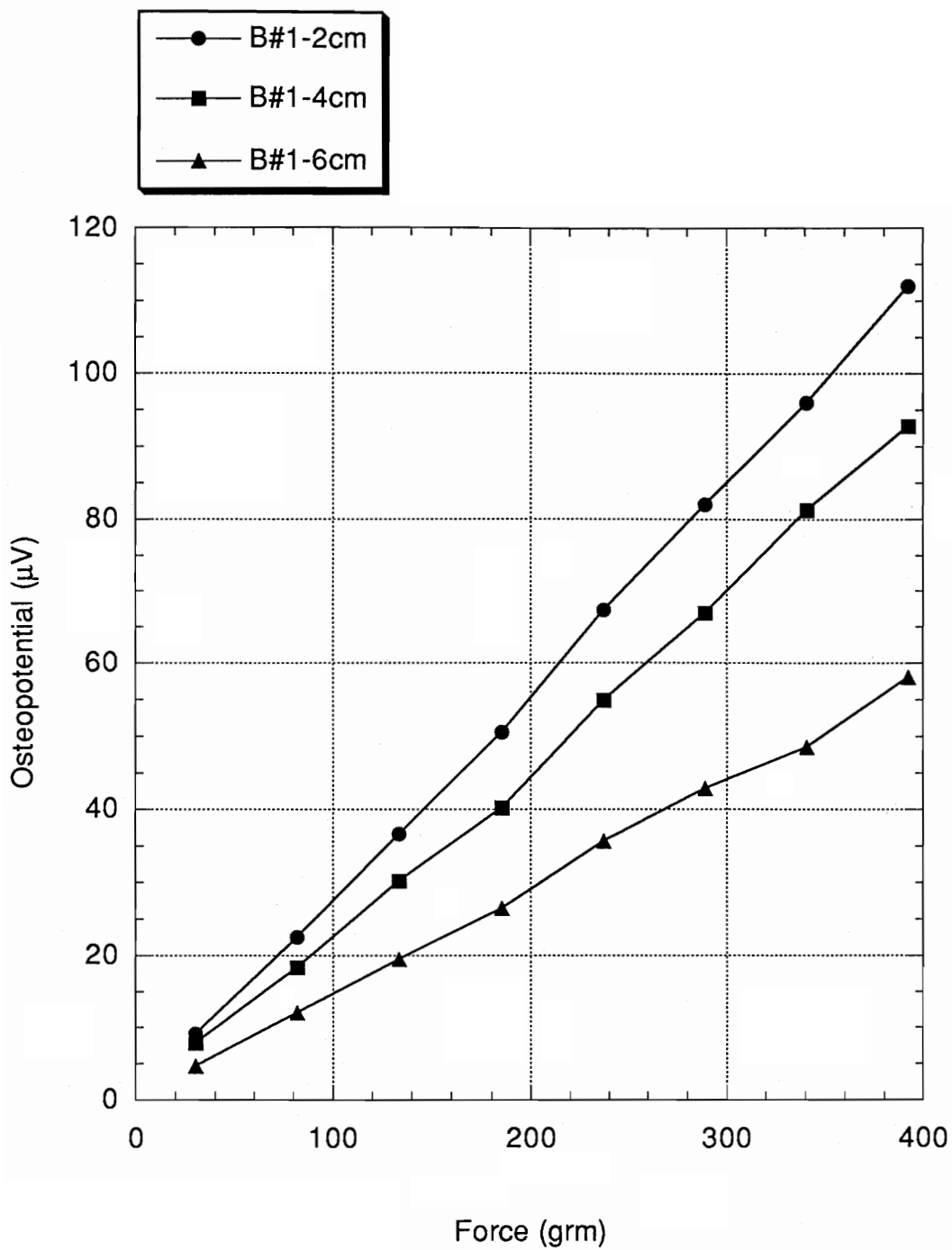


図6 各部位での加圧時の起電力(1)



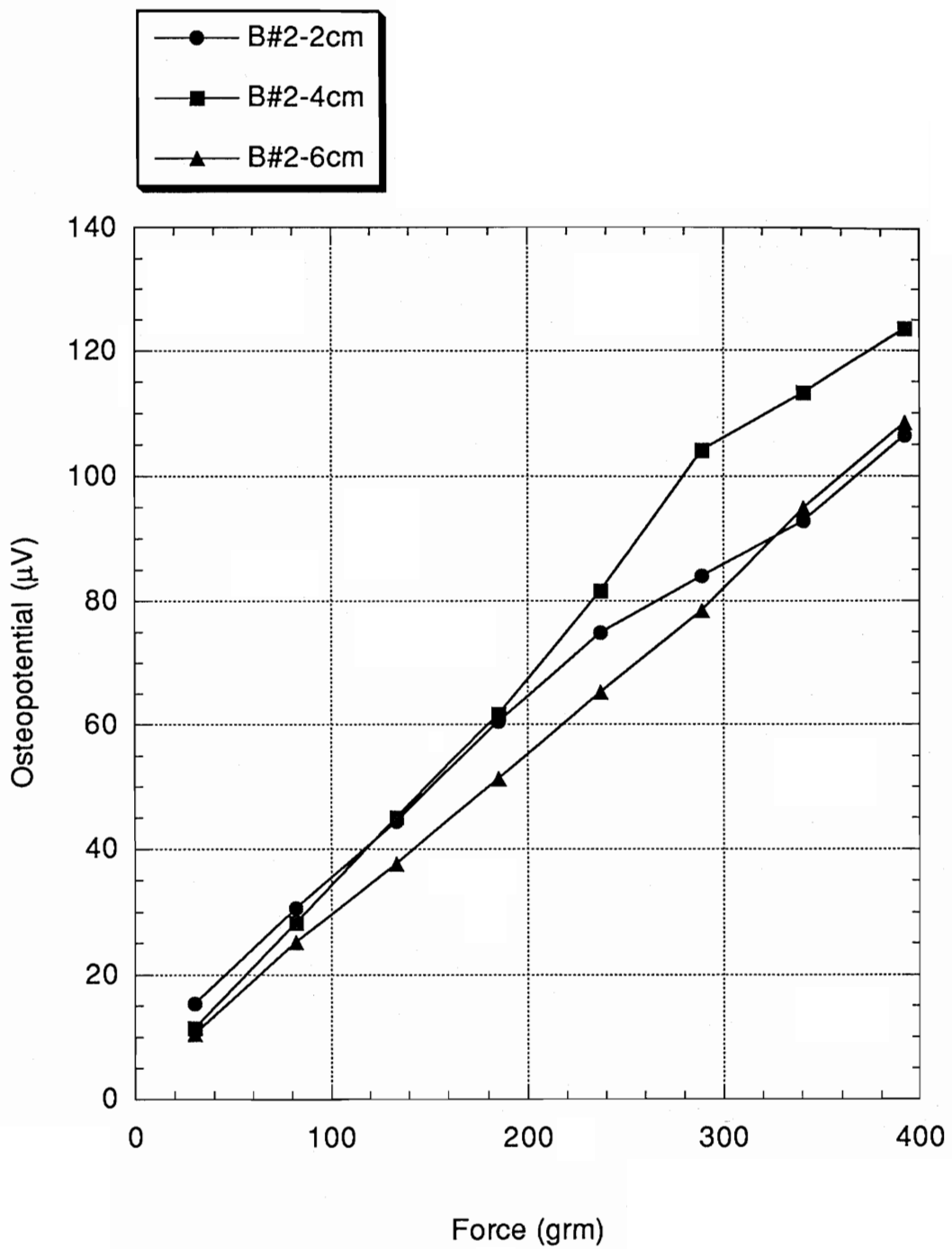


図7 各部位での加圧時の起電力（2）

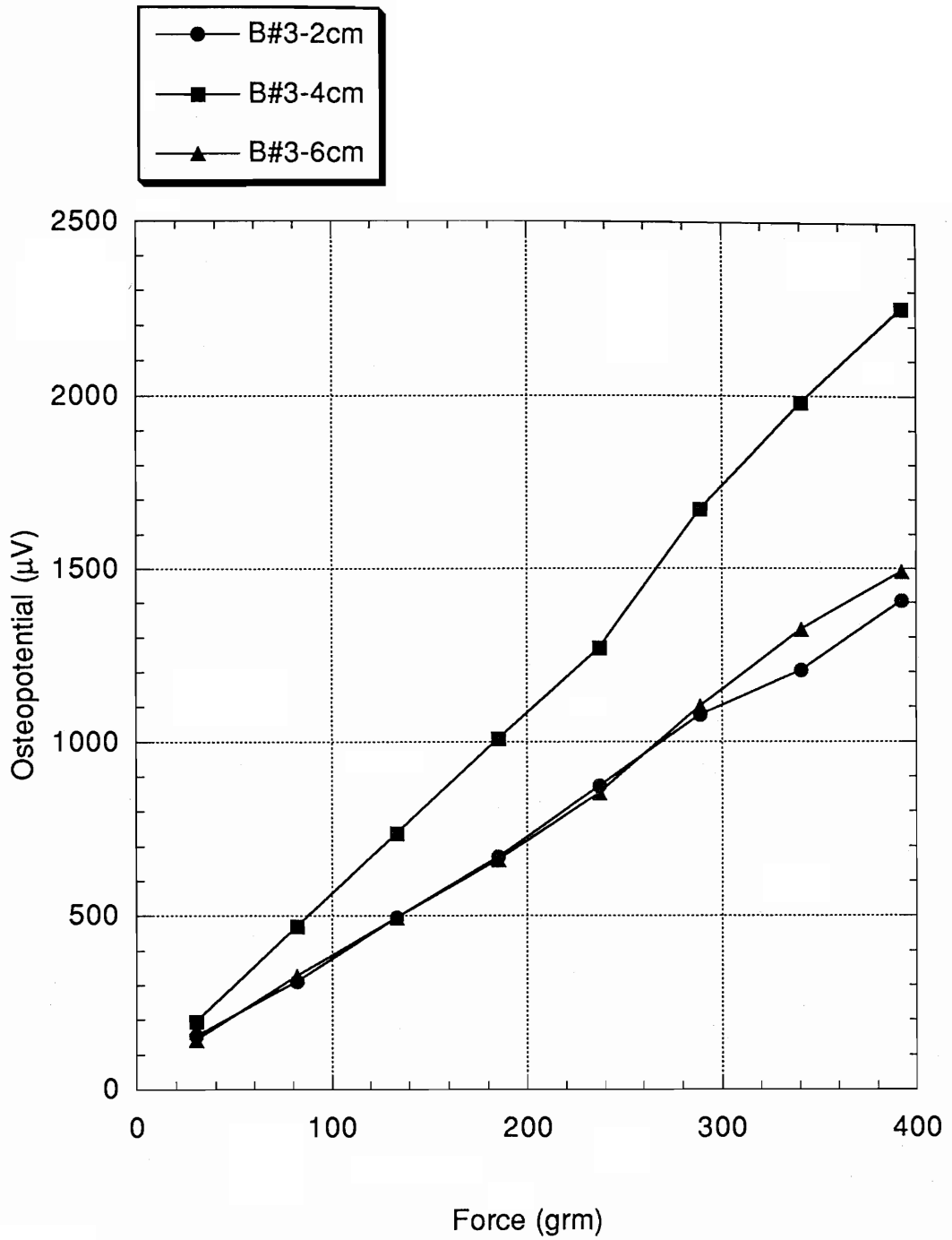


図 8 各部位での加圧時の起電力 (3)

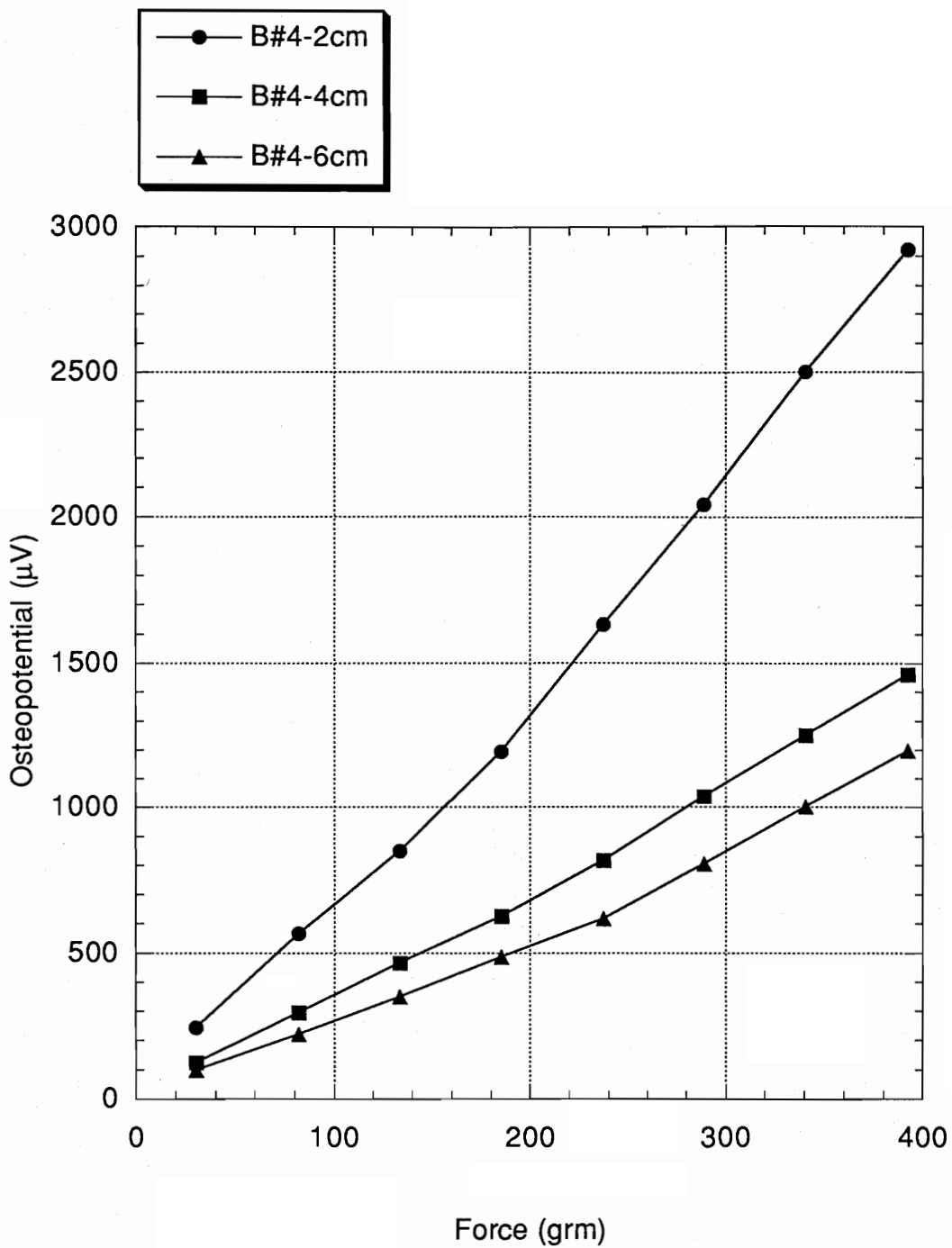


図9 各部位での加圧時の起電力（4）

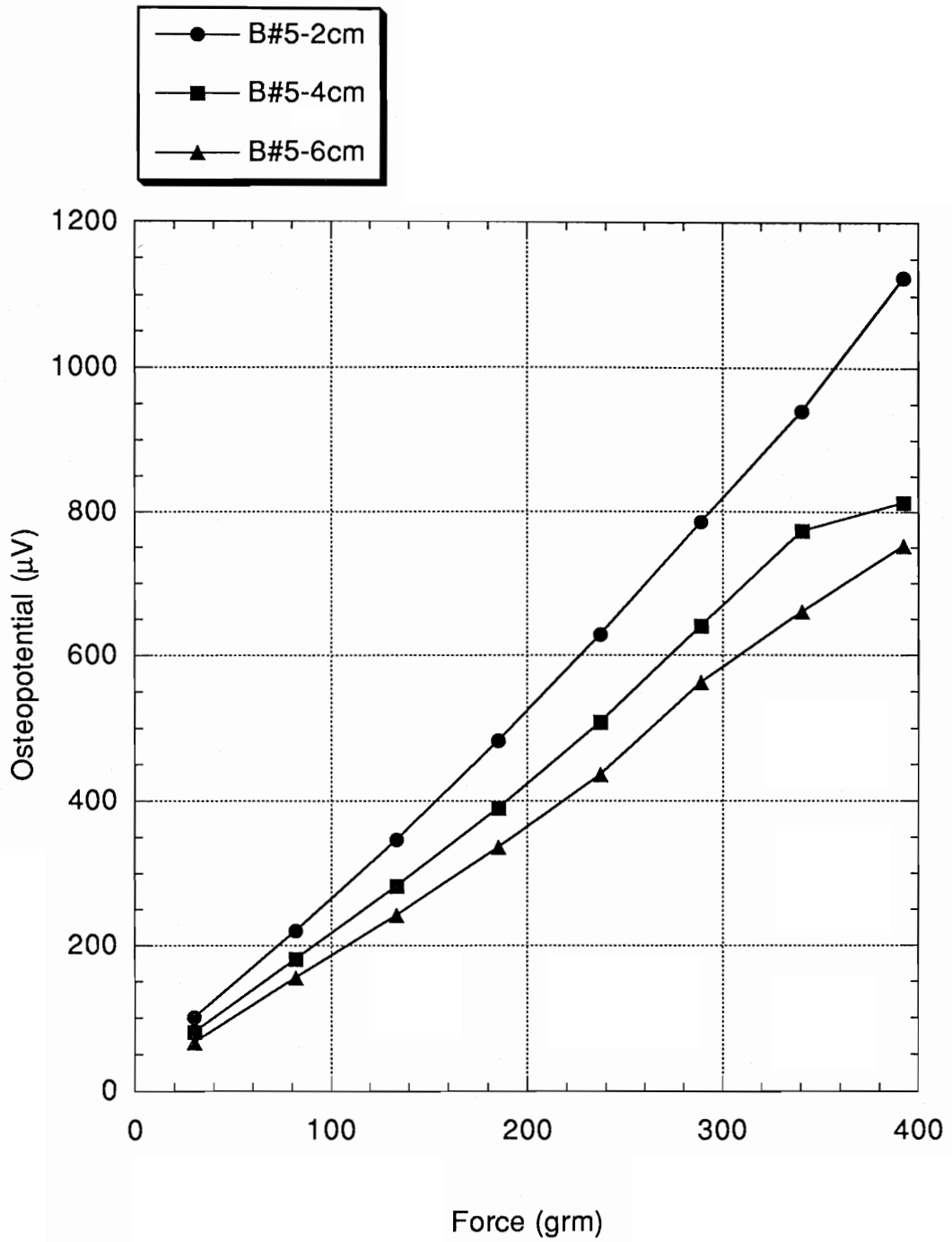


図 1 0 各部位での加圧時の起電力 (5)

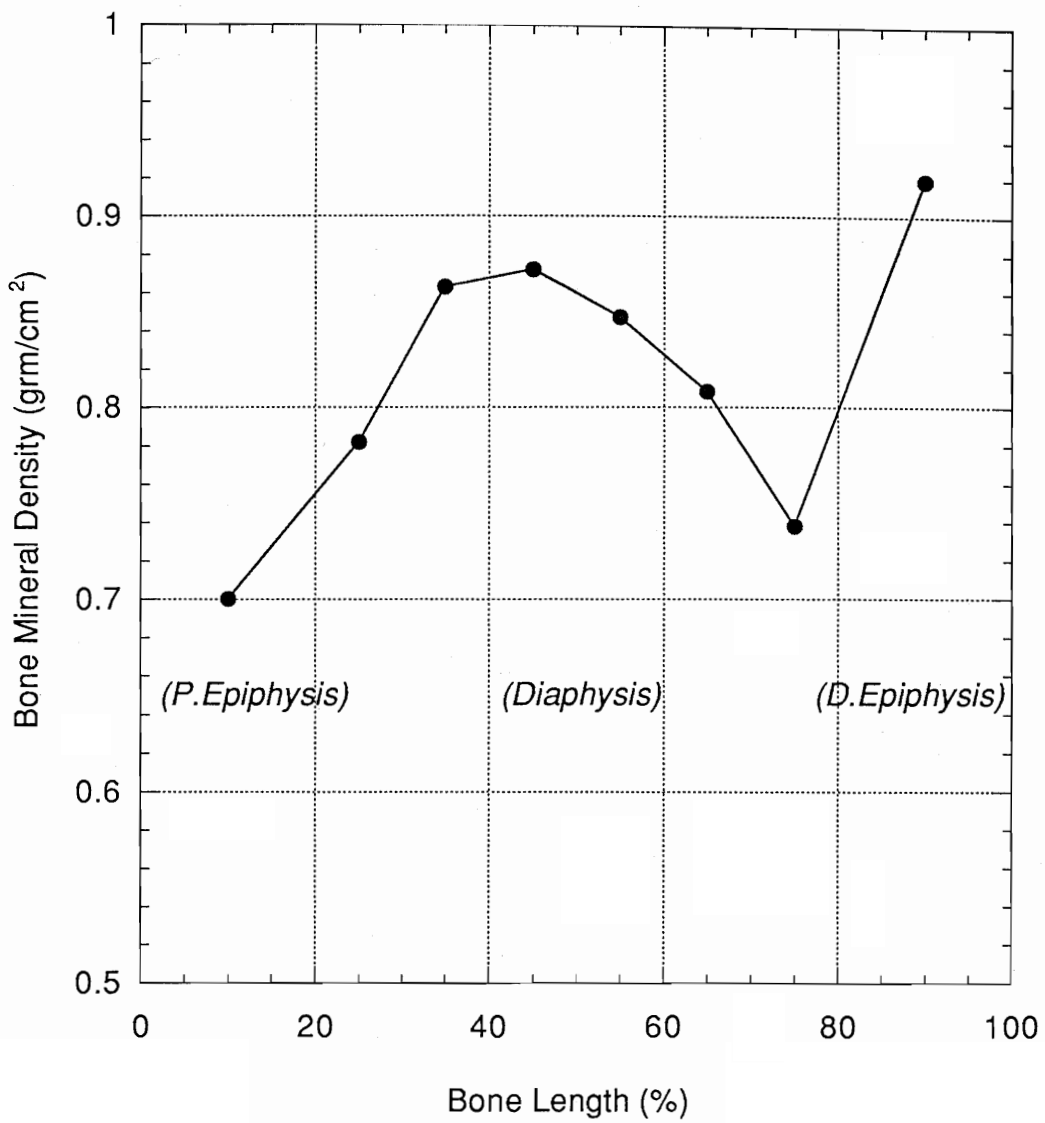


図 1 2 大腿骨各部の骨塩量

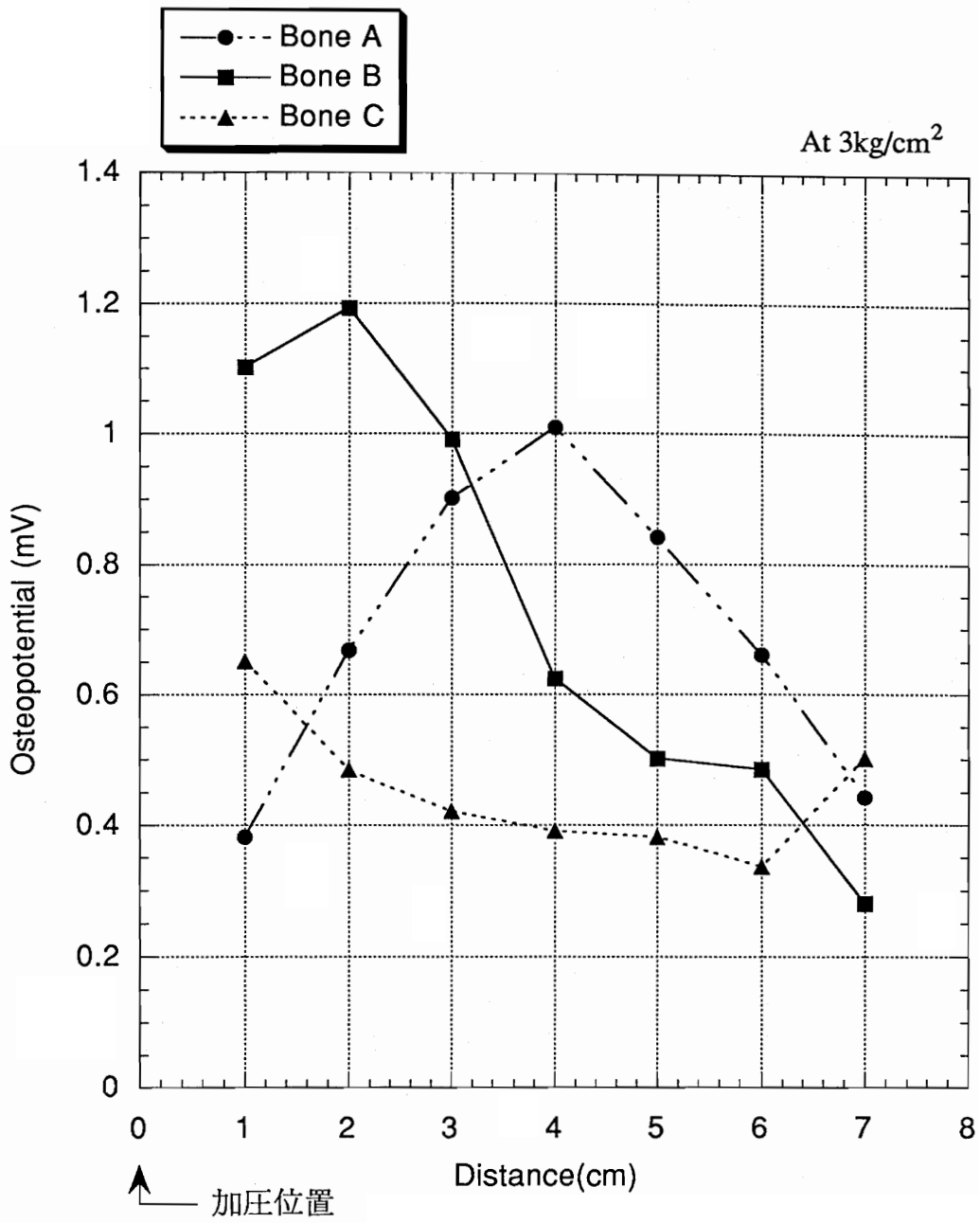


図 1 3 骨幹軸上の電位分布

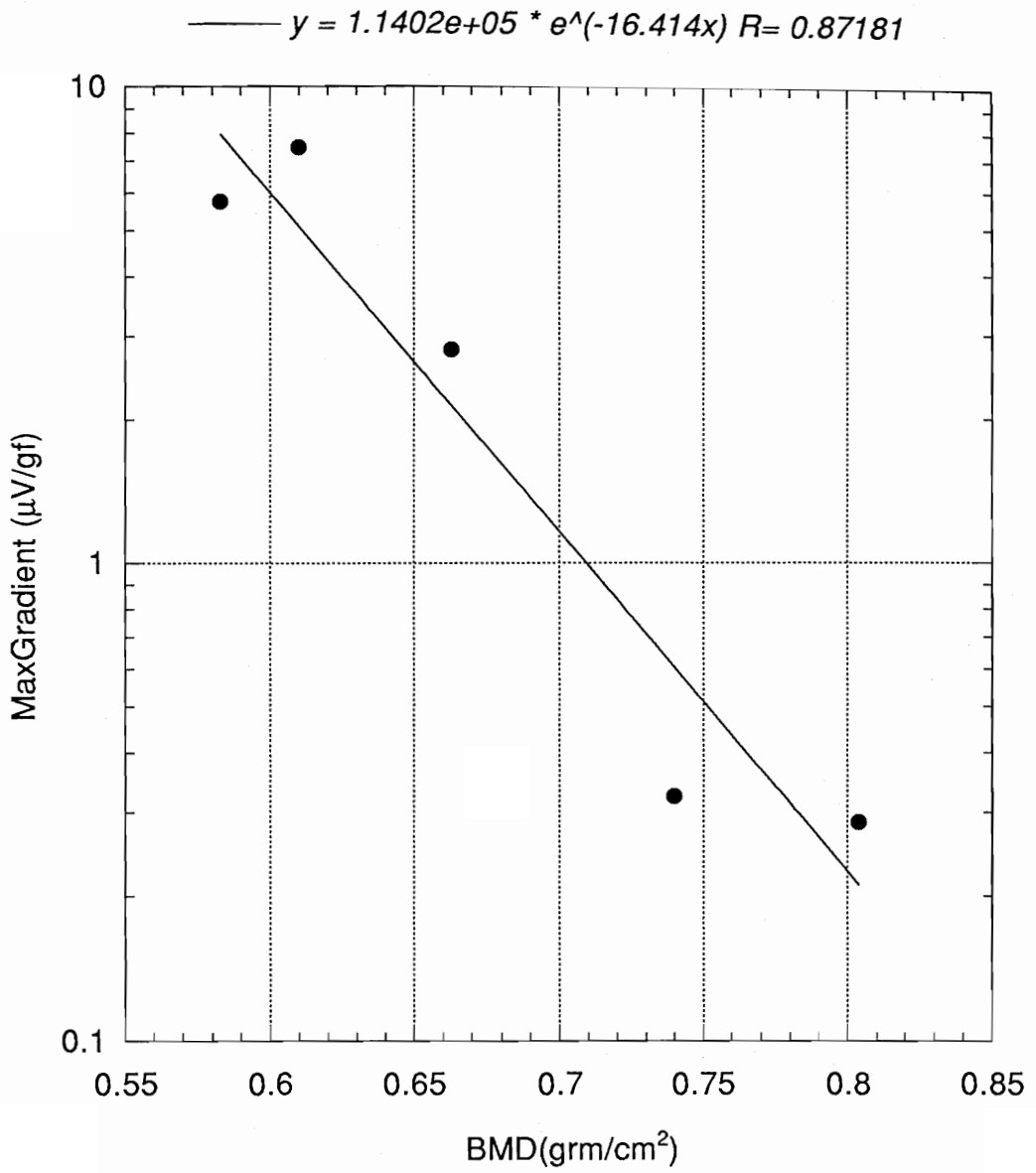


図 1 5 骨塩量と最大電位勾配の関係

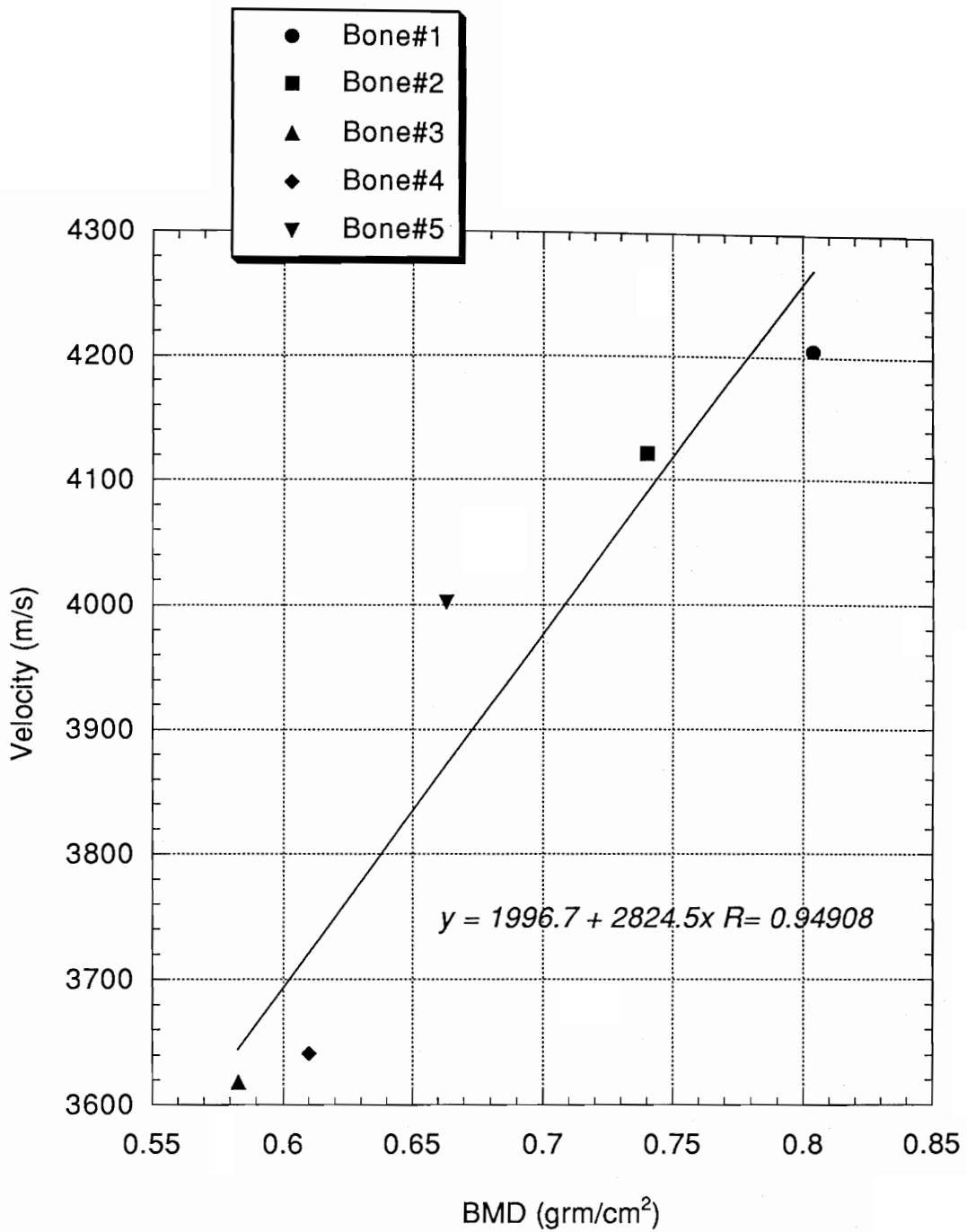


図 1 6 骨塩量と伝搬音速の関係