

## Effectiveness of impedance parameters for muscle quality evaluation in healthy men (健常男性を対象とした骨格筋の質的評価におけるインピーダンスパラメーターの有効性)

### [緒言]

Bioelectrical Impedance Analysis(BIA)は、生体組織の誘電特性と導電特性の電気生理学的特性に基づいた測定技術である。BIAを用いた骨格筋量の評価は、非侵襲的にも関わらず、従来の診断法と同様に高い精度であることが示されている[1]。更に近年では、BIAにより得られたインピーダンスパラメーターの実測値をアウトカムにした研究が注目されている[2]。推定式を介さない生のインピーダンスパラメーターは、生体組織における細胞の機能レベルを反映すると考えられている[3]。特に電流と電圧の位相差である **phase angle(PA)** は、生命予後や栄養状態、サルコペニアやフレイルの発生と関連することが示されている[4-5]。PAを構成する **Resistance(Rs)** および **Reactance(Xc)** の変動に関して、Rsの減少は脂肪の減少による生体組織の伝導性の向上と関連し、Xcの減少は細胞の質量増加や細胞膜の **integrity** の向上などが機序として予想されている[6]。

上記のインピーダンスパラメーターを骨格筋評価に用いる場合は、周波数特性を考慮した解析が必要である。骨格筋は加齢や疾患による細胞膜抵抗の変化や非収縮組織の増加により、Xcが最大値となる中心周波数( $f_c$ )が変化する。それらの要因を考慮した上で、対象筋の最大となるPAを測定するためには、Cole-Coleモデルによる円弧最適化が推奨されている[7]。Cole-Coleモデルで算出したPA( $PA_{cole}$ )は、式8のように $R_i/R_e$ および $\beta$ を用いて計算される。 $R_i/R_e$ は細胞内外液量の比を表し、 $\beta$ は細胞の均一性を意味することから、 $PA_{cole}$ は骨格筋細胞の構造的な完成度を表す指標とされている。

本研究の目的は、健常男性における下肢筋力とCole-Cole分析で円弧最適化したインピーダンスパラメーターとの関連性を検証することである。また、超音波画像評価による筋厚と筋輝度を同時に評価することで、インピーダンスパラメーターの有効性を検討した。

### [方法]

対象は健常成人男性19名( $29.6 \pm 5.8$ 歳)の下肢( $n=38$ )とした。

#### 生体電気インピーダンス (BIA) およびインピーダンスパラメーターの算出

BIAの測定はInBody S10(In body japan, Tokyo, Japan)を用い、多周波インピーダンス法(Direct Segmental Multi-Frequency Bio-electrical Impedance Analysis: DSM-BIA)により、四肢の分節インピーダンスを測定した。被検者は前日にアルコール摂取や過度の運動を控えた。測定姿勢は背臥位とした。上記で測定した5, 50, 250 kHzのRsとXcから、対象者の中心周波数に応じたインピーダンスパラメーターを算出するためにCole-Coleモデル(図1, 式1-7)により円弧の最適化計算を行い、 $Z_0$ ,  $Z_\infty$ ,  $\beta$ ,  $f_c$ を算出した。

$$Z(f) = Z_{\infty} + \frac{Z_0 - Z_{\infty}}{1 + \left(j \frac{f}{f_c}\right)^{\beta}} \quad (1)$$

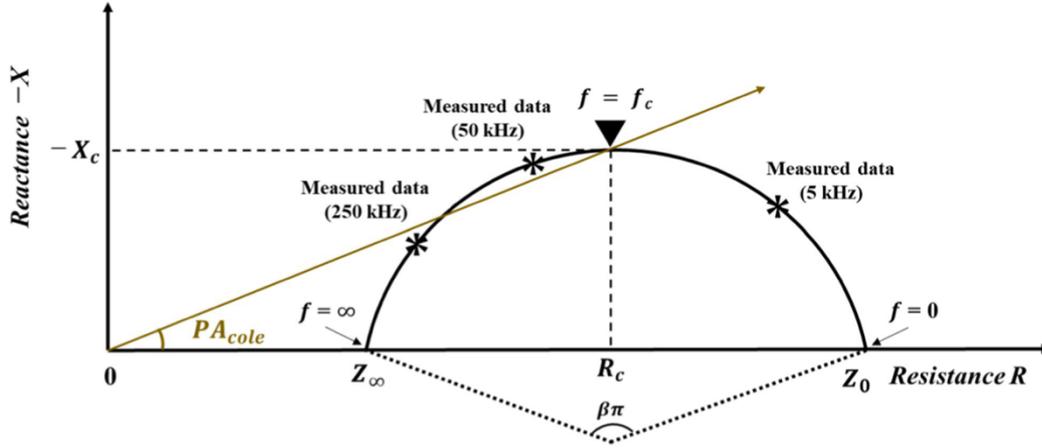


図 1 Cole-Cole モデルによる円弧最適化

生体等価回路の細胞外液抵抗( $R_e$ )と細胞内液抵抗( $R_i$ ), 細胞膜( $Z_m$ )と円弧パラメーターとの対応は以下の式に示す. 得られた  $Z_0$  と  $Z_{\infty}$  を用いて,  $R_e$  と  $R_i$  および  $R_i/R_e$  を算出した.

$$\frac{1}{Z(f)} = \frac{1}{R_e} + \frac{1}{R_i + Z_m(f)} \quad (2)$$

$$R_e = Z_0 \quad (3)$$

$$R_i = \frac{Z_0 Z_{\infty}}{Z_0 + Z_{\infty}} \quad (4)$$

$$Z_m(f) = \frac{(Z_0)^2}{Z_0 - Z_{\infty}} \left(j \frac{f}{f_c}\right)^{-\beta} \quad (5)$$

また,  $Z_0, Z_{\infty}, \beta$  を用いて,  $R_c$  と  $-X_c$  を算出した.

$$R_c = Z_{\infty} + \frac{(Z_0 - Z_{\infty}) \left\{1 + \cos\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)\right\}}{2 \left\{1 + \cos\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)\right\}} \quad (6)$$

$$-X_c = \frac{(Z_0 - Z_{\infty}) \sin\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)}{2 \left\{1 + \cos\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)\right\}} \quad (7)$$

式 8 より,  $PA_{cole}$  を用いて算出した.

$$PA_{cole} = \arctan\left(\frac{-X_c}{R_c}\right) = \frac{R_e \sin\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)}{(R_e + 2R_i)\left\{1 + \cos\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)\right\}} = \frac{\sin\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)}{\left(1 + 2\frac{R_i}{R_e}\right)\left\{1 + \cos\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)\right\}} \quad (8)$$

Cole-Cole 分析による影響を評価するために、先行研究で使用されている 50 kHz の PA(PA<sub>50</sub>) を変数に加えた。

### 超音波画像診断(Ultrasonography: US)

超音波画像診断装置(SonoSite M-turbo, FUJIFILM 社製)による骨格筋の横断画像より筋厚(Muscle thickness: MT)と筋輝度(Muscle intensity: MI)を評価した。対象筋は大腿四頭筋(大腿直筋, 内側広筋, 中間広筋, 外側広筋)とした。画像解析は Image J-WinJP (LISIT, Tokyo, Japan)を用いた。

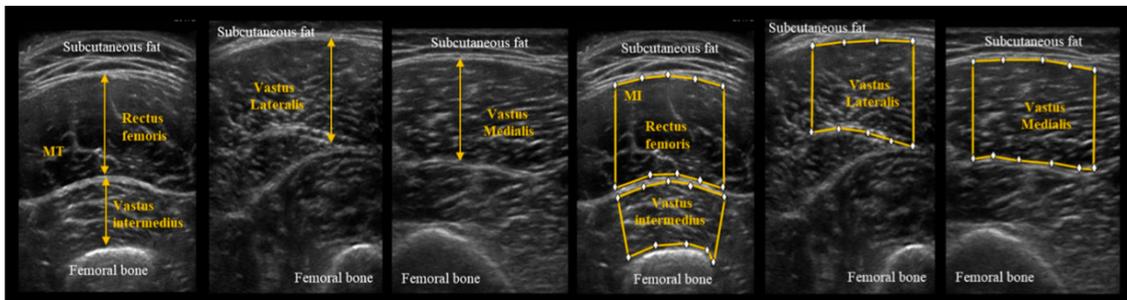


図 2 超音波画像診断を用いた筋厚および筋輝度の解析時の画像

### 筋力

筋力は等尺性膝伸展筋力(IKEF) を測定した。測定姿勢は背もたれなしの椅子座位にて股関節と膝関節 90° とし、測定機器は Hand-held dynamometer( $\mu$ -TAS F-1, アニマ社製, 日本)を使用した。測定は 1 分の休憩を挟みながら 3 秒間の最大収縮を 2 回実施し、最大値(N)を使用した、測定値は実測値(N) をアーム長で積算した値(Nm) とした。

### 統計解析

すべてのデータは平均±標準偏差で示した。すべての統計解析は EZR(ver 1.4) を使用した。有意水準は 5%未満とした。IKEF と EI, MT, PA<sub>50</sub>, PA<sub>cole</sub>,  $\beta$ ,  $R_i/R_e$ ,  $f_c$ , BMI のそれぞれの相関関係はピアソンの相関係数を用いた。更に、IKEF に対する PA<sub>cole</sub> や  $\beta$ ,  $R_i/R_e$  の影響を検討するために、従属変数を IKEF としたステップワイズ重回帰分析を実施した。線形モデルは、モデル 1 の独立変数を筋厚と筋輝度, BMI とし、それに対して PA<sub>cole</sub> を加えたモデル(モデル 2),  $\beta$  および  $R_i/R_e$  を加えてモデル(モデル 3) とした。多重共線性の存在を確認するために、分散インフレ率を計算した。

## [結果]

対象者の筋力と MT, MI, インピーダンスパラメーターの相関関係を表 1 に示す. IKEF は MT( $r=0.58$ ,  $p=0.005$ ) と  $PA_{\text{cole}}$  ( $r=0.53$ ,  $P=0.004$ ),  $\beta$ ( $r=0.55$ ,  $P=0.04$ ) に有意な正の相関,  $R_i/R_e$  ( $r=-0.42$ ,  $p<0.01$ ) に有意な負の相関を認めた. IKEF を目的変数とした重回帰分析では, モデル 1 では筋量が有意に関連していることを示した. モデル 2 において,  $PA_{\text{cole}}$  は, 筋力についてのそれらの変数に加えて有意な変数として選択された(表 2).  $PA_{\text{cole}}$  を変数に投入した場合,  $R^2$  の上昇および MT の標準偏回帰係数の減少が生じた.

表 1 骨格筋機能評価とインピーダンスパラメーターの相関関係

	IKEF	QF <sub>MT</sub>	QF <sub>MI</sub>	PA <sub>cole</sub>	PA <sub>50</sub>	$\beta$	$R_i/R_e$	$f_c$	BMI
IKEF	—	0.578**	-0.229	0.583**	0.105	0.34*	-0.43**	-0.027	0.032
QF <sub>MT</sub>		—	-0.272	0.215	0.282	0.187	-0.101	-0.094	0.151
QF <sub>MI</sub>			—	-0.05	-0.295	0.122	0.124	-0.056	-0.305
PA <sub>cole</sub>				—	-0.053	0.008	-0.852**	-0.29	0.079
PA <sub>50</sub>					—	-0.015	0.003	-0.068	0.187
$\beta$						—	0.554**	-0.109	-0.165
$R_i/R_e$							—	0.238	-0.238
$f_c$								—	-0.343*
BMI									—

IKEF Isometric knee extension force, QF<sub>MT</sub> Muscle thickness of quadriceps femoris, QF<sub>MI</sub> Muscle intensity of quadriceps femoris, PA<sub>cole</sub> phase angle of Cole-Cole model, PA<sub>50</sub> phase angle of 50kHz,  $R_i/R_e$  Ratio of intracellular fluid resistance to extracellular fluid resistance,  $f_c$  Central relaxation frequency, BMI body mass index

Statistical significance: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

表 2 下肢筋力の予測因子

Dependent variables	Independent variables	Coefficient	Standardized coefficient	p value	95% CI	VIF
Model 1						
$R^2 = 0.29$	QF <sub>MT</sub>	19.13	0.57	<0.01	[9.26, 28.9]	1.09
	QF <sub>MI</sub>	-0.16	-0.09	0.53	[-0.66, 0.34]	1.18
	BMI	-0.89	-0.09	0.55	[-3.92, 2.13]	1.11
Model 2						
$R^2 = 0.53$	QF <sub>MT</sub>	15.7	0.46	<0.01	[0.22, 0.71]	1.14
	QF <sub>MI</sub>	-0.18	-0.1	0.39	[-0.35, 0.14]	1.18
	PA <sub>cole</sub>	29.8	0.49	<0.01	[0.25, 0.72]	1.05
	BMI	-1.16	-0.11	0.34	[-0.35, 0.13]	1.11
Model 3						
$R^2 = 0.66$	QF <sub>MT</sub>	11.6	0.35	<0.01	[0.13, 0.56]	1.23
	QF <sub>MI</sub>	-0.15	-0.09	0.37	[-0.3, 0.12]	1.21
	$R_i/R_e$	-79.2	-0.43	<0.01	[-0.64, -0.22]	1.14
	$\beta$	17.6	0.55	<0.01	[0.34, 0.76]	1.13
	BMI	-0.95	-0.09	0.36	[-0.29, 0.11]	1.11

$R^2$  represents the coefficient of determination

CI confidence intervals, VIF Variance Inflation Factor, QF<sub>MT</sub> Muscle thickness of quadriceps femoris, QF<sub>MI</sub> Muscle intensity of quadriceps femoris, PA<sub>cole</sub> phase angle of Cole-Cole model,  $R_i/R_e$  Ratio of intracellular fluid resistance to extracellular fluid resistance, BMI body mass index

## [考察]

以前の研究では、全身の  $PA_{50}$  と上下肢筋力や運動耐容能との関連性が報告されており、本研究では、第 1 に、下肢のインピーダンスパラメーター( $PA_{cole}$ ,  $R_i/R_e$ ,  $\beta$ ,  $f_c$ )と超音波画像評価(MT, MI), 筋力との関連性を示した. 第 2 に, IKEF を従属変数としたステップワイズ重回帰分析において,  $PA_{cole}$  (モデル 2)や $R_i/R_e$  と $\beta$  (モデル 3)を独立変数として追加した場合,  $R^2$  の上昇かつ MT の標準偏回帰係数の減少が生じた. 注目すべきことに, モデル 3 において,  $R_i/R_e$  と $\beta$ の両者が MT とは独立して IKEF に影響する因子であることが示された. これらの結果, 健常男性の IKEF には, 高い MT と高い  $PA_{cole}$  が独立して関連し, かつ筋質評価としての  $PA_{cole}$  は筋力評価の適合性を高めることから, 我々の仮説を支持した. この研究では, MT と  $PA_{cole}$  の同時評価が筋力を正確に推定できること示唆している.

IKEF を従属変数としたステップワイズ重回帰分析において,  $PA_{cole}$ (モデル 2)や $R_i/R_e$  と $\beta$  (モデル 3)を独立変数として追加した場合,  $R^2$  の上昇かつ MT の標準偏回帰係数(SC)の減少が生じた. 筋量と筋質を組み合わせた筋力の予測精度は, 筋量のみと比較して飛躍的に向上することが以前から報告されている. 更に, 筋質低下は筋力低下よりも先行して生じることからも, 筋質評価の重要性は高まっている. モデル 1 から 2 の変化では, MT の SC は 4.75 から 4.05 に減少し,  $R^2$  は 0.31 から 0.53 に上昇を認めた.  $PA_{cole}$  は, SC が 0.49 と MT と同程度の数値を示し, 他の変数とは独立して影響することが示された. これらは, 筋力を予測する解析において筋量と  $PA$  を変数とした Bourgeois らの研究と同様の結果を示している[9]. 更に, モデル 3 では,  $PA_{cole}$  を構成する要素を $R_i/R_e$ と $\beta$ に分け, それらの変数の影響を調査した. 注目すべきことにモデル 3 の結果では,  $R^2$  の上昇かつ $R_i/R_e$  (SC:-0.43,  $p<0.01$ )と $\beta$  (SC:0.55,  $p<0.01$ )の両者が MT とは独立して IKEF に影響する因子であることが示された. MI の寄与が低値であった理由に関して, MI による筋質評価は筋膜変性や脂肪組織は一定の変性以上でなければ白の度合いが変化しにくいことから, 特定の対象者においてそれらの変化を過小評価する可能性が示されている[8]. 加えて, US では, 一つの筋に対して一断面のみの評価となる. それに対して DSM-BIA は電極で挟まれた広範囲の組織インピーダンスを測定することができ, 組織全体の細胞内外液比や筋膜抵抗, 組織の均一性の状態を評価することができる. 本研究の結果から MI よりも DSM-BIA で測定したインピーダンスパラメーターが骨格筋の組成変化を高い精度で検出することができた可能性がある. これらの知見は,  $R_i/R_e$ と $\beta$ が MI では表出困難な筋質の状態を評価することができる可能性を示唆している.

本研究の限界点として, 被検者が健常な成人男性であったことに関して, インピーダンス値は性差や年齢, 栄養状態を反映することからも, 女性や高齢者, 疾患患者などの他の集団には適応できないかもしれない. 更に  $PA_{cole}$  や $R_i/R_e$ ,  $\beta$ が骨格筋の質を反映する根拠となる生理学あるいは解剖学的な評価ができていない. 近年では, 動物実験において, 筋生検による脂肪浸潤や筋線維タイプとインピーダンス値の比較が実施されている.  $PA_{cole}$  が骨格筋機能の評価として有用かどうかは,  $R_i/R_e$ ,  $\beta$ の各要素に分けたさらなる研究が必要である.

## 引用文献

1. Ling CHY, de Craen AJM, Slagboom PE, et al (2011) Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr* 30:610–615
2. Foster KR, Lukaski HC (1996) Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr* 64:388S–396S
3. Mullie L, Obrand A, Bendayan M, et al (2018) Phase Angle as a Biomarker for Frailty and Postoperative Mortality: The BICS Study. *J Am Heart Assoc* 7:e008721
4. Kilic MK, Kizilarlanoglu MC, Arik G, et al (2017) Association of Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults. *Nutr Clin Pract* 32:103–109
5. Hetherington-Rauth M, Baptista F, Sardinha LB (2020) BIA-assessed cellular hydration and muscle performance in youth, adults, and older adults. *Clin Nutr* 39:2624–2630
6. Arnold WD, Taylor RS, Li J, et al (2017) Electrical impedance myography detects age-related muscle change in mice. *PLoS One* 12:e0185614
7. Cole KS, Cole RH (1941) Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *J Chem Phys* 9:341–351
8. Bourgeois B, Fan B, Johannsen N, et al (2019) Improved strength prediction combining clinically available measures of skeletal muscle mass and quality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 10:84–94