

## 綜 説

# 骨・軟部組織に対するメカニカル・ストレス

伊藤 博元

日本医科大学整形外科学教室

Mechanical Stress for the Bone and Soft Tissues

Hiromoto Ito

Department of Orthopaedic Surgery, Nippon Medical School

骨・関節運動器疾患の中で、骨折は人類の歴史とともに発症した最古の外傷性疾患の1つであるが、現代においても完全に制圧された疾患ではなく、正に古くて新しい問題といえる。骨折部を固定することにより骨癒合が得られることは、古来より知られていた事実であり、骨折治療の歴史は固定法模索の歴史といえる。保存的治療により頻発した fracture disease を克服するために、骨折肢を早期に運動、荷重、歩行させることを目的とした骨接合手術が導入された。骨接合術の発展には X 線の発見、stainless steel の導入、抗生剤の進歩など多くの学際的、社会的要因が関与している。長管骨骨折の治療では、プレート固定と髄内釘法による治療法の導入が大きく貢献しており、特に閉鎖性髄内釘固定法は比較的低侵襲で強固な固定が可能な点からも、現在確立された極めて有用な治療法といえる。さらに長管骨だけではなく、あらゆる骨折に対して小侵襲で強固な固定が得られるような X 線透視下手術が多く行われるようになり、内固定材もチタンなどの特殊金属、さらに吸収材料なども使用されるようになってきている。しかし、骨接合技術、接合材の進歩によっても克服出来ない骨折も存在しており、開放性骨折、骨欠損を伴った骨折、骨折後の骨髄炎の治療などは未だに大きな問題となっている。骨癒合不全に対する治療として多くの方法が試みられてきているが、現在では骨癒合不全、遷延治療骨折だけではなく、通常の骨折治療過程を賦活化するための遺伝子治療への取り組みも行われようとしている。

骨が一種の弾性体であることは 19 世紀に発見され、さらに長管骨に対して長軸方向に圧迫を加えると骨皮質が肥厚することが実験的に認められて、その原因究明がなされてきた。長管骨の成長を司る骨端軟骨

部は電氣的に陰性となっており、さらに骨折部の電位も陰性に荷電していること<sup>1</sup>などから、骨のさまざまな現象が電気生理学的な方面から注目された。本邦の保田は、骨に対する衝撃により電位が測定されることから、生骨の一端を固定し、他端に骨の長軸とは異なる直角の方向から力を加えた所、骨の弯曲に伴って圧迫される凹側にマイナスの電位が生ずることを発見し、骨の圧電現象と命名した<sup>2</sup>。この現象は生骨のみに生ずる現象と理解されていたが、乾燥骨、煮沸骨、脱灰骨にも同様に電気が生ずることが確認され、膠原線維の歪みによる現象と考えられている。また、骨の圧電現象の発見は、1800 年代より認識されていた骨の改変現象 (Wolf の変応則) が電氣的現象に由来する可能性をも示唆する重要な論文であると言える。さらに骨の長軸方向に圧迫力を加えることにより仮骨が形成され骨の肥厚が起きる事実、骨の圧迫により電気が発生する事より、骨に電氣的刺激を加えると陰極周辺に多量の仮骨形成を認め、陽極側には少量の仮骨を生ずることを確認して電氣的仮骨と称した<sup>3</sup>。これら一連の保田の実験は 1953 年に発表された論文であり、1960 年代に米国で行われた同種の多くの実験<sup>4,5</sup>に先行し世界的にも本邦での先駆的な論文として認められている。

このような経緯から骨組織に対するメカニカル・ストレスとして電氣的負荷法が行われるようになり、臨床的な骨折後の遷延治療骨折、骨癒合不全に対する治療法として発展していった。方法論的には、電池を体内に手術的に埋め込むことによる方法、経皮的に電極を刺入して骨に電気刺激を行う方法、体外より非侵襲的に骨組織に微弱電流を惹起する 3 つの方法に大別することが出来る。また、刺激電流形式は直流、交流、干渉電流、電磁場、高周波などが用いられており、近年超音波による治療法<sup>6</sup>も行われている。invasive 法である体内埋没電気刺激法は、Dwyer により脊椎固定術の補助的方法として報告され、Paterson<sup>7</sup>は骨折後を含めた骨癒合不全に対する臨床研究結果において、

Correspondence to Hiromoto Ito, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan  
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

約 90% の骨癒合率を公表している。semi-invasive 法である経皮的電極刺入法<sup>8,9</sup>は、最も歴史が古く研究者も多い。経皮的に電極となる鋼線を刺入し、偽関節部に微弱電流を通電するが、直流電流を使用した Brighton は 429 例中 73.4% の有効性を報告<sup>10</sup>している。また創外固定の刺入ピンを刺激電極として使用した交流電気刺激法では、外傷性偽関節症例に対して 86.5% の有効性を認めている<sup>11</sup>。それぞれの方法とも、外傷性偽関節症例に対する電気刺激法として、約 80% の有効性が認められている。

non-invasive、非侵襲的な刺激法は Bassett により発表され、1974 年 inductively coupled electromagnetic fields として Science 誌に掲載されたが<sup>12</sup>、以後 pulsing electromagnetic fields として多くの基礎的、臨床的報告がなされている。Faraday の電磁誘導の法則は、磁場、電流、力学的な 3 要素が互いに垂直の方向性を有する密接な関わりを示している。定磁場の中で鉄線を磁場と垂直方向に動かすと電流が生じることで、モーターが回ることや、発電が行われている。骨を用いて行っても同様の結果がえられたことから、コイルに通電して磁場をつくり磁場を変動させることによっても、コイル前においた骨に電流が惹起されることを発見して、臨床応用を行い脛骨骨幹部遷延治癒骨折では 87% の癒合率などを示すなど、多くの報告を行っている<sup>13-17</sup>。また、多くの研究者による基礎的、臨床的な追試の報告があり、何れも有効性が認められている<sup>18-25</sup>。著者も四肢長管骨の遷延治癒骨折および偽関節に対して、電磁場刺激療法を行い 65 例中 56 例、86% に有効性を認めた<sup>26</sup>。さらに非侵襲・非手術的なこの治療法が脛骨骨折の癒合不全状態に対する有効性の検討では、30 例中 25 例 83% に骨癒合を認め、骨折端部の生物学的活性の有無により効果に限界があることを示した<sup>27</sup>。また Brighton は<sup>28</sup>脛骨の偽関節症例に対して、直流刺激、capacitive coupled electrical stimulation、骨移植術施行による治療を行い、3 つの治療法の結果には有意な差は認められなかったことを示している。さらに、罹病期間、骨移植術の既往、電気刺激の既往、開放性骨折、骨髄炎、粉碎・斜骨折、萎縮性偽関節の 7 項目リスクファクターとして述べており、難治度と局所の状態の関連性を示唆する報告である。

一方、軟部組織に対する電気刺激に関しては、*in vivo* および *in vitro* の実験が行われてきているが、神経再生に対する報告がその多くを占めている。ニワトリの胚を用いて軸索の成長が陰極に向かったと報告され、陰極面において神経成長因子 (Nerve Growth Factor) に対するレセプター濃度が上昇したのではないかと推論がなされた<sup>29</sup>。しかし膜レセプターの濃度が

場所的に著しく変化するには時間的に短すぎる点、細胞膜の脱分極の可能性も無視できない点から、Sisken は細胞膜の部分的脱分極によるカルシウムの流入の減少が軸索の構造を安定化し、成長を促進するのではないかと述べている<sup>30</sup>。Cohen の実験からも、軸索損傷後のカルシウムの流入を電気刺激が遅延させ、広範な末梢の再生が起こることが報告されている<sup>31</sup>。末梢神経損傷の場合では、本来再生能力を有するものの適切な再生条件が必要である。手術的な手技が重要な部分を占めており、神経繊維はその修復過程において、瘢痕組織の形成をいかに抑制できるかがポイントでもある。実験的には、ラット坐骨神経の再生において電磁場刺激は、組織学的な再生距離の延長、筋収縮力の点からの機能的な回復力の強さを報告した<sup>32</sup>。さらに、同様の実験系から電気生理学的な手法を用いて再生神経の伝導速度を測定し、術後 3-6 週の時点で対照と比して有意に高い回復傾向を示した。刺激群の神経線維は伝導性の良い状態に回復・再生し<sup>33</sup>、電顕的にもその構造が確認されている<sup>34</sup>。以上のごとく実験的な神経再生に対する電磁場刺激の有効性が認められているものの、臨床的には未だ確認されているとは言えない。また、靭帯に対する研究では家兎を用いた実験系で、組織学的な成熟度が高く、コラーゲンの回復も早いとの結果もみられる<sup>35</sup>。しかし、軟部組織の創傷治癒に関する実験では、組織学的な有意差は無いとの報告<sup>36</sup>がある一方で、有効性も報告されている<sup>37</sup>。また、足関節周囲の捻挫の症例に対して二重盲検法を行い、疼痛と歩行能力の改善を認めるとの報告もあり、軟部組織に対するメカニカル・ストレスの作用も研究途上といえる<sup>38</sup>。

以上記述してきたごとく、電気的なメカニカル・ストレスは骨形成、神経再生、軟部組織の回復に対する有効性が認められる。当初、骨に対して行われた力学的な刺激が電気的な信号によることが解り、電気的なストレスによる研究が発展してきている。しかし、その作用機序に関する仮説は、骨細胞に直接作用するものではなく、ホルモン、成長因子、サイトキナーゼなどを介して作用するとの考え方に至っている<sup>39</sup>。力学的負荷が骨細胞に何らかの影響を及ぼす事に間違いはなく、作用機序の更なる解明、広い範囲での発展性を期待するものである。

## 文 献

1. Friedenber ZB, Brighton CT: Bioelectric potentials in bone. J Bone Joint Surg 1996; 48-A: 915-923.
2. 保田岩夫: 骨折治療に関する基礎的諸問題. 京都医師会誌 1953; 4: 395-406.
3. Yasuda I: Fundamental aspects of fracture treatment. Clin Orthop 1977; 124: 5-8.

4. Bassett CAL, Becker RO: Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science* 1962; 137: 1063 1064.
5. Bassett CAL, Pawlucck RJ, Becker RO: Effects of electric currents on bone in vivo. *Nature* 1964; 204: 652 654.
6. Duarte LR: The stimulation of bone growth by ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg* 1983; 101: 153 159.
7. Paterson D: Clinical use of the osteostem, an implanted bone growth stimulation, for impaired bone healing. *Instruc Course Lect ( Frankel VH ed )* 1982; pp 103 113. Mosby co. St Louis.
8. Brighton CT, Friedenbergr ZB, Mitchell EI, Booth RE: Treatment of nonunion with constant direct current. *Clin Orthop* 1977; 124: 106 123.
9. Connolly JF: Selection, evaluation and indications for electrical stimulation of ununited fractures. *Clin Orthop* 1981; 161: 39 53.
10. Brighton CT: the semi-invasive method of treating nonunion with direct current. *Orthop Clin North Am* 1984; 15: 33 45.
11. 湯川佳宣, 水田隆之: 交流電気刺激法, 直達式. 電気刺激による骨・軟部組織修復の促進, その基礎と応用 (生体電気刺激研究会編) 1993; pp 63 91 文光堂, 東京
12. Bassett CAL, Pawlucck RJ, Pilla AA: Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields. *Science* 1974; 184: 575 577.
13. Bassett CAL, Mitchell SN, Gaston SR: Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg* 1981; 63 A: 511 523.
14. Bassett CAL, Mitchell SN, Gaston SR: Pulsing electromagnetic field treatment in ununited fractures and failed arthrodeses. *JAMA* 1982; 247: 623 628.
15. Bassett CAL: Pulsing electromagnetic fields; a nonoperative method to produce bony union. *Instruc Course Lect ( Frankel VH ed )* 1982; pp 88 94. Mosby co. St Louis.
16. Bassett CAL: The development and application of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) for ununited fractures and arthrodesis. *Orthop Clin North Am* 1984; 15: 61 87.
17. Bassett CAL: Pulsing electromagnetic fields: A new method to modify cell behavior in calcified and non-calcified tissues. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 1 8.
18. Sharrad WJW, Sutcliffe ML, Maceachern AG: The treatment of fibrous non-union of fractures by pulsing electromagnetic stimulation. *J Bone Joint Surg* 1982; 64 B: 189 193.
19. Sharrad WJB: A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg* 1991; 72 B: 347 355.
20. Mulier JC, Spoas F: Out-patient treatment of surgically, resistant non-unions by induced pulsing current-clinical results. *Arch Orthop Traum Surg* 1980; 97: 293 297.
21. Heckman JD, Ingram AJ, Loyd RD, Luck JV, Myer PW: Non union treatment with pulsed electromagnetic fields. *Clin Orthop* 1981; 161: 58 66.
22. Meskens MWA, Stuyck JAE, Mulier JC: Treatment of nonunion using pulsed electromagnetic fields: a retrospective follow-up study. *Acta Orthop Belg* 1990; 56: 483 488.
23. Garland DE, Moses B, Salyer W: Long-term follow-up of fracture nonunions treated with PEMFs. *Cont Orthop* 1991; 22: 295 302.
24. Miller JM, Burchardt H, Enneking WF: Electromagnetic stimulation of canine bone graft. *J Bone Joint Surg* 1984; 66 A: 693 698.
25. Darendeliler MA, Darendeliler A, Sinclair PM: Effects of static magnetic and pulsed electromagnetic fields on bone healing. *Adult Orthod Orthognath Surg* 1997; 12: 43 53.
26. 伊藤博元, 白井康正: PEMF療法 Bassett法, 電気刺激による骨・軟部組織修復の促進, その基礎と応用 (生体電気刺激研究会編) 1993; pp105 117 文光堂, 東京
27. Ito H, Shirai Y: The efficacy of ununited tibial fracture treatment using pulsing electromagnetic fields. *J Nippon Med Sch* 2001; 68: 149 153.
28. Brighton CT, Shaman P, Heppenstall RB, Esterhair JL, Pollack SR, Friedenbergr ZB: Tibial nonunion treated with direct current, capacitive coupling, or bone graft. *Clin Orthop* 1995; 321: 223 234.
29. Siskin BF, Smith SD, Lafferty JF: A comparison of the effects of direct current, nerve growth factor on amputated rat limbs. Electrical properties of bone and cartilage: Experimental effects and clinical applications (Brighton CT ed) 1979; pp 267 287, Grune & Stratton, New York.
30. Siskin BF, Siskin JE: Ionic and direct current effects on neurite differentiation in primary cultures of chick sensory ganglia in vitro. *Trans Bioel Repair Growth* 1984; 4: 22.
31. Cohen MJ: The role of endogenous and applied electrical currents in spinal regeneration. Nerve, organ and tissue regeneration: Research perspectives (Seil FJ ed) 1983; pp 195 213, Academic Press, New York.
32. Ito H, Bassett CAL: Effects of weak, pulsing electromagnetic fields on neural regeneration in the rat. *Clin Orthop* 1983; 181: 283 290.
33. 成田哲也: 末梢神経に与える Pulsing electromagnetic fields の効果. *日医大誌* 1986; 53: 321 331.
34. Ito H, Shirai Y, Narita T: An electron microscopic study of peripheral nerve regeneration with pulsing electromagnetic fields. *J Nippon Med Sch* 1997; 64: 69 70.
35. Frank C, Schachar N, Dittrich DD, Sharive N, Phil D, DeHass W, Edwards G: Electromagnetic stimulation of ligament healing in rabbits. *Clin orthop* 1983; 175: 263 272.
36. Glassman LS, McGrath MH, Bassett CAL: Effect of external pulsing electromagnetic fields on the healing of soft tissue. *Ann Plast Surg* 1986; 16: 287 295.
37. Aaron RK, Ciombor DM: Therapeutic effects of electromagnetic fields in the stimulation of connective tissue repair. *Cell Biochem* 1993; 52: 42 46.
38. Wilson DH: Treatment of soft-tissue injuries by pulsed electrical energy. *Brit Med J* 1972; 29: 269 270.
39. Spadaro JA: Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromag* 1997; 18: 193 202.

( 受付 : 2001 年 11 月 19 日 )

( 受理 : 2001 年 12 月 6 日 )