

神経選択刺激のための最適設計法

梶本 裕之[†] 川上 直樹[†] 館 暲[†]

Optimal Design Method for Selective Nerve Stimulation

Hiroyuki KAJIMOTO[†], Naoki KAWAKAMI[†], and Susumu TACHI[†]

あらまし 本論文は電気刺激における共通の課題である選択刺激を扱う。電気刺激による神経活動の誘発は医療福祉現場で多く用いられている技術であるが、刺激中に生じる不快感を低減、また生起させる感覚を多様化するためには適切な刺激波形の制御と電極の設計が必要となる。これは神経刺激の観点からは、目的の神経軸索を刺激すると同時に、それ以外の神経活動を極力抑えるという選択的な刺激（選択刺激）の課題ととらえることができる。しかし現在の電気刺激の設計では、刺激部位の精密なモデル化は行っていないもの、刺激の選択性を数学的に表現する手段をもたず、このため選択刺激の設計は試行錯誤に基づいているのが現状である。本論文の目的は、この選択刺激を設計するための数学的枠組みの構築である。その中で選択刺激という課題は線形計画、あるいは2次計画問題として定式化され、最適な刺激手法導出へとつながることを示す。またいくつかの簡単な例を解き、従来提案されてきた選択刺激手法と比較することによって提案手法の妥当性を示す。

キーワード 電気刺激, 選択刺激, 線形計画, 2次計画, 最適制御

1. まえがき

人の神経軸索は軸索外部から電気刺激することによってその活動を誘発することができる。この現象はリハビリテーションや感覚代行等、現在多くの医療福祉現場で利用されている技術である。我々が日常的に感電という体験から理解しているように、神経活動の誘発自体は比較的容易に行うことができる。

その一方で、電気刺激の質が問題となる場合がある(図1)。運動神経を駆動する機能的電気刺激はリハビリテーション等に用いられるが、覚醒時に長時間の刺激を必要とするため、刺激に伴う不快感、特に痛覚の低減が大きな課題となる。このためには運動神経を活動させると同時に感覚神経の発火を抑える必要がある。

また感覚神経を駆動することで聴覚や触覚を提示する感覚代行、増強システムでは、目的の感覚を生じさせるためにはねらった神経軸索のみを刺激する必要がある。もしこれが実現できれば、これらの刺激をあたかも視覚における三原色と同様に感覚基底として扱い、合成によってあらゆる感覚を人工的に生成できるものと考えられる[13]。しかし現実にはねらった神経近辺

の感覚神経をも同時に刺激してしまう。

これらの課題は、目的の神経軸索を刺激しつつ、望ましくない神経軸索の発火を抑えるという選択的な刺

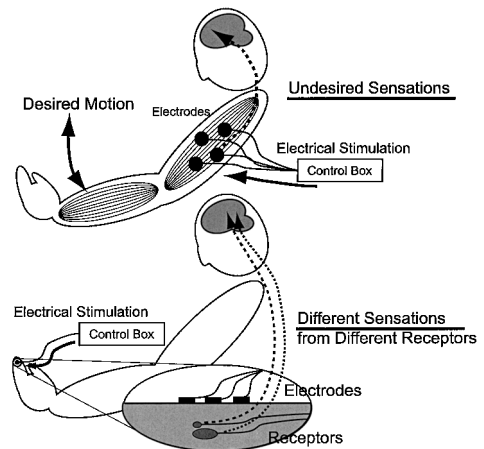


図1 選択刺激を必要とする状況(上): 機能的電気刺激における運動神経の刺激と感覚神経の抑制(下): 人工感覚提示における感覚神経の種類別刺激

Fig. 1 Situations where selective stimulation is necessary. (Top): Selective stimulation of motor nerve in functional electrical stimulation. (Bottom): Selective stimulation of sensory nerves.

[†] 東京大学大学院情報理工学系研究科, 東京都
School of Information Science and Technology, University of
Tokyo, 7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8656 Japan

激（以下“選択刺激”）の問題ととらえることができる。

選択刺激は電気刺激における中心課題の一つである。多くの先行研究が存在するが [2] ~ [4], [10] ~ [12], 大半はまず各刺激部位における正確な電気的モデルを作成、現象の再現を目指したのち、“試行錯誤”によって選択的な刺激手法を発見、その後実際の生理実験により検証している。

我々が問題とするのはこの試行錯誤の部分である。従来の選択刺激手法の多くは膨大な経験を背景として生まれたものだが、当然ながら試行錯誤によって得られた刺激手法は単独では最適性を主張し得ない。換言すれば、未発見のより優れた刺激手法が存在する可能性を無視できない。これに対して我々が望むのは、単純な操作で最適な、他に選択肢のない選択刺激を設計可能な手法である。

具体的には (1) 選択刺激における“最適性”の定義と、更に (2) その規範において最適であることが保証された刺激法を、有限回の数学的操作によって得る設計法が必要であると考えられる。例えば Rattay の提案した Activating Function [11] は刺激設計のための評価関数として導入され、多く利用された成功例である [13]。しかし Activating Function が示唆するのは最適な電極の空間配置と極性のみであり、時間的な波形、更に一般化された最適な電流の時空間分布については何ら示唆を与えないものではない。

本論文の目的は、選択刺激を設計するための数学的な枠組みの構築である。神経軸索と電極は任意の位置に与えられている。その中で選択刺激という課題は線形計画、あるいは 2 次元計画問題として定式化され、唯一の最適な刺激方法が得られることを示す。また提案手法によっていくつかの簡単な例を解き、従来提案されてきた選択刺激手法と比較することにより、提案手法の有効性を示す。

2. モデル化

神経軸索の発火現象に関して、イオンチャネルの振舞いを含めた精密なモデル化の試みは多い。しかし我々の目的は刺激の設計であるから、そのために必要な単純化を行う必要がある。本論文では単純のため、単独の神経発火のみを扱い、連続発火によって生じる現象を考慮しない。その上で神経軸索を線形時不変のシステムとし、膜間電位差 V_m があるしきい値 V_{th} を超えたときに神経活動が誘発されるという仮定をおく。この単純化を行った場合、不応期等の活動後

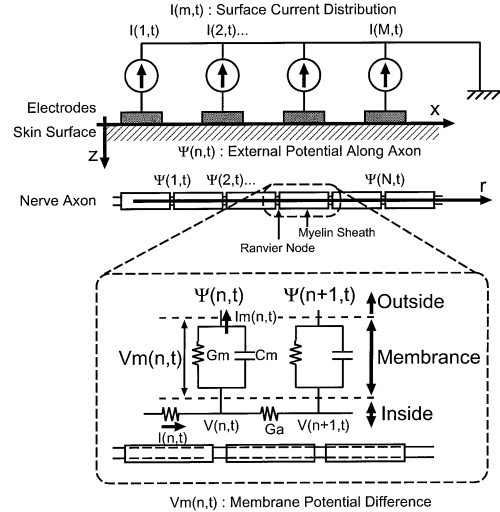


図 2 経皮電気刺激の状況と神経軸索の電気回路モデル
Fig. 2 Current stimulation from the skin surface and an electrical model of nerve fiber.

の現象は説明不能であるが、少なくとも単一の神経発火に至る主要な現象の予測が可能であることが知られており、簡易的な神経活動モデルとして広く使われている [12]。

この仮定により、考えるべき対象は電極からの電流 $I(x, t)$ を入力、神経軸索の膜間電位差 $V_m(r, t)$ を出力とした入出力関係に絞られる (x, r はそれぞれ電極に対して定義された座標系、神経軸索に沿った座標系を表す)。本章ではこの入出力関係を離散化された線形システムとして記述することにより、今後の最適刺激の設計に備える。

図 2 は電極と神経軸索の位置関係と軸索の電気回路モデルである [8]。図では電極は皮膚表面に配置されているが、これは埋込み電極であってもよい。また本論文では図で示されたような 2 次元断面の問題（電極は神経軸索の走行と直行した方向に延びる無限長の線電極）を扱うが、これは容易に 3 次元に拡張できる。また本論文では後に述べる理由から、それぞれの電極は電流制御されているものとする。

以下、電気刺激を次の二つの過程に分けて定式化する。第 1 は皮膚表面電極からの電流 $I(x, t)$ により軸索外部表面に電位分布 $\Psi(r, t)$ が与えられる過程である。第 2 はその電位分布 $\Psi(r, t)$ により軸索の膜間電位差 $V_m(r, t)$ が上昇し、しきい値 V_{th} に達し、活動が誘発される過程である。

2.1 写像 1: $\Psi(r, t) \rightarrow V_m(r, t)$

まず神経軸索における現象，すなわち軸索表面外部電位分布 $\Psi(r, t)$ と膜間電位差 $V_m(r, t)$ の関係を見よう．我々がここで対象とする軸索はいわゆる有随神経である．これはその大部分を絶縁体の鞘（髓鞘，Myelin Sheath）で覆われた神経であり，わずかにランビエ絞輪と呼ばれる髓鞘間の間げき（Ranvier Node，以下 Node）でのみ細胞膜が露出している．このため軸索内外は電気的には Node からのみアクセス可能である．

これら Node に番号 $n(1 \leq n \leq N)$ を割り振る．すると，膜を隔てた外部電位 $\Psi(r, t)$ と内部電位 $V(r, t)$ は，それぞれ $\Psi(n, t)$ ， $V_m(n, t)$ ，膜間電位差 $V_m(r, t) = V - \Psi$ は $V_m(n, t)$ と表される．

Node における細胞膜をキャパシタンス $C_m(n)$ とコンダクタンス $G_m(n)$ で表し，Node $n - 1$ ， n 間の内部コンダクタンスを $G_a(n)$ とする．細胞膜を内部から外部へ流れる電流を $I_m(n, t)$ ，Node $n - 1$ から n へ流れる内部電流を $I(n, t)$ とする．今後明らかな場合には n, t を省略する．

キルヒホッフの電流則から，膜電流 $I_m(n, t)$ は Node n における内部電流の減少に等しくなければならない．

$$\begin{aligned} I_m(n) &= I(n) - I(n + 1) \\ &= G_a(V(n + 1) - 2V(n) + V(n - 1)) \end{aligned} \quad (1)$$

更に I_m は C_m と G_m を流れる電流の和であるから，

$$I_m(n) = C_m \frac{\partial V_m(n)}{\partial t} + G_m V_m(n) \quad (2)$$

式 (1)，(2) により

$$\begin{aligned} G_a(V(n + 1) - 2V(n) + V(n - 1)) \\ = C_m \frac{\partial V_m(n)}{\partial t} + G_m V_m(n) \end{aligned}$$

V を $V_m + \Psi$ で表し，

$$\begin{aligned} \frac{\partial V_m(n)}{\partial t} &= \left(-\frac{G_m}{C_m} - 2\frac{G_a}{C_m}\right)V_m(n) \\ &\quad + \frac{G_a}{C_m}(V_m(n + 1) + V_m(n - 1)) \\ &\quad + \frac{G_a}{C_m}(\Psi(n + 1) - 2\Psi(n) + \Psi(n - 1)) \end{aligned}$$

これをベクトル表記によって次のように表す [1]．

$$\dot{V}_m = \mathbf{A}V_m + \mathbf{B}\Psi \quad (3)$$

$$V_m = [V_m(1), V_m(2), \dots, V_m(N)]^T$$

$$\Psi = [\Psi(1), \Psi(2), \dots, \Psi(N)]^T$$

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \frac{-2G_a - G_m}{C_m} & \frac{G_a}{C_m} & \dots & 0 \\ \frac{G_a}{C_m} & \frac{-2G_a - G_m}{C_m} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \frac{-2G_a - G_m}{C_m} \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} -\frac{2G_a}{C_m} & \frac{G_a}{C_m} & 0 & 0 \\ \frac{G_a}{C_m} & -\frac{2G_a}{C_m} & \frac{G_a}{C_m} & 0 \\ 0 & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \frac{G_a}{C_m} & -\frac{2G_a}{C_m} \end{bmatrix}$$

ただし $\dot{}$ は時間微分， T は転置ベクトルを表す．

2.2 写像 2: $I(x, t) \rightarrow \Psi(n, t)$

次に電極による電流源分布 $I(x, t)$ から神経軸索の膜外電位分布 $\Psi(n, t)$ への写像を考える．

ここで各電極は点電流源とみなせる程度に十分小さいと仮定する．すると電流源分布も離散化され， $I(m, t)$ と表される．ただし $m(1 \leq m \leq M)$ は各電極に割り振られた番号である．

ここでは簡単のため，電極と神経軸索の間は均質な抵抗性の媒質で満たされているとする．まず電極が一つ与えられた場合の，電流と電位分布 Ψ の関係を見ると，電位分布は内部電流密度の積分によって次のように表される．

$$\Psi(n, t) = - \int_{R(n,1)} ipdR \quad (4)$$

$$= \frac{I(1, t)\rho}{4\pi R(n, 1)^2} \quad (5)$$

ただし i は電流密度， ρ は抵抗率， $R(n, 1)$ は電極 1 と Node n の間の距離である．

電極が複数の場合にはこれを重畳すればよい．

$$\begin{aligned} \Psi(n, t) &= \frac{I(1, t)\rho}{4\pi R(n, 1)^2} + \frac{I(2, t)\rho}{4\pi R(n, 2)^2} + \dots \\ &\quad + \frac{I(M, t)\rho}{4\pi R(n, M)^2} \end{aligned} \quad (6)$$

これを簡略化したベクトル表記で次のように表す．

$$\Psi(t) = \mathbf{C}\mathbf{I}(t) \quad (7)$$

ただし

$$\mathbf{I}(t) = [I(1, t), I(2, t), \dots, I(M, t)]^T$$

$$C = \frac{\rho}{4\pi} \begin{bmatrix} \frac{1}{R(1,1)^2} & \frac{1}{R(1,2)^2} & \cdots & \frac{1}{R(1,M)^2} \\ \frac{1}{R(2,1)^2} & \frac{1}{R(2,2)^2} & \cdots & \frac{1}{R(2,M)^2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{1}{R(N,1)^2} & \frac{1}{R(N,2)^2} & \cdots & \frac{1}{R(N,M)^2} \end{bmatrix}$$

電極を電流制御するか、電圧制御するかという選択枝には長い議論の歴史がある [3]。この問題は主に刺激の安定性と電気回路の複雑さによって論じられてきた。しかし少なくとも我々の枠組みにおいては電流刺激を仮定する方が都合が良い。なぜなら各電極が電流制御されている場合内部電位分布は各電極からの電流寄与の単純な線形和によって書かれるからである。

式 (3), (7) から

$$\dot{V}_m = AV_m + BCI \quad (8)$$

最後に V_m を x , BC を D , I を u と書き、電極からの電流と膜間電位差の入出力関係を表す以下の状態方程式を得る。

$$\dot{x} = Ax + Du \quad (9)$$

3. 選択刺激

本章では、神経選択刺激における最適設計法を提案する。選択刺激とは目的の神経軸索を発火させつつ、望ましくない神経軸索の発火を抑える刺激法を指す。本論文では更にその最も単純な状況、すなわち 2 本の軸索 a と b が与えられたとき、軸索 a を発火させつつ b の活動を抑えるという状況を取り扱う (図 3)。

この問題は次のように定式化される。前章の結果から、二つの軸索 a, b を支配する状態方程式がそれぞれ次のように書かれているとする。

$$\dot{x}_a = A_a x_a + D_a u \quad (10)$$

$$\dot{x}_b = A_b x_b + D_b u \quad (11)$$

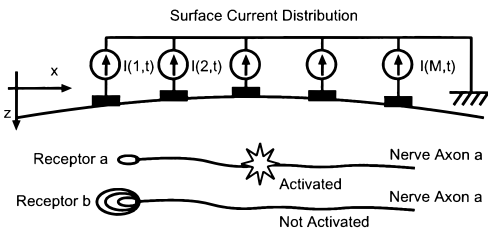


図 3 経皮電気刺激における選択刺激

Fig. 3 Selective nerve stimulation by electrocutaneous stimulation.

当然ながら 2 式の入力ベクトル $u(t)$ は共通である。我々の目的は軸索 a を刺激しつつ軸索 b の活動を抑える最適な $u(t)$ を求めることである。既に我々は神経軸索が、その膜間電位差がしきい値に達したとき発火すると仮定したため、選択刺激は結局次のような最適化問題に帰着される。

$$\max(x_b | \max(x_a) = V_{th}) \rightarrow \min_u \quad (12)$$

この式の意味は次のとおりである。軸索 a の最大値がしきい値 (V_{th}) に達する (発火条件) という拘束条件のもとで、軸索 b の V_m の最大値が最小化される。

最大値が時間的にも空間的にも探索されていることに注意すべきである。なぜなら 1 本の神経軸索は、軸索上のどこで発火しても、ごく短い刺激期間中のいつ発火しても脳にとっては等価だからである。

3.1 時間軸の離散化

2. において空間的な離散化を行ったが、時間的にはいまだ連続であるために問題が解きにくくなっている。ここで以下のように時刻をサンプリングすることにより、時間軸の離散化を行う。

$$u(t) = \begin{cases} u(1) & 0 \leq t < \Delta T \\ u(2) & \Delta T \leq t < 2\Delta T \\ \vdots & \vdots \\ u(T) & T_L - \Delta T \leq t < T_L \end{cases}$$

ただし ΔT はサンプリング間隔, T_L は刺激期間, $T = T_L/\Delta T$ はサンプリング回数である。各サンプリング区間では入力が一一定とみなしている。すると式 (9) は次のような差分方程式として表される。

$$x(0) = 0 \quad (13)$$

$$x(k) = Px(k-1) + Qu(k) \quad (1 \leq k \leq T) \quad (14)$$

ただし $P = \exp(A\Delta T)$, $Q = A^{-1}(P - I)D$ 。

各ベクトルを並べて、

$$\begin{bmatrix} x(1) \\ x(2) \\ \vdots \\ x(T) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q & 0 & 0 & 0 \\ PQ & Q & 0 & 0 \\ \vdots & PQ & Q & 0 \\ P^{T-1}QP^{T-2}Q \cdots Q \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u(1) \\ u(2) \\ \vdots \\ u(T) \end{bmatrix}$$

更に簡略表記して

$$X = RU \quad (15)$$

ただし \mathbf{X} は $NT \times 1$ のベクトルであり、膜間電位差の時空間情報をすべて含む。同様に \mathbf{U} は $MT \times 1$ のベクトル、 \mathbf{R} は $NT \times MT$ の行列である。これにより式 (10) と式 (11) は次のように書き直される。

$$\mathbf{X}_a = \mathbf{R}_a \mathbf{U} \quad (16)$$

$$\mathbf{X}_b = \mathbf{R}_b \mathbf{U} \quad (17)$$

3.2 安全条件

電気刺激において、ある電極から流れ出た電流は必ず周囲の電極によって回収されなければならない。換言すれば、電流源分布は常に合計が 0 でなければならない。この条件が満たされない場合、電流は体深部を通過して別の接触部位から逃げることになり、予測不能な問題を引き起こす可能性があるからである。これを安全条件 (safety condition) と呼ぶことにする。この条件は次のように書かれる。

$$\sum_{m=1}^M I(m, t) = 0$$

我々が前節までに導入したベクトル表記を用いると

$$\mathbf{E}\mathbf{U} = \mathbf{0} \quad (18)$$

ただし \mathbf{E} は次のように定義される $T \times MT$ の行列である。

$$\mathbf{E} = \begin{bmatrix} 1 \cdots 1 & 0 \cdots 0 & \cdots & 0 \cdots 0 \\ 0 \cdots 0 & 1 \cdots 1 & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \cdots 0 \\ 0 \cdots 0 & \cdots & 0 \cdots 0 & 1 \cdots 1 \end{bmatrix}$$

3.3 線形計画への定式化

式 (12), (16) ~ (18) から、選択刺激問題は次のようにまとめられる。

$$\max(\mathbf{R}_b \mathbf{U}) \rightarrow \min_{\mathbf{U}} \quad (19)$$

subject to

$$\max \mathbf{R}_a \mathbf{U} = V_{th} \quad (20)$$

$$\mathbf{E}\mathbf{U} = \mathbf{0} \quad (21)$$

これは一見すると線形計画問題 (中のミニマックス問題) であるが、いまだに解くのは難しい。その理由は拘束条件部分に $\max \mathbf{R}_a \mathbf{U} = V_{th}$ という、通常の線形計画問題では見られない項が入っているためであ

る。この項は、軸索 a の膜間電位差の最大値がしきい値に達することを意味する。

この拘束条件を線形計画問題として扱える条件に書き換える。すなわち軸索 a の膜間電位差 V_m は、設計者にとって既知な、ある決まった場所と時間にしきい値に達するとする。この場所と時間を、 n_{act} (設計者が決定)、 T (刺激期間の最終時刻) とする。すると式 (20) は次のように書き直される。

$$\mathbf{R}_{a_part} \mathbf{U} = V_{th}$$

ただし \mathbf{R}_{a_part} は \mathbf{R}_a から抜き出された、 $\mathbf{R}_{a_part} \mathbf{U} = x_a(n_{act}, T)$ を満たす部分行列 (実際にはベクトル) である。

最終的に我々の問題は次のように定式化された。

$$\max(\mathbf{R}_b \mathbf{U}) \rightarrow \min_{\mathbf{U}} \quad (22)$$

subject to

$$\mathbf{R}_{a_part} \mathbf{U} = V_{th} \quad (23)$$

$$\mathbf{E}\mathbf{U} = \mathbf{0} \quad (24)$$

単純な操作によりこれは線形計画問題の標準形に変換することができる [5]。我々の手作業はこの段階までであり、後は MatlabTM 等の適当な数値計算ソフトウェアに任せればよい。

刺激すべき軸索 a の活動電位が生じる場所と時刻をあらかじめ設定しているが、時刻の決め打ちについては刺激区間を十分に長くとっていけば発火時刻の違う現象も時間軸をシフトするだけで等価な問題となるため問題ないものと思われる。ただし軸索の発火場所 n_{act} の決め打ちの問題についてはあらかじめ予測しておくことは難しいため、実際にはいくつかの発火場所の候補を試す必要がある。本手法が唯一試行錯誤を許容せざるを得ない部分であるが、Node 数は有限個であり、また発火しやすい場所は限られているため問題にはならないと考えられる。

4. その他の拘束条件

本章ではいくつかの現実的な拘束条件を我々の最適化問題に取り込む。

4.1 電荷の時間的なバランス条件

いくつかの研究が電氣的に“バランス”された刺激、すなわち各電極からの波形の時間積分が 0 となること、電極近傍での電荷の蓄積を防ぎ、結果的に長期 (1 分 ~) 刺激時の安定化に繋がることを示唆している [6]。この条件は次のように書かれる。

$$\int_{t=0}^{T_L} I(m, t) dt = 0 \quad (25)$$

または

$$\mathbf{F}\mathbf{U} = \mathbf{0} \quad (26)$$

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \mathbf{I} & \mathbf{I} & \cdots & \mathbf{I} \end{bmatrix}$$

ただし \mathbf{F} は $M \times MT$ 行列, \mathbf{I} は $M \times M$ の単位行列である. この条件と我々が 3.2 で既に導入した安全条件との類似に注目すべきである. 安全条件が空間的な電流密度の合計があらゆる時刻で 0 であることを保証していたのに対し, 本条件は時間的な電流の積分値があらゆる場所で 0 となることを保証している.

本論文中ではこの条件を今後深く取り扱うことはない. この理由は, 軸索 a の発火する時刻を刺激区間の最後 (T) と決めているのに対して, 刺激期間終了後に十分緩やかに “放電” してやればこの条件は満たされるためである.

4.2 ジュール熱最小化

電気刺激における一つの問題は, 急激 ($\sim 1s$) に生じる痛覚である. これはジュール熱による温度上昇が痛覚神経の自発的な発火を誘発したためと考えられる [7]. これ以外にも過剰なジュール熱は組織自体に損傷を与え得るため, 発生するジュール熱を抑えることは電気刺激設計のための条件として極めて妥当であると考えられる.

一般にはジュール熱 (J) の計算は簡単ではないが, 我々の場合これを入力電流の 2 乗に比例するとみなす.

$$J \propto \sum_{m=1}^M \int_{t=0}^T I(m, t)^2 dt \quad (27)$$

$$\propto \mathbf{U}^T \cdot \mathbf{U} \quad (28)$$

刺激中に生じるジュール熱の許容範囲がわかっている場合には次のような拘束条件として扱うことができる.

$$\mathbf{U}^T \cdot \mathbf{U} < J_{max} \quad (29)$$

しかし許容範囲が不明な場合, ジュール熱自体を最小化する目的関数として取り扱うことも可能である. この場合, 従来の目的関数 (刺激を抑える軸索の膜間電位差の最大値) とジュール熱を合わせ, 二つの合計を最小化する問題に変形することになる. このとき目的関数は次のように書かれる.

$$\mathbf{U}^T \mathbf{U} + w \max(\mathbf{R}_b \mathbf{U}) \xrightarrow{\mathbf{U}} \min \quad (30)$$

ここで w は設計者によって調整される重み付き項である. もし $w = 0$ であれば入力エネルギーのみ最小化される解が得られ, $w \rightarrow \infty$ であればジュール熱を考慮しない最適化問題となる.

4.3 電流の制限

最後に取り扱う拘束条件は, 刺激装置の性能, すなわち流し得る電流の最大, 最小値である. これは次のように表される.

$$\mathbf{1} \cdot I_{min} \leq \mathbf{U} \leq \mathbf{1} \cdot I_{max} \quad (31)$$

新しい拘束条件 (式 (26), (31)), 更に新しい最適化目的関数 (式 (30)) を式 (22) ~ (24) に加えることにより, 次の定式を得る.

$$\mathbf{U}^T \mathbf{U} + w \max(\mathbf{R}_b \mathbf{U}) \xrightarrow{\mathbf{U}} \min \quad (32)$$

subject to

$$\mathbf{R}_{a_part} \mathbf{U} = V_{th} \quad (33)$$

$$\mathbf{E}\mathbf{U} = \mathbf{0} \quad (34)$$

$$\mathbf{F}\mathbf{U} = \mathbf{0} \quad (35)$$

$$\mathbf{U} \geq \mathbf{1} \cdot I_{min} \quad (36)$$

$$\mathbf{U} \leq \mathbf{1} \cdot I_{max} \quad (37)$$

注目すべきは線形計画問題であった我々の定式が 2 次計画問題となったことである. この理由は, エネルギー最小化という課題を選択刺激という従来の課題に継ぎ足したためである. この 2 次計画問題も, 前述の線形計画問題と全く同様に標準形に変形して解くことができる.

5. 最適化の例

本章では, 提案した最適化手法を用いて, いくつかの単純な状況における最適刺激法を設計する. これらの状況は既に過去に膨大な生理学的実験がなされているため, これと比較することによって我々の手法の妥当性を示す.

以下のすべての例において, 神経軸索と媒質の電氣的パラメータは先行研究 [8] と同じものを採用する. 軸索は皮膚表面と平行に走行し, その長さは 20[mm](20 ~ 40 のランビエ絞輪), 刺激期間は 200[μs] 固定である. 刺激点直下のランビエ絞輪を, 刺激によって神経活動が誘発される場所 (n_{act}) として選ぶ.

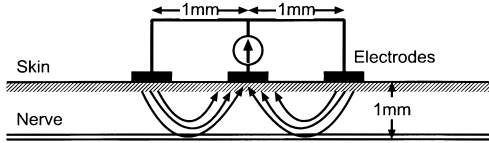


図4 ジュール熱最小化刺激設計のための状況設定
Fig. 4 Situation of the minimum energy stimulation.

5.1 ジュール熱最小化

最初の例では、発生するジュール熱を抑えつつ軸索1本を刺激する状況を考える。ジュール熱は刺激中の痛覚の原因と考えられるため、この最適化によって得られた波形は刺激中の痛覚を低減することが期待できる。最適化すべき式は式(32)に $w = 0$ を代入することによって得られる。式(35)~(37) はここでは扱わない。

状況は図4のとおりである。3本の無限長電極が1[mm]間隔で設置されている。3.2で述べたように各電極から流れる電流の合計は0でなければならず(安全条件)、更に空間的な対称性を考慮すると中心の電極からの波形のみを考えればよい。この場合、外側2本の電極を流れる電流は、中心電極の $-1/2$ である。

サンプリング間隔 ΔT を $10[\mu s]$ とし、中心電極を流れる電流の最適波形を求めた。結果は図5のとおりである。陰極(脱分極)電流を正の方向にとった。併せて中心電極直下のランビエ絞輪における膜間電位差の変化も示した。

得られた最適解は陰極(脱分極)性の、指数関数的に増加する波形となった。波形を方形パルスに限定した場合と比べ、発生するジュール熱は約30%減少した。

この波形を、二つのパルスの組合せ、すなわち長期間の低い脱分極波形と短期間の高い脱分極波形とみなした場合、我々の得た結果は Poletto [10] らによって生理学的データとして得られた結果を説明し得る可能性がある。彼らは経皮電気刺激によって痛覚を生起させることなく安定に触覚を生起するためには、長期間の低レベル脱分極パルスを刺激パルスの前に与えることが効果的であるとの結果を得ている。この場合の痛覚がジュール熱によって生じたものとするれば、我々の結果は、Poletto らの結果を理論的に支持するものと考えられる。

ただしその一方で、一般に臨床的な電気刺激の分野では、逆に刺激の立上りは急であればあるほど“良い”ものとされている。今回得られた我々の結果の有効性

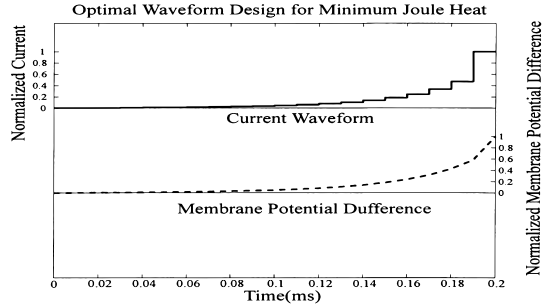


図5 ジュール熱最小化規範による最適波形と神経軸索の刺激部位における膜間電位差の変化

Fig. 5 Optimal waveform and membrane potential of the central node in the minimum energy stimulation.

には更に慎重な議論が今後必要となるだろう。

5.2 波形による軸索直径に対する選択刺激

第2の例は軸索直径に対する選択刺激である。これは例えば電気触覚ディスプレイのように電気刺激を感覚提示に用いる際に非常に重要な設計指針を与えると期待される[13]。なぜなら神経軸索の直径はその種類によってほぼ一定であり、直径に対する選択性が得られれば生起させる感覚の種類を制御し得るためである。

この課題に対しては次のような事実がよく知られている。方形波パルスを用いた場合、太い軸索を選択刺激するためにはより短いパルスを用いればよく、また、細い軸索も同等に刺激するためにはより長いパルスを用いる必要がある[3]。一般に細い軸索のみを選択刺激することは難しい。我々の手法でも同様の結果が得られることが期待される。

式(19)~(21)を用いて最適波形を設計した。状況設定は前のジュール熱最小化刺激とほぼ同じであるが、太さの違う2本の軸索(それぞれ直径 $5[\mu m]$, $10[\mu m]$)が同じ深さに存在している。結果を図6に示す。

図から次のような傾向が読み取れる。まず太い神経軸索の選択刺激のためには可能な限り短いパルス幅の刺激を用いる必要がある。これに対し細い軸索選択的な刺激のためには逆に可能な限り長いパルス幅の刺激が必要となる。これは前述の我々の期待どおりの結果である。

また局所的には、次のような興味深い特徴が見られた。第1に太い軸索を選択刺激の際に得られた最適波形には、通常電気刺激の主役を担うと考えられている陰極性(脱分極)単パルスの前に、低レベルの陽極

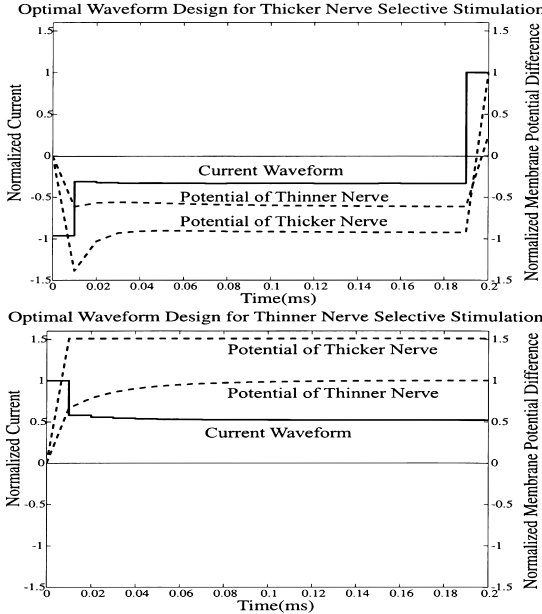


図 6 波形による軸索直径に対する選択刺激と膜間電位差 (上): 太い軸索の選択刺激 (下): 細い軸索の選択刺激
Fig. 6 Optimal waveform and membrane potential. (Top): For thicker nerve. (Bottom): For thinner nerve.

性電流(過分極)が観察された。4.1で述べたように、機能的電気刺激等の応用では波形が“バランス”されることを目的に脱分極パルスの前または後に逆向きの過分極性パルスを加えるが、今回の結果は前に加えた過分極性パルスが、より太い神経軸索を選択的に刺激する役割を果たす可能性を示唆するものである。

第2に、細い軸索を選択刺激する際に得られた最適波形には、刺激開始時に過渡的な陰極性(脱分極)のパルスが見られた。この特徴的な波形は Fang [2]らの結果とよく一致している。彼らは細い軸索の選択刺激に、指数関数的に減少する陰極性の波形(Quasi-Trapezoidal Pulse)が有効であることを生理実験によって示した。この結果の一致は、我々の設計手法の有効性を示唆していると思われる。

5.3 深度選択刺激

ここまでの2例は波形のみの最適化を扱った。本節では電極の空間配置を最適化の問題を考える。以下の例では皮膚表面からの深さの異なる2本の軸索を選択刺激するために、アレー状の電極を用いる。各アレー電極から流れる電流はすべて単一方形波とし、各

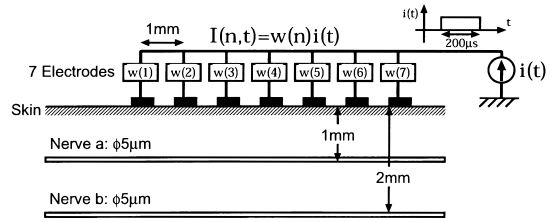


図 7 深度選択刺激の状況設定
Fig. 7 Situation of depth selective stimulation.

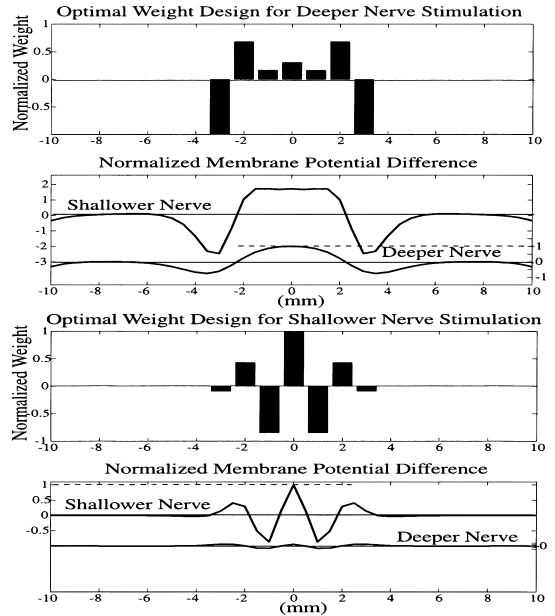


図 8 深度選択刺激のためのアレー電極の最適重みと膜間電位差 (上): 深部刺激 (下): 浅部刺激
Fig. 8 Optimal weights and membrane potential. (Top): For deeper nerve. (Bottom): For shallower nerve.

電極の電流量をアレーの“重み”と定義する。深部、または浅部の軸索を選択刺激するための最適な重み付けを求める。

状況は図7のとおりである。7本の電極が1[mm]間隔で皮膚表面に配置されている。2本の同じ直径をもつ軸索が深さ1[mm]と2[mm]にそれぞれ存在する。

式(19)~(21)を用い、刺激パルス幅は200[μs]に固定する。これは $\Delta T = T_L = 200[\mu s]$ とすることで実現される。

この深度別刺激に関してもよく知られた次のような事実がある。同心円電極^{注1)}の場合、もし中心電極の

(注1): 中心の刺激電極とそれを取り囲む不閉電極によって構成される電極。

直径, または中心電極と不関電極の距離がより大きければ, より深部の刺激が可能となるのに対し, 逆の場合には浅部しか刺激できないというものである. 我々の最適設計でも同様の結果が得られることが期待される. 結果を図 8 に示す.

我々の期待どおり, 深部刺激においては大きな陰極性の重み付けが中心部に存在する. これによって電流は皮膚深部にまで到達することが可能となる. 逆に浅部刺激においては中心の陰極とその周りの陽極が対となり, この対が電気双極子的に互いの寄与を打ち消し合うことで電位が深部に到達することを防いでいる.

本例では等間隔に並んだ複数の電極に対する最適な重み付けを得た. 今後この結果を用い, 陰極と決定された電極同士, また陽極と決定された電極同士のまとめ, それぞれをより少数の大きな電極によって代表させることにより, 電極の“形状”を設計することができるものと思われる.

6. む す び

本論文の目的は, 神経を選択的に刺激するための刺激法設計のための数学的な枠組みを構築することであった. 我々はまず神経軸索を線形時不変のシステムとし, 膜間電位差があるしきい値を超えたときに神経活動が誘発されるという仮定をおいた. この単純化により, 考えるべき対象は, 電極からの電流を入力, 神経軸索の膜間電位差を出力とした入出力関係に絞られた. 有髄神経のランビエ絞輪と電極を無限小の点として扱うことにより空間的な離散化を行い, 刺激波形を微小時間でサンプリングすることにより時間的な離散化を行った.

これらの操作により選択刺激という課題は線形計画, あるいは 2 次計画問題として定式化された. 同時に現実的な拘束条件として電流のバランス化, ジュール熱の抑制, 電流の最大, 最小値の限界設定を含めた定式化を行った.

5.1 で示したように, 電極と神経軸索の相対位置が与えられると, 各電極を流れる電流の最適波形が自動的に計算され, また 5.3 で示したように, 電極形状の設計も同じ枠組みで可能であることを示した.

また 5. 全体で示したように, 我々の得た最適刺激法は過去に生理実験によって確認された刺激法と同様の特徴的傾向を示した. この結果には次の三つの意義があると思われる. 第 1 に我々の提案した最適設計手法が, 非常に多くの仮定を設けていたにもかかわらず

最適刺激の設計としては妥当であったことを示したといえる. 第 2 にこの設計手法の優位性を示したといえる. なぜなら従来の最適刺激手法は非常に多くの試行錯誤の中から生まれたものであるのに対し, 今回の設計は 1 回の数学的最適化を行うことで得られるものだからである. 第 3 の意義は, 従来提案されてきた刺激手法が, 確かにある規範において“最適”であることを示したことである. なぜなら試行錯誤によって得られた刺激手法は単独では最適性を主張し得ないのに対し, 今回の手法は少なくとも我々の仮定した数学的枠組み中では最適性が保証されるためである.

今後解決すべき課題は次のとおりである. 第 1 に神経軸索の発火現象に関する線形時不変の仮定は不応期等の活動後の現象は説明不能であるため, 連続発火時のモデルとしては不適当である可能性が高い. 第 2 にイオンチャネルの非線形振舞いによって生じる現象, 例えば膜順応は, 今回のモデルでは説明できないが, これを用いた選択刺激法も既に提案されており [4], これらの効果を考慮しつつ, 単純さの失われないモデル化が必要と思われる. 第 3 の課題は, 媒質の電気インピーダンスの計測及びモデル化である. 本論文では 2.2 で述べたように均質の抵抗性媒質を仮定したが, 現実の対象である生体は非均一な抵抗, キャパシタンス混在系である. これは今後インピーダンス CT [9] の手法を用い, 刺激電極を同時にセンサとして用いることで電極周りのインピーダンスをリアルタイム計測しながら最適刺激波形を動的に変化させる必要があるものと思われる.

本論文では非常に単純化された例のみを扱った. 今後提案手法を, 現在我々が進めている電気刺激による触覚ディスプレイの設計に用いることにより, 現実問題との対応をとることを考えている.

謝辞 本研究の一部は文部科学省科研費補助金(特別研究員奨励費 13-06135)によっている.

文 献

- [1] B. Coburn, "A theoretical study of epidural electrical stimulation of the spinal cord - part ii: Effects on inlog myelinated fibers," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.BME-32, no.11, pp.978-986, Nov. 1985.
- [2] Z.-P. Fang and J.T. Mortimer, "Selective activation of small motor axons by quasitrapezoidal current pulses," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.38, no.2, pp.168-174, Feb. 1991.
- [3] W.M. Grill and J.T. Mortimer, "Stimulus waveforms for selective neural stimulation," IEEE Eng. Med. & Biol. Mag., vol.14, no.4, pp.375-385, 1995.

- [4] W.M. Grill and J.T. Mortimer, "Inversion of the current-distance relationship by transient depolarization," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.44, no.1, pp.1-9, 1997.
- [5] H. Kajimoto, N. Kawakami, and S. Tachi, "Optimal design method for selective nerve stimulation and its application to electrocutaneous display," Proc. Tenth Symposium on Haptic Interfaces for Virtual Environment and Teleoperator Systems, pp.303-310, Orlando, March 2002.
- [6] P.C. Loizou, "Mimicking the human ear - an overview of signal-processing strategies for converting sound into electrical signals in cochlear implants," IEEE Signal Processing Magazine, pp.101-130, Sept. 1998.
- [7] J.L. Mason and N.A. M. Mackay, "Pain sensations associated with electrocutaneous stimulation," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.BME-23, no.5, pp.405-409, Sept. 1976.
- [8] D.R. McNeal, "Analysis of a model for excitation of myelinated nerve," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.BME-23, no.4, pp.329-337, July 1976.
- [9] J.C. Newell, D.G. Gisser, and D. Isaacson, "An electric current tomograph," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.35, no.10, pp.828-833, Oct. 1988.
- [10] C.J. Poletto, Fingertip electrocutaneous stimulaiton through small electrodes, Doctoral Thesis, Case Western Reserve University, Jan. 2001.
- [11] F. Rattay, "Modeling axon membranes for functional electrical stimulation," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.40, no.12, pp.1201-1209, Dec. 1993.
- [12] J.T. Rubinstein, "Analytical theory for extracellular electrical stimulation of nerve with focal electrodes, ii passive myelinated axon," Biophys.J., vol.60, pp.538-555, Sept. 1991.
- [13] 梶本裕之, 川上直樹, 前田太郎, 館 暲, "皮膚感覚神経を選択的に刺激する電気触覚ディスプレイ," 信学論 (D-II), vol.J84-D-II, no.1, pp.120-128, Jan. 2001.

(平成14年3月7日受付, 4月26日再受付)



梶本 裕之

平10東大・工・計数卒。現在同大大学院情報理工システム情報学専攻博士課程在学中。触覚ディスプレイ, 人工現実感システムなどの研究に従事。日本バーチャルリアリティ学会・日本ME学会各学生会員。日本学術振興会特別研究員。



川上 直樹

平8東工大・理工・電気電子修士課程了。平11東大・工・先端学際工学博士課程了。工博。現在同大大学院・情報理工・システム情報学専攻講師。バーチャルリアリティの研究に従事。日本バーチャルリアリティ学会会員。



館 暲 (正員)

昭43東大・工・計数卒。昭48同大大学院博士課程了。工博。同年同大助手。昭50通産省工技院機械技研研究員, 主任研究官, 遠隔制御課長, バイオロボティクス課長, マサチューセッツ工科大学 (MIT) 客員研究員を経て, 平1東大・先端科学技術研究センター助教授。平4同センター教授。平6同大大学院・工・計数工教授。平13同大大学院・情報理工・システム情報学専攻教授。盲導犬ロボット, テレグジスタンス, 人工現実感などの研究に従事。IEEE/EMBS学会賞, 通産大臣賞, 国際計測連合 (IMEKO) 特別勲功賞などを授賞。IMEKO ロボティクス会議議長, SICE フェロー, 日本バーチャルリアリティ学会前会長。