

自発性瞬目の一次元拡散モデル

星 野 聖

東京医科歯科大学 医学部 保健衛生学科

本研究では、自発性瞬目の一次元拡散モデルを提案した。並行して、覚醒水準低下時における瞬目群発化の解明を試みた。モデルでは瞬目反応間隔の分布を、Ornstein-Uhlenbeck過程（OU過程）の、一定閾値への初通過時間とみなした。瞬目反応間隔系列データにOU過程を当てはめるため、光学的に眼瞼運動を測定した。覚醒水準の平常時と低下時とでパラメータ値を比較した結果、覚醒水準の低下に伴う瞬目パターンの変化は、OU過程における一定閾値の上昇として捉えられた。生理学および数学的検討の結果、OU初通過時間モデルが瞬目発生モデルとして妥当であり、覚醒水準低下時の群発化をOU過程の閾値の変化として捉えることが可能であった。

One-dimensional stochastic diffusion models for spontaneous eyeblink

Kiyoshi Hoshino

School of Allied Health Sciences, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

This study proposed one-dimensional stochastic diffusion models for spontaneous blink and analyzed clustery patterns of eyeblink in low vigilance. The models presumed the interblink interval distribution as first-passage-time probability densities of the Ornstein-Uhlenbeck process. The behavior of upper eyelids was experimentally measured when the vigilance of subjects was high and low to estimate the parameters. As the results, the threshold of a virtual blink generator changed according to their vigilance. It became evident that the Ornstein-Uhlenbeck first-passage-time models carry validity as spontaneous blink models and that the clustery patterns occur due to a shift of the threshold.

1. まえがき

覚醒水準の低下に伴い、自発性瞬目（以後、ただ単に瞬目と称す）の発生パターンに群発傾向が現れる。たとえば、覚醒水準の低下により作業効率が低落する直前に、最も顕著な群発パターンが出現する¹⁾。この現象を利用して、自動車運転時の居眠り検出や、覚醒水準の評価などの試みが、これまでに行われてきた。一方、瞬目の生理学的意義は、角膜の乾燥防止や塵埃浄化、涙液の涙道への流出促進、開瞼に関与する筋の疲労に対するリフレッシュなどにあると考えられてきた²⁾。ところが、このような外的あるいは内的な末梢刺激は、実際には瞬目頻度にそれほど影響を及ぼさず、むしろ、不安や緊張、興奮や注意といった心理的要因の影響のほうが強い³⁾。

瞬目を発生させる系の神経連絡については、ある程度わかっている。これまでの解剖生理学的研究によれば、瞬目の起源は、脚橋核と外背側被蓋にある⁴⁾と考えられる。そこから、黒質や上丘などへ神経が連絡している。瞬目の調節には、脳幹網様体や基底核などの錐体外路系が関与しており、この経路におけるドーパミンの作用レベルにより、頻度は変化する⁵⁾。したがって、疾病の種類や病変の部位によっても、瞬目頻度は大きく変化する。

従来、数理モデルにより瞬目を捉える試みは、ほとんど行われてこなかった。その理由は、系の状態や入出力関係を詳細に知ることが不可能であり、もし、すべての情報を利用することができたとしても、変数が多すぎて、力学方程式を厳密に解くのが数学的に困難であるためである。通常、このような現象は、確率過程としてモデル化するのが適当である。そのなかで最も基本的なモデルが、ブラウン運動を想定した過程、すなわち拡散モデルである。物理過程として瞬目をモデル化できれば、現象を定量的に記述できるだけでなく、系の内部構造に立ち入った議論が可能となる。

本研究では、一次元上のブラウン運動を想定した瞬目の確率微分方程式モデルを提唱する。このモデルは、現象の背後にあってそれを支配する物理過程を想定できる形となっている。並行して、このモデルを用いて、覚醒水準低下時における瞬目群発化の解明も試みる。

2. モデルの構成

図1に、瞬目反応の発現に至るまでの経路を示す。ただし、同図の記述は、本研究で議論を展開する際に必要な生理学的知識に限定している。本章では、瞬目を物理過程として捉えるため、便宜的に系を信号源、伝送路、受信側（すなわち、効果器）の3つに区分する。以下では、順序を逆にして、末梢側から逐次検討する。

効果器としては、おもに眼輪筋と上眼瞼挙筋が瞬目に関与する。眼輪筋は、眼球の周りを輪状に取り囲むように走行する。眼球の両側端で固定されているため、収縮により眼瞼（まぶた）が閉じる。一方、上眼瞼挙筋は、鉛直方向に眼瞼を走行するため、収縮により上眼瞼を上げることができる。2つの筋とも、横紋筋である。

末梢付近での伝送路には、次の2つの経路がある。眼輪筋へ顔面神経が、上眼瞼挙筋へ動眼神経が、それぞれ連絡している。ところが、自発性瞬目の場合、眼輪筋と上眼瞼挙筋の収縮のタイミングが大きくズれることは滅多になく⁶⁾、閉瞼と開瞼は、数ミリ秒の時間遅れで必ず随伴して生起する。それゆえ、効果器付近で2経路に分岐しているものの、伝送路の主要な経路は1本であり、閉瞼と開瞼の切替は、遅延素子が一方の経路に関与して実現されていると考えて差し支えない。遅延素子としては、小脳や脳幹網様体の関与が想定される。

信号源には、脚橋核と外背側被蓋⁴⁾を想定する。以後、この部位を瞬目発生器と呼ぶことにし、以下のように数学的に定義する。瞬目発生器の尺度を、パラメータ X で特徴づける。 X の物理的意味は、発生器内部の電位を想定する。発生器は白色雑音により駆動され、外部からの入力により電位が変動するが、入力がない場合には一定の静止電位に減衰する。ここで、入力に相当するものとは、角膜の乾燥や塵埃、涙液の涙道への流出抵抗、開瞼に関与する筋の疲労などの末梢刺激²⁾である。電位がある閾値に達すると反応が起き、電位は初期値あるいは静止電位にリセットされる。このように仮定すると、瞬目発生器の電位変動 $X(t)$ は、次式の確率微分方程式で表現できる。

$$dX = \left(-\frac{X}{\theta} + \mu \right) dt + \sigma dW \quad (1)$$

ここで、 $W(t)$ は標準ウィナー過程、 μ は発生器への単位時間当たりの入力値の平均値、 σ^2 は分散、 θ は発生器の時定数に対応するパラメータである。ただし、 $X(0) = 0$ 、 $-\infty < \mu < \infty$ 、 $\sigma > 0$ 、 $\theta > 0$ である。これは、Ornstein-Uhlenbeck過程⁷⁾ (以後、OU過程と略す) と形式的に等しく、瞬目の反応間隔は、初期値電位 X_0 から閾値電位 S への初通過密度関数 T_S として表現できる。

数学的な取り扱いやすさを考慮して、以下のように変数変換を行なう。(2)式、(3)式のように変数を置き換えると、(1)式は(4)式のように変換される。

$$x' = \sqrt{\frac{2}{\sigma^2 \theta}} (x - \mu \theta) \quad (2)$$

$$t' = \frac{t}{\theta} \quad (3)$$

$$dX' = (-X') dt' + \sqrt{2} dW \quad (4)$$

ここで、

$$X'(0) = -\mu \theta \sqrt{2 / \sigma^2 \theta} \quad (5)$$

$$S' = \sqrt{2 / \sigma^2 \theta} (S - \mu \theta) \quad (6)$$

ここで、 $X'(0) \equiv x'_0$ とする。 $-\infty < x'_0 < S' < \infty$ である。以後、変数変換した(4)式を標準OU過程と呼ぶ。

標準OU過程の、初期値 x'_0 から一定閾値 S' への初通過時間密度関数のラプラス変換は、次式のように与えられる⁸⁾。

$$g_\lambda(S' | x'_0) = \exp(x'_0{}^2 - S'^2 / 4) * D_{-\lambda}(-x'_0) / D_{-\lambda}(-S') \quad (7)$$

ただし、 $D_\nu(z)$ は放物柱関数である。

3. パラメータの推定

3.1 実験方法

パラメータを推定するため、以下のような実験を行った。

近赤外線LEDと時定数の小さいCDSを用い、角膜と眼瞼の吸光特性の違いを利用して、眼瞼の動きを測定した。視覚的な違和感を感知させないため、2つの光素子は、なるべく眼球の至近距離側方に固定した。CDSの電圧変動はデータレコーダに記録し、サンプリング周波数1kHzでA-D変換したのち、計算機上で瞬目を検出して反応間隔系列を求めた。実験中、被験者に瞬目を意識させないため、頭頂部、非利き腕の小指と前腕、胸部に銀皿電極を、また母指付け根に加速度ピックアップを装着した。

実験の時間帯は、意識が比較的是っきりしている午前中か、反対に、覚醒水準が大きく低下する昼食後とし、いずれも2時間ほど測定を行った。測定後には、眠気を感じた時刻と程度を報告させた。測定中は凝視点を注視させ、眼位を大きく変動しないように教示した。

被験者は、コンタクトレンズ非装用の男女学生6名(21~33歳、疾患等による眼瞼や眼球の異常運動なし)であった。

3.2 推定手順

実験により得られた反応間隔系列から、瞬目発生器の初期値 x'_0 と一定閾値 S' を推定する方法は、以下の通りである。

まず、間隔データ列の平均 (m_1) と 2 次モーメント (m_2) を計算する。これを仮定の瞬目発生器の時定数 θ で正規化した値 (m_1/θ , m_2/θ^2) が、標準OU過程での初通過時間の平均と 2 次モーメントに相当する。本研究では、 θ は未知であるが、最終的に求められる密度関数は θ の値に依存しないため、 $\theta = m_1$ とした。

(7) 式を λ について微分することにより、次式のように、初通過時間 T'_s の n 次モーメント $M'_n(S' | x'_0)$ を求める公式が得られる¹⁾。

$$M'_n(S' | x'_0)$$

$$= \begin{vmatrix} \phi_1(S') & \phi_0(S') & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ \phi_2(S') & 2\phi_1(S') & \phi_0(S') & 0 & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \phi_0(S') \\ \phi_n(S') & n\phi_{n-1}(S') & \cdots & \binom{n}{k}\phi_k(S') & \cdots & n\phi_1(S') \end{vmatrix} - \begin{vmatrix} \phi_1(x'_0) & \phi_0(S') & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ \phi_2(x'_0) & 2\phi_1(S') & \phi_0(S') & 0 & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \phi_0(S') \\ \phi_n(x'_0) & n\phi_{n-1}(S') & \cdots & \binom{n}{k}\phi_k(S') & \cdots & n\phi_1(S') \end{vmatrix} \quad (8)$$

ここで、 $\phi_k(z)$ は、次式のように求められる。

$$\phi_k(z) = \frac{k}{2^k} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(2z)^n}{n!} \Gamma\left(\frac{n}{2}\right) \rho_n^{(k)} \quad (k=1, 2, \dots) \quad (9)$$

$$\rho_n^{(1)} = 1$$

$$\rho_n^{(k+2)} = \begin{vmatrix} \phi_0 & -1 & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ \phi_1 & k\phi_0 & -1 & 0 & \cdots & 0 \\ \phi_2 & 2\phi_1 & \phi_0 & -1 & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & 0 \\ \phi_{k-1} & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & -1 \\ \phi_k & k\phi_{k-1} & \cdots & \binom{k}{j}\phi_j & \cdots & \phi_0 \end{vmatrix}$$

ただし、 $\phi(z)$ はポリガンマ関数である。

次に、以下のような量を考える。

$$D_1(S', x'_0) = M'_1(S' | x'_0) - \frac{m_1}{\theta} \quad (10)$$

$$D_2(S', x'_0) = M'_2(S' | x'_0) - \sqrt{\frac{m_2}{\theta^2}} \quad (11)$$

(8) 式および(9)式より, $D_1(S', x'_0)$ の S' に関する微分が存在し, かつ $D_1(S', x'_0)$ は S' に関して単調な関数である. そこで, x'_0 の値を固定すると, $D_1(S', x'_0) = 0$ なる S' の値がひとつ決まる. 異なる x'_0 の値における S' の値の組 (S', x'_0) を Newton法を用いて計算する. このような組に対して $D_2(S', x'_0)$ を計算し, $|D_2|$ が最小となる組 (S', x'_0) がパラメータの推定値となる¹⁰⁾.

3. 3 推定結果

分布の密度関数の形状は, ピアソンプロットに反映される. そこで図2に, 瞬目反応間隔のピアソンプロットを示す. ここで, 横軸は, 分布の非対称度を表す歪度を, 縦軸は, 分布の裾広がり度を表す尖度を表す. 図中, $N(0, 3)$ は正規分布を, $E(4, 9)$ は指数分布を, 両点を結ぶ直線はガンマ分布が占める領域を例示しており, ほかの点が実験値である. ただし, 得られたデータのうちの実際に利用したのは, 意識がはっきりしていた, あるいは, 覚醒水準が低下して眠気を感じていたと, 被験者が報告した時間範囲のデータに限定した.

瞬目の反応間隔は, 広範囲にわたっているものの, ほぼガンマ分布の占める領域に従って分布していた. 典型的な反応間隔ヒストグラムが, ほぼガンマ分布に類似した形状をしている¹¹⁾ ことから, ピアソンプロットの結果は妥当なものと言える. ただし, 眠気を感じたと被験者が報告した時と, そうでない普通の意識の時とは, ピアソンプロットで見ると, 分布領域に顕著な違いは見当たらなかった.

そこで, 意識がはっきりしていた時と, 覚醒水準が低下して眠気を感じていた時とのデータの中から, 反応間隔の平均値がほぼ等しいデータ系列をひとつずつ選び出し, OU初通過密度関数の S' と x'_0 を推定した. その結果, 覚醒時を表すdata_1では, $S' = 16.4 \times 10^{-2}$, $x'_0 = -44.0 \times 10^{-2}$ であったのに対して, 覚醒水準低下時を表すdata_2では, $S' = 58.1 \times 10^{-2}$, $x'_0 = -2.3 \times 10^{-2}$ であった. 覚醒水準の低下時には, S' と x'_0 の上昇が認められた.

図3に, 前述の手順に従ってOU初通過密度関数を推定し, 反応間隔ヒストグラムに当てはめた例を示す. 上段はdata_1を, 下段はdata_2を表し, それぞれ実線が実測データ, 破線が推定結果である. OU過程の初通過時間密度関数と反応間隔ヒストグラムとは, 良好な一致を示した.

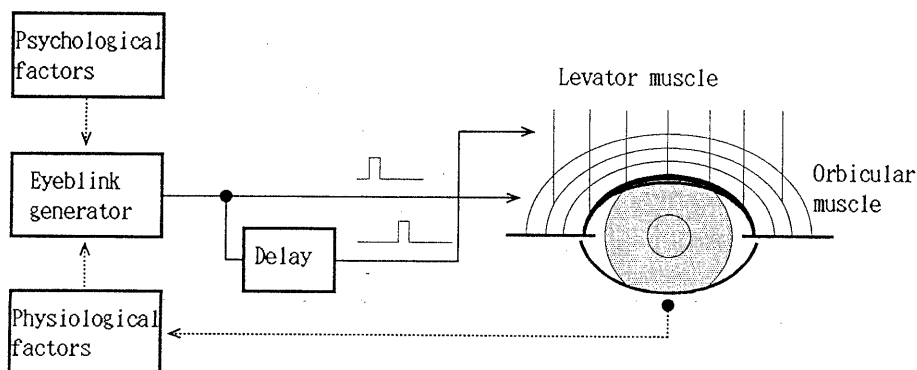


図1 瞬目の発現に至るまでの経路の概略

4. 考 察

OU過程の特徴は、基本的にブラウン運動であること、しかし、ずれの大きさに比例して静止値に戻ろうとする性質があること、の2点にある。そこで、最初に、瞬目の発生機序をOU過程として記述することの生理学的妥当性について考える。

神経細胞は、外部入力により興奮し、入力が増えすぎると出力を出す、閾値に達しない場合は出力を出さないような、McCulloch-Pittsの形式ニューロンの形で概ね単純化できる。神経細胞あるいは神経回路網で構成されている以上、瞬目発生器にも、形式ニューロンの概念が当てはまる。ここで、発生器への信号の到着に関する詳細な情報は得られないから、興奮性と抑制性の入力が、時間に関するポアソン分布に従って到着すると仮定すれば、発生器の電位は一次元ブラウン運動的に変化すると見なして差し支えない。

一方、形式ニューロンでは、複数の外部入力の加算結果が、素子内部で時間とともに変化することは想定していない。しかし、実際の神経細胞では、閾値以下である限り、膜電位は静止値へと減衰する。これは、活発な新陳代謝により、膜内外のイオン比と膜の透過性によって決まる電位差を維持しようとする作用があるためである。このため、抑制性の入力が継続しても、極端な過分極に至る可能性はない。それゆえ、閾値以下である限り、電位が一定の静止値に向かって減衰するという本モデルの仮定も妥当であると考えられる。

つぎに、瞬目の発生機序をOU過程として記述することの数学的妥当性について考える。以下で議論の対象となるのは、ブラウン運動とOU過程との相違と、確率変数の取り得る状態に制約を設けることの妥当性、という2点である。

拡散過程を特徴づけるパラメータについて、ブラウン運動とOU過程とを比較すると、単位時間当たりの変位が異なっている。いま、変数 x が領域 $-\infty < x_0 \leq S$ をブラウン運動するものとし、 $t \rightarrow \infty$ を考える。ここで、 x_0 は初期値、 S は閾値である。 $P(a|b, t)$ を、確率変数が $t=0$ で値 b を与えられたとき、時刻 t で値 a を取る確率とすれば、ブラウン運動では、 $P(S|x_0, t) = 0$ 、および $P(\infty|x_0, t) = 0$ であるが、 $P(-\infty|x_0, t) \geq 0$ となる。これは、単位時間当たりの変位が r であるため、状態空間が半無限空間

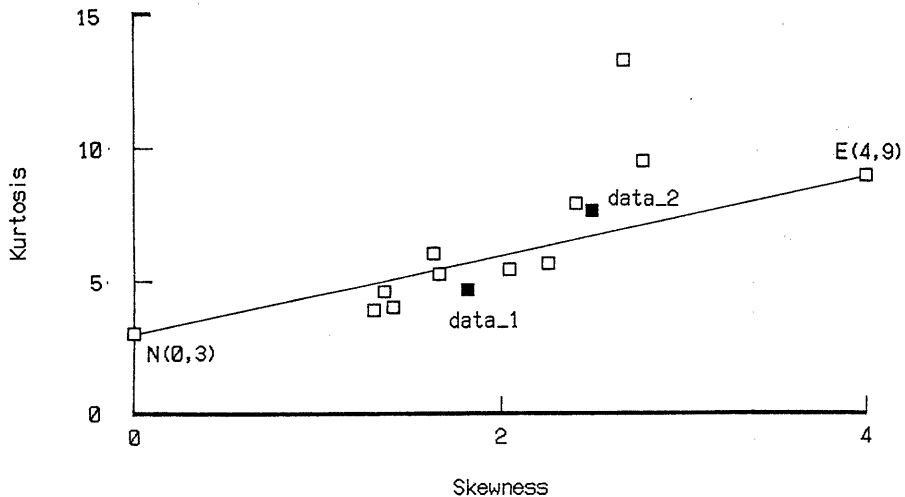


図2 瞬目反応間隔のピアソンプロット

となり、初期値から出発しても、閾値と反対領域に離れて行ったまま戻らない場合があることを意味している。これに対して、OU過程では、単位時間当たりの変位が $-rx$ であるため、初期値からのずれに応じて初期値へ引き戻す力が働く。 $P(-\infty | x_0, t) = 0$ であるため、数学的に好都合である。

OU過程を用いずに、上記の問題を避ける方法は、別の人工的な境界を設けることである。たとえば、古くは、スパイク間隔の分布についてのブラウン運動モデルで、吸収壁としての閾値以外に、別の反射壁を設定している¹²⁾。ほかにも、反対側に別の吸収壁を設ける、2つの反射壁を設ける、あるいは、半無限空間へ行かないような条件を設ける、などが考えられる。どの条件でも、必ず吸収されるか、あるいは、ある状態に到達するので、数学的な取り扱いが可能である¹³⁾。

しかし、OU過程を除けば、これらの設定はまったく人為的であり、生理学的にも不自然である。

最後に、OU過程の初通過密度関数を瞬目の反応間隔に当てはめた結果について考察する。OU過程では、反応の平均頻度 $1/m$ は、入力 μ に正比例し、閾値 S と初期値 x_0 の差に逆比例する。しかし本研究では、変数変換により、閾値と初期値の差の絶対値 $|S - x_0|$ は2条件とも同値となっている。値 x の取り得る領域が $-\infty < x_0 < 0 < S$ の場合、検討の意義があるのは、0から S までの距離 $|S|$ である。すなわち、入力 μ の条件が同じなら、初期値 x_0 から出発した値 x は、静止値0への吸引力により、容易に0へ減衰する。すると、そ

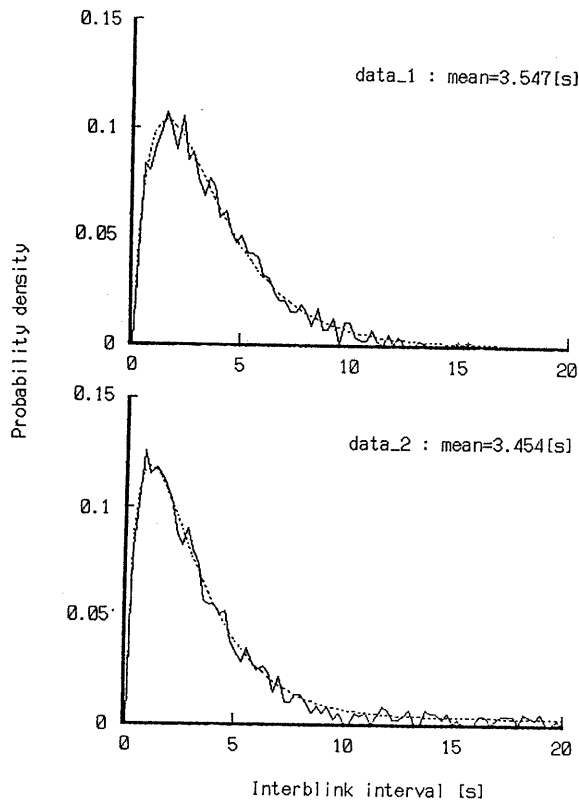


図3 瞬目反応間隔とOU過程初通過時間密度関数

のあと初通過時間に影響を及ぼすのは、0から S までの距離 $|S|$ となる。

それゆえ、反応の平均頻度 $1/m_1$ が閾値と初期値の差 $|S-x_0|$ に逆比例するとは、平均反応間隔 m_1 と閾値の絶対値 $|S|$ がほぼ正比例することを意味することになる。すなわち、閾値が大きくなれば、反応間隔が長くなる。このことが、data_2の反応間隔ヒストグラムが、data_1のそれよりも、裾広がり程度の大きいガンマ分布を生み出す原因となっていると考えられる。さらに、OU過程の数学的性質によれば、平均反応間隔 m_1 が大きくなると、閾値の絶対値 $|S|$ の大きいほうが、変動係数が大きくなる¹³⁾。これは、偶然に速く閾値に吸収される場合と、反対に、非常にゆっくりと吸収される場合とが多くなることを意味する。このことも、data_2において、ガンマ分布のピークを反応間隔の短いほうに移動させ、同時に、裾広がり度を大きくしている原因となっている。

本研究における実験条件の違いは、覚醒水準にあった。そして、各パラメータが $x_0 < 0 < S$ のような関係の場合、初通過密度分布の形状は、閾値 S の大きさに依存することがわかった。以上のことから、覚醒水準の変動に伴う瞬目反応間隔の変化は、OU過程における閾値の変化として捉えることが可能である。

ブラウン運動は、強マルコフ性を持つ。ところが、瞬目の反応間隔におけるマルコフ性を検討すると、かなりランダム性が強いものの、完全独立過程でないことが報告されている¹¹⁾。これは、瞬目の反応間隔分布が、OU過程よりも多くのパラメータを持つ分布であることを示唆しているのかもしれない。その原因として、出力の一部が自らに戻るような経路が存在したり、瞬目発生器の活動度が脳全体や付近の活動度に依存したりする場合は考えられる。この点に関しては、今後の解剖生理学的知見を待たなければならない。

[参考文献]

- 1) 保坂, 渡辺: "まばたき発生パターンを指標とした覚醒水準評価の一方法", 人間工学, 19, pp.161-167 (1983)
- 2) M.G.Doane: "Interaction of Eyelids and Tears in Corneal Wetting and the Dynamics of the Normal Human Eyeblink", Am.J.Ophthalmol., 89, pp.507-516 (1980)
- 3) J.A.Stern, L.C.Walrath and R.Goldstein: "The Endogenous Eyeblink", Psychophysiol., 21, pp.22-33 (1984)
- 4) C.N.Karson: "Blinking", Bull.Soc.Belge.Ophthalmol., 237, pp.443-457 (1989)
- 5) C.N.Karson: "Spontaneous Eye Blink Rates and Dopaminergic Systems", Brain, 106, pp.643-650 (1983)
- 6) 星野: "視覚負担推定のための自発性瞬目の開眼時間の解析", テレビ誌, 48, pp.702-707 (1994)
- 7) G.E.Uhlenbeck and L.S.Ornstein: "On the Theory of Brownian motion", Phys.Rev., 36, pp.823-841 (1930)
- 8) R.M.Capocelli and L.M.Ricciardi: "Diffusion approximation and first-passage-time problem for a model neuron", Kybernetik, 8, pp.214-223 (1971)
- 9) L.M.Ricciardi and S.Sato: "First-passage-time density and moments of the Ornstein-Uhlenbeck process", J.Appl.Prob., 25, pp.43-57 (1988)
- 10) A.Buonocore, A.G.Nobile and L.M.Ricciardi: "A new integral equation for the evaluation of first-passage-time probability densities", Adv.Appl.Prob., 19, pp.784-800 (1987)
- 11) 星野: "自発性瞬目の反応間隔のマルコフ性", テレビ誌, 48, pp.317-322 (1994)
- 12) G.L.Gerststein and B.Mandelbrot: "Random Walk Models for the Spike Activity of a Single Neuron", Biophys.J., 4, pp.41-68 (1964)
- 13) N.S.Goel and N.Richter-Dyn: "Stochastic Models in Biology", Academic Press, New York (1974)