

1 対象は実験の目的および内容について十分な説明を受け文章によって同意を得た健常成人男子8名(平均年齢41.6歳)とした。

2 方法:成田22:00発。約7時間の飛行後、現地時間の10:00(日本時間の5:00)にホノルルに到着。到着後、到着日の15:00~23:00、到着第2、4、6日の9:00~23:00にかけて2時間毎に以下の検査を行った。

- 1) PVT(Psychomotor Vigilance Test)
- 2) Pouli test(simple additional test)
- 3) SAM(Spaceaeromedicine fatigue check list:主観的疲労度)
- 4) SSS(Stanford sleepiness scale:眠気)
- 5) VAS(Visual analog scale:眠気、気分)
- 6) Jet-lag scale
- 7) 深部体温測定

また、出国3日前より帰国後第1日まで連続して睡眠日誌、Actigraphy(睡眠覚醒リズム、活動量)、Photo sensor(被爆光量)を記録した。被験者の就床時間は0:00~8:00に固定した。

C. 研究結果

1) 体温リズムの変化から判断して生体リズムの再同調は7名が順行性同調(位相前進)、1名が逆行性同調を示した。

2) 逆行性同調を示した例では時差症状が遷延し、作業能力の障害も遷延した。

3) VAS, SSSによる主観的眠気は到着日の平均値4.5。65%から到着第6日には2.8、35%へと回復したが、順行性同調群では第4日にほぼ第6日のレベルに回復していた。

4) PVTにおける平均reaction timeは到着日の270msec.から第2日には238msec.、第6日には228msec.へと回復した。またreaction timeのSDは到着日の150msec.から到着第4日には第6日とほぼ同様の52msec.に回復していた。

D. 考察

5時間の時差飛行後の精神作業能力の回復は到着第4日に達成されると考えられた。時差症状の回復には生体リズム再同調促進以外にも前夜の睡眠内容の改善も有用であると考えられた。

参考文献:伊藤洋 時差症候群に対するメラトニンの効果. メラトニン研究の最近の進歩. 三池輝久編 星和書店 東京 2004

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

- I. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）患者における交通事故の実態調査と CPAP 治療
前後の
事故率の比較検討
- II. 睡眠時無呼吸症候群患者 CPAP 治療導入後の眠気に関する検討

分担研究者 成井 浩司 虎の門病院

研究要旨

- I. 眠気が著しくかつ潜在患者数が多い睡眠時無呼吸症候群（SAS）患者における交通事故の実態と CPAP 治療導入前後における事故率の検討を行った。
- II. CPAP 治療導入後も眠気の残存する SAS 患者の割合を検討し、CPAP 導入後に残存する眠気と CPAP 使用率の関係や眠気残存の原因を検討した。

協力研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

谷川 武・筑波大学社会医学系 助教授

葛西 隆敏・順天堂大学循環器内科

樋口真希 吉野聡子 虎の門病院

A. 研究目的

日中の過度の眠気が、仕事のパフォーマンスに影響することが知られるようになり、眠気に関連する事故などが問題になってきている。とくに、輸送、運送にかかわる業種や重工業の現場では、重大な事故につながる恐れが高くこれらに関する評価、治療などに関する研究が必要に迫られている。一般的に眠気は肥満者で多く認められることも報告されており、背後に肥満と関連する閉塞性睡眠時無呼吸症 (obstructive sleep apnea: OSA) の存在が疑われるケースが多い。OSA 患者における

日中の傾眠に関しては、CPAP を中心とした適切な治療によって改善することが知られているが、これらの治療が施されても、約 5% の症例で眠気が残存することが報告されている。この眠気の原因に関しては、OSA の改善が不十分な可能性が考えられ、CPAP などの治療コンプライアンスの向上が重要であるが、コンプライアンスが良好な症例においても眠気が残存することもあり、欧米では肥満に関連する高サイトカイン血症の影響、併用薬剤の影響、シフトワークや頻回な海外出張など睡眠に関連する背景因子の影響、さらには OSA 以外の

眠気をもたらす疾患の合併などが疑われている。しかしながら、本邦において、これらに関する検討は少なく、医療背景や生活習慣の異なる欧米と本邦では影響する因子が異なっている可能性があり、OSA 治療後も残存する眠気の頻度と影響する背景因子に関する検討が必要である。

B. 対象および方法

まず、日中の過度の眠気 (EDS; Excessive Daytime Sleepiness) が交通事故に及ぼす影響について検討した。対象は平成 15 年 5 月から 7 月までに当院無呼吸外来を受診し、経鼻的持続陽圧呼吸 (以下 CPAP) 療法継続中の SAS 患者 476 名 (男性 441 名, 女性 35 名; 年齢 22 ~ 79 歳 ($m \pm SD$ 51.0 \pm 11.5 歳)) である。いずれの患者も SAS 診断は睡眠ポリグラフ検査 (以下 PSG; Poly somnography) を施行した。CPAP 治療前後の EDS, 交通事故 (未遂を含む) の有無, CPAP 使用状況について質問表を配布し、SAS 患者の交通事故歴 (但し飲酒時の事故は除く) の実態調査を行った。また CPAP 治療導入後の交通事故歴を検討した。

次に、CPAP 導入後に残存する眠気についての検討を行った。外来通院中の CPAP 治療導入後の OSA 患者 182 人 (男性 86.2%) の基本データを解析した。治療開始時のデータは平均年齢 48.6 \pm 11.2 歳、BMI 29.0 \pm 4.7、血圧 136.0 \pm 13.7 / 90.9 \pm 12.1、診断時の睡眠ポリグラフ (PSG) データは無呼吸低呼吸指数 (AHI) 56.0 \pm 21.8、覚醒反応指数 (ArI) 49.3 \pm 19.5、Epworth sleepiness scale (ESS) 10.9 \pm 5.0 であった。CPAP titration 時の AHI は 56.1 \rightarrow 3.8 ($p < 0.01$)、

ArI 49.3 \rightarrow 13.0 ($p < 0.01$) と改善していた。

CPAP 治療導入後、BMI 29.0 \rightarrow 28.8 (n. s.) と不変であったが、血圧は 136.0 \rightarrow 129.9 / 90.5 \rightarrow 84.8 (いずれも $p < 0.01$) 有意に改善した。

CPAP 治療後、昼間の眠気は ESS 10.9 \rightarrow 2.5 ($p < 0.01$) (すべて年齢、性別で調節後の比較) (表 1) と有意に改善していた。現在の CPAP の使用状況に関しては使用している機械からのダウンロードデータを用い、使用率 80% 以上かつ、平均使用時間 4 時間以上を治療コンプライアンス良好とした。CPAP 使用後の眠気については Epworth sleepiness scale (ESS) を用いて、ESS \geq 10 を眠気の残存ありとした。

表 1 CPAP 使用前後の背景因子の変化

	使用前	使用后	p
BMI (kg/m ²)	29.0	28.8	0.81
収縮期血圧値 (mmHg)	136.0	129.9	<0.01
拡張期血圧値 (mmHg)	90.9	84.8	<0.01
AHI (回/時)	56.1	3.8	<0.01
ArI (回/時)	49.3	13.0	<0.01
ESS	10.9	5.4	<0.01

* 多変量調整：年齢、および、性別を調整

C. 研究結果

I. EDS と事故の関係について

全母集団の特徴【参照：表 2】は、女性の方が平均年齢、BMI が高く、SAS の重症度は男性の方が重症で、PSG 施行時の全睡眠時間に対する深睡眠時間 (Stage 3&4) の割合 (%SWS/TST) も低値であった。今回の母集団の中で週 1 回以上運転する者は 326 名 (68%) を占め、年間走行距離は平均 9553km であった。なお、交代制勤務者は全母集団に 16 名含まれており、交通事故歴を有する者は 2 名であった。

次に、事故歴の有無による比較【参照：表3】を示す。CPAP 治療前に事故歴のある群 (n=191) と事故歴のない群 (n=285) を比較した。

【表2 全母集団の性別による比較】

		M	F
n		476	35
Age (歳)		51.0±11.5	54.5±8.3
AHI(/hr)		47.6±26.0	37.6±19.7
Arousal index(/hr)		45.2±22.5	38.6±19.3
SWS(%TST)		7.4±8.3	13.9±10.3
週1回以上運転する者		326(68%)	19(54%)
走行距離(km/yr)		9553±14247	5840±5865
交代性勤務者		16	0
治療前	事故歴あり	123	6
	未遡歴あり	68	2
	計	191(40%)	8(23%)
治療後	事故歴あり	14	1
	未遡歴あり	11	0
	計	25(5%)	1(3%)
CPAP使用期間(月)		16.4	14.3

表のとおり両群間に AHI、ArI、SWS(%TST)には有意差はなかった。両群間に有意差があった項目は、「日中の眠気；EDS(有)の割合 (%)」で、日中の眠気度について「しょっちゅうある」および「まあまあある」と回答した患者の割合である。

【表3 治療前の事故歴の有無による比較】

		交通事故歴		p値
		なし	あり (未遡含む)	
n		285	191	
AHI (/hr)	調整なし	45.6	50.5	0.04
	多変量解析	46.3	49.3	0.22
ArI (/hr)	調整なし	43.2	48.0	0.02
	多変量解析	43.8	47.1	0.10
SWS (%TST)	調整なし	7.7	6.9	0.26
	多変量解析	7.6	7.1	0.48
EDS有 (%)	調整なし	63.4	78.0	<0.01
	多変量解析	64.1	77.0	<0.01

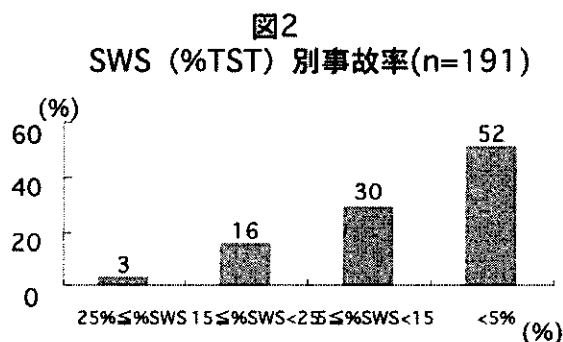
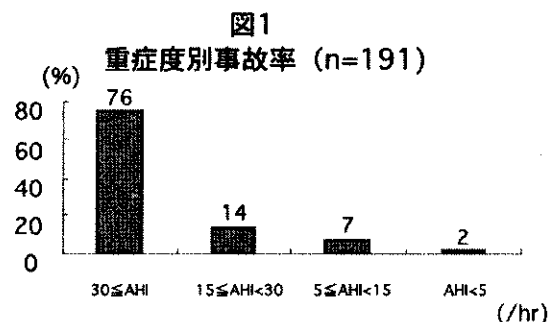
多変量調整：年齢および性別を調整

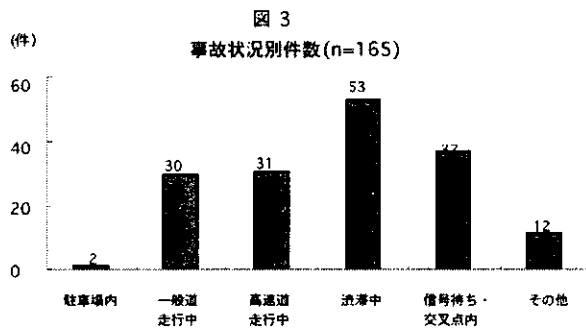
年間走行距離≥10000km の群に事故歴ありは 45.3%、<5000km の群に事故歴ありは 27.7% と両群間に有意差を認めた。(p<0.05) また BMI ≥25 kg/m₂ の肥満群に、事故歴ありは 29.3%、<25 kg/m₂ の群に事故歴ありは 13.6% と両群間に有意差を認めた。(p<0.01)【参照：表4】

その他のパラメータについて有意差は認められなかった。

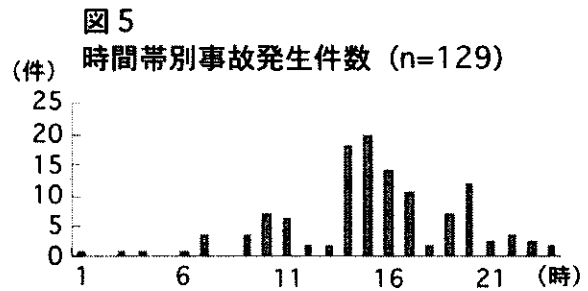
【表4 パラメータ毎の事故者の割合】

走行距離(km/yr)	<5000km	5000-10000km	10000km<	p
	27.70%	30%	45.30%	<0.05
	13.60%	29.30%		<0.01

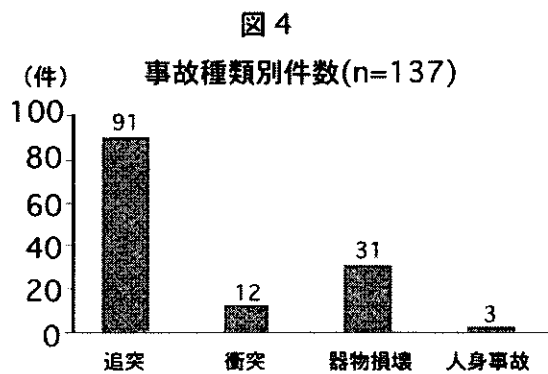




治療前に事故歴あり群 (n=191、交代制勤務者 8 名を含む) の特徴は次の図の通りであった。【参照：図 1～3】 事故歴がある 191 人中、重症群 (AHI \geq 30) の症例が 76%を占めていた。

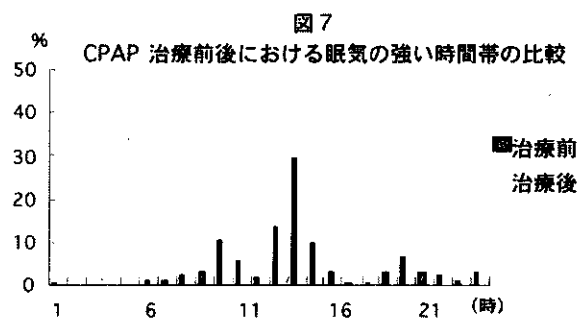
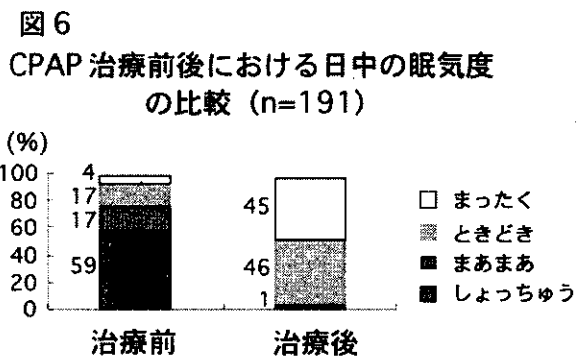


眠気度に関しては、治療前の眠気を 4 段階評価した場合、「しょっちゅうある」という回答率が 59%であった。治療後の眠気については「ときどきある」もしくは「まったくない」という回答率が合計 91%を示した。【参照：図 6】



SWS (%TST) 別の事故率では、SWS が 5% 以下の症例が 52%を占めていた。事故内容に関しては、最も多かった回答は渋滞中 (53 件) で、前車への追突 (91 件) であった。【参照：図 3・4】

事故発生時間帯に関しては、最も件数が多かった時間帯は 15 時 (20 件) で、次いで 14 時が 18 件、16 時が 14 件、20 時が 12 件であった。【参照：図 5】



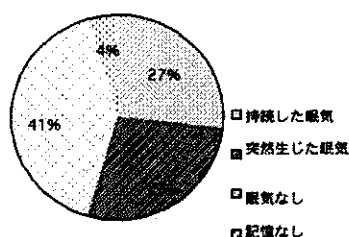
眠気を強く感じる時間帯 (複数解答可) を CPAP 治療前後で比較したところ、眠気を感じる時間帯として最も高回答を得たのはいずれも 14

時であった。(治療前 29.6%、治療後 38.9%)
この結果は交通事故好発時間帯と一致した。

【参照：図7】

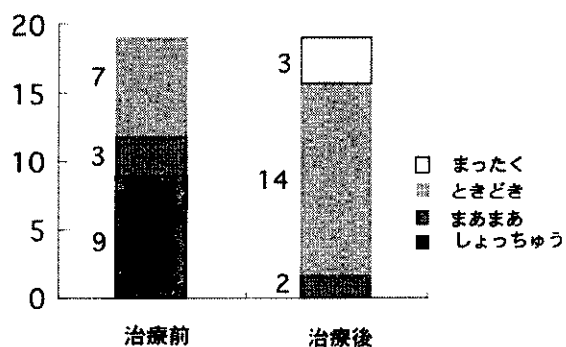
事故発生時の眠気の自覚については回答数
150名であった。事故と眠気の関連性を認め
ている者が計89名(56%)を占めたが、その
一方で眠気との関連性を認めていない者は68
名(41%)を占めた。【参照：図8】

図8
事故発生時の眠気度(n=164)



CPAP 治療前後に事故歴あり群 (n=25) から治
療後にのみ事故歴のある6名を除外した19名
に着目し、CPAP 治療効果と事故を起こすその
他の要素について検討した結果、その特徴は
下の表に示す通りであった。

図9 CPAP治療前後の眠気度 (n=19)



眠気度を治療前後で比較したところ治療前
には「しょっちゅうある」という回答が9名あ
ったが、治療後は0名となった。しかしなが
ら「まったく眠気がない」という回答は3名
しかなかった。【参照：図9】

CPAP のコンプライアンスについては、CPAP
治療期間は 21.3±18.0 か月で、大半が CPAP
を毎晩使用し、睡眠時間の 80%以上装着して
いると回答した。【参照：図10・11】

図10 CPAP 使用日数 (n=19)

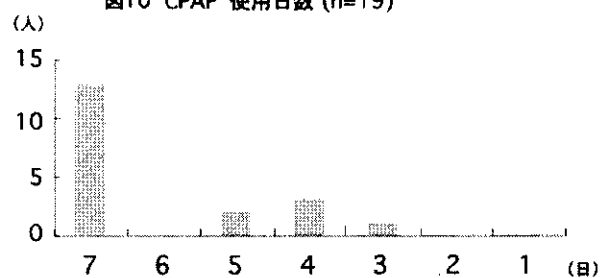
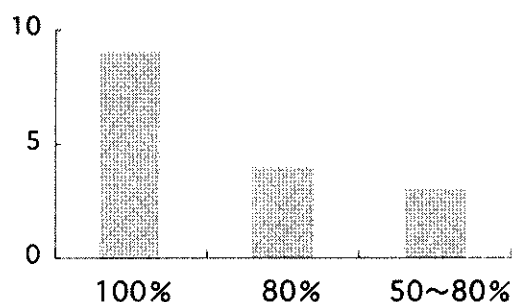


図11 睡眠時間あたりのCPAP使用状況 (n=19)



II. CPAP 治療後に残存する眠気について
CPAP 使用状況は使用率81.0±24.1%、5.4±1.4
時間使用と全体の治療コンプライアンスは良
好であるにもかかわらず、ESS10 以上と眠気の
残存があるものは21人(11.5%)の患者で認め
られた。眠気残存群における CPAP の使用状況

に関しては使用率 69.5%、5.0 時間使用であり非残存群の 82.8%、5.5 時間と比べ有意に使用頻度が少なかった。(p=0.02) CPAP 使用良好者の割合も眠気残存群で 42.9%と非残存群の 68.8%と有意に(p=0.02)、低率であった。両群間で、年齢、男女比、BMI、血圧に有意な差は認められず、治療後の AHI、ArI にも有意な差はなかった(表 3)。CPAP 治療導入も眠気の残存する (ESS \geq 10) 21 例中 12 例はコンプライアンスが不良であった。コンプライアンスの不良となる理由として、仕事上出張が多く、使用できない。鼻閉、口鼻の乾燥、マスクの違和感、マスク内結露などの問題や中途覚醒後使用不可などがあげられた。またシフトワーカー、高度肥満、アルコール多飲者などがみられた。

表 5 CPAP使用後の眠気指標区分別特徴

	ESS		p値
	0~9	10~	
人数	154	21	
年齢(歳)	48.9	45.3	0.16
男性の割合(%)	87.0	76.2	0.19
BMI (kg/m ²)	28.9	29.7	0.45
収縮期血圧値 (mmHg)	129.9	130.5	0.84
拡張期血圧値 (mmHg)	85.1	83.6	0.50
AHI (回/時)	3.9	3.2	0.39
ArI (回/時)	11.2	10.5	0.38
CPAP使用率(%)	82.8	69.5	0.02
CPAP使用時間(時間)	5.5	5.0	0.09
コンプライアンス良好者の割合(%)	68.8	42.9	0.02

コンプライアンス良好者：CPAP使用率 \geq 80%、かつ、CPAP使用時間 \geq 4時間

D. 考案

PSG により SAS と診断され、CPAP 療法継続

中の患者 476 名に対するアンケート調査では、交通事故あるいはニアミスの経験者が 40%を占めた。今回の調査結果からは、交通事故を誘発する因子として、運転頻度(走行距離)、肥満度、日中の過度の眠気が考えられた。CPAP 療法開始後、事故率は 5%まで減少し、日中の眠気度は軽減傾向を示しているものの、午後 2 時をピークとして依然眠気を訴える者もいた。この結果は事故の頻発する時間帯と一致しており、SAS の主症状である日中の過度の眠気が交通事故の原因となりうる可能性が示唆された。また、注目すべき点は、CPAP 療法後も EDS を訴え、居眠り事故を起している者が存在したことである。そのうち CPAP 療法のコンプライアンスの不良の症例もあり、その使用状況の詳細な検討とコンプライアンスを向上させるために原因の解明とその対応の必要性が考えられた。今後、眠気の客観的な測定法である睡眠潜時反復検査 (MSLT; Multiple Sleep Latency Test) や覚醒維持検査 (MWT; Maintenance of Wakefulness) の実施可能な体制を整え、ハイリスク群の運転適性を把握し管理していく事が医療機関に望まれる。

CPAP 療法導入後も眠気が残存する患者は CPAP 療法のコンプライアンスが不良で、過去の報告と一致する。しかし、本件等においては年齢、肥満、血圧以外の背景因子の解析を行っておらず、その他の背景因子の検討は十分ではないが、シフトワークや頻回な出張など仕事の環境とマスク使用時の問題点がみられた。併用薬剤などによる影響は不明であった。これらの因子も、残存する眠気の因子の可能性もあり、CPAP コンプライアンスの改善だけで

なく、それらに対する介入と、解析が必要である。

現段階で必要とされることは、リスクの高い業種を中心とする OSA の診断および治療の徹底、CPAP 導入後の眠気の残存の評価と CPAP 使用の徹底と使用時の問題点の改善、可能であれば関係する背景因子(仕事の環境、併用薬剤)の是正を行う必要がある。以上のことは仕事の効率の向上や事故の発生を防ぐために、CPAP 治療時に患者のみならず雇用側も認識する必要があると考えられる。

(倫理面への配慮)

いずれの研究においても、研究対象者のプライバシーの保護には十分に配慮している。また、研究対象者には何ら危険性のある研究ではなく、医学的にも診断・治療上の不利益を受けことは一切ないということを説明している。

G. 研究発表

1. 学会発表

日本睡眠学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

平成15年度厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書（内山真班）

睡眠時無呼吸症候群の交通事故について

塩見 利明

（愛知医科大学内科学講座助教授・睡眠医療センター部長）

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome；SAS）と交通事故の関連を明らかにするため、愛知医科大学附属病院睡眠医療センターで睡眠ポリグラフ検査によってSASと診断した運転免許取得者1,298例における、居眠り運転および居眠り運転事故の頻度について調査した。重症度の評価には、無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index；AHI）とエプワース眠気尺度（Epworth sleepiness scale；ESS）を用いた。

【結果】1）過去1年間における居眠り運転は、SAS（AHI \geq 5）と診断された運転免許取得者の37.6%が経験し、特に最重症群（AHI \geq 60）は54.4%で、ともに正常群（AHI $<$ 5）の27.6%と比べて有意に高率であった。2）過去5年間に居眠り運転事故を起こしていたSAS患者は142例（10.9%）であり、最重症群の事故率は14.7%で正常群（AHI $<$ 5）の事故率6.9%と比べて有意に高率であった。3）ESSによる昼間の眠気（過眠症状）を、正常群0～9点、軽度過眠群10～15点、重度過眠群16～24点の3群に分類した結果、居眠り運転の経験は正常群17.0%、軽度過眠群48.5%、重度過眠群77.8%であった。一方、4）居眠り運転の事故率は正常群4.6%、軽度過眠群14.0%、重度過眠群22.7%であり、日中の過眠症状の程度が強いほど居眠り運転および居眠り事故の頻度がともに有意に高率であった。また、5）日勤と夜勤がある変則勤務者（シフトワーカー）の事故率は14.4%であり、変則でない勤務者の事故率（10.0%）と比べて高い傾向（ $P=0.0695$ ）であった。6）事故を経験したものを、事故発生時刻別にみると午前8時台と午後2時台が14件と最も多く、次いで午後16時台に11件、午前11時台と午後5時台に8件であった。7）事故状況については追突事故が74件と約半数を占め、次いで接触事故が28件であった。

【結論】SASと診断した運転免許取得者1,298例の調査では、過去5年間に142例（10.9%）が居眠り事故を起こしていた。重度過眠症状（ESS \geq 16）を伴うSAS患者では過去1年間の居眠り運転の経験が77.8%と非常に高率で、22.7%は過去5年間に居眠り事故を起こしていた。今後は、SAS患者の運転適正について、在宅持続陽圧呼吸（CPAP）療法などの治療を含めた居眠り交通事故の防止対策を早急に検討する必要がある。

A. 研究目的

いびきとともに睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome ; SAS) の主症状の一つである昼間の眠気 (過眠症状) が交通事故に及ぼす影響を明らかにするため、特に SAS 患者における自動車運転中の居眠り (居眠り運転) の頻度や居眠り運転事故歴についてアンケートによる実態調査を行った。

B. 研究方法

対象は平成 9 年 11 月から平成 15 年 12 月までに、いびきまたは昼間の眠気を主訴として愛知医科大学附属病院睡眠医療センターの睡眠外来を受診し、SAS の疑いで精査入院となった患者 1,969 例中運転免許取得者 1,529 例 (男性 1,339 例、女性 190 例 : 年齢 18~91 歳、平均 49.2 歳) であった。方法としては、当睡眠医療センターで入院中に、過去 1 年間の居眠り運転と過去 5 年間の居眠り事故に関するアンケート調査 (質問表 : 添付資料 1)、SAS 治療前のエプワース眠気尺度 (Epworth sleepiness scale ; ESS)、ならびに睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography ; PSG) を施行した。

PSG は Alice 4TM を用い、脳波、眼電図、筋電図、心電図、呼吸曲線、呼吸運動、下肢の運動などを測定し、マニュアル解析で無呼吸低呼吸指数 (1 時間当たりの無呼吸数と低呼吸数の和、apnea hypopnea index ; AHI)、覚醒反応指数 (1 時間当たりの覚醒反応数、arousal index) などを求めた。AHI では AHI < 5 を正常群、AHI ≥ 5 を SAS 群と分けて、さらに SAS は 5 ≤ AHI < 30 を軽・中等症

(SAS) 群、30 ≤ AHI < 60 を重症 (SAS) 群、60 ≤ AHI を最重症 (SAS) 群の 3 群に分類した。また ESS による昼間の眠気 (過眠症状) は、0~9 点を正常群、10~15 点を軽度過眠群、16~24 点を重度過眠群の 3 群に分類して比較した。

C. 研究結果

1. 運転免許取得者 1,529 例の検討

居眠り運転による交通事故は、今回の検討では 1,529 例中 158 例 (10.3%) であった。居眠り運転の事故歴を有するものは、事故歴の無いものに比べて年齢が有意に低く、AHI、BMI (body mass index)、ESS は有意に高値であった。(表 1)

表 1. 居眠り運転事故歴の有無別の比較

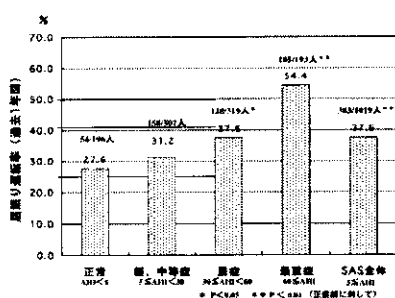
	事故歴あり	事故歴なし	P 値
N	158	1,371	(ANOVA)
Age	46.3 ± 14.3	49.5 ± 13.7	0.0055
AHI	38.1 ± 29.4	29.8 ± 26.1	0.0002
BMI	27.7 ± 6.3	26.7 ± 5.2	0.0168
Epworth SS	12.9 ± 5.1	9.2 ± 5.2	<0.0001
Low SpO2	76.3 ± 12.3	79.1 ± 10.8	0.0025

2. SAS の重症度と居眠り運転の頻度

居眠り運転の経験について、「車の運転中に居眠りしたことがありますか？」との質問に対し、314 例が「どちらともいえない」または未回答であった。そこで 314 例を除いた 1,215 例での検討において、SAS (AHI ≥ 5) と診断した 1,019 例中 383 例 (37.6%) が過去 1 年以内に

「居眠り運転の経験がある」と回答した。さらに SAS の重症度を AHI 別に分けると居眠り運転の経験者は、正常群 (AHI<5) では 196 例中 54 例 (27.6%)、軽・中等症群 (5≤AHI<30) では 507 例中 158 例 (31.2%)、重症群 (30≤AHI<60) では 319 例中 120 例 (37.6%)、最重症群 (60≤AHI) では 193 例中 105 例 (54.4%)、であった。(図 1)

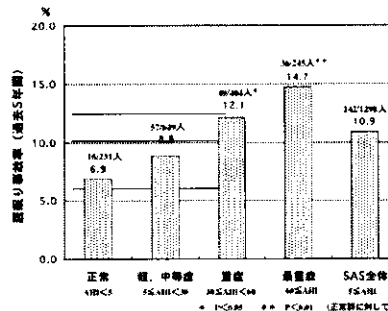
図1. AHI重症度と居眠り運転の頻度



3. SAS の重症度と居眠り事故率

SAS (AHI≥5) と診断された 1,298 例では 142 例 (10.9%) が過去 5 年間に居眠り運転による交通事故を経験していた。さらに SAS 患者の居眠り運転事故歴は、軽・中等症群 (5≤AHI<30) では 649 例中 57 例 (8.8%)、重症群 (30≤AHI<60) では 404 例中 49 例 (12.1%)、最重症群 (60≤AHI) では 245 例中 36 例 (14.7%) であった。AHI が 60 以上の最重症群の事故率の 14.7% は、正常群の 6.9% (231 例中 16 例) に比べ有意に高率であった。(図 2)

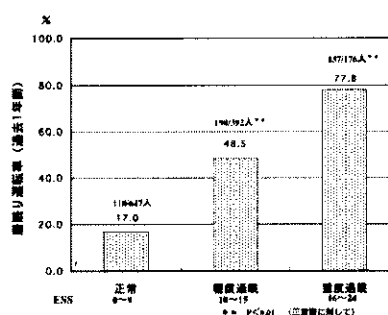
図2. AHI重症度と居眠り事故率



4. 過眠症状と居眠り運転

日中の過眠症状は ESS より評価した。居眠り運転の経験について、アンケートの回答が「どちらともいえない」または未回答の 314 例を除いた 1,215 例での検討では、ESS が 0~9 点の正常群 647 例中 110 例 (17.0%)、10~15 点の軽度過眠群 392 例中 190 例 (48.5%)、16~24 点の重度過眠群 176 例中 137 例 (77.8%) が過去 1 年以内に居眠り運転を経験しており、ESS が高い群ほど居眠り運転率が高率であった。(図 3)

図3. ESS重症度と居眠り運転の頻度

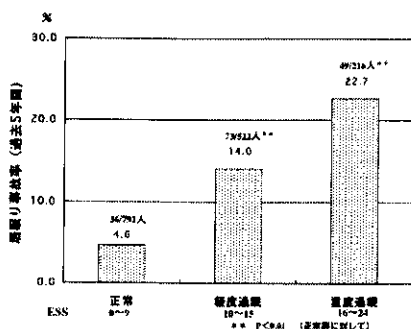


5. 過眠症状と居眠り事故率

ESS 重症度別の居眠り運転事故の頻度については、正常群 791 例中 36 例 (4.6%)、軽度過眠群 522 例中 73 例 (14.0%)、重度過眠群 216 例中 49 例 (22.7%) であり、ESS が高値なほど居

眠り運転の事故率が高かった。(図4)

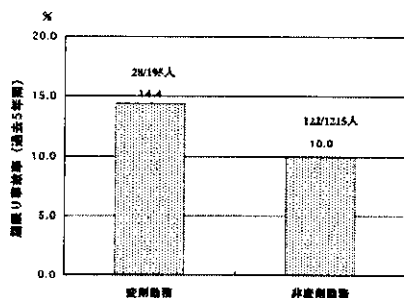
図4. ESS重症度と居眠り事故率



6. 変則勤務者の居眠り事故率

日勤と夜勤のある変則勤務者では 195 例中 28 例 (14.4%) が過去 5 年間に居眠り運転による事故を経験しており、変則でない勤務者の事故率 1,215 例中 122 例 (10.0%) に比べ高い傾向 (P=0.0695) があつた。しかし、居眠り運転率や ESS に有意差は認められなかつた。(図5)

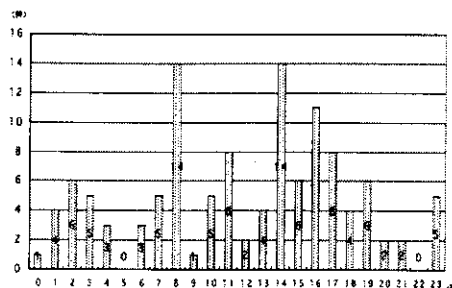
図5.変則勤務者の居眠り事故率



7. 居眠り事故発生時間と状況

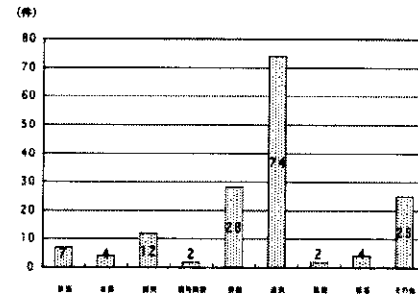
事故を経験したもの 158 例中、事故発生時間の不明者 39 例を除いた 119 例を事故発生時間別にみると、午前 8 時台と午後 2 時台に 14 件と最も多く、次いで午後 4 時台に 11 件、午前 11 時台と午後 5 時台に 8 件であつた。(図6)

図6.居眠り事故発生時間別件数



また、事故状況については追突事故が 74 件と約半数を占め次いで接触事故が 28 件であつた。(図7)

図7.居眠り事故状況別件数



D. 考察

平成 15 年 2 月 26 日、JR 山陽新幹線「ひかり 126 号」の運転士が運転席に座つたまま居眠りをしたと報道され、その運転士が重症の SAS と診断されてから、SAS と問題眠気 (problem sleepiness) との関係が社会的にも重視されている。SAS の症状は、他人はいびきを強調するが、患者自身の主症状は疲労感と耐え難い日中の眠気 (過眠症状) である。

SAS 患者は、肥満者に多く、他人からは大きないびきをかいて何処でもすぐに眠る健康な人と思われがちだが、実際は夜間のいびきの合間に呼吸が頻回に停止

し、その睡眠は無呼吸後の脳波上覚醒（微小覚醒）によって分断されて浅く、深睡眠が著しく減少し、翌日の昼間には強度な眠気を訴えることが多い。重症の SAS 患者が未治療の場合には、運転中に生じる耐え難い眠気によって居眠り事故やニアミスを起こす危険性が高い。特に、未治療の重症 SAS 患者における自動車の居眠り運転と居眠り運転事故の問題は、本調査の結果からも早急に対策が必要と考えられた。一方、CPAP（continuous positive airway pressure；持続陽圧呼吸装置）を用いた在宅 SAS 治療が成功すれば、SAS 患者の過眠症状は翌日からほぼ改善する可能性がある。SAS という病気に基づく過眠症状によって大事故（人災）が起こる前に、PSG によって SAS を診断し、適切な CPAP 治療を加えることが必要である。

なお、SAS 患者の運転適性と CPAP 治療後の再評価については、PSG とともに日中の眠気の客観的な測定法である睡眠潜時反復検査（multiple sleep latency test；MSLT）および覚醒維持検査（maintenance of wakefulness test；MWT）をルーチンに行える施設が必要であるが、MSLT と MWT には現在のところ医療保険の適応もないため、限られた研究施設しか実施できない。SAS 患者の運転適正の評価のために、MSLT と MWT の保険適応は早急に必要である。全国各地に、正式な睡眠センターが設立され、睡眠科の標榜ができるクリニックが多数できるまでは、我が国に 2 百万人いると言われる SAS 患者の重症度を PSG によって診断するにも限界がある。

E. 結論

愛知医科大学附属病院睡眠医療センターに精査目的で入院し、PSG によって SAS と診断された運転免許取得者 1,298 例の調査では、過去 5 年間に 10 人に一人が居眠り事故を起こしていた。重度過眠症状（ESS \geq 16）を伴う SAS 患者では、過去 1 年間の居眠り運転の経験が 77.8% と非常に高率で、過去 5 年間に 22.7% が居眠り事故を起こしていた。SAS 患者が居眠り事故を起こす時刻のピークは午前 8 時台と午後 2 時台であった。今後、眠気が強い SAS 患者では早急に CPAP 治療を開始し、さらに CPAP 治療による居眠り交通事故の防止効果について MSLT（または MWT）を用いた検討を加えることが必須と考えられる。

F. 健康危険情報

眠気が強い重症の睡眠時無呼吸症候群（SAS）患者では、午前 8 時と午後 2 時の時刻に居眠り運転事故を引き起こす危険性が高い（ハイリスク）。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 塩見利明、小池茂文：生活習慣病としての睡眠時無呼吸症候群。臨床と薬物治療. 22(8)：738-741. 2003.
- 2) 塩見利明、阪野勝久、篠邊龍二郎：睡眠時無呼吸症候群の診断と治療。現代医療. 35(10)：111-116, 2003.
- 3) 塩見利明、篠邊龍二郎. 睡眠時無呼吸症候群について－診断と治療の展望：post-CPAP 療法－. 最新医学. 59(3)：436-440, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究協力者：

愛知医科大学附属病院睡眠医療センター

有田亜紀、篠邊龍二郎、大竹一生、

尾関かおり、片田雅子、岡田真紀

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

睡眠時無呼吸症候群患者における気分状態と QOL に関する検討

内村直尚

(久留米大学医学部精神神経科講座助教授)

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) 患者における気分状態や生活の質 (Quality of life: QOL) の障害を明らかにするために、久留米大学病院睡眠医療外来を受診した SAS 患者 26 名に対し、治療前と治療 3 ヶ月後に気分プロフィール検査 (Profile of Mood States: POMS) および WHO/QOL-26 の質問紙検査を施行し健常者と統計学的 (t-検定) に比較し、さらに治療前後での変化についても検討した。また SAS 患者では重症度の指標である無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) および日中の眠気の主観的尺度であるエプワース眠気尺度 (Epworth sleepiness scale: ESS) と気分状態、QOL との相関について検討した。1) POMS における気分状態の検討では、SAS 患者は健常者に比べ有意に不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意 ($P < 0.05$) が強く、疲労や混乱 ($P < 0.01$) の程度も大きかった。2) SAS 患者では、健常者に比べ身体的領域および全体の QOL が有意に低下していた (各々 $P = 0.0002$, $P < 0.0001$)。3) AHI は POMS の不安-緊張、混乱と正の相関を示し、身体的領域の QOL、全体の QOL とは負の相関を示した。4) ESS は POMS の混乱と正の相関を示し、身体的領域の QOL とは負の相関を示した。5) 治療 3 ヶ月後には POMS の不安-緊張、怒り-敵意、活気、疲労は有意に改善し、抑うつ-落ち込みも改善傾向を示した。しかし POMS の混乱は改善を示さず、治療 3 ヶ月の時点では健常者に比べまだ有意に高得点であった。6) QOL に関しては、治療により身体的領域、心理的領域、社会的関係、全体の QOL は有意に改善したが、3 ヶ月の時点では身体的領域および全体の QOL は健常者に比べまだ有意に低下していた。SAS 患者 26 例の調査では健常者に比べ、不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、疲労、混乱が大きく、QOL も有意に低下していた。SAS の重症度や日中の眠気の程度に応じ、気分状態の悪化や QOL の低下が増大する可能性が示唆された。持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法により気分状態や QOL の多くは改善したが、3 ヶ月の時点ではまだ不十分な項目もみられ、さらに長期治療の効果を判定する必要がある。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) では、睡眠中の繰り返して起きる上気道閉塞により中途覚醒が頻発し、睡眠不足状態となる。その代償として、日中の傾眠や種々の精神機能障害が出現し、患者の社会生活に

大きな影響を及ぼす。本研究では SAS 患者における気分状態や生活の質 (Quality of life: QOL) の障害を明らかにするために、SAS 患者に対して気分プロフィール検査 (Profile of Mood States: POMS) および WHO/QOL-26 を施行した。

B. 研究方法

対象は久留米大学病院睡眠医療外来を受診し、睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography: PSG) によって SAS と診断された 26 名を対象とした。また SAS 患者と年齢、性別を一致させた健常者 16 名をコントロールとした。方法としては、SAS 患者に対し治療前、治療 3 ヶ月後に気分プロフィール検査 (Profile of Mood States: POMS) および WHO/QOL-26 の質問紙検査を施行し、健常者と統計学的(対応のない t-検定)に比較した。

PSG はスリープウォッチャーを用い、脳波、眼電図、筋電図、心電図、呼吸曲線、下肢の運動などを測定し、マニュアル解析で無呼吸低呼吸指数(1 時間当たりの無呼吸数と低呼吸数の和、apnea-hypopnea index: AHI)を求め、AHI と POMS の各 6 項目(不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活気、疲労、混乱)の T 得点および QOL の 5 つの下位項目(身体的領域、心理的領域、社会的領域、環境、全体)得点との相関を調べた。また、SAS 患者の治療前のエプワース眠気尺度 (Epworth sleepiness scale: ESS) と POMS および QOL との相関も同様に検討した。

全 SAS 患者に CPAP (持続陽圧呼吸) 療法を施行し、治療前後での気分状態と QOL の変化を対応のある t-検定にて検討した。

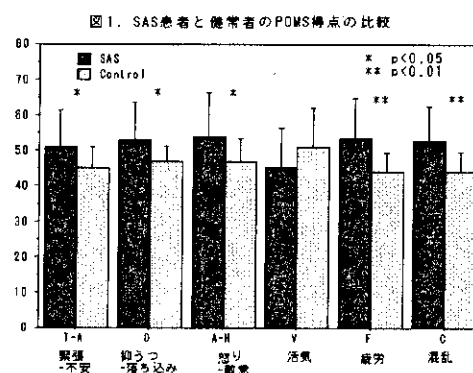
C. 研究結果

1. SAS 患者と健常者の背景

SAS 患者 26 名は男性 23 名、女性 3 名で、平均年齢は 46.2 ± 12.0 (歳) であった。一方、健常者 16 名は男性 13 名、女性 3 名で平均年齢は 51.8 ± 10.5 (歳) であった。両群で年齢、性別に統計学的な有意差はなかった。SAS 患者の平均 AHI は 55.0 ± 27.9 (回/時間)、平均 BMI (body mass index) は 29.7 ± 5.7 、平均 ESS は 16.4 ± 4.8 であった。

2. SAS 患者と健常者の気分状態の比較

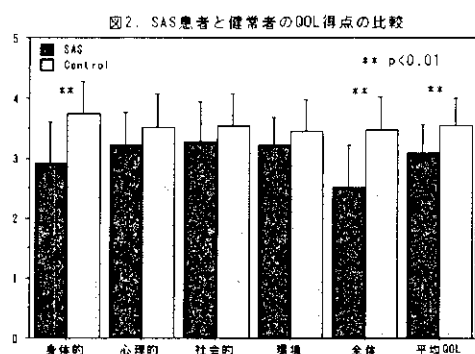
POMS における気分状態の検討では、SAS 患者は健常者に比べ有意に不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意 ($P < 0.05$) が強く、疲労や混乱 ($P < 0.01$) の程度も大きかった。(図 1)



3. SAS 患者と健常者の QOL の比較

SAS 患者では、健常者に比べ身体的領域および全体の QOL、QOL 平均が有意

に低下していた（各々 $P=0.0002$, $P<0.0001$, $P=0.0038$ ）。また心理的領域の QOL は SAS 患者で低下している傾向を認めた ($P=0.082$)。社会的領域や環境の QOL には有意差はなかった。(図 2)



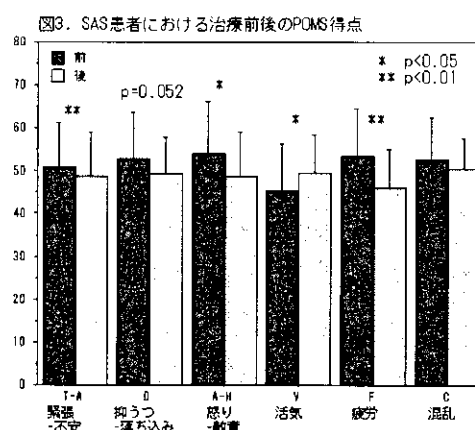
4. SAS の重症度 (AHI), 日中の眠気尺度と気分状態、QOL との相関

AHI と気分状態 (POMS) との相関では、AHI は不安-緊張、混乱と正の相関を示し（各々 $r=0.414$, $P=0.035$ $r=0.475$, $P=0.013$ ）、身体的領域の QOL、全体の QOL と負の相関を示した（各々 $r=-0.459$, $P=0.0199$ $r=-0.396$, $P=0.0495$ ）。日中の眠気の評価尺度である ESS は POMS の混乱と正の相関を示し ($r=0.425$, $P=0.033$)、身体的領域の QOL と負の相関を示した ($r=-0.459$, $P=0.0199$)。

5. SAS 患者における治療前後での気分状態の変化

治療 3 ヶ月後には気分状態 (POMS) の不安-緊張、怒り-敵意、活気、疲労は

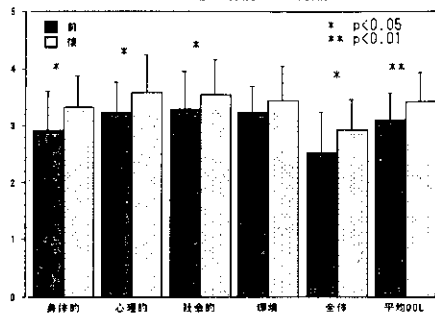
有意に改善し（各々 $P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.01$ ）、抑うつ-落ち込みも改善傾向を示した ($P=0.052$) が、混乱の項目のみは改善がみられず、治療 3 ヶ月後の時点においても健常者に比べ有意に高得点であった。(図 3)



6. SAS 患者における治療前後での QOL の変化

QOL に関しては、治療 3 ヶ月後に身体的領域、心理的領域、社会的関係、全体の QOL は有意に改善（各々 $P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.01$ ）したが、身体的領域および全体の QOL は健常者に比べまだ有意に低下していた。(図 4)

図4. SAS患者における治療前後のQOL得点



D. 考察

睡眠時無呼吸症候群（SAS）では、睡眠中に繰り返して起きる上気道閉塞による脳波上覚醒（微小覚醒）によって、睡眠の分断あるいは深睡眠の減少が起り浅眠状態となり、その代償として日中の傾眠が出現する。また最近では、抑うつ状態や意欲低下、注意・集中力の低下、作業能率の低下など種々の精神機能障害との関連も注目されており、それらは交通事故、産業事故、失職、離婚などにも繋がり、患者の社会生活に大きな大きな影響を及ぼすと考えられる。

本研究の結果からも、SAS 患者では健常者に比べ不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、疲労、混乱の程度が有意に大きく、また生活の質（Quality of life: QOL）も有意に障害されており、SAS が患者の心理社会的側面に及ぼす不利益は非常に大きいと考えられた。しかし CPAP（持続陽圧呼吸）療法を受けることにより、気分

状態や QOL のかなりの部分で改善を認めた。CPAP 療法は日中の傾眠などの自覚症状を改善させるだけでなく、患者の気分状態や QOL の向上にも有効な治療法であると考えられた。しかし、3ヶ月の時点ではまだ改善が不十分な項目もみられ、さらに長期治療の効果を判定する必要がある。

E. 結論

久留米大学病院睡眠医療外来を受診した SAS 患者 26 名の調査では、健常者に比べ不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、疲労、混乱などの気分状態が有意に障害され、身体的領域および全体の QOL も有意に低下していた。しかし CPAP 療法により治療 3 ヶ月後には気分状態や QOL のかなりの部分で有意な改善がみられた。PSG 検査によってできるだけ早期に SAS と診断し、CPAP 療法などの適切な治療を行うことにより、SAS 患者での交通事故、産業事故、失職、離婚といった心理社会的側面への不利益を減少させることが可能と思われる。

F. 健康危険情報

睡眠時無呼吸症候群（SAS）では、日中の傾眠だけでなく、気分状態や生活の質（Quality of life: QOL）も障害される。

G. 研究発表

論文発表

1) 内村直直、土生川光成： 睡眠障害を訴える患者の診断. 臨床と薬物治療. 22(8): 722-5. 2003.

2) 内村直尚、竹内 暢： 睡眠障害の診断の進め方. 今月の治療. 10(12): 1323-6. 2002.

3) 内村直尚： 高齢者の睡眠障害の予防と治療法. Aging & Health 12(1): 22-4. 2003.

内村直尚、野瀬 巖： 不眠症の診断と治療.

現在医療. 35(10): 2391-8

5) Tsuchiya S, Tsuchiya K, Tsuchiya K, Uchimura N.: Treatment of rapid eye movement sleep behavior disorder complicated by sleep apnea syndrome. Sleep and Biological Rhythms 2003; 1: 125-6

6) Goto S, Suzuki Y, Chiyojima N, Muta A, Ogino H, Tanaka Y, Uchimura N, Esaki K, Koga T.: Two cases of severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in which a mandibular advancing positioner was markedly effective. Sleep and Biological Rhythms 2003; 1: 127-9

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究協力者：

久留米大学精神神経科

土生川光成

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書（内山真班）

ベンゾジアゼピン系睡眠薬による遂行機能低下機序に関する研究

清水徹男	秋田大学医学部	神経運動器学講座	精神医学分野
越前屋勝	秋田大学医学部	神経運動器学講座	精神医学分野
加藤倫紀	秋田大学医学部	神経運動器学講座	精神医学分野
佐藤浩徳	秋田大学医学部	神経運動器学講座	精神医学分野
北條康之	秋田大学医学部	神経運動器学講座	精神医学分野
三島和夫	秋田大学医学部	神経運動器学講座	精神医学分野

研究要旨 健康若年男性被験者 4 名（平均 21.75 歳）を対象として、トリアゾラム 0.25mg、ニトラゼパム 5mg、ゾルピデム 10mg を 2 週間以上の interval をおき、プラセボとの single-blind cross over 試験として日中に投与した。薬物投与前後の体温制御（深部体温、末梢皮膚温、心拍数）、パフォーマンス（Digit Symbol Substitution Test; DSST、Choice Reaction Time; CRT）、主観的眠気（Visual Analog Scale; VAS、Stanford Sleepiness Scale; SSS）、客観的眠気（ α -attenuation test; AAT、周波数解析）の変化を測定し、服薬後 100 分から 3 時間の睡眠をとらせ、睡眠ポリグラフ検査（PSG）を施行した。また、薬物血中濃度測定用採血を行った。各睡眠薬服薬後にプラセボと比較して VAS における眠気の増大、DSST における正答数の減少、CRT における反応潜時の遅延を認めた。プラセボと比較してトリアゾラム、ニトラゼパム服用後に末梢皮膚温の上昇と深部体温の低下が観察されたが、ゾルピデム服薬後はプラセボとほぼ同等の体温変動であった。ベンゾジアゼピン系睡眠薬による遂行機能低下機序に放熱反応が関与している可能性があるが、そのような反応には薬剤特性が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

ベンゾジアゼピン系薬物は日本を含む先進諸国において、不眠症に対する第一選択薬となっているほか、各種精神神経疾患やてんかんなどにも頻用さ

れ、その処方箋発行数は膨大である。一方で、ベンゾジアゼピン系薬物は、眠気の持ち越し作用、高次脳機能の抑制、筋弛緩などの副作用の発現頻度が高いことでも知られ、交通事故、産業