

A. 研究目的

海外渡航が日常的となった現在、時差症候群を軽減する有効な方法が求められている。

昨年度我々は、東京から米国ハワイ州オアフ島（時差 5 時間）へのフライトによる精神作業能力に与える影響について、主観的および客観的指標（Psychomotor vigilance task：以下 PVT）を用いて検討を行い、1) 到着日において最も著しい精神作業能力の低下、および 2) 渡航機内での活動量と到着日の精神作業能力との間に有意な負の相関を認めるといった結果を得た。これら結果から我々は時差 5 時間程度の海外渡航においては、特に渡航機内を含めた休息期における不十分な休養が時差症状の発現に最も大きな要因であるという結論に至った。そこで今回我々は時差症候群の解消法を検討する目的に、昨年度と同一の被験者を対象として、同じ渡航日程、検査項目、検査スケジュールに加え、超短時間作用型 ω 1 選択性睡眠薬 zolpidem（以下 ZLP）を渡航機内より連日経口投与を行った測定結果を、昨年の結果との比較検討を行い、ZLP 投与が時差症状出現に与える変化について若干の知見を得たので報告する。

B. 研究方法

1. 対象：実験の目的および内容について十分な説明を受け、文書にて同意を得た健常男性 8 名（平均年齢 42.6 ± 6.1 歳）
2. 実験期間、場所：6 泊 8 日のハワイ（オアフ島）への渡航。
3. 投与薬剤：渡航機内にて離陸後 1 時間に ZLP 5mg を経口投与、現地では到着日夜より現地時刻 0 時に ZLP10mg 連日経口投与
4. 実験スケジュール：Tab.1 にリサーチデザインを示した。成田 2 時発、約 6 時間のフライトの後、現地時刻 9:00 に到着。到着日 (D1) 15, 17, 19, 21, 23:00、および翌日 (D2)、4 日目 (D4)、6 日目 (D6) の 9, 11, 13, 15, 17, 19:00 に以下の項目を施行。また、項目 5)-7) については、渡航 1 週間前から帰国まで測定施行。
測定項目：
 - 1) Psychomotor Vigilance task (PVT; Task: Visual stimulus, Inter-stimulus interval: 1000 - 5000 ms, Duration of trial: 10 min., PVT-192 Psychomotor Vigilance Task Monitor®)
 - 2) Poulis test (simple additional test; Duration of trial: 2 min),
 - 3) Subjective evaluation scale;
 - a) Stanford Sleepiness Scale (SSS),
 - b) Spaceaeromedicine Fatigue check-list (SAM)
 - c) Visual analog scale (VAS; sleepiness, alertness, fatigue, happiness, sadness, effort),
 - d) Jet lag Scale
 - 4) Oral temperature
 - 5) Illuminometer (Actillum™)
 - 6) sleep diary
 - 7) Actigraphy (Micro Mini-Motionlogger®)
5. 被験者の就床時刻は、現地時刻 0 時から 7 時 30 分までに固定し、日中の仮眠、過度の運動、薬剤の服用など日中の作業能力に影響を与える行為は禁じられた。また、測定中の室内照度は 50 ルックス以下に設定した。

6. 得られた測定結果は、ZLP を投与した ZLP 期間と投与しなかったベースライン期間(BL 期間)の間で統計学的に比較検討した。
7. 本実験は当大学倫理委員会の承認のもと行った。
 1. ZLP 服用による有害事象の発生
渡航機内から帰国までの間に、いずれの被験者からも ZLP 投与による有害事象の発生は聴取されなかった。
 2. ハワイ滞在期間中の照度は、最高 36830-100000 ルックス、滞在期間全体の平均値が 96.9-847.0 ルックス、測定室内での平均照度は 25.1-48.0 ルックスであった。
 3. 渡航機内の平均体動量の変化
Fig. 16-2 に Actigraph により測定した渡航機内の平均体動量の変化を示した。渡航機内(約 6 時間)の平均体動量は、ZLP 投与により有意に減少した。(BL 期間 151.3 ± 68.2 count/min., ZLP 期間 32.4 ± 17.7 count/min., $p=0.0464$, Wilcoxon signed-ranks test)
 4. 睡眠内容の変化
Fig. 16-3, Fig. 16-4 に Actigraph により測定し、Sadeh らによる解析ソフトより得た睡眠パラメーター(睡眠効率、夜間体動量)の変化を示した。睡眠効率、夜間体動量において両期間の間に有意差は認められなかった。また入眠潜時、総睡眠時間においても同様の結果であった。しかし、到着第 2 日目以降にみられた総睡眠時間、睡眠効率の低下が、有意差は認められないものの、ZLP 投与により消失した。
 5. 主観的時差症状
Fig. 16-5 に時差スケールの総点の変化を示した。時差スケールの総点の平均

- は、到着日において ZLP 投与により 12.5 ± 5.2 から 7.5 ± 5.2 ポイントへと有意に低下した ($p=0.0357$, Wilcoxon signed-ranks test)。また各項目においても、日中の眠気($p=0.028$)、精神作業能力($p=0.018$)、疲労感($p=0.0173$)で有意に低下した。精神作業能力の低下は D2 および D4 においても ZLP 投与により有意に低下した(Fig. 16-6)。
6. 主観的眠気、疲労感の変化
SSS, SAM および VAS スコアは、いずれの値も ZLP 投与により有意な変化は認められなかった。
 7. 精神作業能力の変化
 - 1) Fig. 16-7 から Fig. 16-10 に PVT における各指標の変化を示した。到着日(15-23:00)において mean RT ($p=0.0466$, ANOVA)、SD RT($p=0.029$)、Mean S RT($p=0.0255$)、Mean S RRT($p=0.0413$)、Lapses(RT > 500) ($p=0.0252$)は、ZLP 投与により有意に低下した。しかし翌日以降(D2, D4, D6)では有意差は認められなかった(Fig. 16-11)。
 - 2) Pouli test における総正解数の平均はいずれの日でも両期間において有意な変化は認められなかった。

D. 考察

時差症候群は 4 時間以上異なる時差地域への飛行機などによる短時間での移動により生じると定義されている。東京からハワイへの渡航は、時差は 5 時間でアメリカ本土やヨーロッパへの飛行といった時差 10 時間以上の地域への飛行と比較して、比較的短い渡航といえる。時差症候群の原因として Graeber, 1994 らは 1) 外的脱同調、2) 内的脱同調、3) 睡眠不足(長時間の飛行、多忙なスケジュール)の三つの要素が関与

しているとされる。平成15年度の結果から、5時間程度の東方飛行で生じる時差症状は、特に到着日に顕著に認められ、またその程度が飛行機内での活動量と負の相関を示したことから、機内を含めた休息の不足が、時差症候群の発現に大きく関与していることが示唆された。また今回の結果から、ZLPの渡航機内からの服用は、有意に機内での活動量が低下させ休息を促進させる方向に働いたことが推察され、到着日の主観的時差症状スケール値およびPVT値が有意に低値を示したことは、ZLPにより渡航機内での休息がより促進された結果、到着日にみられた顕著な精神作業能力の低下および主観的時差症状（眠気、疲労感、作業能率低下）の軽減した可能性が推察された。

E. 結論

以上の結果から、東方5時間程度の時差領域への渡航においては、渡航機内より開始された休息期の超短時間型睡眠薬 ZLP の服用は、特に到着日に出現する最も強い時差症状に対し有効である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

本実験においては、渡航機内から現地夜にかけての ZLP 投与による有害事象の発生は認められなかったが、過度の眠気、ふらつき、せん妄などの有害事象の発生には個体差が認められるため、十分な注意を要する。

（研究協力者）

松永直樹 1)、大淵敬太 1)、慎光秀 1)、佐藤幹 1)、青木公義 1)、小幡こずえ 1)、原田大輔 1)、佐野英孝 2)、

1) 東京慈恵会医科大学精神医学教室

2) 白根緑ヶ丘病院

G. 研究発表

1. 発表論文

2. 学会発表

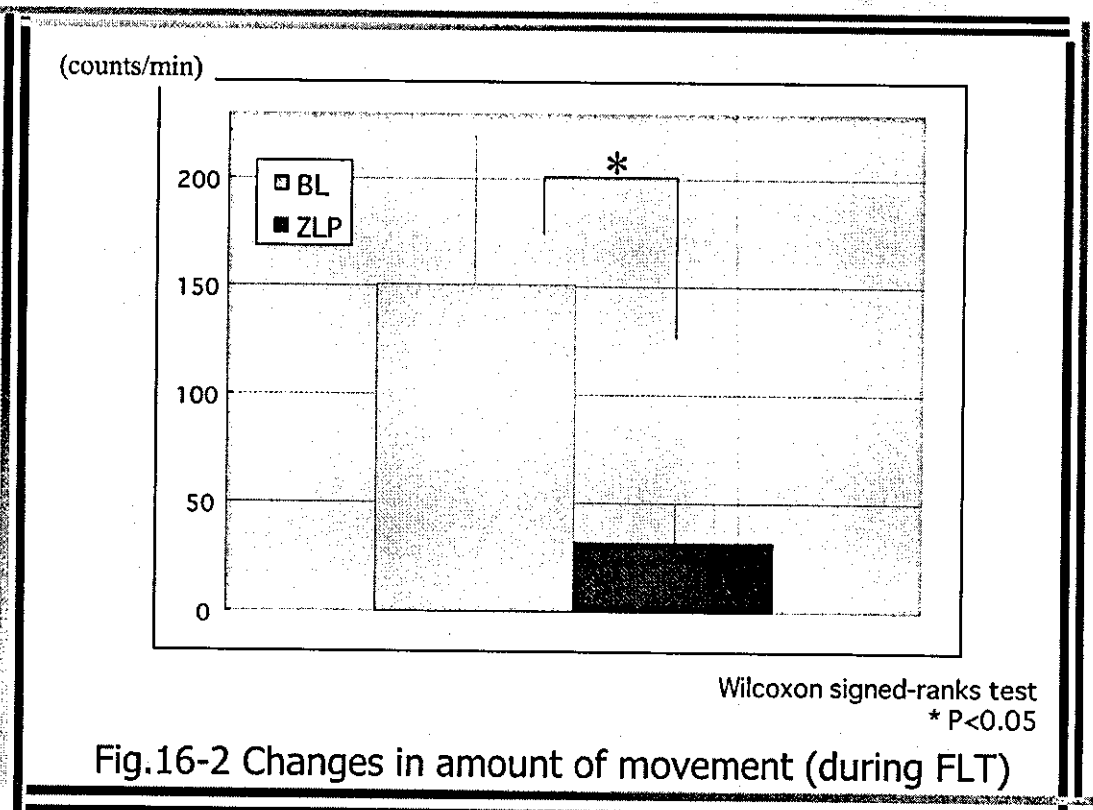
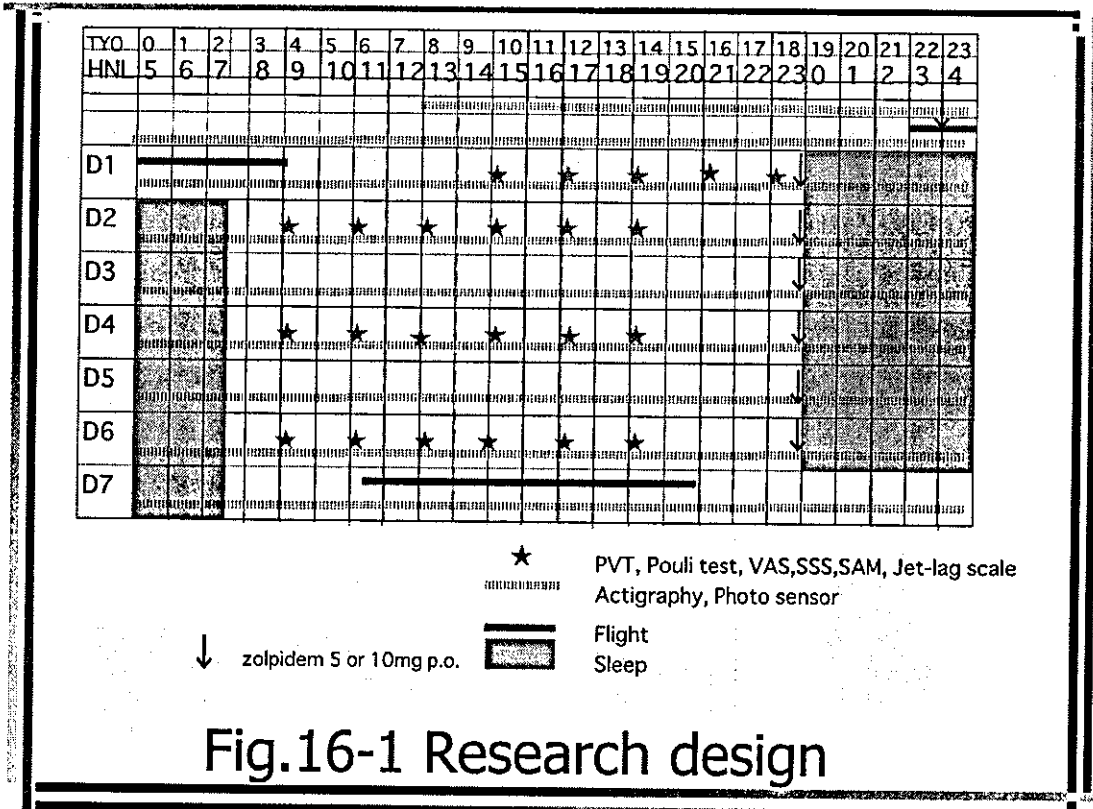
第30回日本睡眠学会発表予定

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

3. その他 特になし



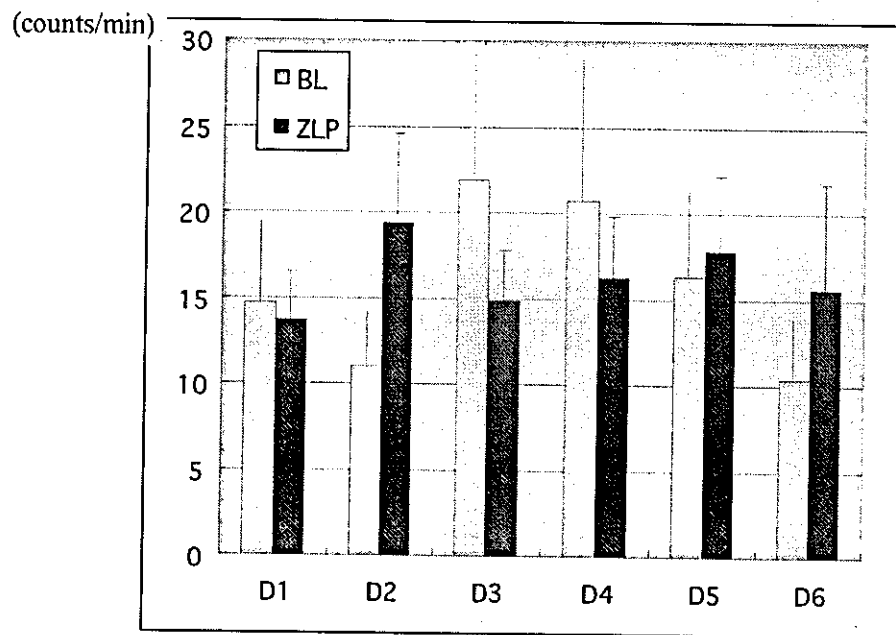


Fig.16-3 Changes in amount of movement Wilcoxon signed-ranks test N.S.

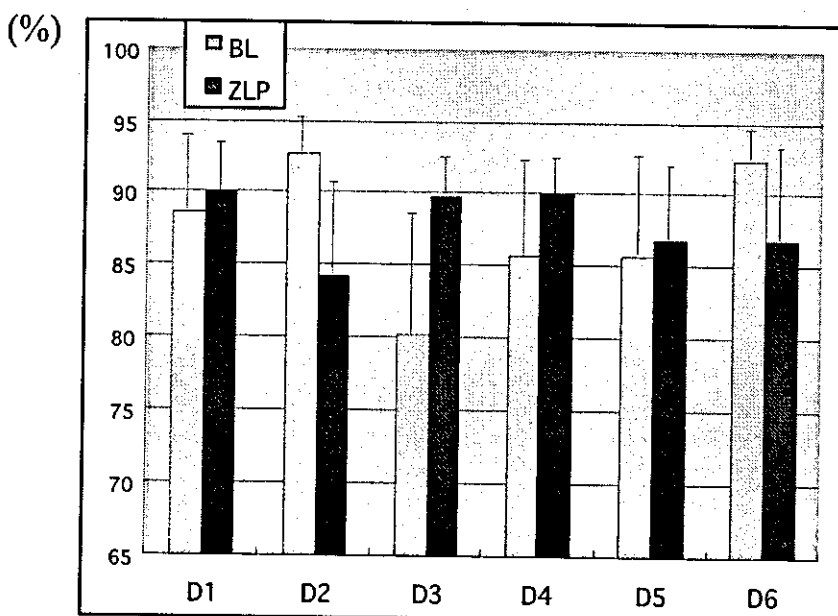
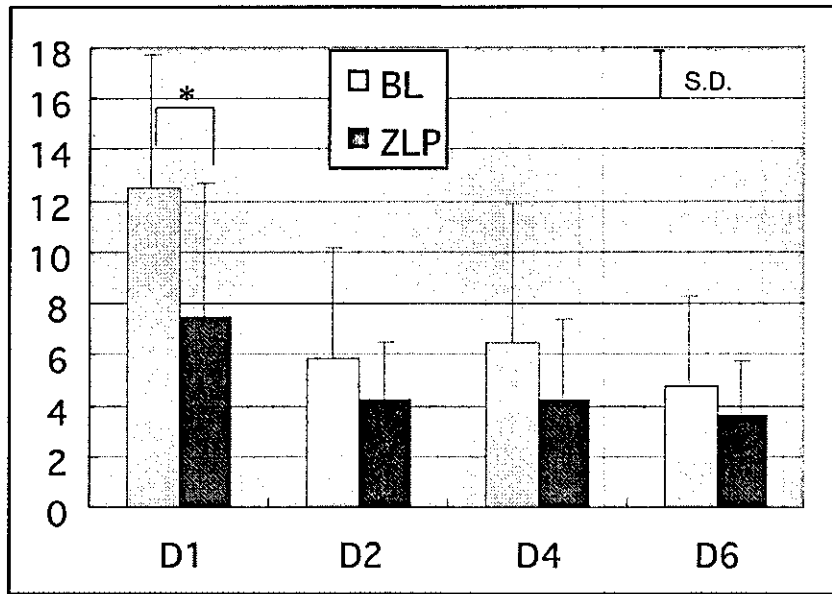


Fig.16-4 Changes in sleep efficiency Wilcoxon signed-ranks test N.S.



Wilcoxon signed-ranks test

Fig.16-5 Changes in Jet Lag Scale * $p < 0.05$

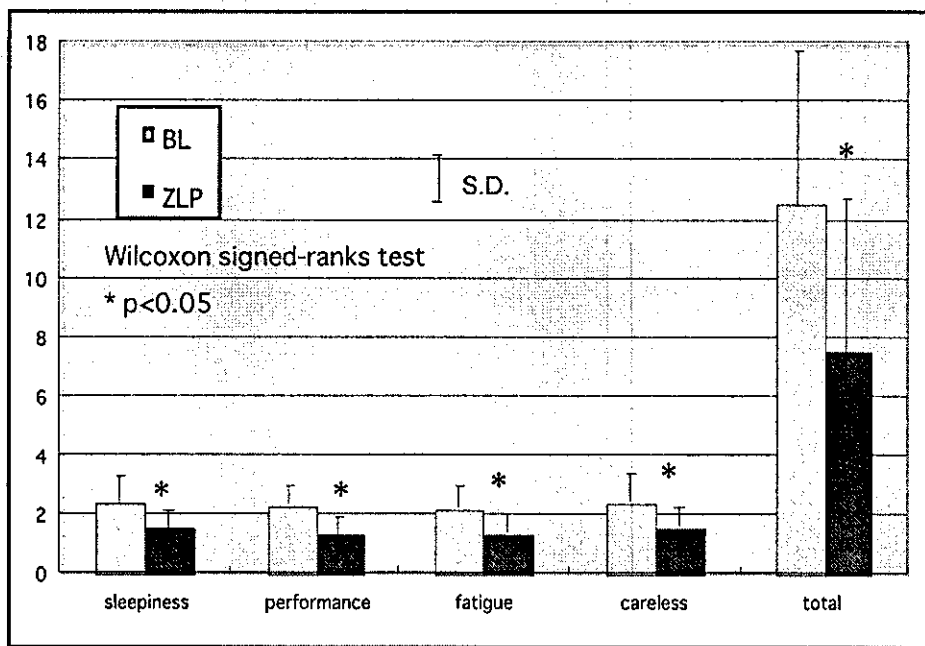


Fig.16-6 Changes in Jet Lag Scale on arrival day (D1)

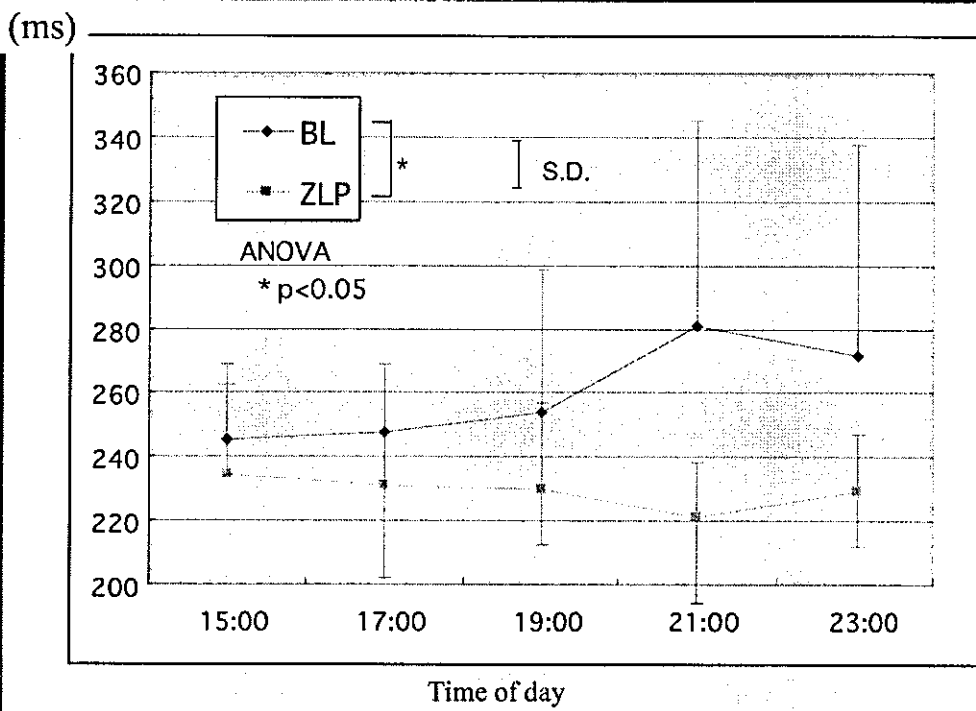


Fig.16-7 Changes in Mean RT on arrival day (D1)

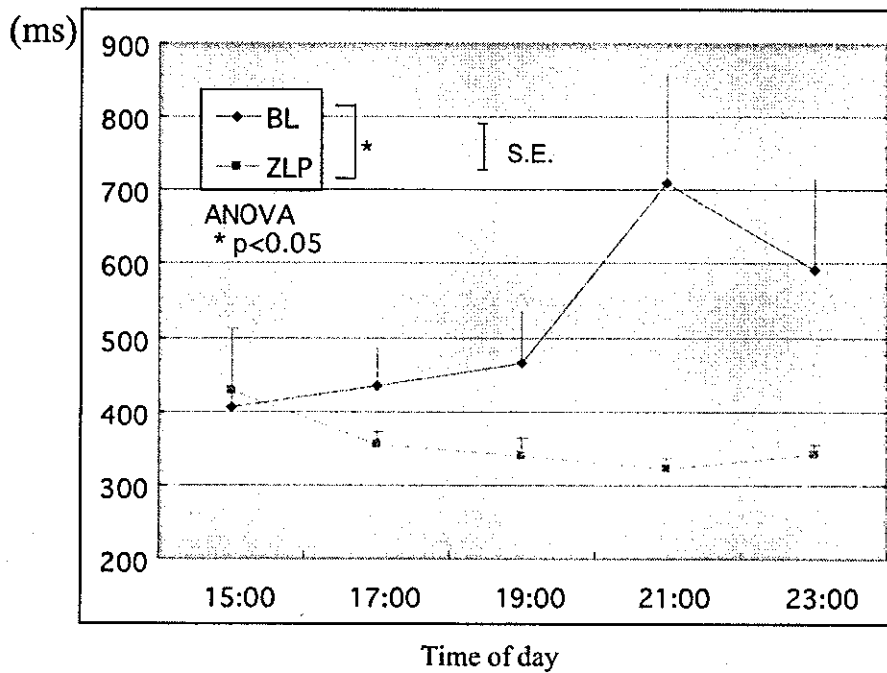


Fig.16-8 Changes in Mean S RT (D1)

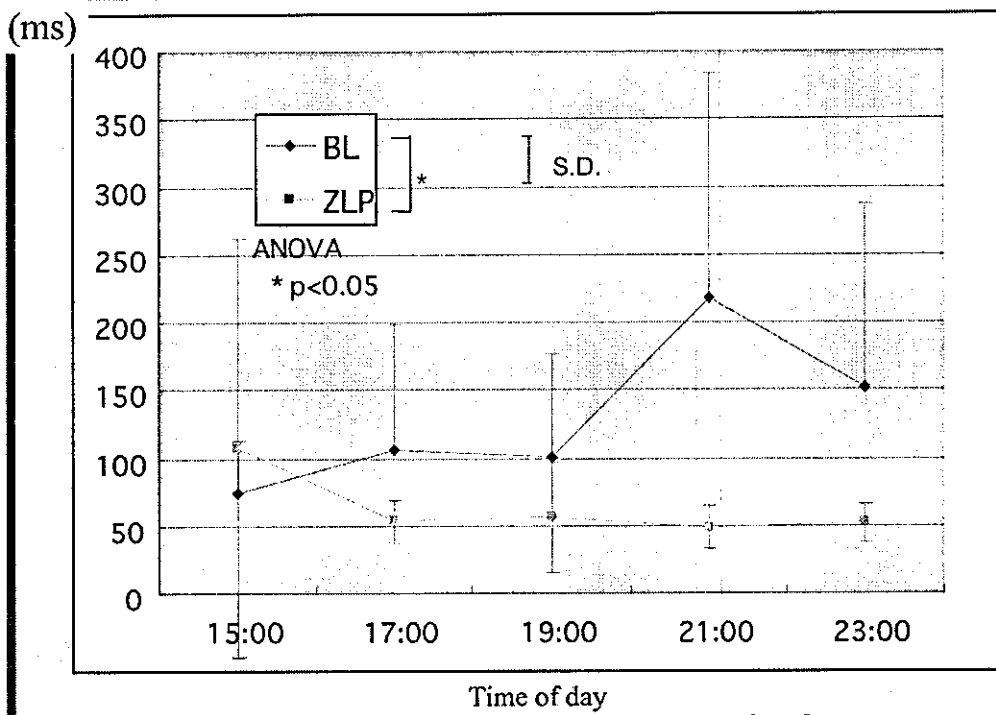


Fig.16-9 Changes in SD RT (D1)

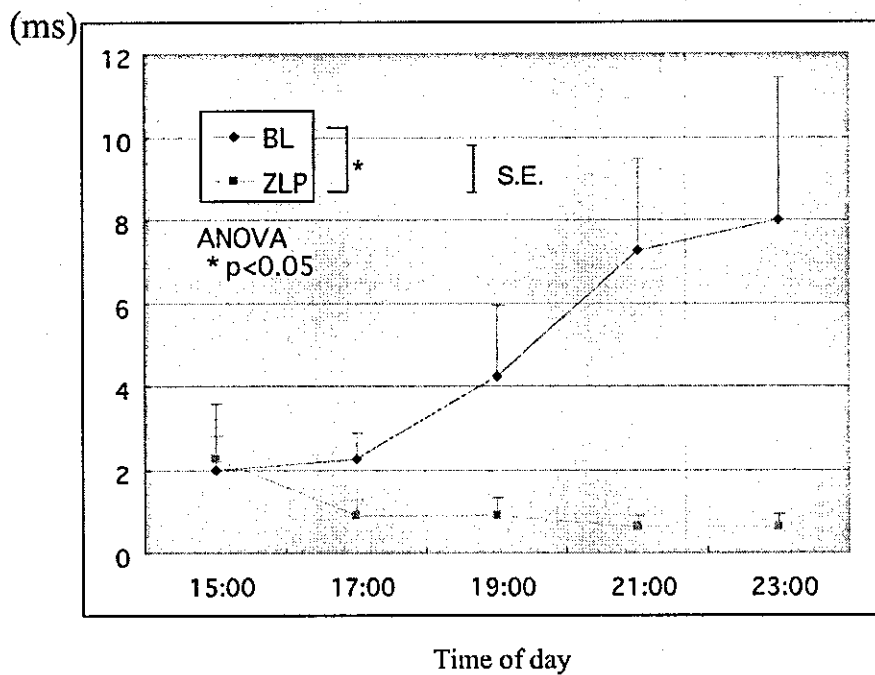


Fig.16-10 Changes in Lapses(RT>500) (D1)

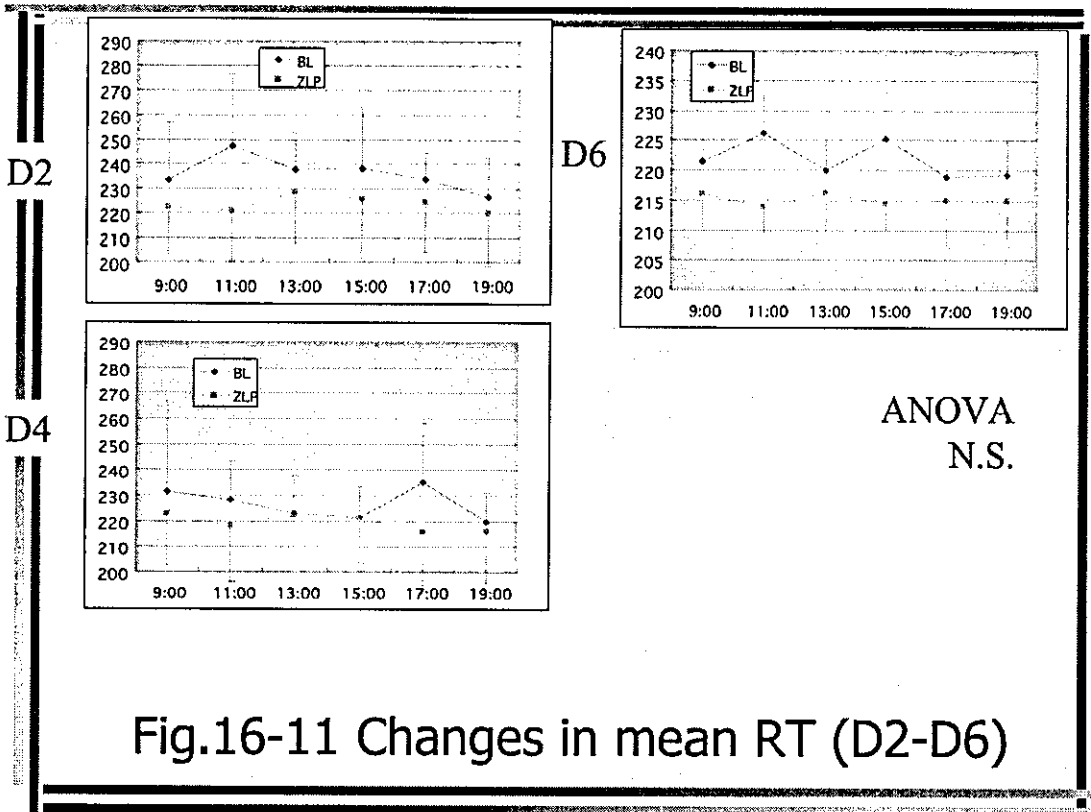


Fig.16-11 Changes in mean RT (D2-D6)

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

24時間社会における睡眠不足・睡眠障害による事故および
 健康被害の実態と根拠に基づく予防法開発に関する研究

分担研究者 成井 浩司 虎の門病院

研究要旨

睡眠障害に起因する様々な分野における事故やヒューマンエラーを防止するために、特に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）に対して、診断と治療を啓発・普及する方法を、様々なモデルケースを実践することで検討し、確立する。今回はSASの自覚症状の乏しさを把握するために、ESSのresponse shiftについて調査検討した。

協力研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

虎の門病院 臨床生理 井上真理子
 虎の門病院 臨床生理 川名ふさ江

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群（OSAHS）において、主観的眠気は重要な症状のひとつであることが知られているが、OSAHSの重症度が高いにもかかわらず主観的眠気に乏しいケースをしばしば経験する。また、OSAHSを治療する前に評価した主観的眠気は、治療後に評価した治療前の眠気と比べて変化する場合があることが報告されており、治療介入によるresponse shiftと呼ばれている。陳らにより重症OSAHSでresponse shiftについて以前報告されているが、サブグループに分けた検討はなされていなかった。今回、当院のOSAHS患者において主観的眠気の指標であるEpworth Sleepiness

Scale(ESS)のCPAP治療によるresponse shiftの有無を調べ、いくつかのサブグループにおけるresponse shiftの検討を行った。

B. 研究方法

2004年11月～2005年2月までにOSAHSの診断のためPSG検査を施行した102人を対象に、入院時のESS(Pre-ESS)、CPAP導入1ヵ月後のESS(Post-ESS)およびこの時点で治療前の状態を回想したESS(Response Shift-Pre-ESS)調査を実施した。CPAP治療前後のESSの変化とresponse shiftの有無を検討し、さらにAHI(5≤軽症群<15, 15≤中等症群<30, ≥30重症群)、BMI(<25正常群, 25≤肥満群)、性別、年齢(<60, ≥60)、治療前のESS(≤10正常群, 11≤非正常群)による眠気の程度別にサブグループ分けし、各々のサブグループにおける治療前後のESS変化とresponse shiftを検討した。解析は、paired t testで行った。

C. 研究結果

Pre-ESS と Post-ESS を比較し CPAP 治療による ESS の変化を見てみると、Post-ESS は有意に低くなっており (9.7 ± 4.7 vs. 4.9 ± 3.2 , $p < 0.05$)、CPAP 治療により主観的眠気の低下を認めていた (図 1)。Pre-ESS と Response Shift-Pre-ESS を比較すると Response Shift-Pre-ESS の方が有意に高く (9.7 ± 4.7 vs. 11.2 ± 5.5 , $p < 0.05$)、ESS の response shift の存在が確認された (図 1)。サブグループ解析を行うと、OSAHS 重症群で Pre-ESS と Response Shift-Pre-ESS の間での差が強調され (9.6 ± 4.3 vs. 10.9 ± 5.2 , $p < 0.05$, 図 2)、治療前の主観的眠気が少ない患者 (ESS ≤ 10) (6.1 ± 4.6 vs. 8.2 ± 4.8 , $p < 0.05$, 図 3)、肥満患者、男性、60 歳未満の若年者においても、Pre-ESS と Response Shift-Pre-ESS の差が顕著であった。

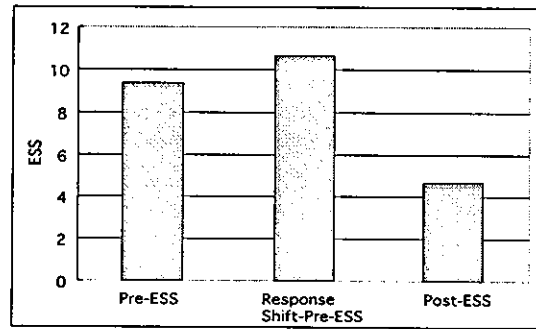


図 2. AH1 重症の入院時の ESS (Pre-ESS)、治療前の状態を回想した ESS (Response Shift-Pre-ESS)、CPAP 導入 1 ヶ月後の ESS (Post-ESS) の平均値の比較。Pre-ESS (9.6 ± 4.3) と Response Shift-Pre-ESS (10.9 ± 5.2) では有意差がある ($p < 0.05$)。Pre-ESS (9.6 ± 4.3) と Post-ESS (4.8 ± 2.7) では有意差がある ($p < 0.05$)。

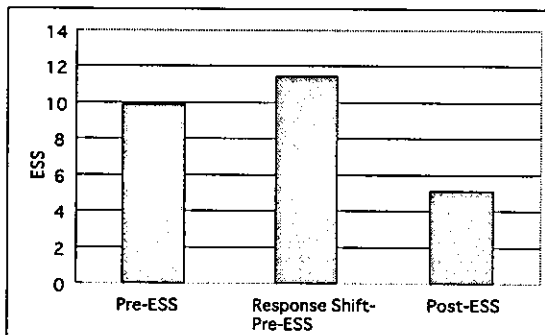


図 1. 全員の入院時の ESS (Pre-ESS)、治療前の状態を回想した ESS (Response Shift-Pre-ESS)、CPAP 導入 1 ヶ月後の ESS (Post-ESS) の平均値の比較。Pre-ESS (9.7 ± 4.7) と Response Shift-Pre-ESS (11.2 ± 5.5) では有意差がある ($p < 0.05$)。Pre-ESS (9.7 ± 4.7) と Post-ESS (4.9 ± 3.2) では有意差がある ($p < 0.05$)。

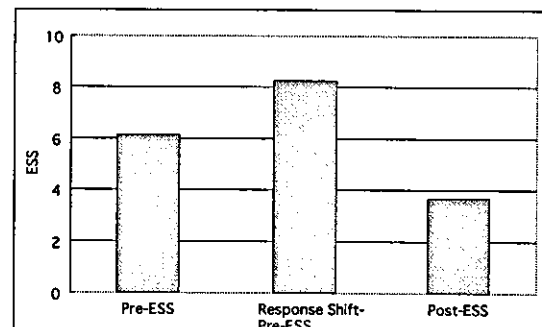


図 3. ESS10 以下の入院時の ESS (Pre-ESS)、治療前の状態を回想した ESS (Response Shift-Pre-ESS)、CPAP 導入 1 ヶ月後の ESS (Post-ESS) の平均値の比較。Pre-ESS (6.1 ± 4.6) と Response Shift-Pre-ESS (8.2 ± 4.8) では有意差がある ($p < 0.05$)。Pre-ESS (6.1 ± 4.6) と Post-ESS (3.7 ± 2.5) では有意差がある ($p < 0.05$)。

D. 考察

当院の OSAHS 患者において、CPAP 導入に伴う ESS の有意な改善とともに response shift が認められた。さらにサブグループ解析の結果から、OSAHS 重症群、肥満患者、男性、若年者、治療前の眠気が少ない患者での response shift が顕著であることがわかった。これらのことから治療前の主観的眠気が少ない患者 (ESS ≤ 10) においても、眠気の認識が低いだけで、病的な眠気が存在する可能性があり、OSAHS の重症度が高い場合は特に積極的な介入が必要であると考えられた。さらには、これらの患者群は、その症状の乏しさから、外来受診や積極的に精査を受ける意欲が低いこともあり、積極的に ESS のみでないスクリーニングを行っていく必要があるともいえる。また、女性、高齢者に関しては、

昼寝などの睡眠習慣と関連して、治療前の主観的眠気が実感されていない可能性が考えられ、これらの患者群に関しては睡眠習慣の状況なども考慮に入れてスクリーニングしていく必要がある。

* Pre-ESS, Response Shift-Pre-ESS, Post-ESS の略語は陳 和夫より引用。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 学会発表

第 30 回日本睡眠学会発表予定

「ESS による response shift の検討」

井上真理子/虎の門病院臨床生理検査部

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
 分担研究報告書

睡眠時無呼吸症候群の NCPAP 治療前後の事故調査

分担研究者 塩見 利明

（愛知医科大学医学部教授・附属病院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）患者に導入された経鼻的持続陽圧呼吸（nasal continuous positive airway pressure；NCPAP）治療の交通事故防止効果を明らかにするため、当センターで睡眠ポリグラフ検査によって SAS と診断され NCPAP 治療を開始した患者 315 例において治療前後の日中の眠気および居眠り運転、居眠り運転事故の頻度について比較検討した。日中の眠気（過眠症状）の評価にはエプワース眠気尺度（ESS）を用い、正常群 0～6 点、軽度過眠群 7～12 点、中等度過眠群 13～18 点、重度過眠群 19～24 点の 4 群に分類した。

【結果】1) SAS と診断され NCPAP 治療を導入した 315 例における治療前後の比較では、治療前 1 年間（以下、未治療時 1 年間）に居眠り運転を経験したものは 315 例中 98 例（31.1%）であったが、NCPAP 開始後 1 年間（以下、NCPAP 治療後 1 年間）では 315 例中 42 例（13.3%）に減少した。2) 居眠り運転事故を起こしたものは未治療時 1 年間には 315 例中 20 例（6.3%）であったが、NCPAP 治療後 1 年間には 3 例（1.0%）に減少した（ $P=0.0004$ Fisher の直接法）。3) NCPAP 治療前後における ESS 重症度別の比較では、軽度過眠群は 42.2% から 26.9%、中等度過眠群は 27.6% から 10.8%、重度過眠群は 6.3% から 1.0% といずれも減少した。しかし 4) NCPAP 治療後にもかかわらず ESS ≥ 13 点の残存眠気の強いもの 37 例中 22 例（59.5%）では NCPAP 使用状況（コンプライアンス）が不良であった。

【結論】SAS に対する NCPAP 治療では、未治療時 1 年間の 6.3% から NCPAP 治療後 1 年間の 1.0% と有意な居眠り事故防止効果が認められた。しかし、NCPAP 治療後も残存眠気が強い 37 例では 22 例（59.5%）で NCPAP 使用状況が不良であったため、その防止にはさらに NCPAP 治療の指導管理を徹底させることが肝要であると思われた。

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日中の眠気（過眠症状）が交通事故に影響を及ぼし、特に SAS 患者における自動車運転中の居眠り（居眠り運転）や居眠り運転事故の頻度は高い。そこで SAS 患者に導入した経鼻的持続陽圧呼吸（nasal continuous positive airway pressure；NCPAP）治療の居眠り運転事故防止効果を明らかにするため、NCPAP 治療前後の日中の眠気および居眠り運転、居眠り運転事故の頻度について

比較検討した。

B. 研究方法

対象は平成 9 年 11 月から平成 15 年 10 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睡眠ポリグラフ検査（PSG）により SAS と診断された患者のうち、NCPAP 治療を導入し継続治療中の患者 315 例（男性 294 例、女性 21 例；年齢 25～77 歳、平均 51.0 歳）であった。

方法としては、NCPAP 未治療時 1 年間で NCPAP 治療開始後 1 年間の居眠り運転、居眠り運転事故および日中の眠気に関するアンケート調査を行い比較検討した。

PSG は Alice 4™ 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）を求めた。NCPAP 治療後の AHI 値は患者使用中の NCPAP 装置からダウンロードした値を用いた（n=154）。

ESS による日中の眠気（過眠症状）は、0-6 点を正常群、7-12 点を軽度過眠群、13-18 点を中等度過眠群、19-24 点を重度過眠群の 4 群に分類して比較した。

C. 研究結果

1. NCPAP 治療導入 315 例における検討

SAS と診断され NCPAP 治療を導入した 315 例での治療導入前後の比較では ESS は 10.5 点から 6.2 点、AHI は 47.4/hr から 3.4/hr と改善した。BMI (body mass index) は 28.9 kg/m² から 28.0 kg/m² であった。（表 1）

なお、1 日の CPAP 平均使用時間は 5.7 ± 1.6 時間、CPAP 平均使用率は 73.2 ± 32.5% であった。

表1.NCPAP治療前後の比較 (n=315)

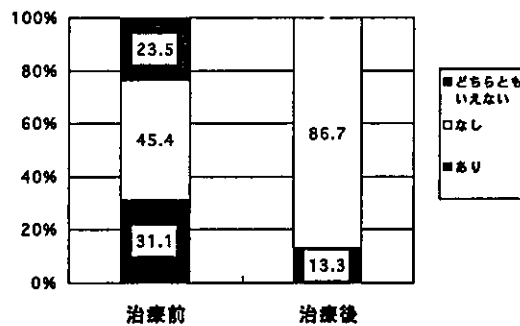
	NCPAP治療前	NCPAP治療後
AHI	47.4±22.5	3.4±3.0
ESS	10.5±5.1	6.2±4.5
BMI	28.9±5.5	28.0±4.9

平均値±1SD

2. NCPAP 治療前後における居眠り運転の比較

NCPAP 治療導入前 1 年間に居眠り運転を経験したものは 315 例中 98 例 (31.1%) あったが、NCPAP 治療導入後 1 年間に居眠り運転を経験したものは 42 例 (13.3%) に減少した。（図 1）

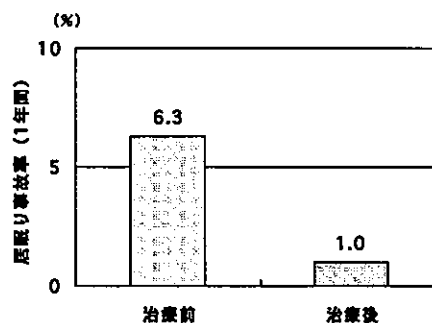
図1.CPAP治療前後における居眠り運転の比較 (治療前1年間と治療後1年間の比較)



3. NCPAP 治療前後における居眠り事故の比較

NCPAP 治療導入前 1 年間に居眠り運転事故を起こしたものは 315 例中 20 例 (6.3%) であったが、NCPAP 治療導入後 1 年間の居眠り運転事故は 3 例 (1.0%) に減少した。（図 2）

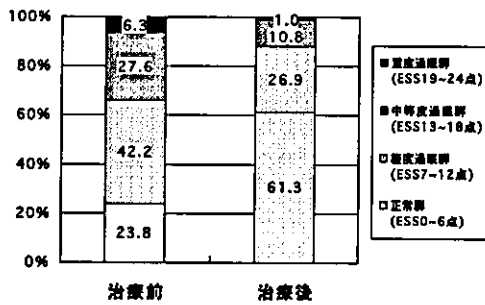
図2.CPAP治療前後における居眠り事故率の比較 (治療前1年間と治療後1年間の比較)



4. NCPAP 治療前後における日中の眠気の比較

NCPAP 治療導入前後における ESS 重症度別の日中の眠気の比較では、軽度過眠群 42.2% から 26.9%、中等度過眠群は 27.6% から 10.8%、重度過眠群は 6.3% から 1.0% といずれも減少した。（図 3）

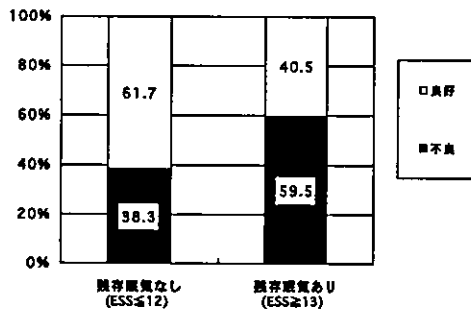
図3. CPAP治療前後における日中の眠気の比較



5. 残存する眠気とNCPAP使用状況

NCPAP治療後もESS \geq 13点のものを「残存眠気あり」として、NCPAPの使用状況を比較した結果、「残存眠気あり」と判定された37例中22例(59.5%)ではNCPAP使用状況(コンプライアンス)が不良であった。(図4)

図4.残存する眠気とNCPAP使用状況



D. 考察

SASの治療は、睡眠中に生じる上気道の狭窄や抵抗を除去することである。肥満患者に対しては、減量を第一とする。食事療法の徹底は不可欠であるが、SAS患者は、睡眠による疲労の回復が不十分で日中の眠気があるため、運動療法による減量が困難であることがしばしばある。それ故、NCPAPによる治療を開始し、睡眠構築を改善させ、疲労の回復をはかることが車の安全運転においても重要である。NCPAPは、睡眠中に経鼻マスクを装着し、5~15cmH₂Oの陽圧を負荷することで、上気道を強制的に開存させるもので

ある。NCPAP治療前にはPSGを施行し、無呼吸を抑制し得る適正圧を設定する。ただし、NCPAPの導入に際しては、鼻閉がないこと、呼吸筋活動が保たれていることを確認する必要がある。我が国では、平成10年4月からCPAPの保険適応が認められた。

平成16年度の調査研究では、SAS患者315例を対象として選出し、NCPAP治療前後の1年間における居眠り運転事故率の変化を比較した結果、過去1年間における事故率は315例中20例(6.3%)であったのが、NCPAP治療後の1年間では3例(1.0%)に減少していた【図2】。しかし、NCPAP治療後も残存眠気強い37例中22例(59.5%)でNCPAP使用状況が不良であったため、その防止にはさらにNCPAP治療の指導管理を徹底させることが肝要であると思われた。

E. 結論

SASに対するNCPAP治療では、NCPAP治療前1年間の6.3%からNCPAP治療後1年間の1.0%と有意な居眠り運転事故の防止効果が認められた。今後はNCPAP治療後の残存眠気の評価と対策を含めて、さらなる慎重な検討が必要と思われる。

NCPAP治療によりSASの居眠り運転は1年間で6分の1に減少するが、徹底した指導管理が必要。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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-CPA療法-。最新医学 59(3)：436-440, 2004.
- 2) 塩見利明：睡眠時無呼吸症候群の診療における歯科との連携。日本歯科医師会雑誌 57(9)：945-949, 2004.
- 3) 塩見利明、有田亜紀、篠邊龍二郎：睡眠時無呼吸症候群の居眠り運転事故調

査.呼吸器科 7 (4) : (投稿中) , 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況
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

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究 H15 年, H16 年度終了報告書（内山 真班）

睡眠時無呼吸症候群患者における日中の覚醒レベル及び気分状態、QOL、認知機能に関する検討

分担研究者 内村直尚

（久留米大学医学部精神神経科学講座助教授）

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)および認知機能について検討した。SAS 患者 31 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、健常者との比較及び治療前後での変化を検討し、また SAS の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評価尺度であるエプワース眠気尺度(Epworth sleepiness scale: ESS)との相関も検討した。さらに上記 SAS 患者のうち 11 名に対し、視覚誘発のオドボール課題（目的刺激：「泣き」「笑い」の表情写真、非目的刺激：「中性」の表情写真）を用いて事象関連電位を測定し、P300 成分（振幅、潜時）について健常者と比較した。また SAS 患者では主観的眠気の評価を ESS で、客観的眠気の評価を反復睡眠潜時テスト (MSLT) で行い、AHI、SpO₂ < 90 (SpO₂ < 90%が全体に占める割合)、ESS 得点、MSLT での平均睡眠潜時(秒)と P300 成分（振幅、潜時）との相関にも検討した。【結果】1) 気分状態は、SAS 患者で健常者に比べ不安-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(全て P<0.01)、多くの領域の QOL (身体的領域、心理的領域、環境、全体) が有意に低下していた(全て P<0.01)。2) 治療前において AHI は身体的領域および全体の QOL と負の相関 (各々 R=-0.39、R=-0.50) を示し、ESS は身体的領域の QOL と負の相関 (R=-0.43) を示した。3) CPAP 治療 3 ヶ月後には多くの領域の気分状態 (不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、

疲労、混乱)とQOL(身体的領域、心理的領域、環境、全体)が有意に改善した。4)P300潜時がSAS患者で有意に延長していた。5)P300振幅は両群間で有意差はなかったが、表情別では「泣き」写真提示時のP300振幅はSAS患者で低下していた。健常者では表情間に有意差(「泣き」>「笑い」)を認めたが、SAS患者では表情間に有意差はなかった。6)AHIとP300潜時が正の相関($R=0.63$, $P<0.05$)を示した。【結論】1)SAS患者31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、混乱が大きく、QOLも有意に低下していた。SAS患者での重症度と日中の眠気がQOL低下に関与している可能性が示唆された。CPAP療法により多くの領域の気分状態とQOLが有意に改善した。2)SAS患者11名の調査では健常者に比べ有意にP300潜時が延長し、それは無呼吸の重症度(AHI)と相関した。つまりSAS患者では情報処理速度が有意に低下しており、重症な患者ほど処理速度が遅れる。またSAS患者では表情間認知力が低下している可能性もある。

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、作業能率の低下、抑うつ・不安などの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だけでなく、交通事故や産業事故にもつながる危険性が指摘されている。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、さらに認知機能障害を明らかにするために、SAS患者に対して自覚的指標である気分プロフィール検査(Profile of Mood States: POMS)、WHO/QOL-26 および客観的指標である事象関連電位を施行した。さらに気分状態とQOLに対する持続陽圧呼吸療法(CPAP)の

効果についても検討した。

B. 研究方法

(1)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と診断した31名(男性28名、女性3名、平均年齢: 47.4 ± 12.1 (歳)、平均BMI: 29.4 ± 5.5 (Kg/m^2))を対象とした。精神疾患や重篤な身体疾患を合併している症例は除外した。SAS患者と年齢、性別を一致させた健常者(家族の観察により常習的イビキや無呼吸を認めない)63名(男性57名、女性6名、平均年齢は 48.8 ± 9.1 (歳)、平均BMIは 23.5 ± 4.2 (Kg/m^2))をコントロールとした。両群で年齢、性別に有意差はなかったが、SAS患者では健常者に比べ平均BMIが有意に高値($P<0.0001$)であった。SAS患

者の平均 AHI は 53.7 ± 26.4 (回/時間)、平均 ESS 16.3 ± 5.0 であった。

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、治療前の SAS 患者と健常者で統計学的 (ANOVA) に比較検討した。

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。さらに全 SAS 患者 (N=31) に CPAP タイトレーションを施行後、至適圧で CPAP 療法を継続し、治療 3 ヶ月後に POMS および QOL-26 の質問紙を再施行し、治療前後での気分状態と QOL の変化を対応のある t-検定にて比較した。

(2) 上記 SAS 患者のうち男性 SAS 患者 11 名 (平均年齢 38.2 ± 9.2 歳) を対象とし、SAS 患者と年齢を一致させた男性健常者 18 名 (平均年齢 35.2 ± 8.8 歳) をコントロールとした。

方法としては全被検者に対して午後 1:30 に視覚誘発のオドボール課題を用いて事象関連電位を測定した。出現確立 20% の標的刺激として、赤ん坊の「泣き」または「笑い」写真を、出現確立 80% の非標的刺激として、赤ん坊の「中性」写真を使用した。前方のディスプレイに映る標的刺激に対して「出切る限り早くボタンを押し、数を数える」ように指示し、このときに出

現した約 0.3 秒後の最大陽性振幅を P300 とした。脳波は Fz, Cz, Pz, Oz, T3, T4 より前額部をアースとして単極誘導で記録し、20 個の脳波を加算平均処理し、事象関連電位を求めた。事象関連電位の P300 成分 (振幅、潜時) について SAS 群 (N=11) と健常群 (N=18) で統計学的に比較した。統計処理は、まず 3 元分散分析 (群: SAS 群, 健常群 × 表情: 「泣き」, 「笑い」 × 電極: Fz, Cz, Pz, Oz, T3, T4) を行い、次に各群 (表情 × 電極) および各表情 (群 × 電極) において 2 元分散分析を行った。多重比較検定には Fisher の PLSD にて 5% 以下を有意とした。

また SAS 患者では主観的な眠気の評価をエプワース眠気評価尺度 (Epworth sleepiness scale: ESS) で、客観的眠気の評価を反復睡眠潜時テスト (Multiple sleep latency test) で行った。AHI、 $SpO_2 < 90$ 、ESS、MSLT での平均睡眠潜時と P300 成分 (振幅、潜時) との相関について Pearson's test で検定した。

(倫理面への配慮)

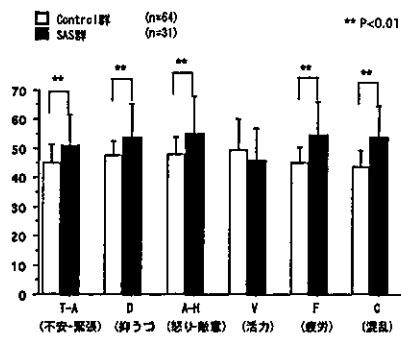
全被検者に本研究の目的、方法を口頭および文書で十分に説明し、文書による同意を得た。また本研究に参加しない場合や途中で中止した場合においても、治療上なんの不利益も被らないことを同時に説明した。なお本研究は久留米大学倫理委員会の承諾を得ている。

C. 研究結果 (1)

1) 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-敵意が強く、疲労や混乱の程度も大きかった (全 $P < 0.01$)。 (図 1)

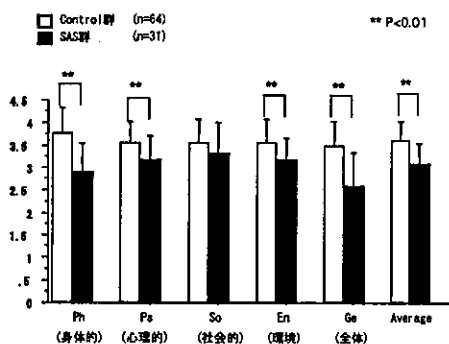
図 1. SAS患者と健常者のPOMS得点の比較



2) 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、心理的領域、環境、全体のQOLおよびQOL平均値が有意に低下していた(全 $P < 0.01$)。社会的関係のQOLには両群で有意差はなかった。(図2)

図 2. SAS患者と健常者のQOL得点の比較



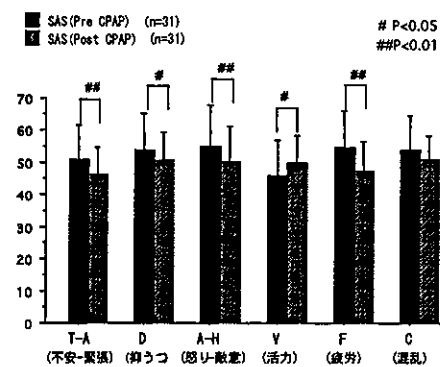
3) AHI, ESS (治療前) と気分状態、QOLとの相関

治療前においてAHIは身体的領域および全体のQOLと負の相関(各々 $R = -0.39$, $P < 0.05$, $R = -0.50$, $P < 0.01$)を示し、ESSは身体的領域のQOLと負の相関($R = -0.43$, $P < 0.05$)を示した。AHI, ESSと気分状態との間に有意な相関はなかった。

4) 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、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活力、疲労が有意に改善した(各々 $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。しかしながら混乱の有意な改

図 3. SAS患者における治療前後のPOMS得点



5) 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、環境、全体のQOLおよびQOLの平均値が有意に改善(各々 $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)した。(図4)

図 4. SAS患者における治療前後のQOL得点

