

表 題 重症患者における睡眠実態と新しい睡眠評価法の検証

論文の区分 博士課程

著 者 名 長友 香苗

担当指導教員氏名 讃井 将満 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系
専攻分野 総合医学
専攻科 外科総合医学

2020年1月10日申請の学位論文

1. 緒言

1.1 はじめに

本研究は、適切な睡眠管理を必要とするも睡眠評価法に様々な課題を抱える集中治療室 Intensive care unit (ICU) の現状に対し、日常診療内で行える簡便かつ汎用性の高い睡眠検出機器の探索を念頭に実施された。期待される新しい睡眠測定機器について、客観的評価・主観的評価の両面から検証することで、重症患者の睡眠評価法としての有用性を検討した。

本緒言では、睡眠の生理学的位置付け、健常成人における基本的な睡眠様式・調節機構を概説し、対する重症患者の睡眠の特徴、現状の課題と本研究の意義について言及する。

1.2 睡眠の意義

睡眠は生きていく上で不可欠である [1]。満足に睡眠がとれた翌日は、気分は上向き体も軽く感じられ、不十分であれば心も体も重々しく、時として心身の不調として自覚されるのは多くの人にとって身近な経験であろう。不十分な睡眠が日常生活に与える影響は大きく、些細なミスのみならず時に重大な事故を引き起こしかねないものとして注目される [2,3]。不眠が慢性化することでもたらされる健康被害は社会的損害に直結し、時として致命的になりかねない [3,4]。人が一生のうちに睡眠に費やす時間の長さを考えれば、睡眠がいかに重要か実感できよう。睡眠に対する社会的関心の高まりも周知されるところである。

ではなぜ、何のために睡眠が不可欠なのか。動物実験では、睡眠を阻害され続けたラットが多臓器不全に至り生存できなかったことが報告されている [5]。人においては詳細が未だ明らかにされていない点も多いが、睡眠を介して生体内で起こる生理学的・生化学的変化そのものが、記憶の保持 [6-9]、代謝、細胞修復、免疫機能維持といった生命活動の制御機構として注目されている [3,10-12]。睡眠は単なる生物学的活動停止などではなく、高次機能保持や生体防御を目的とした生命維持活動と位置付けられる [10,11]。

1.3 健常成人の睡眠様式

睡眠の様相は、生理学的にはポリソムノグラフィ polysomnography (PSG) で説明される。脳波 electroencephalography (EEG)・筋電図 electromyogram (EMG)・眼電図 electrooculography (EOG) からなる連続的な波形の変化が、どのような睡眠の状態にあるのかを示す [3]。PSG の標準的な検査手技と判定には、1968 年に Rechtschaffen と Kales により考案された R&K 分類 [13] を基に米国睡眠学会 American Academy of Sleep Medicine (AASM) が作成したガイドラインが広く用いられ [14]、30 秒を 1 エポックとした区分ごとに PSG 波形に表される大脳活動、筋緊張、眼球運動の特徴を分析して睡眠が評価される。大脳機能の発達した高等脊椎動物では、PSG の波形から大きく 2 つの睡眠様式に分類される。1 つはレム睡眠 (REM) と呼ばれ、急速眼球運動 rapid eye movement を伴う睡眠様式で、骨格筋の緊張は消失しているが交感神経優位な状態で呼吸心拍の活発な変動を認め、脳は

覚醒に近い状態で夢を見ていることが多い [15,16]。もう 1 つは REM 以外の睡眠という意味でノンレム睡眠(NREM)と呼ばれ、まどろんでいる程度の浅い睡眠からぐっすりと深い睡眠まで段階的に stage N1 (N1)、stage N2 (N2)、stage N3 (N3)と分類されるが、副交感神経優位で呼吸心拍の安定した安らかな状態と言える [15]。覚醒 wake (WK) から入眠で NREM となり、N1、N2、N3 と睡眠が深まった後に REM に移行し、一定時間経過後に N1 から NREM が再開される [10,15]。この推移を PSG で表すと、8 – 13Hz の α 波が 50% 以上見られる WK から 50% 未満に減少する N1 で入眠と判定され、N2 では 12 – 14Hz の紡錘波 spindle や K 複合 K complex などの特徴的な波形が外的刺激または内因性に出現する [3,15]。さらに N3 では 0.5 – 2Hz の徐波 slow wave を呈するようになり、続く REM は N1 に類似した波形として表される [15]。90 分からなる同様のサイクルが一晩の睡眠中に繰り返されるが、中盤から N3 がほとんど見られなくなり、N1、N2、REM を何度か巡り目覚めの時を迎えるのである [10,15]。

NREM 中は全身の代謝が抑制され、同化が促進される [3,11]。徐波を呈する最も睡眠段階の深い N3 は徐波睡眠 slow wave sleep (SWS) と呼ばれ、学習や記憶形成を促すとされる [6]。REM についてはこれまで不明な点が多かったが、近年、徐波を促進する作用が同定され、REM が間接的に記憶学習に関与するものと考えられるようになった [7,8]。さらに、REM は海馬を制御することで、直接的に空間や文脈の記憶形成に関与することも明らかとなった [9]。N3 や REM は回復睡眠 restorative sleep と呼ばれ、睡眠の中でも特にその意義が注目されている

[17,18]。

これら睡眠構築における各睡眠段階の割合は通常、小児、若年成人、高齢者と年齢が進むに従い変化していく（質的变化）[19]。参考値ではあるが、健常若年成人では N1 が 5 – 20%、N2 が 4 – 75%、N3 が 10 – 22%、REM が 15 – 25% の割合で分布するところ、健常高齢者では N1 が 20 – 50%、N2 が 35 – 70%、N3 が 0 – 10%、REM が 7 – 20% と全体的に睡眠が浅くなる方向に変化している[15]。一方睡眠時間は、年齢による影響の他[19]、社会的背景あるいは個体間による差が大きいものとして理解される（量的変化）[20]。数十年前と現代の平均的な睡眠時間について比較した報告もあるが[21]、睡眠時間の適正化は健康維持において重要な意味を持つと思われる[22]。

1.4 正常な睡眠調節機構

睡眠がいくつかの段階からなり、PSG における波形変化によってこれらが質的に分類されることは上記より理解されるが、そもそも睡眠・覚醒は生体内でどのように調節されるのか。大きく 2 系統の調節機構が関与している[3,10,23-25]。1 つはサーカディアンリズムによる調節機構であり、日々の睡眠・覚醒サイクルを中枢性に制御する[23-25]。体内時計を司る視交叉上核はペースメーカーとして、実際の睡眠覚醒行動や明暗などの外部環境と連動し、松果体からのメラトニン分泌を促し、睡眠を促す[23-26]。いわゆる時差ボケや昼夜シフト労働による睡眠サイクルのずれは、体内時計と睡眠覚醒行動のミスマッチが原因で起こる[3,23,24,27]。も

う 1 つの調節機構はホメオスタシスによるもので、サーカディアンリズムで制御された睡眠サイクル内で、睡眠の長さ、深度、質を制御する [10,23]。夜間入眠後に分泌が加速される成長ホルモンは SWS 増大に、朝に向け分泌のピークを迎えるコルチゾールは SWS 抑制に関与し、その他プロラクチンや甲状腺刺激ホルモン、性ホルモンなども睡眠や覚醒に伴い変動する [19,23,28]。年齢による睡眠構築の質的变化の背景には、これら内分泌機構の加齢性変化の影響が考えられている [19]。その他、食欲を抑制するレプチン、食欲増進を促すグレリンは共に睡眠中の徐波増大に関与し、後述する神経ペプチドの一種オレキシンは摂食行動促進と共に覚醒作用を有する [23,27]。このことから、睡眠と摂食行動との関連、糖代謝機構との関連が示唆される [23]。これら睡眠調節機構に関与する遺伝子支配も明らかにされつつあるが [3,12]、睡眠の直接的な引き金となるのは細胞間伝達物質としてのアデノシン、IL1、TNF α 、NO などのシグナルである [3,11,12]。睡眠サイクル異常や不眠により、内分泌系の異常、代謝障害が引き起こされ、結果として耐糖能異常、肥満などメタボリックシンドロームが誘発されることが考えられている [3,23]。これら睡眠調節系の変動は、視床下部 – 下垂体 – 副腎系hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPA Axis) や交感神経系を介して免疫機構に影響し、易感染性、心疾患、発癌のリスクとして関与することも報告されている [10,12]。

こうした生体変化を支持する睡眠・覚醒中枢は、視床下部および脳幹を中心とした領域にある [3,29,30]。睡眠が前述のように脳波上の変化として捉えられるのはすなわち、神経伝達物質を介し脳内で複雑で活発な情報のやり取りが行われているか

らと考えられる。睡眠 (REM・NREM) および覚醒の制御は、具体的には、脳幹・視床および視床下部の各部位で分泌されるアセチルコリン、 γ アミノ酪酸 γ -Aminobutyric acid (GABA)、グルタミン酸、オレキシン、ヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニン、ドパミンなどの神経伝達物質の相互作用によって起こる [3,16,29,30]。特に、睡眠と覚醒の切り替えは "flip-flop" モデルとして説明され、睡眠または覚醒いずれか一方の賦活化が他方を抑制するように拮抗し合うことで調節されると考えられている [3,29]。

こうした複雑で多様な調節機構で成り立っている睡眠メカニズムに対し、生体内で何らかの異変が起こり、これらのバランスが破綻することで睡眠の異常が起こることは容易に想像できる [31]。そして身体的・精神的異常がその結果としてもたらされるものであるということも理解される。

1.5 重症患者の睡眠

健常人と異なり、ICUで加療される患者の多くは、外傷や手術などの外的要因、感染や内因性疾患に起因する生体侵襲を受け、単一または複数の臓器障害を伴う重症患者として位置付けられる。その複雑な病態や背景疾患に対し、必要に応じて昼夜を問わず行われる処置や検査、生命維持を目的とした医療機器装着や多数の薬剤が投与される様相は、一般病棟と比較しても日常と大きく異なる特殊な環境と言える。こうした状況の中、患者の「眠れない」という訴えは決して稀なことではなく、重症患者にとって不眠はICUでの記憶に残る不快体験の一つとして報告されている

[32,33]。健常人同様、不眠が情動として不快であるだけでなく、その影響が生体に不利益をもたらすことが健常人以上に懸念される。具体的には、不眠に伴う呼吸機能抑制は人工呼吸器離脱を妨げ [17,18,24,34,35]、交感神経の賦活は不整脈を誘発し [17,24,35]、記憶障害や認知機能障害 [3,24,25,34]、せん妄との関連因子となることも指摘されている [18,24,25,34-36]。これら合併症による直接的な予後増悪に加え、ICU生存退室者においても集中治療後症候群と呼ばれる身体機能低下および高次機能障害遷延に、月単位ないし年単位にわたり悩まされることが報告されている [37,38]。従って重症患者における不眠・睡眠障害は、急性期の治療過程のみならず回復後まで含めた中長期的経過において極めて不利であると考えられ、積極的な睡眠促進が望まれる。

では、重症患者はどのように「眠れない」のか。重症患者の不眠の実態を端的に言えば、通常夜間総睡眠時間は健常人と同等であるのに対し、①睡眠潜時の延長、②浅睡眠の増大かつ深睡眠の抑制、③頻回な中途覚醒による高度な分断化、④昼間の傾眠として特徴づけられる [17,18,24,25,34,35]。すなわち「なかなか入眠できず、うとうとするばかりで容易に目が醒め、昼間眠くなる」といった様相として理解されよう。このような重症患者の睡眠構築は PSG 上、N3 や REM の著明な抑制、N1 および N2 の増大、WK・NREM・REM 間の頻回の段階移行と WK そのものの頻度増加、総睡眠時間の日中に偏った分布として検出される [34-36]。

1.6 重症患者の不眠の原因

重症患者の睡眠障害の原因は何か。まず考えられるのは、ICUの特殊性に由来する環境因子である [17,24,25,34,35,39]。ICUでの日常診療行為、すなわち昼夜を問わない診療下で生じる夜間の音・光が第一に挙げられる。一例ではあるが、患者の視点で不眠要因を 10 段階で評価した Sleep in the Intensive Care Unit

Questionnaire では、特に医療者の話し声が大きな要因として指摘された [40]。看護師による清浄行為やカテーテル管理といったケアについても行う時間の配慮が重要と考えられる。

また、痛みや苦痛も大きな要因である [24,34,35]。手術後の疼痛に加え、痛みを伴う検査や処置が救命目的に常時行われるのがICUの特徴であると言っても過言ではない。創痛のみならず、留置中のドレーンの不快感、気管チューブや人工呼吸器との不同調などの医療行為も大きな苦痛を伴う。痛みはなくとも、単純に点滴やモニターケーブルなどが体に装着しているというだけでも煩わしく、睡眠を妨げる要因となることは想像に難くない。

しかしながら、重症患者の不眠の原因は単純ではない。疾患あるいは病態そのものが病的因子として睡眠異常を誘発するという点も、ICUの特殊性と考えられる。喘息や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸障害、神経筋障害や心不全は直接的な睡眠障害の原因となりうる [38,41]。前述のような睡眠調節を支持する生体機構を考えれば、生体侵襲に伴う各種サイトカインなどの炎症性ケミカルメディエーターの賦活化、内分泌代謝異常、神経伝達物質の不均衡やこれらに伴うサーカディアンリズム異常などが重症患者の睡眠様式に多大な影響を与えるであろうことは容易に理解されよ

う [24,25,42]。循環作動薬や鎮静薬などのICU頻用薬の睡眠脳波への関与も報告されており [25,35,43]、薬剤使用下で一見眠っているような体動抑制状態や鎮静状態であっても、必ずしも有効な睡眠が得られているとは限らないことに注意が必要である [25,43,44]。

しかしながら現状では、健常人の睡眠調節機構と同様、重症患者の不眠のメカニズムも完全には明らかにされていないと考えるのが妥当である。

1.7 重症患者の睡眠評価法と問題点

不明な点が未だ多い重症患者の不眠の実態であるが、睡眠評価法それ自体にも様々な問題が内含されているのが事実である。唯一確立された測定方法である PSG も、ゴールドスタンダードでありながら実用性においては課題が多い [38,45]。測定には多くのモニターケーブル装着が必須であり、誰にでも設置できるものではなく、専門技師に頼らざるを得ない。また、装着は患者の理解と協力が不可欠で、長時間に及ぶ測定では忍容性の点で断念する場合も珍しくない。データ解析には高度な技術や時間を要し、リアルタイムでの評価に向かない。こうした技術的煩雑さやそれに伴うコストが実施の障壁となっていることから、より簡便で汎用性が高く、日常使用に適した評価法が望まれる。PSG に代わる機器の探索も進められているが、現状では未だ検証段階である [46-49]。

一方、睡眠は自覚的な評価も重要視され、睡眠日記や質問票を用いた不眠の評価が一般的には行われている [50,51]。確かに、コミュニケーションが可能な場合、

眠れたかどうか、眠れなかったとしたらどのような状況だったかなど、直接尋ねることができれば簡潔であろう。重症患者においても同様に、これまでICUで実施可能な主観的評価法として Richards–Campbell Sleep Questionnaire (RCSQ) が用いられてきた [52-54]。前夜の睡眠状況について、睡眠深度、睡眠潜時、中途覚醒、中途覚醒後再入眠、睡眠の質の 5 項目をそれぞれ 0 – 100mm の Visual Analogue Scale (VAS) で表し、その平均値で評価する方法で、高得点ほど良質な睡眠を意味する [52,53]。患者の状態や施設間の差が影響することが予想されるが、これまでの調査による例では、睡眠深度の項目では 50 以下であったが、その他の項目では概ね 60 前後の回答を得たとの報告がある [54]。設問数も少なく比較的平易な上 PSG との相関も示されており [53]、日本語での検証も実施されている [55]。しかし、協力を仰げる患者においては有用性が期待できるものの、ICUにおいては全ての患者で必ずしも自己評価可能な状態とは限らない。特に重症度の高い患者ほど、身体的・全人的苦痛からの協力拒否、せん妄や中枢神経障害・深鎮静によるコミュニケーション障害などにより評価困難が想定される。

以上より、睡眠の適正化が必要とされている重症患者において、日常的に簡便に行える睡眠評価法が実用化され、これを用いて睡眠促進が図られることが望まれるものの、理想的な評価法が見つかっていない現状が理解される。

2. 目的

以上を踏まえ、ICUにおける重症患者の睡眠測定を日常的にかつ広く実施でき、解析も容易な睡眠測定機器の探索が重要と考えられた。本研究では、①ベッドマットレスの下に設置する非装着型睡眠検出シート眠りスキャン(NSCAN; Paramount Bed Co., Ltd., Tokyo, Japan)および②前額部に装着する簡易脳波計Root® with SedLine® (SedLine; Masimo, Irvine, CA)を用いて患者睡眠データを測定し、客観的睡眠評価法として確立された PSG と比較すると同時に、RCSQを用いてこれら客観的睡眠測定値と自覚的睡眠評価との関連を調査し、主観的な睡眠の満足感を反映する客観的睡眠測定法を明らかにすることを目的とした。すなわち、NSCANおよびSedLineの睡眠測定装置としての性能を客観的・主観的両面から検証し、有用性を検討することが本研究での目的である。

3. 方法

3.1 対象および除外基準

2017年3月から11月の間に自治医科大学附属さいたま医療センターICUに入室し72時間以上滞在した成人患者を対象とする。当該施設は約600床からなる教育研究機関であり、同ICUでは主として専従医が24時間体制で診療を行っている。入室患者の多くは、心臓血管外科手術後および各種合併症を有する周術期患者、人工呼吸器や持続的腎代替療法はじめ体外循環機器を要する患者、敗血症など集学的治療を要する状態の患者であり、患者1人または2人につき看護師1人が担当する。循環器内科管理病床含むICU全22床からなる病床のうち、本研究は研究実施期間中最も重症度の高い患者の入床区画に相当し、NSCANが設置された8床で実施された。20歳未満の小児、無症候性含む中枢神経障害の既往または経過中の発症、ICU入室以前の認知症の診断および何らかの精神疾患の既往、アルコールおよび薬物依存、ICU入室時点での明らかな見当識障害、心肺停止後患者、日本語が理解困難な患者を除外基準とした。ICU入室後にせん妄を発症した患者については、せん妄が可逆的で日内変動を特徴とし、集中力の低下や注意力の欠如などの症状に止まりコミュニケーション可能な場合も多く含まれることから[56]、睡眠自己評価可能な場合については可能な限り対象とした。当施設ICUでは、日常診療として看護師がConfusion-Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) [57,58]を1日に複数回評価しており、1日につき1回でも陽性であった場合をせん妄とした。

3.2 研究倫理

本研究は睡眠促進策を用いた介入前後比較研究と並行して実施された前向き観察研究であり、自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究等倫理審査委員会の承認を受け実施された（S16-071）。

患者本人および家族に説明し書面で同意取得を得た上で測定を開始し、患者忍容性が不良の場合、および処置などで測定継続困難となった場合などは、測定開始後であっても中断することとした。

3.3 患者情報

対象となった患者の背景データとして、年齢、性別、ICU入室時重症度、入室理由、人工呼吸器装着期間、ICU滞在期間、28日生存の有無、および睡眠測定実施時の人工呼吸器装着状況、意識状態や意識に関連する薬剤の使用状況を電子カルテおよび重症患者システムなどの記録より採取した。

3.4 機器概要および測定方法

3.4.1 PSG

PSG (Alice 6 LDx; Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) は国際 10-20 法に従い、12 チャンネルの EEG (F4/M1, C4/M1, O2/M1, F3/M2, C3/M2, and O1/M2)、EMG (左右および正中オトガイ筋)、EOG (左右外眼)、心電図 (II 誘導) からなるモニターケーブルを装着して行った。準備およびモニター装着は専任技師と検者

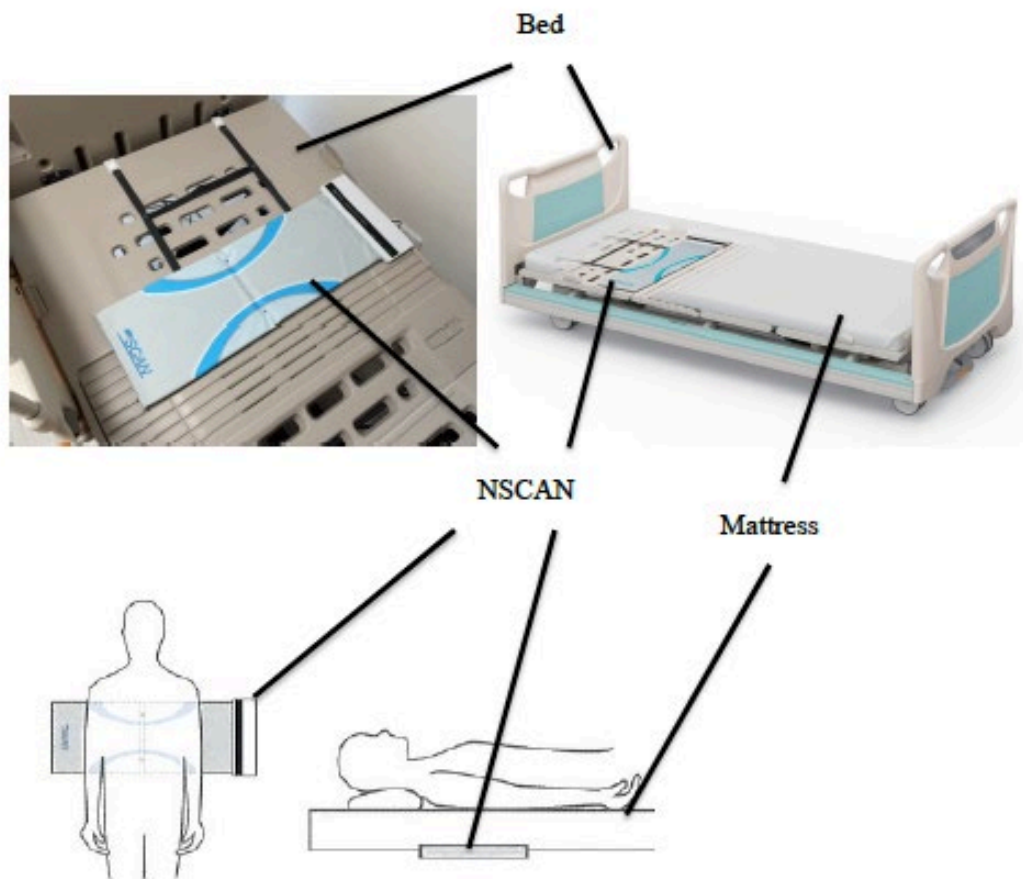
が日中に行い、24 時間測定された。専用のアプリケーションを搭載したコンピューターにモニターを接続すると、各モニター波形がリアルタイムに画面に表示され、同時にデータとして保存された。検査終了後、検者がモニターを外し、保存された 24 時間データを電子媒体に取り出し、外部の専門機関に解析依頼した。PSG データの解析は、解析歴 22 年 4500 例の経験のある専任の Registered Polysomnographic Technologist®により行われ、AASMスコアリングマニュアル Version2.4 [14]に基づいて 30 秒 1 エポックごとに WK、N1、N2、N3、REM のいずれかの睡眠段階に判定された。夜間(21 時から翌 5 時 59 分)および日中(6時から 20 時 59 分)における各睡眠段階の割合(%)、夜間日中それぞれの総睡眠時間 total sleep time (TST= NREM+REM)、夜間 540 分および日中 900 分に対するそれぞれの TST の割合を夜間または日中睡眠効率 sleep efficiency (SE) (%) としてそれぞれ計算した。夜間についてはさらに時間あたりの覚醒回数 Arousal index (ArI)、WK・NREM・REM の移行頻度を示す睡眠段階移行回数 Stage shifts も解析し、睡眠の不安定性を評価した [59]。

3.4.2 NSCAN

NSCAN は全長約 28cm、幅約 77cm、シート部厚さ約 1cm からなる薄型のシートであり、患者がベッドに臥床した際背中に当たる部分に合わせベッドマットレス下に敷いて用いられる (Figure 1)。内部のセンサーにより体動・呼吸・脈拍が検知され、それらの情報から睡眠、覚醒、在床の有無、電源の入切が判定される。無線

で接続し専用のアプリケーションを用いると、NSCAN 使用中の患者の睡眠または覚醒の有無がリアルタイムで表示される。判定結果はメモリーカードに保存され、専用の解析ソフトがインストールされたコンピュータで 1 分ごとのデータとして採取される。本研究では、リアルタイムモニターは使用せず、24 時間 PSG 測定を実施した時間に相当するデータを患者退床後に採取して解析に用いた。

Figure 1. The images of NSCAN



NSCAN is a non-wearable sheet monitor of measuring sleep placed under a mattress and can automatically identify sleep-wake cycles and whether a patient is in bed by assessing the body motions, respiratory and heartbeat movements; it specifically benefits from not needing to be worn. The photos (upper) describe a bed with NSCAN setting without a mattress. The images (lower) describe the patient posture lying on the mattress upon the NSCAN.

3.4.3 SedLine

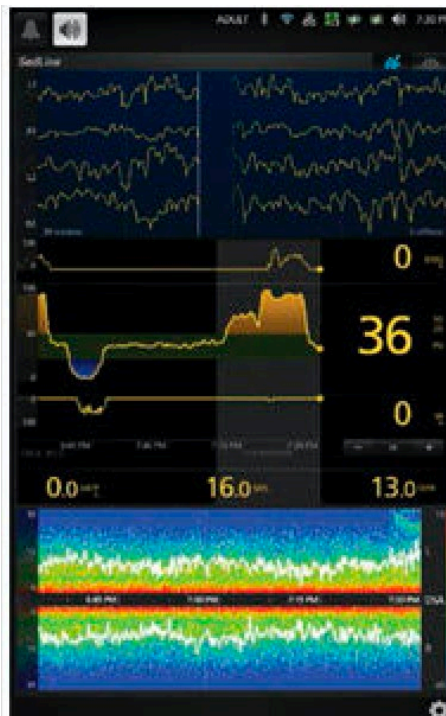
SedLineはリアルタイムに麻酔深度を測るモニターとして通常用いられる。患者前頭部に装着するシール状のモニター (Figure 2.a) は、AASMガイドライン[14]に推奨される左右対称な前頭部4チャンネル EEG の位置に相当し、測定波形は0 – 100のスケールからなる Patient State Index (PSI) に変換される。PSIは麻酔深度が深いほど小さい値となり、1つの目安として、全身麻酔中は25 から 50 の範囲で調節されることが目標とされる。PSIは、モニターケーブルに接続された本体画面に随時表示され (Figure 2.b)、専用ソフトをインストールしたコンピューターに接続して2秒ごとの値として採取・保存される。PSIの他、モニターには EEG をもとに脳の活動性を Density Spectral Array (DSA) としてリアルタイムに表示して視認性を図っているが (Figure 2.b)、本研究では PSI データのみ解析に用いた。

Figure 2. The images of SedLine monitor

a)



b)



a) The seal of the SedLine monitor is used to be attached onto the front of the patient. b) The screen of the SedLine monitor shows the frontal EEG (upper), PSI (middle; 36 is the PSI and the trend line described on the left), and the Density Spectral Array (lower; visualizing brain activity).

3.4.4 RCSQ

PSG 測定を行なった同日夜間の睡眠状況につき、翌日起床後に患者ごとに RCSQ を評価した (Figure 3)。RCSQ は日本語での検証に従い [55]、かつ原作者の 許諾を得て、高齢患者や気管挿管患者でも理解しやすく指さしで返答できるよう、 5 項目の質問の文字や VAS の数字を大きくし、イラストを記載した。必要時看護師 や家族の介助下で回答を行なった。

Figure 3. Richards–Campbell sleep questionnaire

1. 昨晚の眠りの深さについて (眠りが浅いほど低い点数)			
全く眠れ なかった	0	_____	100 ぐっすり 眠れた
2. 眠るまでにかかった時間について (時間がかかったほど低い点数)			
全く眠れ なかった	0	_____	100 すぐに 眠れた
3. 途中で目が醒めたかどうかについて (頻繁に目が醒めたほど低い点数)			
全く眠れ なかった	0	_____	100 全く目が覚 めなかった
4. 途中で目醒めてから再び眠りにつくまでについて (寝付けなほど低い点数)			
全く眠れ なかった	0	_____	100 全く目が覚め なかった or すぐに眠れた
5. 眠りの質について (眠りの質が悪いほど低い点数)			
全く眠れ なかった	0	_____	100 ぐっすり 眠れた

Richards–Campbell sleep questionnaire (RCSQ) assesses sleep depth, sleep latency, frequency of awakenings, latency after awakenings back to sleep, and sleep quality using a 100–mm visual analog scale. Higher scores indicate satisfactory sleep. The total RCSQ score is calculated as the average of the ratings on each of these five questions. The original English version of the RCSQ was translated into Japanese.

本研究で測定し、解析に用いた睡眠パラメーター一覧を Table 1. に示す。

Table 1. The sleep parameters evaluated with each method of sleep measurement

Methods and parameters	Explanation
PSG	
TST (min)	Total sleep time (NREM+REM)
SE (%)	TST (Night)/540, TST (Day)/900
Sleep stage ratio (%)	Time of each sleep stage/TST
ArI (/hr)	Arousal numbers/hour
Stage shifts (/hr)	Frequencies of shift among WK/NREM/REM
NSCAN	
TST (min)	Total sleep time
SE (%)	TST (Night)/540, TST (Day)/900
Awakenings	Frequencies from sleep to wake
SedLine	
PSI	0 – 100 (Smaller value indicates deep sedation)
RCSQ (Night)	
RCSQ	0 – 100 as the average of 5 sleep questions

PSG=polysomnography, Night=from 21:00 to 05:59 (540min), Day=from 06:00 to 20:59 (900min), TST=Total sleep time, NREM=Non rapid eye movement sleep (i.e., N1 + N2 + N3), REM=Rapid eye movement sleep, SE=Sleep efficiency, ArI=Arousal Index, WK=wake, NSCAN=Nemuri scan, SedLine=Root® with SedLine®, PSI=Patient state index, RCSQ=Richards–Campbell Sleep Questionnaire

4. 解析方法

解析にはEZR [60] (R software version 3.4.1)を用い、名義変数は個数(%)、連続変数は中央値(25% – 75% 四分位)で表した。有意水準はP値<0.05と定めた。以下、比較対象評価法ごとに解析方法の詳細を記載する。

4.1 NSCAN と PSG

あらかじめベッドマットレス下に設置されていたNSCANから、PSGが測定された時刻に該当する24時間分のデータを抽出し、1分ごとに判定される睡眠、覚醒、電源入切、不在床のいずれかのデータのうち、睡眠または覚醒と判定されたデータを解析に用いた。日中または夜間のTST(分)、SE(%)、夜間については睡眠から覚醒に移行した回数を覚醒回数として算出した。また先行研究に倣い[46]、1分ごとのNSCANデータを30秒ごとに分割して30秒ごとのPSGデータと比較した。例えば、22時30分のNSCAN判定が「睡眠」であった場合、22時30分0秒から29秒と22時30分30秒から59秒の2つの30秒間を「睡眠」とし、22時30分0秒から29秒および22時30分30秒から59秒のPSGの判定と比較した。PSGの各睡眠段階の判定は、全ての睡眠深度のNREMまたはREMをそれぞれ睡眠とし、NSCANの睡眠判定と一致度、感度、特異度を検出した。具体的には、一致度は睡眠または覚醒と判定された算定対象全エポック数に対してNSCANの判定とPSGの判定が一致したエポック数の割合、感度はPSGが睡眠(REMまたはNREM)を示したエポック数に対してこのうちNSCANが睡眠

と判定したエポック数の割合、特異度は PSG が覚醒を示したエポック数に対してこのうち NSCAN が覚醒と判定したエポック数の割合として算出した。NSCAN の判定が、電源切や不在床などで睡眠または覚醒以外であった場合は、その時刻の NSCAN および PSG データは解析から除外した。

4.2 SedLine と PSG

PSG と平行して測定された SedLine から 24 時間 PSG に該当する時刻の PSI データを抽出し、解析に用いた。2 秒ごとの PSI に対し、30 秒ごとの PSG データを 2 秒ごとに分割して比較した。例えば、22 時 30 分 0 秒から 29 秒の PSG 判定が N1 であった場合、22 時 30 分 0 から 1 秒、2 から 3 秒、以降 28 から 29 秒までの 15 データを全て N1 とした。2 秒ごとに分割した PSG の WK、N1、N2、N3、REM の各判定に対する PSI 値の分布を解析した。アーチファクトなど何らかの理由により PSI が測定不能であった場合は、その時刻の PSI および PSG データを解析から除外した。

4.3 RCSQ と PSG、NSCAN、SedLine

患者ごとに取得した夜間 RCSQ データに対し、PSG については夜間 SE (%)、各睡眠段階割合 (%) およびいくつかの睡眠段階を組み合わせた割合 (%) との相関を、NSCAN については夜間 SE (%) と覚醒回数との相関を、SedLine については夜間 PSI 平均値との相関を解析した。PSG および NSCAN と RCSQ との相関は

Spearman の順位相関係数、PSI と RCSQ との相関は Pearson の積率相関係数を用いた。

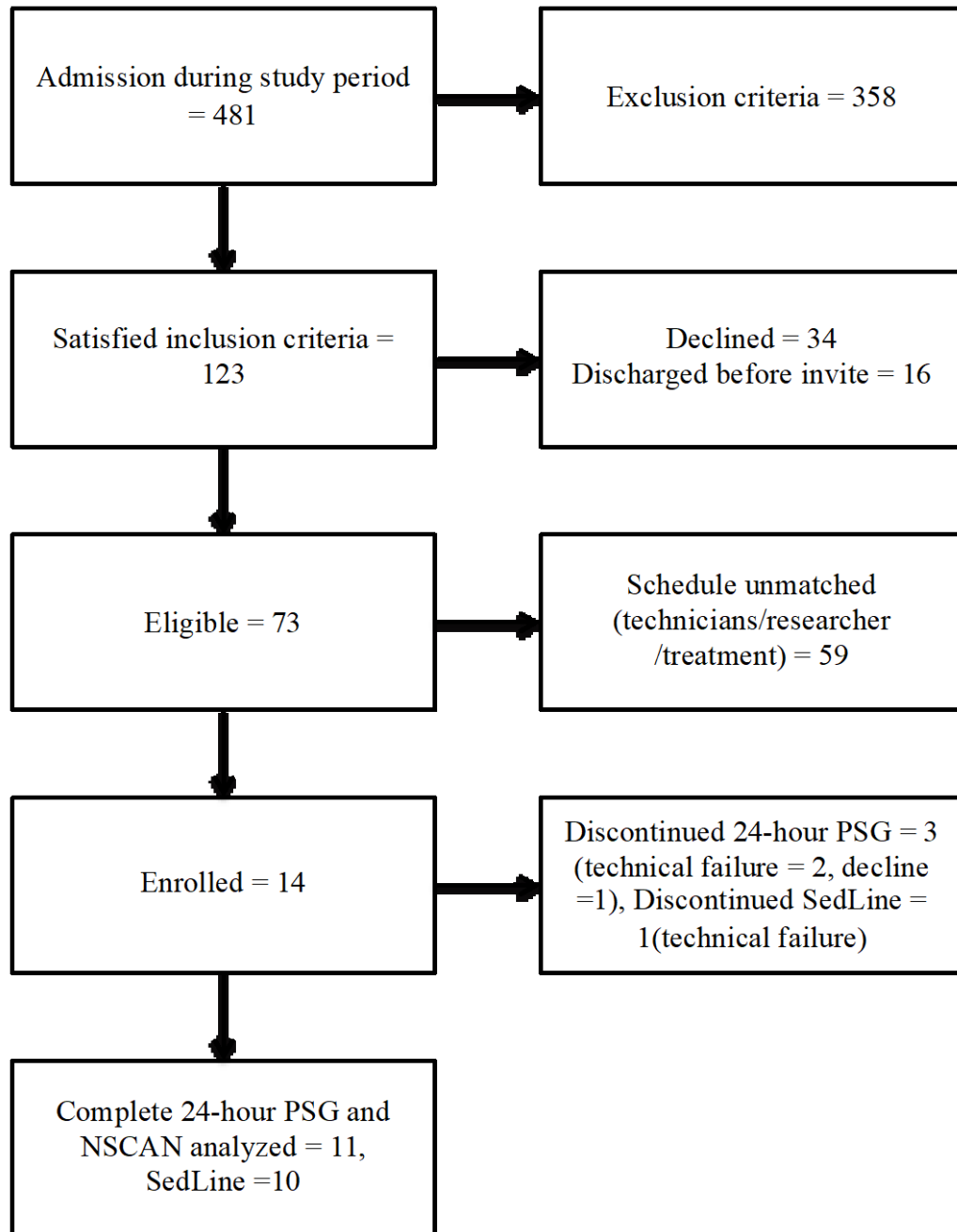
5. 結果

5.1 患者背景

研究実施期間中にICUに入室した481名の患者のうち、対象患者は123名であった。このうち34名でPSGの同意を得られず、16名は研究同意取得前にICU退室、59名は検査および処置、あるいは検者・技師の不在などで研究実施不可と判断された。14名で研究準備されたが、1名は測定開始後間もなくPSG装着の不快感に耐えられず、2名は測定開始後短時間で汗や皮脂などでPSGモニターが外れやすい状態となり測定中断となった。最終的に11名の重症患者で24時間PSGが実施された (Figure 4)。

PSGと平行してNSCANおよびSedLineの睡眠データ採取を行った。NSCANは11名全例で測定実施されたが、患者によってはNSCANのセンサーが感知しない体位や予期せぬ電源コードの外れが一定時間あった。SedLineは何らかの理由でPSIが検出不良であり測定データが得られなかった1名を除く10名でデータ採取された。

Figure 4. Prevalence of the enrollment



対象となった 11 名の患者の内訳は、1 名の敗血症症例を除き全て周術期患者であり、特に緊急手術 3 名を含むほとんどが心臓血管外科術後患者であった。睡眠測定は ICU 入室概ね 4 日目から 5 日目に行われ、4 名が気管挿管中であり、うち 1 名でデクスメデトミジンが投与されていた。また気管挿管の有無によらず術後鎮痛目的に 5 名でフェンタニルが投与され、睡眠補助薬として 1 名にラメルテオン、4 名にスボレキサントが投与されていた。その他の鎮静薬はじめ意識に影響しうる薬剤は使用されていなかった。鎮静深度の指標である Richmond Agitation–Sedation Scale (RASS) のスケールでは、11 名全例で十分にコミュニケーション可能な状態で管理されていたことが示唆された。一方で、看護師による CAM-ICU を用いた判定でせん妄と評価された患者が 3 名いたが、せん妄患者を含む 11 名全員から睡眠自己評価の回答を得ることができた (Table 2)。

Table 2. Characteristics of the participants (the result evaluated with SedLine)

Total n = 11 (10)	Number or Median	% or IQR
Male, n	8 (8)	72.7 (80.0)
Age, year	70.0 (72.0)	67.5 – 77.0 (67.3 – 77.5)
APACHE II on admission	18.0 (18.0)	15.5 – 22.5 (15.3 – 23.3)
Medical, n	1 = Septic shock (1)	9.1 (10.0)
Perioperative, n	10 (9)	90.9 (90.0)
Cardiovascular	9 (8)	
Hepatic resection	1 (1)	
Emergency	3 = Cardiovascular (3)	
Length of MV, day	2 (2)	1.5 – 8.5 (1.3 – 7.8)
Length of ICU stay, day	7 (7)	5.5 – 13.0 (5.3 – 11.5)
28-day survival, n	10 (9)	90.9 (90.0)
Condition on sleep measurement		
ICU day (Day of admission = 1)	5 (4.5)	4.0 – 5.8 (4.5 – 5.8)
MV with intubation, n	4 (3)	36.4 (30.0)
Sedatives, n	5 (5)	45.5 (50.0)
Sleep agent, n	5 (5)	45.5 (50.0)
Maximum RASS		
Night (21:00 – 05:99)	–1.0 (–1.0)	–1.0 – –0.5 (–1.0 – –0.3)
Day (06:00 – 20:59)	0.0 (–0.5)	–1.0 – 0.0 (–1.0 – –0.0)
Delirium, n	3 (3)	27.3 (30.0)

IQR=25% – 75% interquartile range, MV=Mechanical ventilation, RASS=Richmond Agitation–Sedation Scale. Sedatives indicate fentanyl in 5 patients within dexmedetomidine in 1. Sleep agent indicates ramelteon in 1 and suvorexant in 4.

5.2 PSG

11 名で 24 時間測定された PSG からは、30 秒ごと計 31680 エポックの睡眠データが採取された。夜間 PSG 測定結果の中央値 (25% – 75% 四分位) では、TST 456 (353.0 – 517.0) 分、SE 84.4 (65.4 – 95.8) %、N1 22.2 (14.4 – 41.4) %、N2 20.5 (19.3 – 53.5) %、N3 0.4 (0.0 – 4.4) %、REM 0.1 (0.0 – 1.8) % と、睡眠時間は一般的な成人のそれと大きく変わらないものの、浅い睡眠の割合が多く、回復睡眠が著明に抑制されていた。ArI 14.1 (8.0 – 20.3)、睡眠段階移行回数 8.0 (2.9 – 11.5) であり睡眠不安定性は中等度で、日中 SE 33.9 (21.9 – 60.3) % うち N1 22.2 (13.5 – 30.0) % と日中傾眠傾向であった (Table 3)。

Table 3. The result of the PSG measurement

Total n = 11	Median	IQR
PSG Night (21:00 – 05:59)		
TST (min)	456.0	353.0 – 517.5
SE (%)	84.4	65.4 – 95.8
WK (%)	15.6	4.2 – 34.6
N1 (%)	22.2	14.4 – 41.4
N2 (%)	20.5	19.3 – 53.5
N3 (%)	0.4	0.0 – 4.4
REM (%)	0.1	0.0 – 1.8
ArI (arousals/h)	14.1	8.0 – 20.3
Stage shifts (/h)	8.9	2.9 – 11.5
PSG Day (06:00 – 20:59)		
TST (min)	305.0	186.2 – 542.5
SE (%)	33.9	21.9 – 60.3
WK (%)	66.1	39.7 – 78.1
N1 (%)	22.0	13.1 – 30.0
N2 (%)	8.2	4.1 – 19.6
N3 (%)	0.0	0.0 – 0.7
REM (%)	0.0	0.0 – 0.6

IQR=25% – 75% interquartile range, PSG=polysomnography, TST=Total sleep time (N1+N2+N3+REM), SE=Sleep efficiency (TST/540 for Night; TST/900 for Day), WK=wake, N1=Sleep stage N1, N2=Sleep stage N2, N3=Sleep stage N3, NREM=Non rapid eye movement sleep (i.e. N1 + N2 + N3), REM=Rapid eye movement sleep. ArI=Arousal Index (Arousal numbers per hour). Stage shifts=the transition number per hour among WK, REM, and NREM.

5.3 NSCAN と PSG との比較

NSCAN により採取されたデータは、測定中の予期せぬ電源コードの脱落を除く計 15106 分の結果が記録され、30 秒ごとの分割で、睡眠の判定は 21985 エポック、覚醒の判定は 6233 エポック計 28218 エポックを解析対象として得た。主に坐位を好んだ患者データに由来する不在床の判定が一定時間あったが (1994 エポック)、睡眠または覚醒の判定ではなかったため解析から除外した。

NSCAN の判定では、夜間 TST 500.0 (444.5 – 525.5) 分、SE 96.3 (82.3 – 98.6) %、覚醒回数 8.0 (2.5 – 11.0) 回に対し、日中 TST 710.0 (517.0 – 750.5) 分および SE 78.9 (65.8 – 84.3) % であった (Table 4)。

Table 4. The result of the NSCAN measurement

	Median	IQR
Night (21:00 – 05:59)		
TST (min)	500.0	444.5 – 525.5
SE (%)	96.3	82.3 – 98.6
Awakenings	8.0	2.5 – 11.0
Day (06:00 – 20:59)		
TST (min)	710.0	517.0 – 750.5
SE (%)	78.9	65.8 – 84.3

NSCAN=Nemuri scan, IQR=25% – 75% interquartile range, WK=wake, TST=Total sleep time, SE=Sleep efficiency (TST/540 for Night; TST/900 for Day)

PSG に対する NSCAN の一致度、感度、特異度 (95% 信頼区間) はそれぞれ、
68.4 (68.9 – 69.0) %、90.1 (89.7 – 90.6) %、38.8 (37.9 – 39.7) % と解析された
(Table 5)。

Table 5. Validity of the NSCAN compared with PSG

		95% CI
Coincidence, %	68.4	67.9 – 69.0
Sensitivity, %	90.1	89.7 – 90.6
Specificity, %	38.8	37.9 – 39.7
PPV, %	66.8	66.2 – 67.4
NPV, %	74.2	73.1 – 75.3
PLR	1.472	1.450 – 1.495
NLR	0.254	0.241 – 0.268

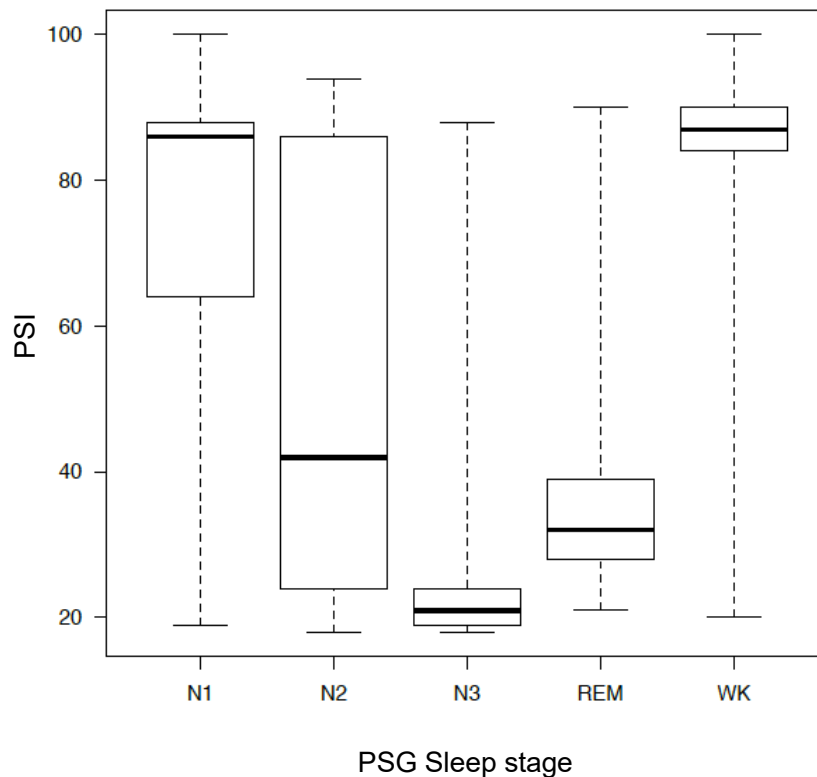
NSCAN=Nemuri scan, PSG=polysomnography, CI=Confidence interval, NLR=Negative likelihood ratio, NPV=Negative predictive value, PLR=Positive likelihood ratio, PPV=Positive predictive value

5.4 SelLine と PSG との比較

10 名から採取された SedLine による PSI データは、アーチファクトなどによる欠損を除き、2 秒ごと 427075 エポック採取された。

24 時間 PSG の睡眠段階ごとの PSI 中央値 (25% – 75% 四分位) は、N1 86.0 (64.0 – 88.0)、N2 42.0 (24.0 – 86.0)、N3 21.0 (19.0 – 24.0)、REM 32.0 (28.0 – 38.8)、WK 87.0 (84.0 – 90.0) と睡眠深度に従って分布していた (Figure 5)。

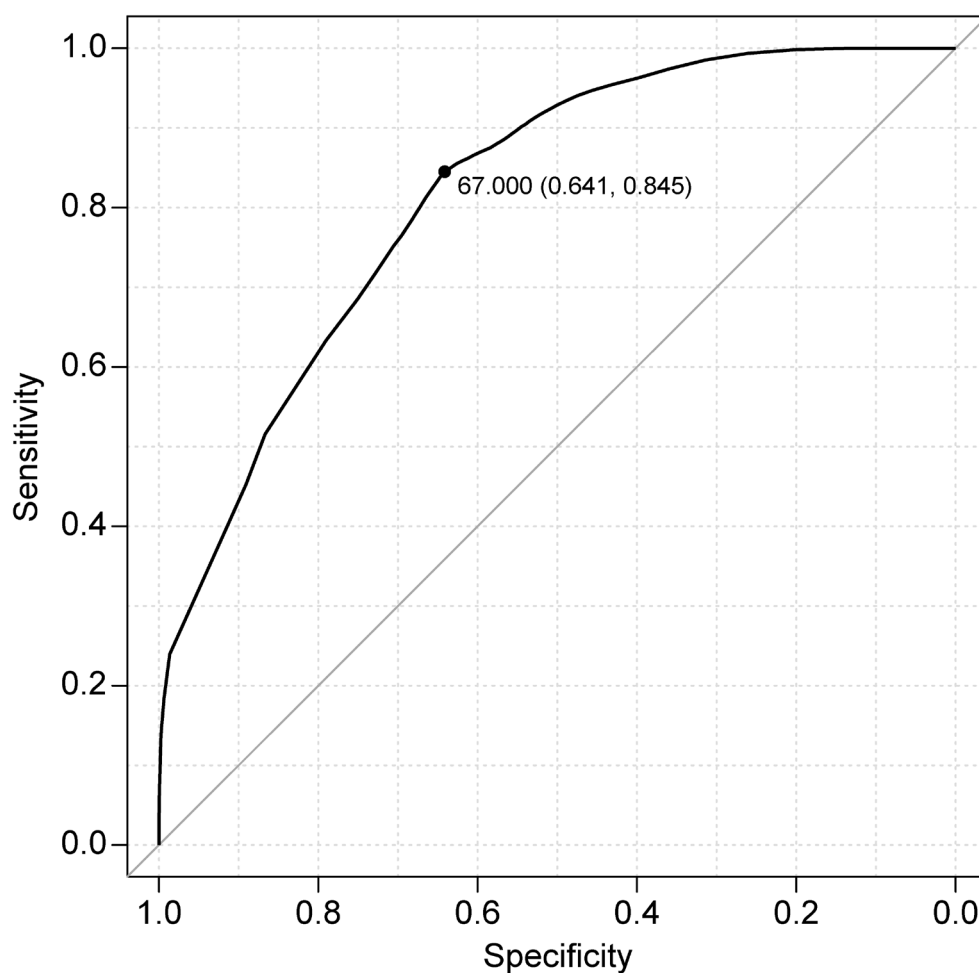
Figure 5. Boxplot of PSI for each sleep stage from PSG



N1=Sleep stage N1, N2=Sleep stage N2, N3=Sleep stage N3, REM=Rapid eye movement, WK=wake, the horizontal line=sleep stages of PSG, the vertical line=PSI, The boxes show the 25% – 75% interquartile range with the median (thick line inside) and the whiskers indicate the maximum and the minimum values.

また、Receiver Operating Characteristic (ROC) を用い、N2 以下の睡眠深度指標として PSI カットオフ値 67 が解析された (感度 0.845、特異度 0.641、the area under the curve 0.818) (Figure 6)。

Figure 6. ROC of PSI for sleep depth with stage N2 or deeper



ROC=Receiver Operating Characteristic, PSI=Patient state index, the horizontal line=specificity, the vertical line=sensitivity. The cutoff value of PSI to distinguish N1 and N2 indicates 67.0 (specificity, 0.641; sensitivity, 0.845) and the area under the curve is 0.818.

5.5 RCSQ と PSG 、NSCAN、SedLine

11 名の RCSQ 結果中央値 (25% – 75% 四分位) は 68.0 (26.3 – 83.5) であり、患者ごとのばらつきが目立った (Table 6)。

Table 6. The result of RCSQ from 11 participants (10 participants evaluated with SedLine)

	Median	IQR
RCSQ (average of 5 questions)	68.0 (71.0)	26.3 – 83.5 (34.4 – 88.8)
Sleep depth	62.0 (62.0)	33.0 – 86.5 (38.0 – 89.0)
Sleep latency	65.0 (78.0)	36.5 – 81.5 (61.0 – 82.0)
Frequency of awakenings	60.0 (60.0)	17.0 – 81.5 (22.0 – 87.0)
Sleep latency after awakenings	80.0 (89.0)	21.0 – 90.0 (25.0 – 92.5)
Sleep quality	68.0 (82.0)	20.0 – 91.0 (28.0 – 91.0)

IQR=25% – 75% interquartile range, RCSQ=Richards–Campbell sleep questionnaire

RCSQ と夜間の各客観的睡眠評価データの相関としては、PSG の N2 単独および N2+N3+REM の夜間睡眠時間に対する割合、PSI 患者ごと夜間の平均値と相関を認めた。その他の PSG の睡眠段階および NSCAN との相関は認めなかった (Table 7)。

Table 7. The correlation of RCSQ compared to PSG, NSAN and SedLine

	Correlation	P-value
PSG Night (21:00 – 05:59)		
SE (=TST)	0.000	1.000
N1	−0.227	0.503
N2	0.727	0.015*
N3	0.191	0.574
REM	0.486	0.130
N1 + N2	0.336	0.313
N2 + N3 + REM	0.7	0.021*
N3 + REM	0.483	0.132
ArI	0.000	1.000
Stage shifts	−0.027	0.946
PSG Day (06:00 – 20:59)		
SE (=TST)	0.082	0.818
NSCAN Night (21:00 – 05:59)		
SE (=TST)	0.500	0.121
Awakenings	−0.540	0.086
PSI nighttime average	0.816 [−0.955 −0.383]	0.004*

PSG=polysomnography, TST=Total sleep time (N1+N2+N3+REM), WK=wake, N1=Sleep stage N1, N2=Sleep stage N2, N3=Sleep stage N3, REM=Rapid eye movement. SE=Sleep efficiency (TST/540 for Night; TST/900 for Day), NSCAN=Nemuri scan, PSI=Patient state index, ArI= Arousal Index (Arousal numbers per hour), Stage shifts=the transition number per hour among WK, REM, and NREM

* Statistically significant at $p < 0.05$.

6. 考察

6.1 PSG が示す重症患者の睡眠

本研究では、睡眠測定ゴールドスタンダードである PSG を用いた重症患者の 24 時間睡眠評価に対し、2 つの新しい睡眠測定機器、非装着型 NSCAN および簡易脳波モニター SedLine の精度を検証した。同時に、重症患者の主観的睡眠評価法として使用頻度の高い RCSQ の結果と、これら客観的睡眠測定機器との関連を調査し、重症患者の睡眠の実態を検証した。

PSG の結果が示す本研究対象の睡眠構築は、夜間睡眠時間の量的異常に乏しく、浅い睡眠の増大と回復睡眠の著明な抑制に見られる質的異常および日中の傾眠であり、従来報告されてきた重症患者のものと大きく矛盾するものではないことが確認された。ただし睡眠の分断化は比較的緩やかであり、深度は浅いが一定時間持続的に睡眠が得られていた点が本研究対象の特徴であった。Andersen らの報告 [18] で指摘されるよう、個人差を内包する PSG 測定値のばらつきではあったが、心臓血管外科術後患者を中心に ICU 入室 5 日目前後で施行されたという限定的な対象においても重症患者の睡眠として想定される結果であった。

6.2 NSCAN と SedLine の特性と有用性

睡眠測定法の全く異なる 2 つの機器をそれぞれ PSG と比較した。NSCAN はサンプルに睡眠か覚醒かを判定する一方、SedLine が示す PSI は前頭部の活動程度から睡眠深度を推定するものであった。

NSCANにとってはうとうとしている状況もぐっすり眠っている状況も睡眠として同等に判定されることが、健常人での検証[46]および本研究より示唆された。

PSG で浅い睡眠段階であっても、睡眠と判定する感度の高さはNSCANの特徴と言える。しかし、PSG では覚醒の状態だがNSCANでは睡眠と判定されることが多く、特異度の低さとして表された。この点自体は健常人の結果と大きく変わるものでなく、体動・呼吸・心拍から睡眠を判定するNSCANは、健常人でも重症患者でも安静不動時の覚醒状態の判定が難しく、加えて重症患者での呼吸・心拍の医原性制御が睡眠の誤判定につながるということが十分に推察された[46]。同時に、睡眠自己評価と関連する客観的睡眠測定値としてPSGのN2単独およびN2を含む深睡眠(N2+N3+REM)の割合が示されたことから、浅くても睡眠が取れていれば満足感が得られるわけではなく、またN3、REMおよび両者の組み合わせの割合と睡眠自己評価とが相関しなかったことから、短時間の回復睡眠が得られただけでは不十分であり、一定以上の深度の睡眠が必要な時間得られることが重要であると示唆された。NSCANが示す睡眠の結果には主観的な睡眠満足感が反映されない場合を十分に理解し、注意深く判断することが必要と考えられる。

一方、SedLineに由来するPSIの0-100のスケールは、睡眠深度が深くなるほどPSI値が小さくなる傾向であった。ただし睡眠段階ごとのPSI値の分布は均一ではなく、WKおよびN1に該当するPSIは近似し高い数値である一方、N3やREMに該当するPSIは低く異なる分布範囲であり、覚醒または非常に浅い睡眠と深睡眠との分布は比較的明瞭に区別された。N2に該当するPSIはN1やREMと

も重複する広い範囲で分布しており、ばらつきが最も目立った。SedLineに類似し麻酔深度を 0 – 100 のスケールで提示する簡易脳波モニターbispectral index (BIS) と PSG とを比較した先行研究では、PSI 同様睡眠深度に従った数値の分布を示していたが、REM と N1 がより近くに分布していた [48]。PSG における脳波上の特徴として REM は N1 に類似するとの報告もあるが [15]、SedLine では REM は深い睡眠段階として位置付けられた。睡眠が深くなっていく連続的な過程を一定睡眠段階ごとに区切ることで、連続数である PSI が隣り合う睡眠段階にもオーバーラップして評価されると考えたとしても不自然ではない。また、SedLine の EEG を解析した Vacas らは、重症患者において PSG で N1 と判定される睡眠深度は SedLine では WK または N2 と判定されうるといった特徴を指摘している [47]。SedLine においては WK と N1 の区別が難しく、また通常 N2 に特徴的な K 複合や紡錘波が重症患者では出現しないことがあり [24,44,63,64]、N2 の判定にばらつきが目立った可能性が考えられる。あるいは、前頭部だけの脳波を測定する SedLine の判定の限界とも考えられる。

このように PSI 値は睡眠段階ごとにオーバーラップするため、どの値だからどの睡眠段階と明確に判別するのは確かに難しい。しかし、睡眠深度に従った特徴的な数値の分布をもとに、何らかの指標が得られれば理想的である。Richards らの研究 [53] や本研究から示唆される睡眠自己評価と睡眠深度との関連を踏まえて考えれば、主観的に満足度の高い睡眠深度の指標が分析されることが重要な意味を持ち、少なくとも患者にとっては有益なモニターとなりうる。BIS を用いた先行研究では

N1 と N 2 をまとめて浅い睡眠と分類し検討していたが[48]、本研究では、RCSQ 高得点を反映していた N2 以下の睡眠深度を満足度の高い睡眠の指標として位置付け、N1 と N 2 を区別して検討した。その結果、ROC を用いた解析で、概ね高い感度および特異度で N2 以下を示唆する PSI カットオフ値を得た。

7. 本研究の限界

7.1 研究規模

本研究は単施設で施行された前向き観察研究である。前述の通り研究対象の多くが術後患者、特に心臓血管外科患者に偏っており、重症患者としての多様性が欠如していた点是否めない。また、一人あたり 24 時間という長時間の測定を実施できたことにより、機器検証の信頼性に足るデータ数が取得できたものの、結果的に少人数の評価となったことも事実である。実際、73 名の研究対象に対し PSG 測定を実施しデータ取得できたのは 11 名と、多くの患者が研究に参加できなかった。これは、PSG が週末や休日に容易に実施できない検査であっただけでなく、選定条件に合致していたとしても 24 時間以内に ICU 退室が予想されている患者や、病状により ICU 外での処置や手術が行われる可能性が高い患者には現実的に PSG を実施できなかったためである。24 時間 PSG 測定は、従来の指摘通り実施が極めて困難であり、日常診療における睡眠評価法としては非現実的と言わざるを得なかった。しかしだからこそ、簡便かつ広く行える睡眠測定法がいかに必要とされているか、理解されるものとする。今後、多様な疾患、異なる重症度、施設種別および地域差、ICU 専従医の有無などを考慮し、多施設にわたる ICU の多様な患者を対象に睡眠評価法検証が推進されることが望まれる。

7.2 重症患者の PSG 判定方法と正確性

睡眠測定のゴールドスタンダードと位置付けられる PSG であるが、重症患者に

においては健常人には認めない非典型的な睡眠波形を呈することが報告されている [24,25,44,61-65]。例えば、N2 における特徴的な K 複合や紡錘波の欠如は前述の通りである [24,44,63,64]。また臨床的に脳炎と診断される患者では、'pathological wakefulness' と呼ばれる、脳波上は N3 を示しながら一見覚醒の様相を呈する特殊な状態を認める [25,44,62-65]。本研究でも結果への影響は微細であったものの、肝切除後の 1 例で同様の状況が類推された。ただし同患者については、せん妄と判断されながらもコミュニケーションが図られており、治療過程では脳症は疑われていなかった。ICU 患者として頻度の高い敗血症の急性期などにおいても、同様の状況が起こりうることも想定される [34,65,66]。こうした状況に対し、健常人で用いる判定法を重症患者にそのまま用いることへの懸念も指摘されている [24,41,62-64]。しかし、重症患者で PSG による睡眠測定を行うこと自体頻度が低く、専門技師であっても特殊性の高い重症患者の睡眠をいかに解析するのが妥当か、確実な指標に乏しいのが現状である。このため、一般的に推奨されている解析法に従って判定せざるを得ない点は PSG を用いた研究の限界として十分に理解される。

7.3 重症患者の RCSQ 結果の信頼性

睡眠自己評価 RCSQ についても、対象患者全員において信頼に足る結果であったか不明である。本研究参加者の半数近くが鎮痛鎮静を必要としていたが、鎮静の指標としては RASS が示すようにコミュニケーションに支障のない程度であったことが確認されている。また、対象のうち 3 名は睡眠測定中に CAM-ICU による評価で

せん妄と判定されていたが、いずれの患者もコミュニケーションは可能であり、睡眠自己評価の回答を得ることができた。ただし、せん妄に伴う思考力・集中力が低下した状態では、通常ならば容易に回答できるであろう RCSQ の各質問項目であっても、当該患者にとっては難しく感じられた可能性がある。実際、回答にあたり即答できず時間を要した症例も経験した。また、身体的苦痛や疲労感の程度によっては、質問への回答自体を億劫に感じ、検者や看護師の介助を必要とする状況も考慮された。通常と異なる思考力下での睡眠自己評価をどのように捉えるべきか、確実な方法はない。だからこそ、そうした状況でも自己評価に頼ることなく睡眠測定可能な機器が理想的であり、本研究の意義であると言えよう。睡眠の満足度を規定する因子が何であるか、本研究とは別に明らかにする必要があるが、睡眠深度が関連するという本研究結果は今後の研究の一助となるものと考ええる。

7.4 主観的睡眠満足感と回復睡眠の意義

重症患者特有の課題が懸念されながらも、睡眠自己評価は、不眠に伴う患者不快感の指標や改善目標として実際に用いられてきた [54,67,68]。その睡眠自己評価において高い満足度を得るには、回復睡眠である N3 や REM が著しく抑制されていても、一定時間の N2 の存在が重要であると本研究で示唆された。しかし、前述の通り、睡眠中の複雑で多様な生理学的・生化学的変化そのものが生命維持に不可欠な生存戦略であるならば、そのプロセスとしての回復睡眠の意義を生体機能調節・高次機能維持と切り離さずに考えるのが無難である。回復睡眠が抑制されている状

況下では、眠った実感だけを根拠に睡眠が十分に得られたと考えるのは、必ずしも正しい判断ではない可能性がある。これに対し、SedLine が示す PSI と睡眠深度との連動は、主観的睡眠満足度の指標のみならず、より深い睡眠の指標も示しうることが期待される。ただし重症患者においては、前述の 'pathological wakefulness' などに見られる非特異的状況の出現も懸念されるため[25,44,62-65]、客観的評価と臨床像と照らし合わせ判断することが重要である。同時に、短時間の深睡眠のみとは睡眠満足度は相関しなかったことから、深い睡眠の必要十分量（時間）も検討することが望まれる。不眠に伴う不快感改善に加え、回復睡眠も含めた睡眠の質的評価を目標とすることが理想的であると考えられる。

7.5 本研究意義と今後

不眠に苦しむ重症患者に向け適切な睡眠管理を行う上で、患者の睡眠状態を簡便かつ広く評価できる測定方法が望まれることから本研究が施行され、それぞれ異なる測定方法で睡眠を評価する 2 つの機器の検証から、特徴的な結果が得られた。本研究において、有用性が期待される睡眠評価法の一助を得たことは、将来的に重症患者の睡眠管理を適正化するにあたり意義深いものと考えられる。今後、複数施設にわたる多様な症例での検証を進めると同時に、重症患者の目指すべき理想的な睡眠について知見を深めていくことが重要と考える。

8. 結語

PSG を用いた重症患者の睡眠構築として、浅い睡眠の増大と回復睡眠の抑制、日中の傾眠傾向が示された。NSCANは睡眠深度によらず、健常人同様の高い感度と低い特異度で睡眠を検出したが、自覚的睡眠評価を反映しなかった。一方SedLineが示すPSIは睡眠深度に従って分布しており、PSGとともに自覚的睡眠評価と相関を認めた。主観的に満足感の得られる睡眠にはN2以下の睡眠深度が一定時間必要であることが示唆され、PSIを用いてその指標となる睡眠深度が推測できる可能性が示された。

9. 謝辞

本論文の記述内容の一部および Table 2-7、Figure 4-6 は、以下の自著論文より改編して引用した。

Kanae N, Sanui M, Masuyama T, Iizuka Y, Makino J, Shiotsuka J. A preliminary study on the utility of Root® with SedLine® for sleep evaluation in critically ill patients: comparison with polysomnography and the Richards-Campbell Sleep Questionnaire. *J Clin Monit Comput.* 2019 (submitted)

Kanae N, Masuyama T, Iizuka Y, Makino J, Shiotsuka J, Sanui M. Validity of an under-mattress sensor for objective sleep measurement in critically ill patients: A prospective observational study. *J Intensive Care.* 2020. Jan (in press)

本研究に関し指導教官としてご指導いただいた本学大学院医学研究科総合医学第2講座讃井将満教授に感謝の意を表する。並びに本研究遂行にあたり日頃よりご協力をいただいた本学附属さいたま医療センター麻酔科・集中治療部医師各位、ICU看護師各位、PSG測定実施にご協力をいただいた臨床検査部桐生ななえ技師に謝意を表する。最後に、研究施行に理解を示し陰ながら支えとなった家族に深謝の意を表する。

10. 引用文献

- [1] Winkelman JW. CLINICAL PRACTICE. Insomnia Disorder. *N Engl J Med.* 373:1437-1444, 2015
- [2] Stepan ME, Fenn KM, Altmann EM. Effects of sleep deprivation on procedural errors. *J Exp Psychol Gen.* 148:1828-1833, 2019
- [3] Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 92:1087-1187, 2012
- [4] Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med.* 3:S7-10, 2007
- [5] Rechtschaffen A, Bergmann B.M. Sleep Deprivation in the Rat: An Update of the 1989 Paper. *Sleep.* 25:18-24, 2002
- [6] Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature.* 444:610-613, 2006
- [7] Takagi M, Hayashi Y. The function and mechanisms of REM sleep. *Seikagaku.* 89:911-916, 2017
- [8] Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Curr Biol.* 27:R1237-1248, 2017

- [9] Boyce R, Glasgow SD, Williams S, Adamantidis A. Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science*. 352:812-816, 2016
- [10] Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 66:143-172, 2015
- [11] Krueger JM, Frank MG, Wisor JP, Roy S. Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med Rev*. 28:46-54, 2016
- [12] Kurien PA, Chong SY, Ptáček LJ, Fu YH. Sick and tired: how molecular regulators of human sleep schedules and duration impact immune function. *Curr Opin Neurobiol*. 23:873-879, 2013
- [13] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC, US Government Printing Office; National Institutes of Health. 1968
- [14] Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn BV. AASM scoring manual updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med*. 13:665-666, 2017
- [15] Noda A, Miyata S. Chapter 3: Clinical examination for sleep disorders. *Igakukensa*. 66:95-105, 2017

- [16] Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*. 93:747-765, 2017
- [17] Beltrami FG, Nguyen XL, Pichereau C, Maury E, Fleury B, Fagondes S. Sleep in the intensive care unit. *J Bras Pneumol*. 41:539-546, 2015
- [18] Andersen JH, Boesen HC, Skovgaard Olsen K. Sleep in the Intensive Care Unit measured by polysomnography. *Minerva Anesthesiol*. 79:804-815, 2013
- [19] Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 13:1-11, 2018
- [20] Chaput JP, Dutil C, Sampasa-Kanyinga H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? *Nat Sci Sleep*. 10:421-430, 2018
- [21] Youngstedt SD, Goff EE, Reynolds AM, Kripke DF, Irwin MR, Bootzin RR, Khan N, Jean-Louis G. Has adult sleep duration declined over the last 50+ years? *Sleep Med Rev*. 28:69-85, 2016
- [22] Smiley A, King D, Bidulescu A. The Association between Sleep Duration and Metabolic Syndrome: The NHANES 2013/2014. *Nutrients*. 11: E2582, 2019
- [23] Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 349:91-104, 2012

- [24] Pisani MA, Frieze RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 191:731-738, 2015
- [25] Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev.* 12:391-403, 2008
- [26] Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 9:11-24, 2005
- [27] Scammell TE. Wakefulness: an eye-opening perspective on orexin neurons. *Curr Biol.* 11:R769-771, 2001
- [28] 田ヶ谷浩邦．睡眠関連ホルモンの計測．*生体医工学*．46:169-176, 2008
- [29] 柏木光昭，高木真莉奈，安垣進之介，林悠．レム・ノンレム睡眠と覚醒の制御機構．*時間生物学*．22:61-64, 2016
- [30] Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol.* 44:186-192, 2017
- [31] Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics.* 9:687-701, 2012
- [32] Chahraoui K, Laurent A, Bioy A, Quenot JP. Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *J Crit Care.* 30:599-605, 2015

- [33] Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, Nierman DM, Senzel RS, Manfredi PL, Davis SM, Morrison RS. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med.* 29:277-282, 2001
- [34] Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep in the critically ill patient. *Sleep.* 29:707-716, 2006
- [35] Delaney LJ, Van Haren F, Lopez V. Sleeping on a problem: the impact of sleep disturbance on intensive care patients - a clinical review. *Ann Intensive Care.* 5:3, 2015
- [36] Watson PL, Ceriana P, Fanfulla F Delirium: is sleep important? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 26:355-366, 2012
- [37] Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 40:502-509, 2012
- [38] Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med.* 27:97-111,

2012

- [39] Boyko Y, Jennum P, Nikolic M, Holst R, Oerding H, Toft P. Sleep in intensive care unit: The role of environment. *J Crit Care*. 37:99-105, 2017
- [40] Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ: Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 159:1155-1162, 1999
- [41] Rittayamai N, Wilcox E, Drouot X, Mehta S, Goffi A, Brochard L. Positive and negative effects of mechanical ventilation on sleep in the ICU: a review with clinical recommendations. *Intensive Care Med*. 42:531-541, 2016
- [42] Oldham MA, Lee HB, Desan PH. Circadian Rhythm Disruption in the Critically Ill: An Opportunity for Improving Outcomes. *Crit Care Med*. 44:207-217, 2016
- [43] Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, Georgopoulos D. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology* 121:801-807, 2014
- [44] Boesen HC, Andersen JH, Bendtsen AO, Jennum PJ. Sleep and delirium in unsedated patients in the intensive care unit. *Acta Anaes Scandinavica*. 60:59-68, 2016
- [45] Bourne RS, Minelli C, Mills GH, et al: Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Crit Care*. 11:226, 2007

- [46] Kogure T, Shirakawa S, Shimokawa M, Hosokawa Y. Automatic sleep/wake scoring from body motion in bed: validation of a newly developed sensor placed under a mattress. *J Physiol Anthropol.* 30:103-109, 2011
- [47] Vacas S, McInrue E, Gropper MA, Maze M, Zak R, Lim E, Leung JM. The Feasibility and Utility of Continuous Sleep Monitoring in Critically Ill Patients Using a Portable Electroencephalography Monitor. *Anesth Analg.* 123:206-212, 2016
- [48] Giménez S, Romero S, Alonso JF, Mañanas MÁ, Pujol A, Baxarias P, Antonijoan RM. Monitoring sleep depth: analysis of bispectral index (BIS) based on polysomnographic recordings and sleep deprivation. *J Clin Monit Comput.* 31:103-110, 2017
- [49] Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crombach S, Smith O, Hanly PJ. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med.* 34:2076-2083, 2008
- [50] Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer.* 26:405-414, 2018
- [51] Hoey LM, Fulbrook P, Douglas JA. Sleep assessment of hospitalised patients: a literature review. *Int J Nurs Stud.* 51:1281-1288, 2014
- [52] Richards K. Techniques for measurement of sleep in critical care. *Focus Crit Care.* 14:34-40, 1987

- [53] Richards KC, O’Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill patients. *J Nurs Meas.* 8:131-144, 2000
- [54] Kamdar BB, Shah PA, King LM, Kho ME, Zhou X, Colantuoni E, Collop NA, Needham DM. Patient-nurse interrater reliability and agreement of the Richards-Campbell sleep questionnaire. *Am J Crit Care.* 21:261-269, 2012
- [55] Murata H, Oono Y, Sanui M, Saito K, Yamaguchi Y, Takinami M, Richards KC, Henker R. The Japanese Version of the Richards–Campbell Sleep Questionnaire: Reliability and the Validity. *Nurs Open.* 6:808-814, 2019
- [56] Arumugam S, El-Menyar A, Al-Hassani A, Strandvik G, Asim M, Mekkodithal A, Mudali I, Al-Thani H. Delirium in the Intensive Care Unit. *J Emerg Trauma Shock.* 10:37-46, 2017
- [57] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 286:2703-2710, 2001
- [58] Koga Y, Tsuruta R, Murata H, Matsuo K, Ito T, Ely EW, Shintani A, Wakamatsu H, Sanui M, Yamase H. Reliability and validity assessment of the Japanese version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Intensive Crit Care Nurs.* 231:165-170, 2015
- [59] Laffan A, Caffo B, Swihart BJ, Punjabi NM. Utility of sleep stage transitions

- in assessing sleep continuity. *Sleep*. 33:1681-1686, 2010
- [60] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 48:452-458, 2013
- [61] Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 117:809-818, 2000
- [62] Boyko Y, Jennum P, Toft P. Sleep quality and circadian rhythm disruption in the intensive care unit: a review. *Nat Sci Sleep*. 9:277-284, 2017
- [63] Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK, Thompson JL, Shintani AK, Dittus BS, Bernard GR, Malow BA, Ely EW. Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Crit Care Med*. 41:1958-1967, 2013
- [64] Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, Cabello B, Galia F, Margarit L, d'Ortho MP, Brochard L. A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med*. 13:7-14, 2012
- [65] Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a

systematic review. *Crit Care*. 18:674, 2014

[66] Oddo M, Taccone FS. How to monitor the brain in septic patients? *Minerva Anesthesiol*. 81:776-788, 2015

[67] Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care*. 17:R46, 2013

[68] Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*. 69:540-549, 2014