

氏 名	ながともか ながえ 長 友 香 苗
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 597 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 布 宮 伸 (委 員) 教 授 須 田 史 朗 教 授 小 出 玲 爾

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

集中治療室(ICU)に入室する重症患者の睡眠障害が指摘されている。不十分な睡眠は、短期的な呼吸機能、循環動態への影響のみならず、せん妄や ICU 退室後の高次機能低下といった中長期的予後との関連も示唆され、重症患者における睡眠促進は重要な課題と考えられている。しかし、睡眠促進が必要とされながらもその効果を評価する前提として、ICU における簡便かつ有用な睡眠評価法が確立されていないという現状が考慮される。本研究は、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) および前額部に装着する簡易脳波計 Root® with SedLine® (SedLine)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ポリソムノグラフィ(PSG)と比較すると同時に、睡眠質問票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値を明らかにすること、すなわち睡眠測定機器の有用性を客観的・主観的両面から検証することを目的に実施された。

### 2 研究方法

本研究は、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 72 時間以上滞在する成人患者を対象とした前向き観察研究である。選定基準を満たす同意の得られた患者に対し、ICU 滞在中に 24 時間 PSG を測定した。平行して、ベッドマットレスの下に設置され、体動・呼吸・心拍をもとに 1 分ごとに睡眠の有無を判定する NSCAN のデータを PSG 測定時間に合わせ採取した。また、前額部に SedLine モニターを 24 時間 PSG 測定に合わせ装着し 2 秒ごとに 0 - 100 で示される麻酔深度指標 Patient State Index (PSI)データを検出した。PSG データは専門外部機関に依頼し 30 秒ごとに覚醒(WK)、stage N1、N2、N3 からなるノンレム睡眠(NREM)、レム睡眠(REM)のいずれかに解析された。データの比較は先行研究の手法に倣い、NSCAN と PSG については、PSG の NREM および REM を睡眠深度によらず全て睡眠と分類し、1 分ごとの NSCAN 睡眠判定を PSG データに合わせ 30 秒ごとのデータに分割して PSG 結果と一致度、感度、特異度を調べた。SedLine と PSG については、2 秒ごとの PSI 値に対し 30 秒ごとの PSG 判定結果を 2 秒ごとのデータに分割して WK、N1、N2、N3、REM の各睡眠段階に対する PSI 値の分布を解析した。これら客観的睡眠測定値に対し、0 - 100 で示される

Richards–Campbell Sleep Questionnaire (RCSQ)を用いて夜間(21時から翌5時59分)の自覚的睡眠評価との関連を調べた。

### 3 研究成果

#### (1) 患者背景および睡眠構築(PSG 結果)

11 人の患者につき 24 時間 PSG が実施された。男性 8 名、年齢中央値(25%–75%四分位) 70 (67.5–77.0)歳、入室時 APACHE II スコア 18.0 (15.5–22.5)、9 人が心臓血管外科手術後患者であった。測定は概ね入室 5 日目に実施され、測定日の挿管患者は 4 名おり、デクスメデトミジンまたはフェンタニル使用患者含め Richmond–Agitation Sedation Scale (RASS) –1 から 0 の浅い鎮静で管理されていた。3 名のせん妄患者が含まれたが、いずれも睡眠自己評価は実施可能であった。PSG 睡眠構築は既報同様、健常人同等の夜間総睡眠時間に対し浅い睡眠割合が多く、深睡眠の著明な抑制、日中(6時から20時59分)の傾眠傾向を認めたが、睡眠の分断化は中等度であった。

#### (2) NSCAN と PSG との比較

11 人の PSG データ取得患者全員について 24 時間 NSCAN データを取得した。PSG に対する NSCAN の睡眠検出は、一致率 68.4%、感度 90.1%、特異度 38.7%であり、健常人における先行研究同様、比較的高い感度に対し低い特異度であった。

#### (3) SedLine と PSG との比較

SedLine モニター不良で測定できなかった 1 人を除く 10 人の患者において 24 時間 PSI データを取得した。通常深い麻酔深度ほど小さい値となる PSI 値は、WK 87.0 (84.0–90.0)、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)と、PSG の睡眠段階が深くなるほど値が小さくなる傾向であった。ROC では PSI 値 67 以下で N2 以下の深睡眠となる指標が示された (特異度 0.641、感度 0.845、AUC 0.818)。

#### (4) RCSQ と PSG、NSCAN、SedLine との関連

対象患者 11 人の RCSQ は中央値 68.0 (26.3–83.5)と個人差の影響を内含する結果であった。RCSQ と他の睡眠パラメータとの関連については、PSG 夜間データにおける N2 ( $r=0.7$ ,  $p<0.05$ )、N2+N3+REM ( $r=0.8$ ,  $p<0.05$ )、および 10 人の夜間平均 PSI 値( $r=-0.8$ ,  $p<0.05$ )で相関を認めた。NSCAN データによる夜間睡眠割合と RCSQ との間に相関を認めなかった。

### 4 考察

NSCAN は浅い睡眠含め睡眠検出感度は鋭敏であるものの、重症患者においては、患者状態や医療的介入の影響で体動・呼吸・心拍が必ずしも睡眠覚醒と連動せず、体動制限あるいは呼吸循環制御下での脳波上の覚醒を適切に判定するのが難しい可能性が考えられた。一方 PSI は他の簡易脳波を用いた先行研究同様、睡眠深度に従った分布を示した。睡眠が深くなっていく連続的な過程を数値で表す PSI を睡眠段階ごとに区切った場合、覚醒または非常に浅い睡眠とより深い睡眠は比較的明瞭に区別されるが、中程度の睡眠深度である N2 に相当する値は広く分布し、境界付近では隣接する N1、N3 と区別がつきにくい可能性が考慮された。本研究では新たに、N2 を含む中等度以上の深い睡眠が一定時間得られることが睡眠の満足度を高めるために重要と推察された。睡眠深度を区別しない NSCAN の結果に自覚的睡眠評価が反映されなかったのは、このため

と考えられた。一方で、SedLine を用いて満足度の高い睡眠深度の指標を示唆する PSI カットオフ値が ROC により解析された。ただし、わずかな時間の N3 や REM と睡眠自己評価との相関が得られなかったことから、睡眠の深さだけでは睡眠満足感は得られず、時間的影響も検討する必要があると考えられた。同時に、主観的な睡眠満足度を高めるだけでなく、回復睡眠が抑制された状態がもたらす生体への影響などを含めさらなる検討が重要であると思われる。

## 5 結論

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。

## 論文審査の結果の要旨

重症患者における睡眠障害が、呼吸・循環系に及ぼす短期的影響ばかりでなく、生存退院後の高次機能低下などの中長期的予後にも影響し、患者予後を悪化させることが示唆されている。従って、適切な睡眠促進が、重症患者においても重要な課題であることが指摘されているが、睡眠を客観的に評価する手段として標準的とされているポリソムノグラフィー（PSG）は、特に集中治療領域などではその実用性の問題などから、普及しているとはいいがたい状況である。

本研究は、集中治療領域でも使用可能な簡便性を持つ 2 つの手段、すなわち、非装着型睡眠検出シート眠りスキャン（NSCAN）と、簡易脳波計 Root with SedLine®（SedLine）の実用性および妥当性を PSG と比較して検証したものである。その結果、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 Patient State Index（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 stage 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。

本研究によって、集中治療領域においても、睡眠質問票などの患者の主観的評価に依ることなく、一定の水準で客観的に睡眠評価を行うことができることが示されたことの意義は大きく、将来的な大規模研究の基礎となり得る貴重な研究であると判断した。

数カ所の加筆修正を指摘されたものの、審査員一同、研究内容自体は概ね高く評価した。

以上より、論文の修正が適切に行われたことを確認し、医学博士学位論文に値するものと判断した。

## 最終試験の結果の要旨

本研究は、集中治療領域でも使用可能な簡便性を持つ 2 つの手段、すなわち、非装着型睡眠検

出シート眠りスキャン (NSCAN) と、簡易脳波計 Root with SedLine® (SedLine) の実用性および妥当性を、客観的睡眠評価法として標準的とされているポリソムノグラフィー (PSG) と比較して検証したものである。その結果、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 Patient State Index (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 stage 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。

本研究によって、集中治療領域においても、睡眠質問票などの患者の主観的評価に依ることなく、一定の水準で客観的に睡眠評価を行うことができることが示されたことの意義は大きく、将来的な大規模研究の基礎となり得る貴重な研究であると判断した。

申請者の研究内容の発表は、具体的かつ論理的であり、一次審査以来一貫して、審査員からの質問に対しても真摯に対応し、適切な回答が行われたと評価した。

以上から、審査員一同、申請者は医学博士としての資格に達していると判定した。