

筋萎縮性側索硬化症患者の夜間睡眠状態に対する
催眠レベル測定指標 (Bispectral Index) による評価
—睡眠支援に向けて—

伊 東 朋 子

目次

緒言	1
I ALS患者と睡眠に関する既存研究の現況	3
1. わが国のALS患者がおかれている状況	3
2. ALS患者における睡眠の課題	4
3. 睡眠と催眠レベル測定指標(Bispectral Index; BIS)	7
II 催眠レベル測定指標を高年齢健常者に用いた夜間睡眠評価	10
1. 方法	10
2. 結果	12
3. 考察	15
4. 小括	16
図表	17
III 催眠レベル測定指標をALS患者に用いた夜間睡眠評価	31
1. 方法	31
2. 結果	33
3. 考察	37
4. 小括	40
図表	41
IV 催眠レベル測定指標を用いた高年齢健常者とALS患者の睡眠比較	73
1. 方法	73
2. 結果	73
3. 考察	76
4. 小括	77
図表	78
総括	86
謝辞	87
文献	88

緒 言

睡眠は、生体の疲労回復と健康の保持増進に重要な役割¹⁻⁴⁾を果たしているが、疾患を有し、終日床上で過ごす患者にとっては、睡眠はさらに健康回復や健康保持のために重要である。中でも、神経難病の典型的疾患で、難病中の難病と言われる筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS)^{5,6)}患者は、進行性の運動ニューロンの変性脱落に伴う顕著な四肢筋力低下のために、自力での体位変換や痰喀出が困難となる。そのため、疾患に起因する不安や抑うつもさることながら、体位変換や痰吸引処置時には介護者の力を借りることになる。その折に、時として不本意な睡眠中断から再睡眠が妨げられ、不眠が生じやすいと推測される。また厚生労働省は2003年7月に「ALS(筋萎縮性側索硬化症)患者の療養支援について」の通知^{7,8)}で、在宅 ALS 患者の痰吸引問題を取り上げたが、夜間の覚醒中は自ずと介護者が行う体位変換や吸痰実施回数が増加する⁹⁾ので、介護者の介護疲労の原因にもなると思われる。このように、患者にとっても介護者にとっても、患者の睡眠確保の影響は大きく、患者や家族に身近な存在の看護職には、在宅療養者の病状安定に必要な質の高い専門的な看護を提供し、患者と家族のQOL向上に寄与する努力と責任ある対応¹⁰⁻¹²⁾が求められていると考える。

介護保険施行以来、神経難病患者のほとんどは要介護5と判定され、患者や家族の療養生活環境はそれ以前に比してかなり改善されてきた。2003年には、患者の要望に賛同する署名活動の成果として、一定条件下ではあるが、ALS患者の唾液や痰の吸引をホームヘルパーが行う制度改革^{13,14)}がなされた。しかしながら現実には、訪問看護等の在宅ケア体制の整備が追いつかず¹⁵⁾、ヘルパー派遣時間帯の多くが日中であるために、夜間の介助は家族に頼らざるをえない状況が続いており、家族の負担が軽減しているとは言いがたく^{16,17)}、看護職に寄せられる睡眠援助への期待は依然大きい。

患者への睡眠援助を検討するためには、まず、ALS患者の夜間の吸引や睡眠中の体位交換などによる不眠とその対処の現状把握が必要であると考え。著者らが行った2005年の大分県および2014年の全国を対象とした質問紙調査においても不眠や中途覚醒という睡眠実態が確認されている。またALS患者の場合には、疾患の進行状態によっては、意識は清明で精神活動は正常でありながら、無言、無動で閉じ込められた状態のいわゆるロックドイン症候群(locked-in syndrome)¹⁸⁻²⁰⁾に類似した完全な閉じ込め状態(totally locked-in state : TLS²¹⁾)に陥った場合、患者の睡眠状態の把握は家族の主観的な判断に拠らざるを得ない。こうしたTLSに陥った患者の意思表示法の開発²²⁾が取り組まれているものの、未だ確立されてはいない。即ち、コミュニケーション手段が途絶し、的確な本人の意思を確認する方法がなくなった場合の睡眠状態の把握は、最も身近にいる介護者の経験と勘に依存する状況が続いている。TLSに陥った患者だけでなく、ALS患者の睡眠状態を客観的に把握できる機器があれば、熟睡時に体位交換等で不必要に覚醒させられる無駄と不合理を省くことが可能となると考えられる。

睡眠研究においては、主観的な睡眠評価の他に、睡眠中の脳活動を客観的指標として捉える睡眠脳波^{23,24)}が要とされ、睡眠の可視的指標として広く用いられている。しかし、睡眠脳波測定に用いられる睡眠ポリグラフ検査²⁵⁾は大がかりな装置である上に、脳波判読に熟練した知識と技術が必要で、常時介護する者が簡便に実施することは困難である。術中覚醒防止や麻酔薬使用量を必要最小限に調節する催眠レベル測定機器として開発されたモニタに米国アスペクト社(Aspect Medical Systems, Inc)の登録商標であるBIS(Bispectral index : BIS)^{26,27)}がある。

吸入麻酔薬イソフルラン^{28,29)}使用時の BIS 値変動と自然睡眠時の BIS 値変動から、麻酔と睡眠とが非常によく似た結果を示し、脳波においては共通するメカニズムの存在することが確かめられている³⁰⁻³²⁾。多くの麻酔薬による催眠状態も、その麻酔深度が深くなると、その脳波により酷似³³⁾してくることが確認されている。またその装置で得られる睡眠中の BIS 値変動パターンは、睡眠の段階変化によく一致しており、測定方法も前額部に電極を 1 枚貼付するだけで簡便なことから、身体侵襲性は皆無で得られる指標³⁴⁾として、近年、認識されている。

以上の背景から、本研究では、ALS 患者の夜間睡眠に着目し、睡眠の質の評価と睡眠支援のあり方の検討に資するために、睡眠ポリグラフ検査の代替として、脳波をベースにした催眠レベル測定指標(BIS)を用いて、ALS 患者の睡眠の客観的指標として有用であるかどうかを検証することを目的に行う。BIS を ALS 患者の夜間睡眠の測定指標として用いることは、本研究が初めてである。睡眠の測定指標としての BIS の有用性を補完するために、自律神経活動の評価法として心拍変動³⁵⁻³⁷⁾を用いた。ヒトの夜間睡眠で、REM 睡眠において、non-REM 睡眠より心拍数が多いことは、心電図の R-R 間隔の平均値が小さいことで示されている。また自律神経機能の不均衡から、R-R 間隔は一定ではなく、そのばらつきは non-REM 睡眠よりも大きくなる。本研究では BIS と同時に心電図を測定し、自律神経機能検査法³⁸⁾として用いた。

本論文は、次のような構成とした。

初めに、ALS 患者と睡眠に関する既存文献を概観し、ALS の臨床症状および夜間睡眠状況を、睡眠実態と疾患の視点から論じた。また、睡眠研究の昨今と BIS の位置づけについても概観した (I 章)。若年健常者に行った研究を受けて、ALS の好発年齢と同じ高齢健常者の自然状態下における睡眠を BIS により評価し、その有用性を検討した (II 章)。次いで ALS 患者の疾患の進行度の違いによる夜間睡眠が BIS で観察できるかを検討し、BIS を活用することの有用性を論述した (III 章)。終章として、第三章までの検討を基に、ALS の好発年齢と同世代高齢健常者と ALS 患者の睡眠結果から、BIS の有用性と ALS 患者の睡眠評価について論述した (IV 章)。

I ALS患者と睡眠に関する既存研究の現況

ALS患者の睡眠状態は、彼らの健康ひいては生活の質に大きく影響する要素であり、ALS患者のみならず、彼らを支える家族にとっても同様の影響を与えていると思われる。従って、ALS患者の良質な睡眠確保に向けた支援は重要である。ALSは、運動ニューロンが選択的かつ進行性に侵される神経変性疾患である³⁹⁾ことから、ALSに罹患した患者は、症状の発現、診断の確定、告知などの様々な段階を通じて、常に、否認、怒り、不安、抑うつなどの心的防衛反応が働いている。そうした心理状態と自力で体位交換ができないこと等による疼痛から、ALS患者が不眠に陥るとされ、その場合には催眠鎮静剤が使用されている⁴⁰⁾。

実際には、不安や抑うつ状態と肩などの疼痛や四肢麻痺のみならず、装着している人工呼吸器の作動音や束縛感、体位変換や痰吸引などにより、不眠状態や睡眠中断などが引き起こされている可能性が高いと推測される。しかしこれまでに、ALS患者の睡眠状態と無呼吸など呼吸器障害との関連を、睡眠ポリグラフ検査による睡眠パターンの分析報告⁴¹⁻⁴⁵⁾はなされているものの、ALS患者の睡眠と生活との関連についての実態調査または睡眠中断や不眠状況に着目した観察は十分なされているとは言い難い。

支援を検討するためには、その基盤となるALS患者の睡眠状態に関する実態を把握する必要がある。

そこで本章では、在宅療養中のALS患者の睡眠状況を明らかにするためのALS患者とその家族の協力を下に実態調査と実態観察を行なう前に、これまでに明らかにされている状況を整理し、課題を明確にしたい。

1. わが国のALS患者がおかれている状況

1) 患者の状態

ALSの名前は、米国のニューヨークヤンキースで鉄人と言われた名野球選手ルー・ゲーリックや、英国の宇宙物理学者ホーキング博士が患者であることで、世界的に広く知られている。もっとも仏国では、自国の神経学者Charcotが1866年に世界で初めて記述したことから、今でもシャルコー病(maladie de Charcot)の名で通っている。

わが国で難病認定されているALSの患者数は、厚生労働省の特定疾患医療需給者証交付件数報告によると、2013年3月末現在、9096人⁴⁶⁾で、発症割合は人口10万人対2~7人⁴⁷⁾であったものが、2014年3月末には9240人と微増している。なお、紀伊半島の一部(和歌山県古座川町や三重県渡会郡南勢町)は世界的な多発地帯で、その地域の有病率は人口10万人対100~200人と高い。男女比は、女性1に対して男性2~4人と男性が多いが、ALS全体の5~10%の頻度で認められる家族性患者例では男女同率あるいはむしろ女性に多く見られる⁴⁷⁾。

ALSは、原因も治療法も未だ不明な進行性疾患⁴⁷⁾で、50~60歳代の発病が多い。症状は、感覚や意識は障害されないが、運動ニューロンの変性脱落で筋肉が萎縮し、筋力低下、筋線維束性攣縮、筋強直等を来す。初発時には、麻痺や筋萎縮の他、つっぱる・つれる・こむらがえり・筋線維束性攣縮などの症状が見られる。肩や上肢に多い疼痛は見逃されがちな初発症状だが、麻痺完成後は減弱・消失することが多い。こうした症状は、一側の四肢から始まり、進行すると全身に及ぶ。進行とともに球麻痺症状の嚥下障害や構音障害に流涎も出現し、話すことも食べることも呼吸することさえも困難になり、個人差はあるものの発病後3~5年で寝た

きりになってしまう。呼吸不全に至れば、人工呼吸器装着が必要となる。ALS 全体の生存期間は抗生剤による感染予防、看護技術、衛生教育の普及、栄養補給の改善、廃用性筋萎縮に対する機能訓練、人工呼吸器使用による気道管理の改善など様々な条件によって、確実に延長している。

かつて、ALS の 4 つの陰性徴候として、感覚障害、眼球運動障害、膀胱直腸障害、褥瘡は生じないと言われていたが、人工呼吸器を装着した長期間療養する患者が増加するとともに、眼球運動障害、膀胱直腸障害、褥瘡は少なからず生じることが認められている。同様に ALS の合併症も、これまで知られていた以上に種々の合併症が生じている。

2) 治療の状況

原因には諸説⁴⁸⁻⁵³⁾あるが、ALS での運動神経変性の病理機序は、まだ決定的解明が十分ではないと言える。そのため現段階では特効薬が無いので、全身の栄養管理に努め、対症的治療を行なうほかに⁵⁴⁾、主に、薬物療法、機能訓練、食事指導、感染予防、人工呼吸器使用が主になされる。

薬物療法では、運動神経細胞のみが選択的障害を受けることから、その原因を様々に考慮して治療薬が開発され、その有効性評価試験が米国を中心に世界中でなされている。それらは主に、グルタミン酸作用抑制、神経栄養因子補充、神経栄養因子調整、抗酸化作用、筋代謝改善、神経毒素阻害などであり、既に日本でも承認を受けた物や臨床試験中の物など様々にある。

機能訓練では、廃用性萎縮防止目的で萎縮筋運動訓練を行なう。過度の負荷は、疲労から却って筋肉痛などを増強させる。ALS は関節拘縮を比較的きたしにくいのが、麻痺完成後も一定量の他動的運動が必要である。頸部や四肢の筋力低下用の様々な装具や補助具が開発されており、車椅子や住宅改造に関する補助なども情報として考慮されねばならない。

食事指導では、嚥下障害が無ければ食事は制限しない。肥満強度には、体重負担軽減目的のカロリー制限を行なう。咀嚼力や嚥下力低下で嚥下性肺炎を起こしやすいので、誤嚥予防に食事形態をミキサー食まで変更し、経口的食事摂取困難時は経管栄養法で流動食に切り替える。

感染予防では、気道感染の合併症が重大問題である。自力の痰喀出困難なため、軽度の感冒でも呼吸困難を来し生命が危うくなるので、早期治療が重要である。頻繁な体位変換で痰喀出を促すが、痰喀出困難悪化時は気管切開を行う。

呼吸筋の筋力低下による肺活量減少には、人工呼吸器装着で対処する。呼吸筋障害だけが進行し、四肢の筋萎縮や球麻痺症状が経度ならば、患者の生命延長がそのまま QOL 向上にもなるが、全く意思伝達が不可能な状態では患者の意思確認ができず、非人道的行為として非難されやすい。そこで診断確定後の早い時期から少しずつ病状と予後を伝え、衝撃を避けながら、患者自身に選択の機会を与えることが一般的であり重要である。告知後は、家族を含めた精神的支えを医療看護者は求められる。

2. ALS 患者における睡眠の課題

ALS の睡眠障害の原因とその対策は、これまでに次のことが知られている。

Laffont ら⁴¹⁾は 12 人の ALS 患者で、睡眠ポリグラフ検査により REM 睡眠の時間延長傾向を認めたが、他の睡眠段階には異常なかったと報告している。しかし、第一夜効果を考慮しても、ALS では睡眠パターンに異常がみられるとの報告は多い。Ferguson ら⁴²⁾は 18 人の ALS

患者と健常対照者に終夜睡眠ポリグラフ検査を施行した結果、全睡眠時間の減少と睡眠段階 1 の増加と覚醒時間の延長がみられ、軽度ながら無呼吸または低換気呼吸時間の増加による睡眠障害が REM 睡眠を中心にみられたと報告している。また浜原ら⁴³⁾、佐野ら⁴⁴⁾、Carre ら⁴⁵⁾も、ALS 患者の睡眠パターンは睡眠段階 3 と睡眠段階 4 及び REM 睡眠時間が減少し、相対的に睡眠段階 1 と睡眠段階 2 が増加する傾向があると報告している。

このように ALS 患者の睡眠パターンは、無呼吸や上気道を保持する筋群の筋力低下の程度により、さまざまな状態を呈すると考えられる。

1) ALS 患者の睡眠障害の原因

(1) 筋力低下や筋萎縮との関連

ALS の病理所見では、肉眼的に脊髄、特に側索、前側部の萎縮が認められ、前根も正常者に比べて細くなっている。顕微鏡的には、運動神経の細胞や Betz 細胞などに神経細胞の変性、萎縮、脱落が認められている。脳神経領域では、舌下神経や三叉神経運動核、顔面神経核に変化が認められる。錐体路の脱髄は全例に認められ、脊髄において最も著明である。このため、進行性の筋力低下が全身に認められるが、どの筋肉が先に障害されるかは個々の症例で異なる。

四肢の筋力低下が強くなり、独力での体位変換ができなくなれば、夜間も覚醒した後に介護者を呼ぶ必要があり、睡眠の妨げとなりうる。また、進行例で必発の痒みは、自力で搔くことができないだけに苦痛も大きく、睡眠障害の一因となる。

自覚的な四肢の痛みやしびれの出現頻度は 50~70%とされ、四肢麻痺による不動が原因で不眠が起こる場合が多い⁵⁵⁾。不動による痛みは、関節拘縮、圧迫、同体位によるものに加え、末梢循環不全や自律神経障害が推定されるが、いずれも夜間の頻回な体位変換や下肢の屈伸などが必要であり、睡眠障害の大きな原因となる。このような筋力低下や筋萎縮に関連した痛みやしびれ、痒みなどに対しては、薬物療法に加え、マッサージ、体位変換、理学療法、音楽療法などの非薬物療法で対処している現状である。また、非麻薬性鎮痛剤の内服、坐薬、注射などによるコントロールや、癌の疼痛治療に準じた麻薬の使用なども、必要となる場合がある。また、呼吸筋力低下に伴う炭酸ガス貯留による CO₂ナルコーシスや、気管切開術後に潜在的に進行する炭酸ガス貯留によって CO₂ナルコーシスが進みさらに悪化し、このことが不眠の原因になっていると気づかないまま、眠剤を用いて、CO₂ナルコーシスをさらに悪化させる場合もある。睡眠中の線維束性れん縮(fasciculation)については、ALS 患者 10 人の終夜睡眠ポリグラフ検査と同時に表面筋電図を記録した Montagna ら⁵⁶⁾の検討により、どの睡眠段階でも覚醒時と同様に fasciculation を認めたと報告している。

(2) 睡眠時無呼吸との関連

4 人の ALS 患者に終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した前出の浜原ら⁴³⁾の報告によれば、3 人に閉塞型の無呼吸がみられ、無呼吸の多い患者では深睡眠と REM 睡眠が減少する傾向がみられた。また、側臥位で眠るようにした場合には無呼吸の回数が減少し、上気道保持筋群の筋力低下が無呼吸の主な原因であると推察している。瀧野ら⁵⁷⁾も、閉塞型無呼吸のみられた ALS 患者で、歯科矯正装置を応用したマウスピースの装着で無呼吸指数(apnea index)が改善したと報告している。前出の佐野ら⁴⁴⁾も、ALS 患者 4 人中 2 人に閉塞型無呼吸がみられ、睡眠パターンも睡眠段階 3 と 4 と REM 睡眠の比率が減少し、相対的に睡眠段階 1 と 2 が増加する傾向がみられたとしている。しかし、Ohshima ら⁵⁸⁾及び塩澤ら⁵⁹⁾の研究によれば、7 人の ALS 患

者中、5人に睡眠時無呼吸がみられ、2人のALS患者では閉塞型が優位であったが、3人では中枢性が優位であったと報告している。無呼吸は主に睡眠段階2か、REM睡眠時にみられ、小林ら⁶⁰⁾が剖検した1人では青斑核と縫線核の細胞数が減少していることを確認し、中枢型無呼吸の責任病巣の可能性があるとしている。

前出のCarreら⁴⁵⁾も、睡眠時の低換気症候群で発症したALS患者の1人において中枢型の睡眠時低換気が頻回にみられるために覚醒する回数が増加し、睡眠段階3と4がほとんどみられず、酸素投与によってこの傾向が改善したと報告している。Howardら⁶¹⁾は、呼吸補助を必要とする14人のALS患者のうち球麻痺型3人と脊髄性筋萎縮型1人で閉塞型無呼吸がみられ、そのうち1人で中枢型無呼吸もみられたと報告している。Hoshinoら⁶²⁾も気管切開術を行った後でも夜間の無呼吸が50回以上みられたALS患者を報告している。以上、ALS患者の30～50%の症例に睡眠時無呼吸がみられ、閉塞型のみではなく、中枢型無呼吸の混在する症例も少なくないことがあげられる。

(3) 精神的ストレスや不安との関連

徐々に低下していく運動機能や病名を知らされないことに対する不安感、また病名が告知された場合でも、それを受容できるまでには、今井⁶³⁾の言うように病院を転々としたり、自殺企図など精神的な葛藤は常に付きまとう問題がある。特に1人になり、寝静まる夜間にはより一層不安は掻き立てられ、入眠障害や十分な睡眠時間が確保できない原因となる。現在、日本ではまだALS患者に病名を告知するかどうかの統一した見解が出されておらず、患者の心理面や家族をサポートする医療関係従事者がまだまだ少ない現状にあり、患者を受け入れることが可能な医療機関は少なく、かなりの部分が在宅療養に託せられている現状にあり、患者は将来に対する不安を抱えながらの闘病で、不安を増大させ、夜間睡眠障害の一因にもなっている。

2) ALSの睡眠障害に対する治療および看護

(1) 一般的な不眠、不安感に対する他動運動と眠前薬

四肢の痛み、しびれなどは筋肉を動かさないことによる症状であり、他動的な関節・筋運動、皮膚マッサージにより軽快することも多いが、終日、特に夜間に他動運動を頻回に行うことは難しく、睡眠支援として実現可能で効果的な他動運動を検討することが必要である。

また、不眠に対する薬物治療として、O'Brienら⁶⁴⁾はホスピスまたは在宅療養している124人のALS患者の調査を行い、101人(81%)がオピオイドの投与を受けており、不眠に対しては90%以上で有効であり、痛みに対しては100%で有効であったと報告している。不安感に対してはフェノチアジン系抗精神病薬が72人(58%)、ベンゾジアゼピン系抗精神病薬が68人(55%)、抗コリン薬が75人(60%)に投与されており、窒息は1人にみられたのみで呼吸状態の急激な悪化は少ないと報告している。またNorrisら⁶⁵⁾は、精神安定のためにリチウムやレボドーパが有効であったとしており、不眠に対してはベンゾジアゼピン系抗精神病薬の中ではジアゼパムよりフルラゼパムの方が安全性が高く、ALSの眠前薬として推奨されると報告している。

(2) 無呼吸に対する支援

閉塞型無呼吸の回数が多く、上気道保持筋群が主因である場合には、前述した瀧野⁵⁷⁾の報告にあるように歯科矯正装置を応用したマウスピース装着などにより上気道を確保すれば、不眠は改善傾向となるが、口腔内の違和感が問題として残る。気管切開術を行い人工呼吸器を装着することで、閉塞型無呼吸は改善され、夜間の良眠は確保されるが、中枢型無呼吸には効果が少

ないことや何より装着することに対する本人の葛藤など克服すべき点が多い。

3. 睡眠と催眠レベル測定指標（Bispectral Index ; BIS）

1) BIS の歴史と変遷

BIS は、術中覚醒防止や麻酔薬使用量を必要最小限に調節する催眠レベル測定機器として開発された、米国アスペクト社(Aspect Medical Systems, Inc)の登録商標である。BIS 値の算出アルゴリズムについては企業秘密とされているが、麻酔薬の脳への作用モニタとしての使用が 1996 年に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Service: FDA)から認可されている。日本では日本光電工業株式会社が、脳波データ処理装置 BIS モニタ A-2000 として、輸入販売している。本装置は、手術室あるいは集中治療室の患者の脳波を増幅して脳波波形の表示を行うとともに、波形をリアルタイムで解析処理し、バイスペクトラルインデックス(BIS)、95%スペクトラルエッジ周波数、筋電図インデックスなどをグラフおよび数値で表示するモニタである。従来は、国際脳波学会連合標準電極配置法(10-20 電極配置法)で示されている Fp_z, Fp₂, F₇, F₈ の位置に「Zipprep:電極」を貼用するように指示され誘導していたが、現在は専用の BIS センサー「電極」を用いて、Fp_z, Fp₂ の位置に貼用し、誘導している。専用の脳波電極から導出した脳波を高速フーリエ変換によるスペクトラル解析により、0~100 の数値で表示している。睡眠段階の客観的指標として数値での表示は、誰にでもわかりやすく睡眠状態を 0~100 の数字で把握することができる。0 は脳波抑制の状態であり、100 が覚醒状態を示している。また、BIS 値は、これまでの脳波モニタに比べて、高周波γ波(31~47Hz)の出す力と、その同期性を捉えていることが知られているが、この計測した脳波を Bispectral Analysis する確率統計学的手法にもとづく解析方法で数値化している。瞬時の BIS 値が表示されるのではなく、現時点の 5 秒前からの 5 秒間の平均 BIS 値が得られ、5 秒ごとに BIS 値が測定されていく経時データである。そのため、必ずしも真の値を示すとは限らない⁶⁶⁾などの問題も指摘されているが、現在では意識状態の評価を科学的に解明する手段としては優れている⁶⁷⁾とされている。

BIS 値の算出方法は、脳波の時間領域の解析、周波数領域の解析及び高次スペクトラル解析から得られる 4 つのサブパラメータであるバーストサプレッション比(burst suppression ratio; BSR)、QUAZI、ベータ比(Beta Ratio)、Synch Fast Slow の組み合わせにより作り出されるものである。BSR(バーストサプレッション比)とは、深い鎮静作用で見られる高周波数、高電位な時相と、ほとんど平坦な低電位相が繰り返す脳波パターンにおける低電位相の占める割合で、主に深い催眠状態を検出する際に用いられる。QUAZI とは、バーストサプレッションの平坦部に基線のゆれが大きい場合に用いる指標で、主に深い催眠状態を検出する際に用いられる。ベータ比とは、低周波領域に対する高周波数領域のスペクトル成分の割合で、主に軽度の催眠状態を検出する際に用いられる。Synch Fast Slow とは、高周波数(40~47Hz)領域に対するほぼ全周波数(0.5~47Hz)領域のバイスペクトラムの大きさの割合で、主に中程度の催眠状態を検出する際に用いられる。

使用方法は、BIS センサである幅 1cm 程度のディスパーザブルな銀/塩化銀電極 1 枚を前額に貼付し、インターフェースケーブルとデジタル信号変換器を接続して、装置本体の電源スイッチを押して電源を投入するだけの簡単な操作である。測定は、BIS センサーとインターフェースケーブルが接続されると自動的にインピーダンスチェックが開始され、画面にモニタリン

グ情報が表示される。使用上の注意点としては、てんかんなどの既知の神経疾患を有する患者、精神活性薬を使用している患者、脳梗塞患者、および 18 歳未満の小児は臨床経験が少ないために BIS 値の慎重な解釈が必要とされている。

臨床成績としては、米国で実施された健常者を対象にした 72 人と総症例数 302 人の患者を対象にした報告書が認可申請時の基本資料となり、BIS モニタの有効性および安全性が評価されている。麻酔深度測定指標としてこの装置は、臨床で使用されているが、吸入麻酔薬イソフルラン使用時と自然睡眠時の BIS 値を比較検討した実験においても、脳波解析上、麻酔と睡眠、特に深い non-REM 睡眠は酷似しており、同様なメカニズムを共有する可能性を指摘している。米国アスペクト社が出している BIS ガイドラインでは意識・鎮静状態の値として BIS 値 100～90 は覚醒、90～70 では浅い～中等度の鎮静、70～60 では深い鎮静・浅い催眠(想起の可能性が低い)、60～40 では適切な催眠(意識のある可能性が低い)、40 以下は深い催眠としている。

これらより、本研究では BIS 値 90～70 の浅い～中等度の鎮静を入眠期(傾眠期)stage1、または睡眠段階 1 とし、BIS 値 70～60 の深い鎮静・浅い催眠を軽睡眠期 stage2、睡眠段階 2、BIS 値 60～40 の意識のある可能性が低い鎮静を中等度睡眠期 stage3、睡眠段階 3、BIS 値 40 以下の深い催眠を深睡眠期 stage4、睡眠段階 4 と分類した。

2) BIS の問題点と今後の展望

BIS 解析手法の詳細について一部が非公開とされていることや、用いられている解析方法が Bispectral Analysis であり、難解であること、さらには、今までに認知されてこなかった γ 波を測定していること、自発脳波のみを解析している⁶⁸⁾こと等に問題点があると考えられる。

BIS の有用性や限界についての議論は、1998 年の Rampil のレビュー⁶⁹⁾以来、1998 年には松木らの著書⁷⁰⁾、1999 年に鎮西らの文献⁷¹⁾、2001 年の尾崎⁷²⁾、萩平⁶⁶⁾、長田⁶⁷⁾の文献に詳述されているが、様々な賛否が続くなかでも、BIS は改良されて他の用途も可能とされ、高橋ら³⁰⁻³²⁾の実験では BIS 値は自然睡眠時にも睡眠の深さに従って変動することが示されている。特に国内の自然状態下での睡眠中の BIS については、文献検索の結果、5～40 ルクスの照明の変化は BIS に影響を与えなかったという報告⁷³⁾、BIS を使った睡眠の評価で患者の主観的睡眠感と看護師の観察評価が一致したという報告⁷⁴⁾があった。しかし、こうした、BIS によって得られる情報・SEF(95% spectral edge frequency)・MF(median frequency)・TP(total power)の同時測定で一致した変動から、睡眠の簡単な監視装置になるとの報告⁷⁵⁾の一方で、BIS モニタによる術後患者の睡眠評価では睡眠の質と BIS が一致しない症例があるとの報告⁷⁶⁾もみられた。BIS を用いることで意識障害患者の睡眠と覚醒状態の把握が可能であるとの報告⁷⁷⁾、また、健常成人⁷⁸⁾や老人保健施設入居者⁷⁹⁾の報告では、看護ケアの評価として BIS が有効であるとしていた。しかし、いずれも短報または会議録の類で、原著論文としての社会的コンセンサスを得ていない状況にある。

これまでの脳波の解析手法は、通常、最もよく行われる方法としては、スペクトル解析がある。スペクトル解析とは、波形を周波数によって分類し、それぞれの周波数成分の power(振幅の 2 乗)の分布をみる解析方法である。しかし、Power Spectral Analysis では、最も一般的に用いられる解析方法である Fourier 解析によって、麻酔深度として評価している。一般に波動は振幅と周期(周波数)および位相で表されるが、通常の波形解析では位相の情報は使用されず、その振幅の 2 乗である power のみが情報として用いられているために、個々の波の成分の関係

が全く無視されている。1 個の観測から値を算出しているのではなく、個々の波の成分の関係を加味した多くの観測から確率統計学的に算出する手法にもとづき数値化している **Bispectral Analysis** では、位相の概念を取り入れ、波動の成分要素の間に存在する関係を情報として生かした方法をとっている。計算方法を理解するのは難解であるが、こうした **Bispectral Analysis** および **Power Spectral Analysis** によって **BIS** 値が解析されていることは優れている点でもある。その結果、**BIS** 値は高周波 γ 波(31~47Hz)の出す力と、その同期性を捉えている特徴がある。このことは、 γ 波が注目され、 γ 波は言語を認知することによって出力されているとの報告⁸⁰⁾からも、期待と興味の持たれる所以である。

本研究において名称の混乱回避のために、**BIS** に関する用語は次のように扱う：**Bispectral** の最初の 3 文字である「**BIS**」という表記は、米国コヴィディエン社(Covidien,Inc)の登録商標である催眠レベル測定機器そのものを指す場合に用いて、ビスと発音する。それをを用いて測定して得た値を意味する場合には、「**BIS** 値」と表記する。

II 催眠レベル測定指標を高齡健常者に用いた夜間睡眠評価

若年健常者に BIS を用いて行った研究⁸¹⁾では BIS により睡眠状態を評価できることが確認されている。本章では、より詳細に ALS 患者の夜間睡眠状態評価資料を得る目的で ALS 患者を対象に計測するに先立ち、ALS 好発年齢と同世代の健常者を対象に、BIS による催眠レベル測定値から睡眠状態を評価できるかどうかを確認する目的で検討を行った。

1. 方法

1) 対象および倫理的配慮

O 市、在住の ALS 好発年齢 60 歳代と同世代の健常被験者 8 名 (61~66 歳) の協力を得た。

測定協力依頼にあたっては、事前に口頭並びに文書、実物提示により、次の事項を説明した。測定の目的・方法の概要、測定方法は身体侵襲性が無く安全であること、研究中断や協力拒否の申し出も保障されることの 4 つである。説明後に、被験者から口頭による理解と参加協力の了承を得た上で、研究協力承諾書に署名を得た。測定日は、各被験者の裁量にまかせて、被験者ごとに決定した。なお、倫理審査は筆者の所属機関の倫理審査を受け、承認されている。

倫理的配慮として、ヘルシンキ宣言と厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針を遵守し、具体的には測定協力依頼は強制ではないこと、自由意思によるもので、協力しない場合でも何ら不利益は受けないこと、計測データは個人が特定されないように匿名性を保障してコード化した上で統計学的に処理されること、データは鍵のかかる保管庫に収納し、分析終了後には速やかに破棄すること、結果の公表方法などを明記し、説明した。

2) 測定条件

(1) データ収集環境

測定は、各居室の自室及び寝室で、日常の就寝予定時刻の 1~2 時間前から開始し、翌朝、覚醒時に終了した。各居室や寝室は、被験者が嗜好する温・湿度とした。

(2) 測定器具と測定値

BIS による測定と共に、BIS モニタでは前額部筋電図の同時計測が可能であり、筋電図 (EMG) では 70~110 Hz の周波数帯域でデシベル dB 表示として、前額部の筋肉活動を反映している。

睡眠時の自律神経機能を把握するために心電図データを取り、心拍数及び高周波数領域成分 HF を検討した。心電図データは、デジタル携帯型心電計 (ホルター心電計: SANYO 製) を用いた。

この心電計は電源に単 4 電池 1 個を使用した総量 50g のコンパクトサイズのものである。胸部の電極ははがれにくく、また、電極によるかぶれ等を起こさないように注意して貼布した。誘導は双極 2 チャンネルで、チャンネル 1 は CM5 誘導、チャンネル 2 は NASA 誘導により計測した。

(3) 測定時の被験者の状態

被験者本人と相談の上、身体的・精神的負荷が少なく、普段通りに過ごせるような日時を測定日に選んだ他は特に指示せず、測定日当日の被験者の行動制限は一切行わなかった。睡眠は自然に任せてよいことを説明し、居室での日常の予定を終了した上で、夜間測定を実施した。測定の数時間前に連絡し、当日の都合を聞き、身体的・精神的に無理のない場合にのみ測定し、就寝予定時刻の 1~2 時間前から、前額部に BIS センサと心電図電極を装着し測定を開始した。

3) 分析方法

各被験者のBIS値及び前額部筋電図データを経時的变化図として求め、その視覚的な全体像を把握した上で、次の3点から考察した。

また、心電図データに関しては、ホルター心電計のメモリにサンプリング周波数150Hzでデジタル保存されたものを解析プログラムMemCalc/Chiram (株式会社ジー・エム・エス)にて解析した。

(1) BIS値の睡眠周期

成人の睡眠分類については、睡眠ポリグラフ検査を用いた国際基準によると、non-REM睡眠とREM睡眠に大別され、前者はさらに睡眠段階1から4まで分けられている。正常な睡眠ではnon-REM睡眠が先に出現し、次いでREM睡眠が出現してくる。1回のnon-REM睡眠とREM睡眠のサイクルが睡眠周期と呼ばれているが、一夜の睡眠では3~5回の睡眠周期が観察され、その出現周期が約90分である。この時間はnon-REM睡眠とREM睡眠とが1組となる睡眠単位の長さであるが、松成ら⁸²⁾はBIS値が一旦フラットの状態から下方に下がり、最も下方に下がった部分から再び上昇するまでの間を1つの睡眠周期と考え、それが一晩に繰り返される回数を数えている。本研究も同様に睡眠周期を計数した。

(2) BIS値、前額部筋電図の波形変化

BIS値のみではREM睡眠期の同定が困難であるが、若年健常者に行った研究⁸¹⁾において、前額部筋電図データとの観察によれば可能となることが判っている。前額部筋電図に関しては、同時に観察することでnon-REM睡眠での徐波睡眠期には、前額部筋電図データの振幅が小さくなり、REM睡眠期には振幅が大きく、値が高く、上下に変動するという知見を得ている。このことを基に、おおよそそのREM睡眠期を同定した。またBIS値の経時変化について、一番下方に下がった時点の前60分から後120分(合計180分間)におけるBIS値を比較の対象とした。これは、最も深い眠りである徐波睡眠が入眠後の2~3時間に出現する可能性が高いこと、及びREM睡眠がおおよそ90分周期で出現することを考えると、最も深い眠りが得られたと思われる時点を中心に180分間(暫定的に深睡眠時と表現する。睡眠段階の深睡眠期、睡眠段階4、stage4とは異なる)測定することで、入眠からREM睡眠の周期が全てその間に入り、網羅されると考えられるからである。

(3) 心拍数と自律神経機能評価指標

自律神経機能評価指標として、時間領域解析の指標として平均心拍数、周波数領域解析の指標として高周波数成分のパワー(HF:0.15~0.4Hz)を用いた。心拍は交感神経緊張状態で速くなり、副交感神経緊張状態で遅くなり⁸³⁾、睡眠段階2の時期にHF成分は最大になる⁸⁴⁾ことから、BIS値の経時変化と同一時間帯の心拍数およびHF成分の経時変化を求め、自律神経機能評価指標とBIS値データとの比較検討を行った。

測定開始から計測終了までの間の値を、各々、睡眠時BIS値、睡眠時筋電(全EMG)、睡眠時心拍、睡眠時HFと表記した。また最も深い眠りが得られたと思われる時点の前後180分間(前60分~後120分間)の値をそれぞれ、深睡眠時BIS値、深睡眠時筋電、深睡眠時心拍、深睡眠時HFと表記した。また就床後、入眠までの期間、及び翌朝覚醒直前のBIS値100~90の時期を覚醒時として、覚醒時BIS値、覚醒時筋電、覚醒時心拍、覚醒時HFと表記した。以上の解析には統計ソフトSPSS Ver.20.0 for Windowsを用い、有意水準を5%(両側)とした。

BIS値については、各被験者のBIS値データを、経時的变化図(折れ線グラフ)として表記し、その図の視覚的な全体像を把握した後、次の3点について、分析・検討を行った。

(1) 睡眠段階の経過については、覚醒段階・睡眠段階 1・睡眠段階 2・睡眠段階 3・睡眠段階 4 と次第に深い睡眠に達し、REM 睡眠終了までを 1 周期として、BIS 値では 60 以下となった時を睡眠段階 3・睡眠段階 4 である徐波睡眠期とし、その期間を特定した。睡眠深度は通常、脳波、筋電、眼球運動の各波形の総合的な波形識別により求められる。しかし今回の測定では、脳波計を用いた睡眠ポリグラフ検査は行っていないので、REM 睡眠期を把握するために、筋電図の情報の他に次の点を考慮に入れた。REM 睡眠期は約 90 分周期で出現する。REM 睡眠期の全睡眠時間に対する割合は約 20%前後である。入眠後 REM 睡眠期の出現までに 60 分以上かかる。non-REM 睡眠期の深度は朝方、覚醒に向かって次第に浅くなる。などの点に注意して筋電図の低振幅である時間帯を REM 睡眠期とした。

(2) 1 分間ごとの心拍値(心電図波形の R 波形をカウント)による睡眠中の変動を同時に測定し、BIS 値との整合性、関連性を確認した。

(3) BIS 値および前額部筋電図から、REM 睡眠期と non-REM 睡眠期と推定される区間における、副交感神経機能を表わす 0.15~0.40Hz の高周波数領域(HF)の指標の変動を確認した。

2. 結果

1) 被験者

被験者は ALS 好発年齢 60 代と同世代で協力同意が得られた男女 8 人(男性 4 人、女性 4 人)で、8 人の特性は年齢 63.50 ± 1.77 歳(Mean \pm SD、以下略)、身長 160.5 ± 7.11 cm、体重 58.75 ± 8.86 kg であった。心疾患や糖尿病等の疾患を有する者はなかったが、高脂血症治療薬や高血圧症治療薬及び痛風薬を内服している者がいた(表 II - 1)。

2) BIS 値および前額部筋電図、心拍数、高周波数領域(HF)の変化

各被験者から得られた BIS 値および前額部筋電、心拍数、高周波数領域(HF)の値を表 II - 2 に示した。

8 人の被験者のうち BIS 値の波形変化図からみて、計測中断等による期間の値を除き、各指標の平均値を求めた。BIS 値の平均値では最も低い値は被験者 2 の深睡眠時での 53.26 ± 25.42 であった。前額部筋電の平均値は被験者 6 の深睡眠時での 27.46 ± 4.35 であった。心拍数の平均値は被験者 4 の覚醒時の 47.15 ± 3.33 が最低値を示していた。高周波数領域(HF)の値は健常男性の睡眠中の心拍変動正常値 60~69 歳の平均値は 69.5 ± 30.8 (MemCalc/Chiram にて解析)⁸⁵⁾であり、健常女性の値が示されておらず、被験者には 4 人の女性も含まれているが、いずれも健常男性の睡眠中の正常値より、ともに高い値を示していた。

3) 被験者 8 人の BIS 値、前額部筋電、心拍数、高周波数領域(HF)成分の変動

各被験者の睡眠時の BIS 値、前額部筋電、心拍数、HF 成分の変動を図 II - 1~8 に示した。

被験者 1 では、睡眠段階 3 および 4 の徐波睡眠期と推定される BIS 値が 60 以下となった期間が 4 回あった。この期間は、他の被験者に比べ長く、同時に前額部筋電図の変動幅が小さくなっていった。前額部筋電図が上下に大きい変動幅を示し BIS 値も高値である第一回目の REM 睡眠期は 0 時 54 分から 1 時までの 6 分間、2 回目の REM 睡眠期は 4 時 30 分から 4 時 35 分の 5 分間と推定された。入眠段階の初期には BIS 値 90 代で心拍数も 70~80 代を示し、HF 成分は低値であった。第一回目の徐波睡眠期が始まると同時に心拍数の低下と HF 成分の上昇が

みられた。0時20分からの第二回目、1時55分からの三回目の徐波睡眠期には BIS 値の変動と拮抗する HF 成分の変動がみられた。3時05分の BIS 計測が中断した時には、心拍数の急激な増加と HF 成分の低下がみられた。早朝覚醒時の直前には心拍数の最低値と HF 成分の急激な上昇がみられた。被験者1は徐波睡眠期の持続時間も長く、8人の被験者の中では最もよく眠れている波形を示していた(図II-1)。

被験者2では、徐波睡眠期と推定される BIS 値が60以下の期間が10回あった。1つ1つの期間は、被験者1に比べて短かったが、8回目の3時18分から4時09分までの徐波睡眠期の BIS 値は低値で、その持続時間も長かった。また第一回目の REM 睡眠期は0時13分から0時24分の11分間、2回目の REM 睡眠期は1時51分から1時59分の8分間、3回目の REM 睡眠期は4時45分から5時03分の18分間と推定された。入眠時の心拍数70台から50台への変動と逆の変動が HF 成分においてみられ、0時00分から3時00分までの non-REM 睡眠期、REM 睡眠期を含めた約3時間に BIS と心拍は同期した変動を示し、HF 成分はそれらに拮抗するような変動を示していた。3時00分から4時までの2回目の徐波睡眠期にも同様に BIS と心拍数は互いに同期し、HF 成分は拮抗する変動であった。入眠時の心拍数と覚醒に向かう心拍数では値は同じであっても HF 成分の値は覚醒に向かい、低下していた(図II-2)。

被験者3では、BIS 値が60以下の期間が6回であった。REM 睡眠期は1時13分から1時18分の5分間、2回目の REM 睡眠期は3時6分から3時12分の6分間で、その期間は短いですが、同期間の前額部筋電図の変動幅は大きくなっていった。0時32分から1時14分までの第一回目の徐波睡眠期には心拍は徐々に低下し、HF 成分は上下しながらも、値は上昇していた。1時14分から2時35分の約90分間の第二回目の徐波睡眠期、3時10分から4時30分の約80分間の第三回目の徐波睡眠期では HF 成分が下降から上昇に転ずる変動がみられた。また第二回目の徐波睡眠期には BIS と心拍は互いに同期し、心拍と HF 成分、BIS と HF 成分には拮抗する変動がみられた(図II-3)。

被験者4では、徐波睡眠期と推定される BIS 値が60以下の期間が4回あった。1回目の REM 睡眠期は0時45分から1時00分の15分間、2回目の REM 睡眠期は2時19分から2時29分の10分間、3回目の REM 睡眠期は3時30分から3時40分の10分間であった。0時55分、2時25分、3時35分、4時30分、5時30分、6時05分の時刻には、心拍数の変動と HF 成分の変動が対称形を示し、特に REM 睡眠中の0時55分、2時25分、3時35分の時点においてはより顕著な対称形を示していた(図II-4)。

被験者5では、徐波睡眠期と推定される BIS 値60以下の期間が3回あり、入眠後、早期に徐波睡眠期に入っているが、第二回目、第三回目の徐波睡眠期はその持続期間が他の被験者に比べて短かった。BIS 値60以下、以外の non-REM 睡眠期と思われる時間帯の BIS 値及び前額部筋電図の変動幅は他の被験者に比べて短く、均質な変動を示していた。第一回目の REM 睡眠期は0時13分から0時23分の10分間、2回目の REM 睡眠期は1時56分から2時04分の8分間、3回目の REM 睡眠期は3時59分から4時07分の8分間と推定された。心拍数と HF 成分においては拮抗する変動がみられたが、顕著な対称形ではなかった(図II-5)。

被験者 6 では、3 時 48 分の計測中断以降覚醒までの時間帯に、機器の不具合かどうかは判明していないが、BIS 値が異常に低くなっていたので、その期間は分析の対象から外している。BIS 値 60 以下の徐波睡眠期と思われる期間が 4 回みられた。REM 睡眠期は 0 時 52 分から 0 時 59 分の 7 分間と 1 時 52 分から 1 時 59 分の 7 分間の 2 回と推定された。23 時 25 分～35 分までの約 10 分間に BIS は一過性に下降しているが、その時間帯に心拍は上昇し、HF 成分は下降している。23 時 25 分～35 分までの約 10 分間に BIS は一過性に下降しているが、その時間帯に心拍は上昇し、HF 成分は下降し、拮抗している。表 II-3 に示すように 0 時 52 分から 1 時 40 分までの期間、3 時 10 分から 3 時 45 分までの徐波睡眠期において、心拍と HF 成分は拮抗する負の相関を示していた(図 II-6)。

被験者 7 では、徐波睡眠期とみられる BIS 値 60 以下の期間が 6 回あるが、その期間の BIS 値は他の被験者に比べて高値で、前額部筋電図も変動幅が大きかった。BIS 値 60 以下の持続時間も短く、大きく上下に変動していた。REM 睡眠期の 1 回目は 23 時 22 分から 23 時 35 分の 13 分間、2 回目は 0 時 34 分から 0 時 45 分の 11 分間と推定された。徐波睡眠期の持続時間は短く、徐波睡眠期が終了する 0 時 10 分、1 時 10 分、2 時 35 分、3 時 10 分、3 時 45 分と約 1 時間ごとに変動していた。心拍数は入眠時が 70～90 代と高いが入眠以降、覚醒に至るまで 50～70 代の範囲で小刻みながら、HF 成分とは逆の変動を示していた。BIS と心拍においては、同期した変動がみられたが、特に BIS 値 60 以下の徐波睡眠期においてその変動は顕著であった(図 II-7)。

被験者 8 では、計測が中断した期間が 1 時 30 分～4 時 10 分、5 時 15 分以降の 2 回見られたが、計測中断の時間帯を除けば、BIS の波形と心拍数の波形はよく同期した変動を示していた。徐波睡眠期とみられる BIS 値 60 以下の期間が 4 回みられている。REM 睡眠期は 0 時 22 分から 0 時 29 分の 7 分間、4 時 10 分～20 分までの 2 回と推定された。23 時 40 分から 1 時 25 分までの期間の 0 時 22 分、0 時 30 分、0 時 54 分、1 時 25 分の時刻において心拍と HF 成分、BIS と HF 成分にはそれぞれ拮抗する変動がみられ、逆に BIS 値と心拍には同期した変動がみられていた(図 II-8)。

4) BIS 値、心拍数、高周波数領域(HF)成分の関係

各被験者から得られた徐波睡眠期での BIS 値、心拍数、高周波数領域(HF)成分との Pearson の相関係数を表 II-3 に示した。BIS 値、心拍数、高周波数領域(HF)成分との Pearson の相関係数では BIS 値と心拍数には正の相関がみられ、BIS 値と高周波数領域(HF)成分には負の相関がみられ、心拍数と高周波数領域(HF)成分には負の相関がみられた。特に被験者 3 では BIS 値と心拍数、BIS 値と高周波数領域(HF)成分においては有意な差がみられた。

被験者 1 と被験者 5 における BIS 値、心拍数、高周波数領域(HF)成分の関係を(図 II-9) に示した。BIS 値、心拍数、高周波数領域(HF)成分との Pearson の相関係数は non-REM 睡眠期、特に徐波睡眠期での相関をみたが、最も深い眠りが得られたと思われる時点の前後 180 分間(前 60 分～後 120 分間)の深睡眠時としての変動を図示する方が全体像を把握できるので、図 II-9 は深睡眠時の時間帯とした。被験者 1 の深睡眠時における 0 時 20 分から 1 時 55 分の期間は第二回目、三回目の徐波睡眠期であり、心拍の変動と拮抗する HF 成分の変動が負の相関

として現れている。また被験者5では23時10分から0時09分までの徐波睡眠期において、グラフよりBIS値と心拍数は弱い正の相関を示し、BIS値と高周波数領域(HF)成分は23時10分より強い負の相関を示して、1時45分の深睡眠時が終了するまで負の相関が続いている。

5) 被験者8人の睡眠時BIS平均値以下の持続時間

各被験者から得られた睡眠時BIS値、睡眠時BIS値以下の時間帯、回数、その持続時間(分)、区間(平均値以下の区間)の平均BIS値(区間BIS値)等を(表II-4、5と図II-10)に示した。

被験者8人の睡眠時BIS値の平均は 70.97 ± 7.63 、区間BIS値は 61.63 ± 5.95 であった。平均値以下の回数は 6.37 ± 2.26 (4~10回)、持続時間の平均は 26.44 ± 7.31 (20~40分)と幅がみられた。睡眠時BIS値以下の合計時間は 157.87 ± 31.71 (90~199分)、総睡眠時間に占めるBIS値以下の合計時間の割合は 41.87 ± 7.02 (33~56%)であった。平均値以下の回数と持続時間とのPearson積率相関係数は($r = -0.74, p = 0.036$)で強い負の相関がみられ、平均値以下の回数と合計時間とのPearson積率相関係数は($r = 0.79, p = 0.022$)で強い正の相関がみられた。

睡眠時BIS値と平均値以下の持続時間とのPearson積率相関係数は($r = 0.78, p = 0.022$)で強い正の相関がみられ、睡眠時BIS値と平均値以下の区間BIS値とのPearson積率相関係数は($r = 0.83, p = 0.012$)で、強い正の相関がみられ、総睡眠時間に占める合計時間の割合とのPearson積率相関係数は($r = -0.84, p = 0.009$)で強い負の相関がみられた。

3. 考察

1) 被験者

被験者の選定においては、ALS患者の好発年齢である60歳代の健常者を対象とした。ALS患者の男女比は女性1に対して男性2~4人と男性が多いが、今回は被験者の男女比を1:1とした。8人の内、自営業などを行っているものが3名、定年退職者や主婦が5名であった。

ALS発症年代と同世代健常者を対象に比較を行ったが、睡眠研究では若年世代と異なり、性別や加齢性変化なども考慮に入れて検討する必要がある。体格指数としてのBMIも19.31~24.91の範囲であり、極端な痩せや肥満者はなかった。8人の被験者は日常生活において不眠の訴えはなく、表II-1に示したように眠剤服用もなく、身体的苦痛や不安、緊張による負荷などの訴えも認めなかった。起床後の聞き取りにおいても8人の被験者とも起床時眠気や入眠と睡眠維持、夢み、疲労回復、睡眠時間などについても日常生活での睡眠と特段の相違はなかった。このことより身体的・精神的負荷の条件をできるだけ同一にし、睡眠に影響を及ぼす因子を可能な範囲で近似させることができたと考える。

2) BIS値とREM睡眠期

各被験者のBIS値については被験者6では極端なBIS値の低下がみられるが、それ以外の被験者においては若年健常者に行ったBIS値の平均値とほぼ同様な値であった。若年健常者における検討においてBIS値のみでは、REM睡眠期の同定が困難であるが、前額部筋電図データとの観察によれば可能となるという知見を得ており、それを裏付けるようにALS好発年齢同世代健常者においてもREM睡眠期が観察された。この前額部筋電図データとBIS値の同時観察で、non-REM睡眠期の徐波睡眠期には、前額部筋電図データの振幅が小さくなるという結果をALS好発年齢同世代健常者においても得ることができた。また、前額部筋電図データの振幅が大きく、値が高く上下に変動するREM睡眠期の同定が容易になることを確認できた。

3) BIS 値による non-REM 睡眠期と心拍変動

BIS 値 60 以下が示した non-REM 睡眠期の徐波睡眠期と推定される区間においては、心拍値の低下安定や HF 成分の上昇が認められた。いずれの被験者においても non-REM 睡眠期には HF の高値の変動が観察され、BIS 値との整合性を確認できたと考えられる。HF 成分に関しては、睡眠中であること、加齢変化が影響すること、また性差による違いなども検討しなければならないが、女性に関しては心拍変動解析での同年齢の夜間睡眠時の正常値を既存のデータより入手できておらず、比較は行えていない。閉経後の中高年女性(55~92 歳)を対象に行った終夜睡眠脳波では若年者と比較して、高齢者群では HF 成分と LF 成分がともに有意に低下し、LF/HF 成分は有意に増加し、これらの変化は特に REM 睡眠期に著しかったとの記載⁸⁶⁾がある。今回、計測した 4 名の女性被験者では 4 名の男性被験者に比べて女性の HF の振幅値の平均が高いことから性による自律神経機能の差も示唆された。また徐波睡眠期と思われる期間のグラフにおいて BIS 値が低下し、その持続時間も長くなっている被験者 1、被験者 6 及び被験者 7 などの場合ほど、HF 成分と心拍数には有意な負の相関がみられた。BIS の有用性を補完するために心拍変動を用いたが、心拍変動により自律神経の活性状況を把握できた。一般的には副交感神経成分が優位であるときは non-REM 睡眠期であり、交感神経成分が優位であるときは REM 睡眠期であるが、それらの変動を HF 成分の変動としてグラフ上で確認できた。自律神経の活性状況には個人差や個人内でのばらつきもあるが、BIS 値と前額部筋電図データから REM 睡眠期、non-REM 睡眠期の推定及び自律神経系の動きが推察できることで、必ずしも睡眠ポリグラフのような大がかりな脳波記録を要さずとも、BIS をその代替として用いることで睡眠状態を把握できる点は特筆できる。

4) 限界と課題

本章での 60 歳代の被験者 8 人の測定値からも判るように、若年健常者で実施した場合と同様に BIS 値が周期的に変動し、睡眠状態を把握するには、BIS は信頼性のある測定システムであるといえる。BIS による測定では、測定部位が限局されることによって、睡眠そのものを障害することが少なく、より平常の睡眠状態を表わすものと考えられる。本実験の結果から BIS は ALS 患者と同世代健常高齢者においても自律神経系の動きが推察でき、催眠・鎮静レベルを表わす指標としては優れており、高齢健常者の自然状態下における睡眠段階の把握に BIS を活用できることが示された。しかし、普遍化するには、被験者間だけの関連性ではなかったのかという限界もあり、今後は、対象者を多くすることで、これらの変化を数値化し、より客観性の高い実証が必要となる。また、BIS 測定システムで得られる解析データと今回比較した項目以外の深部温や血圧などの生理学的パラメータとの関連性を確認する作業も必要である。

4. 小括

睡眠状態評価資料を BIS による催眠レベル測定から得る目的で、ALS 患者の好発年齢である 60 歳代の健常者を対象者に自然状態下における夜間睡眠観察を実施した。その結果、

- ① BIS 値による non-REM 睡眠期(特に徐波睡眠期)と推定される期間には、BIS 値と同期して、前額部筋電及び心拍数の低下と HF 成分の上昇を認めた。
- ② 徐波睡眠期には BIS 値と心拍数には正の相関、BIS 値と HF 成分には負の相関、心拍数と HF 成分には負の相関を認めた。
- ③ ALS 好発同年代健常者において、BIS による睡眠段階の把握が可能であることが示唆された。

表 II - 1 健常者の概要

n=8

	年齢 ^オ	性別	身長cm	体重kg	BMI	内服薬
被験者 1	61	男	170	72	24.91	高血圧薬・痛風薬
被験者 2	64	男	169	63	22.05	高血圧薬・中性脂肪薬
被験者 3	66	男	162	67	25.02	服用なし
被験者 4	62	男	163	54	20.32	服用なし
被験者 5	63	女	149	49	22.07	服用なし
被験者 6	63	女	160	63	24.60	服用なし
被験者 7	63	女	156	47	19.31	服用なし
被験者 8	66	女	155	55	22.89	高脂血症薬
Mean±SD	63.50±1.77		160.50±7.11	58.75±8.86	22.64±2.13	

表 II - 2 健常者の BIS 値・前額部筋電・心拍数・周波数 H F の計測値

n=8

	最低BIS値	BIS値	EMG (dB)	心拍数 (bpm)	H F (msec ²)	
		Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
被験者1	41.7	78.71 ± 15.60	36.33 ± 7.05	68.21 ± 6.27	166.48 ±	118.39
		78.85 ± 13.26	34.99 ± 4.71	72.59 ± 3.68	129.98 ±	68.47
		92.25 ± 3.74	42.68 ± 5.76	72.14 ± 1.38	72.52 ±	14.63
被験者2	22.6	65.89 ± 17.16	33.17 ± 6.68	56.56 ± 5.41	96.84 ±	46.31
		53.26 ± 25.42	38.58 ± 13.22	53.41 ± 4.19	132.83 ±	43.08
		83.08 ± 3.32	37.22 ± 2.99	56.09 ± 2.34	52.56 ±	23.95
被験者3	29.6	64.64 ± 19.67	31.93 ± 6.21	67.28 ± 5.91	121.67 ±	42.76
		63.65 ± 14.61	31.98 ± 5.77	65.31 ± 3.01	114.41 ±	48.73
		94.15 ± 2.11	42.61 ± 2.40	64.45 ± 1.29	111.30 ±	20.25
被験者4	33.4	75.05 ± 16.99	35.89 ± 5.78	51.51 ± 5.53	413.59 ±	205.91
		68.98 ± 18.81	36.12 ± 4.79	54.20 ± 5.03	408.08 ±	260.58
		91.21 ± 3.65	42.07 ± 7.64	47.15 ± 3.33	506.58 ±	160.71
被験者5	38.8	80.27 ± 15.91	32.54 ± 5.92	63.02 ± 8.61	436.25 ±	275.76
		73.79 ± 11.15	31.37 ± 2.96	65.02 ± 7.93	385.72 ±	271.06
		96.49 ± 1.61	48.80 ± 6.53	79.59 ± 4.44	65.69 ±	17.02
被験者6	23.4	70.41 ± 23.48	31.13 ± 6.82	67.88 ± 7.76	151.98 ±	80.26
		56.95 ± 18.34	27.46 ± 4.35	65.79 ± 6.91	186.17 ±	93.91
		97.33 ± 1.19	38.48 ± 3.71	62.96 ± 3.62	112.22 ±	40.15
被験者7	31.4	74.71 ± 19.18	32.69 ± 5.71	63.97 ± 7.17	125.64 ±	83.18
		63.08 ± 30.37	32.54 ± 6.67	66.31 ± 7.02	101.79 ±	60.85
		90.46 ± 3.76	35.89 ± 7.65	62.93 ± 3.34	53.37 ±	16.31
被験者8	30.3	58.15 ± 24.93	40.07 ± 9.69	50.53 ± 5.09	289.58 ±	177.33
		62.21 ± 16.37	34.01 ± 5.68	50.81 ± 5.61	241.68 ±	153.71
		86.52 ± 3.75	41.17 ± 3.46	49.09 ± 1.30	125.70 ±	84.91

各被験者の上段の数字は夜間の全計測期間(睡眠時)の各値を示している。

各被験者の中段の数字はBIS最低値前後180分間(深睡眠時)の各値を示している。

各被験者の下段の数字は覚醒時の各値を示している。

表 II-3 健常者の徐波睡眠期BIS値・心拍数・HFの関連 n=8

被験者	BIS値-心拍数	BIS値-HF	心拍数-HF
1	0.057	-0.114	-0.874 ***
2	0.055	-0.064	-0.797 ***
3	0.794 ***	-0.563 ***	-0.002
4	0.005	-0.173	-0.391 *
5	0.337 *	-0.529 ***	-0.044
6	0.244	-0.299	-0.589 ***
7	0.055	-0.006	-0.715 ***
8	0.692 ***	-0.341 **	-0.397 *

Pearsonの積率相関係数 * :p<0.05 ** :p<0.01 *** :p<0.001

表Ⅱ-4 健常者の睡眠時BIS平均値以下の持続時間

n=8

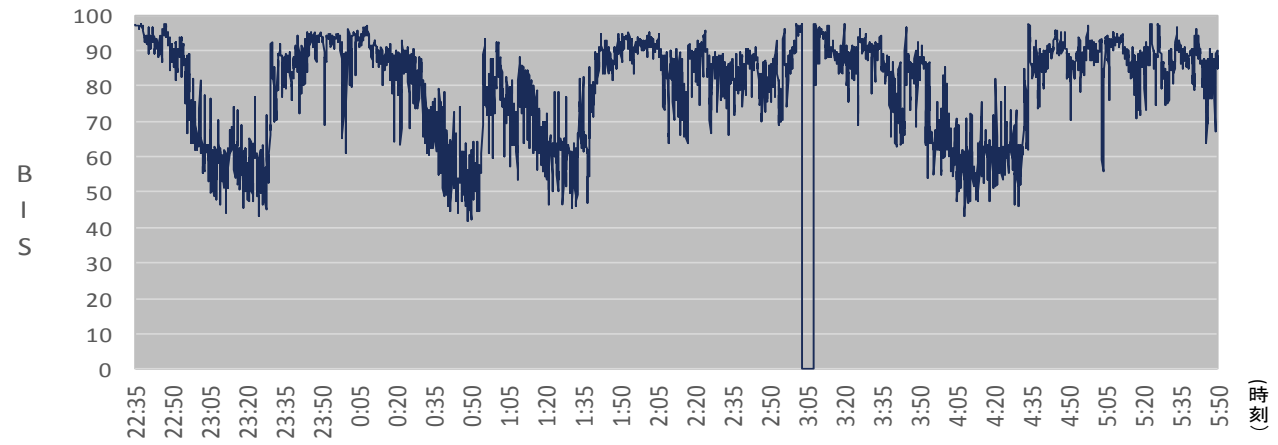
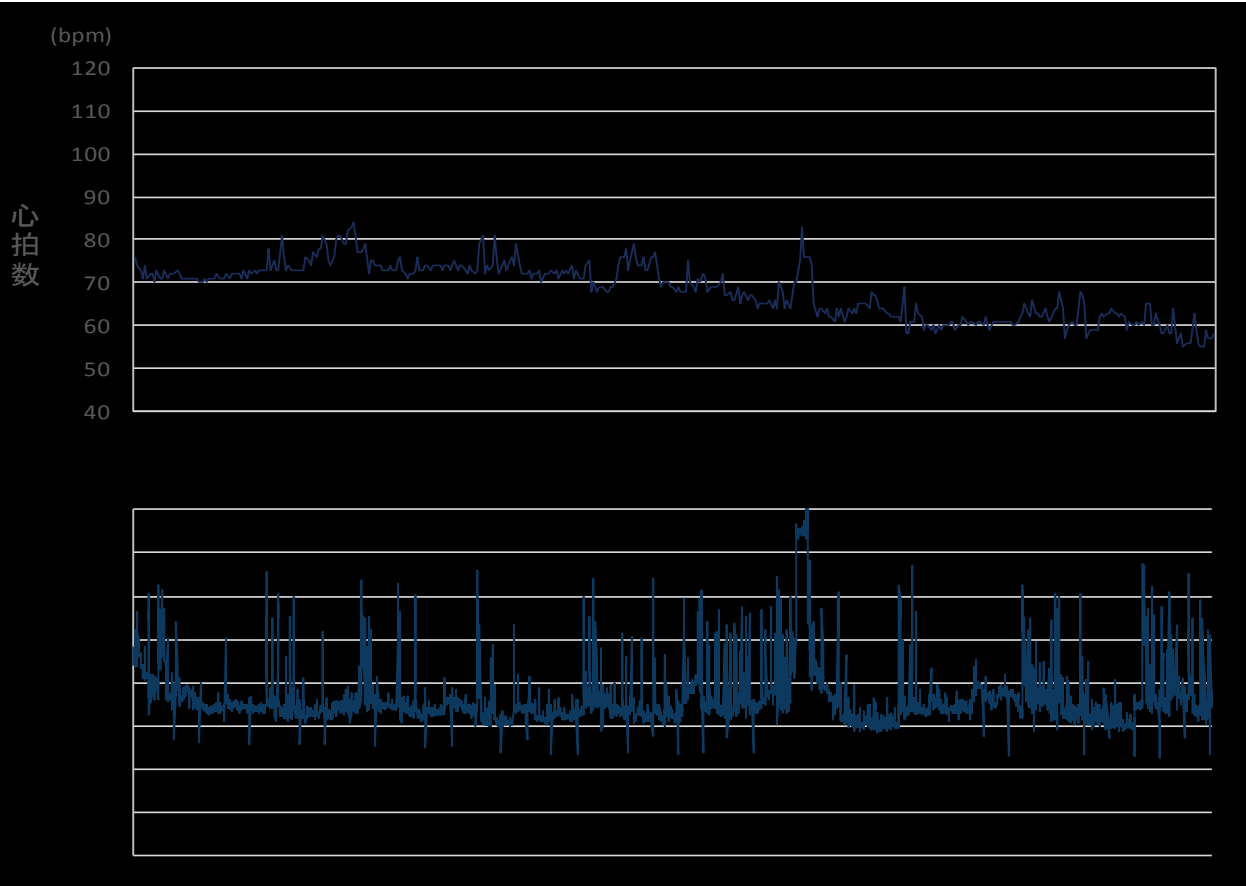
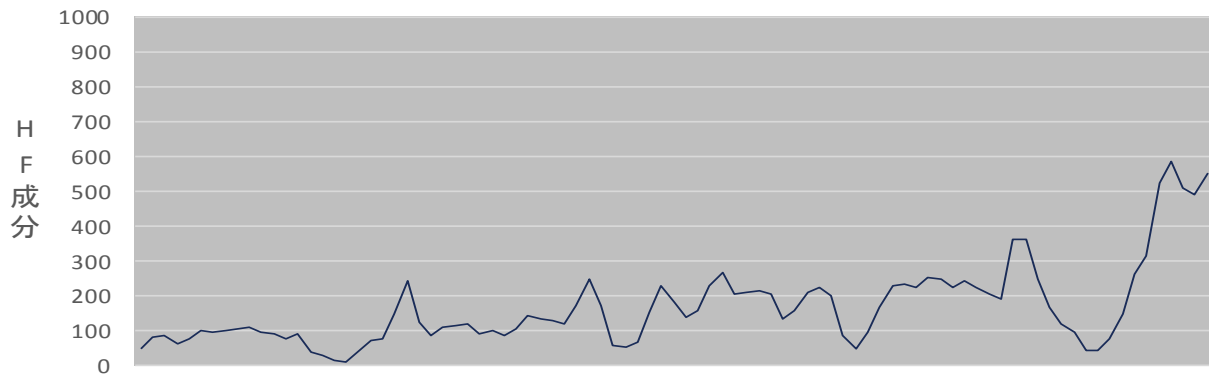
被験者1	時刻	22:56~23:30	0:28~0:55	0:55~1:38	3:53~4:34				
78.71±15.60	持続時間(m)	34	27	43	41				
	BIS値	61.08±8.65	61.76±10.8	69.04±10.47	62.09±7.66				
被験者2	時刻	0:35~0:55	0:57~1:13	1:43~1:58	1:58~2:35	3:12~3:28	3:52~4:18	4:42~5:02	6:12~6:31
65.89±17.16	持続時間(m)	20	16	15	37	16	26	20	19
	平均	53.63±8.41	65.54±13.96	59.11±11.12	47.16±10.26	63.58±10.03	74.92±10.34	55.22±7.91	60.36±10.96
被験者3	時刻	23:45~0:15	0:15~0:36	0:53~1:01	1:01~1:16	1:18~1:36	1:51~2:06	2:06~2:16	3:18~4:09
64.64±19.67	持続時間(m)	30	21	8	15	18	15	10	51
	平均	53.31±16.38	55.24±14.40	73.26±6.61	68.52±13.94	59.79±9.69	59.32±10.46	60.66±10.60	43.41±10.19
被験者4	時刻	0:12~0:50	0:55~1:05	1:49~2:20	3:07~3:30	3:45~4:15	4:45~5:15		
75.05±16.99	持続時間(m)	38	10	31	23	30	30		
	平均	52.43±14.72	68.87±14.18	52.47±8.35	69.88±8.65	56.08±13.65	72.39±10.59		
被験者5	時刻	23:12~0:09	1:29~1:55	2:45~3:18	4:30~5:11				
80.27±15.91	持続時間(m)	57	26	33	41				
	平均	63.65±11.80	71.45±10.79	77.95±5.50	66.67±12.71				
被験者6	時刻	23:25~23:34	0:31~0:51	1:03~1:30	1:43~2:00	2:00~2:18	2:18~2:47	2:47~3:15	3:15~3:45
70.41±23.46	持続時間(m)	9	20	27	17	18	29	28	30
	平均	76.11±12.17	59.79±18.98	58.29±12.30	61.25±16.53	45.94±13.64	36.56±6.94	61.70±15.4	55.35±9.67
被験者7	時刻	23:23~0:00	0:00~0:25	0:48~1:05	1:51~2:05	2:19~2:44	2:58~3:25	5:07~5:15	
74.71±19.18	持続時間(m)	37	25	17	14	35	27	8	
	平均	63.85±14.97	75.07±12.33	63.62±8.68	69.95±8.99	61.93±10.04	67.47±8.94	79.40±6.71	
被験者8	時刻	0:08~0:21	0:33~0:52	0:58~1:21	4:31~5:06				
58.15±24.93	持続時間(m)	13	19	23	35				
	平均	51.05±7.79	58.70±7.46	45.11±9.80	49.89±9.85				

表 II-5 健常者の睡眠時BIS平均値以下の概要

n=8

	睡眠時BIS値	回数	持続時間(m)	合計時間(m)	総睡眠時間	割合(%)	区間BIS値
被験者 1	78.71±15.60	4	36.25± 7.27	145	435	33.33	63.49± 9.39
被験者 2	65.89±17.16	10	19.90± 12.5	199	420	47.38	61.45± 10.71
被験者 3	64.64±19.67	8	21.13± 7.29	169	420	40.23	59.94± 10.37
被験者 4	75.05±16.99	6	27.00± 9.59	162	390	41.53	62.02± 11.67
被験者 5	80.27±15.91	4	39.25± 13.3	157	420	37.38	69.33± 10.20
被験者 6	70.41±23.48	8	22.25± 7.44	178	460	38.69	56.87± 13.2
被験者 7	74.71±19.18	7	23.28± 10.8	163	405	40.24	68.76± 10.09
被験者 8	58.15±24.93	4	22.50± 9.29	90	160	56.25	51.18± 8.73

Power Spectrum(ms²)



図Ⅱ-1 健常被験者 1

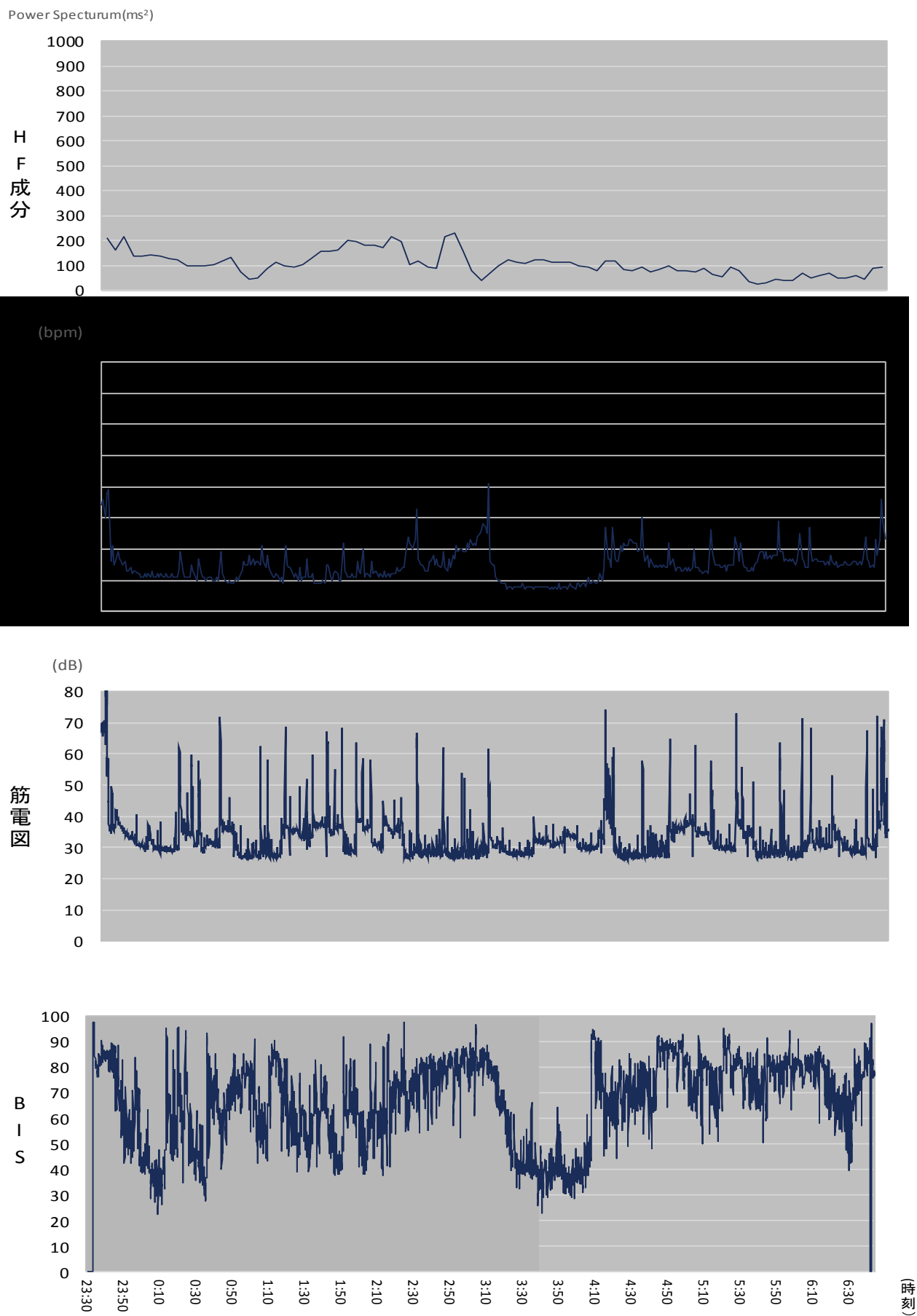


図 II - 2 健常被験者 2

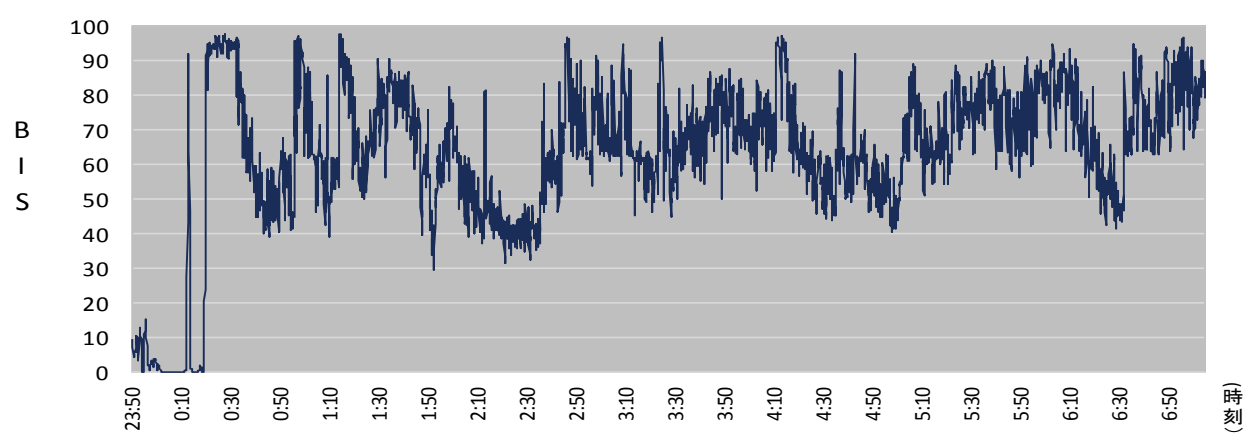
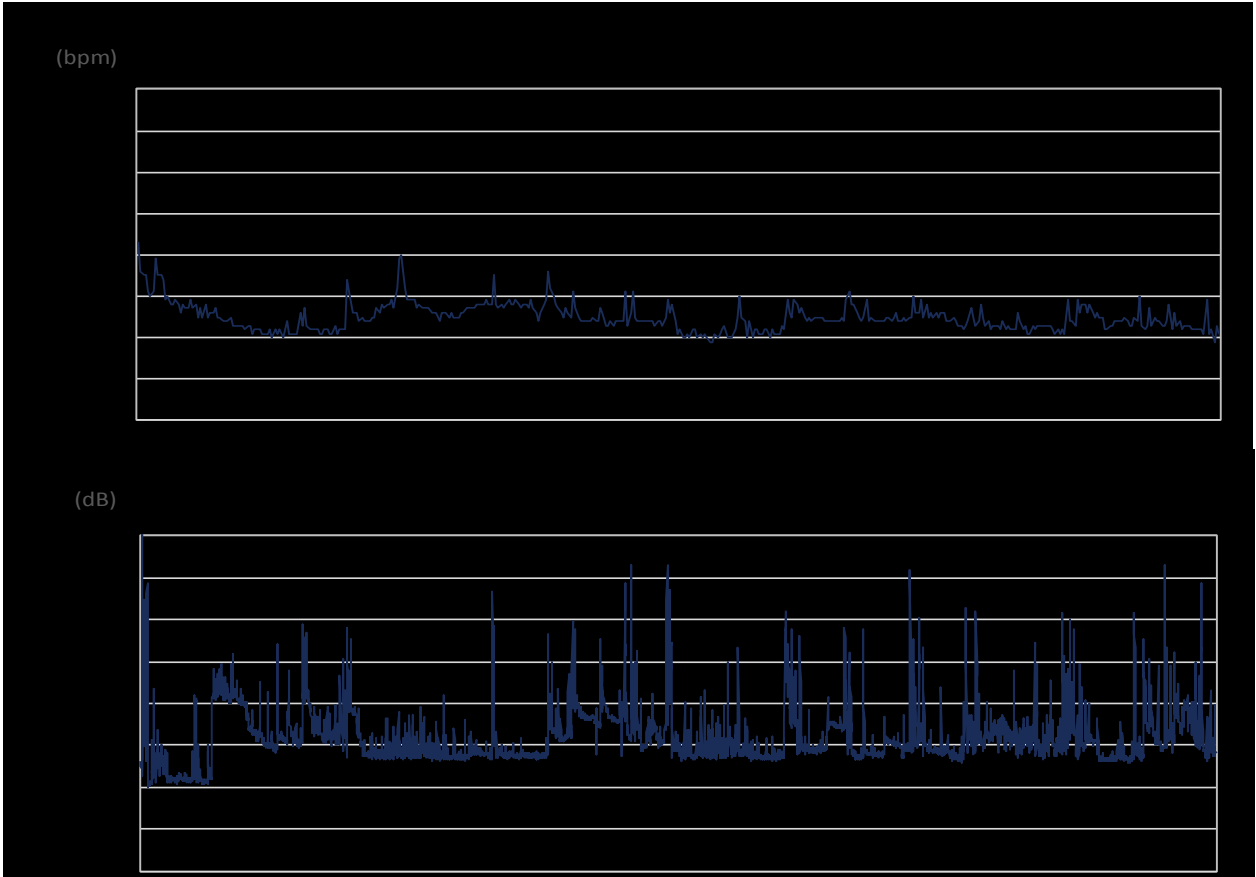
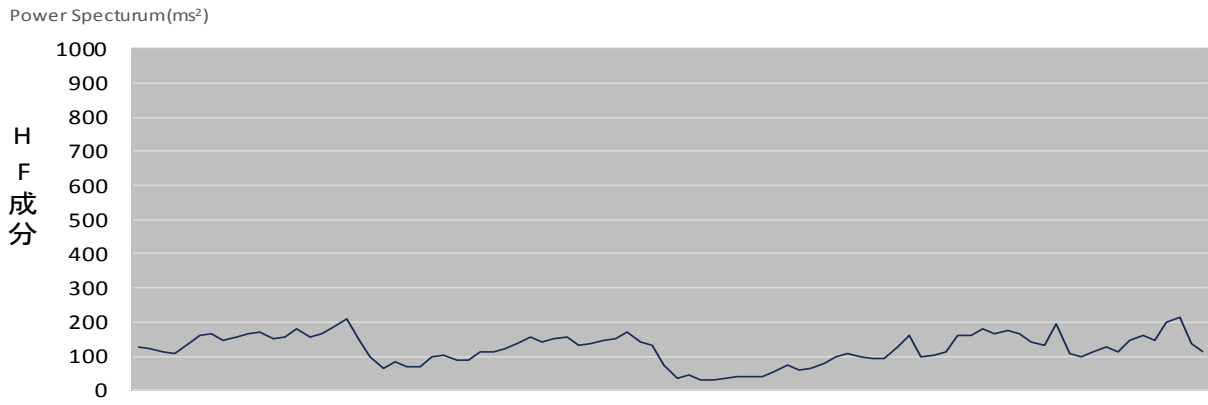
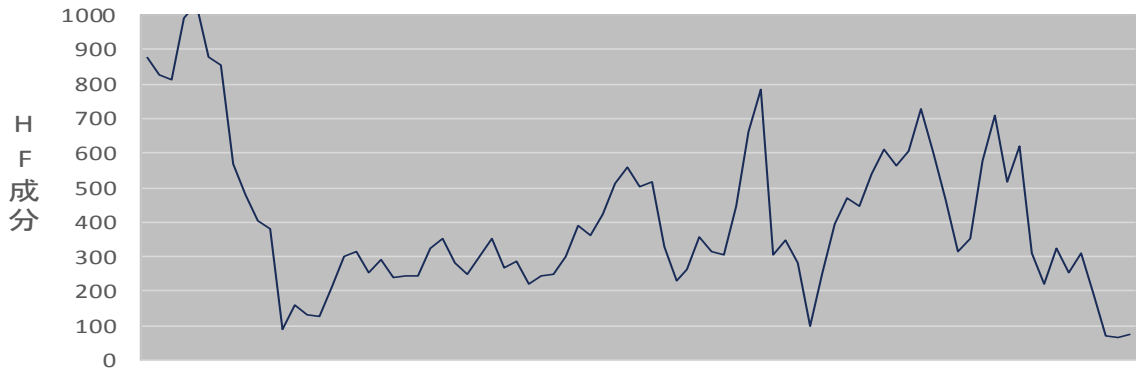
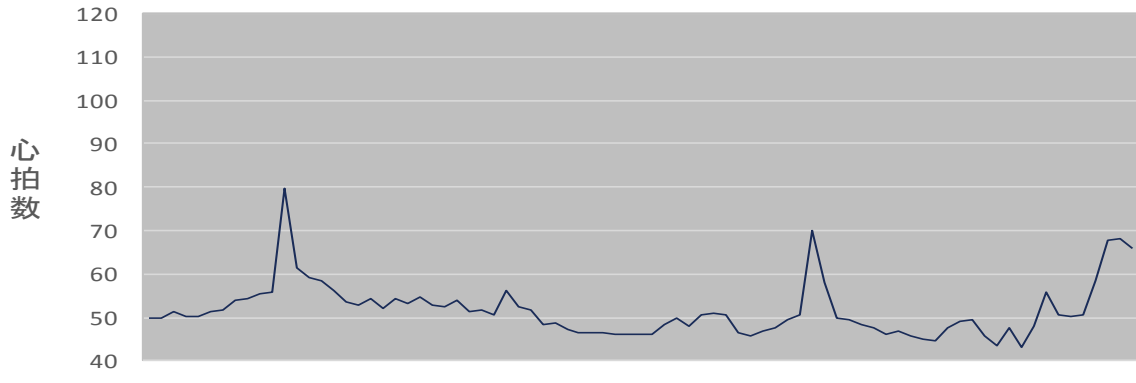


図 II - 3 健常被験者 3

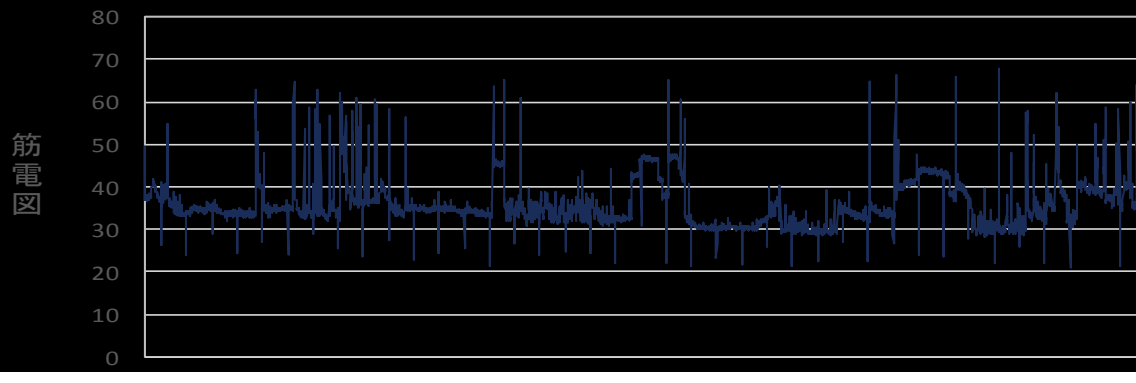
Power Spectrum(ms²)



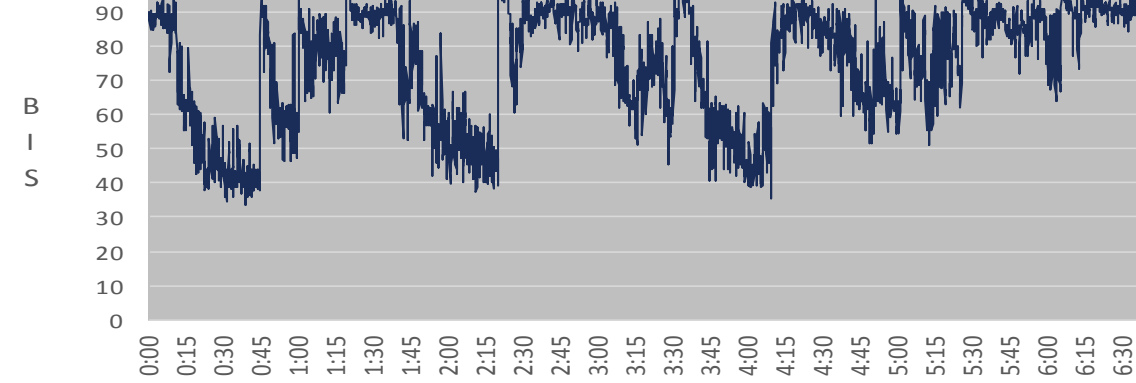
(bpm)



(dB)



B I S



図Ⅱ-4 健常被験者4

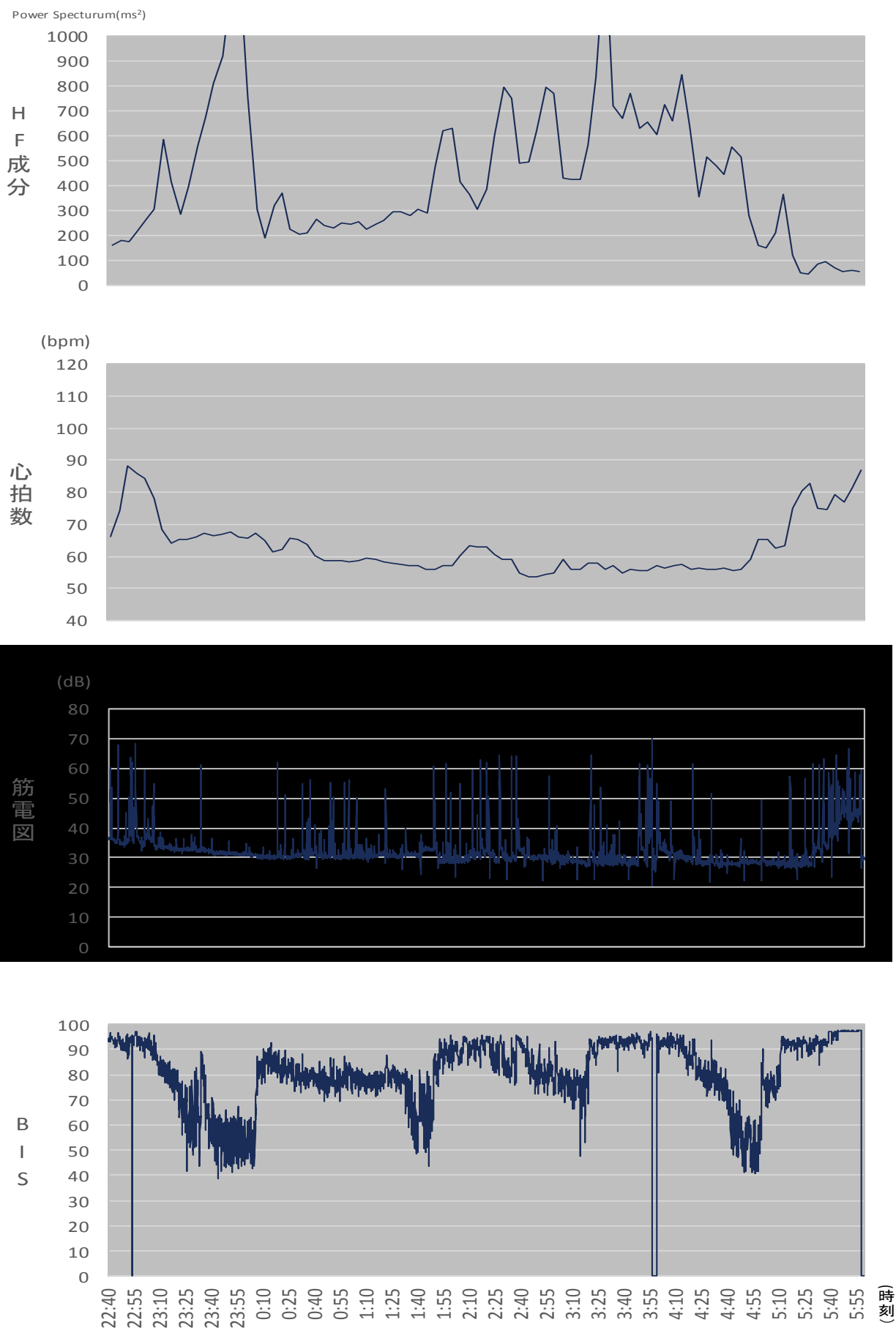
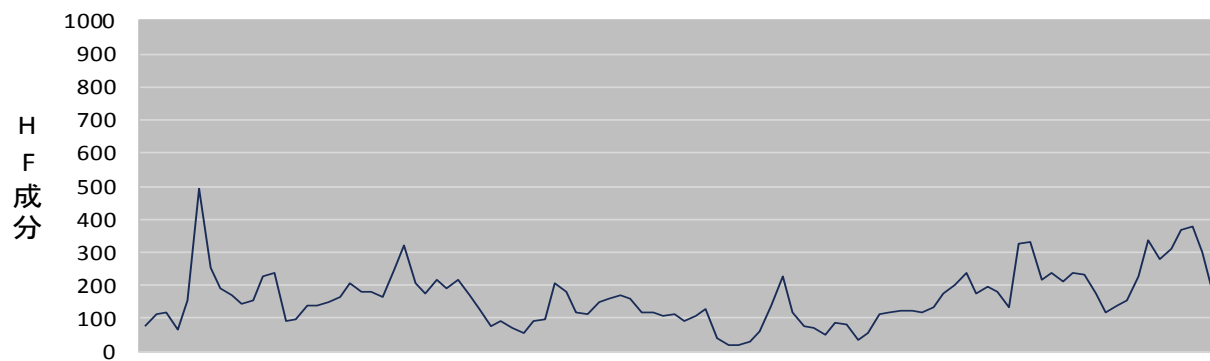
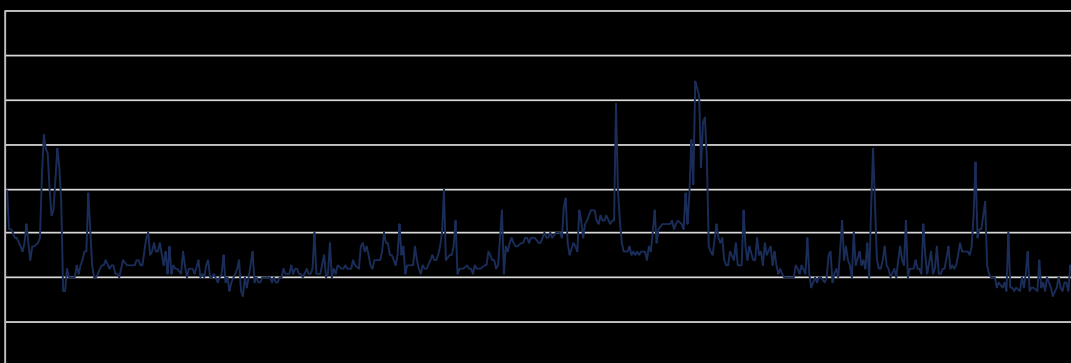


图 II - 5 健康被験者 5

Power Spectrum(ms²)



(bpm)



(dB)

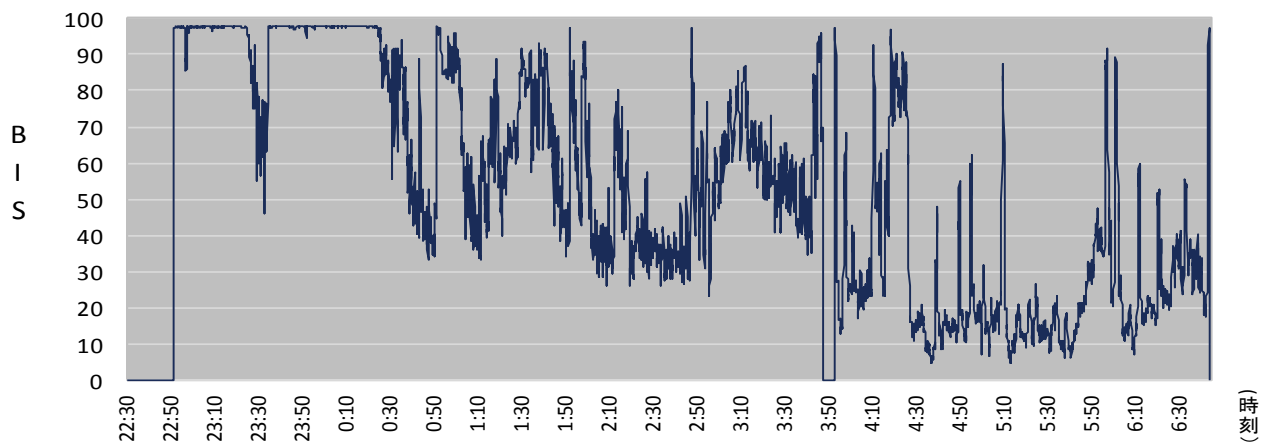
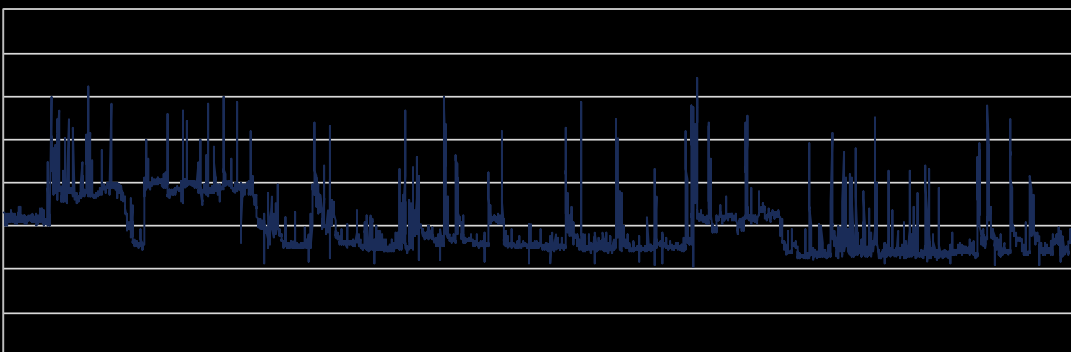
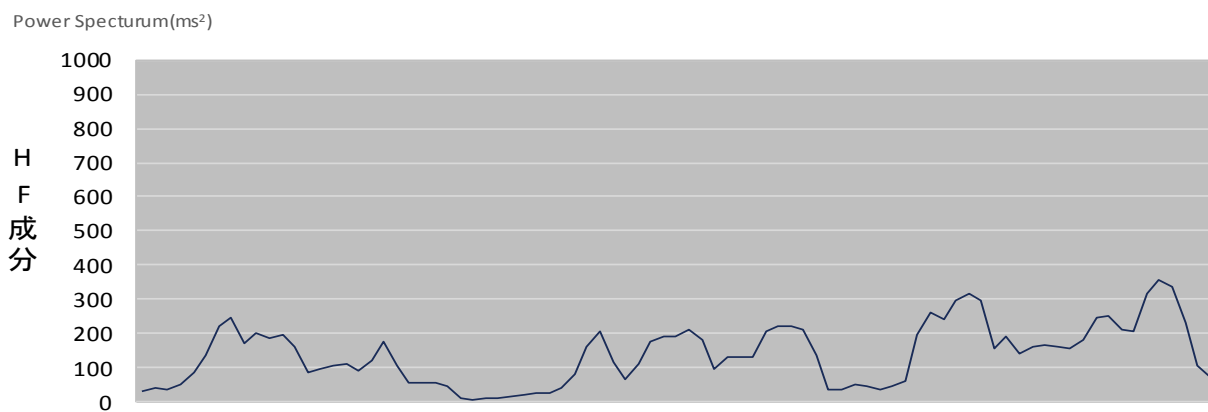
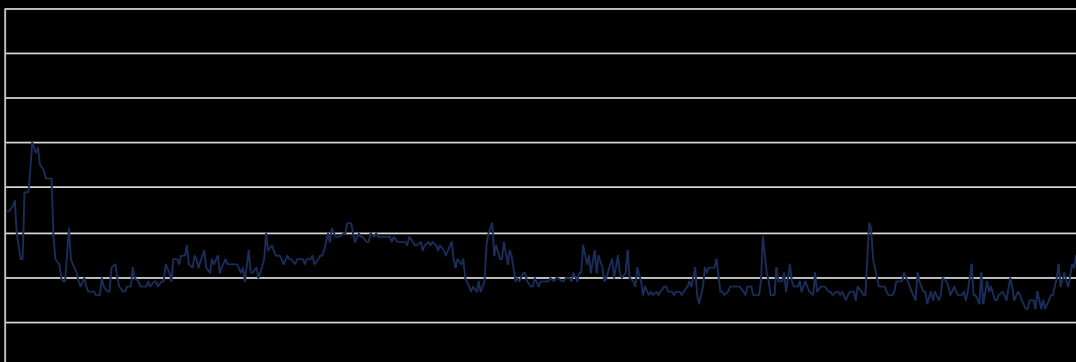


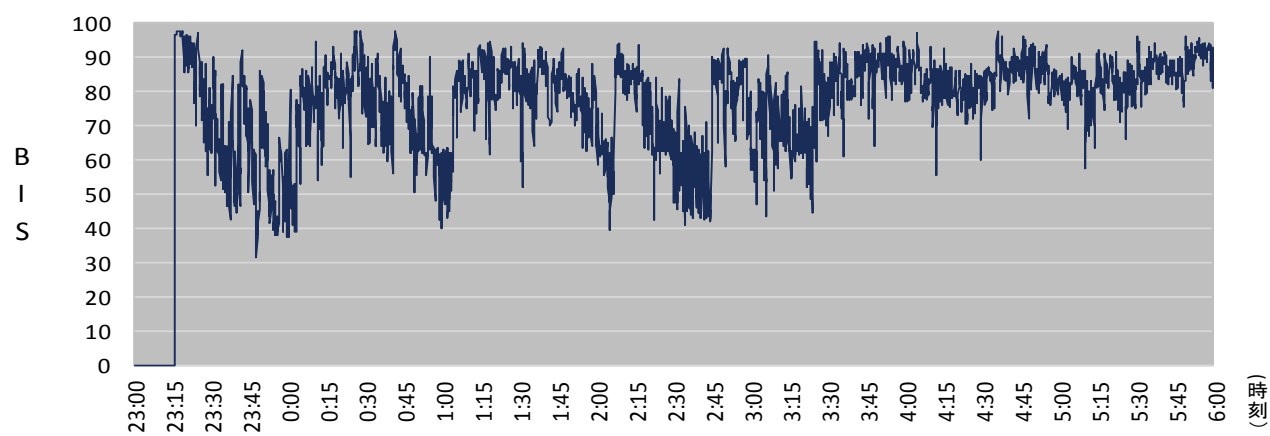
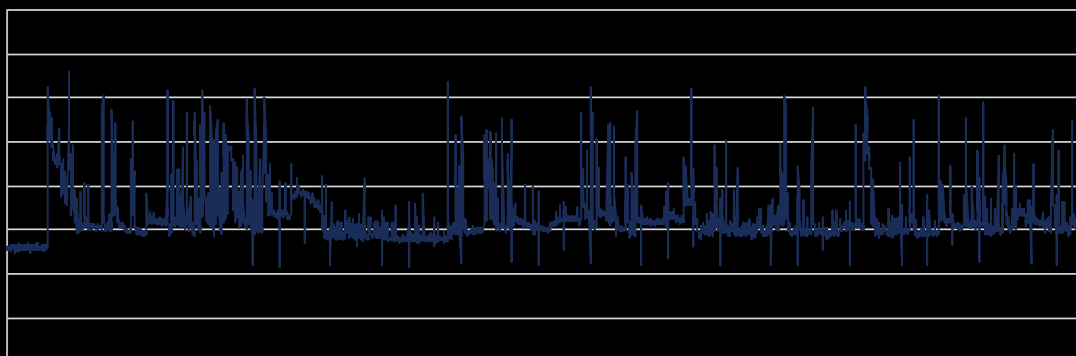
图 II - 6 健常被験者 6



(bpm)



(dB)



図Ⅱ-7 健常被験者7

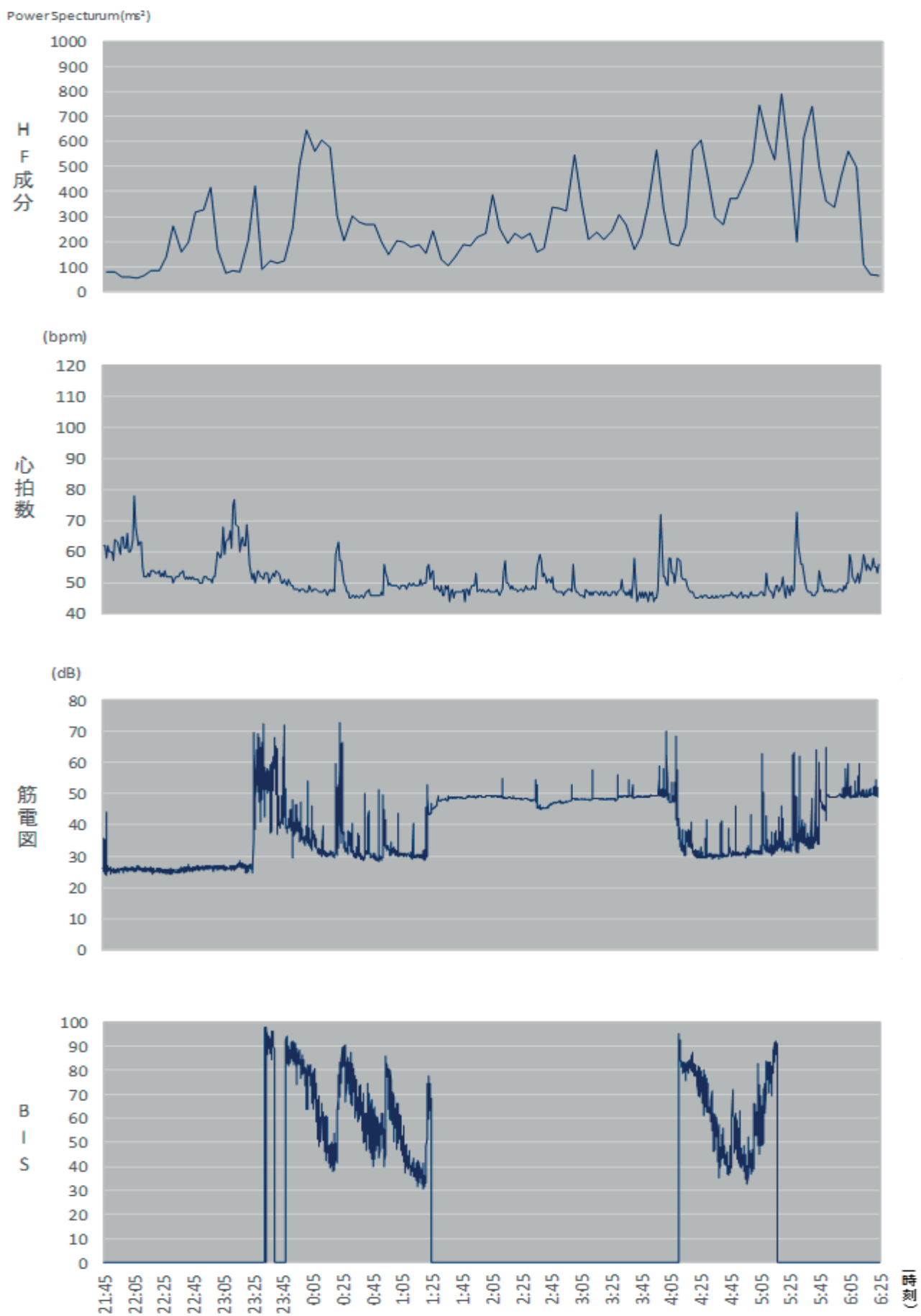
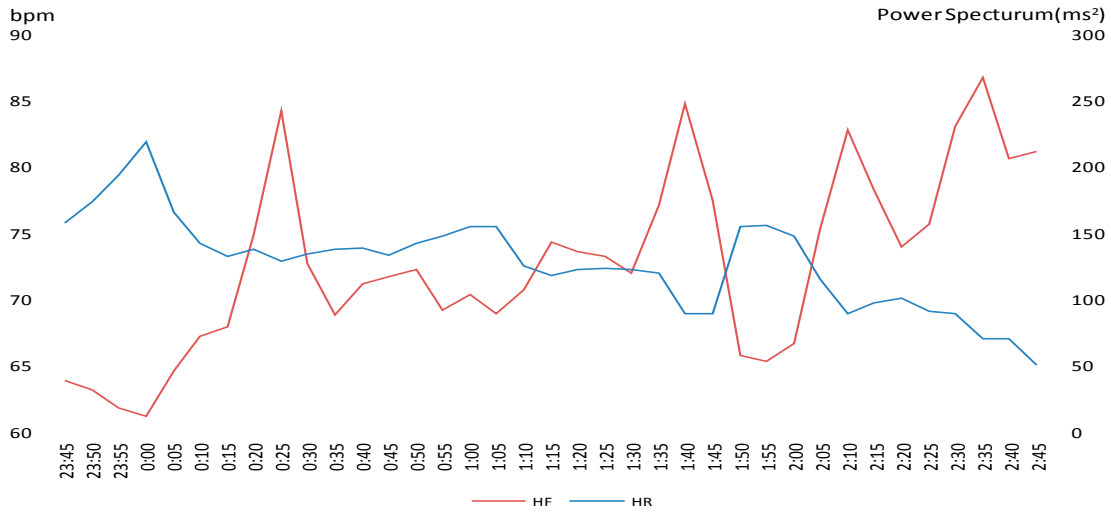
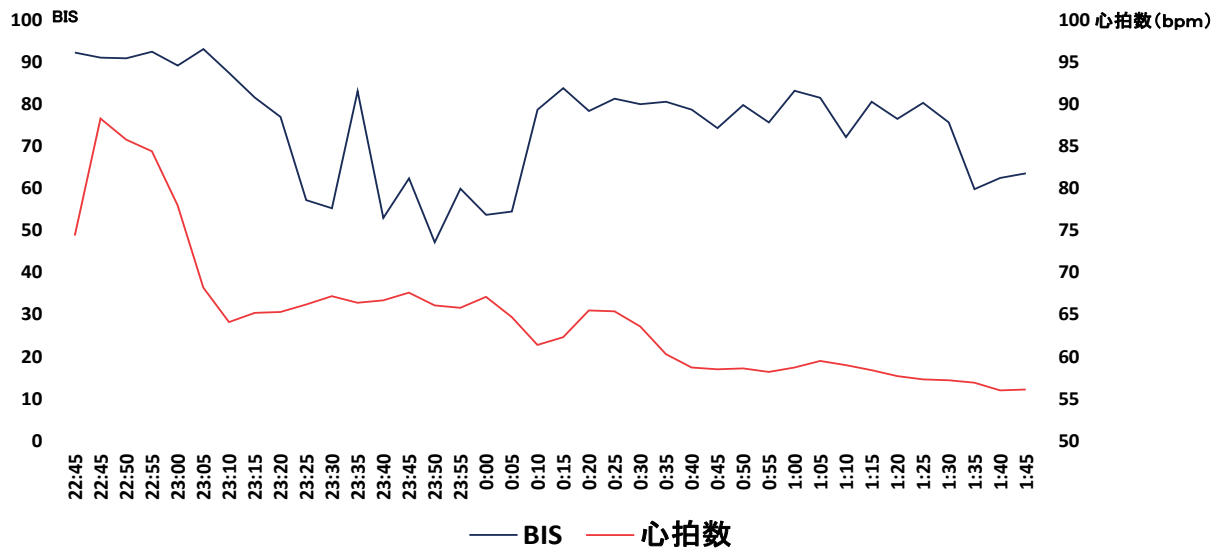


图 II - 8 健康被験者 8



被験者 1 の深睡眠時の心拍数・HF 成分の変動



被験者 5 の深睡眠時の BIS 値と心拍数の変動

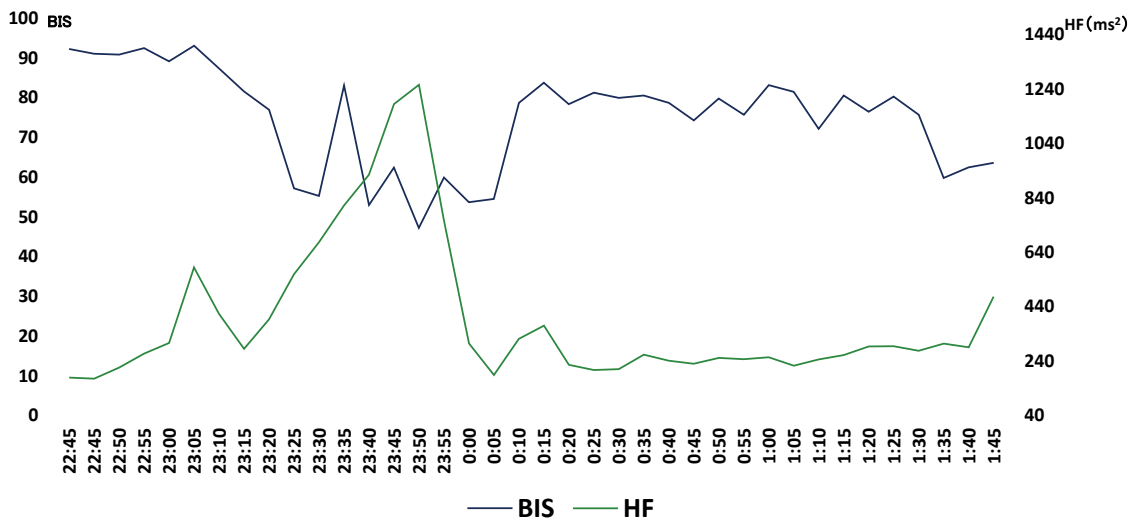
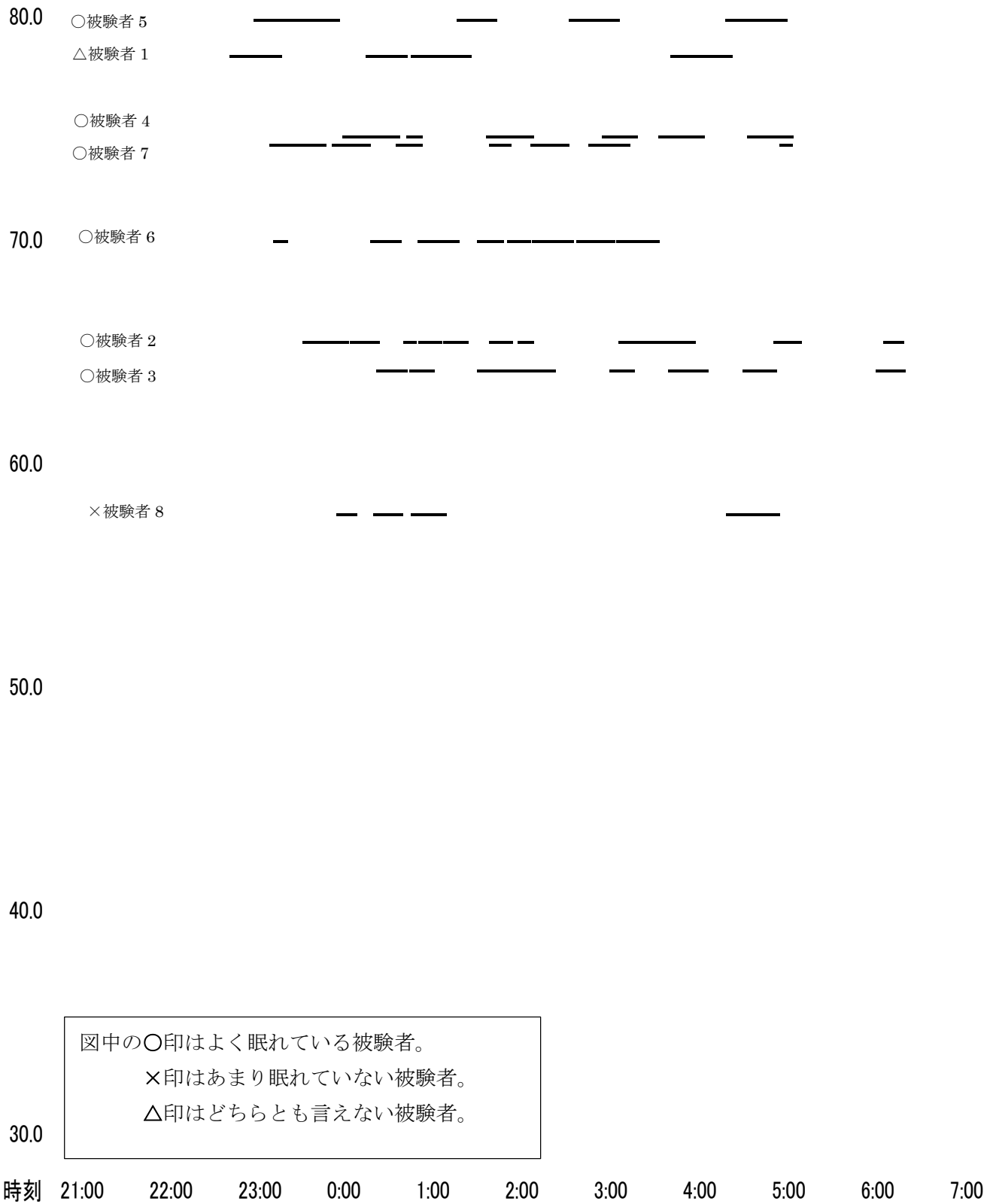


図 II - 9 被験者 5 の深睡眠時の BIS 値と HF 成分の変動

BIS値



図Ⅱ-10 睡眠時 BIS 平均値以下の持続時間【高齢健常者 8 人】

Ⅲ 催眠レベル測定指標をALS患者に用いた夜間睡眠評価

本章ではALS患者の夜間睡眠の状態を把握するために、催眠レベル測定指標であるBIS値による評価を試みた。前章までに実施した健常者を対象にした研究ではBISにより睡眠状態を評価できることが確認されている。健常者に行った自然状態下での測定と同様に、ALS患者の睡眠段階の把握にBISの適応が可能であるかどうか、また疾患の進行程度や睡眠に影響を及ぼす因子の影響がBIS値において観察されるかどうかを検討することとした。

1. 方法

1) 対象

日本ALS協会A県支部患者会へ測定協力を依頼し、患者の主治医との協議の上、測定協力が可能と思われる対象予定者を推薦いただいた。その予定者へ口頭並びに文書やBISの実物提示等を行い、測定の方法、目的について説明し、対象者を募った。その結果、被験者として、在宅療養者21人、入院中患者3人、施設入所者1人の計25人の協力を得られた。ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するために米国で作成された臨床評価尺度としてALSFRS(ALS Functional Rating Scale)があるが、一般的には厚生労働省特定疾患調査研究班によるALSの重症度分類(重症度1度～5度)が汎用されているので、その分類に従い、被験者の概要を表Ⅲ-1に示した。

2) 倫理的配慮

測定協力が可能と思われる上記の25人に対して、口頭並びに文書やBISの実物提示等を行い、測定の方法、目的および測定中断や協力拒否が可能であることについて説明した。また個人名が公表されたり、研究目的以外での使用は行わないこと等を説明し、また結果は研究の目的で学会等で発表される場合のあることも説明した。

被験者から直接に参加協力の了承を得るか、コミュニケーション手段が途絶している場合には家族の同意を得ることで、参加協力の承諾を得たとして被験者とした。なお、倫理審査は研究者の所属機関の倫理審査を受け、承認されている。

倫理的配慮として、ヘルシンキ宣言と厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針を遵守し、具体的には測定協力依頼は強制ではないこと、自由意思によるもので、協力しない場合でも何ら不利益は受けないこと、計測データは個人が特定されないように匿名性を保障してコード化した上で統計学的に処理されること、データは鍵のかかる保管庫に収納し、分析終了後には速やかに破棄すること、結果の公表方法などを明記し、説明した。

3) 測定条件

(1) データ収集環境

測定は、各居室の自室及び病室で、日常の就寝予定時刻の1～2時間前から開始し、午前8時に終了した。ただし24時間の継続測定が可能な場合には24時間のデータ収集を行った。また、夜間測定中の看護介入や睡眠状態を観察するために、暗室撮影が可能な赤外線カメラで撮影を行った。各居室や病室は、空調設備、加湿器なども備えられていて、被験者が嗜好する快適な温度に調整可能で、温度は24～27℃前後に設定され、湿度は50～55%であった。

(2) 測定器具と測定値

BISによる測定と共に、睡眠時の自律神経機能を把握するために心電図データを取り、心拍数及び、周波数領域解析の評価指標として高周波成分のパワー(HF:0.15~0.4Hz)を検討した。

心電図データは、健常者に用いたものと同じのデジタル携帯型心電計(ホルター心電計: SAN YO製)を用いた。誘導も健常者と同様に双極2チャンネルで、チャンネル1はCM5誘導、チャンネル2はNASA誘導により計測した。

(3) 測定時の被験者の状態

測定日当日の被験者の行動制限は一切行わず、睡眠は自然に任せてよいことを説明し、在宅または病室での日常の予定を終了した上で、夜間測定を実施した。

主治医や家族に相談の上、身体的・精神的に無理のない場合のみ実施した。測定に入る1~2時間位前から、前額部にBISセンサと心電図電極を装着した。

瞬目の可能な被験者には、就寝希望の確認をした後に測定を開始した。ALSの進行程度により瞬目が不可能な場合には、過去の就寝時間に合わせ、家族等の他者が被験者の眼瞼を閉鎖した時刻を就寝時間として測定を開始した。

4) 分析方法

測定値は、BIS値および前額部筋電図データの測定値、すなわち、前額部筋電図とは表面筋電図波形に全波整流を行い、絶対値化して得られるデータである。各被験者のBIS値及び前額部筋電図データを経時変化図として求め、その視覚的な全体像を把握した上で、次の3点から考察した。また、心電図データに関しては、ホルター心電計のメモリにサンプリング周波数150Hzでデジタル保存されたものを信号処理ソフト(Spike2)に読み込み、ピーク検出機能にてR波を認識させ、R-R間隔を抽出した。なお、心室性期外収縮などの不整脈については補正処理を行った。

(1) BIS値の睡眠周期

正常な睡眠では1回のnon-REM睡眠とREM睡眠の出現周期が約90分であり、健常者に行った計測ではBIS値が一旦フラットの状態から下方に下がり、最も下方に下がった部分から再び上昇するまでの間を1つの睡眠周期と考え、それが一晩に繰り返される回数を数えたので、本研究も同様に睡眠周期を計数した。

(2) BIS値、前額部筋電図の波形変化

BIS値及び前額部筋電図が、短時間に大きく上下する波状変化の現れ方・上下幅・持続時間・回数などを求めた。

筆者らはすでに、BIS値のみではREM睡眠期の同定が困難であるが、前額部筋電図データとの同時観察によれば可能となることを確認しており、non-REM睡眠での徐波睡眠期には、前額部筋電図データの振幅が小さくなり、REM睡眠期には振幅が大きく、値が高く、上下に変動するという知見を得ている。このことを基に、大きく上下する波状変化の現れ方を検討した。

また被験者ごとの睡眠経過からBIS値の経時変化について、一番下方に下がった時点の前60分間から後2時間(合計180分間)における2160個のBIS値とその時点の前額部筋電図を比較の対象とした。健常者に行った場合と同様に、最も深い眠りである徐波睡眠が入眠後の2~3時間に集中して出現すること、及びREM睡眠がおよそ90分周期で出現することを考え、最も深い眠りが得られたと思われる時点を中心に180分間(深睡眠時と表現する)測定した。

(3) 心拍数とHF成分

自律神経機能評価指標として、時間領域解析の指標に平均心拍数、R-R間隔の平均値であるaverNN、R-R間隔の標準偏差であるSDNN等があるが、周波数領域解析の指標としては高周波成分のパワー(HF:0.15~0.4Hz)を用いた。健常者の場合と同様に、心拍はBIS値の変動を補完するものとして、BIS値の経時変化と同一時間の心拍数の経時変化を求めた。

測定開始から計測終了までの間の値を、健常者と同様に各々、睡眠時BIS値、睡眠時筋電(睡眠時EMG)、睡眠時心拍、睡眠時HFと表記した。また最も深い眠りが得られたと思われる時点(BIS値最低値前後の180分間)の値を深睡眠時BIS値、深睡眠時筋電、深睡眠時心拍、深睡眠時HFと表記した。また就床後、入眠までの期間、及び翌朝覚醒直前のBIS値90~100の時期を覚醒時として、覚醒時BIS値、覚醒時筋電、覚醒時心拍、覚醒時HFと表記した。

以上の解析には統計ソフトSPSS Ver. 20.0 for Windowsを用い、有意水準を5%(両側)とした。

2. 結果

1) 被験者

被験者は協力同意が得られた男女 25 人(男性 16 人、女性 9 人)で、25 人の特性は年齢 61.44 ± 9.24(40~77)歳(Mean ± SD(max~min)、以下略)であった。罹病年数は 9.12 ± 6.31(1~25)年で、人工呼吸器装着有りの者が 19 人、装着無しの者が 6 人であった。NIPPV は人工呼吸器であるが、2 人の被験者は夜間だけの使用であり、気管切開を行い、人工呼吸器を装着している者とは重症度が異なるとして、装着無とした。コミュニケーション手段として機器を使用していない者は 6 人で、文字盤やワープロ等の支援機器を使用している者が 12 人、コミュニケーションが途絶している者が 7 人であった。合併症・重症度では重症度 3 は呼吸器はつけておらず、球麻痺等による構語障害はないが、家事や職業などの継続ができず、日常生活に介助を必要とする者が 6 人、呼吸、嚥下等が不能となり、日常生活すべての面で介助を要する重症度 5 の者が 19 人であった。その中でさらに、重度のコミュニケーション障害である TLS(4 人)や脳萎縮(1 人)、低酸素脳症(1 人)、認知症(1 人)等の合併症有りが合計 7 人であった。また眠剤服用有りが 13 人、無しが 12 人であった(表Ⅲ-1)。

2) BIS値および前額部筋電、心拍数、HF成分の計測値

各被験者のBIS値、前額部筋電、心拍数、HF成分の計測値を表Ⅲ-2に示した。

25 人の被験者のうち BIS 値の波形変化図からみて、計測中断等による期間の値を除き、各指標の平均値を求めた。25 人の BIS 値の平均値は睡眠時 BIS 値は 73.13 ± 15.37、深睡眠時 BIS 値は 64.20 ± 15.16 であり、最も低い値は被験者 20 の深睡眠時での 38.44 ± 17.37 であった。

前額部筋電の平均値は睡眠時筋電は 39.26 ± 6.70(dB)、深睡眠時筋電は 35.49 ± 4.89(dB)であり、最も低い値は被験者 25 の深睡眠時での 26.42 ± 0.74(dB)であった。

心拍数の平均値は睡眠時心拍が 74.49 ± 14.62(bpm)、深睡眠時心拍が 73.65 ± 16.16(bpm)であり、最も低い値は被験者 17 の深睡眠時の 45.22 ± 2.21(bpm)であった。

高周波数領域(HF)の値については健常男性 60~69 歳の睡眠中の平均値は 69.5 ± 30.8(MemCalc/Chiram にて解析)⁸³⁾であり、健常女性の値が示されておらず、被験者には 9 人の女性も含まれているが、男性被験者のみの睡眠時 HF は 122.28 ± 80.03(ms²)、深睡眠時 HF は 123.08 ± 60.59(ms²)であり、健常男性の睡眠中の正常値より、高い値を示していた。

3) 進行程度の異なる4人の被験者の計測値の波形変化

各被験者の睡眠時のBIS値、前額部筋電、心拍数、HF成分の変動を図Ⅲ-1~25に示した。

ALSは疾患の進行程度によって、様々な病態を示す。最も重度のコミュニケーション障害であるTLS、脳萎縮または低酸素脳症、人工呼吸器装着の有無、上肢または下肢の可動状態などによって、BIS値にも変化がみられるものと予測される。そこで、疾患の進行程度の異なる4人の被験者の睡眠時の計測値の変動について検討した。

被験者1 (図Ⅲ-1) は、62歳の女性で、罹病年数は9年である。人工呼吸器は装着しておらず、球麻痺もなく、会話は非常に流暢でコミュニケーションにおいて全く問題がない。唇センサーによるスイッチ操作で消灯や電源のオンオフが可能である。ヘルパー業務が終了し、退出した後、自身によるスイッチ操作で23時過ぎに消灯し就寝している。就寝後、BIS値が下がり始め、午前3時16分、午前4時20分、午前5時30分を中心にBIS値の低値を示しながら、60~90分間の深い睡眠周期が数回見られ、午前8時以降に覚醒している。

午前0時00分~午前3時00分の深睡眠時には午前0時13分以降にBIS値、筋電データともに波形は下降し始め、午前0時40分までの約30分間に最も深い眠りがみられていた。その後、波形は上下しながらBIS値80前後を推移して、午前3時以降の2回目の深い睡眠に続いていた。睡眠時BIS値は 84.12 ± 13.90 、深睡眠時のBIS値は 76.85 ± 17.22 、最低BIS値は35.5であった。睡眠時心拍数は 77.81 ± 5.79 (bpm)、深睡眠時心拍数は 79.14 ± 4.94 (bpm)であり、睡眠時筋電は 41.34 ± 8.89 (dB)、深睡眠時筋電は 39.94 ± 7.52 (dB)で、計測開始後、最初の心拍数は低いが、それ以後はBIS値の変動に酷似した変化が心拍数および筋電のグラフ上でみられた。

被験者11 (図Ⅲ-11) は、65歳の男性で、罹病年数は13年である。人工呼吸器を装着しているが、ワープロを通じてコミュニケーションは可能で、24時間の計測実施ができた。午後9時以降のうとうと状態から午後10時30分の吸引により覚醒したが、午前0時までには60分間の睡眠周期が2度見られ、深夜は午前0時30分からのラジオ聴取による覚醒が続いていた。午前0時の吸引と体位変換、午前1時15分の吸引、午前2時30分の体位変換、午前6時30分の吸引と体位変換が実施されていた。明け方にはテレビ視聴もしており、午前7時以降に90分の睡眠周期が1度あり、その後に覚醒していた。図Ⅲ-11に示すように、午前0時15分過ぎの覚醒は、同時撮影のビデオで介護者である妻が夫の状態を確認するためにベッド近くに立ったことによるものであることが観察された。24時間計測では日中にBIS値が下降するうとうと状態が何度も見られた。

午後23時00分~午前2時00分の深睡眠時には午後23時20分から午前0時06分までの約50分間にBIS値40前後の深い眠りが1度みられ、深夜0時の吸引により、午前0時10分と午前0時20分前後に睡眠が中断されているが、午前0時42分までの約30分間にBISは連続的に低値を示していた。その後は数分間で上下する波形がみられ、午前0時30分のラジオ聴取開始とともにBIS値が上昇し、午前1時15分の吸引で覚醒した。その後、数分間隔に50前後の低値を示しながら、うとうと状態が続いていた。睡眠時BIS値は 87.39 ± 16.55 、深睡眠時BIS値は 71.00 ± 23.35 、最低BIS値は34.9であった。また睡眠時心拍数は 69.92 ± 9.91 (bpm)、深睡眠時心拍数は 62.17 ± 3.04 (bpm)であり、睡眠時筋電は 45.17 ± 10.49 (dB)、深睡眠時筋電は 35.92 ± 10.11 (dB)で、BIS値の変動に類似した変化が心拍数および筋電のグラフ上にみられた。

被験者19 (図Ⅲ-19) は、64歳の男性で、罹病年数は5年である。人工呼吸器を装着しておりTLSであるが、病室でのデータ収集となり24時間の計測が可能であった。午後9時に娘が眼瞼にホウ酸綿を載せて閉眼させた後を就寝としたが、深いBIS値が見られ始めたのは午後11時以降であった。午前6時近くまで、上下する波状変化が夥しく見られ、60～90分間の睡眠周期は観察されなかった。看護師により、午後11時50分に体位変換と深夜2時と4時には吸引がなされ、その度に覚醒していたことが確認できた。また早朝5時には経管栄養注入が行われ、覚醒していたが、午前7時以降にBIS値が下降し始め、深い眠りに入っている。

24時間の計測では、午前9時00分以降と午後1時00分以降に90分を周期とする深い睡眠が2回、観察されている。

午後23時40分～午前2時40分の深睡眠時には180分間すべてBIS値30～70前後を上下する波形が夥しくみられており、少なくとも10分間以上継続する深い眠りはみられなかった。看護師により、午後23時50分の体位変換と深夜2時に吸引が行われ、BIS値が高くなっているが、睡眠時BIS値は 46.04 ± 20.32 、深睡眠時BIS値は 40.26 ± 18.17 、最低BIS値は21.8であった。また睡眠時心拍数は 93.09 ± 10.08 回/分、深睡眠時心拍数は 103.42 ± 2.19 (bpm)であり、睡眠時筋電は 27.43 ± 1.14 (dB)、当該期間の筋電は 26.96 ± 0.98 (dB)で、短期間に上下するBIS値の変動にほぼ類似した変化が心拍数および筋電のグラフ上にみられた。

被験者20 (図Ⅲ-20) は、60歳の男性で、罹病年数は10年である。人工呼吸器を装着しており、TLSではないが、脳萎縮が進み、コミュニケーション手段が絶たれているため介護者である妻による午後10時の閉眼を就寝として、データを収集した。午後10時30分に吸引と体位変換が行われ、その後BIS値は下がり始め、60～80分間の睡眠周期が2回観察された。脳萎縮があるためか、被験者25人の中で最もBIS値が低かった。最初の深い睡眠以降、午前6時20分に始まる2回目の深い睡眠まで、BIS値40～70を上下する波状変化が見られている。午前7時には妻による経管栄養注入が実施され、その後、2回目の深い睡眠を経て、覚醒に至っていた。

午後22時00分～午前1時00分の深睡眠時には22時18分以降にBIS値、筋電データともに波形は上下を繰り返しながら徐々に下降し、午後22時50分～午後23時11分までの約20分間に最も深い眠りがみられた。この最も深い眠りの途中に、就寝前の最後の処置として、妻による吸引が午後22時30分に行われていた。

午後23時15分以降に再度、上下する波形があり、午後23時28分～23時39分までの約10分間に短い深い眠りがみられていた。その後はBIS値40～70前後の波形が6時過ぎに始まる2回目の深い眠りまで続いている。睡眠時BIS値は 55.12 ± 19.44 、深睡眠時BIS値は 51.92 ± 21.02 、最低BIS値は6.0であった。また睡眠時心拍数は 94.21 ± 3.76 (bpm)、深睡眠時心拍数は 90.02 ± 2.85 (bpm)であり、睡眠時筋電は 30.79 ± 3.03 (dB)、深睡眠時筋電 30.95 ± 2.59 (dB)で、BIS値の変動によく類似した変化が心拍数および筋電のグラフ上にみられた。

4) 被験者25人の罹病期間及び人工呼吸器装着の有無、TLS・非TLSとの関連

疾患の進行程度として、罹病期間の長短、人工呼吸器装着の有無、TLSか、TLSではないかについてBIS値及び各指標値を検定変数としてt検定を行い、結果を表Ⅲ-3に示した。

文字盤やワープロ等のコミュニケーション支援器機を使って何らかの応答が可能な者は18人、コミュニケーション手段が途絶している者は7人であった。また罹病期間と人工呼吸器装着の有無に関しては、罹病期間の長い者ほど人工呼吸器を装着していない傾向にあった。

罹病年数を罹病期間の短いグループ(7年以下; 14人)と長いグループ(8年以上; 11人)に分けてBIS値、及び各指標との関係を見ると、罹病期間の長い方が各値は大きかったが有意な差は見られなかった。

人工呼吸器装着の有無では、人工呼吸器装着有のグループ(装着有; 19人)、無のグループ(装着無; 6人)に分けて、BIS値及び各指標との関係を見ると、人工呼吸器装着無の方が人工呼吸器装着有の者より睡眠時BIS値($t=-3.685, p=0.002$)、深睡眠時BIS値($t=-3.045, p<0.001$)、睡眠時筋電($t=-2.283, p=0.036$)、深睡眠時筋電($t=-4.462, p<0.001$)において値が有意に大きかった。

心拍数においては、有意な関連はみられなかった。

HFにおいては、人工呼吸器装着無の方が値は高値であったが有意な差はみられなかった。

TLSか否かの関係においても、TLSグループ(脳萎縮、低酸素脳症、認知症を含めた7人)、TLSではないグループ(18人)に分けて、BIS値及び各指標との関係をみた。睡眠時BIS値($t=7.583, p<0.001$)、深睡眠時BIS値($t=7.370, p<0.001$)、睡眠時筋電($t=3.818, p=0.001$)、深睡眠時筋電($t=3.126, p=0.006$)、睡眠時HF($t=1.863, p=0.026$)、深睡眠時HF($t=1.628, p=0.049$)においてTLSグループ(脳萎縮、低酸素脳症、認知症を含めた7人)の方が有意に値が低かった。しかし心拍数においてはTLSグループの方が逆に高値ではあったが、有意差はみられなかった。

TLSである者(4人)とTLSではない者(21人)とに関しては、睡眠時BIS値($t=4.660, p<0.001$)、深睡眠時BIS値($t=4.602, p<0.001$)、睡眠時筋電($t=3.632, p=0.002$)、深睡眠時筋電($t=3.423, p=0.003$)、覚醒時筋電($t=2.593, p=0.018$)で、TLSである者の方が有意に値が低かった。HFにおいても、TLSである者の方が値は低かったが、有意差はみられなかった。しかし心拍数においては、TLSである者の方が、逆に高値ではあったが、有意差はみられなかった(表III-3)。

5) 被験者 25 人の睡眠時 BIS 平均値以下の持続時間

各被験者から得られた睡眠時 BIS 値、睡眠時 BIS 値以下の時間帯、回数、持続時間(分)及び、その区間(平均値以下の区間)の平均 BIS 値(区間 BIS 値)等を(表III-4、5、図III-26)に示した。

被験者 25 人の睡眠時 BIS の平均は 72.67 ± 15.11 で、当該区間(平均値以下の区間)の BIS 平均値は 61.45 ± 12.60 であった。平均値以下の回数は 6.00 ± 2.79 (2~12)回と幅があり、持続時間も 40.18 ± 17.52 (5~264)分と幅がみられた。持続時間の合計は 246.21 ± 88.06 (83~424) 分で、総睡眠時間に占める持続時間の割合は $43.35 \pm 13.45\%$ であった。平均値以下の回数と持続時間の合計との Pearson 積率相関係数は ($r=0.47, p=0.024$)、持続時間の合計と総睡眠時間に占める持続時間の割合との Pearson 積率相関係数は ($r=0.91, p<0.001$) で強い正の相関がみられ、回数と持続時間との Pearson 積率相関係数は ($r=-0.42, p=0.044$) で負の相関がみられた。

睡眠時 BIS 値と平均値以下の持続時間との Pearson 積率相関係数は ($r=-0.54, p=0.007$) で、強い負の相関がみられ、区間 BIS 値との Pearson 積率相関係数は ($r=0.91, p<0.001$) で、強い正の相関がみられた。

持続時間と持続時間合計との Pearson 積率相関係数は ($r=0.56, p=0.005$)、持続時間と持続時間の割合との Pearson 積率相関係数は ($r=0.49, p=0.017$) で共に強い正の相関がみられ、区間 BIS 値との Pearson 積率相関係数は ($r=-0.51, p=0.013$) で強い負の相関がみられた。

6) 被験者 25 人の BIS 平均値以下の持続時間と重症度との関連

各被験者の睡眠時BIS値以下の諸計測値と重症度について表Ⅲ－6と図Ⅲ－26に示した。

重症度3の者6人、重症度5の者12人、TLSや脳萎縮・認知症等を有する者7人に分類し、一元配置分散分析(群間の対比較にはTukeyの多重比較)を行った。

睡眠時BIS値、睡眠時BIS値以下の持続時間、総睡眠時間に占める持続時間の割合、睡眠時BIS値以下の区間のBIS値のすべてにおいて有意な差がみられた。

睡眠時BIS値では重症度3群、重症度5群、TLS等疾患群間において有意な差がみられた。睡眠時BIS値以下の区間のBIS値では重症度3群、重症度5群、TLS等疾患群間において有意な差がみられた。睡眠時BIS値以下の持続時間では重症度3群、重症度5群間に有意な差がみられた。総睡眠時間に占める持続時間の割合では重症度3群と重症度5群間において有意な差がみられた。

重症度3と重症度5の大きな違いは呼吸器装着の有無であるが、睡眠時BIS値以下の持続時間は重症度3、重症度5、TLS等疾患と重症度が上がるにつれて持続時間は長くなり、睡眠時BIS値及び睡眠時BIS値以下の区間のBIS値は値が低くなっていた。図Ⅲ－26ではBIS値の波形からよく眠れていると思われる被験者には○印、眠れていないと思われる被験者には×印、どちらとも言えない被験者には△印を付している。BIS値が低下するほど、△印や×印が多い傾向にあった。

3. 考察

BIS及び心電図を用いて、疾患の進行程度の異なるALS患者の睡眠段階の違いを観察できるか否かを試み、測定結果より、睡眠脳波の代替として、睡眠深度の判定にBISの適応が可能であること、また心電図測定において、徐波睡眠と思われる深い睡眠時には、BIS値の波形と心拍数の波形とが同期し、相似形を示していたことを確認した。そこで、本項では疾患の進行程度と睡眠段階に影響を及ぼしている要因について考察する。

1) 被験者について

測定の対象になった被験者は、ALS患者の中でも確定診断を受け、病状が安定した後、在宅または施設での闘病を続けている25人であった。疾患発症の男女比1.3～1.5：1より男性の被験者が少し多かった。疾患の進行状況は様々であり、人工呼吸器を装着している者や未装着の者など、コミュニケーション手段やADLも異なっていた。疾患の重症度分類としてはALS患者の日常生活を把握するために米国で作成された評価尺度にALSFRS(ALS Functional Rating Scale)があり、言語、嚥下、身の回りの動作、歩行などの項目で構成されている。1990年代ははじめから使われ始め、現在は呼吸関連の項目が追加されて改定版となり、厚生労働省では筋萎縮性側索硬化症の重症度分類として重症度1～5度の分類で信頼性の検討が行われている。主治医から得た情報では25人の被験者のうち、人工呼吸器装着無の6人以外はすべて重症度5度であった。人工呼吸器装着無の6人は重症度分類では重症度3度であった。

測定では、BIS値による睡眠の把握がどの程度可能であるか、全体的な傾向を確認することが目的でもあるが、人工呼吸器を装着していれば、その影響が少なからず、自律神経機能にも及ぶはずであり、REM睡眠確認のためにも、自律神経機能の測定は不可欠であると確認した。

また、自然睡眠を測定するためには、睡眠に影響を及ぼす因子をできるだけ近似させることが必要であるが、最低限、生命維持のために行う吸引等は緊急の処置として不可欠であり、省くことはできない。疾患によっては、被験者20のように脳萎縮がみられる場合や被験者19のようにTLSの場合には、病態によっては脳波およびMRI検査所見などとの整合性も比較検討

が必要となる。また被験者によっては、昼間の行事内容や夜間のラジオやテレビの視聴等も睡眠に影響を及ぼす因子として想定される。しかし今回は、そのような因子操作はせずに、むしろそれらが及ぼす影響を把握する目的もあり、因子操作なしで実施した。

2) 罹病期間及び人工呼吸器装着の有無、TLS、非TLSとの関連

疾患の進行程度として、人工呼吸器装着の有無と罹病期間の長短、TLSか否か、との3つの観点よりその関係を検討した。1980年代に入って、ポータブル呼吸器・胃瘻造設術等の医療機器および医療・ケア技術の目覚ましい発展があり、ポータブル呼吸器の補助などで、長期にわたって、在宅も含めた呼吸療養ができるようになってきている。特に1990年代に入ってからは、その患者数も年々増加してきている。従って、医学的にも臨床や病理の経験が積み重ねられていくことで、今後、呼吸筋麻痺後の患者がどのような経過を辿り、ALSとしてのターミナルを迎えることになるのか、罹病期間を考える上でもALSの全体像を捉えなおす必要が出て来る。

被験者25人の中で罹病年数の最も多い7年を基準に罹病期間の短いグループ(7年以下; 14人)と長いグループ(8年以上; 11人)に分けたが、罹病年数20年以上の呼吸器を装着していなかったり、装着していてもワープロ等によるコミュニケーションが確立していたりと、重症度が低い傾向であった。

呼吸筋力が低下し、肺活量が健常時の50%以下に減少すると、中等度から高度の呼吸困難が起こり、人工呼吸器が必要になる。人工呼吸器を装着し、長期療養が可能になるとこれまで陰性徴候とされていた眼球運動障害、膀胱直腸障害、知覚障害、褥瘡も少なからず生じてくる。同様に、ALSの合併症も種々生じてくる。出現しやすい合併症は、肺炎や無気肺であり、呼吸不全が進行し、結果的には人工呼吸器を装着していない者に比較し、罹病期間は短くなる。

呼吸困難が全く無く、呼吸器を装着していない者は、長期の在宅が可能であり、装着者に多くみられがちな不安、抑うつ、体位変換などによる痛みも比較的少なく、不眠も生じにくいと考えられる。BIS値の変動にもよく眠れていると思われる波形を確認することができた。

また、ALSの随意筋群障害が加重され、TLSの状態に陥る例は少数ではあるが存在し、TLSに陥った患者本人や家族にとっては極めて大きな気持ちの変換を余儀なくされる。TLSは随意的な意図は保たれていると言われており、長期の呼吸療養ができるようになってから見出されてきた。四肢筋群、橋・延髄(球)筋群、呼吸筋群、外眼筋群のすべての随意筋群が障害されており、すべてのBIS値や前額部筋電の値が低下してくるのは理解できる。しかし、心拍のみは高い値を示し、一見、結果が逆転しているように思える。しかし、このことは人工呼吸器を装着することにより呼吸が機械的に管理され、生体が本来持つ心拍のゆらぎが消失して、機械的に管理されている呼吸のみが際立ち、その影響が心拍に強く反映されていると考える。TLSは自ら呼吸もできない、意思表示もまったくできないという人間が生きている姿としては究極の姿かもしれない。「川口有美子著『逝かない身体：ALS的日常を生きる』」に記された「発汗コミュニケーション」の気づきはBMI(Brain-machin Interface)ブレイン・マシーン・インターフェースの科学技術を凌駕する身近な介護者の祈りのように思われるが、それでも、一般人ともコミュニケーションできるBMIの開発には期待したい。罹病期間の長いグループ、短いグループ、呼吸器装着の有無、TLS・非TLSとの関係においてはそれぞれ統計的有意差は確認されているが、被験者数に偏りがあることや症例数が少ないことなど、更にデータの蓄積と分析が必要となってくると考える。

3) BIS 値の経時データの比較

今回使用した催眠レベル測定指標として開発された BIS とそれによって算出される値については I 章で詳述したが、今回の被験者 25 人の測定値からも判るように、BIS 値が周期的に変動し、睡眠レベルを把握するには臨床的にも信頼性のある測定システムであることが確認できた。この測定システムでは、催眠・鎮静レベルの指標として測定され、現時点の 5 秒前の BIS 値が得られる。I 章の先行研究でも示唆されているように、以下のことから催眠レベルを評価する一つの指標として用いることは妥当と判断できる。

被験者 25 人の BIS 値を測定し、夜間睡眠時の経時データとして収集できた。BIS 値が上下する波状の現れ方、波状の回数、波状の上下幅、波状時間について収集データを検討した。

被験者 1 は球麻痺がなく、25 人の被験者中でも最も会話が流暢でコミュニケーションにおいても全く問題がない。支部患者会の中でも副支部長として精力的に活躍している。夫を 2 年前にがんで亡くしており、ヘルパーの支援を受けながら、現在は娘が主たる介護者となっている。年齢相応の健常者と比較しても、BIS 値、心拍値、筋電図、HF 成分ともに波形変化には特異なところは見られない。「朝まで、ぐっすり眠れた」との発言も聞かれ、夜間撮影したビデオ上にも変化は何も見られていない。下位運動ニューロンの障害による上肢、下肢が動かせないことを除けば、健常者の睡眠像と何ら変わるところは見られていない。

被験者 11 は、コミュニケーション手段として「伝の心」というパソコンソフトを使用している。コミュニケーション支援機器においては疾患の各ステージに合った入力方法が開発されており、被験者 11 の場合には口唇のわずかな動きをセンサが捉えてパソコン上の 50 音表をカーソルが移動して意思を表現している。しかしそれでも日常、用いる頻度の高い訴えは、パソコンを使用せずに介護者との了解のもとに手書きの一覧表が作られており、介護者が簡単に一覧表を指で示すことで被介護者の要求が確認できるようにしている。特に声をかけてはいないが、介護者が側に立位になるだけでも睡眠は中断され、BIS 値に変化が示されることが夜間撮影したビデオ上で観察された。本人自身、深夜にラジオを聴取することが日課であり、午前 1 時からのラジオ放送に向かって、覚醒しつつある様子うかがえた。明け方にテレビ視聴もしており、午前 7 時以降に 90 分間の睡眠周期が 1 度見られた後に覚醒している。また 24 時間の継続測定で、夜間の睡眠不足を補うために、昼間に BIS 値が下がる午睡を取っていることも観察された。

被験者 19 は、25 人の被験者中でも最も BIS モニタの波形が異なっていた。ロックドインに類似した TLS でありコミュニケーション手段が途絶している。ロックドインでは脳血管障害などで脳幹橋部の遠心性運動神経路(錐体路など)が遮断されており、TLS の病態とは異なる。一方 TLS はある特定の解剖学的部位が障害されているわけではなく、遠心運動系が完全には遮断されていない状態である。被験者 19 の BIS 値の最低値は 21.8 であり、被験者 20 の最低値に次いで 2 番目に低い値であった。また被験者 19 の測定環境も他の 4 人の被験者とは異なり、病棟でのデータ収集であり、自宅におけるデータ収集が今後の課題として残されているが、夜間の看護者による吸引や体位交換、経管栄養等の看護支援に関しては、それらの看護支援に連動した BIS 値の上昇という波形変化が観察できた。今回の目的は BIS 値による睡眠状態の把

握ではあるが、特にコミュニケーション手段が途絶している場合の睡眠に関する意思、もしくは何らかのサインを BIS の波形変化から読み取ることができるかどうかの確認も含まれていた。被験者 19 の介護者は娘であるが、娘と第三者の違いを本人がはっきりと認識していることが BIS 値の上下から確認できた。TLS に限らず、コミュニケーション手段が途絶している患者の BIS 値の波形変化がどのようなものであるか観察することは意義あることだと考える。

被験者 20 の病歴は 10 年であるが、主治医より脳萎縮が診られるという情報を得ており、被験者 19 と同様に無言無動状態である。主たる介護者である妻からは眼球が僅かではあるが、可動するという言動が聞かれる。また BIS 値の波形変化は被験者 1、被験者 11 と同じように 90 分周期の波形が見られてはいるが、その最低値 6.0 は脳波抑制状態に近い低値を示しており、脳波所見を確認の上、疾患の進行状態を把握する必要がある。被験者 20 も人工呼吸器を装着しているが、脳波抑制状態に近い低値を示していることを除けば、健常人と同様な BIS 値の波形変動が観察された。同時に被験者 19 と同様に疾患の進行状況を医学的所見より得ることや脳波および MRI 検査所見との整合性を確認することの重要性も求められている。

以上 4 人の被験者の睡眠を、BIS 値、心拍値、筋電図、HF 成分の波形等から述べたが、睡眠周期と一夜の睡眠を確認するためにも、被験者の REM 睡眠を把握することは重要である。

一般には睡眠時とくに non-REM 睡眠では、副交感神経系が優位で、心循環系は落ち着き、体温や代謝系も下がるが、REM 睡眠では一転し、「自律神経系の嵐」と言われ、心拍数、呼吸数が激しく動揺して増大する。REM 睡眠を把握するためにも自律神経機能の評価が必要となる。しかし自律神経機能については、神経病理学的検討、血圧や心拍数などの変動をみる血行力学的検討、microneurography を用いて筋交感神経活動(MSNA:muscle sympathetic nerve activity)⁸⁷⁾をみる電気生理学的検討など、多くの自律神経機能検査法を用いた報告がなされており、ALS 患者の自律神経機能は異常であるという報告と、正常であるという報告が合い半ばして、未だ明確にはなっていない。今回、自律神経機能の評価法の 1 つとして心電図計測を行ったが、重症度が増すほど、心拍数は増加し、特に HF 成分に関しては健常男性の睡眠中の心拍変動正常値⁸⁸⁾と比較しても低下する傾向を確認した。ALS の好発年齢が 60 歳代以降であり、加齢に伴う早朝覚醒や中途覚醒などの睡眠障害の増加も、今後の検討課題に含めねばならない。

4. 小括

ALS 患者の睡眠に BIS を用いて観察することで以下のことを確認した。

- ① 体位変換や喀痰吸引等が行われる度に、睡眠中断が生じることを BIS 値で確認できた。
- ② 疾患の進行度により BIS 値に違いを認め、TLS や脳萎縮のある患者では BIS 平均値が低く、筋電図の変動幅も小さかった。また心拍数増加や HF 成分の減少傾向を確認した。
- ③ BIS 値の波形変動と心拍数および筋電の波形変動が同期しており、特に non-Rem 睡眠期の深い睡眠の場合に同期度が高かった。
- ④ 疾患の重症度により睡眠持続時間は長くなる傾向にあり、BIS 値は低くなる傾向があった。その傾向は TLS 状態にある場合に特に顕著であった。

以上より ALS 患者の睡眠段階の把握に BIS の適応が可能であると示唆された。

表III-1 対象者の概要

被験者	年代・性別	罹病年数	人工呼吸器の有無	コミュニケーション手段	合併症・重症度※1	眠剤の有無
被験者 1	60歳代・女	9	無	口頭	重症度3	無
被験者 2	60歳代・女	21	無	口頭	重症度3	ハルシオン
被験者 3	50歳代・男	13	無	口頭	重症度3	無
被験者 4	40歳代・男	6	有(NIPPV※2)	口頭	重症度3	無
被験者 5	60歳代・男	7	有(NIPPV)	口頭	重症度3	無
被験者 6	50歳代・男	24	無	口頭	重症度3	無
被験者 7	40歳代・女	4	有	ワープロ・文字盤※3	重症度5	デパス・マイスリー
被験者 8	40歳代・男	1	有	ワープロ・文字盤	重症度5	ルネスタ・ロヒプロノール
被験者 9	60歳代・男	6	有	ワープロ・文字盤	重症度5	レンドルミン
被験者 10	60歳代・女	25	有	ワープロ・文字盤	重症度5	レンドルミン・ハルシオン
被験者 11	60歳代・男	13	有	ワープロ・文字盤	重症度5	無
被験者 12	60歳代・女	14	有	ワープロ・文字盤	重症度5	デパス
被験者 13	60歳代・男	6	有	ワープロ・文字盤	重症度5	マイスリー
被験者 14	50歳代・男	7	有	文字盤	重症度5	マイスリー
被験者 15	60歳代・男	4	有	ワープロ・文字盤	重症度5	レンドルミン・マイスリー
被験者 16	50歳代・女	7	有	文字盤	重症度5	レンドルミン・マイスリー
被験者 17	60歳代・男	3	有	文字盤	重症度5	無
被験者 18	70歳代・女	12	有	文字盤	重症度5	ハルシオン・ヒルナミン
被験者 19	60歳代・男	5	有	途絶	TLS・重症度5	無
被験者 20	60歳代・男	10	有	途絶	脳萎縮・重症度5	無
被験者 21	70歳代・男	8	有	途絶	TLS・重症度5	無
被験者 22	50歳代・女	7	有	途絶	TLS・重症度5	無
被験者 23	60歳代・女	2	有	途絶	低酸素脳症・重症度5	無
被験者 24	70歳代・男	8	有	途絶	認知症・重症度5	デパス
被験者 25	71歳代・男	7	有	途絶	TLS・重症度5	ユローロジン

※1：重症度とは厚生労働省作成の筋萎縮性側索硬化症の重症度でALS患者の日常生活を把握するための評価尺度

※2：NIPPVとはnon-invasive positive pressure ventilationの略。非侵襲的陽圧換気法のことで、気管内挿管や気管切開をせずに鼻または顔マスクを用いて行う補助換気用の人工呼吸器である。

※3：文字盤とは透明文字盤の略で透明の塩化ビニール板(30×40cm、厚さ1mm程度)にマジックなどで五十音表などが書かれた文字ボードをさす。

表 III - 2 被験者 25 人の BIS 値・前額部筋電・心拍数・周波数 HF 成分

	最低BIS値	BIS値		EMG (dB)		心拍数 (bpm)		HF (msec ²)	
		Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD
被験者1	38.2	84.12	± 13.90	41.34	± 8.89	78.29	± 6.78	87.72	± 55.68
		76.85	± 17.22	39.94	± 7.52	77.57	± 7.42	126.64	± 58.01
		95.23	± 8.01	50.49	± 5.44	74.35	± 3.70	31.48	± 13.90
被験者2	40.1	80.18	± 8.55	39.58	± 7.99	77.83	± 6.87	252.62	± 142.61
		79.16	± 11.44	40.55	± 8.27	79.77	± 6.62	180.21	± 119.41
		82.38	± 4.57	34.65	± 7.88	76.11	± 6.59	270.76	± 155.95
被験者3	37.1	81.35	± 25.64	42.85	± 9.73	78.09	± 8.41	195.01	± 109.46
		74.06	± 20.19	37.54	± 7.34	75.34	± 4.38	267.81	± 78.03
		97.27	± 6.29	53.10	± 3.57	91.80	± 2.89	63.91	± 13.82
被験者4	37.9	85.50	± 13.51	43.09	± 10.24	65.49	± 5.37	31.81	± 35.41
		77.38	± 18.09	38.72	± 8.95	67.66	± 3.19	11.45	± 5.27
		94.42	± 2.91	52.72	± 5.44	60.31	± 1.97	61.91	± 14.23
被験者5	48.4	85.06	± 12.56	44.62	± 8.73	93.40	± 4.89		
		78.53	± 11.71	41.15	± 7.95	90.69	± 4.79		
		97.08	± 2.05	59.79	± 5.51	98.83	± 1.32		
被験者6	42.1	84.72	± 19.66	43.34	± 10.76	66.92	± 8.19	505.13	± 415.05
		76.15	± 23.17	38.91	± 8.41	67.60	± 6.42	538.18	± 224.42
		96.81	± 1.82	52.41	± 6.44	64.22	± 2.39	189.01	± 32.21
被験者7	49.4	80.92	± 11.57	39.06	± 9.19	53.80	± 4.72	461.42	± 211.77
		77.09	± 10.32	37.21	± 9.01	53.85	± 3.79	450.36	± 164.15
		95.73	± 2.94	48.38	± 7.65	59.61	± 4.53	272.52	± 133.56
被験者8	35.9	81.98	± 13.47	57.31	± 4.70	54.19	± 12.55	688.45	± 362.39
		68.89	± 13.19	56.62	± 2.45	50.46	± 3.86	592.62	± 274.58
		97.29	± 1.27	65.68	± 2.64	80.05	± 4.16	282.27	± 107.67
被験者9	27.6	71.37	± 23.23	60.16	± 3.17	79.80	± 6.69	25.53	± 8.01
		56.17	± 23.39	58.60	± 2.04	78.57	± 9.42	19.38	± 8.07
		95.48	± 4.18	60.44	± 1.69	89.92	± 2.66	27.21	± 8.48
被験者10	16.9	75.72	± 19.85	57.11	± 3.21	72.76	± 3.10	88.42	± 13.11
		60.61	± 24.87	59.77	± 3.36	73.50	± 2.31	84.25	± 14.23
		97.05	± 4.02	55.62	± 2.82	69.03	± 1.54	88.85	± 11.11
被験者11	34.9	87.39	± 16.55	45.17	± 10.49	64.44	± 4.74	43.29	± 17.86
		71.00	± 23.35	35.92	± 10.11	62.17	± 3.04	32.75	± 16.44
		95.14	± 4.81	49.05	± 9.12	68.69	± 3.60	34.12	± 3.69
被験者12	37.6	73.77	± 13.88	36.03	± 10.81	81.55	± 4.51	58.85	± 19.22
		65.16	± 15.01	33.41	± 8.19	83.50	± 3.09	53.42	± 20.32
		93.03	± 3.57	51.05	± 7.26	87.40	± 0.57	95.40	± 5.66
被験者13	40.7	89.25	± 9.97	43.74	± 7.84	82.42	± 6.75	70.66	± 42.19
		83.05	± 10.01	40.14	± 7.17	79.01	± 3.51	57.16	± 43.05
		96.01	± 2.17	47.68	± 4.59	79.83	± 1.91	49.03	± 34.11
被験者14	27.4	71.14	± 14.16	36.09	± 9.37	63.91	± 3.29	20.31	± 11.24
		60.76	± 16.24	34.41	± 6.75	64.73	± 2.06	10.52	± 4.71
		88.08	± 4.37	54.12	± 4.83	66.91	± 1.14	20.30	± 5.60
被験者15	39.1	87.99	± 14.79	45.55	± 8.05	55.02	± 10.03	261.34	± 258.97
		77.75	± 9.74	37.21	± 5.08	48.12	± 1.69	279.42	± 202.69
		96.06	± 1.75	51.42	± 3.93	71.64	± 3.88	34.96	± 9.17
被験者16	26.6	83.93	± 19.35	52.01	± 12.25	79.24	± 11.30	240.13	± 79.15
		67.07	± 18.28	38.78	± 10.56	89.70	± 8.61	201.61	± 72.19
		94.91	± 3.18	57.80	± 4.48	69.54	± 3.08	249.14	± 23.38
被験者17	26.3	76.30	± 21.14	39.35	± 13.91	46.56	± 3.53	135.63	± 53.01
		56.91	± 17.72	29.03	± 4.52	45.22	± 2.21	115.88	± 27.51
		97.11	± 1.54	58.31	± 6.13	51.35	± 1.08	93.11	± 5.67
被験者18	18.8	44.09	± 15.46	62.55	± 2.35	72.83	± 4.57	85.05	± 60.07
		38.96	± 14.97	63.79	± 1.82	76.00	± 2.34	49.41	± 24.86
		71.37	± 13.54	57.47	± 0.77	65.52	± 0.74	109.50	± 58.20
被験者19	21.8	46.04	± 20.32	27.43	± 1.14	98.41	± 9.31	38.45	± 45.46
		40.26	± 18.17	26.96	± 0.98	103.42	± 2.19	36.66	± 10.90
		85.90	± 2.91	31.52	± 2.47	105.06	± 1.52	21.95	± 11.47
被験者20	6	56.24	± 14.64	26.98	± 1.66	93.85	± 3.16	23.15	± 6.20
		38.44	± 17.37	27.06	± 1.13	90.56	± 3.055	27.69	± 5.76
		68.93	± 8.18	29.05	± 0.99	88.27	± 0.79	38.04	± 4.89
被験者21	13.1	59.78	± 24.45	39.64	± 9.94	89.44	± 4.25	113.68	± 41.92
		54.13	± 23.45	37.42	± 9.58	91.51	± 1.84	124.70	± 41.34
		94.18	± 8.88	55.29	± 5.17	81.00	± 2.62	158.14	± 40.57
被験者22	8.9	37.17	± 10.99	28.90	± 8.12	67.73	± 4.72	20.01	± 19.59
		29.54	± 8.93	27.19	± 0.65	65.65	± 1.85	14.91	± 8.51
		46.00	± 2.54	28.32	± 2.56	73.68	± 2.08	9.80	± 1.24
被験者23	14.6	60.08	± 23.99	40.19	± 9.41	68.04	± 12.03	50.41	± 32.81
		50.03	± 21.53	38.66	± 9.67	60.24	± 3.20	70.74	± 33.86
		96.80	± 0.52	51.56	± 2.15	88.25	± 3.21	12.82	± 3.17
被験者24	29.4	68.09	± 20.51	39.12	± 12.22	52.43	± 1.86	61.45	± 58.31
		55.42	± 19.58	33.83	± 8.94	50.88	± 1.39	77.11	± 73.38
		86.32	± 11.78	56.93	± 8.49	54.64	± 1.37	38.95	± 25.74
被験者25	12.3	60.88	± 14.53	27.11	± 2.03	79.07	± 3.94	16.11	± 3.39
		45.98	± 14.94	26.42	± 0.74	77.88	± 2.53	16.35	± 2.02
		77.85	± 7.55	33.38	± 3.55	85.71	± 1.10	10.31	± 0.60

各被験者の上段の数字は夜間の全計測期間(睡眠時)の各値を示している。
 各被験者の中段の数字はBIS最低値前後180分間(深睡眠時)の各値を示している。
 各被験者の下段の数字は覚醒時の各値を示している。

表Ⅲ-3 罹病期間および疾患の進行程度による2群間の比較(n=25)

	罹病期間			呼吸器有無			TLS等疾患・非TLS等疾患			TLS・TLS無	
	期間短(n=14)	期間長(n=11)		有(n=19)	無(n=6)		TLS等(n=7)	非TLS(n=18)	TLS有(n=4)	TLS無(n=21)	
覚醒時BIS	88.26±15.27	88.48±9.93		86.02±14.41	93.82±5.71		79.23±17.64	93.27±5.45	75.98±21.07	91.45±8.26	
睡眠時BIS	71.27±17.93	75.40±12.21		68.26±16.07	84.49±2.38	**	55.31±10.42	82.73±5.91	50.96±11.41	78.67±10.47	
深睡眠時BIS	61.36±17.93	67.67±10.91		58.56±14.86	77.37±1.24	***	46.75±9.18	73.61±6.95	42.47±10.33	69.63±10.60	
覚醒時EMG (dB)	47.39±11.21	47.52±9.37		46.41±10.97	49.88±8.31		40.86±13.04	51.00±6.27	37.12±12.28	50.03±8.06	
睡眠時EMG (dB)	38.93±8.17	39.67±4.76		37.79±7.51	42.71±1.91	*	33.31±6.05	42.73±4.57	30.77±5.96	41.39±5.07	
深睡眠時EMG (dB)	34.57±5.87	36.61±3.36		33.68±4.79	39.69±1.00	***	31.63±5.11	37.56±3.39	29.49±5.29	36.99±3.57	
覚醒時心拍 (bpm)	77.08±16.37	76.18±12.99		77.14±15.45	75.60±13.58		82.38±15.50	73.61±13.67	86.36±13.41	74.26±14.21	
睡眠時心拍 (bpm)	72.63±15.63	76.76±13.84		73.74±16.48	76.24±10.01		78.47±16.67	72.38±13.62	83.66±13.23	72.22±14.42	
深睡眠時心拍 (bpm)	71.81±18.19	75.89±14.00		72.58±18.63	76.13±8.90		77.08±19.02	71.68±14.84	84.61±16.39	70.81±15.34	
覚醒時HF (ms ²)	58.21±72.02	102.06±88.41		59.46±68.06	133.65±97.20		37.21±54.39	103.35±85.93	50.05±72.27	86.70±83.84	
睡眠時HF (ms ²)	81.94±90.84	147.29±153.61		83.03±79.01	177.44±186.48		45.09±35.08	147.03±140.76	47.06±45.46	127.43±133.06	
深睡眠時HF (ms ²)	75.38±89.72	162.67±167.88		80.06±77.88	195.39±204.44		50.66±41.96	149.12±155.21	48.15±51.98	131.29±144.56	

Mean±SD

*:p<.05, **:p<.01, ***:p<.001

表III-4-1 ALS患者の睡眠時BIS平均値以下の時間帯と持続時間 n=25

被験者1	時刻	22:16~22:29	22:46~23:05	23:17~23:49	23:52~0:39	2:49~3:07	3:39~3:53	4:02~4:27	7:12~7:31
	持続時間(m)	13	19	32	47	18	13	25	19
	平均	85.29±10.29	66.84±12.87	62.49±11.64	64.01±13.71	79.90±7.92	73.13±10.9	66.32±10.61	73.47±11.09
被験者2	時刻	22:58~23:53	0:55~1:55	3:22~4:00					
	持続時間(m)	55	60	38					
	平均	68.34±12.35	74.53±3.95	71.74±4.15					
被験者3	時刻	0:03~0:08	0:24~0:35	0:36~0:55	1:05~1:15	1:46~1:57	2:16~2:43		
	持続時間(m)	5	11	19	10	11	27		
	平均	86.45±11.03	65.04±14.27	66.81±21.66	55.45±16.24	68.19±15.46	52.60±13.47		
被験者4	時刻	0:11~0:55	1:08~1:21	1:23~1:38	2:33~3:02	3:25~4:17			
	持続時間(m)	44	13	15	29	52			
	平均	52.09±12.66	71.02±7.58	70.02±9.76	72.71±9.78	72.17±11.57			
被験者5	時刻	0:05~0:28	0:53~1:02	1:10~1:38	3:01~4:05	4:35~4:54	5:09~5:43		
	持続時間(m)	23	9	28	64	19	34		
	平均	82.68±7.95	83.74±7.66	73.86±12.7	73.15±10.23	73.77±8.33	67.28±6.8		
被験者6	時刻								
	持続時間(m)								
	平均								
5分以上の持続時間帯なし84.72±19.66									
被験者7	時刻	23:25~0:12	0:27~1:13	1:18~1:41	2:13~2:54	3:59~4:10	4:36~4:48	5:45~5:58	
	持続時間(m)	47	46	23	41	11	12	13	
	平均	68.54±7.87	73.08±8.72	74.60±6.24	71.55±9.03	75.80±4.49	77.60±15.11	75.83±4.54	
被験者8	時刻	0:00~1:00	1:00~2:11	2:11~2:43	3:16~3:57	4:48~5:31	6:07~6:50		
	持続時間(m)	60	71	32	41	43	43		
	平均	59.56±10.98	69.05±12.39	77.60±5.85	71.58±8.95	77.35±5.3	77.48±4.54		
被験者9	時刻	22:40~23:14	23:25~0:15	0:48~2:30	3:14~3:41	3:48~4:30			
	持続時間(m)	34	50	102	27	42			
	平均	46.54±14.91	53.96±17.0	55.48±18.29	55.38±10.35	47.67±15.79			
被験者10	時刻	23:00~0:20	1:05~1:45	2:45~3:15	3:24~3:37	4:19~4:38	4:40~5:00	5:50~6:15	
	持続時間(m)	80	40	30	13	19	20	25	
	平均	55.26±17.14	56.26±14.97	70.23±10.04	74.31±4.85	74.73±6.87	69.31±9.48	74.50±7.22	
被験者11	時刻	22:00~22:22	22:31~23:00	23:10~0:08	0:26~0:42	1:55~2:16	7:08~8:00		
	持続時間(m)	22	29	58	16	21	52		
	平均	56.82±19.13	66.66±20.93	45.09±13.55	61.47±9.21	78.58±17.72	63.08±20.23		
被験者12	時刻	21:51~22:00	22:20~22:55	23:00~23:25	23:43~0:23	0:24~0:46	1:26~1:48	2:03~2:35	3:59~4:19
	持続時間(m)	9	35	25	40	22	22	32	18
	平均	69.91±10.44	58.88±15.2	54.08±11.16	71.09±11.98	60.74±10.55	67.45±9.7	64.65±12.28	64.48±7.46
									74.85±11.28

表Ⅲ-4-2 ALS患者の睡眠時BIS平均値以下の時間帯と持続時間 n=25

被験者13	時刻	1:25~2:00	2:00~2:33	2:35~3:27	3:47~4:02	4:02~5:03	6:06~6:35	6:40~7:07
	持続時間(m)	35	33	52	15	61	29	27
89.25±9.97	平均	76.14±9.59	81.94±8.77	78.69±6.9	81.74±8.14	82.12±6.3	67.30±12.73	84.56±5.97
被験者14	時刻	22:13~23:24	23:40~0:16	0:23~0:37	0:58~1:57	2:10~2:21	2:30~3:08	3:44~4:41
	持続時間(m)	71	36	14	59	11	38	57
71.14±14.16	平均	45.87±9.73	58.80±9.53	72.38±6.37	64.95±7.91	70.47±2.71	68.75±5.48	64.80±7.15
被験者15	時刻	23:40~0:10	0:15~1:36	1:55~2:26	2:38~3:02	3:18~4:34	5:48~6:30	6:40~7:00
	持続時間(m)	30	81	31	24	76	42	20
87.99±14.79	平均	78.32±10.61	73.47±8.29	80.85±9.71	83.60±6.79	75.19±8.39	73.77±8.71	82.68±5.64
被験者16	時刻	22:46~23:05	23:13~23:28	23:30~0:40	0:42~0:55	1:21~3:05	3:26~4:08	5:20~6:50
	持続時間(m)	19	15	70	13	104	42	90
83.83±19.35	平均	69.34±12.69	56.93±13.35	56.95±18.13	66.53±9.73	59.38±13.68	74.49±8.62	76.26±8.23
被験者17	時刻	22:24~23:09	23:15~0:35	0:37~1:53	3:10~3:21	3:35~4:10	4:22~4:50	5:00~5:10
	持続時間(m)	45	80	76	11	35	28	10
76.30±21.14	平均	46.51±13.98	51.64±14.86	62.81±12.29	71.24±10.32	54.68±13.39	55.44±9.55	73.21±11.64
被験者18	時刻	0:23~1:13	2:25~3:06	3:50~4:30	5:14~5:59	6:29~6:40		
	持続時間(m)	50	41	40	45	11		
44.09±15.46	平均	38.74±4.96	47.89±13.71	40.53±7.16	41.75±5.19	49.29±6.6		
被験者19	時刻							
	持続時間(m)							
46.04±20.32	平均							
被験者20	時刻	22:20~23:11	6:29~7:12					
	持続時間(m)	51	33					
56.24±14.64	平均	28.41±10.87	65.43±13.47					
被験者21	時刻	21:20~22:10	22:47~23:08	23:30~0:17	0:32~1:27	1:45~2:18	2:59~3:30	3:50~4:41
	持続時間(m)	50	21	47	55	33	31	51
59.78±24.45	平均	59.50±14.67	51.19±10.45	40.44±15.7	43.98±15.23	35.56±9.69	33.50±4.66	41.80±16.85
被験者22	時刻	21:10~21:32	21:42~2:11	2:50~3:40	4:26~5:48			
	持続時間(m)	22	264	50	88			
37.17±10.99	平均	33.79±5.01	26.63±8.05	34.02±5.57	33.83±5.96			
被験者23	時刻	20:50~21:17	21:47~22:08	22:12~22:51	22:53~0:11	0:18~0:27	0:34~1:11	1:16~2:02
	持続時間(m)	27	21	39	78	9	37	46
60.08±23.99	平均	73.44±14.79	62.14±12.8	61.77±12.85	39.68±14.96	51.52±13.42	47.42±20.81	36.36±15.65
被験者24	時刻	21:35~22:16	22:18~23:30	23:39~0:11	0:32~1:37	3:27~4:04	4:21~4:34	5:27~6:38
	持続時間(m)	41	72	32	65	37	13	71
68.09±20.51	平均	46.01±9.51	42.43±10.61	59.23±12.88	60.16±11.6	48.78±9.58	69.14±16.33	57.81±14.36
被験者25	時刻	21:34~22:56	22:38~23:32	23:59~1:10	1:24~2:05	3:13~3:40		
	持続時間(m)	82	34	71	41	27		
60.88±14.53	平均	37.43±11.95	58.34±8.27	49.42±7.55	54.71±8.61	55.01±7.86		
被験者26	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者27	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者28	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者29	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者30	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者31	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者32	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者33	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者34	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者35	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者36	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者37	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者38	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者39	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者40	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者41	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者42	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者43	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者44	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者45	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者46	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者47	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者48	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者49	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者50	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者51	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者52	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者53	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者54	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者55	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者56	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者57	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者58	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者59	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者60	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者61	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者62	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者63	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者64	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者65	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者66	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者67	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者68	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者69	時刻							
	持続時間(m)							
60.88±14.53	平均							
被験者70	時刻							
	持続時間(m)							

表Ⅲ-5 ALS患者の睡眠時BIS平均値以下の概要 n=25

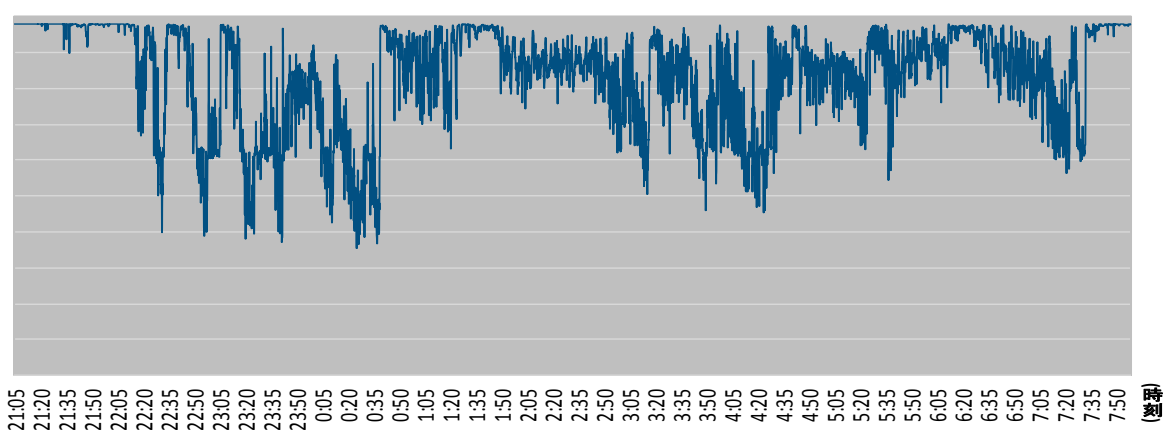
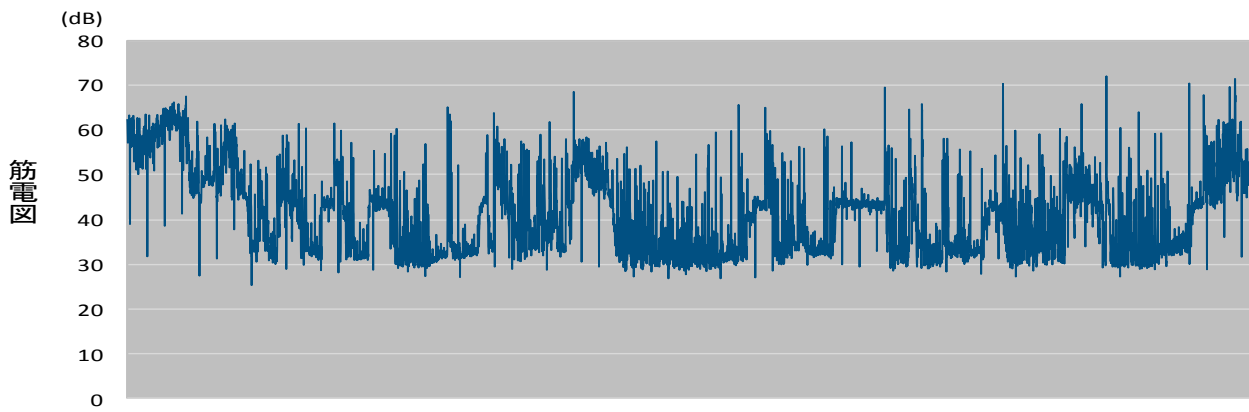
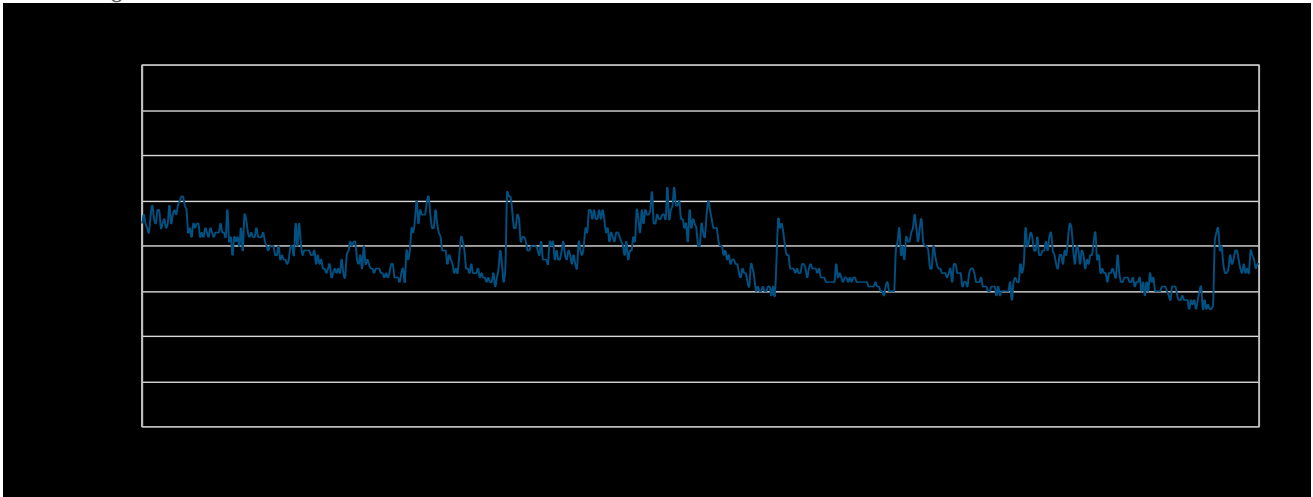
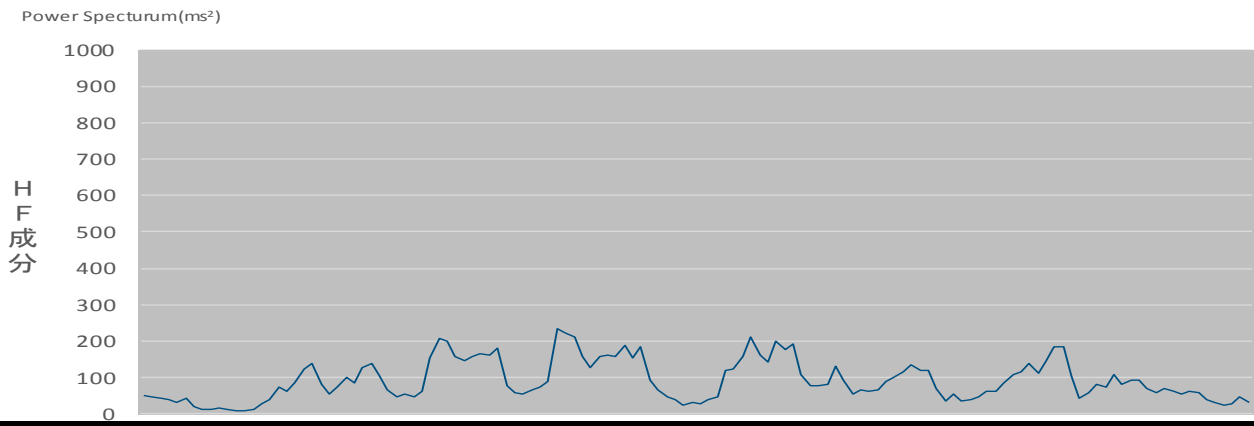
	睡眠時BIS値	回数	持続時間 (m)		合計時間 (m)	総睡眠時間 (m)	割合 (%)	区間BIS値	
被験者 1	84.12±13.90	8	23.25±	11.45	186	540	34.44	71.43±	8.04
被験者 2	80.18± 8.55	3	51.00±	11.53	153	540	28.33	71.54±	3.10
被験者 3	81.35±25.64	6	13.83±	7.86	83	420	19.76	65.75±	11.96
被験者 4	85.50±13.51	5	30.60±	17.27	153	480	31.88	67.60±	8.73
被験者 5	85.06±12.56	6	29.50±	18.90	177	480	36.88	75.75±	6.29
被験者 6	84.72±19.66	0				480			
被験者 7	80.92±11.57	7	27.57±	16.57	193	420	45.95	73.86±	3.07
被験者 8	81.98±13.47	6	48.33±	14.33	290	480	60.42	72.10±	7.12
被験者 9	71.37±23.23	5	51.00±	29.78	255	480	53.13	51.81±	4.35
被験者10	75.72±19.85	7	32.43±	22.71	227	660	34.39	67.80±	8.50
被験者11	87.39±16.55	6	33.00±	17.64	198	660	30.00	61.95±	11.05
被験者12	73.77±13.88	10	26.10±	9.71	261	600	43.50	66.19±	7.01
被験者13	89.25± 9.97	7	36.29±	16.70	254	540	47.04	78.93±	5.80
被験者14	71.14±14.16	8	40.13±	21.29	321	600	53.50	63.59±	8.38
被験者15	87.99±14.79	7	43.43±	24.95	304	540	56.30	78.27±	4.22
被験者16	83.93±19.35	7	50.43±	37.71	353	540	65.37	65.69±	8.13
被験者17	76.30±21.14	7	40.71±	28.36	285	600	47.50	59.36±	10.06
被験者18	44.09±15.46	5	37.40±	15.27	187	480	38.96	43.64±	4.67
被験者19	46.04±20.32	0				660			
被験者20	56.24±14.64	2	42.00±	12.73	84	540	15.56	46.92±	26.18
被験者21	59.78±24.45	10	32.80±	17.57	328	660	49.70	43.83±	7.76
被験者22	37.17±10.99	4	106.00±	108.75	424	660	64.24	32.07±	3.63
被験者23	60.08±23.99	12	30.08±	19.11	361	660	54.70	49.70±	12.76
被験者24	68.09±20.51	7	47.29±	22.51	331	660	50.15	54.79±	9.39
被験者25	60.88±14.53	5	51.00±	24.11	255	720	35.42	50.98±	8.22

表Ⅲ-6 ALS重症度と睡眠持続時間との比較 (n=25)

	重症度 3 ^{a)} n=6	重症度 5 ^{b)} n=12	TLS等疾患 ^{c)} n=7	検定	
睡眠時BIS	84.49± 2.38 ^{c)}	76.88± 12.19 ^{c)}	55.30±10.42 ^{a)b)}	F=15.008	p<0.001
平均値以下の区間BIS	70.41± 3.88 ^{c)}	65.26±10.36 ^{c)}	46.38±7.93 ^{a)b)}	F=12.459	p<0.001
平均値以下の持続時間(m)	29.63±13.67	38.90± 8.37	51.52±27.88	F=2.494	p=0.108
持続時間の割合 (%)	30.25±6.66 ^{b)}	48.00±10.45 ^{a)}	44.96±17.15	F=3.918	p=0.035

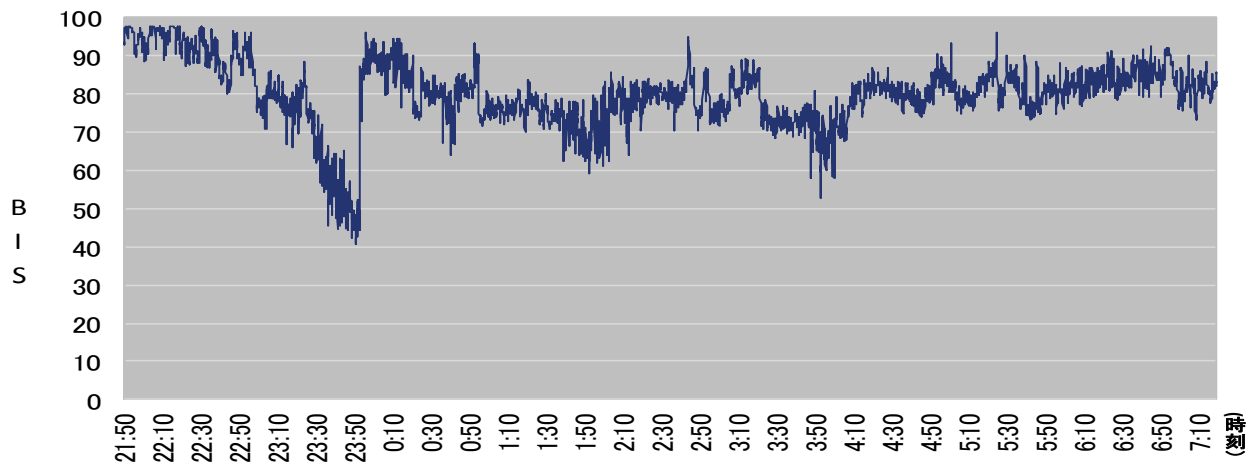
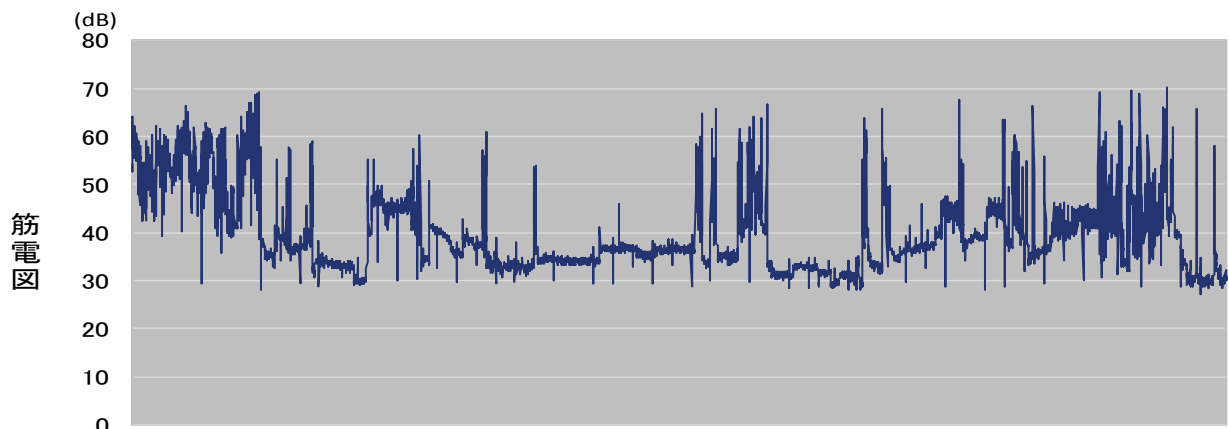
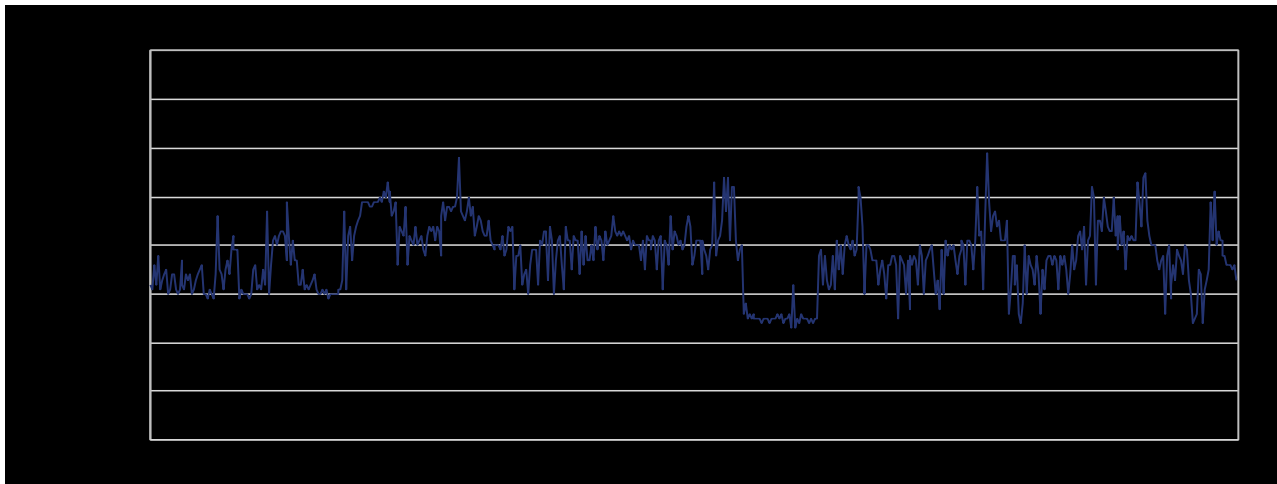
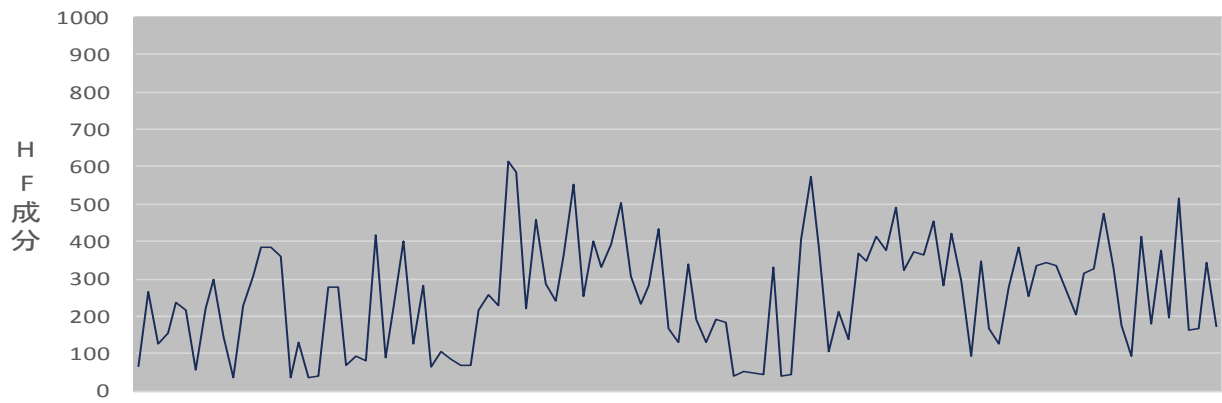
Mean±SD

検定は一元配置分散分析を行った。a);重症度 3群, b);重症度 5群, c): T L S等疾患群を示し、肩付き文字群間に有意差 (Tukeyの多重比較:p<0.01)があることを示す。



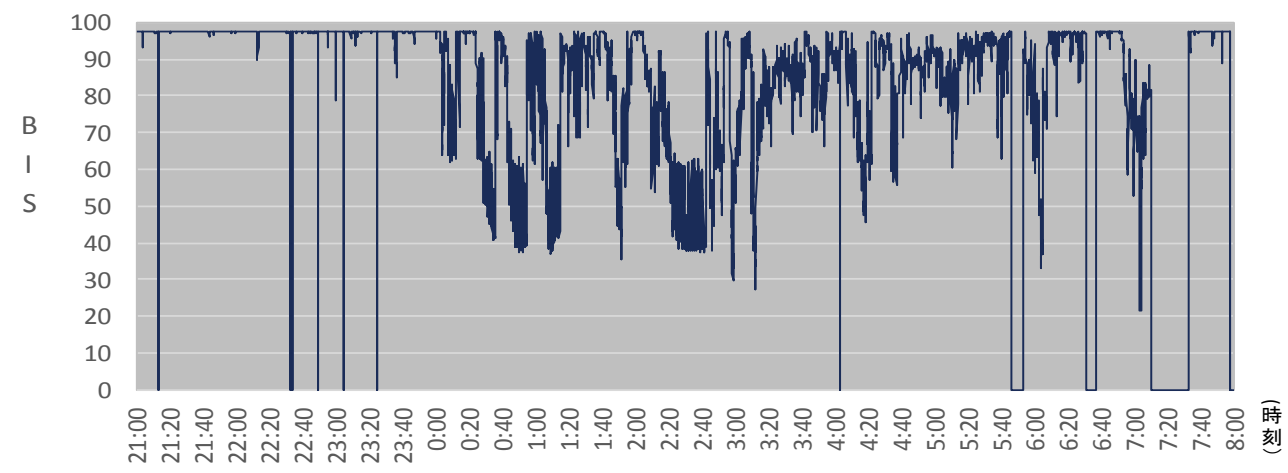
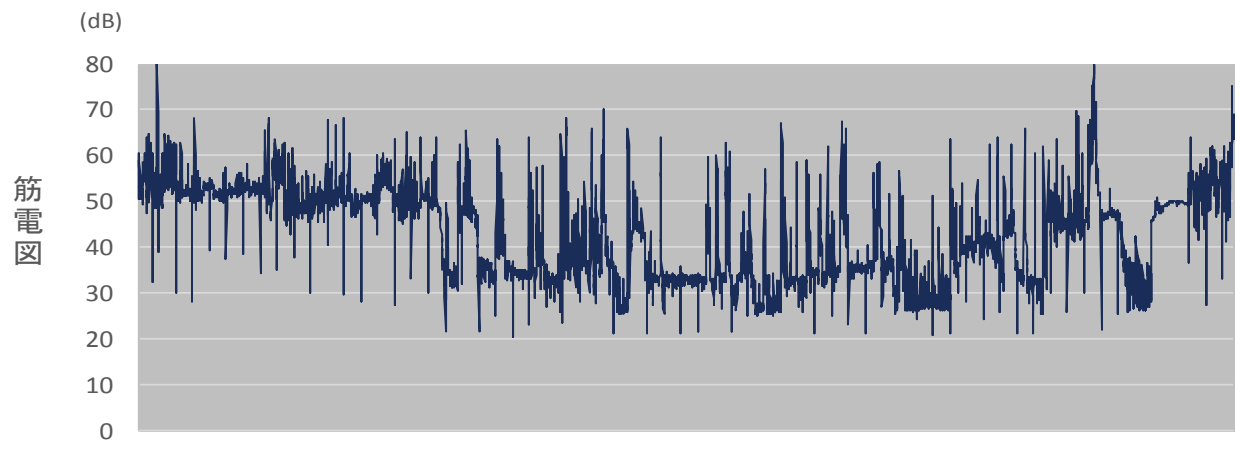
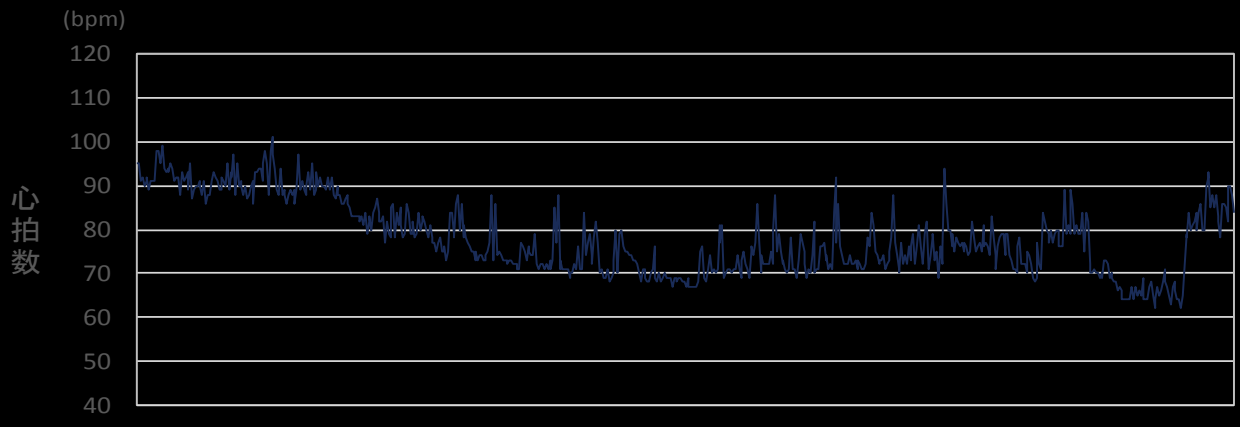
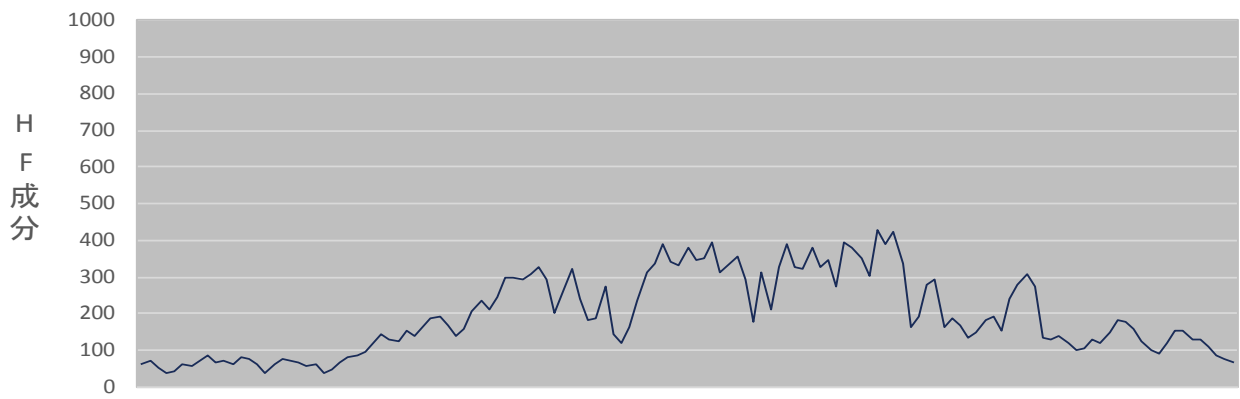
図III-1 ALS 被験者 1

Power Spectrum(ms²)



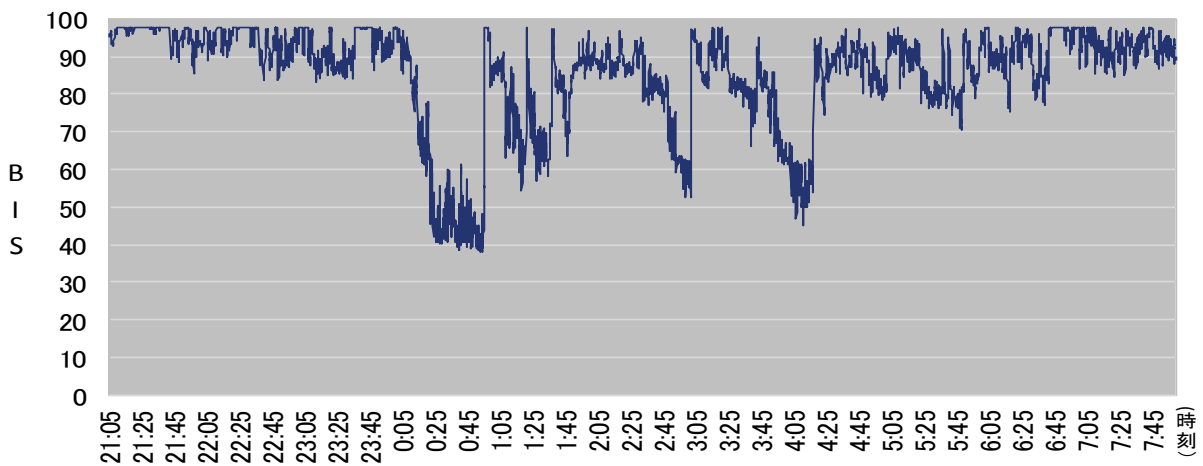
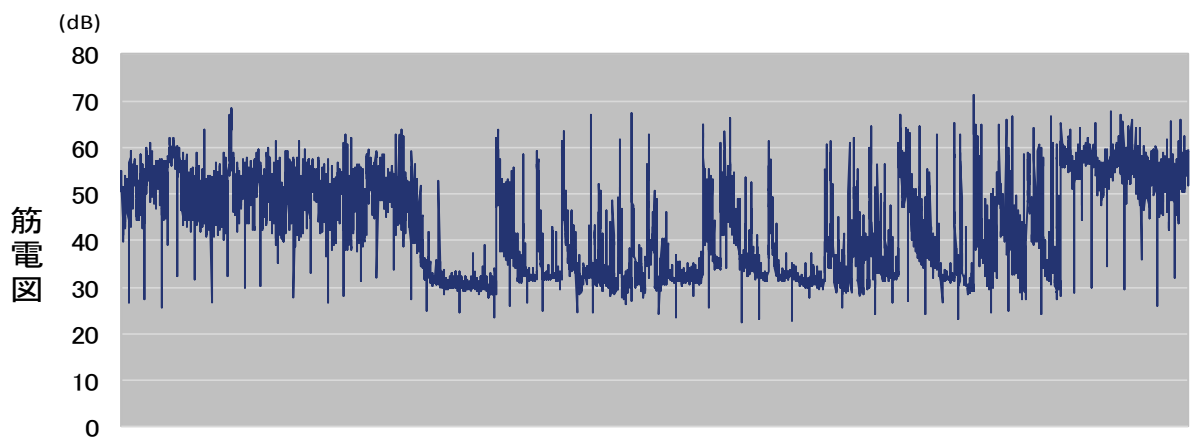
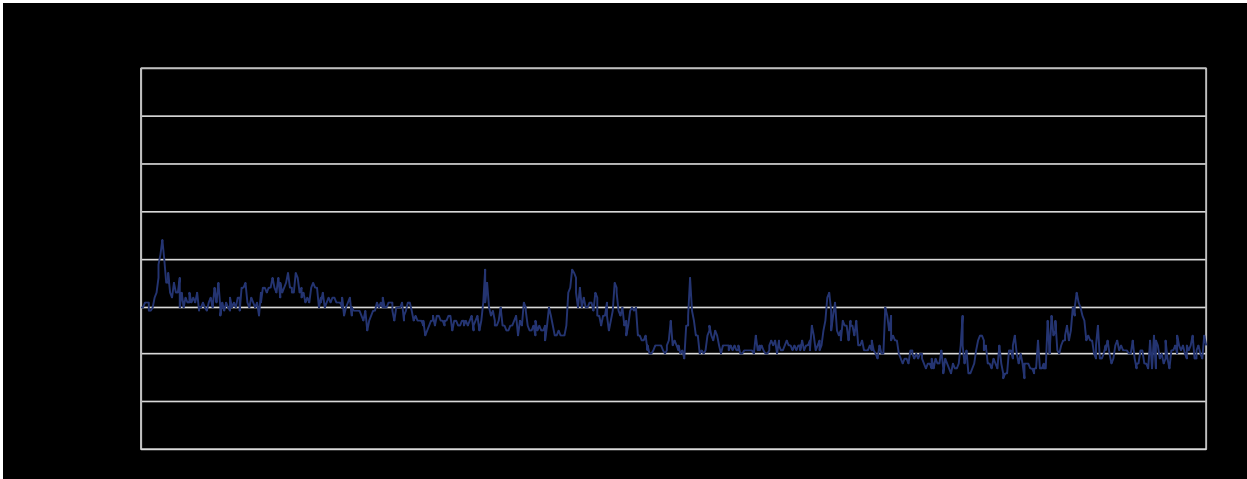
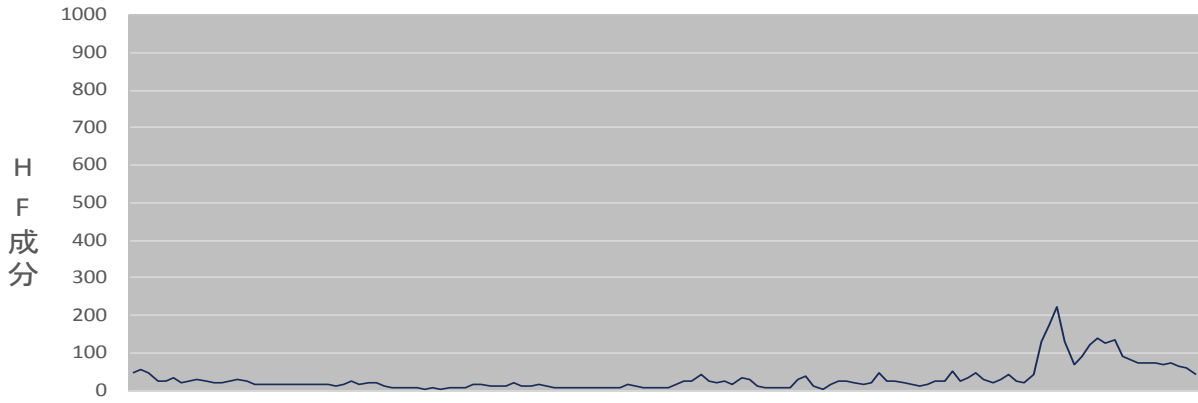
図III-2 ALS 被験者 2

Power Spectrum(ms²)

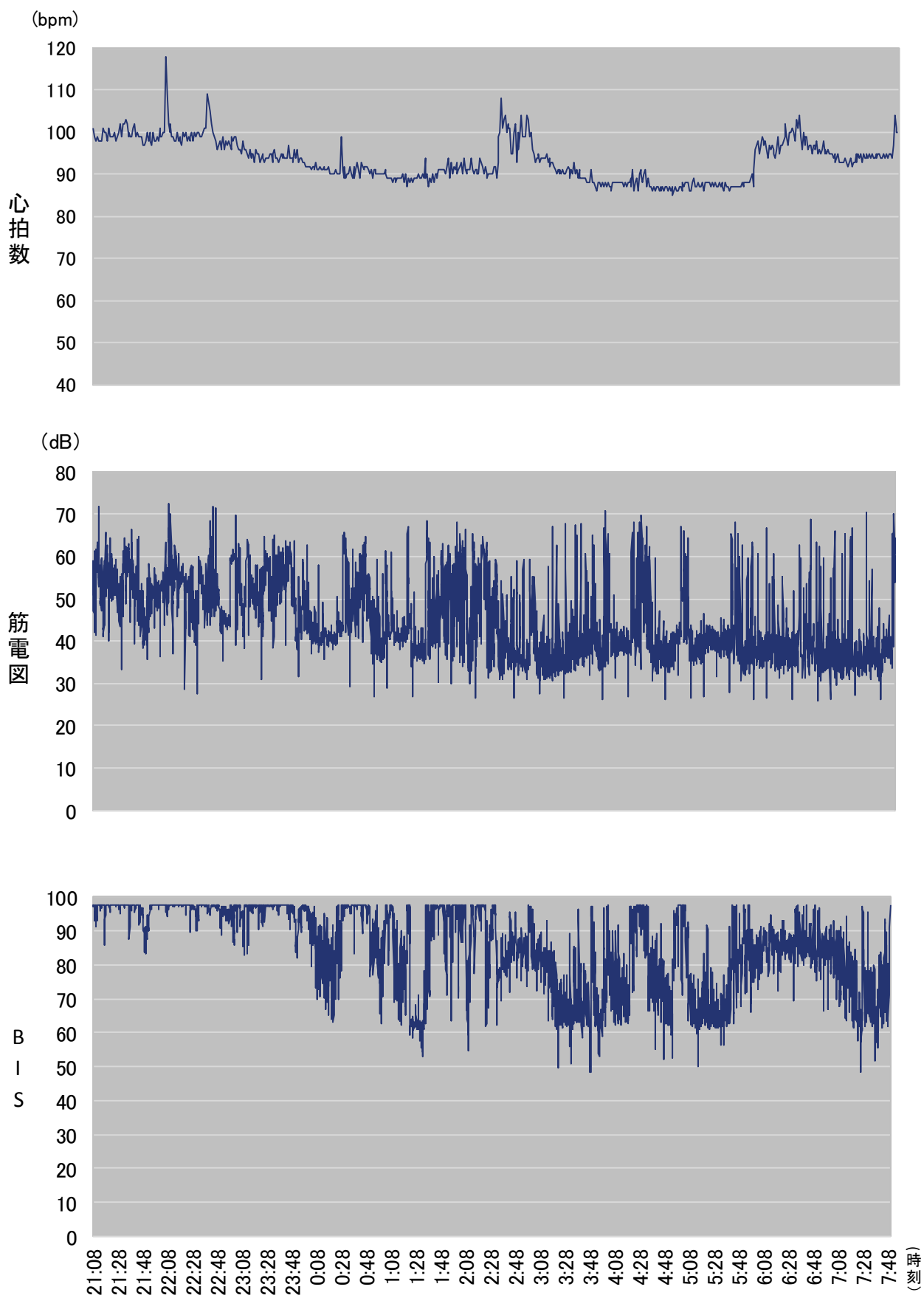


图III-3 ALS 被験者 3

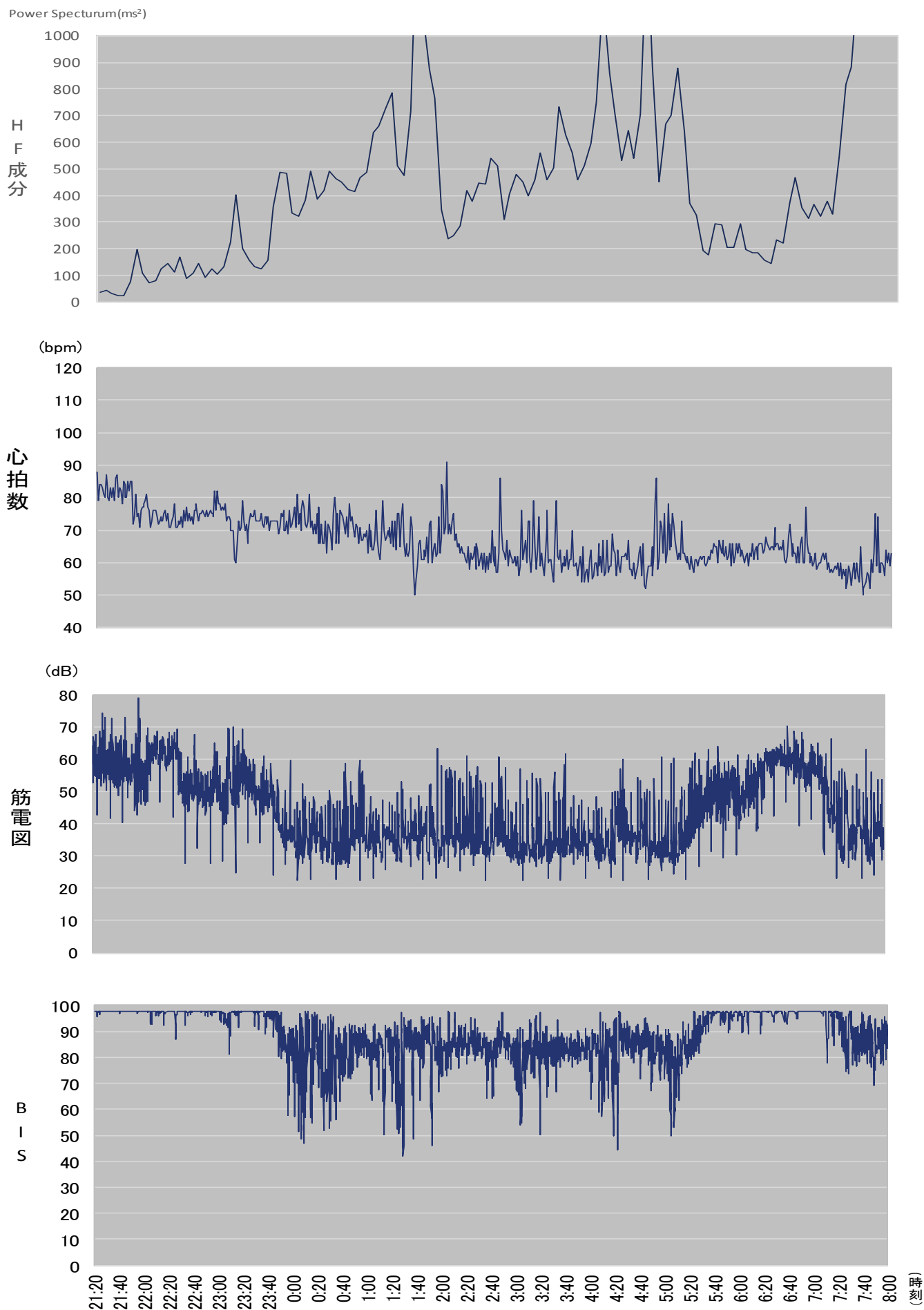
Power Spectrum(ms²)



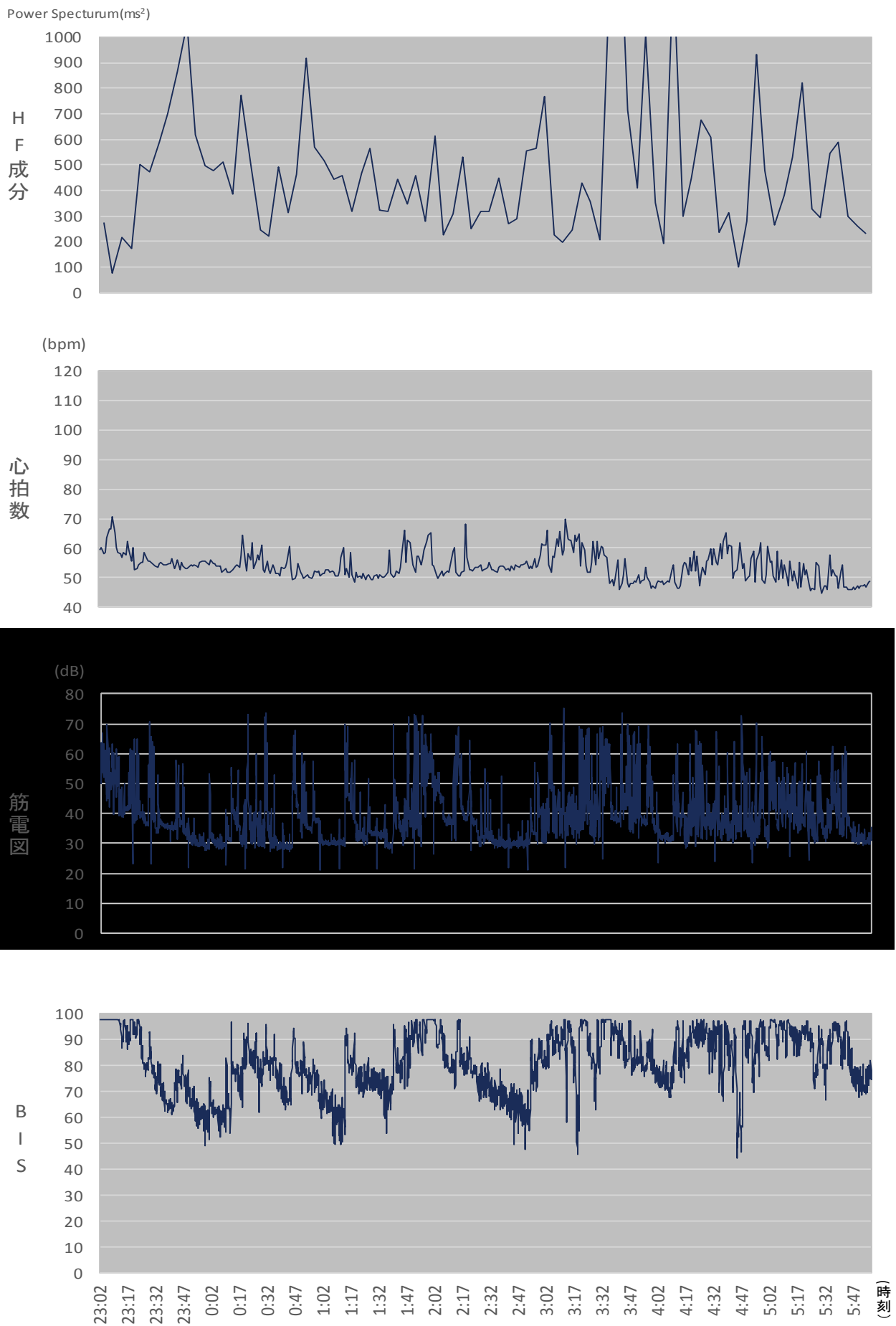
図III-4 ALS 被験者 4



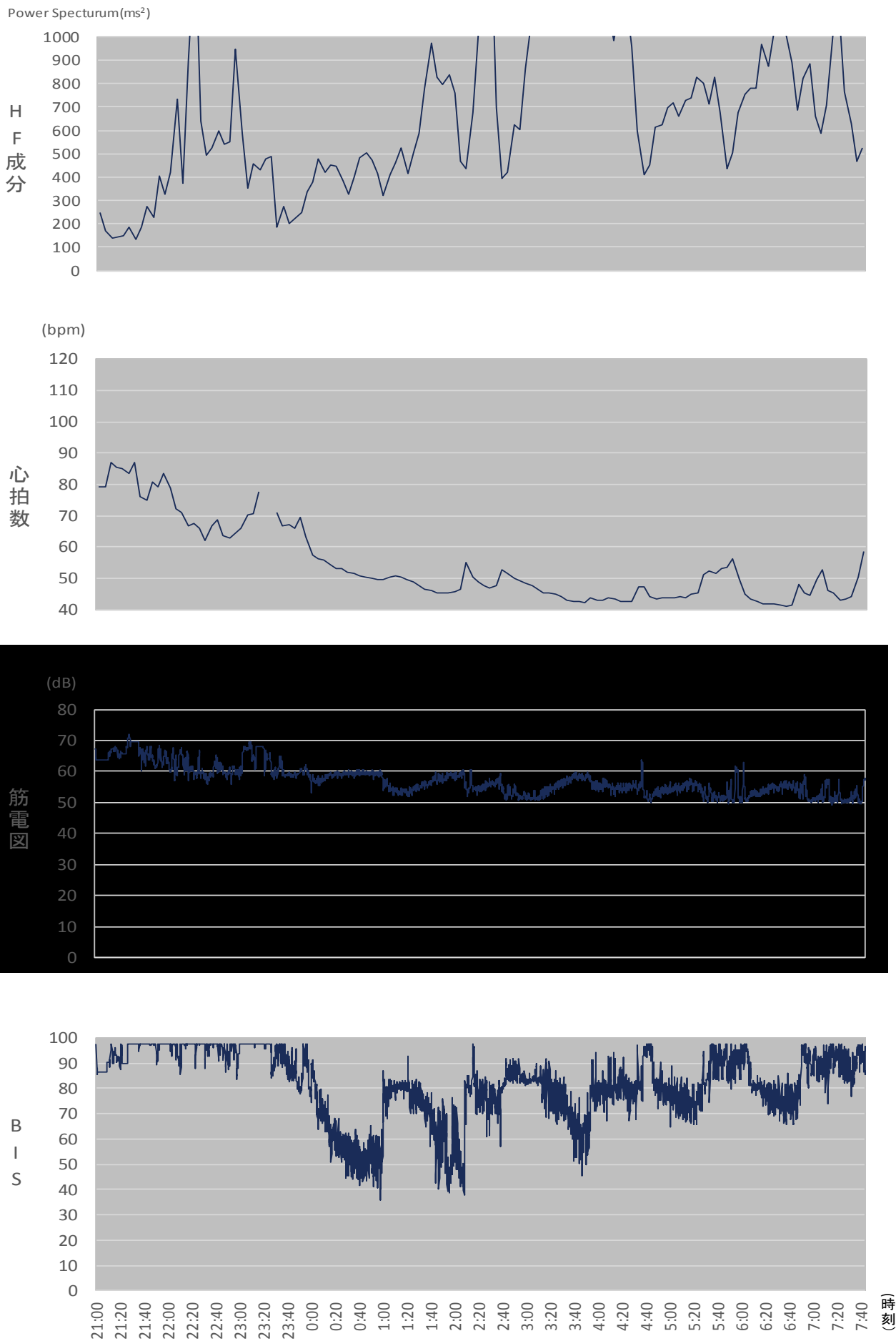
図III—5 ALS 被験者 5



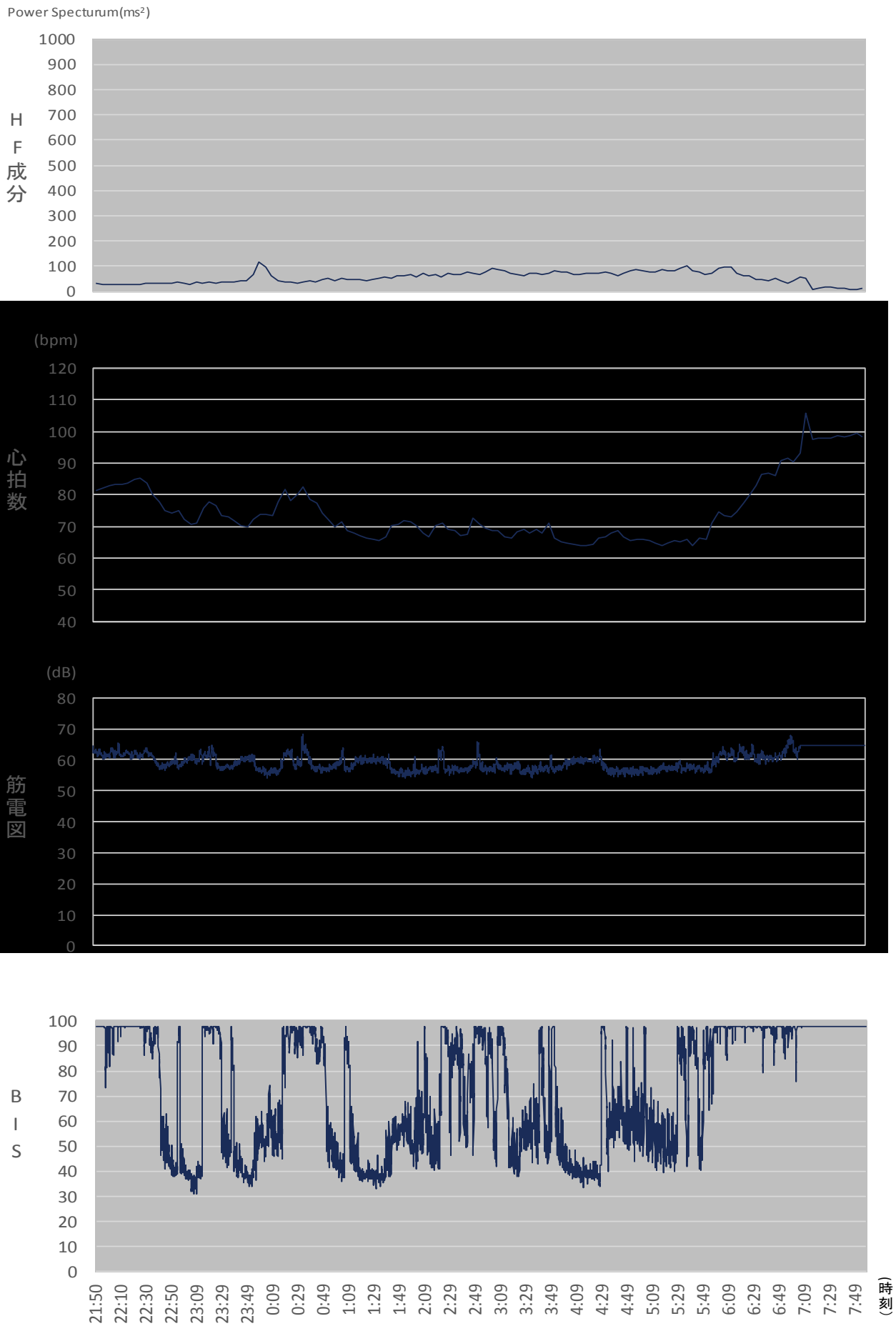
图III—6 ALS 被験者 6



図Ⅲ—7 ALS 被験者 7

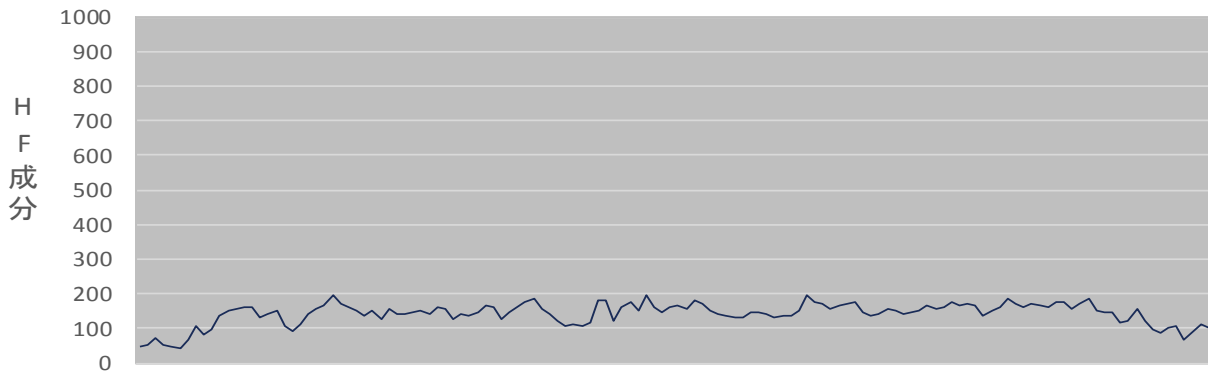


図III-8 ALS被験者8

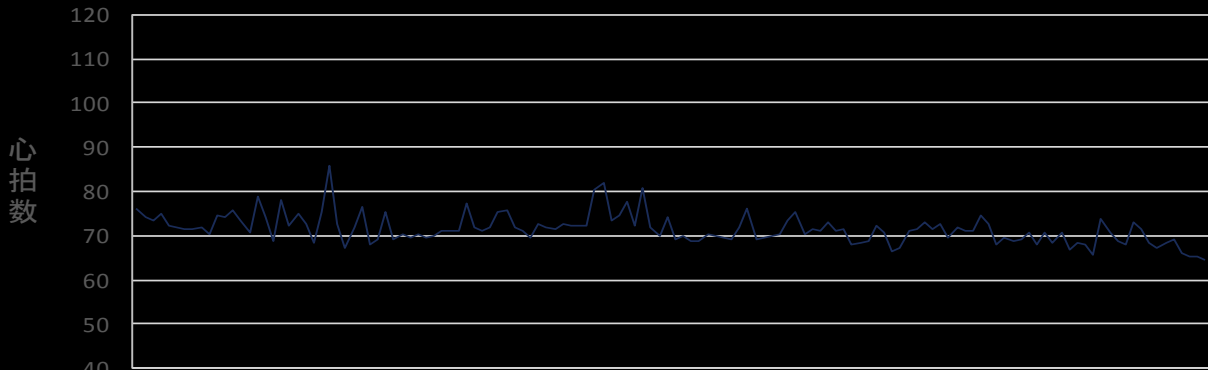


図III—9 ALS 被験者 9

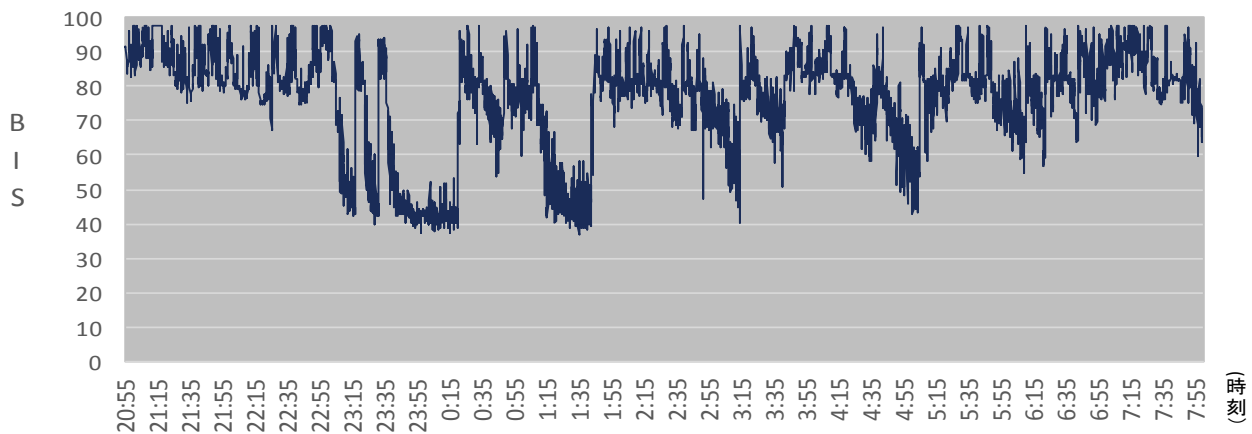
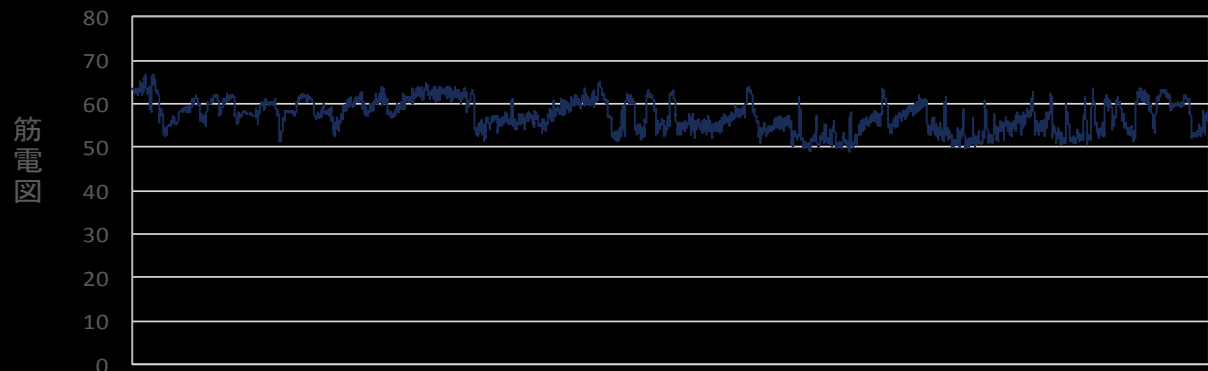
Power Spectrum(ms²)



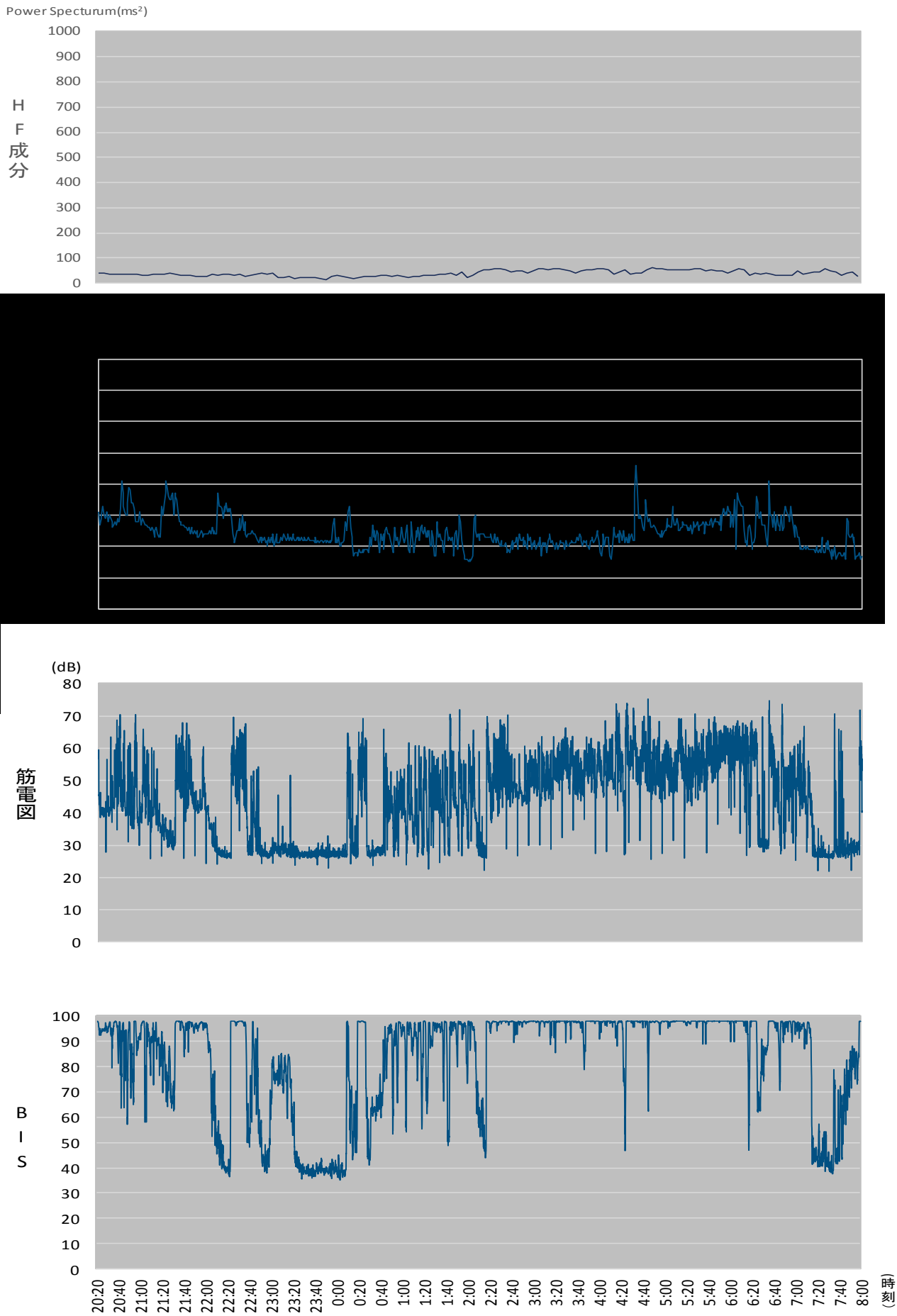
(bpm)



(dB)

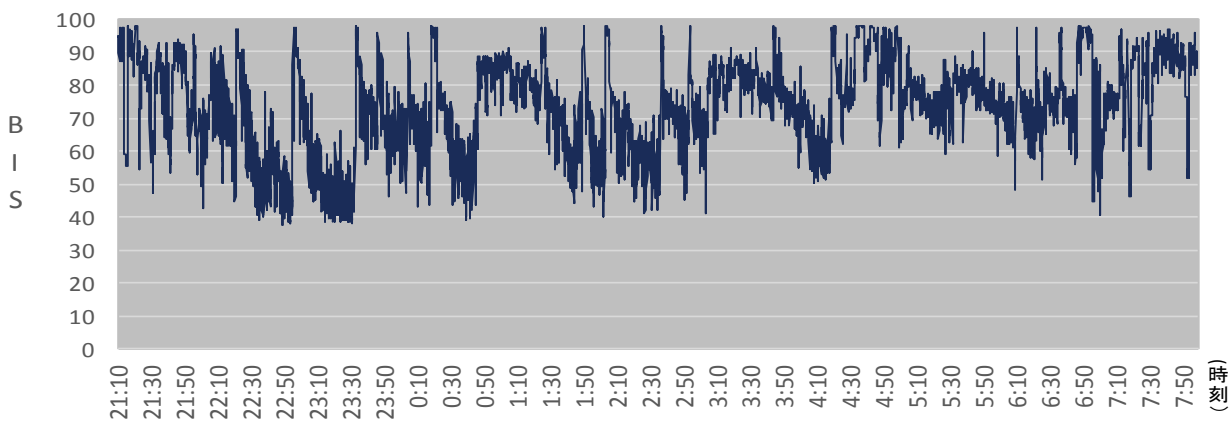
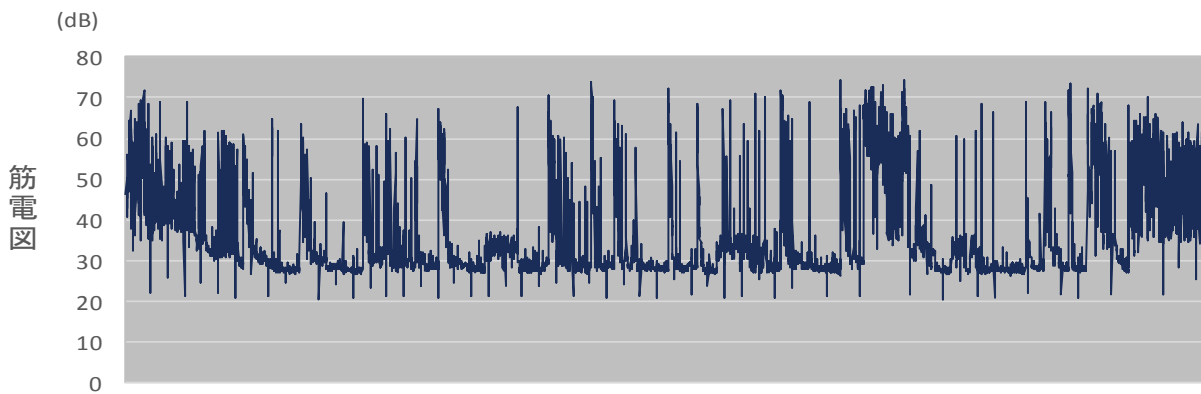
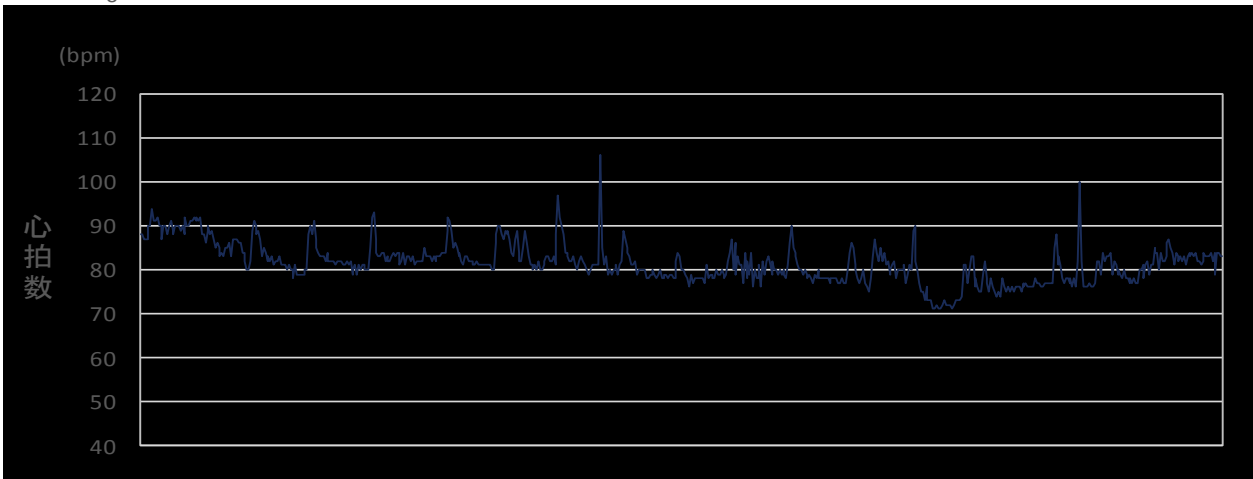
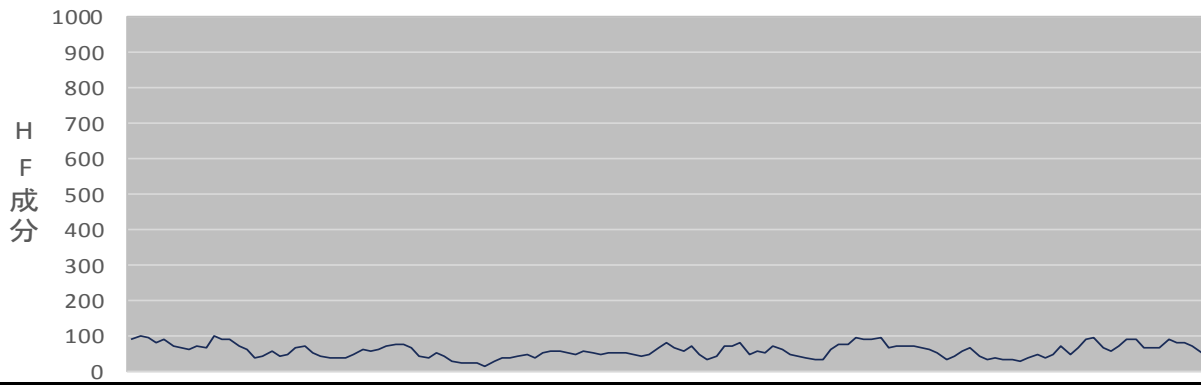


図III-10 ALS 被験者 10



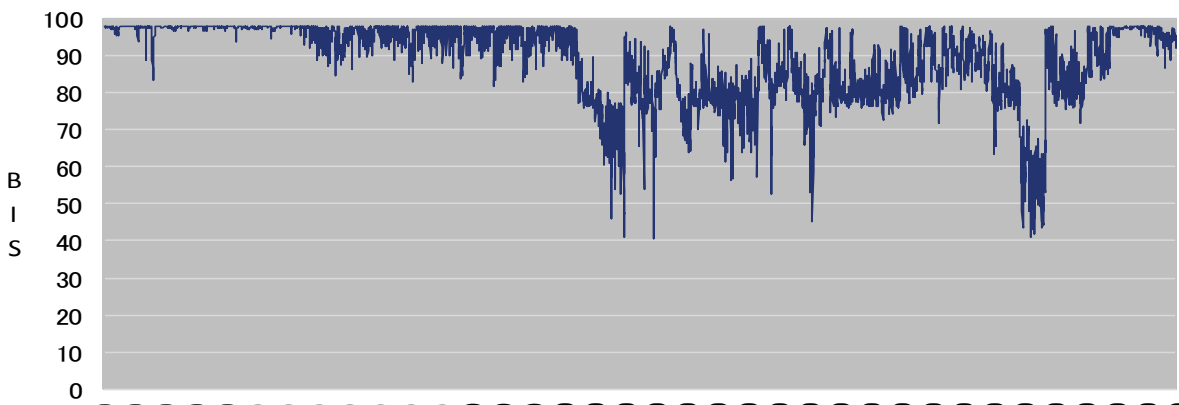
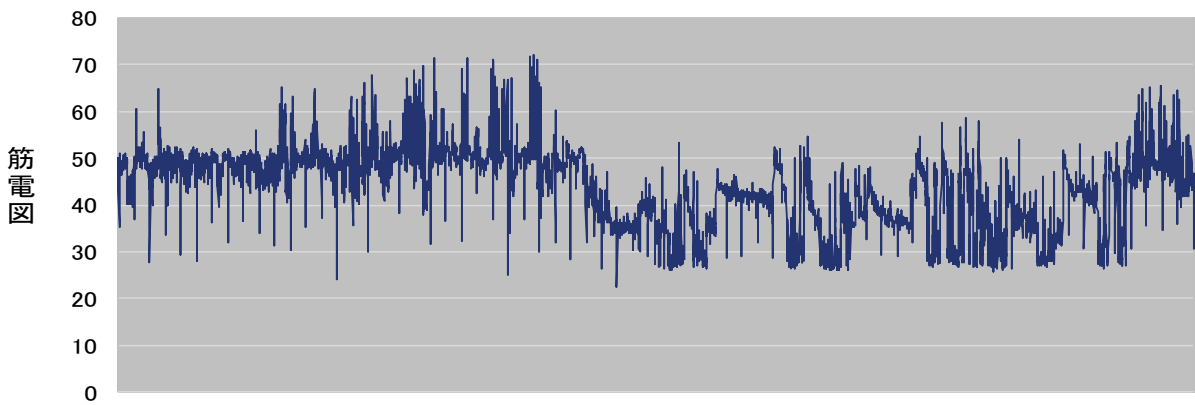
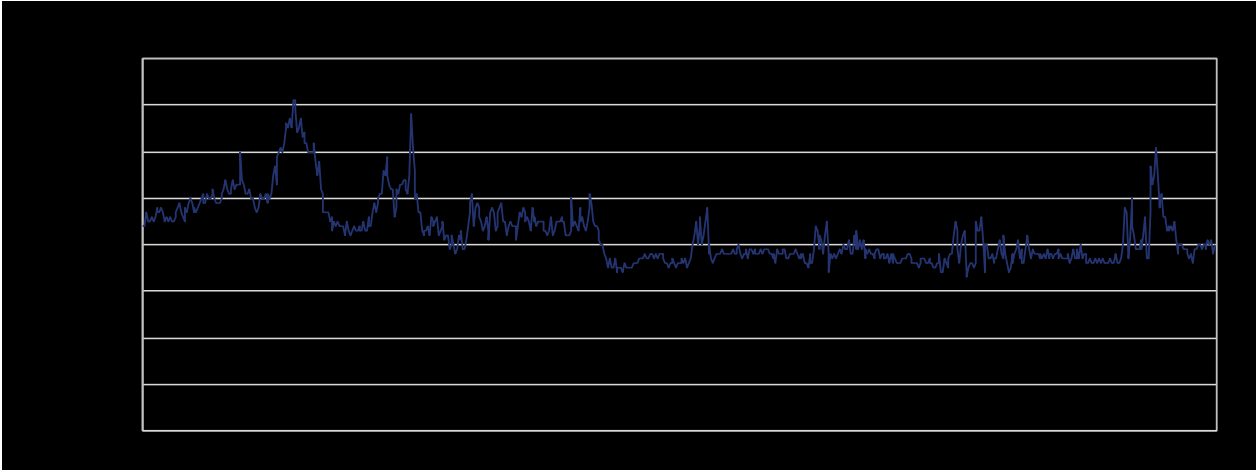
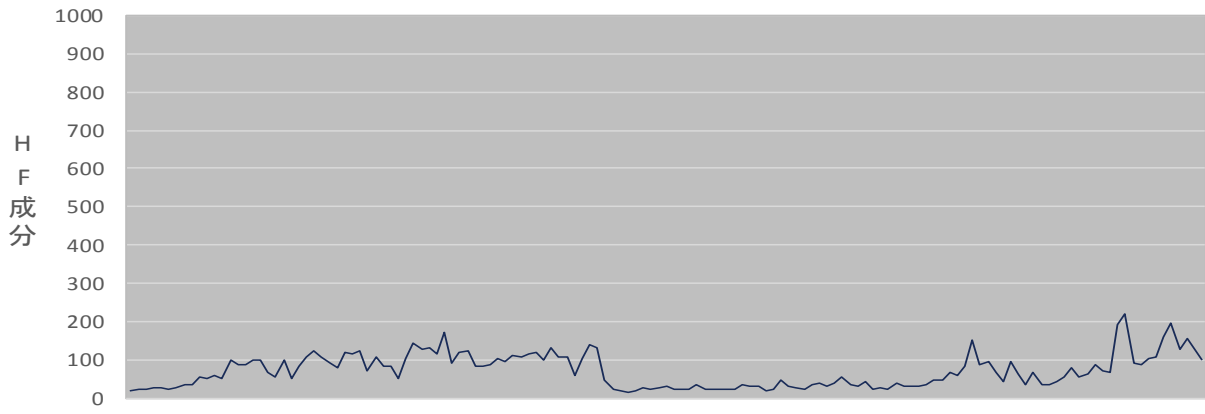
図III-11 ALS 被験者 11

Power Spectrum(ms²)



図III-12 ALS 被験者 12

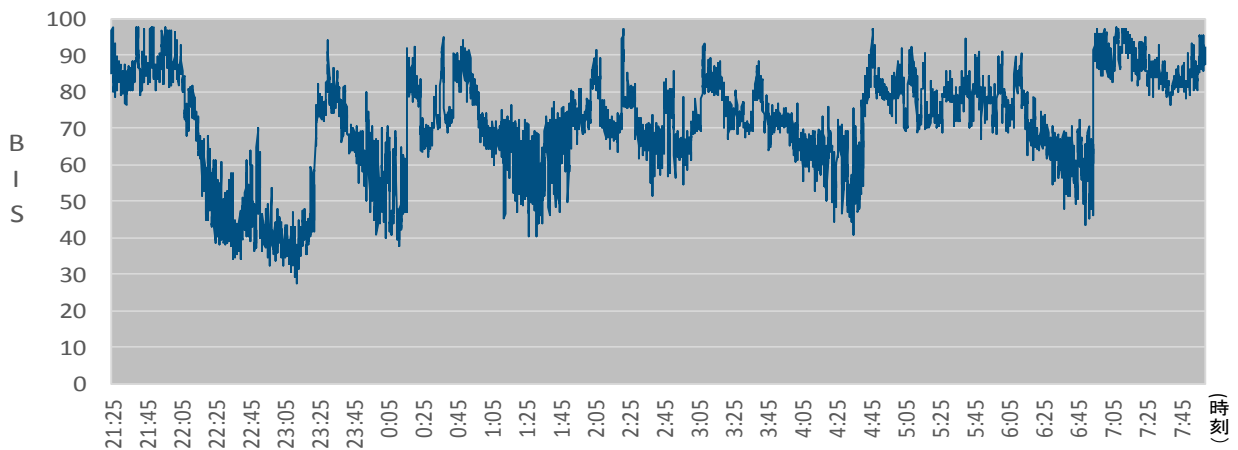
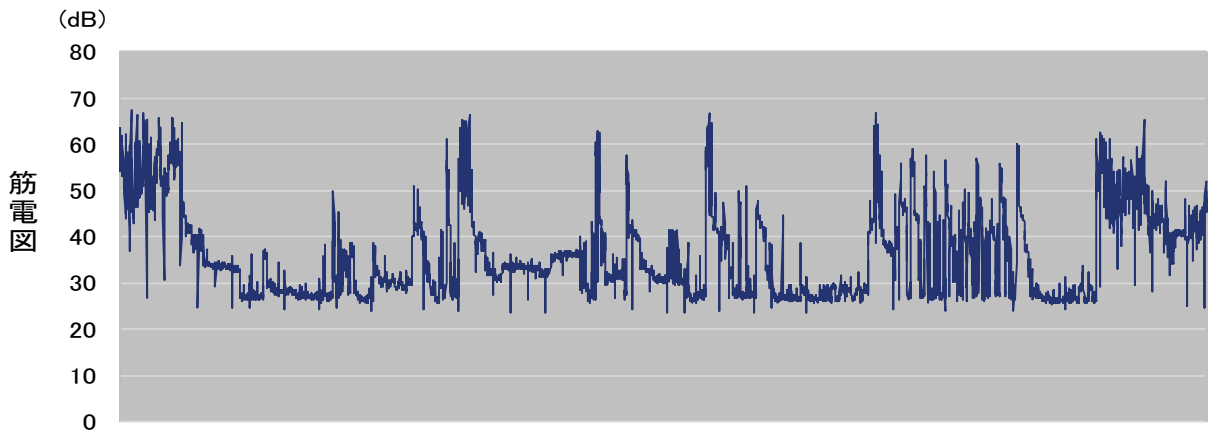
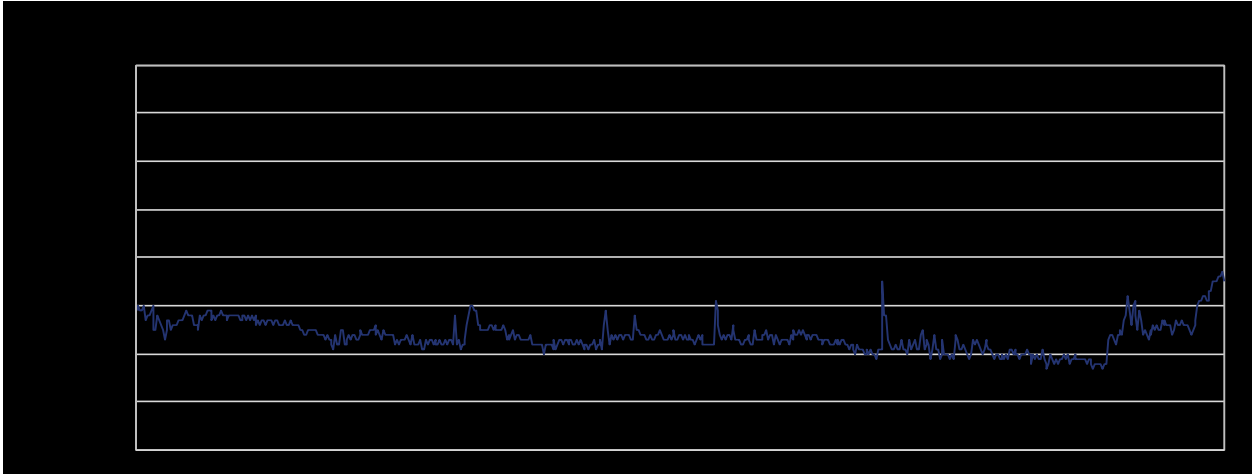
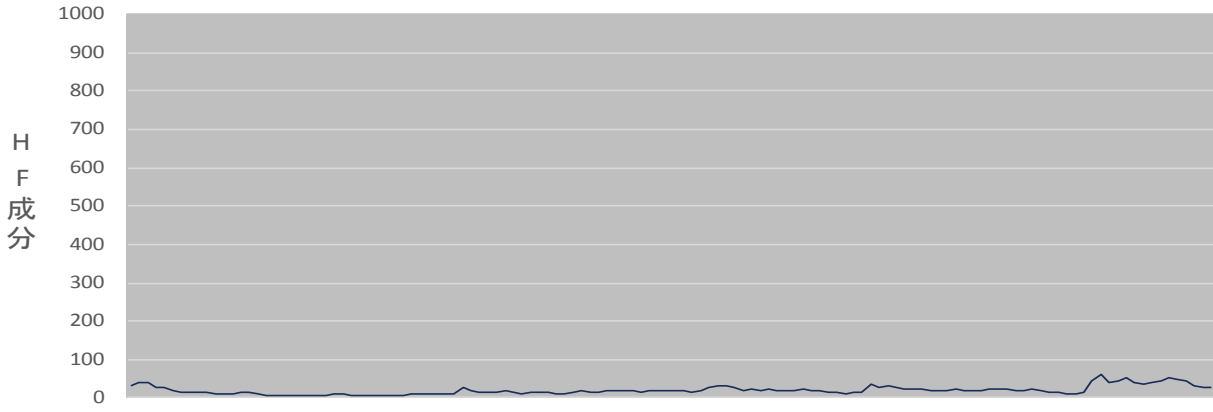
Power Spectrum(ms²)



20:20 20:40 21:00 21:20 21:40 21:59 22:19 22:39 22:59 23:19 23:39 23:59 0:19 0:39 0:59 1:20 1:40 2:00 2:20 2:40 3:00 3:20 3:40 4:00 4:20 4:40 5:00 5:20 5:40 6:00 6:20 6:40 7:00 7:20 7:40 8:00 (時刻)

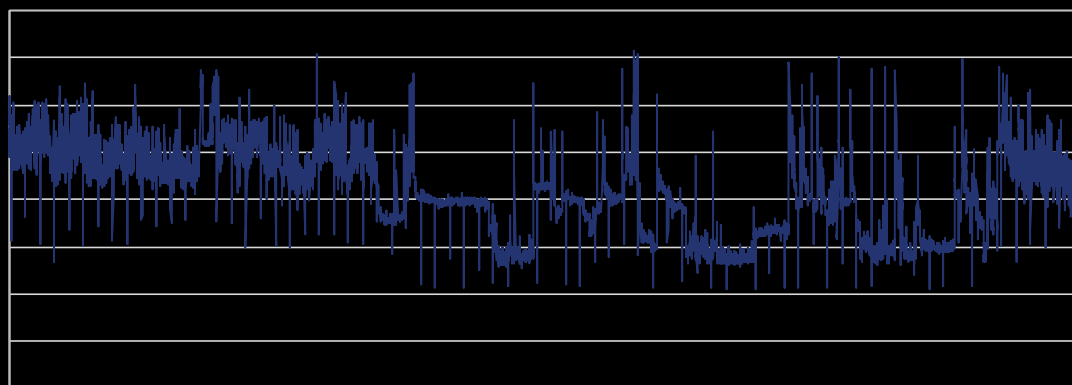
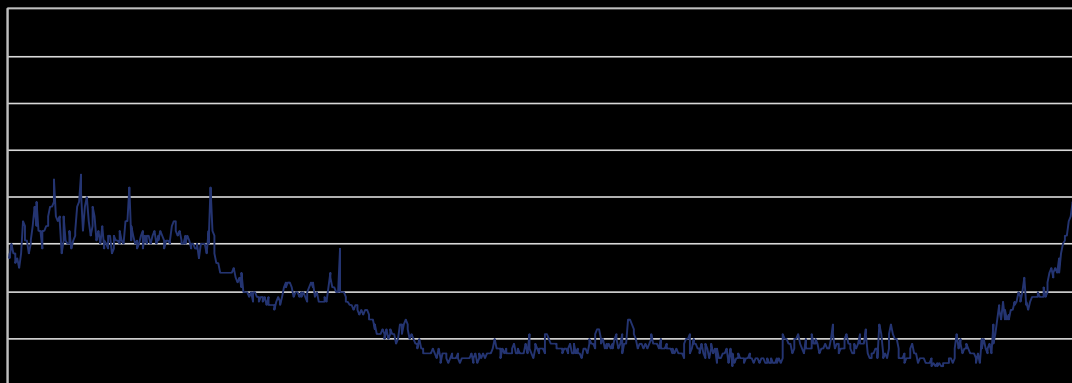
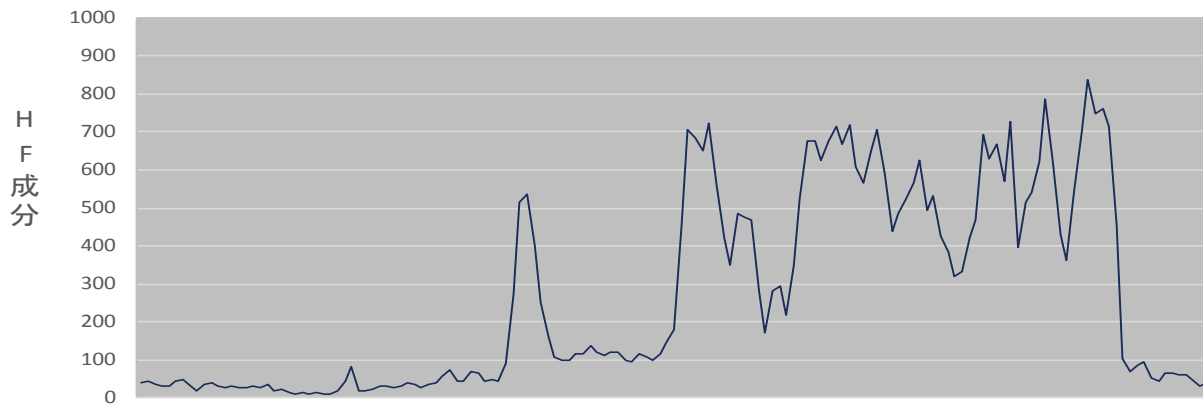
図III—13 ALS 被験者 13

Power Spectrum(ms²)

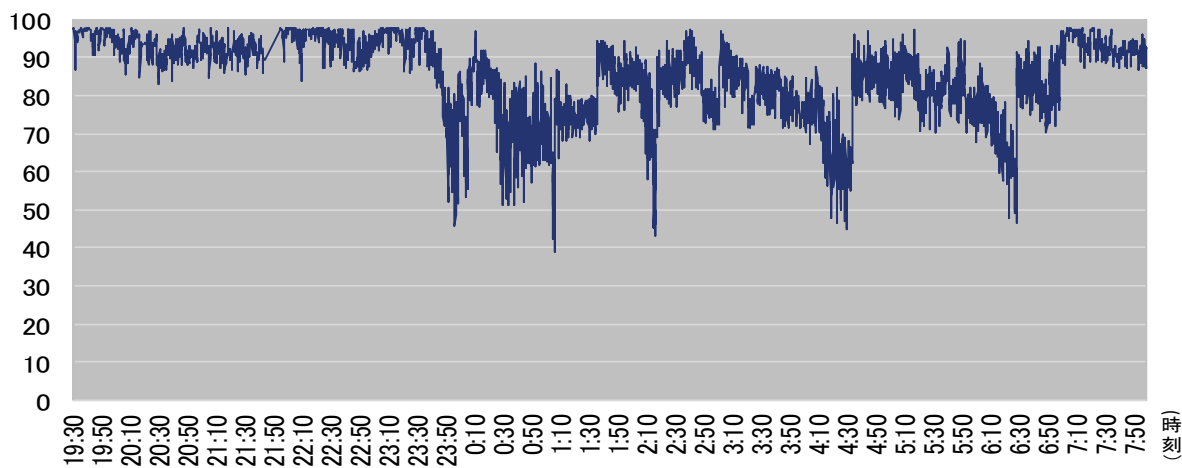


図III-14 ALS 被験者 14

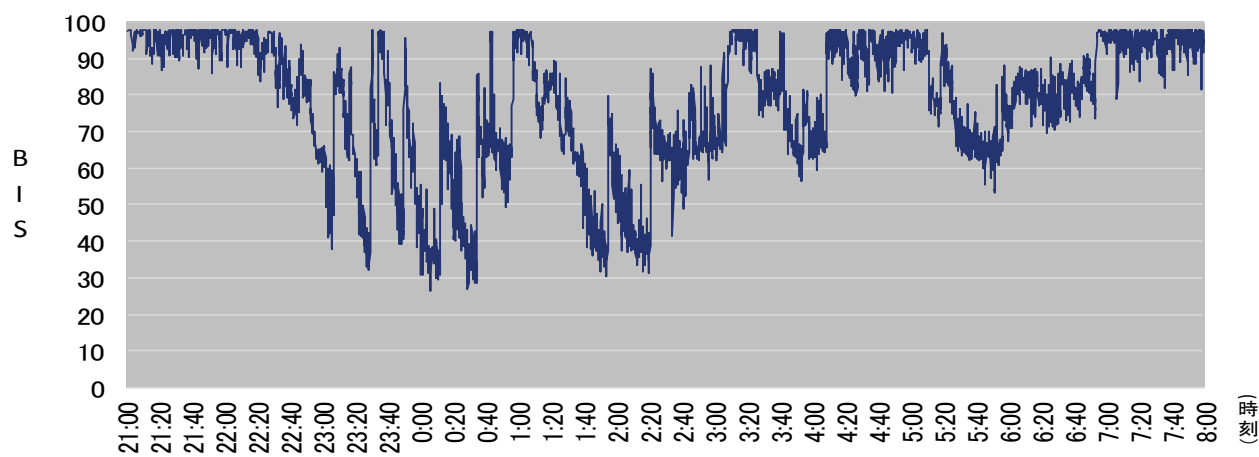
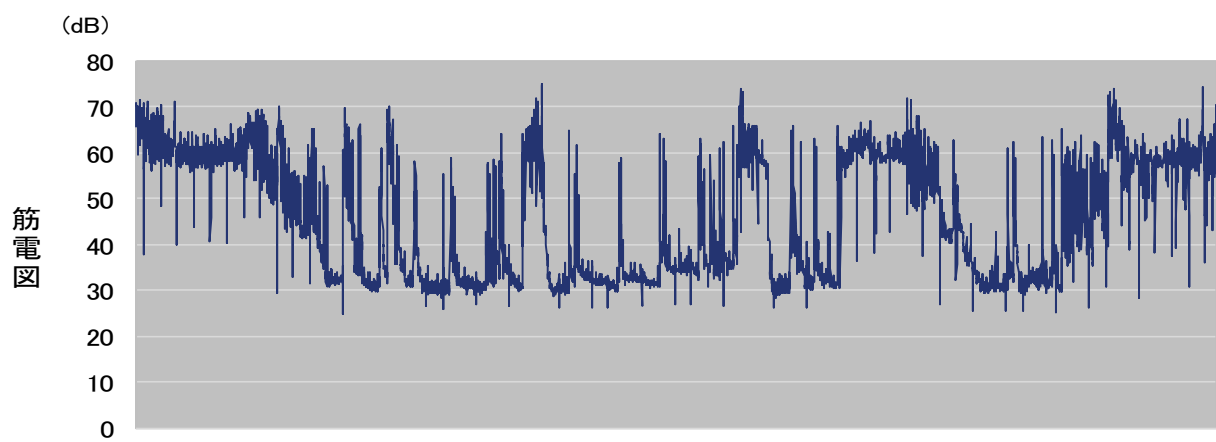
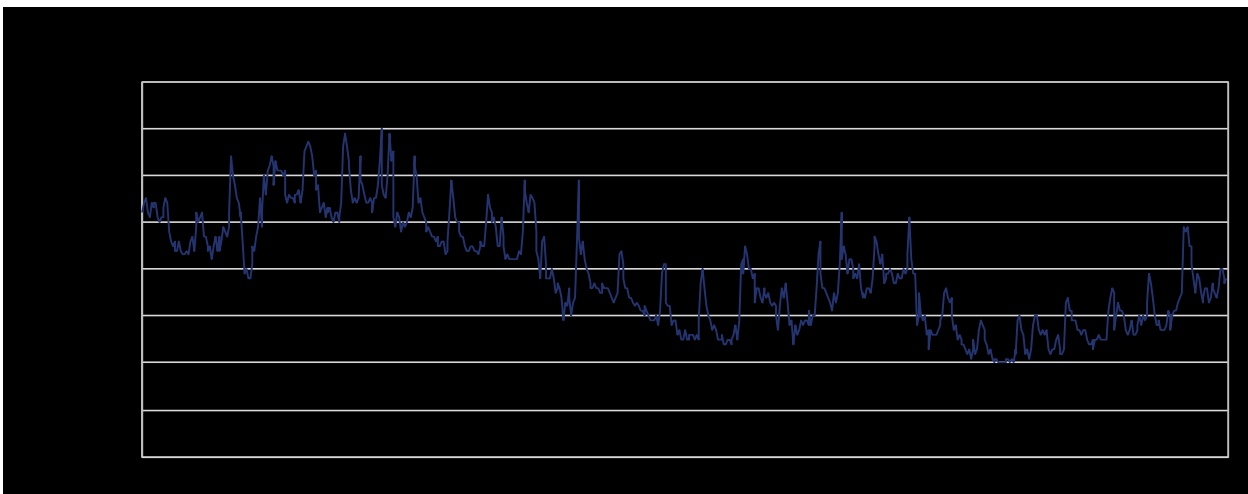
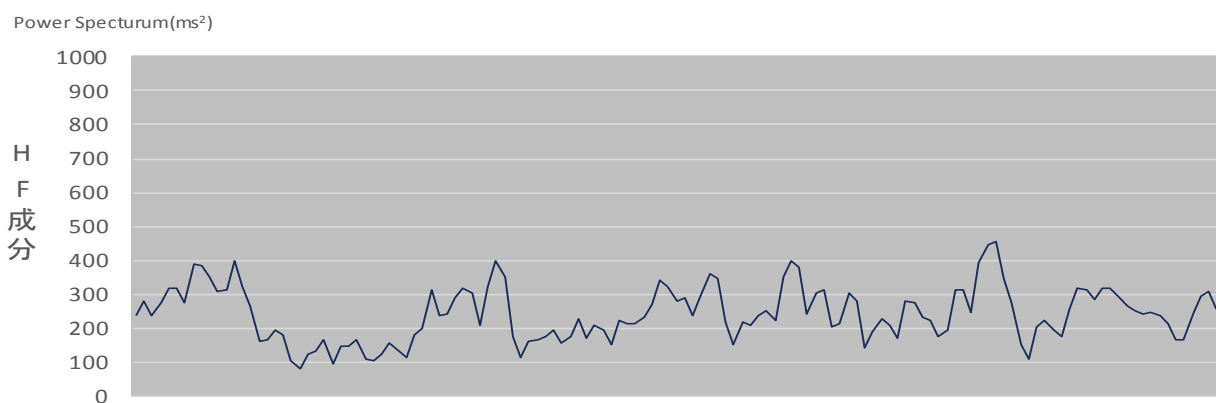
Power Specturum(ms²)



B
I
S

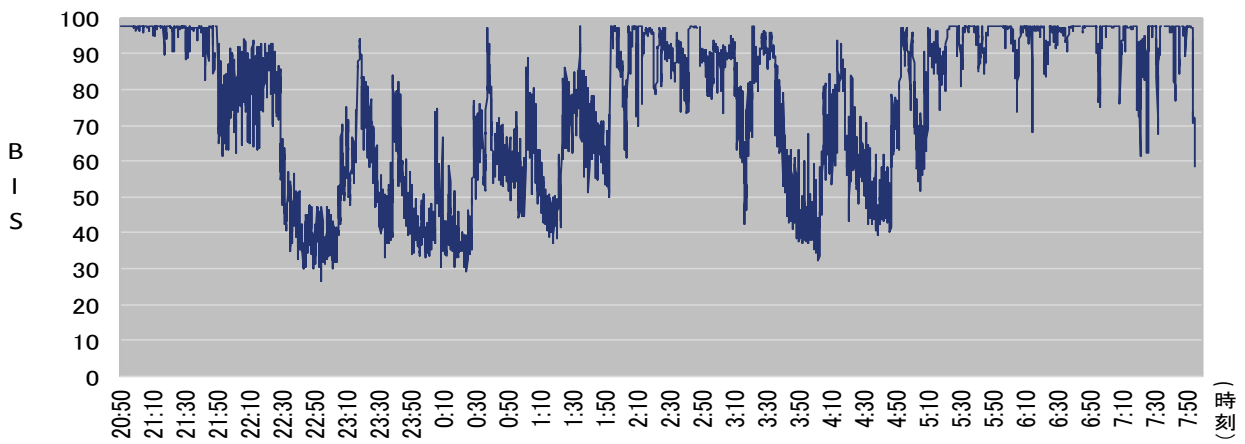
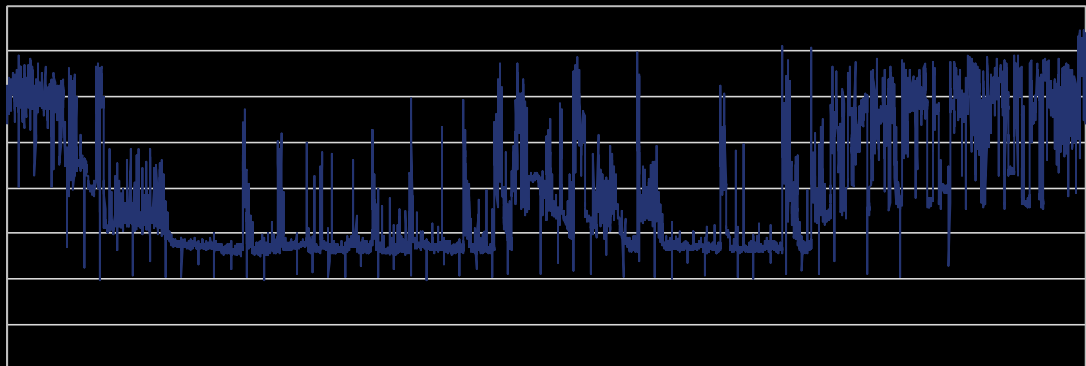
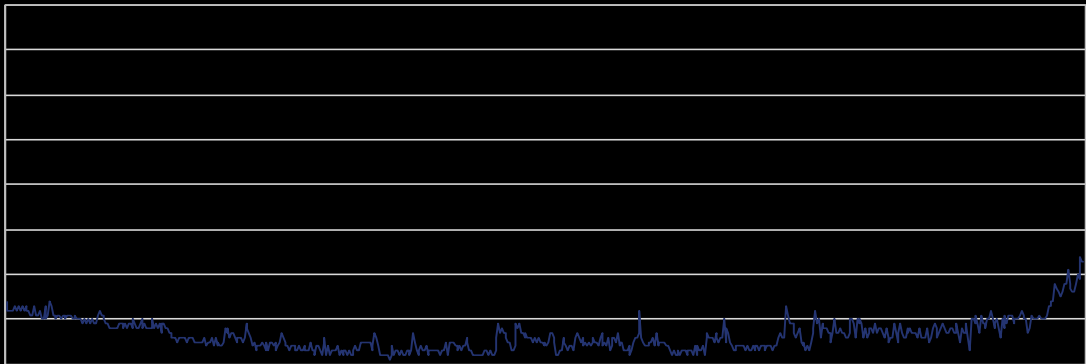
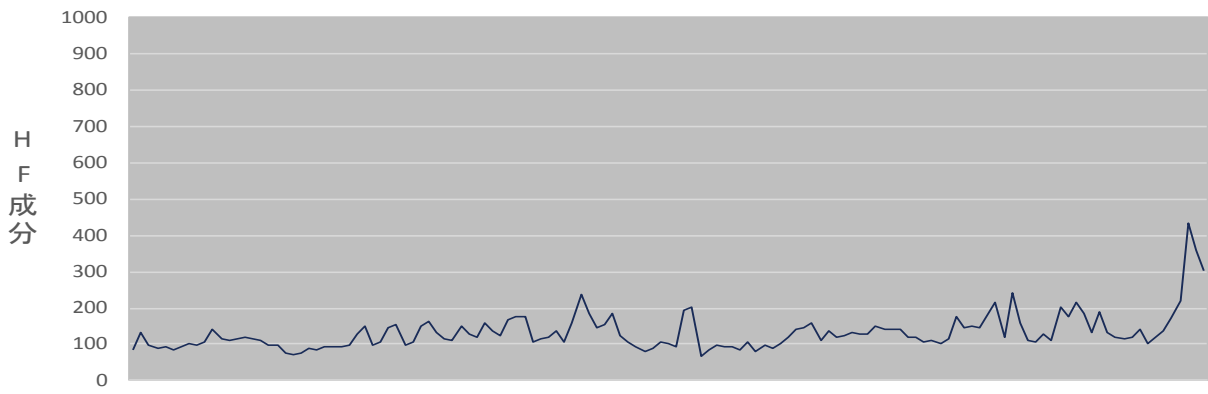


図III-15 ALS 被験者 15



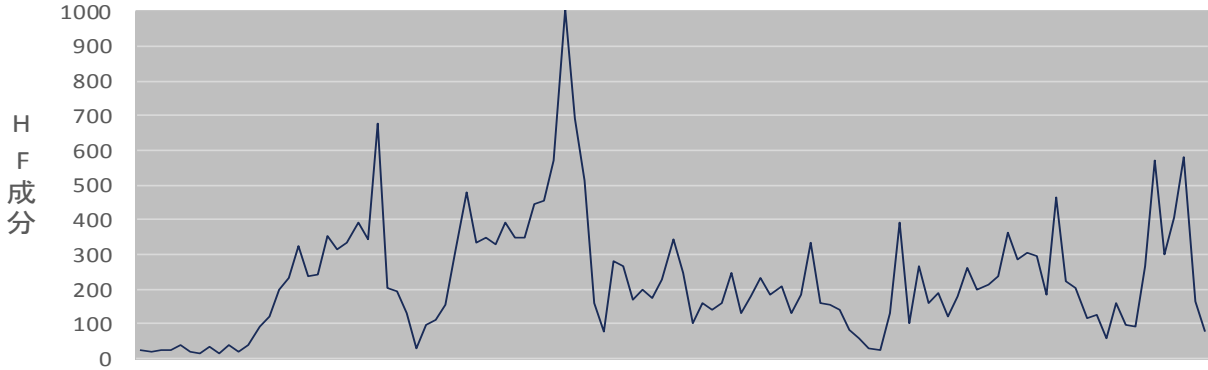
図III—16 ALS 被験者 16

Power Spectrum(ms²)

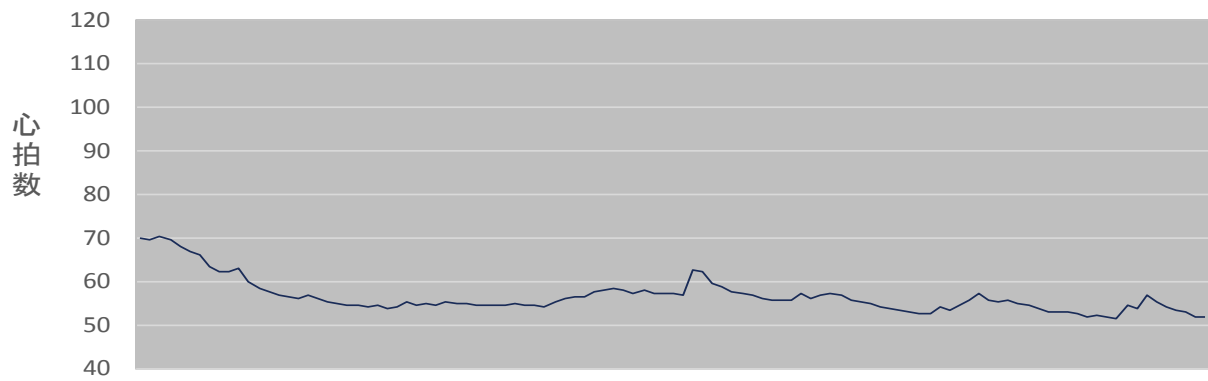


図III-17 ALS 被験者 17

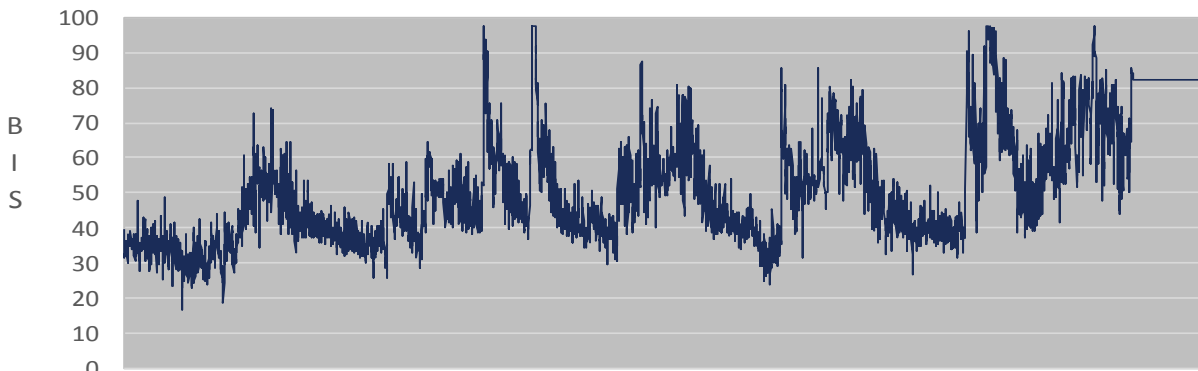
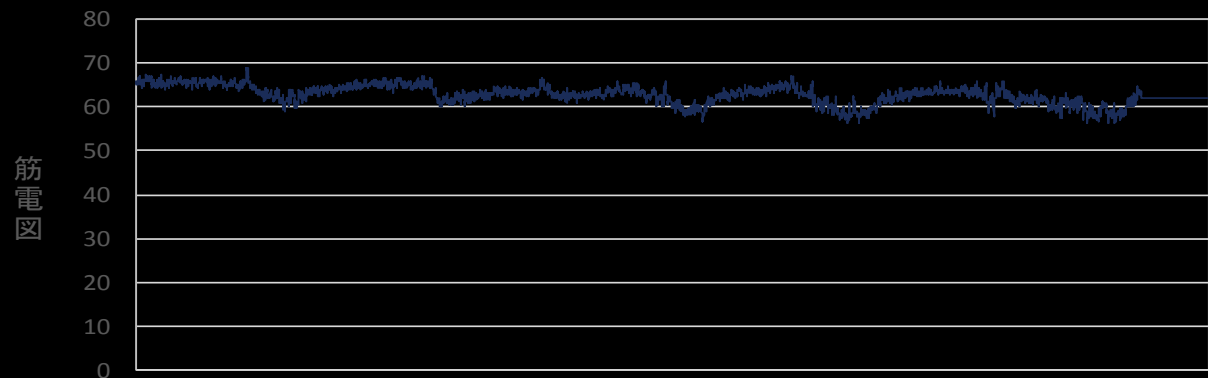
Power Specurum(ms²)



(bpm)

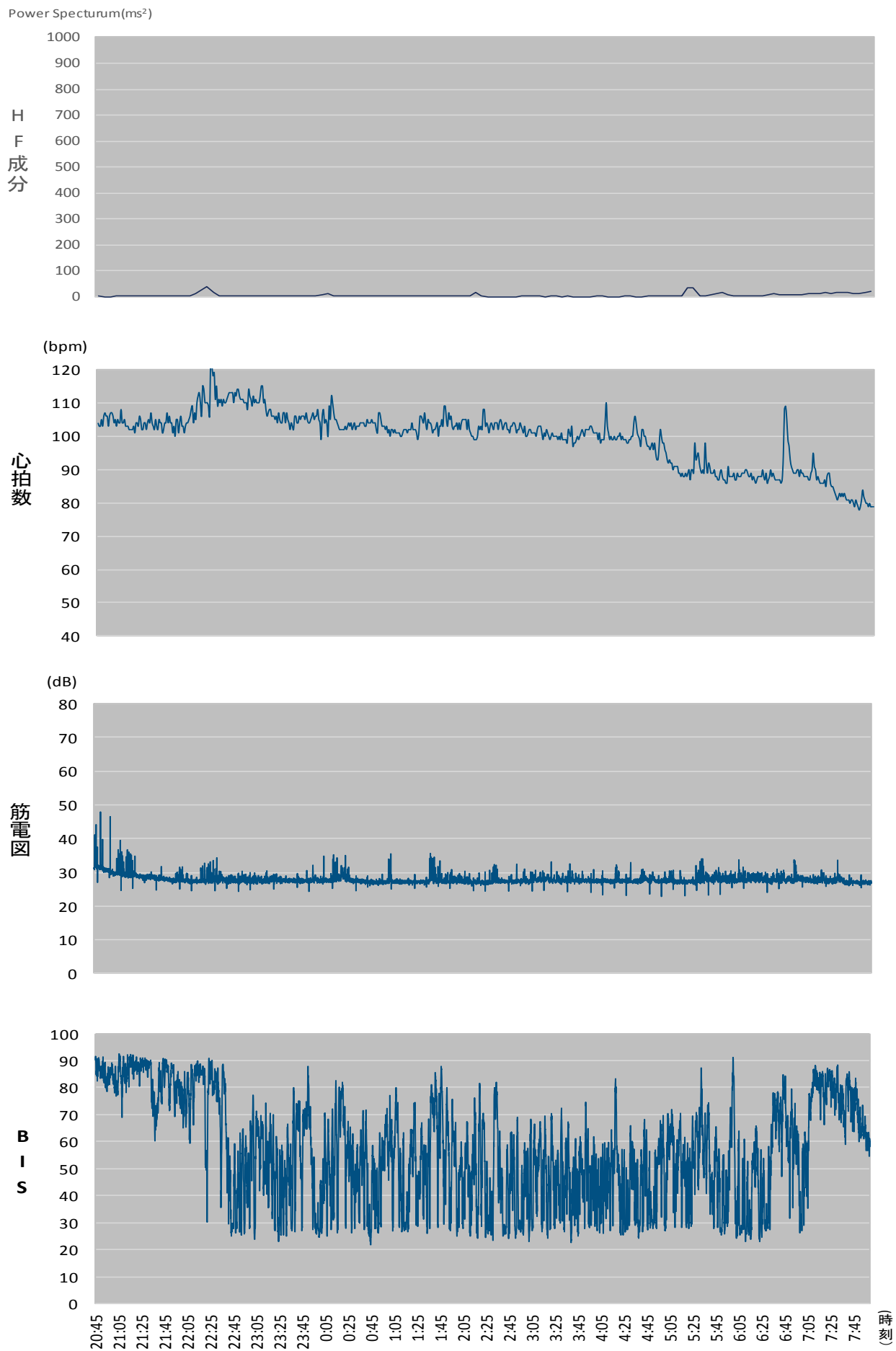


(dB)

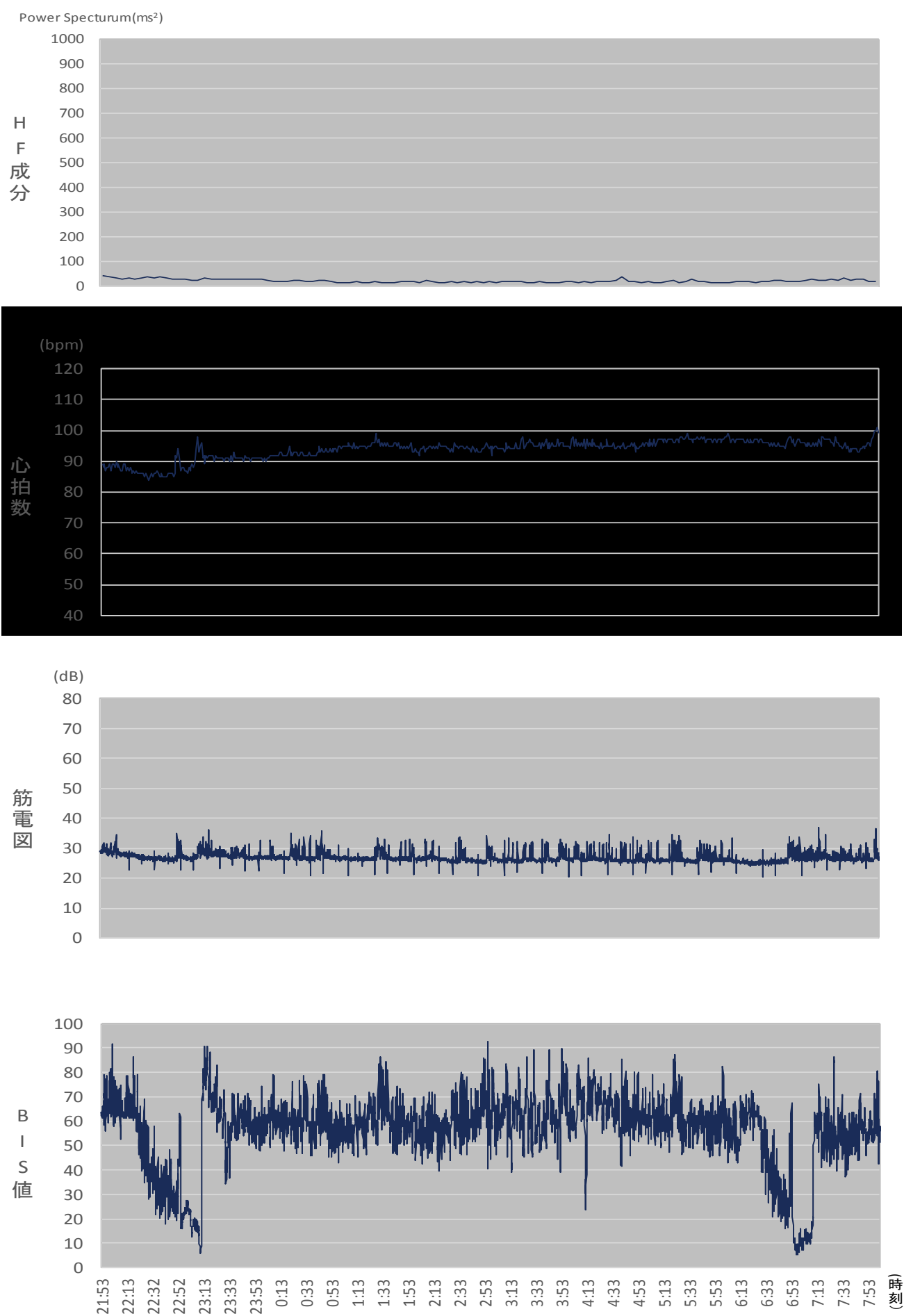


23:00 23:20 23:40 0:00 0:20 0:40 1:00 1:20 1:40 2:00 2:20 2:40 3:00 3:20 3:40 4:00 4:20 4:40 5:00 5:20 5:40 5:59 6:19 6:39 6:59 7:19 7:39 7:59 (時刻)

図III-18 ALS 被験者 18

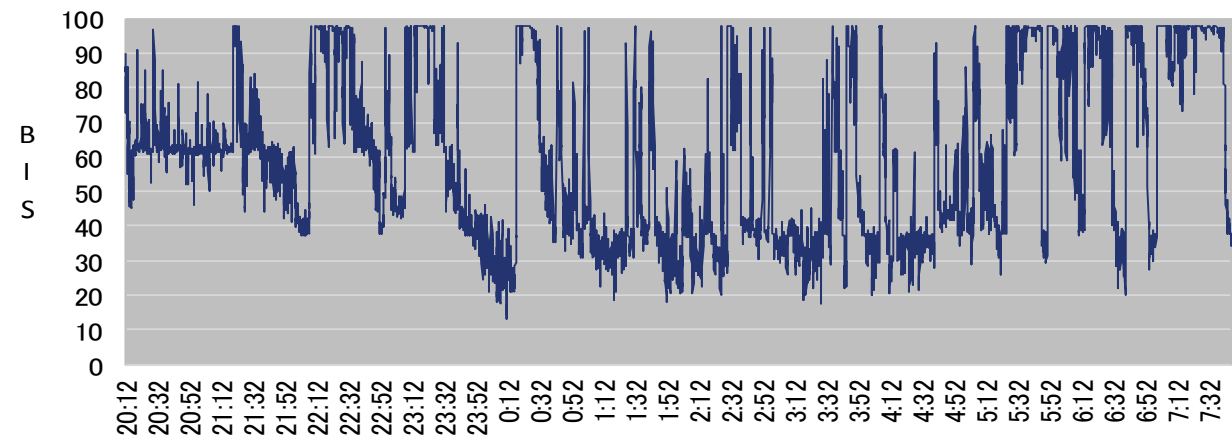
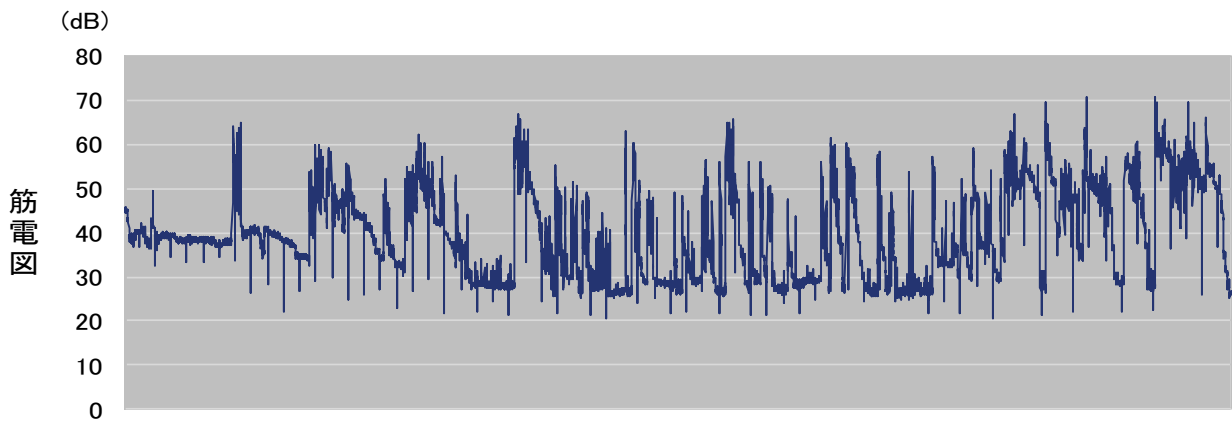
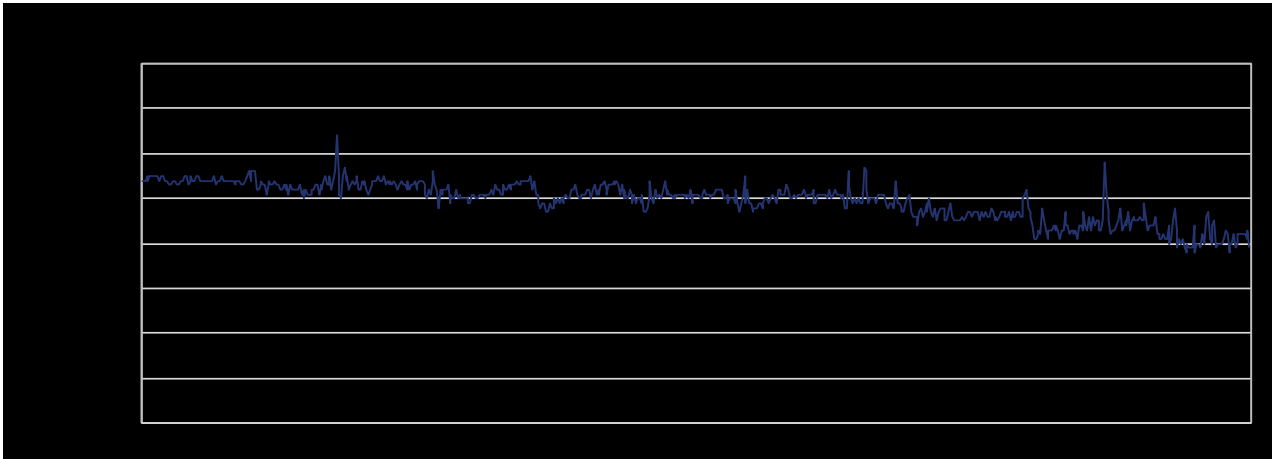
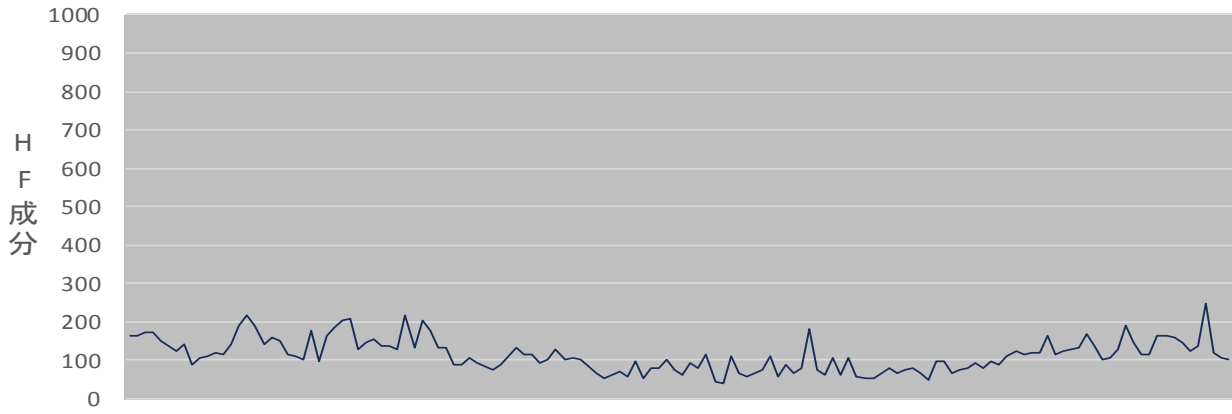


図III—19 ALS 被験者 19



図III—20 ALS 被験者 20

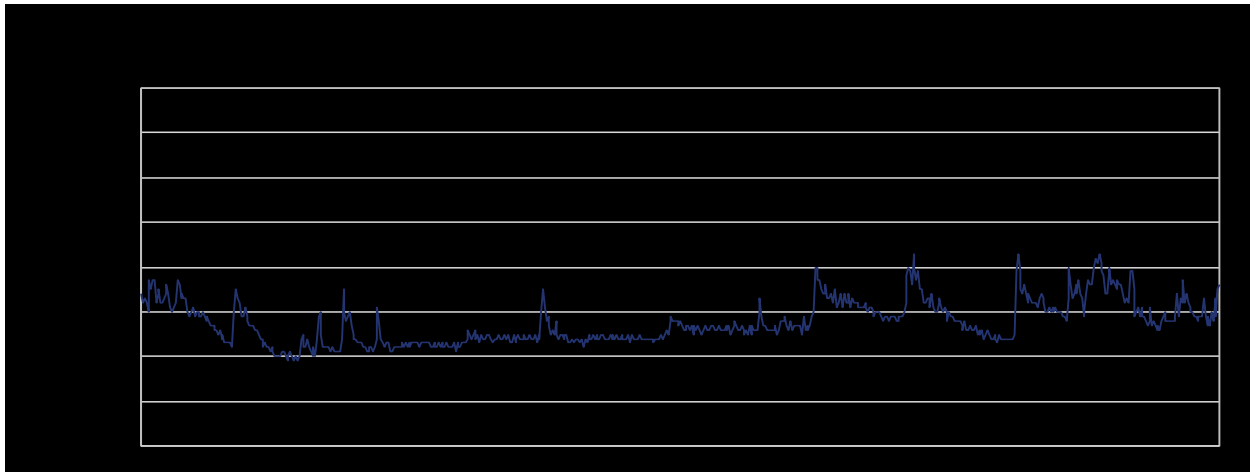
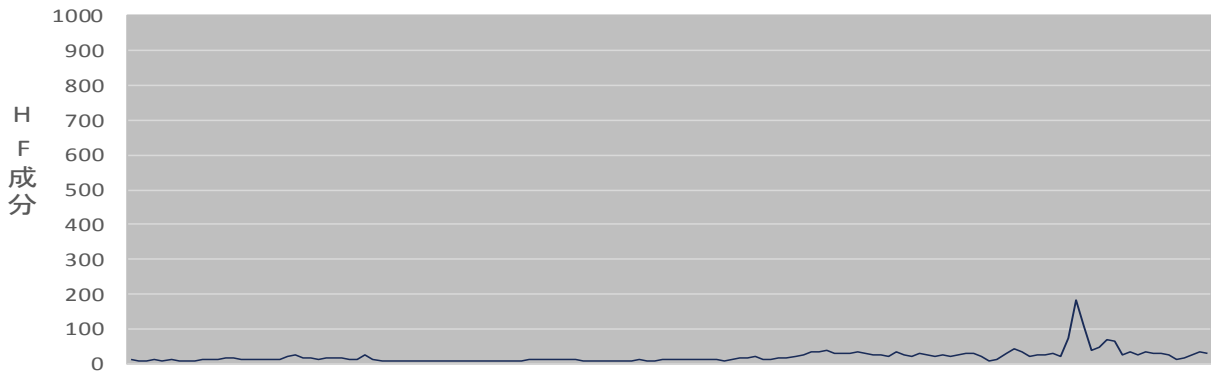
Power Spectrum(ms²)



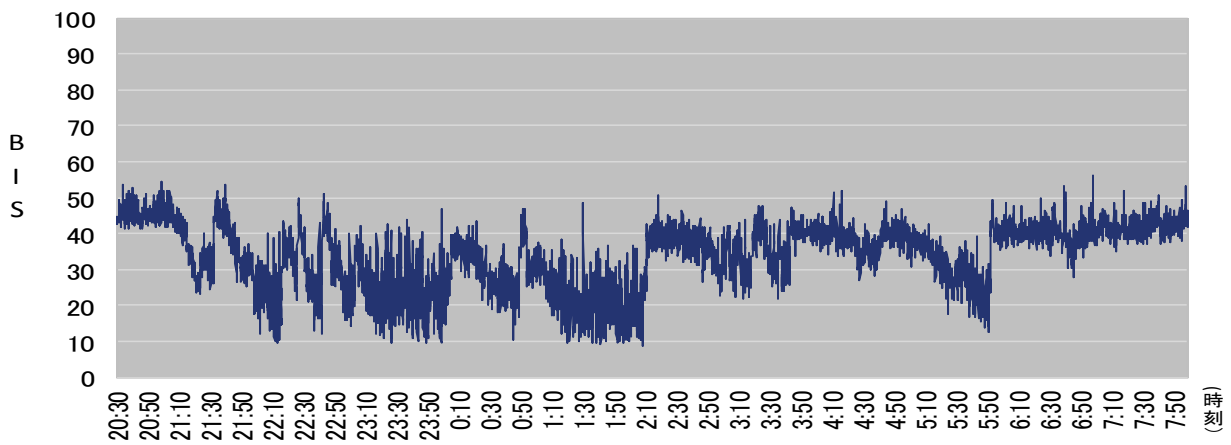
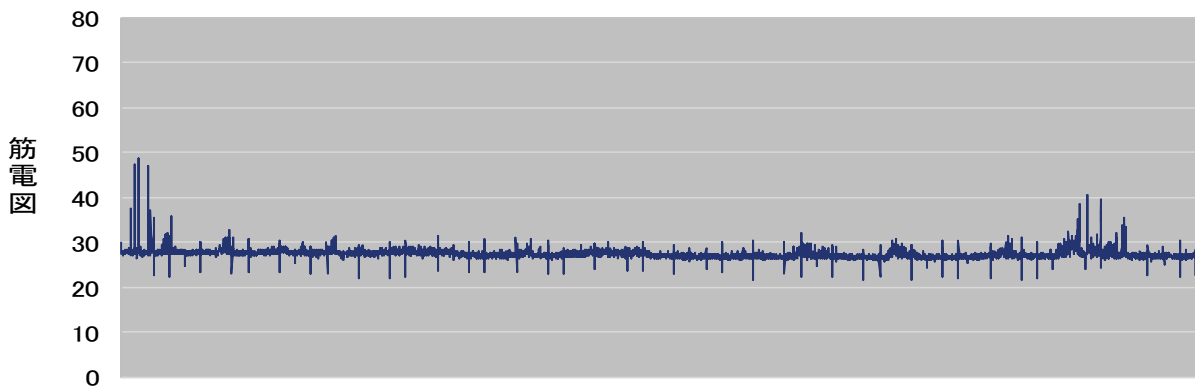
20:12 20:32 20:52 21:12 21:32 21:52 22:12 22:32 22:52 23:12 23:32 23:52 0:12 0:32 0:52 1:12 1:32 1:52 2:12 2:32 2:52 3:12 3:32 3:52 4:12 4:32 4:52 5:12 5:32 5:52 6:12 6:32 6:52 7:12 7:32 (時刻)

図III-21 ALS 被験者 21

Power Spectrum(ms²)

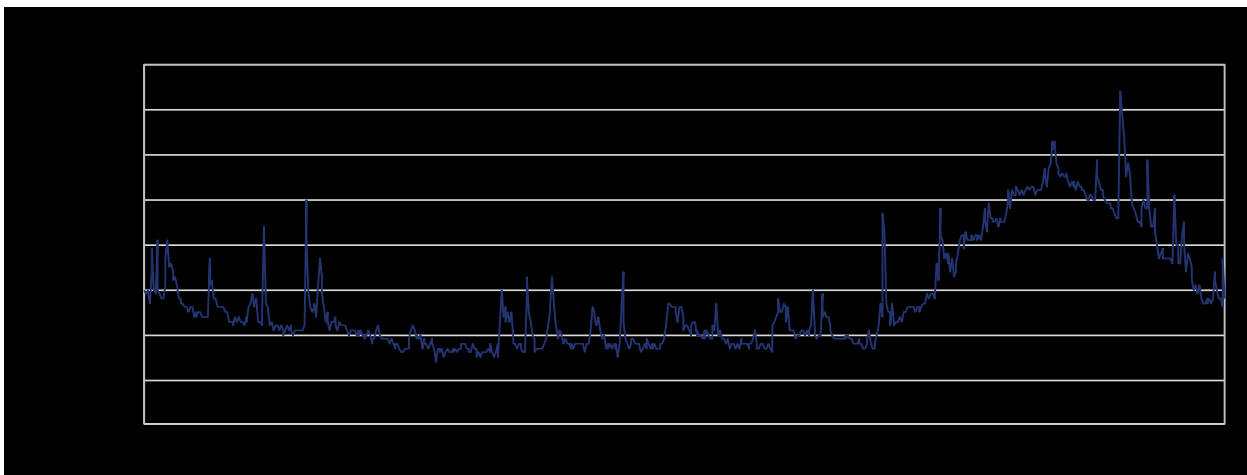
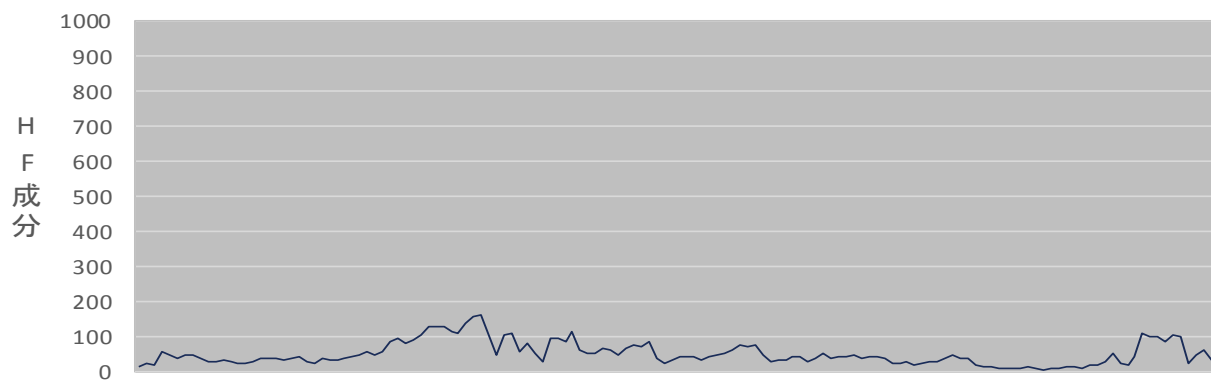


(dB)

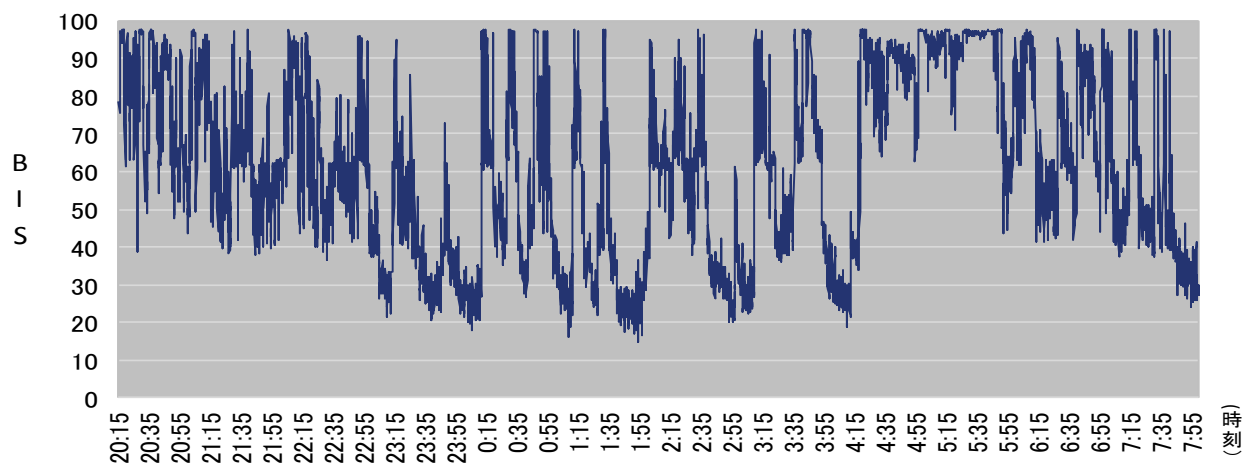
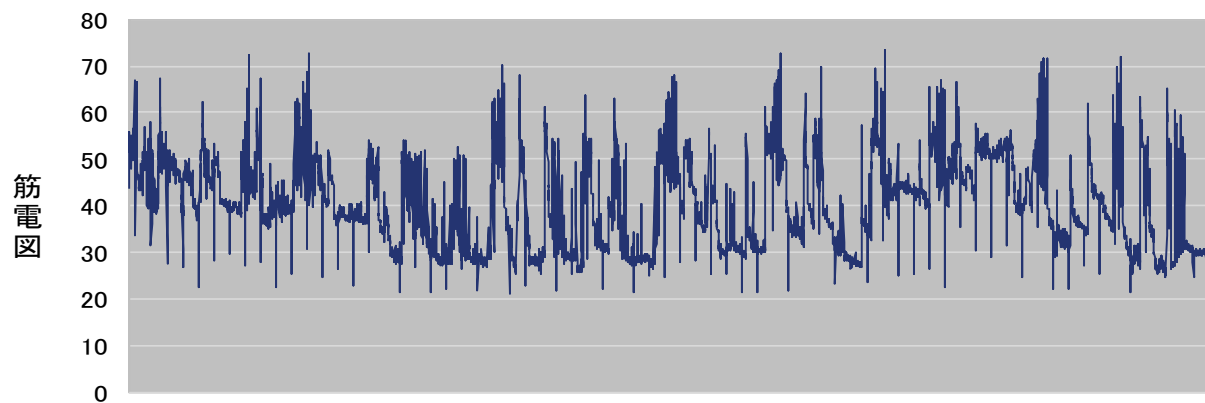


図III—22 ALS 被験者 22

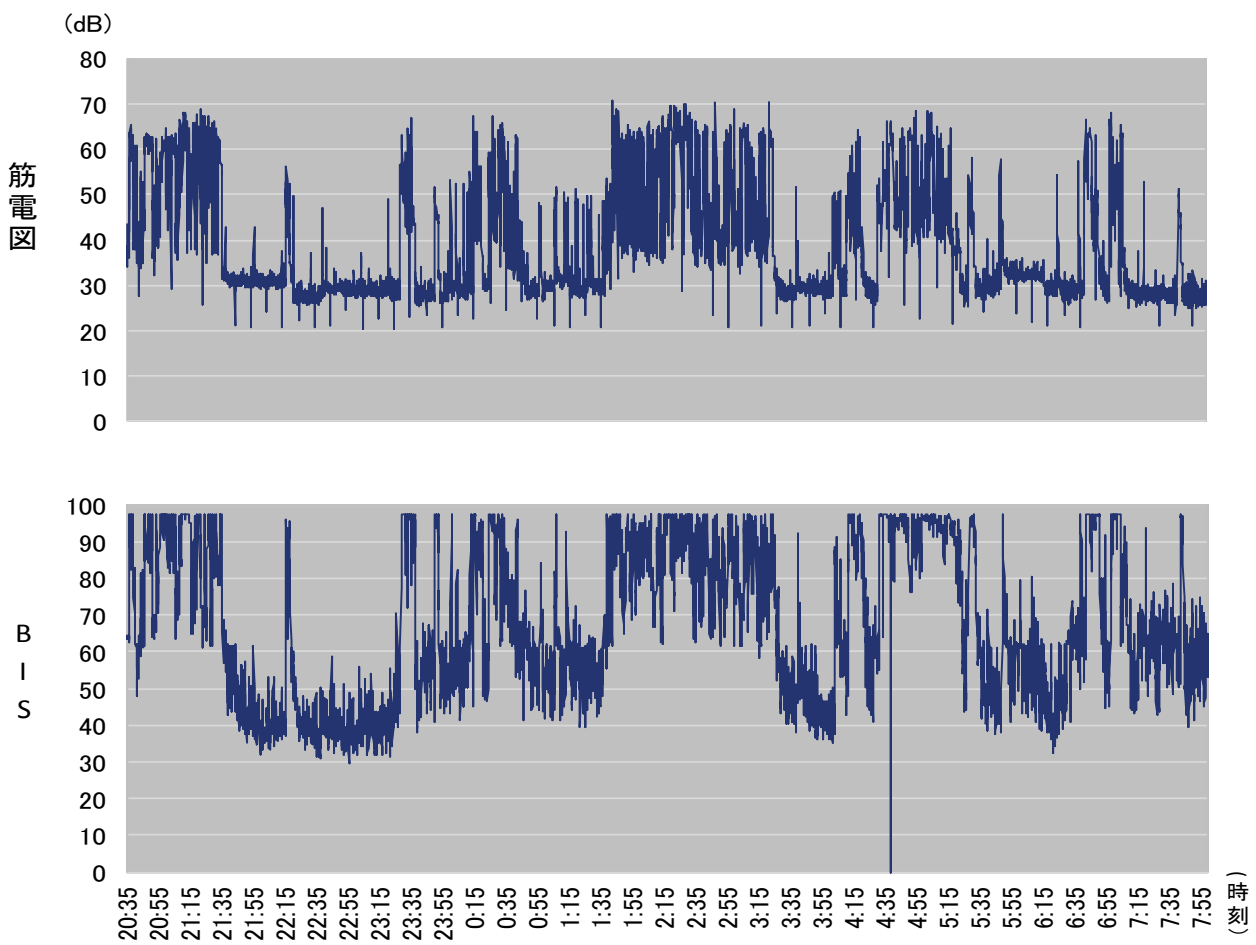
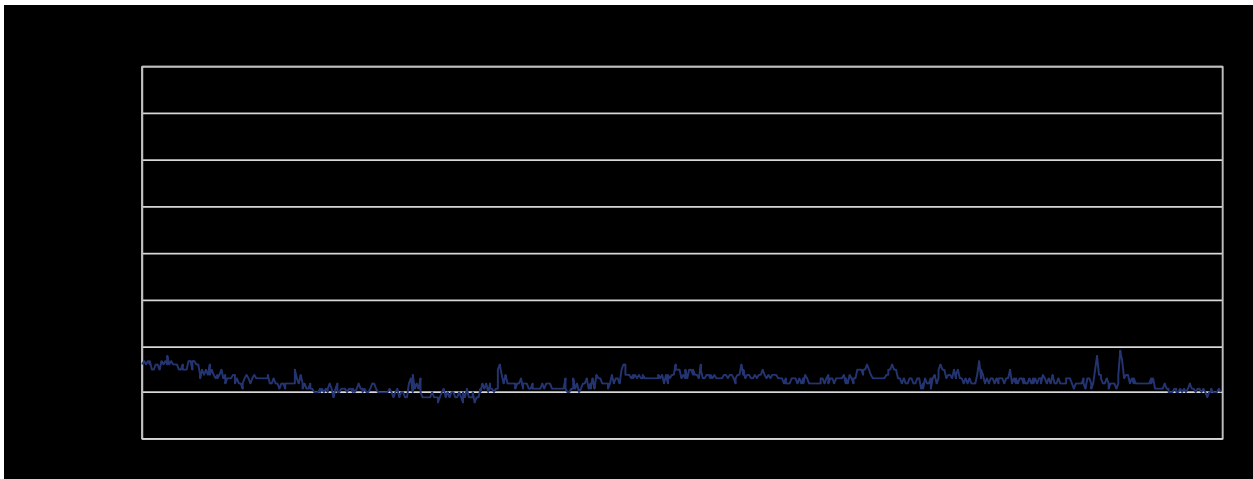
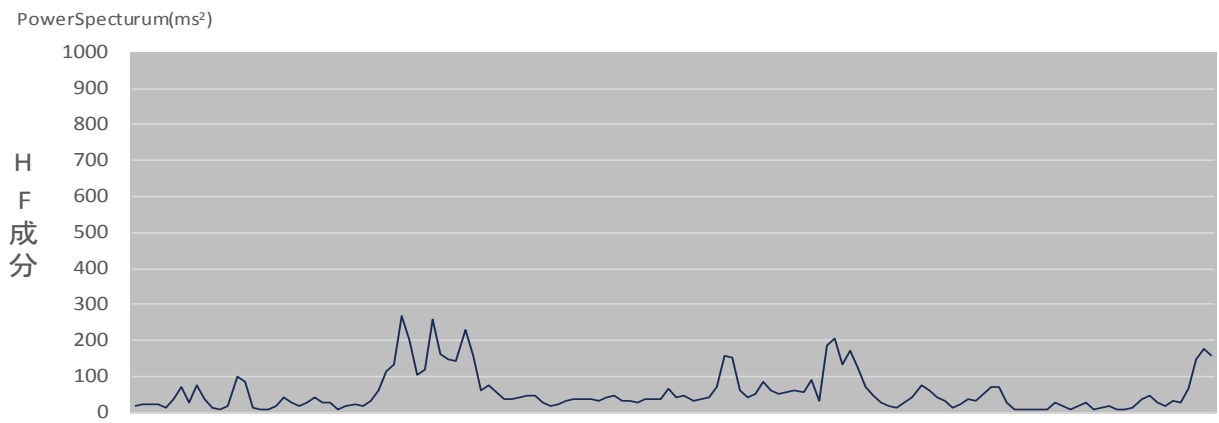
Power Spectrum(ms²)



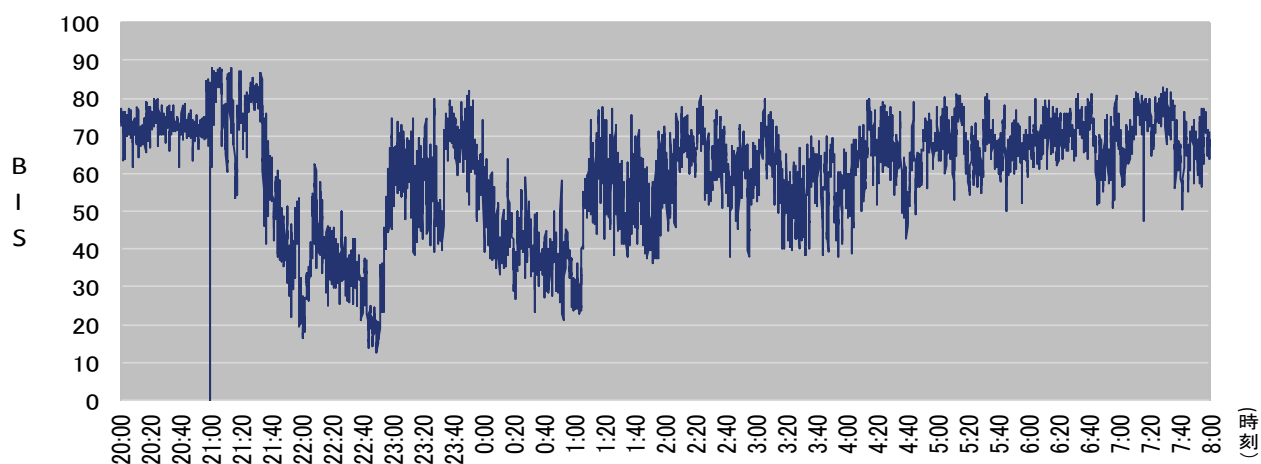
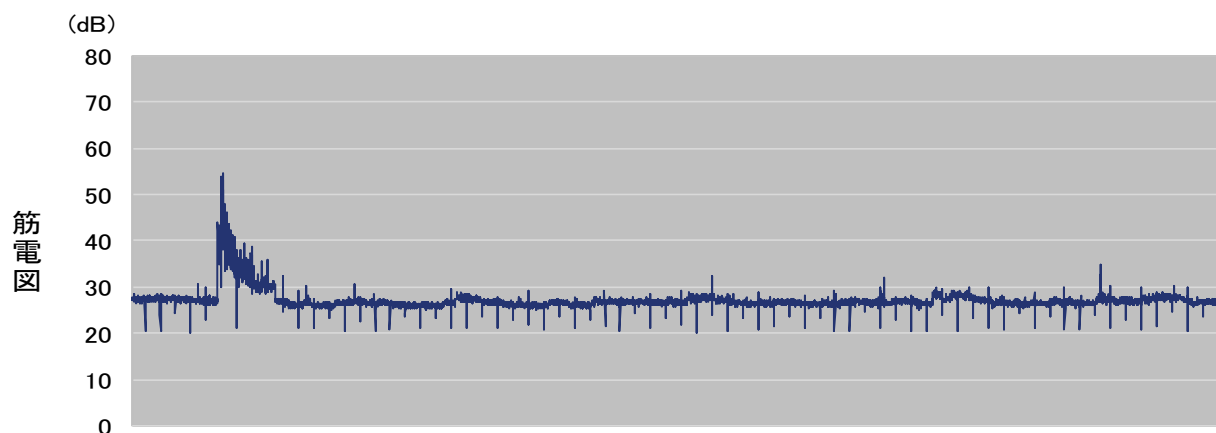
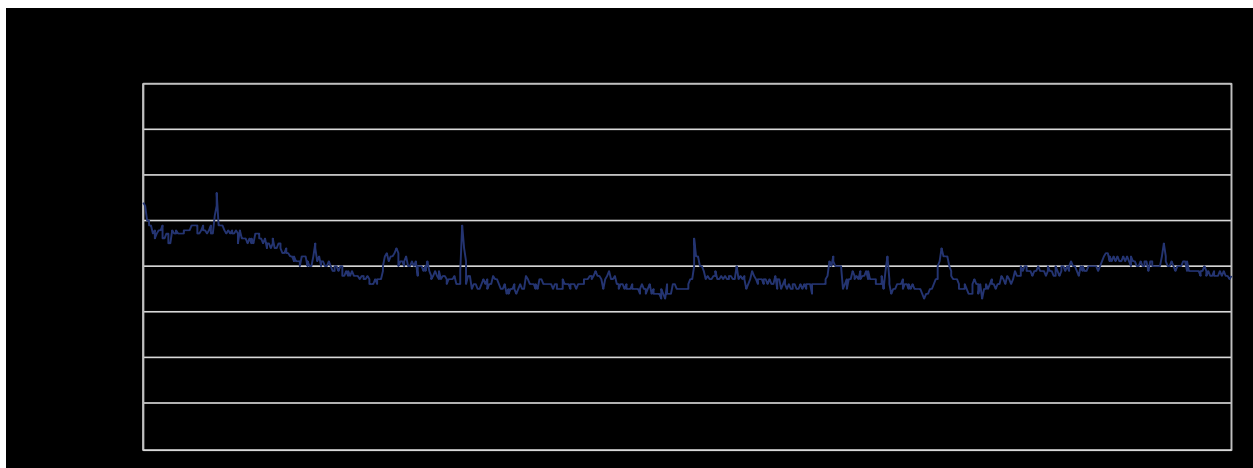
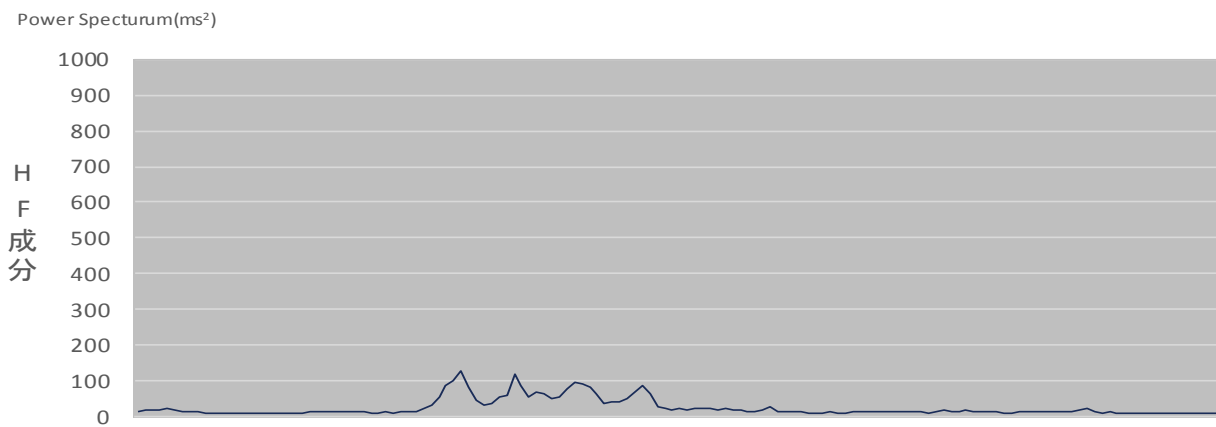
(dB)



図III—23 ALS 被験者 23



図Ⅲ-24 ALS 被験者 24



図III—25 ALS 被験者 25

IV 催眠レベル測定指標を用いた高齢健常者と ALS 患者の睡眠比較

前章までに確認できたことは、ALS 好発年齢と同世代である高齢健常者および ALS 患者において睡眠深度の把握に BIS を用いた観察が可能であること、ALS の疾患進行度の相違により BIS 値にも違いが見られること、体位交換や喀痰吸引等が行われる度に睡眠が中断する状態が BIS 値で観察されたことである。

前章までに確認できたことの成果から、健常者および ALS 患者のこのような睡眠状態の確認に BIS 測定を用いることの比較検討が必要と考えられる。

そこで本章では、前章までに得られた ALS 好発年齢と同世代の高齢健常者(以下、健常者)および ALS 患者の測定値の比較分析を行い、ALS 患者の夜間睡眠の客観的評価を検討した。

1. 方法

1) 対象

II 章および III 章において対象にした ALS 好発年齢と同世代である健常者 8 人と ALS 患者 25 人の計 33 人を比較の対象とした。各人の概要を再掲になるが表 IV-1 と表 IV-2 に示した。

2) 分析方法

健常者および ALS 患者の各測定値の比較分析を行い、催眠レベル測定指標の有用性を健常者と ALS 患者重症度とから検討する。

II 章および III 章と同様に測定開始から計測終了までの区間を、睡眠時とし、最も深い眠りが得られたと思われる BIS 値が最も下がった時点の前 60 分から後 120 分間を深睡眠時、就床後の入眠までの期間及び翌朝覚醒直前の BIS 値 90~100 の時期を覚醒時として、BIS 値、筋電、心拍、HF の値を以下の視点で検討した。解析には統計ソフト SPSS Ver.20.0 for Windows を用い、有意水準を 5%(両側)とした。

2. 結果

1) 健常者および ALS 患者重症度との違いからみた各計測値

健常者においても ALS 患者においても BIS 値の変動から徐波睡眠期や Rem 睡眠期等の推定が可能であることを確認したので、健常者と重症度別 ALS 患者の計測値を(表 IV-3)に示した。また深睡眠時と覚醒時の BIS 値、筋電、心拍、HF 成分の値を(図 IV-1)、深睡眠時の各値の散布図を(図 IV-2、図 IV-3)に示した。

BIS 値は覚醒時の方が値は当然高く、深睡眠時も覚醒時も疾患の重症度が進むにつれて、BIS 値が低下していた。また健常者と重症度 5 度は BIS 平均値および偏差が近似した値であった。

筋電も BIS 値と同じく、覚醒時の方が値は高いが、平均値には大きな違いはみられなかった。しかし、TLS 等疾患群を除き、疾患の重症度が進むにつれて平均値も偏差も大きくなる傾向にあった。

心拍は健常者と重症度 3 度では深睡眠時と覚醒時の平均がほぼ同じで、深睡眠時も覚醒時も疾患の重症度が進むにつれて平均値も偏差も大きくなる傾向にあった。

HF 成分は深睡眠時の値の方が高く、深睡眠時も覚醒時も疾患の重症度が進むにつれて平均

値は低下し、偏差も小さくなる傾向にあった。

深睡眠時の各指標の散布図では、重症度3度がBIS平均値と筋電において、最も、ばらつきが小さく、逆にHF成分においては重症度3度が最も、ばらつきが大きかった。TLS等疾患群では値も低く、HF成分のばらつきも最も、小さかった。

健常者8人、重症度3度の者6人、重症度5度の者12人、TLSや脳萎縮、認知症等の疾患を有する7人に分類し、一元配置分散分析(群間の対比較にはTukeyの多重比較)を行い、(表IV-3)に示した。

(1) BIS値について

BIS値に関しては覚醒時BIS値では重症度5度群とTLS等疾患群では有意差がみられ、TLS等疾患群がBIS値が低くなっていた。睡眠時BIS値、深睡眠時BIS値では健常者群、重症度3度群、重症度5度群とTLS等疾患群との間で有意差がみられ、いずれもTLS等疾患群のBIS値が有意に低くなっていた。

(2) 筋電について

筋電に関しては覚醒時も、睡眠時も、深睡眠時もすべて重症度5度群とTLS等疾患群、重症度5度群と健常者群で有意差がみられ、重症度5度群の筋電が健常者群よりも、TLS等疾患群よりも高くなっていた。

(3) 心拍数について

心拍数に関しては覚醒時においてのみ、健常者群とTLS等疾患群との有意差がみられ、TLS等疾患群が4群の中でも、最も心拍数が高くなっていた。

(4) HF成分について

HF成分に関してはいずれの時間帯においても、いずれの群間においても有意差はなかった。

健常者群ではBIS値と筋電と心拍において、重症度5度群、TLS等疾患群間に有意な差がみられた。重症度3度と重症度5度の大きな違いは人工呼吸器装着の有無であるが、このことは重症度3度群と健常者群では、BIS値と筋電と心拍が類似していることを示しているとも考えられる。

TLS等疾患群では健常者群、重症度3度群、重症度5度群間ともに有意な差がみられたが、特に重症度5度群とはBIS値、筋電の項目において有意な差がみられた。TLS等疾患群では、明らかな心拍値の上昇とHF成分の低下がみられたが、覚醒時心拍において健常者群間では有意な差がみられたが、それ以外の群とは有意な差はみられなかった。

2) 健常者およびALS患者の睡眠時BIS平均値以下の持続時間

各被験者の睡眠時のBIS平均値以下の持続時間等については第二章、第三章でも述べたが、健常者およびALS患者重症度との違いから各計測値を検討する。

各被験者の睡眠時のBIS平均値以下の持続時間を再掲で(図IV-4と図IV-5)に示した。

健常者8人の睡眠時BIS値は70.97でBISガイドラインでは術中記憶等の想起の可能性が低く、深い沈静状態にある。睡眠段階では入眠期(傾眠期)、ないしは軽睡眠期である可能性が

高く、ALS 患者の睡眠時 BIS 平均値に比較すると値が 60～80 の間で均一である。平均値以下の回数は 4～10 回と ALS 患者の回数 2～12 回に比較すると幅は少ないが、大きな違いはみられない。

ALS 患者 25 人の睡眠時 BIS 値は 72.22 であり、健常者の値と大きくは変わりはない。しかし、ALS 患者重症度からみると重症度 3 度群および、重症度 5 度群の集団と TLS や脳萎縮、認知症等の疾患を有する 7 人の集団とは BIS 値の値が低いことと、BIS 平均値以下の持続時間が長いことの点で大きく異なっている。しかし総睡眠時間に占める持続時間の割合は健常者の値と大きく異なっていた。

TLS 等疾患群においては良く眠れているとは判断できにくい持続時間の異常な長さや BIS 値の脳波抑制に近いような異常な低値、おびただしく上下する BIS 値の波形などを示していた。

健常者 8 人、重症度 3 度の者 6 人、重症度 5 度の者 12 人、TLS や脳萎縮や認知症等を有する 7 人に分類し、睡眠時の BIS 平均値、睡眠時の BIS 平均値以下の区間 BIS 値、睡眠時の BIS 平均値以下の持続時間(分)、総睡眠時間に占める睡眠時の BIS 平均値以下の合計時間の割合について、一元配置分散分析(群間の対比較には Tukey の多重比較)を行い、(表 IV-4)に示した。

睡眠時 BIS 値、睡眠時 BIS 値以下の区間 BIS 値、睡眠時 BIS 値以下の持続時間(分)、総睡眠時間に占める持続時間の割合のすべてにおいて有意な差がみられた。

睡眠時 BIS 値では TLS 等疾患群と健常者群、重症度 3 度群、重症度 5 度群のすべてにおいて有意な差がみられた。

睡眠時 BIS 値以下の区間 BIS 値においても TLS 等疾患群と健常者群、重症度 3 度群、重症度 5 度群のすべての群間において有意な差がみられた。

睡眠時 BIS 値以下の持続時間においては健常者群と TLS 等疾患群において有意な差がみられた。

総睡眠時間に占める持続時間の割合では重症度 3 度群と重症度 5 度群において有意な差がみられた。

睡眠時 BIS 値および睡眠時 BIS 値以下の区間 BIS 値では、深睡眠時と覚醒時の BIS 値等の各計測値(図 IV-1)と同様な傾向を示し、重症度 3 度群の値が最も高く、健常者群を除けば、疾患の重症度が進むにつれて値が低下していた。

睡眠時 BIS 値以下の持続時間(分)では健常者群が最も短く、疾患の重症度が進むにつれて持続時間が長くなっていた。

総睡眠時間に占める持続時間の割合では重症度 3 度群の値が最も低くなっていた。

健常者及び ALS 患者の睡眠時 BIS 平均値以下の持続時間等との相関について(表 IV-5-1, 2)に示した。

健常者群での睡眠時 BIS 平均値と平均値以下の持続時間との Pearson 積率相関係数は ($r=0.78, p=0.022$) で、強い正の相関がみられたが、ALS 患者群では Pearson 積率相関係数は ($r=-0.54, p=0.007$) で、強い負の相関がみられ、健常者群と ALS 患者群では逆の相関がみられた。

睡眠時 BIS 平均値の持続時間と割合との Pearson 積率相関係数は ALS 患者群が強い正の相関を示していたのに反して、健常者群は有意差はないが負の相関であり、持続時間と合計時間、

割合、区間 BIS 値等との Pearson 積率相関係数は健常者群と ALS 患者群とでは ALS 患者群において有意に逆の相関を示していた。

3. 考察

ALS 好発年齢と同世代の高齢健常者および ALS 患者の各測定値を健常者と ALS 患者の重症度より分類し検討した。

本章では催眠レベル測定指標である BIS 値を夜間睡眠状態把握の指標として用い、ALS 患者の夜間睡眠の客観的評価を健常者、呼吸器装着無しの重症度 3 度の者、呼吸器装着有りの重症度 5 度の者、重度のコミュニケーション障害の状態にある TLS の者および脳萎縮や低酸素脳症の状態に有る者を含めた 4 つに分類し明確にした。

1) 健常者と ALS 患者重症度との違いからみた各計測値

BIS の有用性を補完するために、自律神経活動の評価法として心拍変動を用いたが、心拍と HF 成分においてはばらつきが大きく、散布図上でも極端にデータが外れている測定値も見受けられた。心拍においては健常者と ALS 患者とでは、重症になるに従ってばらつきは大きくなる傾向にあった。HF 成分においては健常者においてもばらつきはみられたが、逆に重症度が最も重くなった TLS においてはばらつきが小さくなっていた。各人の値をばらつかせる理由には、日内リズムの範囲内であるのか、または自律神経系の異常として捉えるべきであるのか、有意な差はみられていない。ただ、散布図上は明らかに、心拍は TLS において値は上昇し、HF 成分においては値が低下している。Ⅲ章において人工呼吸器装着の有無や罹病期間の長短による検討も行ったが、心拍、HF 成分においては有意な差を確認できなかった。このことは一般的に考えられがちな ALS 患者の自律神経機能異常を示す原因が人工呼吸器装着や長期の寝たきり状態などの二次的な障害からくるストレスによる可能性が逆に低い⁸⁹⁾ことも示していると言える。ALS 患者の自律神経機能に関しては従来、自律神経系は障害を免れると認識されてきたが、近年、自律神経機能検査法の確立などから自律神経系の異常も指摘され始めている。中でも交感神経機能の亢進と副交感神経機能の低下が言われており⁹⁰⁾、今回の結果との関連については、今後、被験者数などの問題も含め、検討が必要である。

BIS 値と筋電においては、重症度に伴う有意な差を確認できた。また人工呼吸器装着の有無や罹病期間の長短における有意な差を覚醒時ではなく、睡眠時および深睡眠時において確認できていることから、BIS の有用性を補完するために心拍変動を用いるまでもなく、ALS 患者においても有用であることの証左であると考えられる。

2) 健常者および ALS 患者の睡眠時 BIS 平均値以下の持続時間

各被験者から得られた睡眠時の BIS 平均値以下の時間帯、回数、持続時間(分)等を検討することで、眠りの深さと良質な睡眠かどうかを確認できると考える。

BIS ガイドラインでは意識・鎮静状態の値として BIS 値 100~90 は覚醒、90~70 では浅い~中等度の鎮静、70~60 では深い鎮静・浅い催眠(想起の可能性が低い)、60~40 では適切な催眠(意識のある可能性が低い)、40 以下は深い催眠としているので、本章でも BIS 値 90~70 の浅い~中等度の鎮静を入眠期(傾眠期)stage1、または睡眠段階 1 とし、BIS 値 70~60 の深い鎮静・浅い催眠を軽睡眠期 stage2、睡眠段階 2、BIS 値 60~40 の意識のある可能性が低い鎮

静を中等度睡眠期 stage3、睡眠段階 3、BIS 値 40 以下の深い催眠を深睡眠期 stage4、睡眠段階 4 と考えた。

健常者では浅い～中等度の鎮静が多くみられ、入眠期(傾眠期)から軽睡眠期と予測できる。回数も睡眠周期に合わせ、4～5 回が理想ではあるが、持続時間(分)の平均からは 90 分間の睡眠周期は示していなかった。しかし、寝入りばなに見られる長い持続時間や明け方には、持続時間が短縮する傾向は観察された。

TLS 等疾患のグループを除外した ALS 患者においても健常者と同様な傾向として寝入りばなには、持続時間が長くなっており、翌朝の覚醒に向けて持続時間は短くなる傾向にあった。ソムノグラフィの一端を表現しているとも思われる。

健常者群と ALS 患者群とでは睡眠時 BIS 平均値と平均値以下の持続時間との相関において逆の結果であったことの 1 つの理由としては、重症度 3 度などの重症度が低い ALS 患者群の BIS 平均値以下の持続時間は健常者群の持続時間とよく類似していることで、逆の相関であったことは睡眠時 BIS 値が低くなるほど、その持続時間が長くなることを示しており、TLS 等疾患群の持続時間の長さがこの健常者群と逆の相関であったことに影響しているものと推測される。

4. 小括

- ①ALS 患者の BIS 値は健常者と比較し、ばらつきが大きくその違いは ALS 患者重症度によるものが大きい。特に TLS 等疾患群の状態にある場合には BIS 値が低く、持続時間が長くなる傾向にあった。
- ②ALS 患者、特に TLS 等疾患群の状態では自律神経機活動、特に副交感神経機能が低下している可能性が高いことが BIS 値と周波数領域 (HF 成分) 解析により示唆された。
- ③睡眠時 BIS 値とその持続時間との相関関係では健常者と ALS 患者とでは逆の相関を示しており、TLS 等疾患群の状態にある ALS 患者の睡眠時 BIS 値が低いことがその誘因の 1 つになりうると推測される。
- ④TLS 等疾患群の状態にある ALS 患者では、心拍数の上昇と HF 成分の低下が観察され、ALS 患者の睡眠の質評価には催眠レベル測定指標(BIS)のみでも可能であることが示唆された。

表IV-1 健常者の概要

n=8

	年齢 ^オ	性別	身長cm	体重kg	BMI	内服薬
被験者1	61	男	170	72	24.91	高血圧薬・痛風薬
被験者2	64	男	169	63	22.05	高血圧薬・中性脂肪薬
被験者3	66	男	162	67	25.02	服用なし
被験者4	62	男	163	54	20.32	服用なし
被験者5	63	女	149	49	22.07	服用なし
被験者6	63	女	160	63	24.60	服用なし
被験者7	63	女	156	47	19.31	服用なし
被験者8	66	女	155	55	22.89	高脂血症薬
Mean±SD	63.50±1.77		160.50±7.11	58.75±8.86	22.64±2.13	

表IV-2 ALS患者の概要

n=25

被験者	年代・性別	罹病年数	人工呼吸器の有無	コミュニケーション手段	合併症・重症度 ^{※1}	眠剤の有無
被験者1	60歳代・女	9	無	口頭	重症度3	無
被験者2	60歳代・女	21	無	口頭	重症度3	ハルシオン
被験者3	50歳代・男	13	無	口頭	重症度3	無
被験者4	40歳代・男	6	有(NIPPV ^{※2})	口頭	重症度3	無
被験者5	60歳代・男	7	有(NIPPV)	口頭	重症度3	無
被験者6	50歳代・男	24	無	口頭	重症度3	無
被験者7	40歳代・男	1	有	ワープロ・文字盤 ^{※3}	重症度5	ルネスタ・ロヒプノール
被験者8	40歳代・女	4	有	ワープロ・文字盤	重症度5	デバス・マイスリー
被験者9	60歳代・男	6	有	ワープロ・文字盤	重症度5	レンドルミン
被験者10	60歳代・女	25	有	ワープロ・文字盤	重症度5	レンドルミン・ハルシオン
被験者11	60歳代・男	13	有	ワープロ・文字盤	重症度5	無
被験者12	60歳代・女	14	有	ワープロ・文字盤	重症度5	デバス
被験者13	60歳代・男	6	有	ワープロ・文字盤	重症度5	マイスリー
被験者14	50歳代・男	7	有	文字盤	重症度5	マイスリー
被験者15	60歳代・男	4	有	ワープロ・文字盤	重症度5	レンドルミン・マイスリー
被験者16	50歳代・女	7	有	文字盤	重症度5	レンドルミン・マイスリー
被験者17	60歳代・男	3	有	文字盤	重症度5	無
被験者18	70歳代・女	12	有	文字盤	重症度5	ハルシオン・ヒルナミン
被験者19	60歳代・男	5	有	途絶	TLS・重症度5	無
被験者20	60歳代・男	10	有	途絶	脳萎縮・重症度5	無
被験者21	70歳代・男	8	有	途絶	TLS・重症度5	無
被験者22	50歳代・女	7	有	途絶	TLS・重症度5	無
被験者23	60歳代・女	2	有	途絶	低酸素脳症・重症度5	無
被験者24	70歳代・男	8	有	途絶	認知症・重症度5	デバス
被験者25	70歳代・男	7	有	途絶	TLS・重症度5	ユーロジン

※1：重症度とは厚生労働省筋萎縮性側索硬化症の重症度でALS患者の日常生活を把握するための評価尺度

※2：NIPPVとはnon-invasive positive pressure ventilationの略。非侵襲的陽圧換気法のこと。気管内挿管や気管切開をせずに鼻または顔マスクを用いて行う補助換気用の人工呼吸器である。

※3：文字盤とは透明文字盤の略で透明の塩化ビニール板(30×40cm、厚さ1mm程度)にマジックなどで五十音表などが書かれた文字ボードをさす。

表IV-3 ALS重症度と健常者との比較 (n=33)

	健常者 ^{a)} n=8	重症度3 ^{b)} n=6	重症度5 ^{c)} n=12	TLS等疾患 ^{d)} n=7	検定
覚醒時BIS	91.43±4.83	93.82±5.71	92.21±7.63 ^{d)}	79.23±17.64 ^{c)}	F=3.233 p=0.037
睡眠時BIS	70.97±7.63 ^{d)}	84.49±2.39 ^{d)}	76.88±12.19 ^{d)}	55.30±10.43 ^{a)b)c)}	F=11.278 p<0.001
深睡眠時BIS	65.09±8.45 ^{d)}	77.37±1.24 ^{d)}	66.19±11.82 ^{d)}	46.75±9.18 ^{a)b)c)}	F=12.203 p<0.001
覚醒時EMG (dB)	41.11±4.03 ^{c)}	49.88±8.31	54.27±5.76 ^{a)d)}	40.86±13.04 ^{c)}	F=6.384 p=0.002
睡眠時EMG (dB)	34.21±2.98 ^{c)}	42.71±1.91	47.67±9.86 ^{a)d)}	33.31±6.05 ^{c)}	F=9.335 p<0.001
深睡眠時EMG (dB)	33.38±3.36 ^{c)}	39.69±1.00	43.85±12.12 ^{a)d)}	31.63±5.11 ^{c)}	F=4.587 p=0.010
覚醒時心拍 (bpm)	61.80±10.96 ^{d)}	75.60±13.58	72.28±13.03	82.38±15.50 ^{a)}	F=3.158 p=0.040
睡眠時心拍 (bpm)	61.12±7.27	76.32±10.03	68.45±13.54	78.47±16.67	F=2.969 p=0.048
深睡眠時心拍 (bpm)	61.68±7.78	75.87±8.82	67.83±15.53	77.08±19.02	F=2.000 p=0.136
覚醒時HF (ms ²)	137.49±151.82	133.65±97.20	112.69±97.46	37.21±54.39	F=1.319 p=0.288
睡眠時HF (ms ²)	225.25±136.32	177.44±186.48	182.97±203.80	45.09±35.08	F=1.690 p=0.191
深睡眠時HF (ms ²)	212.58±122.37	195.39±204.44	163.52±186.63	50.66±41.96	F=1.547 p=0.224

Mean±SD

検定は一元配置分散分析を行った。a);健常者群, b);重症度3群, c);重症度5群, d):TLS等疾患群を示し、肩付き文字群間に有意差 (Tukeyの多重比較;p<0.01)があることを示す。

表IV-4 健常者及びALS重症度との睡眠時BIS平均値以下の比較 (n=33)

	健常者 ^{a)} n=8	重症度3 ^{b)} n=6	重症度5 ^{c)} n=12	TLS等疾患 ^{d)} n=7	検定
睡眠時BIS	70.97±7.63 ^{d)}	84.49±2.38 ^{d)}	76.88±12.19 ^{d)}	55.30±10.42 ^{a)b)c)}	F=11.278 p<0.001
平均値以下の区間BIS	61.63±5.95 ^{d)}	70.41±3.88 ^{d)}	65.26±10.36 ^{d)}	46.38±7.93 ^{a)b)c)}	F=9.670 p<0.001
平均値以下の持続時間 (m)	26.07±6.60 ^{d)}	29.63±13.67	38.90±8.37	51.52±27.88 ^{a)}	F=3.986 p=0.018
持続時間の割合 (%)	41.87±7.02	30.25±6.66 ^{c)}	48.00±10.43 ^{b)}	44.96±17.15	F=3.229 p=0.038

Mean±SD

検定は一元配置分散分析を行った。a);健常者群, b);重症度3群, c);重症度5群, d);T L S等疾患群を示し、肩付き文字群間に有意差 (Tukeyの多重比較;p<0.01)があることを示す。

表IV-5-1 健常者の睡眠時BIS値と計測項目間との相関関係 n=8

	睡眠時BIS値	回数	持続時間(m)	合計時間(m)	割合(%)	区間BIS値
睡眠時BIS値			0.781*		-0.840**	0.825*
回数			-0.739*	0.787*		
持続時間(m)	0.781*	-0.739*		-0.182	-0.575	0.544
合計時間(m)		0.787*			-0.466	
割合(%)	-0.840**					
区間BIS値						

*:p<0.05 **:p<0.01

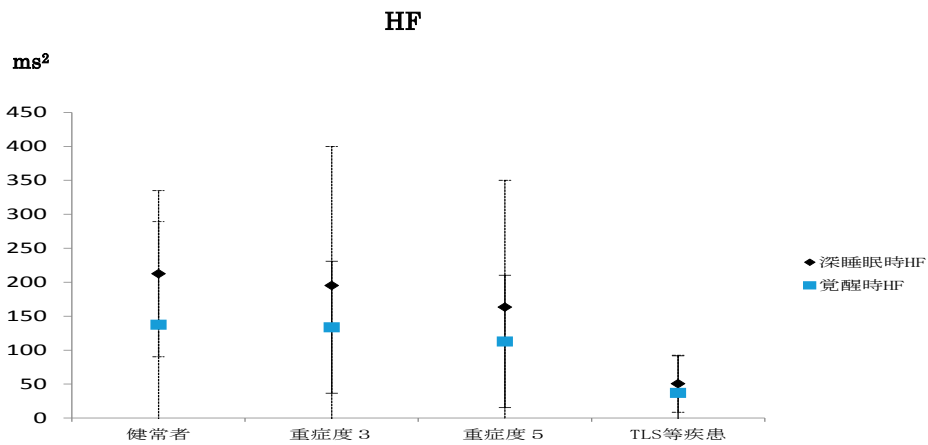
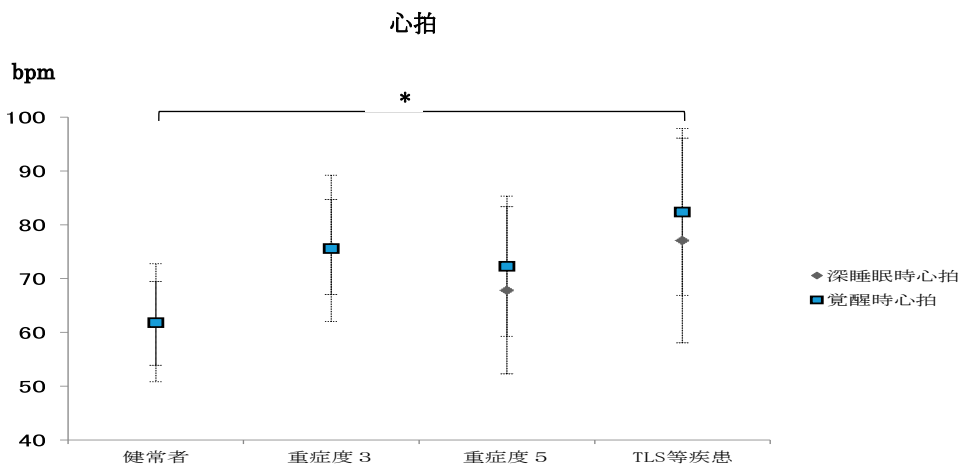
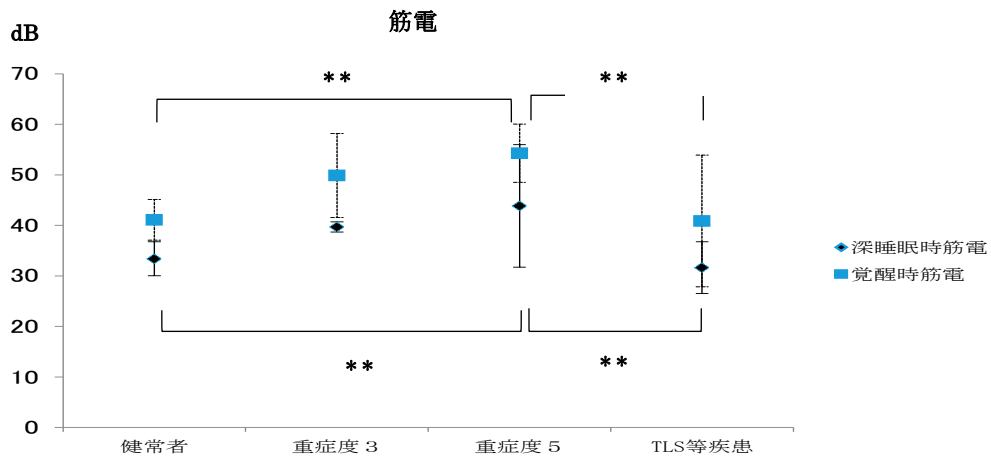
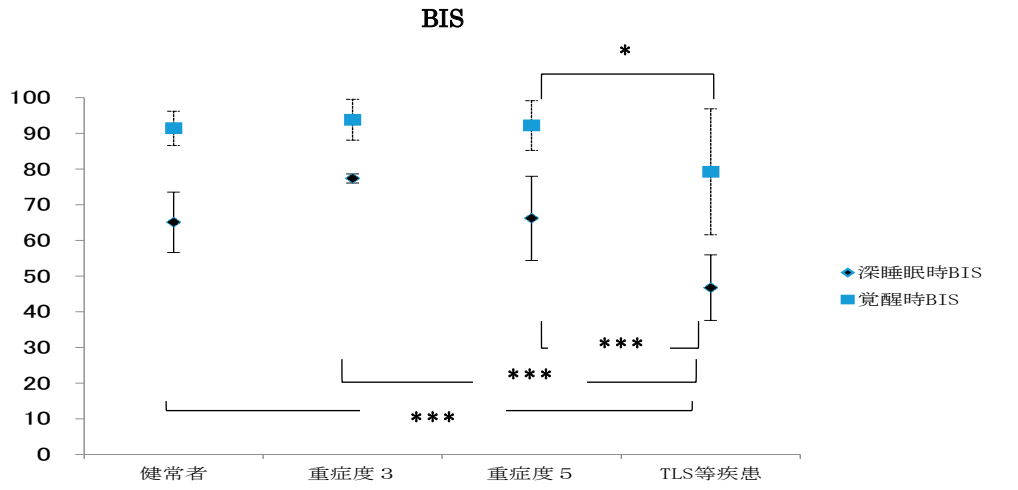
項目間で相関のあったもののみ示した。

表IV-5-2 ALS患者の睡眠時BIS値と計測項目間との相関関係 n=25

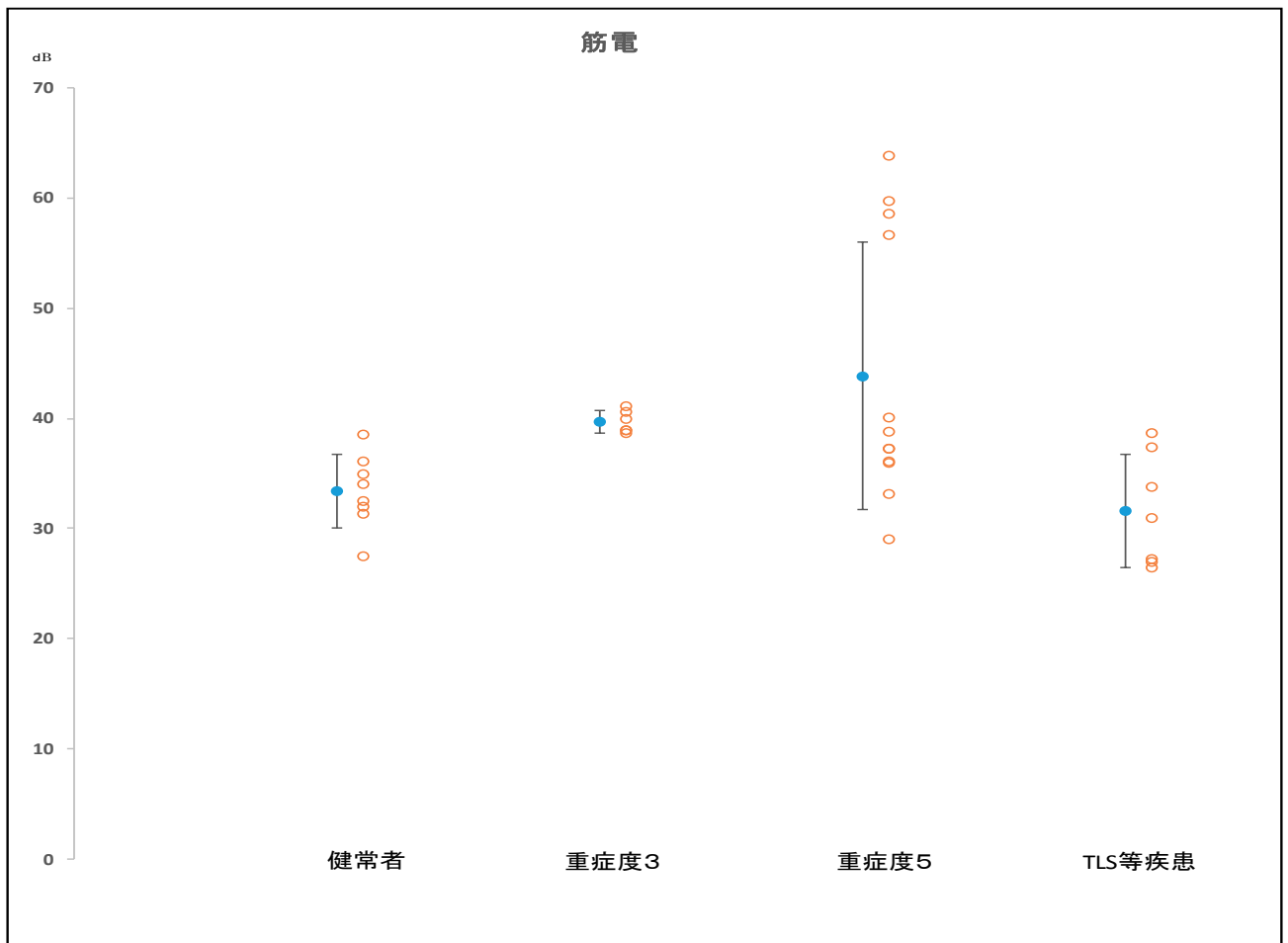
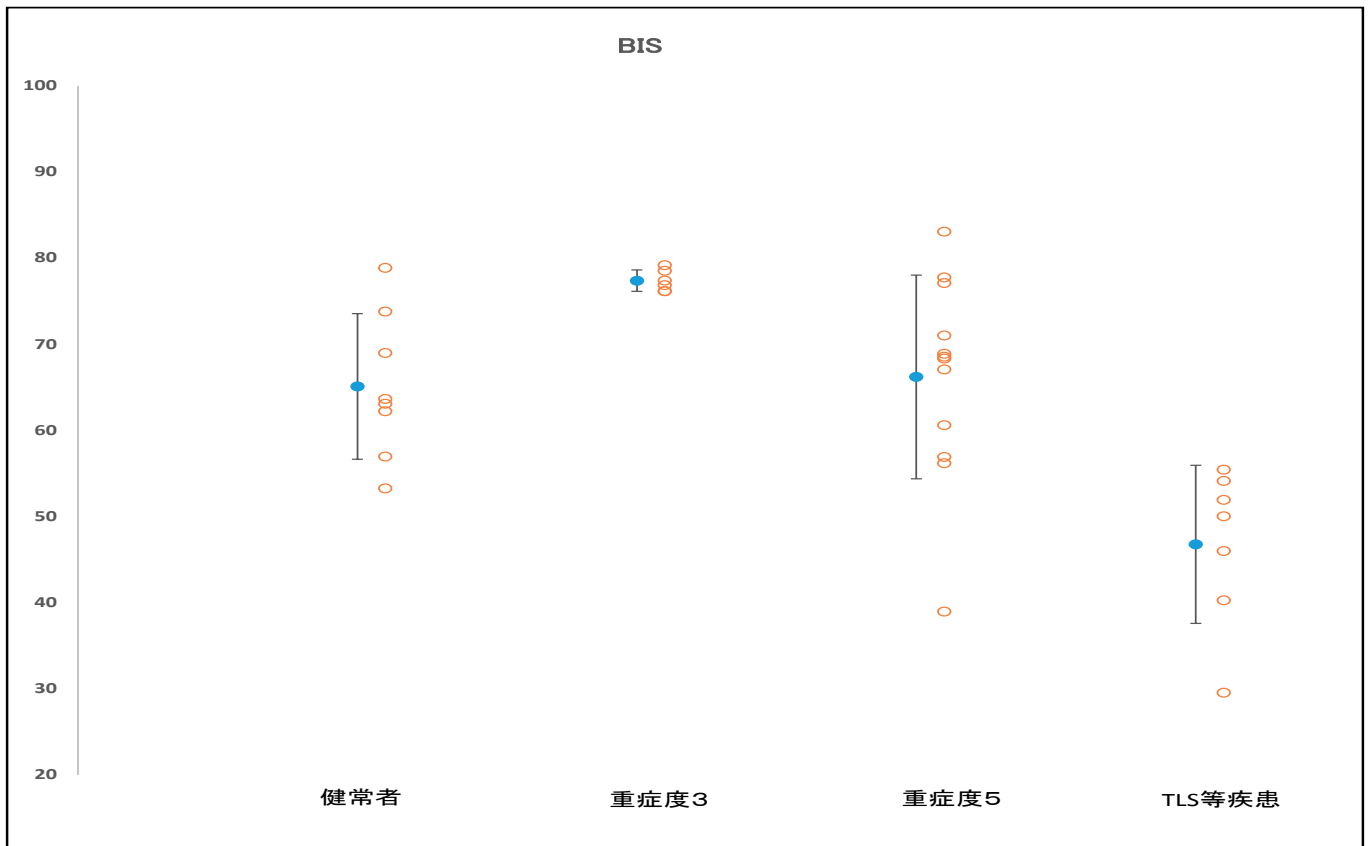
	睡眠時BIS値	回数	持続時間(m)	合計時間(m)	割合(%)	区間BIS値
睡眠時BIS値			-0.545**			0.913**
回数			-0.423**	0.470*		
持続時間(m)				0.563**	0.493*	-0.509*
合計時間(m)					0.909**	
割合(%)						
区間BIS値						

*:p<0.05 **:p<0.01

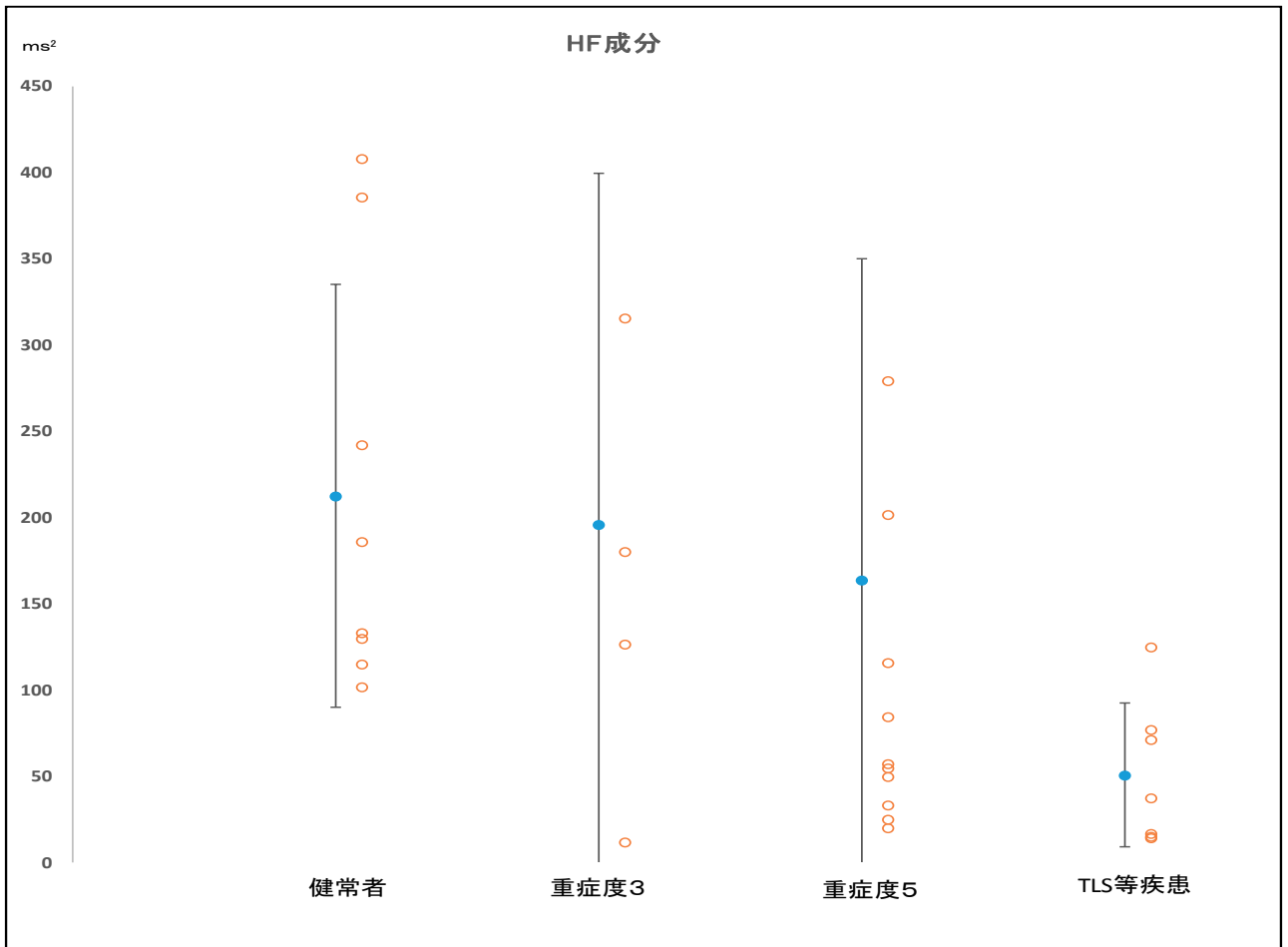
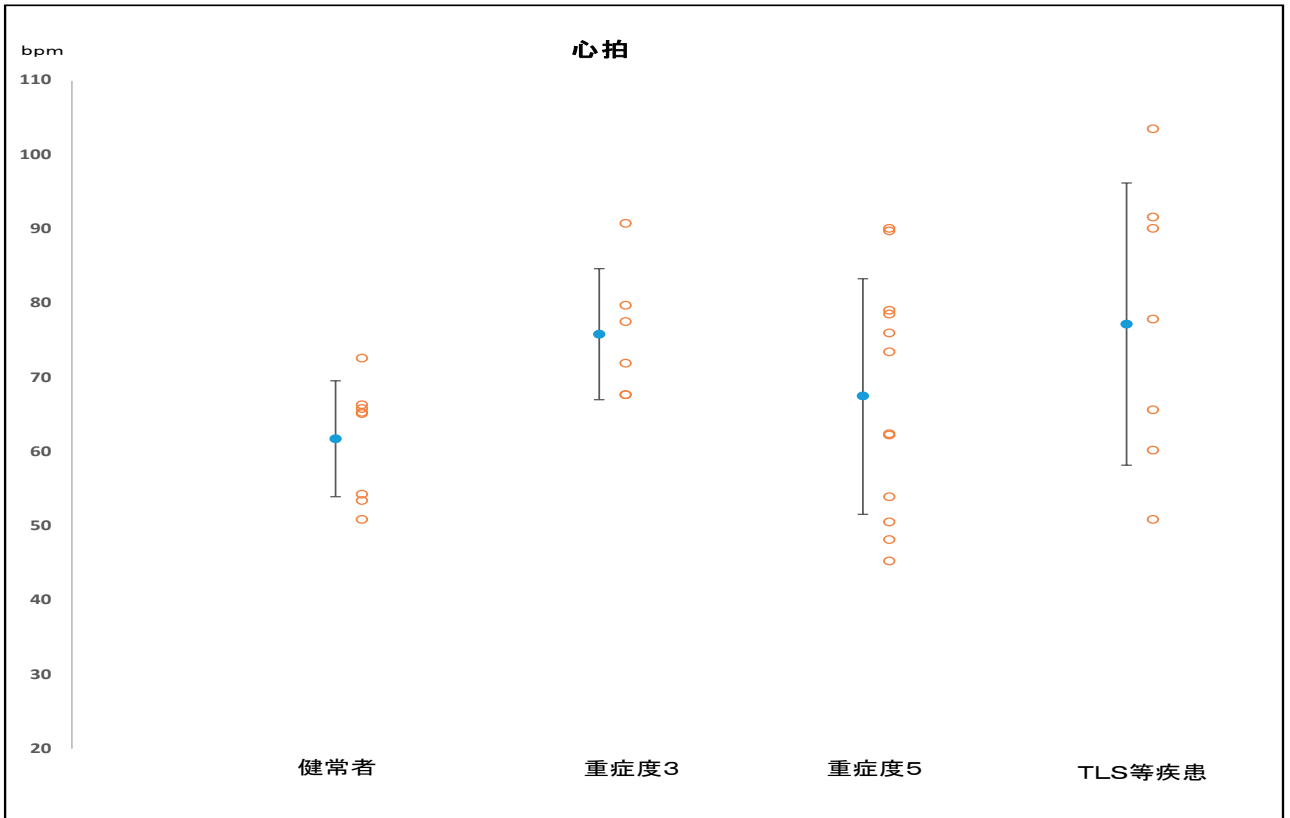
項目間で相関のあったもののみ示した。



図IV-1 ALS患者重症度と健常者との各指標の比較

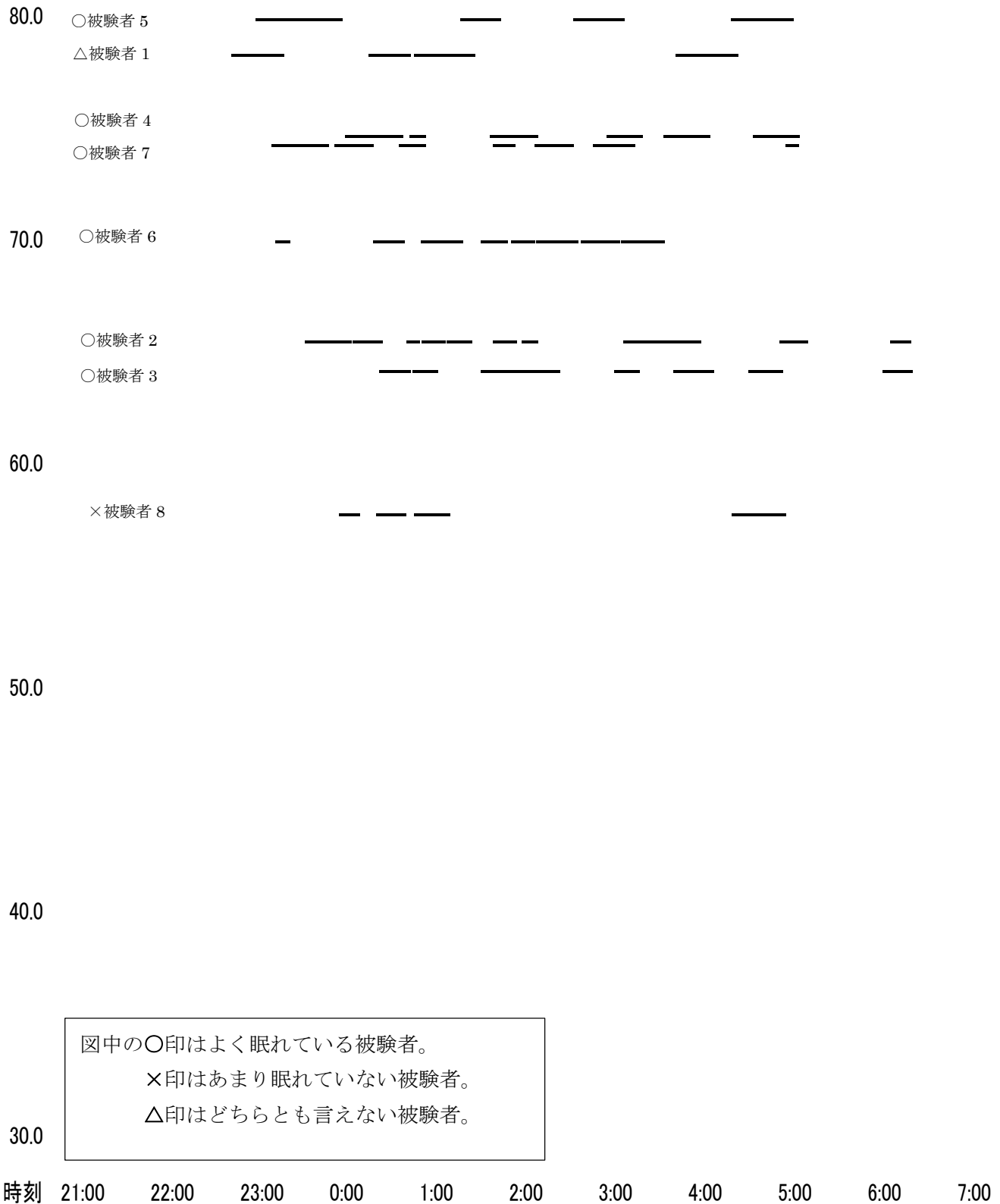


図IV-2 深睡眠時の BIS 値と筋電の ALS 患者重症度と健常者との比較

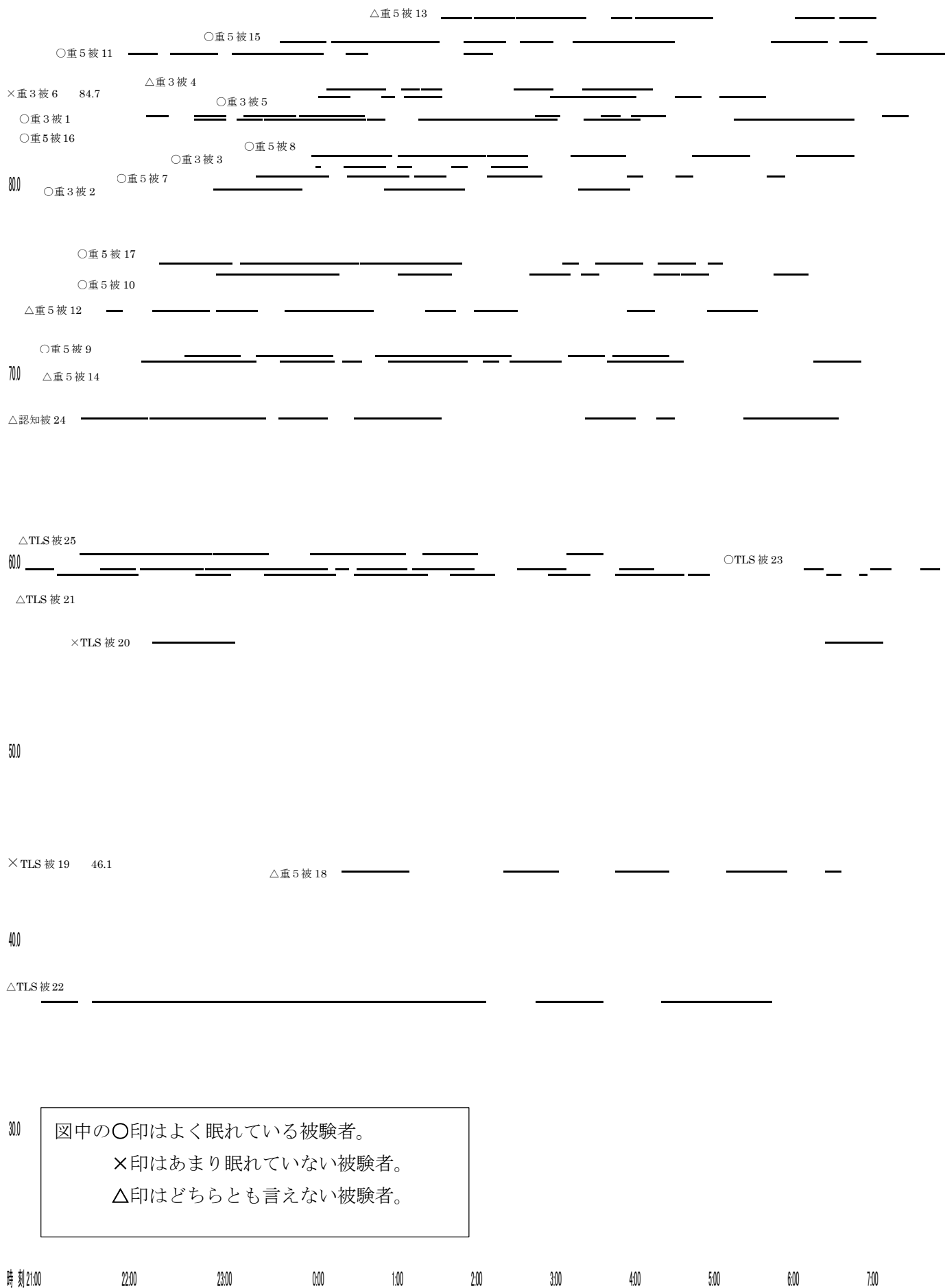


図IV-3 深睡眠時の心拍と HF 成分の ALS 患者重症度と健常者との比較

BIS値



図IV-4 睡眠時 BIS 平均値以下の持続時間【高齢健常者 8 人】



図中の○印はよく眠れている被験者。
 ×印はあまり眠れていない被験者。
 △印はどちらとも言えない被験者。

図IV-5 睡眠時 BIS 平均値以下の持続時間【ALS 患者 25 人】

総 括

睡眠は、生体の疲労回復、健康の保持増進に重要な役割を果たしている。しかし、代表的な神経難病である筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者では、疾患の進行により四肢可動が消失して、寝たきり状態にいたると、疾患の予後に関連した絶え間ない不安や抑うつ、そしてまた夜間睡眠時の度々の痰の吸引や体位変換などによる睡眠中断で、不眠が生じやすい。そうしたALS患者の夜間睡眠を的確に把握しながら睡眠中断を最小に抑えられる支援が必要となる。不眠の状態を客観的な指標として捉えることが必要である。催眠レベル測定(BIS)値は、睡眠脳波測定の代替として信頼性が高い測定システムであることから、既に麻酔下の観察方法として多く用いられている(第I章)。そこで本研究では、意思表示が困難で睡眠状態を外観から捉えにくいALS患者の睡眠状態の客観的評価として、催眠レベル測定(BIS)による把握の可能性をALS好発年齢と同世代の健常高齢者も対象にして検証した(第II・III章)。BIS値で把握した睡眠レベルの相違が患者重症度および健常高齢者において確認できるかまたALS患者の睡眠状態の把握に催眠レベル測定(BIS)値が有用であるかどうかの検討を試みた(第IV章)。

1. ALS患者の夜間睡眠レベルの把握における催眠レベル測定指標(BIS)活用の可能性

睡眠脳波測定代替として催眠レベル測定(BIS)値の有用性を検討するために、本研究に先立ち、この指標を用いた夜間睡眠観察の妥当性の検討を若年健常者で行った。睡眠の測定指標としてのBISの有用性を補完する目的で自律神経活動の評価法として心拍変動を用いた。若年健常者で確認できた結果をもとに、ALS好発年齢と同世代の60歳代の健常者を対象に夜間睡眠中のBIS値変動と心拍変動との関連を確認した。その結果BIS値により徐波睡眠期推定区間とみなされた時期において、脈拍値の下降安定現象の確認とR-R間隔周波数解析による心臓交感・副交感神経機能評価によりRem睡眠期およびnon-Rem睡眠期に対応した自律神経活動等を確認できた(第II章)。

ALS患者への適応においては、疾患進行度の相違が夜間睡眠中のBIS値変動に及ぼす影響を確認する必要がある。そこで異なる疾患進行度のALS患者の協力を得て、夜間睡眠中のBIS値変動を比較した。なお、BIS値によるALS患者の夜間睡眠の把握は本研究がはじめての取り組みである。その結果、ALS患者の疾患進行度の相違に応じたBIS値の相違が見られたこと、体位変換や喀痰吸引等が行われる度に睡眠中断状態が観察され、BIS値によるALS患者の睡眠段階の確認が可能であると考えられた。これらのことから夜間睡眠観察指標としてのBIS値の妥当性が認められたと考えた(第III章)。

2. 催眠レベル測定指標(BIS)をALS患者の睡眠状態把握に用いることの有用性

一般に睡眠中途覚醒による睡眠中断は再入眠障害を発生しやすいが、ALS患者も例外ではなかったことを、本研究に先立ち行った睡眠中のALS患者に対する質問紙調査で確認できた。それらの主要原因は、痛み、苦しみ、不安、抑うつなどからくる不眠や、吸引、体位変換などによる余儀なき覚醒であったことが明らかにできた。ALS患者の疾患の進行度は個人差も大きく、また人工呼吸器装着の有無や罹病期間等、ALS患者を取り巻く状況は複雑である。高齢健常者と厚生労働省のALS重症度による分類により、睡眠深度や持続時間等について違いが確認できるかを検討し、ALS患者の夜間睡眠把握にBISを用いることの有用性が示唆された(第IV章)。

以上から、BIS値は睡眠深度評価指標として有効で、その利用範囲は健常者のみならず、ALS患者においても可能であると考えられた。また、特に疾患が進行し、無言、無動の状態となり、重度のコミュニケーション障害に陥った場合などにも睡眠を障害することなく、必要な支援を実施するための睡眠状態の把握にBISの有用性が高いと考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本研究の趣旨をご理解下さり、当初より懇篤なる御支援と御協力を頂戴いたしました大分協和病院の山本 真院長、前大分県重症難病患者医療ネットワーク難病医療専門員の上原みな子氏、そして何より研究実施に欠かせない貴重な時と場を提供して下さいました日本ALS協会大分県支部患者会の皆様に、心より御礼申し上げます。特に夜間の観察測定に御参加いただきました患者様ならびにご家族の皆様には、本当に貴重なお時間を頂戴いたしましたことを、深謝申し上げます。貴重なデータをいただきながら、研究成果を纏め終わらぬうちにご逝去なされた方々には、漸く御報告申し上げますとともに、謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

そして、前大分県立看護科学大学の草間朋子学長には、14条特例での大学院進学にご快諾賜わり、温かいご配慮をいただきましたことを心から感謝申し上げます。また現大分県立看護科学大学の村嶋幸代学長には研究に対する姿勢、大学教員としての有り様を機に触れ、ご指南いただきましたことに衷心より感謝申し上げます。同僚の大分県立看護科学大学健康情報科学研究室の品川佳満准教授には、ALS研究におけるの盟友として多大なご助言をいただき、本当に有難うございました。また、研究のために不在にすることの多かった職場である大分県立看護科学大学基礎看護学研究室の先生方からいただいたご支援、ご配慮に対しまして心より御礼申し上げます。

ALSの睡眠に関する研究に取り組むことができましたのはもとより、主指導教員であります広島大学大学院基礎看護開発学研究室宮腰由紀子教授から長期に渡る多大なご指導ご支援を賜りました御かげと衷心より御礼申し上げます。遅々として進まぬ私の研究に対して多くの時間と激励を頂戴致し、教師として理想の姿をも学ばせていただきました。

同大学院の健康開発科学研究室の小林敏生教授、生理機能情報科学研究室の松川寛二教授には、研究を推し進めるうえでの強い方向性のご教示を賜りました。

生体機能解析制御科学研究室の濱田泰伸教授、成人看護開発学研究室の森山美知子教授には、本研究の臨床看護研究としての意義や価値を高めるためのご教示を賜りました。

松川寛二教授、小林敏生教授、濱田泰伸教授、森山美知子教授よりいただきましたご支援、ご配慮に対しましてあらためまして、心より御礼申し上げます。

最後になりますが、広島大学大学院基礎看護開発学研究室の藤井宝恵講師には、つねに、温かいまなざしを向けていただき、また共に学び、支えあった基礎看護開発学研究室の院生・修了生の皆様方からは、学ぶ者としての絆を感じさせていただき、支えられ、励ましてもいただきました。感謝のことばもありません。

本研究の一部は2013年度 文部科学省科学研究費助成事業基盤研究 (C) (課題番号 25463344) (研究代表者:伊東朋子)として行われましたことも御報告させていただきます。

文 献

- 1) 坪井良子, 松田たみ子編: 考える基礎看護技術 I 看護技術の基本 第3版. ニューヴェルヒロカワ, 東京, pp215-17, 2005.
- 2) 日本睡眠学会編: 睡眠学ハンドブック. 朝倉書店, 東京, p12, 2002.
- 3) 井上昌次郎: 眠りのバイオロジー; われわれはなぜ眠るか. LiSA 増刊. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, pp2-3, 1998.
- 4) 早石修, 井上昌次郎, 吉永良正: 快眠の医学. 日本経済新聞社, 東京, pp21-28, 2000.
- 5) 亀山正邦, 高久史麿編: 今日診断指針 第5版; 筋萎縮性側索硬化症. 医学書院, 東京, pp657-62, 2002.
- 6) 別府宏園: E. 筋萎縮性側索硬化症. 宇尾野公義編: 最新神経難病. 金原出版, 東京, pp84-105, 1991.
- 7) 厚生労働省: 第4回看護師等による ALS 患者の在宅療養支援に関する分科会議事録.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/03/s0310-1.html>. (last accessed 2007/08/06)
- 8) 日本 ALS 協会編: 新 ALS ケアブック筋萎縮性側索硬化症療養の手引き. 川島書店, 東京, pp233-39, 2005.
- 9) 山本真: ALS の呼吸管理. 日本難病看護学会誌, 10(2):101-05, 2005.
- 10) 清水千代子, 松田千春: 人工呼吸器装着患者の在宅療養を可能にする支援体制; 生活自立に向けての支援要素. 群馬県立医療短期大学紀要, 8:135-40, 2001.
- 11) 川口有美子: 多層水準の支援を必要とする個性のために; 患者家族によるピアサポートの実践と展望. 難病と在宅ケア, 11(4):17-20, 2005.
- 12) 齋藤明子, 大竹まり子, 小林淳子: 在宅筋萎縮性側索硬化症患者の家族介護者の介護に関する認識. 日本難病看護学会誌, 10(2):117-29, 2005.
- 13) 平林勝政: 家族以外の非医療職による「痰の吸引」の容認について. 訪問看護と介護, 10(9):712-17, 2005.
- 14) 高砂裕子: 在宅気管切開患者の管理 訪問看護ステーションがかかわる現状と問題点. 耳鼻と臨床, 47(2):122-25, 2001.
- 15) 大澤真奈美, 春山早苗, 細谷克子, 他: 在宅神経難病患者の抱えるニーズ. 群馬県立医療短期大学紀要, 8:75-85, 2001.
- 16) 会田久子: 在宅人工呼吸器使用 ALS 療養者への専門的看護とレスパイトケア. 難病と在宅ケア, 11(9):14-19, 2005.
- 17) 尾崎章子: 在宅人工呼吸療養者の家族介護者の睡眠に関する研究. お茶の水医学雑誌, 46(1): 1-12, 1998.
- 18) 松岡士郎: 橋梗塞による若年発症閉じ込め症候群の1長期療養例. 脳神経外科, 29(12):1189-92, 2001.
- 19) 清水仁美, 松田恵子, 松崎圭子: 閉じ込め症候群患者の看護; 嚥下アプローチを通じた関わりの検討. 日本リハビリテーション看護学会誌, 12:84-86, 2000.
- 20) Leon-Carrion J, van Eeckhout P, Dominguez-Morales Mdel R: The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. Brain Inj, 16(7):571-82, 2002.
- 21) 林秀明: 重度コミュニケーション障害に挑む. 難病と在宅ケア, 10(3):7-11, 2004.
- 22) 前掲書 8): pp97-122.
- 23) 大熊輝雄: 臨床脳波学 第4版. 医学書院, 東京, pp79-80, 1991.

- 24) 市川忠彦：脳波の旅への誘い。星和書店，東京，pp43-57，1993。
- 25) 前掲書 2) : pp442-518.
- 26) James WS, John A, Alistair SR, et. al : The Bispectral Index ;A Measure of Depth of Sleep? Anesth Analg, 88 : 659-61, 1999.
- 27) 鎮西美栄子，鎮西恒雄，田上恵，他 : Bispectral Index の特徴と臨床使用上の注意点. 臨床麻酔, 23(4) : 647-55, 1999.
- 28) Bloom MJ, Whitehurst S, Mandel M, et. al : Bispectral Index as an EEG Measure of the Sedative Effect of Isoflurane. Anesthesiology, 7(4) : A195, 1995.
- 29) Glass PSA, Bloom MJ, Kears L, et. al : Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane and Alfentanil in Healthy Volunteers. Anesthesiology, 86(4) : 836-47, 1997.
- 30) 高橋敏，安田忠伸，窪田武，他 : 自然睡眠中の BIS 変動. 麻酔, 52(10) : 1151, 2003.
- 31) Takahashi S, Sakai T, Matsuki A : Bispectral Index periodically changes during spontaneous sleep in man. Anesth Analg, 86 : S234, 1998.
- 32) Takahashi S, Sakai T, Matsuki A : Relationship between Bispectral index and sleep stage in man. Anesth Analg, 88 : S57, 1999.
- 33) 前掲書 3) : pp108-13.
- 34) 尾崎眞 : Bispectral Index (BIS) モニタとは何か. Clinical Engineering, 13(10) : 937-42, 2002.
- 35) 新藤和雅 : 筋萎縮性側索硬化症の交感神経活動. 骨・関節・靭帯, 10(5) : 595-600, 1997.
- 36) 内藤清香，田村直俊，山元敏正 : 神経変性疾患の交感神経機能評価における心拍・血圧変動スペクトル解析の問題点. 自律神経, 40(6) : 517-22, 2003.
- 37) 新藤和雅，角田伸一，塩澤全司 : 筋萎縮性側索硬化症の自律神経障害. 自律神経, 30(6) : 513-16, 1993.
- 38) 景山茂，持尾聡一郎，阿部正和 : 定量的自律神経機能検査法の提唱-心電図 R-R 間隔の変動係数を用いた非侵襲的検査法. 神経内科, 9 : 594-96, 1998.
- 39) 井村裕夫，尾形悦郎，高久史磨 : 最新内科学体系 神経変性疾患. 中山書店，東京，p269, 1997.
- 40) 前掲書 5) : p102.
- 41) Laffont F, Autret A, Minz M, et. al : Polygraphic study of nocturnal sleep in three degenerative disease: ALS, oligo-ponto-cerebellar atrophy, and progressive supranuclear palsy. Waking and Sleeping, 3 : 17-29, 1979.
- 42) Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D : Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. Chest, 110 : 664-69, 1996.
- 43) 浜原昭仁，金英道，窪田孝 : 筋萎縮性側索硬化症にみられた睡眠時無呼吸. 精神神経誌, 85 : 242, 1983.
- 44) 佐野譲，炭谷信行，古田寿一 : 変性疾患と徐波睡眠. 臨床精神医学, 13 : 141-51, 1984
- 45) Carre PC, Didier AP, Tiberge YM, et. al : Amyotrophic lateral sclerosis presenting with sleep hypopnea syndrome. Chest, 93 : 1309-12, 1988.
- 46) 厚生労働省 : 特定疾患 (難病) 医療受給者証所持者数.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei/06-2/dl/data.pdf> (last accessed 2008/01/25).
- 47) 前掲書 39) : p270.
- 48) 前掲書 8) : p93.
- 49) 前掲書 6) : pp15-17.

- 50)前掲書 39) : p276.
- 51)前掲書 39) : p275.
- 52)前掲書 39) : p300
- 53)前掲書 8) : p16.
- 54)山口 徹 : 今日の治療 ; 神経・筋疾患. 医学書院, 東京, p659, 2007.
- 55)日本 ALS 協会大分県支部編 : 大分県支部設立 10 周年記念講演特集. 大分県支部だより, 18:7-10, 2006.
- 56)Montagna P, Liguori R, Zucconi M, et.al : Fasciculations during wakefulness and sleep. *Acta Neurol*, 76:152-54, 1987.
- 57)瀧野博文, 江口圭介, 井手正利, 他 : 歯科矯正装置様装置による ALS 合併睡眠時無呼吸症候群の治療経験. *臨床神経*, 30 : 808, 1990.
- 58)Ohshima T, Shiozawa Z, Matsui T : Sleep apnea in amyotrophic lateral sclerosis. *Jap J Psychiatry Neurol*, 42:132, 1988.
- 59)塩澤全司, 古池保雄 : 神経内科と睡眠時無呼吸症候群. 創造出版, 東京, pp83-97, 1996.
- 60)小林慎雄, 佐藤隆夫, 塩澤全司 : 筋萎縮性側索硬化症における脳幹病変の検討-Sleep apnea の責任病巣について-. *Neuropathol*, 7:216-17, 1986.
- 61)Howard RS, Wiles CM, Loh L: Respiratory complications and their management in neuron disease. *Brain*, 112:1155-70, 1989.
- 62)Hoshino K, Kuroda A, Mizushima Y, et. al : Self-management of nocturnal respiratory insufficiency with a portable ventilator “Pneu-PAC” by an amyotrophic lateral sclerosis patient. *Jpn J Med*, 30:260-65, 1991.
- 63)今井尚志 : 気管切開をするかしないかの選択のとき. *難病と在宅ケア*, 8(10):7-21, 2003.
- 64)O’ Brien T ,Kelly M, Saunders C : Moter neurone disease;a hospice perspective. *BMJ*, 304:471-73, 1992.
- 65)Norris FH, Smith RA, Denys EH : Motor neurone disease;towards better care. *BMJ*, 291:259-62, 1985.
- 66)萩平哲 : 脳波の Bispectral Analysis と BIS. *LiSA Life Support and Anesthesia*, 8(10):904-09, 2001.
- 67)長田理 : BIS モニターを麻酔領域に正しく使用するために. *LiSA Life Support and Anesthesia*, 8(10) : 922-27, 2001.
- 68)後藤隆久 : 脳波のスペクトル解析と麻酔深度-BIS からの洞察-. *麻酔*, 50(増刊) : 131-36, 2001.
- 69)Rampil IJ : A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 84:980-1002, 1998.
- 70)松木明知, 石塚弘規, 坂井哲博 : 周術期における BIS モニターの臨床応用 改定第 2 版. 克誠堂出版, 東京, pp97-98, 2002.
- 71)鎮西美栄子, 津高省三, 鎮西恒雄 : Bispectral Index と心拍変動からみた麻酔法の特徴-セボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔との比較-. *日臨麻会誌*, 20(7):430-38, 2000.
- 72)尾崎真 : BIS(Bispectral Index)の最近の動向. *LiSA Life Support and Anesthesia*, 8(10) : 898-902, 2001.
- 73)田名部真紀, 佐々木留美, 横沢千秋, 他 : 照明が睡眠に及ぼす影響-BIS を用いた検討-. *日本集中治療学会雑誌*, 11 Supplement: 278, 2004.
- 74)小向豊彦, 赤坂知香子, 中居幸子, 他 : BIS を使った睡眠の評価. *日本集中治療医学会雑誌*, 10 Supplement:S274, 2003.
- 75)宮川慈子, 上農喜朗, 夫万秀, 他 : 当直医の睡眠中の BIS 値変化. *日本臨床麻酔学会誌*, 22(8) : S274,

- 2002.
- 76) 山田茂行, 梅田英一郎, 尾崎孝平, 他: BIS(Bispectral Index)モニターによる術後患者の睡眠評価. 臨床モニター, 12 Supplement:27, 2001.
- 77) 浅香えみ子, 及川晴美, 多田則子: 生理的睡眠パターンを考慮した音楽の活用方法 BIS による評価を試みて. 日本救急看護学会雑誌, 2(1):151, 2000.
- 78) 小林敏生, 堤雅恵: 自然睡眠評価における催眠深度測定指標(BIS)の有効性の検討—健常成人を対象として—. 第28回日本看護研究学会, 25(3):301, 2002.
- 79) 堤雅恵, 小林敏生: 催眠深度測定指標(BIS)を用いての夜間浴入の睡眠への効果の検討—老人保健施設入所者を対象として—. 第28回日本看護研究学会, 25(3):100, 2002.
- 80) 前掲書 68)p131-36.
- 81) 松成裕子, 伊東朋子, 品川佳満, 他: Bispectral Index (BIS) による自然下における睡眠評価の有用性について. 日本職業・災害医学会会誌, 53 卷 (2): 97 頁-105 頁, 2005.
- 82) 松成裕子, 藤井宝恵, 宮腰由紀子, 他: ベッドサイド補助具使用による寢床環境がもたらす身体的反応—睡眠中の体動時における BIS 値の比較—. 民族衛生, 69 卷 (5): 169 頁-179 頁, 2003 年
- 83) 岡 龍雄, 福田秀樹, 平田 衛, 澤田晋一: 睡眠中の心拍変動の加齢変化. 産衛誌, 50 卷, 129-132, 2008
- 84) 清水徹男: 24 時間の自律神経活動リズム. 生体医工学, 46 卷 (2): 154 頁-159 頁, 2008.
- 85) 齋藤憲, 大塚邦明, 久保豊編: ホルター心電図: 基本的知識の整理と新しいみかた. 医学出版社, 東京, pp193-227, 2005
- 86) 早石修, 井上昌次郎: 快眠の科学. 朝倉書店, 東京, p23, 2002.
- 87) 前掲書 84)p156.
- 88) 前掲書 85)p205.
- 89) 品川佳満, 西岡菜々子, 野口直美, 伊東朋子: 長時間心電図の心拍変動解析による筋委縮性側索硬化症の心・血管系自律神経機能評価. 日本職業・災害医学会会誌, 58 卷 (3): 109 頁-115 頁, 2010.
- 90) 品川佳満: 人工呼吸器を装着した筋委縮性側索硬化症患者の心拍変動の 1/f ゆらぎ特性. 川崎医療福祉学会誌, 18 卷 (1): 271 頁-275 頁, 2008.