

研究テーマ

精神的疲労と睡魔の程度を他覚的定量評価できるツールの開発

研究代表者

施設名 : 兵庫県立尼崎総合医療センター
耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 : 石川 正昭

研究テーマ：精神的疲労と睡魔の程度を他覚的定量評価できるツールの開発

所属先：兵庫県立尼崎総合医療センター 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名：石川 正昭

(はじめに)

少子高齢化が進む中、医療従事者、特にシフトワークに従事する看護師に多大な負担が生じ、離職や休職率が増加する事が予測される。シフトワークは、職場での怪我や医療的なアクシデント増加と関連する事が知られている^{1,2}。特に夜勤は、昼夜逆転の負荷を医療従事者に強いるため、サーカディアンリズムの乱れから睡眠の質や量が低下する。例えば、たった一晩の夜勤でも睡眠障害や健忘に繋がる事が報告されている³⁻⁵。より長期間(10年以上)の夜勤を含むシフトワークに従事する労働者はより強い健忘に悩まされ、それが元のレベルに戻るには離職してから最低5年を要するとも言われている⁶。また日勤だけの労働者よりもシフトワークに従事する労働者は、仕事関連の怪我リスクが約2倍にもものぼると言われている^{1,2}。2019年には、Working Time Societyから声明が出され、睡眠関連の職業的な疲労をどのように管理するか指針が明確になった⁷。この声明によれば、疲労関連のインシデントが起こるプロセスを5段階に分けた:(レベル1: sleep opportunity)、(レベル2: actual sleep obtained)、(レベル3: behavioral symptoms)、(レベル4: fatigue-related errors)、(レベル5: fatigue-related incidents)。レベル3/4の制御において、睡眠関連の疲労をモニタリング/感知する技術の応用が推奨されている。

疲労は曖昧な概念であり、その分類は未だに議論中である。シフトワーク産業において、疲労は7時間未満の睡眠不足/サーカディアンリズムから外れる労働体制から生じるものであり、インシデント/アクシデント/体調に影響を与えるものとされている⁸。疲労の中に精神的疲労という分類がある。精神的疲労は、長時間にわたる負荷の高い認知活動によって引き起こされる生理的疲労の一種であり、タスク継続のための認知能力/意欲を低下させ、タスクのパフォーマンスを悪化させる⁹。交通関連の研究分野の総説から精神的疲労を検出する可能性を持つものとして瞳孔測定法(脳波、眼電図、瞳孔脈波など)のポテンシャルが報告されているが、眠気と精神的疲労では瞳孔測定法への影響が異なる可能性があるとも述べている^{9,10}。瞳孔計測と精神疲労の関連を調べた臨床研究の中には、両者を区別していないものもある⁹。理論的には、眠気は変動し、睡眠をとらない休息や不活動によって悪化する可能性がある。一方、精神的疲労は、数秒間の急激な変動はなく、休息や活動不足によって緩和される。したがって、この2つの状態は、精神生理学的な観点からは同等ではないかもしれない。しかし、眠気による精神疲労は、睡眠をとることで解消することができる。例えば、夜勤に従事する看護師が眠気に関連した精神的疲労を経験した場合、レベル2の段階

など早期に発見することで、業務中に睡眠をとるタイミングなど適切な指導を行うことができる。また、レベル3の段階で、睡眠に関連する精神的疲労と関連しない精神的疲労を区別することができる新しい瞳孔測定技術を開発することで、レベル4・5の発生比率を減らすことに貢献できるかもしれない。

瞳孔光反射(Pupillary light reflex: 以下PLR)は、光刺激によって誘発される動的な瞳孔反応であり、脳幹にある Locus coeruleus (以下LC)によって制御される。LCはノルアドレナリン(NA)作動性経路の中枢であり、興奮性の交感神経ニューロンは頸胸髄の intermediolateral nucleus と superior cervical ganglion を介して瞳孔散大筋へ投射し、抑制性の副交感神経前運動ニューロンは中脳のEdinger-Westphal核を介して瞳孔括約筋へ投射する。LCは光刺激、睡眠／覚醒、痛み、恐怖／不安ネットワークの中枢であるため、様々な生理的・心理的要因がPLRに影響を及ぼす可能性がある¹¹。海上で働くシフトワーカーを含む船員を対象に瞳孔径変動を調査した研究では、シフトワーカーには職務不適切と分類されてしまう瞳孔径変動が大きな船員がいる事も報告している¹²。一方で、PLRに着目してシフトワーカーの疲労や眠気程度を反映するポテンシャルを検証した報告はない。

本研究では眠気・疲労程度を反映するポテンシャルツールとしてPLRに着目した。シフトワークに従事する看護師を対象に疲労と眠気程度を反映する自覚的・他覚的検査を従事前後で行い、繰り返し測定デザインのもとで①自覚的検査における疲労と眠気に関連性、②PLR パラメータの値と眠気・疲労に関する自覚的検査の関連性を検証した。

(方法)

兵庫県立尼崎総合医療センターでシフトワークに従事する15名の看護師を対象とした。耳鼻咽喉科・頭頸部外科ユニット/ICUユニットで働く看護師から被験者選定を行った。喫煙者、正常範囲外BMI (18.5未満、もしくは25以上)の被験者は、選定から除外した。実験開始前に本研究の趣旨を文書で説明し、口頭同意を得た看護師のみを対象とした。個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」及び適用される法令、条例等を遵守した。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう、研究対象者に符号もしくは番号を付与した。本研究は、兵庫県立尼崎総合医療センター倫理委員会の採択を受けて行った(No.4-157)。

被験者には、5回ずつの日勤・夜勤前後の研究参加を求めた。日勤は午前8時半から17時半まで、夜勤は午後5時半から翌日の午前8時半までの労働従事であった。午前7時から8時までの間と午後4時から5時までに測定を行った。測定タイミングとしては、1回目の日勤をD1前、D1後、夜勤をN1前、N1後と設定し、最終的に20個の測定タイミ

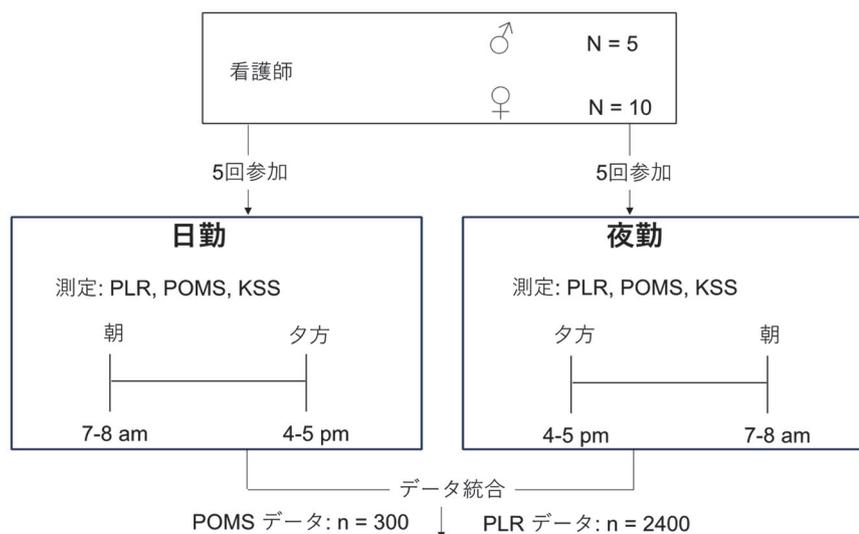
ングとして階層化した。主観的評価として、カロリンスカ眠気尺度(Karolinska sleepiness scale; 以下KSS)とProfile of Mood State (POMS)短縮版を使用した。KSSは眠気程度を反映する代表的な質問票であり、9段階の順序変数で構成されている。1が非常にはっきり目覚めている、3が目覚めている、5がどちらでもない、7が眠い、9がとても眠いと定義されている。POMSは35項目の質問表から構成されており、以下の5つのサブドメインから気分の評価を行える: Anger-Hostility (AH); Confusion-Bewilderment (CB); Depression-Dejection (DD); Fatigue-Inertia (FI); Tension-Anxiety (TA); Vigor-Activity (VA)。VAを除く全てのサブドメインはスコア上昇、VAはスコア低下で気分の増悪と判断できる。サブドメインスコアは、POMS短縮版の説明に従い、年齢と性別で調整したスコアを統計に用いた。得られたPOMSサブドメインのスコア値は、連続変数として使用した。

PLR測定には、携帯用PLR測定機器(PLR3000、NeuroOptics社、USA)を使用した。測定には4種類の光刺激強度(10, 50, 121, 180 μ W)を使用し、過去に報告したstep法を用いて両眼測定によるデータ収集とした¹³。解析に用いるPLRパラメータは、初期瞳孔径(Initial pupil size: INIT)、縮瞳率(DELTA)、最大縮瞳速度(Maximum constriction velocity: MCV)、平均縮瞳速度(Averaged constriction velocity: ACV)、潜時(Latency: LAT)、平均散瞳速度(Averaged dilation velocity: ADV)とした。全てのパラメータ値は連続変数として使用した。

本研究では、PLRパラメータの疲労・眠気程度を反映させるツールとしてのポテンシャルを評価するために、以下の2つの目的を検証する事にした:(目的1) KSSとPOMSサブドメインの関連性;(目的2) PLRパラメータとKSS/POMSサブドメインの関連性。

図1に本研究のデザインを示す。

図 1



目的 1: KSSとPOMSサブドメインの関連性を評価

目的 2: PLRパラメータとKSS/POMSサブドメインの関連性を評価

各被験者に10回の繰り返し測定を行っており、得られたデータはクラスタ化している。データは、POMSでは①被験者、②測定タイミングで、PLRでは①被験者、②測定タイミング、③測定眼、④光刺激強度で階層化している。これらデータに対応するために、混合効果モデルを使用する事にした。その際に級内相関係数(以下ICC)を用いて、ランダム効果に導入する説明変数を検討した。ICCが大きいほど観測値の独立性が低く、マルチレベル分析を行う必要性が高い。ICCが0.1以上をデータに階層性があるとみなし、ランダム効果に導入した。混合効果モデルは固定効果とランダム効果から構成され、評価したい説明変数を固定効果に代入し、主効果として評価する。ランダム効果の導入は、誤差に関する仮定(標本独立性)を緩める事で同一個体がそれぞれに持つ傾向である固定効果を取り除き、主効果のより適切な値を求めるものである。ランダム効果にはランダム切片モデルとランダム傾きモデルがあり、例えばPOMSサブドメインの値を固定効果、個体のIDをランダム切片モデルに定義し、POMSサブドメインの値がKSSに及ぼす値を評価する時、KSSに対するPOMSサブドメインの傾きは、各個体間で同じと仮定している。ランダム傾きモデルはこの傾きが各個体間で異なると仮定しており、ランダム切片のみの使用では結果の偽陽性率が高くなることから、ランダム傾きモデルの使用が推奨されている¹⁴。一方で、ランダム傾きモデルには収束しにくいという問題点もある。

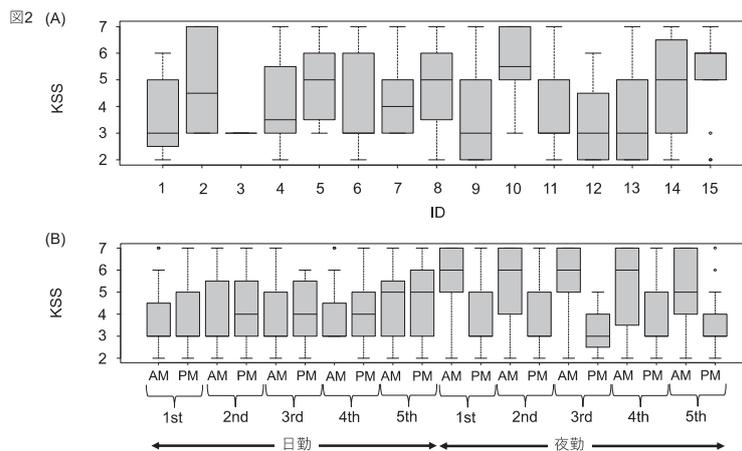
目的1では、順序変数であるKSSを応答変数、6つのPOMSサブドメインを説明変数(固定効果)、被験者ID(n=10)と測定タイミング(n=20)をランダム切片・POMSサブドメインをランダム傾き効果に設定した。これは、POMSサブドメインのKSSに対する傾きは、ID間や測定タイミング間で異なると仮定している。

目的2では、KSSと目的1でKSSと関連のあったサブドメインを応答変数とした。説明変数に6つのPLRパラメータとし、被験者ID(n=10)/測定タイミング(n=20)/光刺激強度(n=4)をランダム切片、6つのPLRパラメータをランダム傾き効果に設定した。これは、PLRパラメータのPOMSサブドメイン/KSSのに対する傾きは、ID間や測定タイミング間で異なると仮定している。

モデルの比較をランダム切片モデル、ランダム傾きモデルで比較し、より大きい対数尤度をbetter modelとして定義した。全ての解析は市販ソフトRを使用して行い、 $p < 0.05$ を有意な差として仮定した。

(目的1に対する結果)

目的とするアウトカムをKSSに設定し、ID間/測定タイミング間での違いを箱ひげ図で評価した。ID間では個体差があり、更にID3と他のIDを比較すると、ID3は個体内差が一番小さい事がわかる(図2A)。また、日勤と夜勤を比較すると、日勤前後ではKSSの変動が小さいにも関わらず、夜勤前後ではKSSの変動が大きく、夜勤明けに眠気程度が強くなる事がわかる(図2B)。なおKSSは9段階までであるが、最大値は7であった。



次に、POMSサブドメインごとの級内相関係数を算出し、サブドメイン値にID/測定タイミングの影響が見られるかどうかを調べた(表1)。

結果、ID間では全サブドメインがICCが0.1以上であり、測定タイミングではFIのみがICCが0.1以上であった。この結果から分析データには階層性があり、POMSサブドメインの値に個体間差・測定タイミングの影響を調整する必要性を考慮した。

表1. POMSサブドメインごとのICC

	ID	測定タイミング
	ICC (95%信頼区間)	
AH	0.55 (0.35, 0.74)	-0.03 (-0.06, -0.005)
CB	0.48 (0.28, 0.68)	0.01 (-0.04, 0.07)
DD	0.54 (0.35, 0.75)	-0.01 (-0.05, 0.02)
FI	0.33 (0.15, 0.52)	0.11 (0.01, 0.21)
TA	0.46 (0.26, 0.66)	0.01 (-0.04, 0.05)
VA	0.70 (0.54, 0.87)	0.02 (-0.03, 0.08)

本研究データは階層性データのため、混合効果モデルを含まず説明変数にPOMSサブドメインを含むモデルをModel1とした。次にランダム切片をIDと測定タイミングとしたモデルをModel2、ランダム傾きをPOMSサブドメインに設定したモデルをModel3とし、その対数尤度を算出したところ、Model1、Model2、Model3はそれぞれ-474、-444、-435であった。つまりModel3がbetter modelであった。

Model1から3にかけての結果を図3に示す。

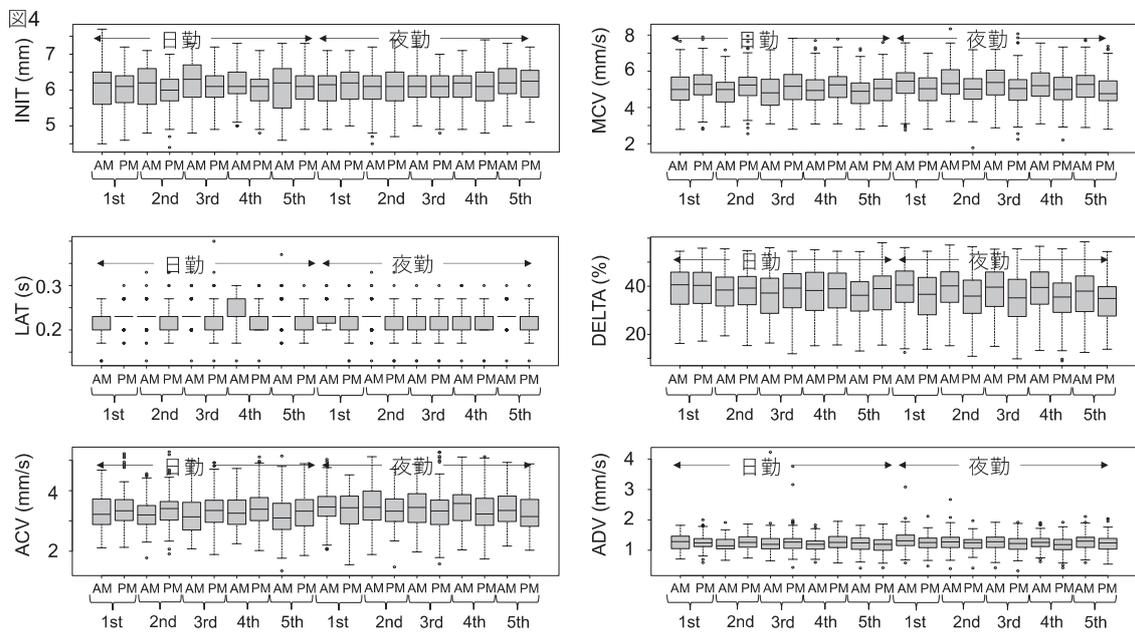
結果として、Model 1/2ではTAやVAが有意であったのに対して、Model3では有意ではなくなっている。また、Model3ではFIのみが有意であり、そのオッズ比（95%信頼区間）は1.14（1.02-1.28）であった。つまり、KSSと関連するのはFIのみであり、FIの増加に伴い眠気程度が上昇する事が明らかとなった。

Model	Parameter	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	OR1	ORlow1	ORhigh1	
Model 1	KSS	213	-1.788	1.177	-1.519	0.129	0.17	0.02	1.68
		314	0.166	1.163	0.143	0.887	1.18	0.12	11.53
		415	0.401	1.163	0.345	0.730	1.49	0.15	14.59
		516	1.316	1.166	1.129	0.259	3.73	0.38	36.62
		617	1.993	1.172	1.700	0.089	7.34	0.74	73.04
	POMS	AH	0.024	0.027	0.909	0.363	1.02	0.97	1.08
		CB	0.012	0.034	0.342	0.732	1.01	0.95	1.08
		DD	-0.014	0.048	-0.292	0.770	0.99	0.90	1.08
		FI	0.082	0.020	4.073	0.000	1.09	1.04	1.13
		TA	-0.060	0.027	-2.260	0.024	0.94	0.89	0.99
VA	-0.037	0.013	-2.806	0.005	0.96	0.94	0.99		
Model 2	KSS	213	-2.707	1.823	-1.485	0.138	0.07	0.00	2.38
		314	-0.328	1.804	-0.182	0.856	0.72	0.02	24.70
		415	-0.027	1.802	-0.015	0.988	0.97	0.03	33.28
		516	1.112	1.800	0.618	0.537	3.04	0.09	103.58
		617	1.920	1.803	1.065	0.287	6.82	0.20	233.79
	POMS	AH	-0.026	0.033	-0.776	0.438	0.97	0.91	1.04
		CB	0.058	0.041	1.423	0.155	1.06	0.98	1.15
		DD	0.017	0.053	0.321	0.748	1.02	0.92	1.13
		FI	0.092	0.027	3.444	0.001	1.10	1.04	1.16
		TA	-0.096	0.033	-2.876	0.004	0.91	0.85	0.97
VA	-0.053	0.023	-2.340	0.019	0.95	0.91	0.99		
Model 3	KSS	213	-2.939	2.844	-1.033	0.301	0.05	0.00	13.95
		314	-0.024	2.862	-0.008	0.993	0.98	0.00	266.68
		415	0.359	2.868	0.125	0.900	1.43	0.01	395.58
		516	1.838	2.891	0.636	0.525	6.28	0.02	1816.81
		617	2.881	2.907	0.991	0.322	17.84	0.06	5315.17
	POMS	AH	-0.053	0.090	-0.593	0.553	0.95	0.80	1.13
		CB	0.090	0.091	0.993	0.321	1.09	0.92	1.31
		DD	-0.019	0.098	-0.199	0.843	0.98	0.81	1.19
		FI	0.130	0.058	2.222	0.026	1.14	1.02	1.28
		TA	-0.100	0.085	-1.173	0.241	0.91	0.77	1.07
VA	-0.052	0.035	-1.461	0.144	0.95	0.89	1.02		

— P < 0.05
— P < 0.01
— P < 0.001
 OR:オッズ比

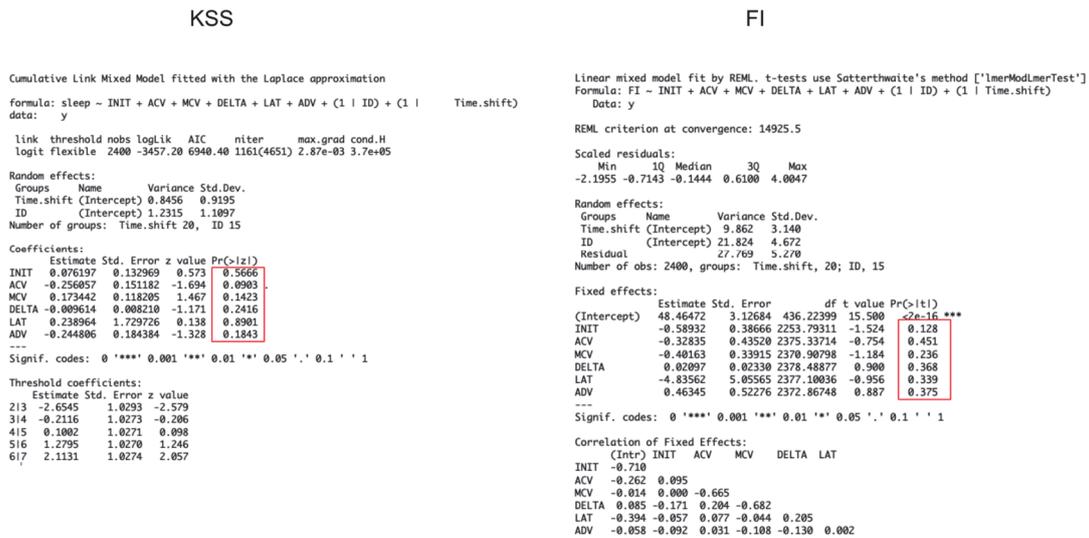
(目的2に対する結果)

PLRパラメータの測定タイミングでの変化を箱ひげ図で評価した (図4)。KSSと異なり、測定タイミングにおいて各パラメータに大きな変化は認めなかった。



次にFI、KSSと関連のあるPLRパラメータ探索を行った。モデルはランダム傾きモデルでFIとKSSを応答変数として、6つのPLRパラメータとIDと測定タイミングを説明変数に設定した。IDと測定タイミングはランダム切片効果、6つのPLRパラメータをランダム傾き効果に設定した。FIに関しては線形混合効果モデル、KSSに関しては順序ロジット混合効果モデルを使用した。FI、KSS共にランダム傾きモデルは収束しなかったため、ランダム切片モデルでの評価とした。KSS/FIいずれも有意なPLRパラメータは認めなかった(図5)。

図5



(考察)

目的1ではランダム傾きモデルがbetter modelであり、FIのみがKSSと関連するPOMSサブドメインであった。一方で、目的2ではいずれのPLRパラメータもFI、KSSと関連していなかった。

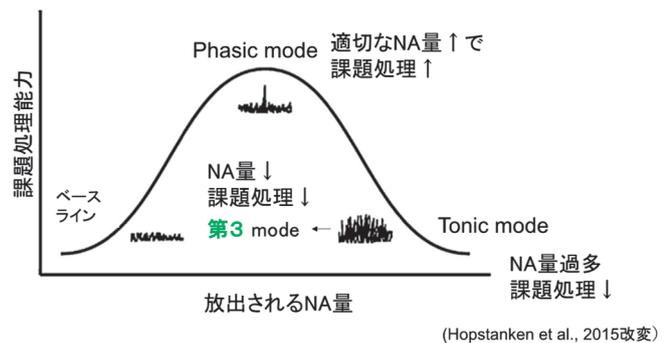
本研究は、一人の被験者を反復測定するデザインとしている。これによりデータは階層性を有している可能性があり、通常線形回帰が仮定するデータの独立性から逸脱している。そのためISSを使用して、階層性を有するデータ項目を探索した。結果として、IDや測定タイミングがその可能性として示唆された(表1)。階層性データの効果を考慮する事で、結果の偽陽性が防げる事がわかる(図3)。例えば、Model1と2ではFI、TA、VAが有意、Model3ではFIのみとなっている。ランダム効果、更に言えばランダム傾きモデル効果は、結果の偽陽性率を減少させる事が知られており¹⁴、今回の結果でも確認できた。一方で、ランダム傾きモデルは、切片モデルよりもモデルの収束に問題点を抱えており、今回の目的2でもいずれの解析でもランダム傾きモデルは収束しなかったため、ランダム切片モデルを使用せざるを得なかった。そのため結果の偽陰性の可能性は否定できないが、KSSやFIを反映するPLRパラメータは認めないと結論づけた。

本研究を開始した動機は、疲労や眠気程度はPLR変化に反映され、PLRパラメータはバイオマーカーとして使用できるのではないかと考えたからである。残念ながら、本研究ではそのような成果は得られなかった。この理由として、一つ考えられるのは測定条件である。今回、測定を行ったのは仕事前後である。KSSの最大値は7であり、すごく眠いとされる9を訴えた被験者はいなかった。つまり、今回設定した条件ではPLRパラメータに反映されるほどの眠気を誘発できなかつた可能性がある。もし、夜勤時の夜中に測定するなどの測定条件を工夫し、KSSが9を訴えるような状態になれば、PLRパラメータに変化が生じるかもしれない。過剰な課題負荷などにより精神的疲労が生じると縮瞳が生じる場合があり、これにはLC-NA回路の第3モードが重要な役割を担っているとされている¹⁵。これは適切な課題が与えられるとLCからNA放出量が増加し、課題処理能力が向上し、瞳孔は賛同する。しかし、この状態が長く続くとNA放出量は減少し、課題処理能力は低下する。更にこの状態を継続すると、NA放出量が低下する状態から、反応性の低下に移行し、それにより縮瞳するとされている。

この状態は、一般的に精神的疲労とされている(図6)。

今回、縮瞳を認めなかった原因として、PLRパラメータ変化を起こすほどのFI変化ではなかつた可能性が挙げられる。よりFIやKSSの程度が強くなる時間帯での測定条件の見直しが必要と考える。

図6



(Hopstanken et al., 2015改変)

(まとめ)

本研究成果から、KSSを反映するPOMSサブドメインFIのポテンシャルが明らかとなった。一方で、FIやKSSを反映するPLRパラメータはなく、FI/KSS程度を更に強くした条件下での測定が必要と考える。

(参考文献)

1. Wong IS, McLeod CB, Demers PA. Shift work trends and risk of work injury among Canadian workers. *Scand J Work Environ Health*. 2011;37(1):54-61.
2. Wagstaff AS, Sigstad Lie JA. Shift and night work and long working hours—a systematic review of safety implications. *Scand J Work Environ Health*. 2011;37(3):173-185.
3. Machi MS, Staum M, Callaway CW, et al. The relationship between shift work, sleep, and cognition in career emergency physicians. *Acad Emerg Med*. 2012;19(1):85-91.
4. Ansiau D, Wild P, Niezborala M, Rouch I, Marquie JC. Effects of working conditions and sleep of the previous day on cognitive performance. *Appl Ergon*. 2008;39(1):99-106.
5. Tadinac M, Sekulic A, Hromatko I, Mazul-Sunko B, Ivancic R. Age and individual sleep characteristics affect cognitive performance in anesthesiology residents after a 24-hour shift. *Acta Clin Croat*. 2014;53(1):22-30.
6. Marquie JC, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D. Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study. *Occup Environ Med*. 2015;72(4):258-264.
7. Wong IS, Popkin S, Folkard S. Working Time Society consensus statements: A multi-level approach to managing occupational sleep-related fatigue. *Ind Health*. 2019;57(2):228-244.
8. Maisey G, Cattani M, Devine A, Lo J, Dunican IC. The Sleep of Shift Workers in a Remote Mining Operation: Methodology for a Randomized Control Trial to Determine Evidence-Based Interventions. *Front Neurosci*. 2020;14:579668.
9. Bafna T, Hansen JP. Mental fatigue measurement using eye metrics: A systematic literature review. *Psychophysiology*. 2021;58(6):e13828.
10. Hu X, Lodewijks G. Detecting fatigue in car drivers and aircraft pilots by using non-invasive measures: The value of differentiation of sleepiness and mental fatigue. *J Safety Res*. 2020;72:173-187.

11. Szabadi E. Functional Organization of the Sympathetic Pathways Controlling the Pupil: Light-Inhibited and Light-Stimulated Pathways. *Front Neurol.* 2018;9:1069.
12. Oldenburg M, Jensen HJ. Sleepiness of day workers and watchkeepers on board at high seas: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(7):e028449.
13. Hatsukawa H, Ishikawa M. Decreased initial pupil size and shortened constriction latency due to negative mood states and mental fatigue in clinical subacute pain models. *Physiol Behav.* 2022;253:113850.
14. Harrison XA, Donaldson L, Correa-Cano ME, et al. A brief introduction to mixed effects modelling and multi-model inference in ecology. *PeerJ.* 2018;6:e4794.
15. Hopstaken JF, van der Linden D, Bakker AB, Kompier MA. The window of my eyes: Task disengagement and mental fatigue covary with pupil dynamics. *Biol Psychol.* 2015;110:100-106.