

第1回 Sleep Symposium in Kansai (SSK)

日時：平成18年1月21日（土）14:00～19:20（受付 13:30～）

会場：大阪大学中之島センター 10階 佐治敬三記念ホール

テーマ：OSAS の症候学とその帰結

14:00～14:50 : OSAS の疫学を理解するために押さえておきたいこと

—OSAS の概念の歴史的変遷とその診断方法—

京都大学高次脳機能総合研究センター 立花 直子

14:50～15:40 : 小児における OSAS

大阪大学医学系研究科小児発達医学 谷池 雅子

15:40～16:00 : coffee break

16:00～16:40 : OSAS と眠気

大阪府こころの健康総合センター 三上 章良

16:40～17:30 : OSAS と認知機能

愛媛大学医学部神経精神医学講座 池田 学

17:30～18:00 : OSAS と交通事故

大阪回生病院睡眠医療センター 大井 元晴

18:00～18:50 : OSAS と代謝異常および循環器疾患

京都大学医学部附属病院 理学療法部 陳 和夫

18:50～19:20 : 睡眠研究の今後の課題

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

システム研究部門制御分野 本多 和樹

19:30～21:30 Get Together Party 大阪大学中之島センター 9階 交流サロン

事務局：大阪大学医学部小児科：谷池雅子 FAX: 06-6879-3939 TEL: 06-6879-3932

主催 Sleep Symposium in Kansai (SSK) 組織委員会



後援 Osaka Sleep Health Network



Endorsed by World Association of Sleep Medicine

協賛(50音順)

アステラス製薬株式会社

帝人在宅医療関西株式会社

アルフレッサ フーマ株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

株式会社小池メディカル

ノバルティス フーマ株式会社

タイコ ヘルスケア ジャパン株式会社

藤本製薬株式会社

大日本住友製薬株式会社

フジ・レスピロニクス株式会社

田辺製薬株式会社



第1回 Sleep Symposium in Kansai (SSK) 開催にあたって

SSKは、睡眠研究および睡眠医療に関する世界最新の知見について学習できる機会を提供するとともに、睡眠研究者および睡眠医療従事者の交流と親睦を図り、日本の睡眠研究や医療の今後の望ましい展開に貢献することを目的としています。

今回はテーマとして、「閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) の症候学とその帰結」を選びました。OSASは2003年2月の山陽新幹線運転士の居眠り運転事件以来、マスコミに取り上げられることも増え、世間での認知度も上がっていますが、日本での取り組みはまだ遅れており、欧米のように、OSASの症候について多面的に取り組まれ、睡眠研究の一分野を成しているところまで至っていません。このシンポジウムを機会に、これまでの「OSASは呼吸器科の守備範囲」「不眠は精神科の担当分野」といった狭い考え方から離れて、多くの方が睡眠に関係する病気や病態について広い視点からその症候をとらえ、かかわっていく必要性を認識されるようになることを願っております。

Sleep Symposium in Kansai (SSK) 組織委員会

石金病院 副院長

香坂 雅子

東京北社会保険病院 副院長

神山 潤

岩手医科大学精神医学講座 助教授

鈴木 満

NPO 法人 Osaka Sleep Health Network 理事長

立花 直子

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学 助教授

谷池 雅子

大阪回生病院睡眠医療センター 部長

谷口 充孝

金沢医科大学 脳脊髄神経治療学(神経内科) 助教授

堀 有行

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 助教授

本多 和樹

大阪府こころの健康総合センター 参事

三上 章良

国立循環器病センター 脳血管内科 医長

山本 晴子



OSAS の疫学を理解するために押さえておきたいこと

—OSAS の概念の歴史的変遷とその診断方法—

京都大学高次脳機能総合研究センター

関西電力病院 神経内科

立花 直子

立花 直子(たちばな なおこ)

1983 年大阪大学医学部卒業。同大学医学部付属病院神経科精神科にて研修医の後、大阪府立公衆衛生研究所、大阪府立成人病センターを経て 1990 年 London 大学大学院 (Institute of Psychiatry) にて神経科学専攻)にて修士号取得。その後、同大学 Institute of Neurology 臨床神経生理部門客員研究員。英国滞在中に精神医学と神経学のはざまの領域としての睡眠研究に興味を持つようになり、1992 年帰国後、京都大学医学部大学院(高次脳統御医学専攻)に入学、REM 睡眠時の運動機能および種々の神経疾患の睡眠異常の研究に従事するが、臨床としての睡眠医学の存在を知り、Stanford 大学睡眠センターにて研修を受け、1996 年愛媛大学医学部神経科精神科助手、1999 年大阪回生病院睡眠医療センター、2001 年 Harvard 大学 Brigham & Women's 病院睡眠医学部門を経て、米国睡眠医学会の International sleep specialist 資格を取得。2001 年 9 月に帰国、大阪府立健康科学センターにて、米国での睡眠医学の経験をもとに、基本的な睡眠関連疾患のスクリーニング、患者教育につながる睡眠プログラムを開発するかたわら、2004 年 7 月に NPO 法人 大阪スリープヘルスネットワークを設立。2005 年 10 月より、関西電力病院神経内科にて他科との連携の中で実践できる日本型の睡眠医療の方法を試行錯誤しながら、研究面では、京都大学医学研究科高次脳機能総合センター非常勤講師として脳と睡眠というテーマを摸索中。

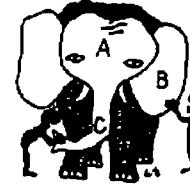
OSASの疫学を理解するために押さえておきたいこと —OSASの概念の歴史的変遷とその診断方法—

京都大学高次脳機能総合研究センター
関西電力病院・神経内科

立花 直子

- その病気はどれくらい多いか？
- その病気は放置するとどうなるのか？
- その病気は介入するとどうなるのか？

↑
その病気はどういうものか？



1730

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Vol. 329 No. 23

THE OCCURRENCE OF SLEEP-DISORDERED BREATHING AMONG MIDDLE-AGED ADULTS

TEERRY YOUNG, PH.D., MARIA PALTA, PH.D., JEROME DEMPSEY, PH.D., JAMES SKATRUD, M.D., STEVEN WEISS, PH.D., AND SAIFAWI BACH, M.D.

Abstract Background. Limited data have suggested that sleep-disordered breathing, a condition of repeated episodes of apnea and hypopnea during sleep, is prevalent among adults. Data from the Wisconsin Sleep Cohort Study, a longitudinal study of the natural history of cardio-pulmonary disorders of sleep, were used to estimate the prevalence of undiagnosed sleep-disordered breathing among adults and address its importance to the public health.

Methods. A random sample of 602 employed men and women 30 to 60 years old were studied by overnight polysomnography to determine the frequency of episodes of apnea and hypopnea per hour of sleep (the apnea-hypopnea score). We measured the age- and sex-specific prevalence of sleep-disordered breathing in this group using cutoff points for the apnea-hypopnea score (>5 , >10 , and >15); we used logistic regression to investigate risk factors.

Results. The estimated prevalence of sleep-disordered breathing, defined as ≥ 5 apnea-hypopnea events/hour, was 9 percent in women and 14 percent for men. We estimated that 2 percent of women and 4 percent of men in the middle-aged work force meet the minimal diagnostic criteria for the sleep apnea syndrome (an apnea-hypopnea score of 5 or higher and daytime hypoventilation). Men's sex and obesity were strongly associated with sleep-disordered breathing. In contrast to habitual snorers, both men and women, tended to have a higher prevalence of apnea-hypopnea scores of 15 or higher.

Conclusions. The prevalence of undiagnosed sleep-disordered breathing is high among men and is much higher than previously suspected among women. Undiagnosed sleep-disordered breathing is associated with daytime hypoventilation. (N Engl J Med 1993;328:1230-5.)

Young et al. 1993

定義とパラメータで結果は変わる

30から60歳の州職員602人を対象に検討

(Young et al., 1993)

- **Sleep-disordered breathing (SDB) 睡眠呼吸障害 (AHI ≥ 5)**: 男性の24% 女性の9%
- **(AHI ≥ 15)**: 男性の9% 女性の4% AH1基準を変えると有病率も変る
- **Sleep apnea syndrome (SAS) 睡眠時無呼吸症候群 (AHI ≥ 5 かつ眠気)**: 男性の4%、女性の2%

AHI: apnea-hypopnea index 無呼吸低呼吸指数

用語

- Sleep-disordered Breathing (SDB)
- Sleep Apnea Syndrome (SAS)

nCPAP療法の保険適用の実際

在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料 : 250点

(機器加算として1210点)

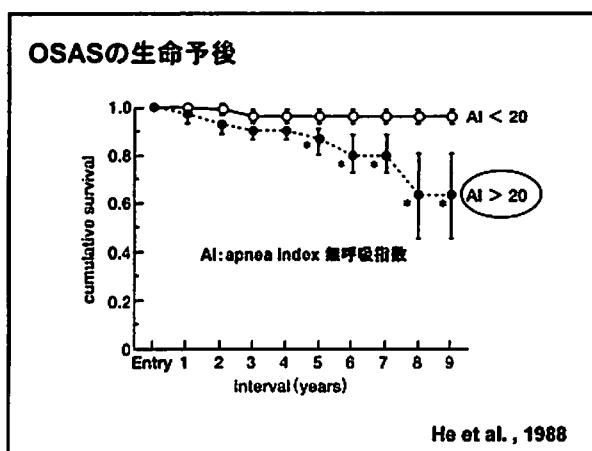
大原則：在宅療養指導管理料は、月1回に限り算定。睡眠時無呼吸症候群である患者について、在宅において実施する呼吸療法をいう。

対象：以下のすべての基準に該当する患者
(無呼吸低呼吸指数が40以上の場合、イのみで可)

ア 無呼吸低呼吸指数が20以上

イ 日中の傾眠、起床時の頭痛などの自覚症状が強く、日常生活に支障あり

ウ 験観ポリグラフィ上、頻回の睡眠時無呼吸が原因で、睡眠の分断化、深睡感が著しく減少又は欠如し、持続陽圧療法により正常化される



Apneaの定義

持続時間10秒以上の呼吸停止

AI:apnea index(無呼吸指数)

無呼吸(気流の完全な停止)の回数を睡眠1時間あたりに換算

Hypopneaの定義

OSASの概念の成立の過程 (1956-1988)

- 当初、臨床症状を中心に疾患単位の確立が試みられたが、睡眠時の状態の評価が必要となった。
 - 睡眠時の状態の評価のために睡眠ポリグラフィ(PSG)が導入され、徐々に睡眠関連疾患の検査のゴールドスタンダードとしての位置づけを得る
 - その中のパラメータとして計測が容易な無呼吸の回数、そしてそれを睡眠1時間あたりに換算したAIがOSASの重症度評価として使われるようになった

Pickwick 症候群 (Burwell 1956)

- ・高度の肥満
 - ・傾眠
 - ・睡眠中の周期性呼吸

↓

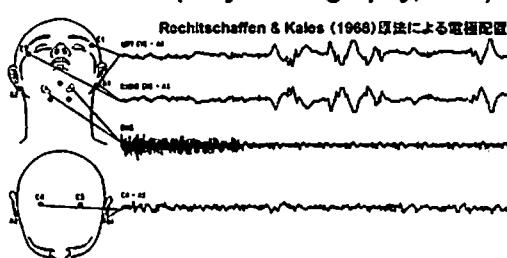
 - ・チアノーゼ
 - ・二次的赤血球増加
 - ・右室肥大
 - ・右心不全
 - ・筋強縮



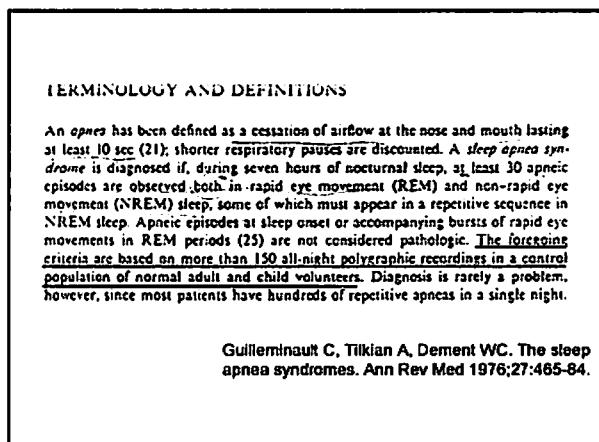
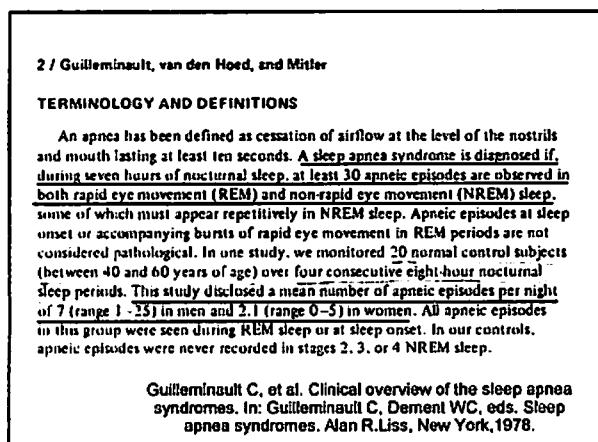
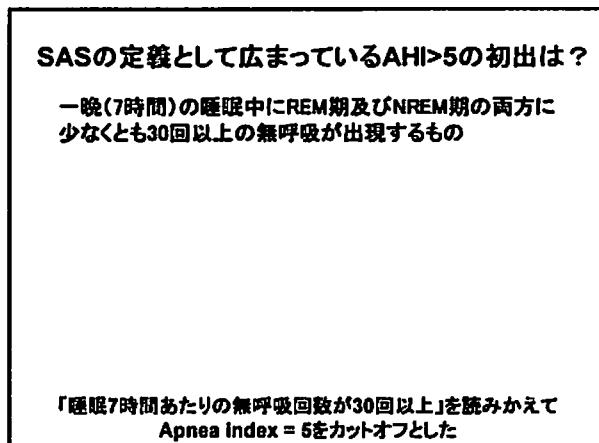
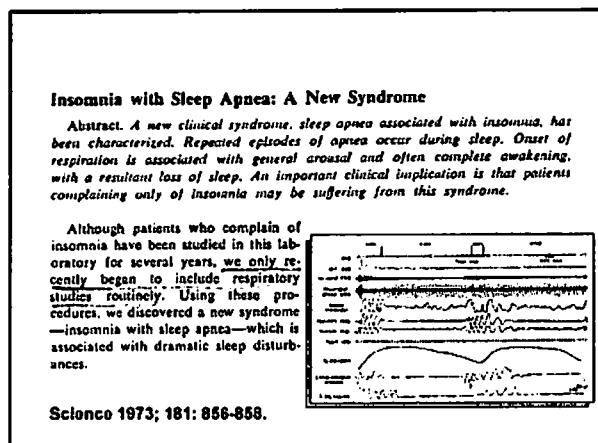
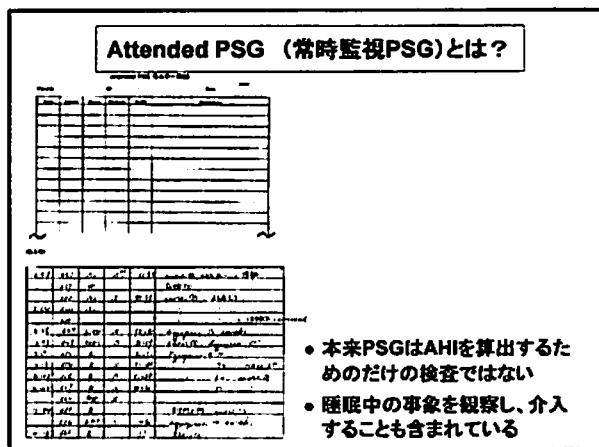
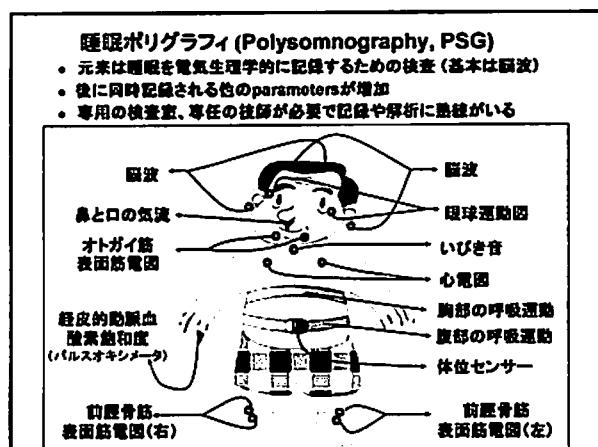
Pickwick 症候群からOSASへ

- Pickwick症候群の周期性呼吸が睡眠時に反復して起こる無呼吸によることを証明 (Jung & Kuhlo 1965)
 - 睡眠時の頸回の呼吸停止終了時には一過性覚醒を伴うことを記載 (Gasteau et al. 1965)
 - 同様の睡眠中の呼吸停止ないしは周期性呼吸と昼間の傾眠が見られた非肥満者例を報告 (Duron et al. 1967, Lugaresi et al. 1968, Kuhlo et al. 1969)
 - Pickwick症候群に気管切開術を行い、睡眠中の呼吸停止が主として上気道の閉塞によることを示す (Kuhlo et al. 1969)
 - 非肥満者であるが下顎形成不全があり、Pickwick症候群と同様の周期性呼吸と傾眠を呈した例を気管瘻形成術により治療 (Hishikawa et al. 1970)

睡眠ポリグラフィ (Polysomnography, PSG)



睡眠の内容を評価するための
gold standardであるとともに
多種の生体信号を記録する



OSASの概念の歴史的変遷

「重度の肥満者に起る呼吸と循環の病気
(いわゆるPickwick syndrome)」
(Burwell 1956)



「上気道の閉塞をその主因とする睡眠の病気であり、その重症度の客観的所見はPSGによって得られる」
(Guilleminault et al. 1976—)

OSASのPSG上の定義の変遷

- 7時間の睡眠中に30回以上の無呼吸(持続時間 ≥ 10 秒)をきたす場合

→ AI (apnea index) ≥ 5



- 無呼吸(気流の停止)も低呼吸(気流の減少)も本質的には変わりない

→ AHI (apnea/hypopnea index) ≥ 5



Hypopneaの定義

(国際的にコンセンサスを得ている定義はない)

AASM Chicago criteria, 1999

- 研究目的
- 信頼できる呼吸測定方法のもとで行われることが大前提
- 持続時間 : 10秒以上
- 振幅基準 : 50%以上低下
or
振幅が50%未満の場合には、酸素飽和度の3%以上の低下か、arousalの出現

AASM Position paper, 2001

- 臨床目的
(Medicare, MedicadeのCPAP適応基準)
- 持続時間 : 10秒以上
- 振幅基準 : 30%以上低下
and
酸素飽和度の4%以上の低下

Syndrome : 症候群

ひとそろいの臨床症状+客観的所見(PSGによる)

しかし、あくまでも臨床症状に重点がおかれていた

OSASの診断基準 (ICSD, 1990)

- 強い眠気または不眠
- 睡眠中の頻回の閉塞性の呼吸停止
- 随伴する特徴
 - 1. 激しいびき
 - 2. 明、起床時の頭痛
 - 3. 覚醒時の口渴
 - 4. 小児では睡眠中の胸壁陥没
- 睡眠ポリグラフ検査
 - 1. 10秒以上の閉塞性無呼吸が睡眠1時間あたり5回以上出現し、かつ以下のうち一つ以上が当てはまる。
 - 2. 無呼吸に伴う頻回の覚醒反応
 - 3. 後脈や頸脈
 - 4. 無呼吸に伴う動脈血酸素飽和度の低下、次の状態を伴うかどうかは問わない。
 - 5. MSLTで、平均10分未満の入眠潜時

最小限基準:A+B+C

OSASの概念の特異性

- 臨床症状で疑い、検査値で確定(ないしは重症度診断)をする
- 臨床症状(いびき、日中の眠気、倦怠感、不眠)が数値化しにくく、本人の自覚と周囲の見立てが食い違うことが多い
- どの症状、どの値をもって治療が必要、予後が悪いと考えるのか?

Consequences of OSAS/SDB		
Effect	Magnitude (odds ratio)	Reference
Neurocognitive		
Motor vehicle accidents	7.0	Toran-Santos et al (1999)
Occupational accidents	2.2	Lindberg et al. (2001)
Cardiovascular		
Prevalent hypertension	1.4	Nieto et al. (2000)
Incident hypertension	2.9	Poppard et al. (2000)
Coronary disease	1.3	Shahar et al. (2001)
Fatal Cardiovascular events	2.9	Marin et al. (2005)
Congestive heart failure	2.4	Shahar et al. (2001)
Stroke	1.6	Shahar et al. (2001)
Stroke & death from any cause	2.0	Yaggi et al. (2005)

OSASの疫学データに対する注意点

1. OSAS = AHIがある値以上 + 臨床症状
 - 臨床症状: 呼吸、高血圧、循環器系合併症などいろいろ
 - 眠気の基準がいろいろ
 - 各論文で定義されているOSASは異なる集団である可能性がある
2. SDB (あるいはOSA) = AHIがある値以上
 - 研究をすすめるには楽な概念(検査さえできれば、臨床技量は問われない)

OSASの診断基準 (ICSD 2nd, 2005)	
A. 以下のうち少なくとも1項目	
<ul style="list-style-type: none"> - 覚醒中の意図しない呼吸エピソード、日中の眠気、すっきりしない感覚、疲労または不眠 - 呼吸が止まる、あえぎ、息が詰まるなどで目が醒める - ベッドパートナーによるいびき、呼吸の中断の報告 	
B. PSGで、以下のことを示す	C. PSGで、以下のことを示す
<ul style="list-style-type: none"> - 睡眠1時間あたり15回以上のscorable respiratory event - 呼吸努力の証拠 	<ul style="list-style-type: none"> - 睡眠1時間あたり15回以上のscorable respiratory event - 呼吸努力の証拠
D. 障害は、現存する他の睡眠関連疾患、内科・神経疾患、薬剤・物質の使用による障害では説明できない	D. 障害は、現存する他の睡眠関連疾患、内科・神経疾患、薬剤・物質の使用による障害では説明できない
(AB and D OR C and D)	

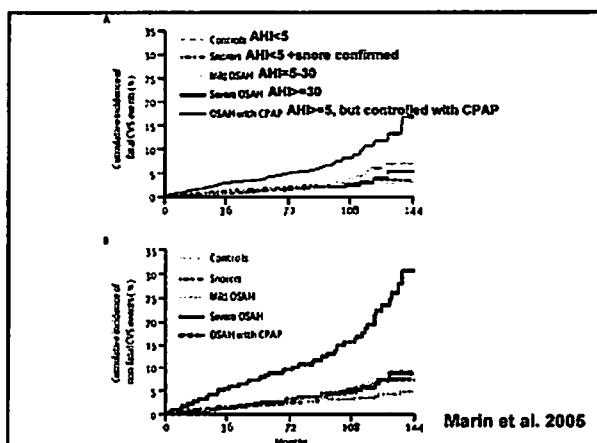
Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study

Summary
The effect of chronic daytime sleepiness-hypopnoea as a health burden for men and the potential protective effect of chronic daytime sleepiness-hypopnoea treated with continuous positive airway pressure (CPAP) in comparison to uncomplicated forms of mild and moderate cardiovascular disease in simple snoring, patients with untreated obstructive sleep apnoea-hypopnoea, patients treated with CPAP, and healthy men recruited from the general population.

Introduction
Obstructive sleep apnoea-hypopnoea (OSAHS) is associated with increased risk of cardiovascular disease. The present study aimed to compare the long-term cardiovascular outcomes between OSAHS patients, patients with uncomplicated daytime sleep apnoea-hypopnoea (ASAH), patients with uncomplicated daytime sleepiness-hypopnoea (SSH), and healthy men. The primary outcome was the incidence of all-cause mortality, and secondary outcomes were cardiovascular diseases, stroke, myocardial infarction, and peripheral vascular disease.

Methods
We recruited men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea or daytime snoring from a sleep clinic, and a population-based sample of healthy men, matched for age and body-mass index with the patients with untreated daytime sleep apnoea-hypopnoea. The prevalence of daytime sleepiness-hypopnoea was determined with the Epworth Sleepiness Scale. The primary outcome was calculated as the number of deaths per 100 person-years and the proportion per hour of sleep. Participants were followed up at least once per year for a mean of 12·1 years (SD 1·4) and CPAP treatment was checked with the Epworth Sleepiness Scale. Total cardiovascular events (stroke, myocardial infarction, or peripheral vascular disease) were also plotted against time. Cox proportional hazard analysis showed that untreated severe obstructive sleep apnoea-hypopnoea significantly increased the risk of total deaths, stroke, myocardial infarction, and peripheral vascular disease compared with healthy participants.

Conclusion
In men, severe daytime sleep apnoea-hypopnoea significantly increases the risk of fatal and non-fatal cardiovascular events. CPAP treatment reduces this risk.



OSASの概念の歴史的変遷

「重度の肥満者に起こる呼吸と循環の病気
(いわゆるPickwick syndrome)」
(Burwell 1956)

「上気道の閉塞をその主座とする睡眠の病気であり、その重症度の客観的所見はPSGによって得られる」
(Guilleminault et al. 1976-)

「循環器疾患のリスクファクターとなる頻度の高い生活習慣病」
(Quan et al. 2005)

AHI基準を変えたときのSDBの有病率

Subjects (%)	Prevalence, % (95% CI)		
	AHI > 5	AHI > 10	AHI > 15
Men, yr			
40-49	1,660 (65.7)	24.3 (21.4-27.2)	17.3 (14.5-19.9)
50-59	520 (22.6)	13.2 (10.8-16.6)	11.9 (9.1-13.5)
60-69	275 (11.7)	20.9 (16.4-24.3)	22.0 (13.3-28.0)
Total	2,333 (100)	27.1 (24.7-30.4)	18.0 (16.3-21.7)
Women, yr			
40-49	1,491 (59.7)	4.2 (3.0-7.4)	2.9 (0.8-4.9)
50-59	582 (23.4)	23.2 (15.5-31.6)	2.9 (0.3-4.1)
60-69	434 (16.9)	28.4 (22.5-34.0)	9.3 (5.1-13.6)
Total	2,497 (100)	16.8 (14.5-19.2)	6.7 (5.1-8.1)

Definition of abbreviations: AHI = apnea-hypopnea index; 95% CI = 95% confidence interval.

Randomly selected people from the Korean Health and Genome Study (N=5,020, 40-69 yrs) were studied by PSG (N=457), and prevalence of SDB was extrapolated.

Kim et al. 2004

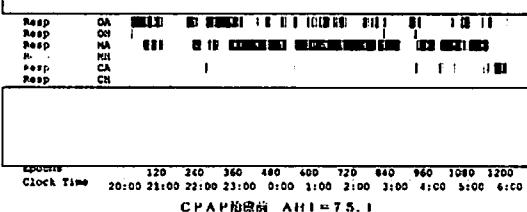
人口の1%は膨大な数である

日本男性人口(30-59歳, 2000年)	52,688,000
1%	526,880
3%	1,580,640
4%	2,107,520
5%	2,634,400
10%	5,268,800

OSASの概念の特異性

- 臨床症状で疑い、検査値で確定(ないしは重症度診断)をする
- 臨床症状(いびき、日中の眠気、倦怠感、不眠)が数値化しにくく、本人の自覚と周囲の見立てが食い違うことが多い
- どの症状、どの値をもって治療が必要、予後が悪いと考えるのか？
- AHIで暫定的に重症度を決めようとしたときに全例にPSGを実施することが困難かもしれない

PSGでしか得られないAHIの背景にある情報は？



OSAの治療目標と考えられる事象

- 間歇的低酸素
- 交感神経系活動亢進
- 胸腔内圧(食道内圧)の低下
→主として心血管系疾患に影響
- Arousal(睡眠の分断)
→主として日中の眠気に影響

治療の意義

- 合併症の予防と改善 - 予後に直結
(高血圧・虚血性心疾患・心不全・不整脈・脳卒中・耐糖能異常)
- 症状の改善
(昼間の眠気・いびき・中途覚醒・熟眠感欠如・起床時の頭痛や倦怠感・精神症状・認知障害)
QOLの改善とともに職業によっては他害の要因(交通事故や労働災害)を無くすという意味からも無視できない

小児における OSAS

大阪大学医学系研究科小児発達医学 谷池雅子

谷池 雅子（たにいけ まさこ）

1983年大阪大学医学部卒業。大阪大学医学部附属病院小児科にて初期研修後、大阪警察病院小児科に医員として勤務。その後大阪大学医学部附属病院医員を経て、1994年から2年間ノースカロライナ大学神経病理学教室に留学。帰国後大阪大学医学部小児科助手、2002年より同講師。2004年より同助教授、2005年同病院教授。所属学会：日本小児科学会、日本小児神経学会、日本神経化学会、日本神経学会、Society for Neuroscience、American Association of Neuropathologists、WASM。基礎研究では、脳変性疾患の病態解明、臨床研究では小児の睡眠異常について研究中。大阪スリープヘルスネットワーク副理事長。

小児におけるOSAS

大阪大学医学系研究科小児発達医学
谷池 雅子

睡眠中の呼吸は小児と成人で異なる

Marcus, CL. Sleep-disordered Breathing in Children.
"State of the Art" Am J Respir Crit Care Med 2001;164:16-30

- 小児では分時換気量のみならず呼吸数も低下する
- 乳幼児では、胸郭のコンプライアンスは肺の3倍も大きい（→吸気時の胸郭の奇異性運動）
- 上気道の解剖学的差異：乳児は口呼吸がうまくできない
- 觉醒の閾値が高い（軽度の低酸素血症では覚醒しない）
- 中枢性無呼吸は正常乳幼児でもよく認められる

→ OSASの病態も成人と小児では異なる

睡眠関連疾患国際分類第2版

International Classification of Sleep Disorders,
2nd version, 2005
(ICSD-2)

小児OSASを、
独立した疾患として
記載している

小児OSASの本質的な特徴

[選択する不完全な
間欠的な] 閉塞により正常な [睡眠中の換気]
[呼吸機械] が障害されること

以下のどれがあっても良い

- 周期的な閉塞性無呼吸（=成人OSAS）
- 閉塞性低換気：
部分的な閉塞 → 高CO₂血症・SpO₂低下
- 上気道抵抗症候群：いびきをかき、明らかな
気道閉塞を認めないが、食道内圧が陰性に振れ
一過性覚醒を伴う

ICSD-2

小児OSASの特徴

- 皮質上の覚醒を認めない → 睡眠構築は正常
- 乳児や筋弱力がある患者はいびきがないことがある
- コンプライアンスが高い胸郭 → 奇異性呼吸 → 液斗胸
- 异常な睡眠体位：座位・えびぞり
- 多汗
- 成長障害の原因となる
- 認知・行動面での合併症：発達遅滞
学業不振、ADHD、攻撃的な行動
- 心血管性合併症：肺高血圧、肺性心、高血圧



ICSD-2

統計的データ

- 健常児の2.9%に認められる
- 学童期前に最も有病率が高い
- 思春期前には性差はない
- 民族差がある

（アフリカ系アメリカ人 > 白色人種）

ICSD-2

危険因子

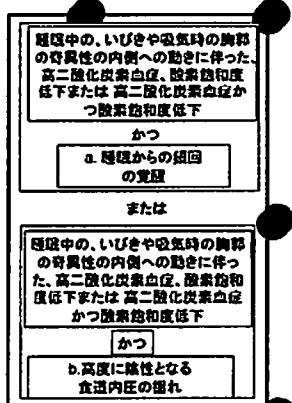
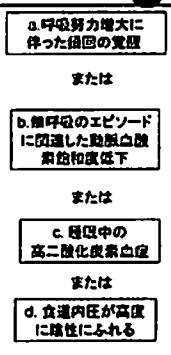
- 扁桃・アデノイド腫大
- 肥満
- 頭面奇形（小顎症、顎面正中低形成等）
- Down症候群
- 神経筋疾患
- 脳性麻痺
- 食道逆流症
- ムコ多糖症 / 鎧形赤血球症
- 咽頭弁移植術後

ICSD-2

診断基準 A+B+C+D

- A) 保護者によって、睡眠時のいびき、または、努力性あるいは閉塞性呼吸が報告されている
- B) 保護者によって、次の内少なくとも一つの項目が報告されている
 - ・吸気時の奇異性の胸郭の内側への動き
 - ・体動を伴う覚醒
 - ・多汗
 - ・睡眠時に頭を過伸展させている
 - ・昼間の眠気、多動、攻撃的な行動
 - ・成長障害
 - ・朝の頭痛
 - ・二次性夜尿
- C) AHI >1

ICSD-2



小児OSASの診断

Standards and Indications for
Cardiopulmonary Sleep Studies in Children
(American Thoracic Society, 1995)

- Primary snoringとOSASを鑑別するためには、PSG検査が推奨される（全ての慢性いびきを認める小児はPSG検査の適応である）
- 昼間の眠気、成長障害、多汗、呼吸循環障害がある子供は、PSG検査の適応である

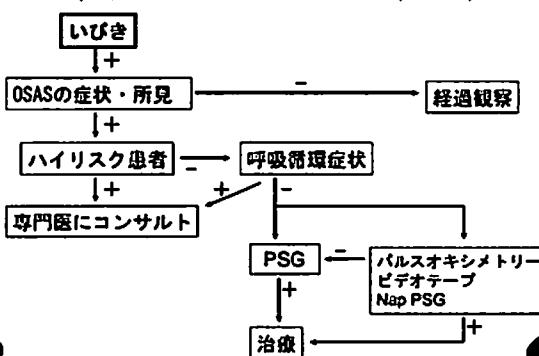
小児OSASの診断

終夜PSGがgolden standardではあるが、

- 小児の睡眠センターが不足しているため、PSGに代わるスクリーニングの方法が探られている。しかし、終夜のビデオテープやパルスオキシメトリー、nap PSGは偽陰性率が高い
Sleep-disordered Breathing in Children.
"State of the Art" Marcus, CL. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:16-30
- OSASを診断するまでのPSGのクライテリアがないのが問題。ただし、質問用紙や、パルスオキシメトリー、オーディオテープやビデオテープ、午睡 PSGは、OSASの診断においてPSGにかわるものではない

Technical Report: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome (American Academy of Pediatrics, 2002)

Diagnosis and Management of Childhood OSAS
(Clinical Practice Guideline, 2002)



大阪大学小児科におけるOSAS 診療の現状

- 病棟は、50床、7つの専門グループに分かれて入院患者を担当。半分弱が悪性腫瘍の患者で、重症率の高い病棟
- 外来は隔週水曜日午後2名で紹介患者を診療。
- 睡眠医療の専門トレーニングを受けた医師はない
- 技師のサポートはない

当科におけるOSAS診療の流れ

小児の睡眠質問用紙
体重・身長・頭周囲・体脂肪率計測
Home Videotaping
セファログラム
終夜パルスオキシメトリー
耳鼻科コンサルト

外来

外来できるだけ絞り込む

入院

PSG
CPAP導入

専門家へのコンサルト

小児循環器
小児神経／精神
小児内分泌

阪大小児科OSAS症例の内訳

原因		治療	
	計 20名	ATのみ	4例
		AT + CPAP	3例
		CPAPのみ	5例
		BiLevelのみ	6例
		CPAP → BiLevel	1例
		未治療	1例

症例 1

アデノイド腫大によるOSAS
11歳、男児

症例 1 のポイント

- 3歳時に施行された循環呼吸モニターの生データ？
- アデノイド扁桃腫大のみがOSASの発症要因ではない（成人OSASへの移行？）
- OSASの診断には終夜パルスオキシメトリーのみで十分と考えられる症例
- 手術待機の1ヶ月間nCPAPを使用

Pulse OxymetryではOSASの否定はできない

TABLE 1. True Proportion of Pulse Oximeters for OSA Patients Producing Abnormal or Normal Readings at night.

Oximetry Result	True		Estimated Rate		Pulse Oximetry
	n = 210	n = 170	Number	Proportion	
Normal	102	102/210(49)	2	2/170(12%)	102/170(59%)
Abnormal or negative	108	108/210(51)	15	15/170(88%)	108/170(61%)

Nocturnal Pulse Oximetry as an Abbreviated Testing Modality for Pediatric Obstructive Sleep Apnea
Brouillette RT et al, Pediatrics, 105: 405-412, 2000

症例 2

高度肥満

8歳、男児

症例 2 のポイント

- nCPAP導入により睡眠構築が正常化して学校でのうたた寝が消えたために、多動・衝動性が顕在化し、眞のADHDとの診断の下、投薬を開始した
- ADHDの低学童児においてもdesensitizationによってnCPAPの導入は可能である
- 睡眠の治療はこの患者の診療においてはほんのスタートにすぎない

症例 3

Duchenne型筋ジストロフィー症

7歳、男児

症例 3 のポイント

- 耳鼻科において6歳時に睡眠呼吸障害は現病による呼吸筋弱力のせいと言われた症例である（高校前後にて呼吸補助が必要になるDuchenne型筋ジストロフィー症の自然経過を知らないと反論できない）。
- AHI 3.2と軽度の異常であるが、呼吸筋への負荷を考え、アデノイド扁桃摘出術施行。
熟睡できるようになり、食欲増加、感染症に罹患することが減少した。

Predictors of Immediate Postoperative Complications with OSAS

Cardiorespiratory Sleep Studies in Children: Establishment of Normative Data and Polysomnographic Predictors of Morbidity
(American Thoracic Society, 1999)

1. 3歳未満の乳幼児
2. 重症のOSAS児
 - RDI > 10
(McColley et al., 1992. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 118:940-943)
 - RDI > 40、最低SpO₂ < 70%
(Rosen et al., 1994. Pediatrics. 93:784-789)
3. 基礎疾患がある子供
 - 神経筋疾患、顔面奇形、成長障害、高度肥満等

症例 4

早老症症候群の姉妹例

Mandibuloacral Dysplasia (MAD)

症例 4 のポイント

- 顔面奇形のためマスクの選択に苦労した症例である（機器に付属しているマスク以外にも、full-face, nasal maskを問わず、広く至適なマスクを探すべきである）
- 乳幼児でもnCPAPを導入することは可能
- 長期の使用になると予想されるので、顔面正中部低形成の増悪に留意すべきである

乳幼児にnCPAPを施行する場合の問題点

- AHI ≥ 20 という現行の保険医療のしづら
- 使用できるマスクが少ない：
特に顔面の低形成のある子供では
- CPAP機器も成人仕様である

この症例が明らかにする小児OSAS診療上の問題点

- 周期性の無呼吸では無いが、持続する部分的な上気道閉塞、頸部の過伸展、鎖骨上部の陥没等、小児OSASの診断基準に合致する患者である
- アデノイドは軽度腫大のみで手術の適応ではないと
- AHI: 5.6 → nCPAPの保険適応はない：治療は？

小児OSASの診療上解決すべき問題

- PSGパラメーターの定義、至適な計測技術、正常値
- 小児OSASの長期予後と再発のリスク
- どのような遺伝的、民族的、解剖学的要因によって発症リスクが高まるのか？
- いつ治療を開始すべきか？
アデノイド扁桃摘出にて完治しないのはどのような患者か？

ICSD-2

Take-home messages

- 小児のOSAS診療は正常小児の特性を知っている小児科医が中心となって行なうべきものである
“The individual responsible for overall supervision of a laboratory whose primary activity is performing PGS in infants and children with cardiorespiratory disorders should be a pediatrician with training and experience in pediatric respiratory disorders and/or sleep medicine.”

Standards and Indications for Cardiopulmonary Sleep Studies in Children. (American Thoracic Society, 1998)

一方で、、、

- 小児科医数の不足により、小児科医が睡眠医療へ参画することが難しい現状がある
- 小児のOSAS治療のニーズは大きく、全例にPSGを施行することは不可能である
- 従って、日本の現状にあった診療ガイドラインの確立が必要である

OSAS と眠気

大阪府こころの健康総合センター 三上 章良

三上 章良(みかみ あきら)

1983 年大阪大学医学部卒業。同大学医学部附属病院神経科精神科および国立大阪病院(現国立病院機構大阪医療センター)麻酔科・外科・精神神経科にて臨床研修。大阪医療刑務所法務技官を経て、星ヶ丘厚生年金病院神経科にて精神疾患・神経内科疾患の臨床に従事した後、関西労災病院神経精神科医長。1997 年大阪大学健康体育部助手を経て、2002 年 12 月から大阪府こころの健康総合センター相談診療部参事。2004 年 4 月、同センターストレス対策課長兼任。厚生労働省の「健康日本 21」施策を受けて、保健医療関係・マスメディア・地域職域団体・学識研究者などによって構成された「健康おおさか 21 推進府民会議」の幹事および「休養・こころの健康づくり」・「アルコール対策」合同部会長として、包括的なスリープヘルス推進事業を行っている。日本睡眠学会認定医・評議員・教育委員会委員。精神保健指定医。日本医師会認定産業医、大阪府産業医。主な著書:「眠りと目覚めの健康について考え方」2004 年 3 月 大阪精神保健福祉協議会発行。

 Osaka Sleep Health Network

閉塞性睡眠時無呼吸症候群と 眠気

大阪府こころの健康総合センター
三上章良



OSASと眠気

1. 眠気とは？
2. 眠気の測定方法
3. 眠気の原因
4. OSASは眠気を引き起こすか？
5. OSASの眠気への対処法
6. 眠気の臨床



1. 眠気とは？

- 眠気:sleepiness
- 倦眠, 過眠:somnolence, hypersomnia
- 日中の眠気:daytime sleepiness
- 日中の過度の眠気:
excessive daytime sleepiness (EDS)
- 「睡眠に至りやすい状態」か
「覚醒を維持できない状態」か？

眠気の定義(ICSD-2)

■ Daytime sleepiness is defined as the inability to stay awake and alert during the major waking episodes of the day, resulting in unintended lapses into drowsiness or sleep.

ICSD-2—International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005

治療が必要か判断する材料は
AHIという数字だけではない

眠気が問題となるとき

- From the individual's perspective
For whether professional help is sought
- From the clinical perspective
For diagnosis and management
- From a regulatory or policy perspective
For understanding its public health and safety significance

Young TB.
Epidemiology of daytime sleepiness:
definitions, symptomatology, and prevalence.
J Clin Psychiatry. 65 Suppl 16: 12-6, 2004

眠気の定義・評価は難しい

- Difficulty in maintaining a *desired* level of wakefulness is the essence of daytime sleepiness.
- Defining and quantifying sleepiness, however, are complicated by its wide spectrum of manifestation,.....
- There is a lack of consistency in how daytime sleepiness is defined, measured, and interpreted, which may affect the medical management of the disorder.

Young TB.
Epidemiology of daytime sleepiness:
definitions, symptomatology, and prevalence.
J Clin Psychiatry. 65 Suppl 16: 12-6, 2004

眠気を決めるもの

■ Physiologic Need State

(Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th edition, 2005)

■ ホメオスタシス

■ 起きている時間が長くなるほど睡眠の必要性は増加する

■ 生体リズム

■ サーカディアン・セミサーカディアン・ウルトラディアンリズム

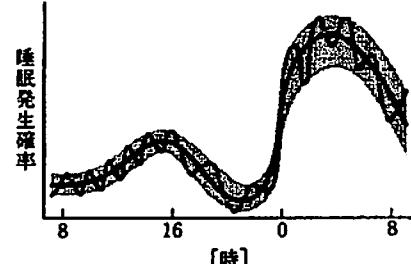
■ 眠気に影響する因子

■ 生理的因子(年齢・性・内分泌・免疫など)

■ 社会的因子(労働条件・生活習慣・家庭環境・住環境など)

■ 医学的因素(睡眠関連疾患・その他の疾患・薬物など)

生体リズム



Lavie, P.: Ultradian rhythm: gates of sleep and wakefulness. In Ultradian rhythms in physiology and behavior, ed. by Schutz, H. and Lavie, P., Springer-Verlag, Berlin, pp.148-164, 1985

Sleepiness and Alertness

■ 睡眠中枢と覚醒中枢

■ Neurotransmitters

■ Sleep-inducing substances

■ (病気による)生理的眠気と病的眠気

■ 機能的か器質的か?

■ 可逆的か非可逆的か?

■ 意識障害との境界は明確か?

「眠気」は症状か?あるいは、病態か?

病態としての「眠気」?

■ 睡眠の質の低下や量の不足:

病気によって引き起こされる「生理的眠気」

■ 睡眠中枢または覚醒中枢の異常

あるいは2つの中枢のバランスの異常

睡眠中枢または覚醒中枢に働く神経伝達物質
あるいは液性因子の異常

睡眠の質の低下や量の不足による 脳・心・身体への影響

(田中秀樹 診断と治療 92 (7), 2004より一部改変)

脳機能への影響

生理的眠気の表現形?

集中力の低下、注意維持の困難化、記憶・学習能力の低下
心の健康への影響

感情制御機能の低下、創造性・意欲の低下、モラールの低下
身体の健康への影響

免疫力の低下、循環器系機能の低下、身体回復機能の低下、
運動能力の低下、生活習慣病の増加

行動への影響

朝食欠食、遅刻・欠席の増加、居眠り、事故・けが

Subjective Daytime Sleepiness: Dimensions and Correlates in the General Population

Hyon Kim, Terry Young

Sleep 28: 625-634, 2005

INTRODUCTION

■ A multidimensional concept of sleepiness has been the topic of several publications with the goal of better assessment of the condition of excessive daytime sleepiness.

■ A concept of sleepiness as a function of homeostatic and circadian processes was proposed more than 20 years ago by Borbély....

■ Although the relative importance of the components of sleepiness is somewhat controversial, the complexity of sleepiness and the difficult issues in defining and measuring specific aspects are widely acknowledged.

主観的眠気評価の難しさ

- 眠気を眠気以外の症状として訴える場合がある？(逆もある)
- 眠気を訴えることへの抵抗がある?
 - 眠気を訴えるのは弱い事という誤解？
 - 眠気を訴えると不利になる社会？
- 眠気に慣れると眠気を自覚しなくなる？
- さらに、個人差の問題！

「眠気」は、どう表現されるか？

- Sleepiness 文化・教育の影響？
- Lack of energy
- Tiredness
- Fatigue
- Weariness
- Difficulty concentrating
- Memory lapses

Which clinical conditions are responsible for impaired alertness?

Michael J. Thorpy

Sleep Medicine 6 Suppl 1: S13-S20, 2005

Spectrum of clinical presentations

Fatigue	Reduced attention
Low energy	Irritability
Laziness	Poor performance in work/school
Apathy	Automatic behaviour
Lethargy	Frequent accidents
Poor memory	Drowsiness
Reduced concentration	Sleep attacks

Sleepiness, Fatigue, Tiredness, and Lack of Energy in Obstructive Sleep Apnea

Ronald D. Chervin,

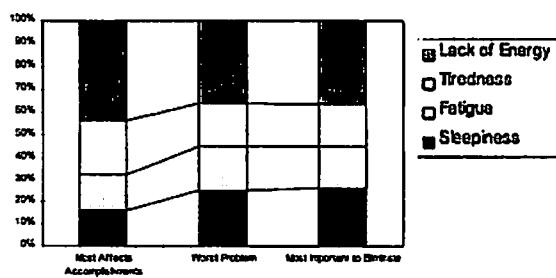
CHEST 118: 372-379, 2000

- Subjects more frequently reported problems with fatigue, tiredness, and lack of energy than sleepiness (57%, 61%, and 62% vs 47%).
- When required to select the one most significant symptom, more patients chose lack of energy (about 40%) than any other problem, including sleepiness (about 22%).

Sleepiness, Fatigue, Tiredness, and Lack of Energy in Obstructive Sleep Apnea

Ronald D. Chervin,

CHEST 118: 372-379, 2000



Tiredness versus sleepiness: semantics or a target for public education?

Dement WC, Hall J, Walsh JK.

Sleep 26: 485-486, 2003

- Sleepy
....perception that need for sleep is a sign of personal weakness, or a lack of initiative or resolve.
- Tired
....more acceptable because it is perceived to be the result of effort or hard work,....

The Royal Society for the Prevention of Accidents (RoSPA)
Occupational Safety and Health Journal

RoSPA

Walking up to fatigue

February 2005

職場の労働者に、睡眠不足であることを認めさせることは非常に難しい。
ストレスを抱えていることを認めるときと同様に、労働者が夜間の睡眠不足が原因で仕事に身が入らないとラインの上司に訴えることは、多く人から「キャリアの自殺(career suicide)」と見られてしまう。

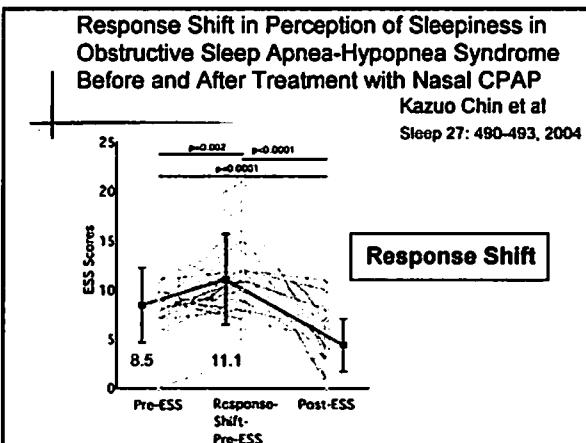
眠気に慣れると自覚できない？

- Adaptation to the chronic experience of sleepiness probably occurs.
- Clinicians have reported anecdotally that successfully treated patients frequently comment that they had forgotten the experience of complete alertness.
- Reduced sensitivity to chronic sleepiness is a probable explanation for the disparities between subjective assessments, even when done with validated scales and the MSLT.
- Typically, it is the most sleepy individuals who show the greatest disparity in subjective versus objective assessments.

(Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th edition. 2005)

The Cumulative Cost of Additional Wakefulness: Dose-Response Effects on Neurobehavioral Functions and Sleep Physiology From Chronic Sleep Restriction and Total Sleep Deprivation

Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF.
Sleep 26: 117-126, 2003



Individual differences in adult human sleep and wakefulness: Leitmotif for a research agenda.

Van Dongen HP, Vitellaro KM, Dinges DF.
Sleep 28: 479-496, 2005

- Evidence is accumulating that certain aspects of sleep/wake-related variability—such as sleep duration, daytime sleepiness, and vulnerability to the effects of sleep loss....
- Understanding individual differences in sleep and wakefulness may also have provocative but important implications for health economics and clinical care, as well as for safety, productivity, and general well-being.

2. 眠気の測定方法

- 質問表(主観的評価)
 - Epworth Sleepiness Scale
など
- 生理的検査(客観的評価)
 - Multiple Sleep Latency Test (MSLT)
 - Maintenance of Wakefulness Test (MWT)
など
 - その他



Comparison of Tests That Evaluate Sleepiness

Type of Sleepiness	Test Name	Normative Data Available	Possible To Fake Sleepiness?	Possible to Fake Alertness?
Physiologic	Multiple Sleep Latency Test	Yes	No	Yes
	Pupillometry	No	No	Unknown
	Electroencephalography	No	No	Unknown
Manifest	Maintenance of Wakefulness Test	Yes	Yes	No
	Vigilance and performance tests	No	Yes	No
	Epworth Sleepiness Scale	Yes	Yes	Yes
Self-report	Stanford Sleepiness Scale	No	Yes	Yes
	Profile of Mood States	Yes	Yes	Yes

(Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th edition, 2005)

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

THE EPWORTH SLEEPINESS SCALE

Name: _____ Today's date: _____ Your age (years): _____
Your sex (male - M; female - F): _____

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired? This refers to your usual way of life in recent times. Even if you have not done some of these things recently try to work out how they would have affected you. Use the following scale to choose the most appropriate number for each situation:

- | | |
|-------------------------------|--|
| 0 = would never doze | Johns MW. |
| 1 = slight chance of dozing | |
| 2 = moderate chance of dozing | A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. |
| 3 = high chance of dozing | SLEEP 14: 540-545, 1991 |

Tachibana N. Insomnia and excessive sleepiness.
In: Imura H, ed. Internal Medicine made Simple (Wakaryasui Naikagaku)
pp1094-1108, 2002 (in Japanese).

エップワース眠気尺度

以下の状況でうとうとしてしまったり、眠ってしまうことがありますか。
最近の日常生活のことを思い出して記入して下さい。質問の中には最近行っておられないこともあるかもしれません、もしその状況にあったとしたらどうなるかを考えてご記入下さい。
以下からあてはまるものを選んで点数で答えて下さい。

- 0:居眠りすることは絶対にない。
- 1:ときどき居眠りをすることがある。
- 2:居眠りすることがよくある。
- 3:だいたいいつも居眠りをしてしまう。

注:「眠くなる」では、どうなるか?

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Chance
of
dozing

Situation	Chance of dozing
Sitting and reading	_____
Watching TV	_____
Sitting, inactive in a public place (e.g. a theater or a meeting)	_____
As a passenger in a car for an hour without a break	_____
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit	_____
Sitting and talking to someone	_____
Sitting quietly after a lunch without alcohol	_____
In a car, while stopped for a few minutes in the traffic	_____

Thank you for your cooperation

Tachibana N. Insomnia and excessive sleepiness.
In: Imura H, ed. Internal Medicine made Simple (Wakaryasui Naikagaku)
pp1094-1108, 2002 (in Japanese).

エップワース眠気尺度

- 座って読書しているとき。
- テレビを見ているとき。
- 人の大勢いる場所で座っているとき。
(会議に出席したり、劇場・映画館にいるときなどです。)
- 他の人が運転する車に乗せてもらっていて、1時間ぐらい休憩なしでずっと乗っているとき。
- 午後にじっと横になっているとき。
- 座って人とおしゃべりしているとき。
- (アルコール抜きの)お昼ごはんの後に、静かに座っているとき。
- 自分が車を運転していて、数分間信号待ちをしているとき。

注:「車の中にいて」では、どうなるか?

参考:日本の運転免許保有者は、約4200万人(警察庁、平成16年)

ESSの問題点

- 有用点
 - 簡便・低成本
 - 問題点を知った上で使用すれば、明らかな高得点を異常と判断できるとともに、治療効果判定にも使用できる
 - 昔ながら自分の眠気を自覚することの重要性が啓発できれば…
- 問題点
 - 現在、日本語版が複数存在するが、信頼性と妥当性を検査した版は公表されていない
 - 症状を過大評価(偽陽性)あるいは過小評価(偽陰性)する可能性
 - 眠気を訴えることへの抵抗がある可能性
 - 眠気に慣れると眠気を自覚しなくなる
 - 再現性に問題がある

MSLT (multiple sleep latency test) 入眠潜時反復測定検査

立花直子
不寝・過度の眠気
わかりやすい内科学 第2版 井村編、文光堂、pp1094-1106、2002

- 昼間の眠気の強さを客観的に測る検査として標準化されたもの
- 一晩のPSGを記録した後、起床してから2時間間隔で20分ずつのPSG記録を4ないしは5回施行し、それぞれの回について入眠潜時(sleep latency)を反復して測定する。すべての入眠潜時の値をもとに平均値(平均入眠潜時)を算出し、正常成人が10-20分の範囲であり、5分未満の場合に眠気が病的に強いという判定を下す。

MSLT (multiple sleep latency test) 入眠潜時反復測定検査

- 正常では、入眠後すぐにREM睡眠に入ることは、断眠後やある種の薬物の離脱状態といった条件を除くと稀であり、入眠してから15分以内にREM睡眠が出現した場合を入眠時REM睡眠(sleep onset REM period, SOREMP)と呼ぶ。2回以上においてSOREMPが出現した場合は、ナルコレプシーが疑われる。
- アメリカにおいては睡眠関連疾患の診断や治療効果の判定のためにMSLTは大きな役割を占めているが、日本では、保険適応がされていないために、研究の場では用いられる事はあっても、臨床検査として広く用いられるところまでは至っていない。

Practice Parameters for Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test
An American Academy of Sleep Medicine Report
Sleep 28: 113-121, 2005

The MSLT is a validated objective measure of the ability or tendency to fall asleep. (Standard)

The MWT is a validated objective measure of the ability to stay awake for a defined time. (Standard)

To provide a valid assessment of sleepiness or wakefulness the MSLT and MWT must be performed under appropriate conditions using proper recording techniques and accepted protocols, with interpretation by a qualified and experienced clinician. (Standard)

MWT (Maintenance of Wakefulness Test) と MSLT (Maintenance of Wakefulness Test)

	MWT	MSLT
何を測定するのか？	覚醒維持機能を評価	「入眠しやすさ」を「眠気」とした時の「眠気」の強さを評価
被験者への指示	眠らないように指示	眠るように指示
開閉眼	閉眼	閉眼
部屋の明るさ	ほの暗い	暗い
姿勢	座位	臥位
検査時間の長さ	入眠しない場合、20分間観察 (40分法もある)	入眠しない場合、20分間観察 REM睡眠潜時は調べる場合は、入眠後15分間観察
検査の回数	4回	4~5回

The Clinical Use of the MSLT and MWT
Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitter M, Rosa R and Sangal RB
Sleep 28: 123-144, 2005

What Does The MSLT Measure?

The MSLT is thought to measure physiological sleep tendency in the absence of alerting factors.

"Manifest sleep tendency is influenced by a host of continuously changing environmental and internal factors, such as temperature, light, noise, activity, and motivation."

Seldom are manifest and physiological sleep tendency equal.

It has recently been suggested that sleep latency is also a measure of one's ability to transition into sleep. This characteristic has been referred to as "sleepability".

The Clinical Use of the MSLT and MWT
Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitter M, Rosa R and Sangal RB
Sleep 28: 123-144, 2005

What Does The MSLT Measure?

Young adults with normal alertness and mean sleep latency (MSL) values in the 6-8 minute range even after two weeks with time in bed increased to 10 hours have previously been identified as having "high sleepability without sleepiness"

Several studies have documented that patients with psychophysiological insomnia, who have decreased sleep at night, actually have MSL values that are significantly longer ("low sleepability") than those of matched control subjects.

The Clinical Use of the MSLT and MWT

Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Miller M, Rosa R and Sangal RB
Sleep 28: 123-144, 2005

What Does The MWT Measure?

The MWT measures the ability to stay awake under soporific conditions for a defined period of time.

It is based on the assumption that the volitional ability to stay awake is more important to know in some instances than the tendency to fall asleep.

In a large study of patients with sleep disorders, MWT sleep latencies were found to have a low but statistically significant correlation with the MSL on the MSLT.

The low correlation may reflect the combination of underlying sleepiness and motivational arousal present in the MWT.

ESSとMSLTは相関するか？

Johns (1991)

ESS score in patients significantly different from control

Olsen et al. (1998)

ESS score did not correlate with RDI

MSL did not correlate with RDI

ESS score correlated negatively with MSL

Chorbin and Aldrich (1999)

ESS score did not correlate with RDI

MSL correlated with severity of OSAS

No significant relationship between ESS score and MSL

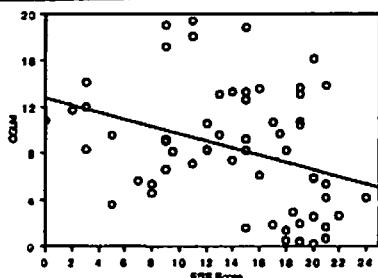
SY Y Fong, CKW Ho, YK Wing

Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome

Journal of Psychosomatic Research 58: 55-60, 2005

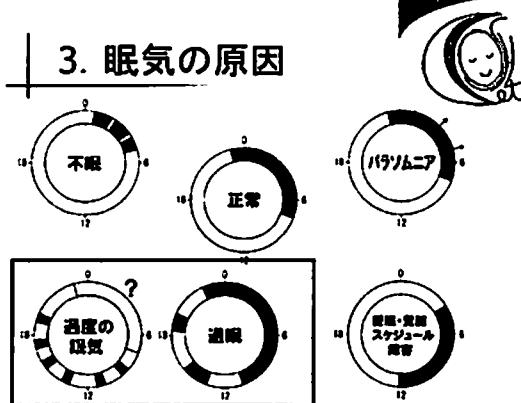
Comparison of the results of the Epworth Sleepiness Scale and the Multiple Sleep Latency Test.

Chervin RD, Aldrich MS, Pickett R, Guilleminault C.
Journal of Psychosomatic Research 42: 145-155, 1997



Results of the ESS plotted against mean objective sleep latency on the MSLT (OSLM).

3. 眠気の原因



いくつかが重なりあってることも多い

過度の眠気・過眠の原因

A) 外的な (extrinsic) 原因

- ① 睡眠の量(時間)の不足
- ② 環境による睡眠の質の悪化 例: 駆音、暑さ寒さ、子育て中
- ③ 薬剤に起因するもの
- ④ 交替制勤務によるもの (shift work sleep disorder)
- ⑤ 時差症候群 (jet lag syndrome)

眠気の原因是OSAS
だけではない

B) 内的な (intrinsic) 原因

- ① 睡眠の質の悪化をもたらす病気
例: 遅眠時無呼吸症候群、周期性四肢運動異常症
- ② 眠覚障害が想定されている病気
例: ナルコレプシー、周期性四肢運動異常症

いくつかが重なりあってることも多い

過度の眠気・過眠の原因 (ICSD2に準じて)

A) Disturbed nocturnal sleep

- ① 睡眠の質の悪化をもたらす病気:
遅眠時無呼吸症候群、周期性四肢運動異常症、種々の不眠を呈する疾患など
- ② 環境による睡眠の質の悪化: 駆音、暑さ寒さ、子育て中など
- ③ 睡眠の量の不足: 睡眠不足症候群、種々の不眠を呈する疾患など

B) Misaligned circadian rhythm

- ① 睡眠相後退症候群・非24時間型睡眠覚醒症候群
- ② 交替制勤務によるもの
- ③ 時差症候群

C) Hypersomnias of central origin

- ① 眠覚障害が想定されている病気: ナルコレプシー・特発性過眠症など

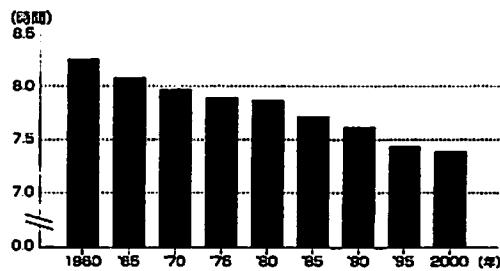
D) その他

- ① 薬剤に起因するもの
- ② 神経疾患・精神疾患によるもの

日本人の眠りがおかしい？

- 電車で座っている人の居眠りオンパレード
- 現代は、日本の国民全体が睡眠不足時代？
- 夜になるほど活気付く都心
- 夜遅くに子どもと遊ぶ大人
- 午前中から寝転がりたがる保育園・幼稚園児

日本人の睡眠時間の推移



NHK放送文化研究所編「日本人の生活時間2000」より

厚生労働省の調査（2000）

- 睡眠によって休養が十分にとれていない人：31.5%
- その原因
「なやみやストレスなどから」：29.1%
「自分の趣味などで夜ふかしたから」：22.2%
「仕事・勉強・通勤・通学などで睡眠時間がとれないから」：31.2%
- 25～44歳の男性に限ると、睡眠によって休養が十分にとれていないと回答した人の約50%が、その原因を「仕事・勉強・通勤・通学などで睡眠時間がとれないから」と答えている。

睡眠不全(睡眠の質の低下や量の不足)の原因

1. 眠りたいのに眠れない：睡眠の質の低下(不眠)
(何らかの睡眠関連疾患)
2. 眠れるのに(なんとなく夜更かしをして)眠らない
(睡眠の重要性に対する意識欠如)
3. 仕事・勉強・育児・家事などのために睡眠時間を削らざるを得ない
(社会の責任・家族の役割)

健康・体力づくり事業財団の調査(1997)

- 夜、眠りにつきにくい：40.0%
- 夜、いったん眠ってから眼が覚める：52.8%
- 朝早く眼が覚めて、もう一度眠ることが困難：28.6%
- 昼間にひどく眠気を感じることがある：60.8%
「時々ある」45.8%、「しばしばある」10.9%、「常に」ある4.1%

いくつかが重なりあってることもある 過度の眠気を起こす主な睡眠関連疾患

- 立花直子
不眠・過度の眠気
わかりやすい内科学第2版 井村裕夫編 文光堂 2002
1. 睡眠呼吸障害
 2. ナルコレプシー
 3. 特発性過眠症
 4. 外傷後過眠症
 5. 周期性四肢運動異常症
 6. 薬物やアルコールの慢性的な不適切な使用
 7. 不適切な睡眠衛生
 8. 睡眠不足症候群
 9. 反復性頸眠症
 10. 瞳眠覚醒リズム障害

4. OSASは眠気を引き起こすか？

そのメカニズムは？



Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndromeの眠気の重症度評価

翌まない眠気や気づかずにはなってしまうエピソードが

1.軽症

あまり集中力を必要としない活動中に生じる
テレビを見ているとき・読書中、乗客として旅行しているときなど
社会的あるいは職業的に障害はわずか

2.中等症

多少集中力を必要とする活動中に生じる
コンサート・会議・発表などに参加しているとき
社会的あるいは職業的に中等度の障害

3.重症

より集中力を必要とする活動中に生じる
食事中・会話中・歩行中・運転中など
社会的あるいは職業的に高度の障害

Diagnostic Criteria for the Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

The individual must fulfill criterion A or B, plus criterion C

A. Excessive daytime sleepiness that is not better explained by other factors

B. Two or more of the following (not better explained by other factors)

1. Choking or gasping during sleep
2. Recurrent awakenings from sleep
3. Unrefreshing sleep
4. Daytime fatigue
5. Impaired concentration

C. Overnight monitoring demonstrating five or more obstructed breathing events per hour during sleep; events may include any combination of obstructive apneas/hypopneas or respiratory effort-related arousals

American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-689.

OSAHSの病態の3つの要素

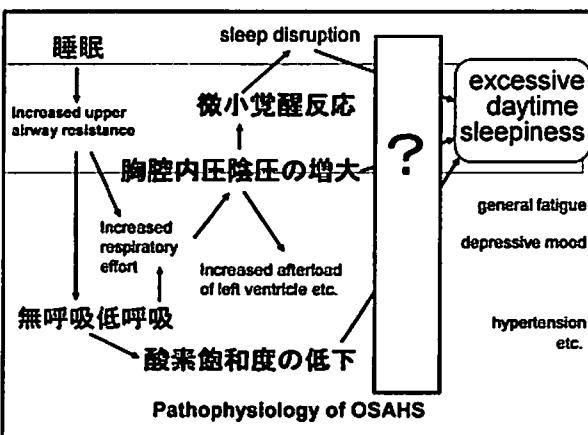
1. 酸素飽和度低下(低酸素血症)

2. 食道内圧陰圧(呼吸努力)の増強

3. 頻回な微小覚醒反応

(睡眠の分断、交感神経活動亢進)

参考: Three components of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome
Kumano-go T, Mikami A, Suganuma N, Adechi H, Watanabe T, Shigedo Y, Sugita Y, Takeda M
Psychiatry and Clinical Neurosciences 57:197-203, 2003



OSAHSの本質は？

- OSAHSの本質は「良い睡眠が取れていないこと」である。
- しかし、「良い睡眠が取れていないこと」を自覚しないことが多い。
- 自覚するのが、日中の過剰な眠気(EDS)。
- 症状によっては、EDSも自覚できない場合がある。
- EDSを眠気としてではなく、意欲低下などの別の症状として自覚する場合がある。

5. OSASの眠気への対処法

眠気を改善させなければ正しい治療とはいえない！

障害されている夜間睡眠を改善させなければ、正しい治療とはいえない！

AHIの低下だけで治療効果を判定してはならない

治療しても眠気が残存することがある

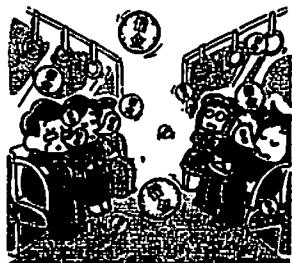


Potential Causes of Sleepiness despite CPAP Treatment

- Noncompliance
- Inadequate total sleep time
(e.g., self-imposed sleep restriction)
- Medication effects
- A coexisting sleep disorder
- Depression
- Permanent brain damage from untreated sleep-disordered breathing

(Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th edition. 2005)

6. 眠気の臨床



山陽新幹線居眠り運転士事件

運転士は2003年2月26日午後3時過ぎ、広島発東京行き「ひかり126号」を運転中に居眠り。

同21分、列車が岡山駅手前で自動停車し、車掌に起こされるまで眠っていた。

眠気に対する意識改革を！

- 不眠以上に重要な症状は、日中の過剰な眠気であるが、日本人は昼間の眠気を軽視する傾向がある
- 眠気の原因は多様であり、多因子である
- 「眠れない」のではなく、「眠らない」人が増加している
- 睡眠不全による眠気の症状に気づくことが重要である
- 眠気は、居眠りだけではなくケアレスミスの原因および脳や身体の機能障害の原因となる

OSASと眠気：今求められること

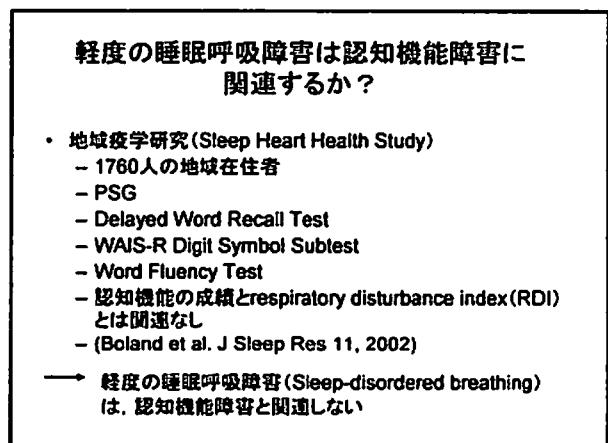
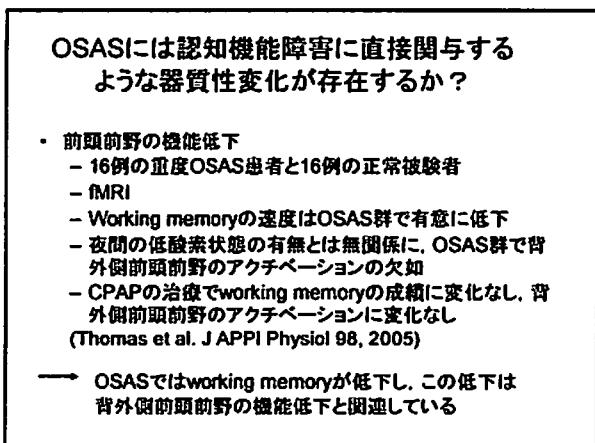
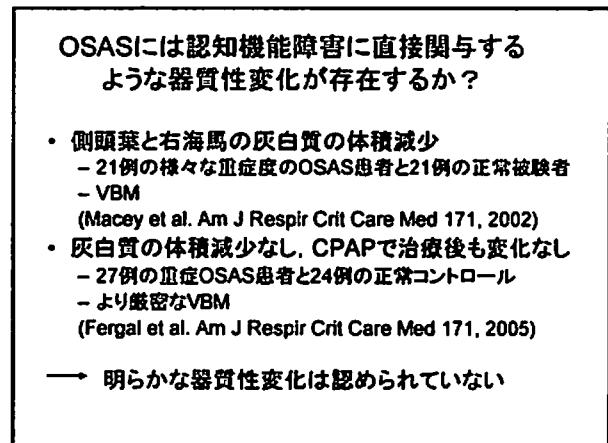
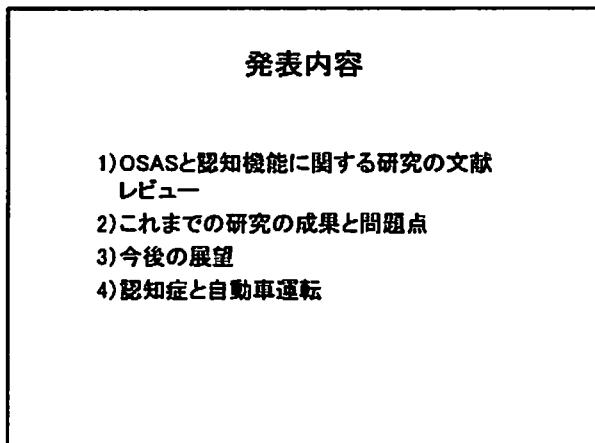
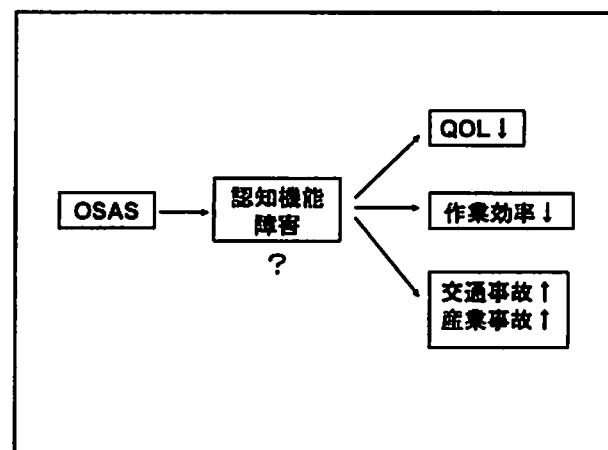
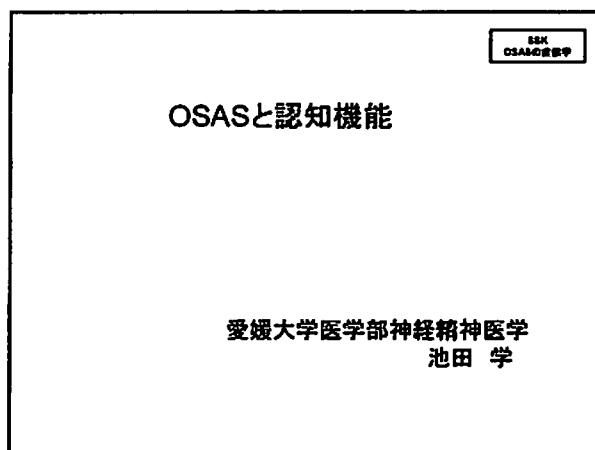
1. 問題となる眠気の定義を総合的に考える
2. 主観的眠気の判定法・客観的評価法の確立
3. 眠気の原因は極めて多様であることを知る
4. OSASが眠気を引き起こすメカニズムの解明
5. OSASの治療は眠気の治療でもある
6. 眠気を重要な症状として考える意識改革を！

OSAS と認知機能

愛媛大学医学部神経精神医学講座 池田 学

池田 学(いけだ まなぶ)

1984 年東京大学理学部卒業。1988 年大阪大学医学部卒業。同大学医学部付属病院神経科精神科にて研修の後、1993 年大阪大学大学院医学研究科(精神医学)にて博士号取得。同年より 1 年間東京都精神医学総合研究所に国内留学、神経病理学の基礎を学ぶ。1994 年兵庫県立高齢者脳機能研究センター研究員兼医長として、痴呆患者の診療と臨床研究に従事する。1996 年 9 月愛媛大学医学部神経科精神科助手として赴任し、中山町にて痴呆性疾患の地域疫学調査とケアシステムの構築に関する研究に着手する。2000 年より 1 年間ケンブリッジ大学神経科に国外留学、痴呆性疾患の神経心理学的研究に従事する。2002 年より、愛媛大学医学部神経精神医学講座助教授。精神症状の神経基盤に関する画像解析、痴呆の疾患別治療法の開発、中山町における MCI や睡眠障害に関する疫学調査、痴呆患者の自動車運転に関する研究などに取り組んでいる。



睡眠呼吸障害は認知機能障害に関連するか？

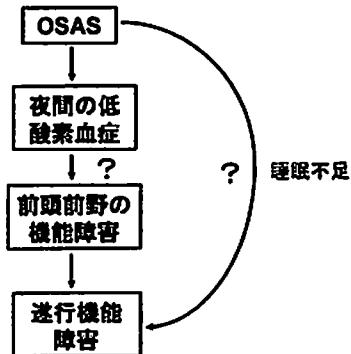
- 地域疫学研究(Honolulu-Asia Aging Study)
 - 718人の地域在住高齢男性
 - PSG
 - CASI (memory, attention, concentration subcomponent)
 - 認知機能の成績とapnea-hypopnea index(AHI)とは関連なし
 - (Foley et al. Sleep 26, 2003)

→ 睡眠呼吸障害(Sleep-disordered breathing)は、認知機能障害と関連しない

睡眠時無呼吸症候群と遂行機能障害の関連

- 多例研究
 - 17人の睡眠時無呼吸(SAS)患者(RDI>10)と17人の正常被験者
 - 注意機能検査
 - Trail-making test, Digit cancellation task, Stroop-color test
 - 記憶機能検査
 - Working memory tasks, Long-term memory tasks
 - 前頭葉機能検査
 - Modified Wisconsin card sorting test, verbal fluency, Tower of Toronto
 - 記憶障害は無呼吸/呼吸指数と、前頭葉機能検査は夜間の低酸素血症が関連
(Naughté et al. Sleep 18, 1995)

→ SASは記憶障害と前頭葉機能障害に関連する？



睡眠時無呼吸症候群と遂行注意障害の関連

- Case-controlled design
 - 36人の睡眠時無呼吸(SAS)患者と32人の正常被験者
 - Trail-making test, Symbol Digit Modalities, Digit Span, Stroop Color-Word, Five-Point design fluency, Attentional Flexibility task
 - 注意機能は低下
 - 情報処理速度の低下, short-term memory spanの減少
 - 遂行注意障害(executive attentional deficits)はない
 - Disinhibition, distractibilityなどの障害なし
 - これらの認知機能検査のパターンは睡眠不足でみられるパターンと非常によく似ており、慢性的な睡眠不足でみられるパターンとは質的に異なる
(Verstraeten et al. Sleep 27, 2004)

→ SASの注意障害は眠気によるもので、前頭前野の障害を想定する必要なし

OSAS と交通事故

大阪回生病院睡眠医療センター 大井 元晴

大井元晴

昭和48年京都大学医学部卒業、京都大学結核・胸部疾患研究所付属病院で研修、昭和49年京都市立病院で研修、昭和52年4月京都大学結核・胸部疾患研究所臨床肺生理医員、昭和53年6月国立療養所東京病院勤務、この頃、慢性呼吸不全の患者さんに酸素吸入を行っていても、右心不全などが悪化することより、何か見逃している問題があるのではと思っていたところ、睡眠時呼吸異常の報告が現れるようになり、診断と対策を考えるようになった。昭和55年12月京都大学胸部疾患研究所臨床生理助手、昭和56年秋ごろよりポリソムノグラフィーを細々と開始。主に、重症の呼吸不全、睡眠時無呼吸症候群を対象としていた。慢性呼吸不全の病態生理、非侵襲的人工呼吸などの呼吸管理、睡眠時無呼吸症候群の診断と治療、呼吸調節などの臨床研究に従事。昭和59年5月1日同講師、昭和61年4月16日同助教授。平成11年4月大阪回生病院内科部長、睡眠医療センターで多数の睡眠呼吸障害の患者さんの診断と治療にあたる。平成13年4月大阪回生病院睡眠医療センター長、平成15年4月大阪回生病院副院長。

睡眠時無呼吸症候群と交通事故

大阪回生病院睡眠医療センター
大井元晴

睡眠の問題と交通事故

正常者の居眠り運転のほうがはるかに問題

- ・睡眠不足
- ・Circadian rhythm
- シフトワーカー
- 過眠症
- ・睡眠時無呼吸症候群
- ・ナルコレプシー

2003 NATIONAL SLEEP DISORDERS RESEARCH PLAN

- 1) Basic sleep sciences
- 2) Restricted sleep: Neurobehavioral and physiological effects
- 3) Enabling technology
- 4) Sleep and health
- 5) Sleep disorders
- 6) Pediatrics
- 7) Education and training



NATIONAL CENTER ON SLEEP DISORDERS RESEARCH



NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE

Sleep and Safety

・居眠り運転

100,000–150,000／年、死亡事故の4%
深夜・早朝の運転 16–24歳の青年
未治療の過眠症 シフトワーカー(深夜)
6時間以下の睡眠 トラック運転手

・医療事故

100,000 死亡／年
医療従事者の過労(長時間労働)と睡眠不足が関与



Garberino S, et al. Sleep 2001;24:203–6.

Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study

Connell J, et al. Brit Med J 2002;324:1125

対象: 571例の交通事故の運転者(少なくとも1名が入院あるいは死亡)
588名の運転者を観察期間中呼び止め、対照群とした。

結果: 事故直前の眠気と事故: odds 8.2 (95%CI 3.4–19.7)
24時間前の睡眠5時間以下: odds 2.7 (1.4 – 5.4)
午前2時 - 5時の運転: odds 5.6 (1.4 – 22.7)
ESS、いびき、睡眠時無呼吸とは関係なし
3要因のうち1以上もつpopulation attributable riskは19% (15 - 25%)

Risk of Motor Vehicle Crashes and Near-Miss Incidents after Extended Shifts

Table 1. Risk of Motor Vehicle Crashes and Near-Miss Incidents after Extended Shifts*

Variable	Estimated (n=2500 ≥24 hr)		Unadjusted Total (n=8000 ≥24 hr)	
	No. reported	No. of crashes	No. reported	No. of crashes
Crashes	55	27	144 (18)	144 (21)
No. of near-misses	34.22	2.97	114.23	9.46
Rate (per 1000 commutes)	2.1 (1.6-3.1)	—	1.4 (1.1-1.7)	—
Crash rate (95% CI)	2.1 (1.6-3.1)	—	1.4 (1.1-1.7)	—
Near-miss incidents	—	—	—	—
No. reported	1.97	1.34	—	—
No. of near-misses	34.22	2.97	114.23	9.46
Rate (per 1000 commutes)	3.6 (3.2-4.0)	—	6.4 (5.8-6.9)	—
Crash rate (95% CI)	3.6 (3.2-4.0)	—	6.4 (5.8-6.9)	—

* A retrospective cross-sectional analysis was used to assess the risk of motor vehicle crashes and near-miss incidents among drivers during commutes that extended 24 hours or longer compared with nonextended shifts. A nonextended shift was considered to be one in which the driver did not work for more than 12 hours, comprising the number of crashes or near-miss incidents after an unextended shift, the number of crashes or near-miss incidents after a recommended shift, the number of crashes or near-miss incidents after a short shift or no commute, and the number of unextended shifts that did not provide a crash or a near-miss incident. CI denotes confidence interval.

Berger, L. K. et al. *Am J Ind Med* 2008;52:123-134

24時間の病院勤務でインターーンの自動車事故リスクが高まる (2005. 1. 18)

Cathy Tokarski *Medscape Medical News Reviewed by Gary D. Vogin, MD*

24時間以上連続のオンコールをしたインターーンは自動車事故を起こすリスクが2倍になるという事実は、睡眠不足に伴う「運行能力障害」に該当するとCzeisler博士は述べている。その「有寄作用」は、血中アルコール濃度が0.1%の場合に相当する。

ニュージャージー州では、自動車死亡事故に関する州条例を改正して、無謀運転の定義の中に「24時間を超えて睡眠をとらずに運転する」を含めるようにしたことが、今回の調査報告で触れられている。同様の法事が、ニューヨーク州、ミシガン州、マサチューセッツ州でも審議中である。

アルコール濃度と交通事故(血中濃度)

0.25mg/L (0.05%): 2倍

0.50mg/L (0.10%): 7倍

0.75mg/L (0.15%): 25倍

酒気帯び運転 0.15mg/L (0.03%)

道路交通法 (平成14年6月1日施行)

第3 障害者に係る欠格事由の見直し等関係

- 免許の拒否、保留、取消し又は停止の対象となる病気は、次のとおりです。
 - ア 精神分裂病
 - イ てんかん
 - ウ 再発性の失神
 - エ 無自覚性の低血糖症
 - オ そううつ病
 - カ 重度の眠気の症状を呈する睡眠障害
 - キ (ア)から(カ)までに掲げるもののほか、自動車等の安全な運転に必要な認知、予測、判断又は操作のいずれかに係る能力を欠くこととなるおそれがある症状を呈する病気

道路交通法

(平成14年6月1日施行)

2 免許申請時及び更新申請時の症状等の申告

- 免許申請や更新申請時に、以下のような申請書の項目について記載をお願いすることになります。自動車等の安全な運転に支障があると思われる方に対しては、駆員が症状等について具体的にお話を伺うことになります。
- 病気を原因として、又は原因は明らかではないが、意識を失ったことがある方
 - 病気を原因として発作的に身体の全部又は一部のけいれん又は麻痺を起こしたことがある方
 - 十分な睡眠時間を取りっているにもかかわらず、日中、活動している最中に眠り込んでしまうことが週3回以上ある方
 - 病気を理由として、医師から、免許の取得又は運転を控えるよう助言を受けている方

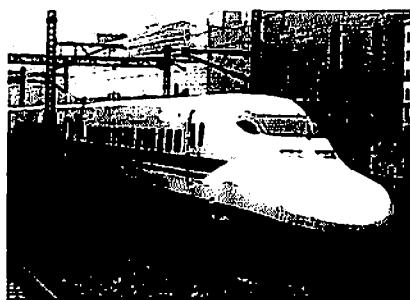
交通安全と障害者の社会参加の両立 道路交通法一部改正(2002.6) 平成14年5月14日 毎日新聞

- 全国精神障害者家族会連合会
事故データなしで、偏見をベースにした法律で容認できない
- 呆け老人をかかえる家族の会
個別に判定すべき
- 全国交通事故遺族の会
一歩前進、虚偽申告で、事故を起こせば永久に免許停止に

Role of Snoring and Daytime Sleepiness in Occupational Accidents

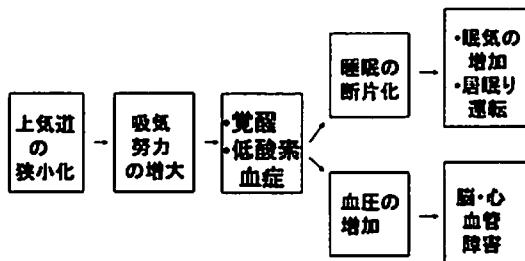
Lindberg E, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 164:2031,2001

- 対象: 1984年、2874例の男性(30-64歳)にいびきと昼間の眠気(EDS)について質問 (Sweden)
- 方法: 10年後に再質問と労務災害を調査
- 結果: いびきとEDSのある例は労務災害は adjusted odds ratio 2.2 (95% CI 1.3-3.8).
いびき(+)EDS(-)、いびき(-)EDS(+)は労務災害増加せず。



2003-02-26

睡眠時上気道狭小化による影響



Epworth Sleepiness Scale

1. 座って読書中
 2. テレビを見ている時
 3. 会議、劇場などで積極的に発言せずに座っている時
 4. 乗客として1時間続けて自動車に乗っている時
 5. 午後に横になったとすれば、その時
 6. 座って人と話をしている時
 7. アルコールを飲まずに昼食をとった後、静かに座っている時
 8. 自動車を運転中に信号や交通渋滞などにより数分間止まった時
- (0=なし、1=時に、2=しばしば、3=ほとんどいつも)

Simulated Driving Performance in Patients with Obstructive Sleep Apnea

(George CFP, et al. Am J Crit Care Med 1995;154:175)

Simulated Driving Testで

睡眠時無呼吸症候群(AHI 73)では

・約半数が対照群より成績が低い。

(アルコール血中濃度 平均
95mg)に比較して悪い者がある。

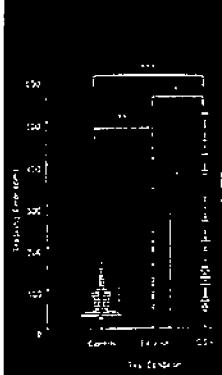


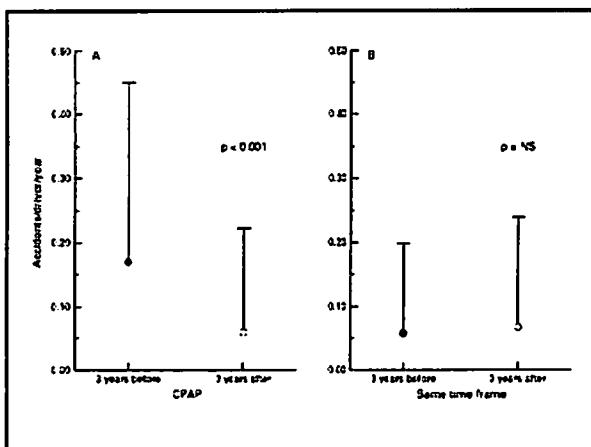
Table 1 Motor vehicle crashes in patients with OSAHS

Study	Clinic patients N/N0	No of subjects ^a	Odds ratio (95% CI) for MVC	Accident rate inc/driver/year ^b
George ^c	Y	267 (27)	10.0 (2.4 to 27.2)	NA
Fordley ^d	Y	64 (29)	7.2 (1.4 to 39.2)	0.35*
Young ^e	N	913 (221)	3.4 (1.4 to 8.0)	0.346*
Turpin ^{f,g,h}	Y	234 (29)	8.1 (2.4 to 25.2)	NA
George ⁱ	Y	1163 (562)	1.9 (1.5 to 2.2)	0.59 (0.14)

*Calculated

^aNumber with known hypopnoea index (AHI) > 5 shown in parentheses.

^bNot available. MVC = motor vehicle crash. CI = confidence interval.



禁固刑の男性に「能力欠く」民事訴訟で京都地裁

【毎日新聞8月2日】(2001-08-02 22:12)

交通事故で業務上過失致死罪に問われ、最高裁で禁固刑が確定した大津市の男性(54)を相手に被害者の遺族が起こした損害賠償請求訴訟で、京都地裁が「男性は責任能力を欠いていた」として、請求を棄却した。刑事裁判と民事裁判で正反対の判断が示されたことになり、男性側は近く京都地裁に再審を請求、遺族側は控訴する。

男性側は、肥満などが原因で民間でも無意識的に眠り込んでしまう「睡眠時無呼吸症候群」との診断を得ており、事故当時は睡眠状態で責任能力がなかったとして無罪を主張。しかし、主張は認められず、昨年10月、禁固1年2月の判決が確定した。現在、兵庫県の交通料務所で服役している。

一方、女性の遺族は昨年3月、慰謝料など約3000万円の損害賠償を求める民事訴訟を京都地裁に起こした。佐藤英彦裁判官は、刑事裁判では認められなかった医師の意見書などを証拠採用し、7月27日、「男性は因眠症候群のため眠った状態にあり、責任能力を欠く状態で事故を起こした」と認定した。

睡眠時無呼吸症候群で無罪 大阪地裁

2005年2月9日共同通信

和歌山県古座町の国道で2002年、センターラインをはみ出し対向車線の車に衝突、3人けがをさせたとして、業務上過失傷害罪に問われた大阪市の男性会社員(59)に対し、大阪地裁は9日、無罪(求刑禁固2年)の判決を言い渡した。

杉田京久裁判長は「会社員は当時、中等症から重症の睡眠時無呼吸症候群(SAS)で、背後に深夜運転をするなど悪条件が重なり、運転中に急激に睡眠状態に陥った可能性がある」と指摘。その上で「現実的に注意義務の履行が可能だったかを検討すると、前方注視の義務を隠すには合理的疑いがある」とした。

さらに「SASが知られるようになったのは03年の山陽新幹線運転士による居眠り運転以降で、当時の会社員に病気を隠して運転を控える義務があつたとまではいえない」と述べた。

大阪地検は控訴期限の23日、「判決を覆す見通しが得られない」として、控訴しないことを決めた。

オーストラリアにおける睡眠障害患者の居眠り運転による死亡事故と裁判結果

1: Case details of fall-asleep motor vehicle accidents (MVA)					
Case (Patient)	Overnight sleep study	MVA or MVT	Accident outcome	Legal outcome	Remained Research?
A (CZA and P, VZ)	No overnight sleep study	MVT/20, 4.7% snr.	2 others injured	Not held	Yes
B (CZA and JH/S)	AI-41 AI-42	MVT, 9.4 min	2 vehicles 1 killed, 10 others	Not held	Yes
C (Sleep disorder and OSA)	AI-4, 7.2, AI-4, 1	MVT/43, 4 ver crs, 5 others inc. Accidents	Ver. others injured	Not held, withdrawn by STA and her concerned in court	No
D (OSA)	AI-4, 33	MVT/20, 11.7 min	12 others injured	Not held, guilty ased	Yes
E (obstructive)	AI-4, 0.4	MVT/20, 8 min	2 others injured	Not held, guilty ased	Yes
F (hypopnoea)	AI-4, 0.4	MVT/20, 8 min	2 others injured	Not held, guilty ased	Yes
G (OSA)	AI-4, 7.5	MVT/5, 11.7 min	3 ver crs, 2 ver. others	Precised 2-3 yrs prison	Yes
H (OSA)	AI-4, 17	No performance, 3 ver crs, 1 injury	Four ver crs piled	The last withdraw by judge	No

DATA: © 2003 the Royal Australian College of Physicians. All rights reserved. Reproduced with permission of the Royal Australian College of Physicians. This article is licensed under a Creative Commons Attribution Non-Commercial-ShareAlike 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>. To view previous versions of this article, visit <http://rACP.org.au/journals/medj/2003/178/396>.

Fatal distraction: a case series of fatal fall-asleep road accidents and their medicolegal outcomes. Desai AV, et al. Med J Aus 2003; 178:396

睡眠呼吸障害と事故

Vorona RD, et al. Curr Opin Pulm Med 2002;8:506

- 交通事故が多いことについて患者に知らせる(文書)
- 交通事故(特に居眠り運転)の既往について聞く。
職業運転手から一般のドライバーか
- 睡眠衛生、必要な睡眠時間についての教育
- 寝くなれば、昼寝あるいはカフェイン
- nCPAPは使用時間の記録のできるものを使用
- 治療効果をポリソムノグラフィーで記録
- 治療効果がないか使用しない場合、医師の当局への通知義務?—患者の受診抑制の可能性

睡眠時無呼吸症候群と交通事故 (まとめ)

- 交通事故は2-7倍と考えられる
- 交通事故を起こさない症例も多い
- Driving simulatorなどのテストと実際の事故との関係が検討されているが、現在のところ個々の症例の事故を予測できない
- CPAPによる治療が第一選択

睡眠時無呼吸低呼吸症候群と社会問題

大阪回生病院睡眠医療センター 岡村城志、大井元晴

はじめに

睡眠時無呼吸低呼吸症候群（Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome: 以下 OSAHS）は、欧米においてはその過眠症状から、交通事故や、労働事故の原因になり得るというデータが蓄積され、社会に与える影響が認識されていた。特に 1990 年代、アメリカにおいて睡眠医学に対する啓蒙活動として wake up America というキャンペーンが行われ、睡眠医学の社会・国家的認知が促進されたが、この中でも睡眠時無呼吸症候群を含む睡眠障害が社会に与える膨大な損失について強調されていた。

本邦においても、1998 年から OSAHS に対する nCPAP 療法の保険診療が認められ、一部の施設で欧米の診断、治療スタイルを取り入れた診療が行われていたものの、社会的注目を集め、爆発的に普及するに至るきっかけとなったのは 2002 年 2 月の山陽新幹線の居眠り事件であった。

睡眠時無呼吸症候群は、比較的最近注目されるようになった真新しい疾患であり、呼吸器科を含めた一般医療機関では未だなじみが薄いにもかかわらず、背後に膨大な未治療患者が存在する common disease である。また、広く認知される一因となってきたように、この疾患が患者にもたらす日中傾眠の症状と、交通事故を含む社会安全の問題とは切り離すことができず、世間の注目の度合いも大きい。本稿では、OSAHS と交通事故の関連中心に紹介し、OSAHS の社会問題、専門医のとるべき態度について考察する。

睡眠時無呼吸症候群と交通事故に関する欧米での認識

運転中の眠気と交通事故

イギリスにおける研究から、眠気により 20—25% の高速道路事故が引き起こされていることが示されている。また、4,621 人の男性ドライバーに対する質問票の結果から、自動車を運転する人の 29% が 12 ヶ月のうちに運転中の耐え難い眠気を自覚したことがあり、このうち 9—10% が疲労に関連した事故を経験しているとしている。さらに、米国のドライバーの 26% が ESS>10、2% が ESS>15 と主観的な眠気のスコアが高く、強い眠気を自覚しながらも運転を続いている実態が報告されている。

運転手の眠気に関連した交通事故の発生は、深夜から早朝、午後 13 時から 16 時の間にピークがあり、眠気の概日性を反映していると考えられている。また、衝突直前まで回避行動が見られないこと、高速道路を単独走行中に起ることが多いことから、重大な事故になることが多いのが特徴とされている。米国におけるこのような眠気に伴う交通事故による損失は 430~560 億ドルに及ぶと試算されている。

OSAHS と交通事故

米国において、OSAHS 患者の交通事故率は、正常人と比較して 7 倍の高率に及ぶという報告や、OSAHS 患者の 24% が少なくとも週 1 回居眠り運転をしているなどとする報告がある。また、英国では、1001 人の地域住民の男性を対象とした研究で、習慣的ないびき症では眠気のために交通事故を起こす率がオッズ比 5.8 で有意に高いとする報告がある。患者への聞き取り以外の方法で、事故の事実を確認している調査としては、Wisconsin cohort study において、 $AHI > 15/\text{hr}$ の対象者では交通事故を起こす確率が高い（オッズ比 7.3）とする報告や、スペインにおいて、地域で交通事故を起こして搬送されてきた患者を対象とした case control study がでており、 $AHI > 10$ の患者は、睡眠時無呼吸のない患者と比較してオッズ比 6.3 で交通事故を起こす確率が高いとされている。

OSAHS に対する治療の効果

OSAS 患者に対して nCPAP を導入することにより、交通事故率が減少するという報告がいくつかある。イギリスにおける検討では、nCPAP 導入前 3 年間における OSAS 患者 210 名の交通事故率は対照群の約 3 倍であり、治療後 3 年間は対照群と同程度であったとしている。OSAS の治療としてはマウスピースが用いられることがあるが、交通事故抑制の効果は現在のところ示されていない。

職業運転手における運転中の眠気の問題

商業車による交通事故は、死亡率が高く、損害額も大きいとする報告がある。また、危険物や、人の輸送に関わることから個人の運転手とは分けて考えられることが多い。交通事故につながる疲労、眠気の原因として、深夜・早朝の時間帯、睡眠不足あるいは不適切な睡眠、長い労働時間、過眠を来す疾患などがあるが、これらのいずれもが職業運転手ではリスクが高いと考えられる。長距離トラックの運転手では運転中の眠気を来すリスクが高いというエビデンスがある。また、職業運転手では、一般住民と比較して睡眠時無呼吸症候群の有病率が高く（15.8%~78%）、男性、肥満、睡眠不足といった OSAS のリスクファクターを多く持つためと考えられる。

オーストラリアにおける職業運転手を対象とした研究では職業運転手の OSAS 有病率は高く、交通事故率と Epworth Sleepiness Scale (ESS) や Functional Outcomes of Sleep Questionnaire を用いた主観的な眠気の指標とは関連が認められているものの、PSG における重症度とは相関が見られていない。また、抗ヒスタミン剤の内服が交通事故のリスクファクターの一つであるとしている。これらのことから、特に職業上多く運転に関わる人々に関しては、OSAS のみならず、薬剤、睡眠不足、長時間の運転などからくる眠気のリスクに対する啓蒙が必要である。

OSAS の有病率が高いことから、職業運転手に OSAS のスクリーニングを行う意義についての議論がある。職業運転手に対して、症状、理学的所見とパルスオキシメーターを用

いることにより、重症 OSAS の除外が可能であったという報告があるものの、OSAS 患者の 2 / 3 は生涯交通事故を起こさないという試算もあり、事故率のオッズ比上昇を高いと見ることに関しても疑問視する意見がある。

OSAHS と運転免許証の交付資格

前述のとおり、OSAS 患者の交通事故率は高く、眠気に関連した交通事故が重大な事故につながりやすいため、国（もしくは州）により、取得できる運転免許証の種類、条件に制限が設けられている場合がある（表 1）。しかし、OSAHS の診断および重症度は、AHI だけで決定することができず、臨床症状（特に眠気）を加味する必要があるため、明確な資格基準を設けるのが難しいのが実情である。

客観的な眠気の評価法として、Multiple Sleep Latency Test(MSLT), Maintenance of Wakefulness Test(MWT)などがあるが、多大な労力と時間を要する検査であるため、多くの患者に義務づけるのは実際的ではない上、運転のリスク評価もより複雑になることが考えられる。また、眠気の主観的な評価法としては、Epworth Sleepiness Scale(ESS)などが使用可能であるが、患者が免許証の制限を望まない場合、正直に回答されるとは限らないという問題がある。

我が国においては、2002 年には道路交通法の改正があり、睡眠時無呼吸症候群やナルコレプシーを含む重度の過眠症患者に関しては、免許を保留、停止されることとなった。ただし、これらはあくまで患者の自己申告によるものであり、診断した医師に対する届け出義務はない。また、運転を禁止されるべき疾患の状態、重症度の基準、禁止が解除される基準については明らかになっていない。オーストラリアにおける免許交付のためのガイドラインではその基準と、医師、患者の責任について比較的明確に記載されており、表 2 に示す。

本邦における現状と問題点

我が国においては、患者を睡眠時無呼吸症候群と診断した場合の医師の責任について明確な共通認識はないが、この数年間に OSAHS 患者が加害者となった交通事故について、その責任が争われる裁判も起こっている。医療従事者は本疾患が交通事故発生の危険率増加につながることを十分に認識し、運転の危険性について患者に告知、指導する必要があると考えられる。また一方では、患者の運転能力や、事故の予測については医学的に正確に評価する方法はなく、nCPAP による治療が安全を保証するものではないことを認識し、態度を明らかにする必要がある。

新幹線の居眠り運転事件以降、国土交通省から運輸関係業者に睡眠時無呼吸症候群に関するパンフレットを配り、ESS を用いた簡易スクリーニングの方法や、OSAHS の診療が可能な医療機関のリストを提供して注意を喚起するなど社会的関心が高まった。

しかし、事故を引き起こす眠気の原因として OSAHS のみが強調されると、職業への影響

をおそれて患者が症状を隠したり、受診を避ける可能性もある。OSAHS に関しては、適切な診断、治療を受けることが社会安全上も重要であること、運転中、勤務中における眠気の問題に関しては、十分な睡眠時間の確保や、勤務時間帯の問題など、睡眠衛生全般を改善する必要があることについても啓蒙される必要がある。

文献

- 1) 日本呼吸器病学会 睡眠時無呼吸症候群に関する検討委員会：閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における交通事故発生リスクの軽減に関する提言.日本呼吸器病学会雑誌
- 2) ERS Task Force: Public health and medicolegal implications of sleep apnoea. Eur Respir J 20: 1594-1609, 2002
- 3) Stephen J. Pakola, David F. Dinges and Allan I. Pack: Driving and Sleepiness Review of Regulations and Guidelines for Commercial and Noncommercial Drivers With Sleep Apnea and Narcolepsy. Sleep 18:787-796, 1995
- 4) 井上雄一：睡眠時無呼吸症候群の社会的影響： 予防時報 215: 42-48,2003
- 5) <http://www.sleepaus.on.net/fitnessstodrive02.pdf>(2006.01.12access)

表1 各国の過眠症に対する運転法規

	対象疾患	運転に対する規制	評価法	治療との関係
ベルギー スペイン フランス スウェーデン イギリス	OSAS, ナルコレプシー, 本態性過眠症	原則として不可		治療後可
オランダ	てんかん以外の意識消失を来す疾患	原則として不可		治療後可
カナダ	睡眠発作並びに日中傾眠	重度のみ不可		治療後可
オーストラリア	ナルコレプシー, OSAS	不可もしくは条件付き可		治療後可
日本	過眠症	重度のみ不可		治療後可
米国				
カリフォルニア州	ナルコレプシーと OSAS	非治療例	MSLT	治療後可
メイン州	OSAS	重症例		治療後可
メリーランド州	ナルコレプシー	重症例		治療後可
オレゴン州	ナルコレプシー	重症例		治療後可
テキサス州	ナルコレプシー	重症例		治療後可
ユタ州	ナルコレプシー	重症例		治療後可

表2 オーストラリアにおける免許証交付基準

運転免許のための医療規範－睡眠障害		
状態	個人運転手に対する規範 (公共の利用者や、危険物の輸送を行う普通自動車、もしくはバイクの運転手)	商業運転者に対する規範 (公共の利用者や危険物の輸送を行う大型車の運転手)
睡眠時無呼吸症候群	<p>無条件の免許交付基準は、以下に合致しないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 睡眠時無呼吸症候群と証明されている者（睡眠検査による診断で睡眠時無呼吸があり、昼間の過剰な眠気を呈する）のうち、少なくとも中等度から重度の眠気を呈しており、治療に当たる医師、家庭医から明らかな運転のリスクを指摘されている者。または運転中の眠気、もしくは居眠りのエピソードを頻回に自己申告している、不注意や眠気によって自動車事故を起こしている者。 ● 以下の高リスクにある者。治療不可能な状態。 2ヶ月以内の迅速な治療に従うことのできない者。治療を受け入れる意志のない者。有効な治療が始められるまで運転を制限する意志のない者。 <p>条件付きの免許交付は、治療に当たっている医師、および／もしくは家庭医の意見と、運転業務の性質、定期検診の</p>	<p>無条件の免許交付基準は、以下に合致しないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 睡眠時無呼吸症候群（診断のための睡眠検査で睡眠時無呼吸があり、日中の過剰な眠気を認める）と診断された場合、中等度から重度の眠気があり、有効な治療が行われるまでの間。長距離運転手の場合、CPAP のような治療をどのように行うのかについても留意する必要がある。 ● 昼間の眠気と関連した睡眠時無呼吸と考えられる病歴がある場合、検査、治療が行われるまでの間。運転中の眠気を頻回に訴える場合、不注意、もしくは眠気により自動車事故を引き起こした場合、Epworth Sleepiness Scale のスコアが、16から 24 の場合、重度の眠気があることを示している。 <p>条件付きの免許交付は、治療に当たっている医師、および／もしくは家庭医の意見と、</p>

	<p>対象であることを考慮に入れて運転免許局により許可されることがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治療を受け入れができる者かつ、 ● 治療効果が十分である者 	<p>運転業務の性質、定期検診の対象であることを考慮に入れて運転免許局により許可されることがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 確定診断がなされた睡眠時無呼吸症候群患者（診断的睡眠検査で睡眠時無呼吸があり、昼間の過剰な眠気がある）で、満足すべき治療が行われている。
--	---	--

睡眠障害に対する一般的推奨

1. 不必要な運転、通常眠くなる時間帯の運転を最小限にする。
 2. 適切な睡眠時間をとる。通常よりも大幅に睡眠時間が不足したときには運転を避ける。
 3. アルコール、鎮静作用のある薬を避ける。
 4. 眠気を感じたときには休憩を取る。
- 患者は眠気のあるときには運転を制限、もしくは避けるように指導されなければならない。

高リスク患者の取り扱い

高リスク患者（重度な昼間の眠気、自己申告で運転中に頻回な眠気のエピソードがある、不注意もしくは眠気による自動車事故、ESS 16~24点）の患者に関しては、特に商業者の運転手では、疾患について検索を受け、有効に治療され、免許資格が確定するまで運転が禁止される。

運転者の責任

眠気を感じたときには運転を避けること、治療に従うこと、治療器機を保守すること、再評価のための診察を受けること、治療する医師に自分の状態を正直に申告することは運転者の責任である。

商用車の運転手について

OSAS と診断され、治療が必要とされた商用車の運転手は、適切な治療が続けられていることを確認するため、年一回の睡眠専門医による評価を受ける必要がある。nCPAP による治療を受けている運転手に関しては、治療に対するコンプライアンスを記録し、客観的に評価をするため使用時間のメーターがついた機器を使用すべきである。眠気が続いているたり、治療のコンプライアンスに対する懸念がある場合には、MWT/MSLT などの客観的な眠気の評価も考慮される。

免許交付の責任

運転免許証の交付、更新、停止、もしくは剥奪の責任は、最終的に運転免許局にある。免許交付の決定は健康、運転能力に関連するすべての要素を十分に考慮した上でなされる。

報告義務

患者には、自分の体調が運転に与える影響について自覚を促さなければならない。また、運転に影響が及びそうであれば運転免許局に知らせる法的義務があることを助言しなければならない。医師は必要に応じて自ら運転免許局に助言しなければならない。

OSAS と代謝異常および循環器系疾患

京都大学付属病院・理学療法部 陳 和夫

陳 和夫(ちん かずお)

1981 年京都大学医学部卒業。同大学結核胸部疾患研究所附属病院にて研修後、
1983 年兵庫県立塚口病院医員。1984 年京都大学大学院医学研究科入学、

1990 年京都大学医学博士、以後、胸部疾患研究所付属病院、医学部付属病院にて
呼吸不全、睡眠呼吸障害の臨床および研究を行う。

2001 年 6 月京都大学医学部付属病院理学療法部助教授、現在に至る。

1996 年「睡眠呼吸障害に関する検討」にて日本胸部疾患学会

(現・日本呼吸器学会)奨励賞

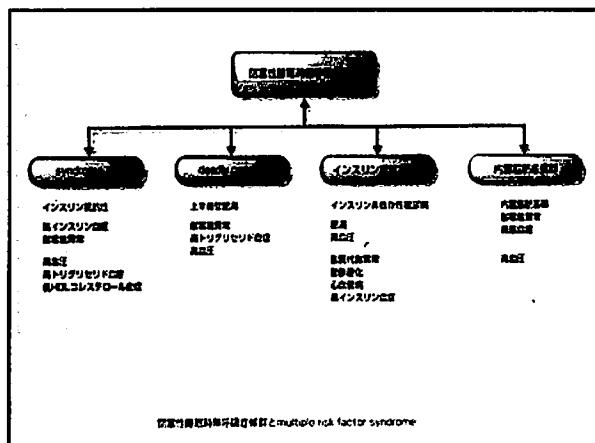
OSASと代謝異常および循環器疾患

京都大学医学部附属病院・理学療法部
陳 和夫

Sleep Symposium in Kansai (SSIK) 2006.1.21.大阪

1. メタボリックシンドロームはインスリン抵抗性、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値を個人に合併する心血管病易発症状態である。
2. メタボリック症候群、代謝症候群、マルチプルリスクファクター症候群：メタボリックシンドローム
3. メタボリックシンドローム疾患概念として確立する目的は、飽食と運動不足によって生じる過栄養を基盤に益々増加してきた心血管病に対して効率の良い予防対策を確立することである。
4. 内臓脂肪蓄積を必須項目とし、過剰栄養摂取の制限や身体活動度の増加などのライフスタイル改善をメタボリックシンドローム介入、心血管疾患予防の第一目標とした。

日内会誌 2005; 94:794



Longitudinal Study of Moderate Weight Change And Sleep-Disordered Breathing
(Peppard PE, et al. JAMA 2000;284:3015-3021)

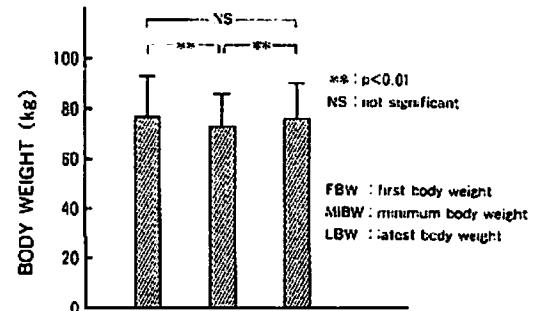
BMI 30 kg/m²以上268人でAHI 7.4(標準偏差13.1), 25-30 kg/m² 241人でAHI 2.6(4.5), 25 kg/m²未満181人でAHI 1.2(2.4).

10%の体重増加によってAHIはおよそ32%上昇すると予測された。
10%の体重減少によってAHIの26%低下が予測された。
10%の体重増加によってAHI 15以上へ進展するオッズは6倍と予測された。

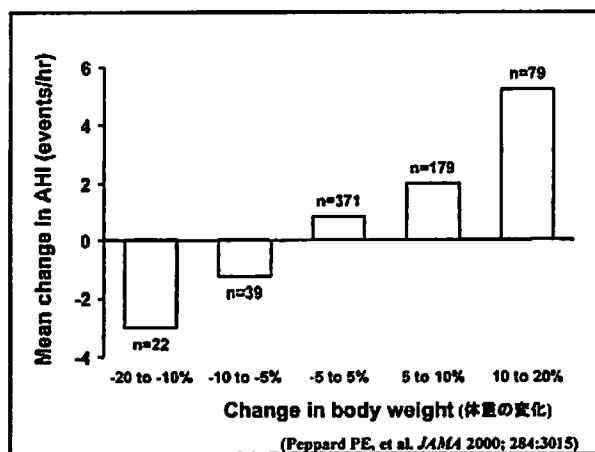


Fig. 1. Thomas Nast's drawing of the fat boy in "The Pickwick Papers."

OSA患者の治療
も心血管病発症
の予防と臨床症
状の改善



Changes of body weight in 34 patients with obstructive sleep apnea syndrome. Data are shown as mean ± SD.



OSASとメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームの診断基準

必須項目

- 内臓脂肪蓄積
ウエスト周径 男性 ≥ 85cm
女性 ≥ 90cm
※実際の適切 男女ともに100cm未満OK

参考項目

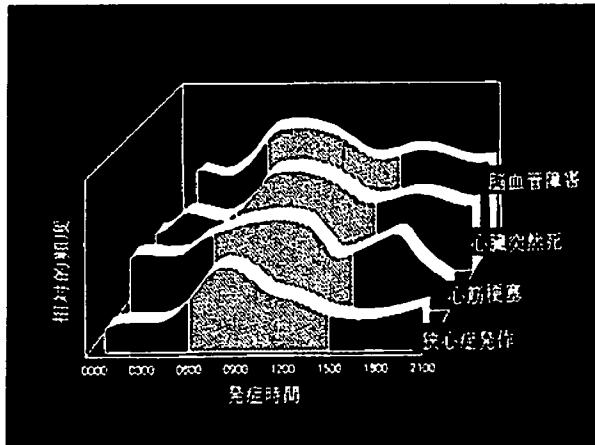
- 高トリグリセリド血症 ≥ 150mg/dL
かつ、または
HDLコレステロール血症 < 40mg/dL
- 高血圧 (最大) 血圧 ≥ 130mg/dL
かつ、または
高血圧 (最小) 血圧 ≥ 85mg/dL
空腹時血圧 ≥ 110mg/dL

* CTスキャンなどで腹部脂肪蓄積を行なうことが推奨。
* ワエスト周径は5cm以上あれば、軽く引き算で計算して
大きなわりとよいとする。
* 高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、
高血圧、肥満にかかるリスクを負っている場合は、
それらの項目に含める。

メタボリックシンドロームの第一の臨床的特徴は心血管病であり、診断は心血管病予防のためにおこなうと報告されている

- OSAS 患者はMetabolic syndromeになるOdds比は9.1である。

Coughlin SR, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur Heart J 2004; 25: 735-741



Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. Young, T et al. JAMA 2004;291:2013

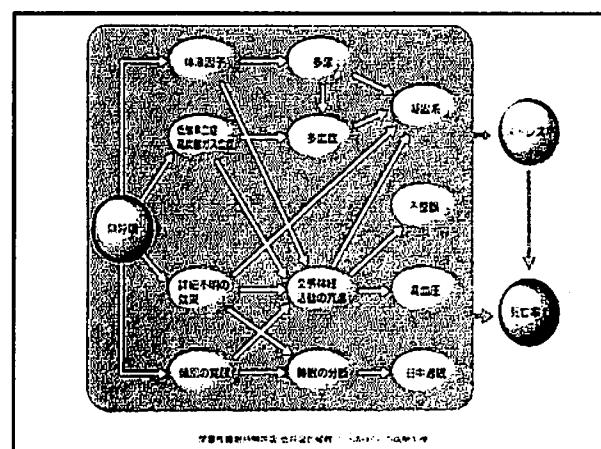
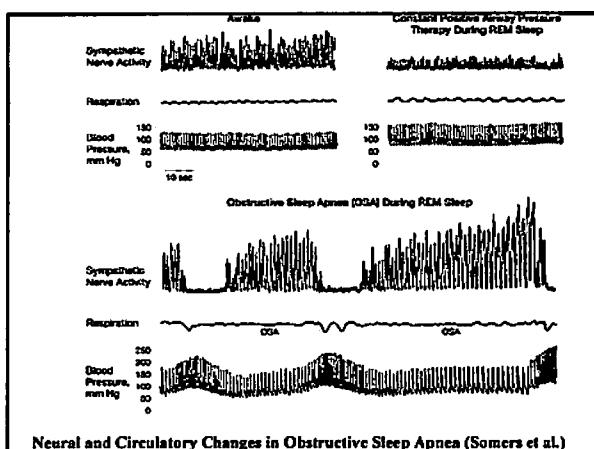
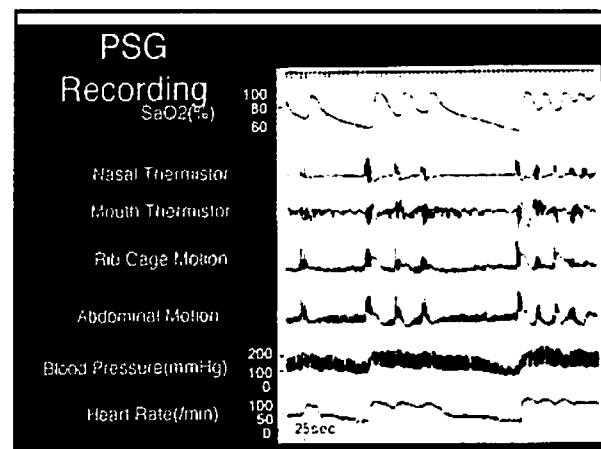
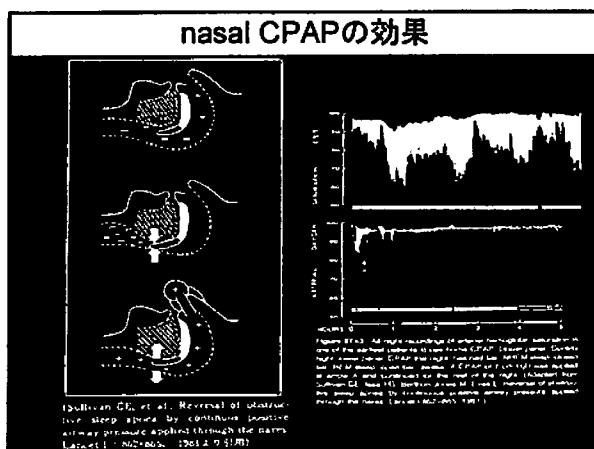
- 1) 男性は女性の約3倍で、65歳以上のOSAの有病率は30-64歳の2-3倍
- 2) 肥満は明らかな危険因子、顔面形態、上気道の構造もOSA発症の重要な因子
- 3) 家族歴、喫煙歴、性ホルモン、アルコール摂取、鼻閉などが危険因子
- 4) 糖尿病、高血圧症、冠動脈疾患、心筋梗塞などの疾患を有する患者におけるOSAの有病率は高い。

メタボリックシンドローム 関連因子と閉塞型SAS

- ・ 高血圧
- ・ 血糖・インスリン抵抗性
- ・ トリグリセライド
- ・ HDL-コレステロール
- ・ 腹部肥満

nCPAP治療の結果

1. 昼間の過度の眠気などの自覚症状の改善
2. 高血圧の改善
3. 心不全の改善
4. インスリン抵抗性
5. レブチン抵抗性
6. 脂肪の分布
7. 脂質代謝
8. 液性因子の変動

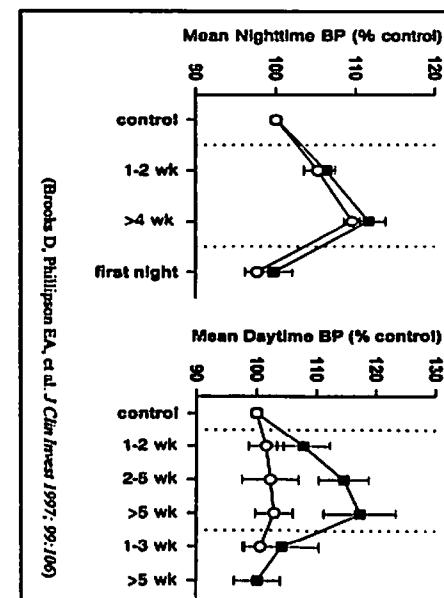
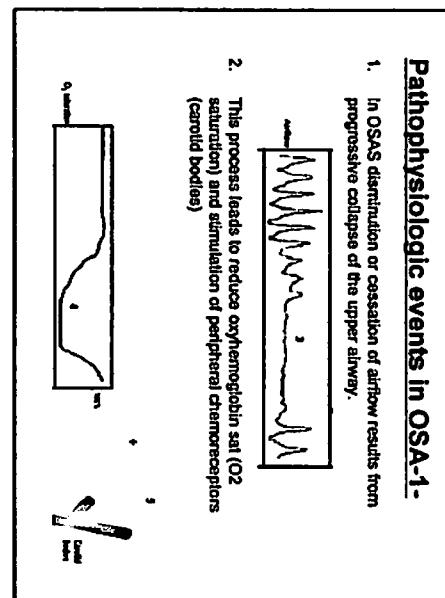
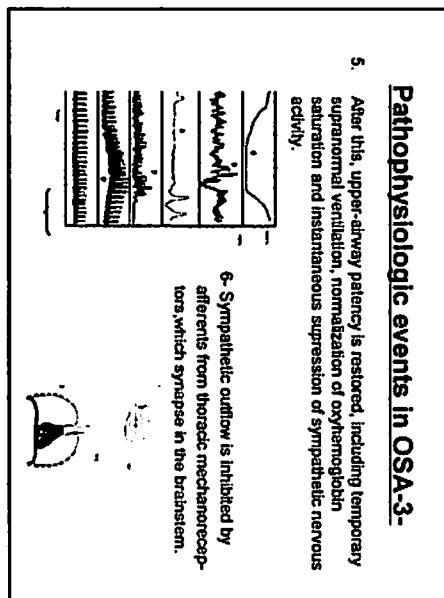
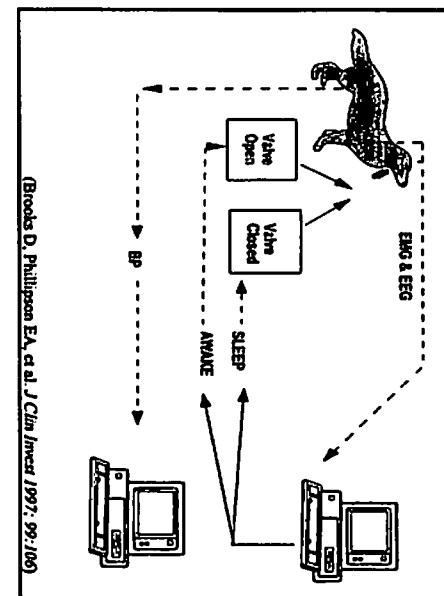
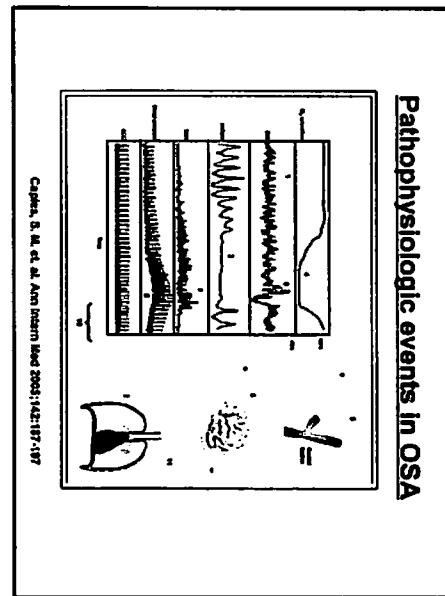
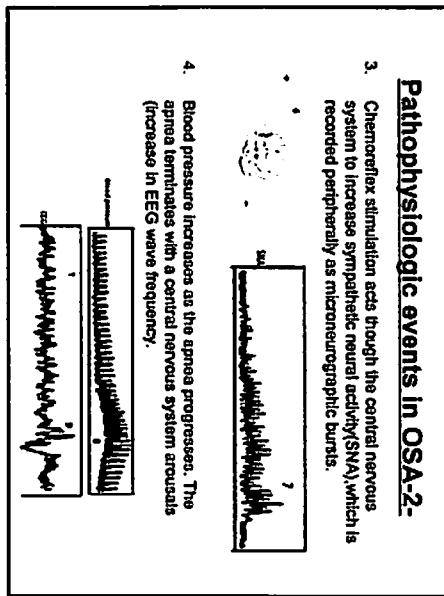


	Intermediary Mechanisms	Risk of Cardiovascular Disease
Obstructive Sleep Apnea	Sympathetic Activation Vasoconstriction Increased Catecholamines Tachycardia Impaired Cardiovascular Variability	Hypertension Congestive Heart Failure Systolic Dysfunction Diastolic Dysfunction
Hypoxemia	Endothelial Dysfunction	Cardiac Arrhythmia Bradycardia A-V Block Atrial Fibrillation
Reoxygenation	Vascular Oxidative Stress	
Hypercapnia	Inflammation	
Intrathoracic Pressure Changes	Increased Coagulation	
Arousal	Metabolic Dysregulation Leptin Resistance Obesity Insulin Resistance	Cardiovascular Disease

Abu S. M. Shamsuzzaman, et al. *JAMA* 2003;290:1906-1914.

介在する機序	心血管病変発症のリスク
筋収縮時無呼吸	高血圧
低酸素後の酸素化(reoxygenation)	うつ血性心不全 心筋梗塞 心筋梗塞
高PaCO ₂ 血症	不整脈 心室 A-Vブロック 心房細動
胸腔内圧の変動	虚血性心疾患 冠動脈疾患 心筋梗塞 夜間ST低下 夜間心绞痛
短期覚醒	冠血管障害

Shamsuzzaman AS, et al. *JAMA* 290:1906-1914, 2003.



CARDIOVASCULAR ALTERATIONS BY CHRONIC INTERMITTENT HYPOXIA: IMPORTANCE OF CAROTID BODY CHEMOREFLEXES

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (2005) 32, 447–449

Vander R Prabhakar,^a* Ying-Jie Peng,^a Frank J Jacono,^b Ganesh K Kumar^b and Thomas E Dick^b
 Departments of ^aPhysiology and ^bAnesthesia, Medicine and Biochemistry, School of Medicine,
 Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

**Physiological and Genomic Consequences
of Intermittent Hypoxia**
**Invited Review: Physiological consequences
of intermittent hypoxia: systemic blood pressure**

EUGENE C. FLETCHER *J Appl Physiol*
 90: 1660–1665, 2001.

lasts for several weeks after cessation of the daily cyclic hypoxia. Carotid body denervation, sympathetic nerve ablation, renal sympathectomy, adrenal medullectomy, and angiotensin II receptor blockade block the blood pressure increase. It appears that adrenergic and renin-angioten-

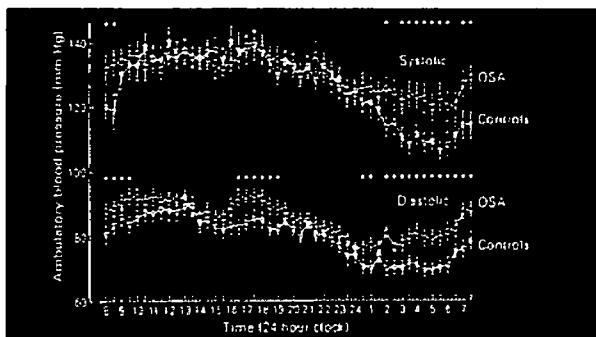
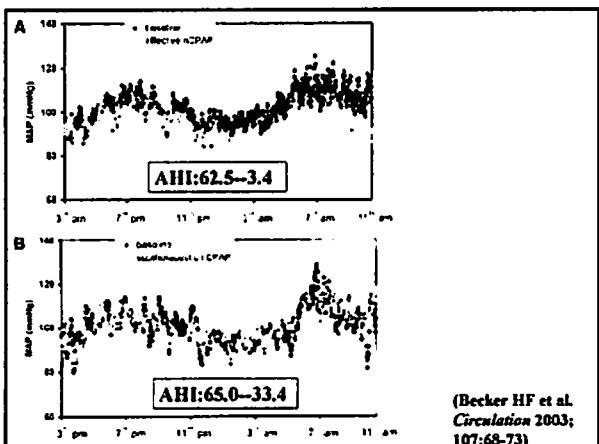


Figure 1. Mean (SE) 24-hour systolic and diastolic blood pressure profiles for patients with OSAS ($n = 45$) and their matched controls ($n = 45$). Note the clear differences at night with a reduced nocturnal fall in blood pressure in the patients with OSAS, the nocturnal difference during the day, and a 19.4% reduction of the systolic difference (and the early morning dip) indicate areas in which the individual differences reach a statistically significant level of $P < 0.05$ (Student's t -test).

Thorax 2006; 61: 736–740



(Becker HF et al.
Circulation 2003;
 107:68–73)

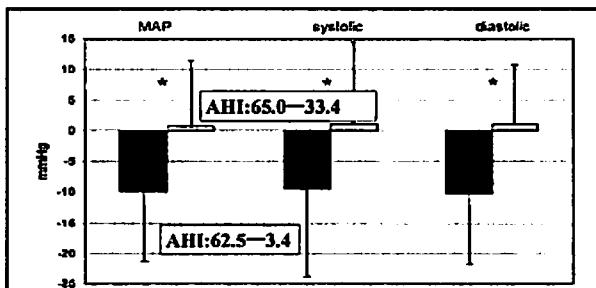
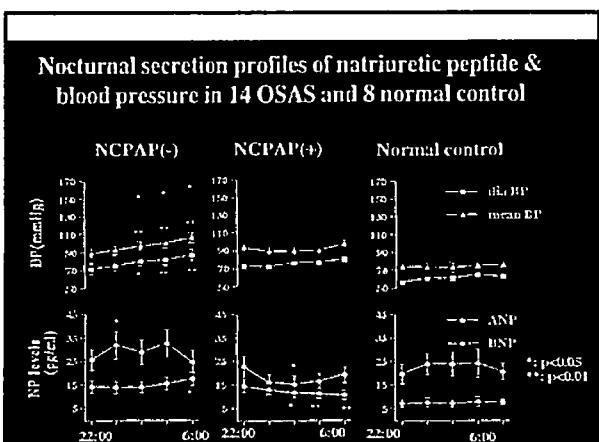


Figure 2. Changes in blood pressure with effective (closed bars) and subtherapeutic (open bars) nCPAP. *Significant difference. MAP indicates mean arterial blood pressure; systolic, systolic blood pressure; and diastolic, diastolic blood pressure. MAP, $P=0.01$; systolic blood pressure, $P=0.04$; diastolic blood pressure, $P<0.005$.

(Becker HF et al. *Circulation* 2003; 107:68–73)



Nocturnal secretion profiles of natriuretic peptide & blood pressure in 14 OSAS and 8 normal control



CLINICAL CORNER

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure

第7次米国血圧合同委員会

The JNC 7 Report

Aram V. Chobanian, MD; George L. Bakris, MD; Henry R. Black, MD; William C. Cushman, MD; Lee A. Green, MD, MPH; Joseph L. Izzo, Jr, MD; Daniel W. Jones, MD; Barry J. Materson, MD, MBA; Suzanne Opari, MD; Jackson T. Wright, Jr, MD, PhD; Edward J. Roccella, PhD, MPH; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee

JAMA. 2003;289:2560-2571.

In 1997, the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure first acknowledged the importance of sleep apnea by recommending that OSA be ruled out as a contributor to resistant hypertension. 1997年の6次報告では治療抵抗性の高血圧ではSASを除外すべきである。

The most recent recommendations published in 2003 have included OSA as first on the list of identifiable causes of hypertension. 2003年の7次報告では高血圧の原因のひとつにSASがある。

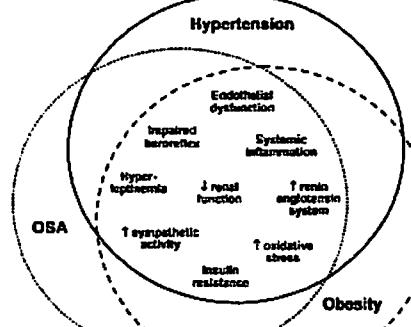
Table 5-Several Characteristics of 66 OSAS patients with more than 3 hrs/day of nCPAP ($n=46$) or less ($n=20$).

Variables	Before CPAP (95%CI)	After 600 days of CPAP (95%CI)	After 1000 days of CPAP (95%CI)	p Values
Systolic Blood Pressure, mmHg	137.2 (132.9-141.5)	133.4 (130.7-136.1)	134.4 (131.2-137.6)	0.60
Good Compliance ($n=46$)				
Systolic Blood Pressure, mmHg	131.9 (126.3-137.5)	132.6 (128.1-137.0)	133.4 (127.7-139.0)	0.85
Low Compliance ($n=20$)				
Diastolic Blood Pressure, mmHg	89.0 (85.5-92.4)	80.4 (78.0-82.8)	81.6 (79.1-84.1)	<0.0001
Good Compliance ($n=46$)				
Diastolic Blood Pressure, mmHg	79.9 (74.8-85.3)	79.9 (77.7-81.0)	81.8 (76.9-86.9)	0.4
Low Compliance ($n=20$)				

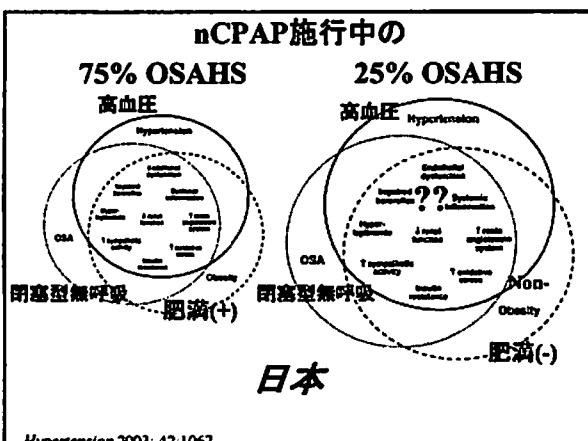
Age-Dependent Associations Between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension

Importance of Discriminating Between Systolic/Hypotolic Hypertension and Isolated Systolic Hypertension in the Sleep Heart Health Study

Dement C, Gami LS, MPH; George L. Foa, MD, F.A.C.C.; Nishimura LA, MD, F.A.C.C.; Somers VV, MD, MPH; Kramer E, Resnick, PhD, MPH; Ketai A, Hobson, MD, F.A.C.C.; Ten, Yen, PhD; Thomas C, Patterson, MD, F.A.C.C. (Circulation, 2005;111:614-621).



Hypertension 2003; 42:1067



OSASと脂質代謝

- BMIの変化なしで6ヶ月のnCPAP治療によりOSAS患者の中性脂肪が有意に減少した。
 - Ito M, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000; 118: 360-365
- nCPAP治療にてOSAS患者の総コレステロール値が有意に減少した。
 - Robinson OV, et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomized controlled trials. *Thorax*. 2004; 59: 777-782
- 1ヶ月以上のnCPAP治療にてOSAS患者のLDLコレステロールが有意に減少した。
 - Chiu K, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999; 100: 700-712

Variable	COPD Subjects (n=30)		Control Subjects (n=30)		p Value	
	Mean	S.E.M.	Mean	S.E.M.		
BMI kg/m ²	28.5 ± 0.6	28.3 ± 0.5*	IS	31.2 ± 1.7	28.9 ± 1.7*	0.008
WFA mm ²	22.280 ± 2.070	18.769 ± 0.604*	0.008	25.520 ± 2.640	17.210 ± 2.764	0.008
SFA mm ²	19.800 ± 1.700	18.950 ± 1.526	IS	23.950 ± 2.630	18.850 ± 2.004	0.008
T-chol mg/dl	5.82 ± 0.20	5.41 ± 0.29*	IS	6.38 ± 0.27	5.55 ± 0.34	IS
HDL-chol mg/dl	0.50 ± 0.10	1.11 ± 0.11*	0.012	1.09 ± 0.03	1.27 ± 0.13*	0.023
TG mg/dl	2.65 ± 0.20	2.05 ± 0.25*	0.046	4.21 ± 0.21	3.45 ± 0.21*	0.011
LDL-chol mg/dl	3.05 ± 0.35*	2.89 ± 0.37*	IS	2.32 ± 0.26	1.91 ± 0.22*	0.028

Variable	COPD Subjects (n=30)		Control Subjects (n=30)		p Value
	Mean	S.E.M.	Mean	S.E.M.	
Years alive	6.18 ± 0.24	± 0.24	8.34 ± 0.34	± 0.34	0.001
Deaths overall	3.2 ± 0.7	± 0.7	1.3 ± 0.3	± 0.3	NS
Deaths apnoea	0.5 ± 0.17	± 0.17	0.13 ± 0.03	± 0.03	NS
Deaths cardiovascular	2.1 ± 0.4	± 0.4	1.0 ± 0.2	± 0.2	NS
> 5.5 years old	14.47%	± 3.7	4.3 ± 1.0	± 1.0	NS
< 34 years old	2.4 ± 0.7	± 0.7	1.1 ± 0.4	± 0.4	NS
< 34 years old, deaths	1.4 ± 0.7	± 0.7	0.3 ± 0.3	± 0.3	NS
< 34 years old, cardiovascular	1.0 ± 0.3	± 0.3	1.2 ± 0.3	± 0.3	NS
< 34 years old, deaths cardiovascular	0.4 ± 0.2	± 0.2	0.2 ± 0.1	± 0.1	NS
12-year cardiovascular rate	3.1 ± 1.6	± 1.6	0.8 ± 1.3	± 1.3	NS
AHR	23.098	± 1.439	7.429	± 0.843	0.002
Increased AHI > 25	1.0 ± 0.4	± 0.4	1.3 ± 0.4	± 0.4	NS
Increased AHI > 25%	1.0 ± 0.4	± 0.4	1.3 ± 0.4	± 0.4	NS

*Includes all patients in whom death or death after follow-up occurred. NS = not significant. (IP MS et al) Thorax 2000; 55:530-535

TABLE 2. Clinical Parameters of Patients With OSAS (Circulation, 1999;109:706-712)

Variables	No-CAP		CAP		P	
	Before	After	Before	After		
BMI kg/m ²	28.5 ± 0.6	28.3 ± 0.5*	IS	31.2 ± 1.7	28.9 ± 1.7*	0.008
WFA mm ²	22.280 ± 2.070	18.769 ± 0.604*	0.008	25.520 ± 2.640	17.210 ± 2.764	0.008
SFA mm ²	19.800 ± 1.700	18.950 ± 1.526	IS	23.950 ± 2.630	18.850 ± 2.004	0.008
T-chol mg/dl	5.82 ± 0.20	5.41 ± 0.29*	IS	6.38 ± 0.27	5.55 ± 0.34	IS
HDL-chol mg/dl	0.50 ± 0.10	1.11 ± 0.11*	0.012	1.09 ± 0.03	1.27 ± 0.13*	0.023
TG mg/dl	2.65 ± 0.20	2.05 ± 0.25*	0.046	4.21 ± 0.21	3.45 ± 0.21*	0.011
LDL-chol mg/dl	3.05 ± 0.35*	2.89 ± 0.37*	IS	2.32 ± 0.26	1.91 ± 0.22*	0.028

Intermittent Hypoxia Induces Hyperlipidemia in Lean Mice

Jianguo Li, Laura N. Thorne, Nareth M. Punjabi, Cheuk-Kwan Sun, Alan R. Schwartz, Philip L. Smith, Rafael L. Marino, Annabelle Rodriguez, Walter C. Huhard, Christopher P. O'Donnell, Vsevolod Y. Polotsky
Journal of Applied Physiology 90:1643-1648, 2001. First published Jul 21, 2001.

of messenger except B1, regulating uptake of cholesterol ester and HDL by the liver. We conclude that exposure to IH for five days increases serum cholesterol and PL levels, upregulates pathways of TG and PL biosynthesis, and inhibits pathways of cholesterol uptake in the liver in the lean state but does not exacerbate the preexisting hyperlipidemia and metabolic disturbances in leptin-deficient obesity. (Circ Res 2001;87:970-978)

Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice

Jianguo Li, Dmitry N. Grigoryev, Shui Qing Ye, Laura Thorne, Alan R. Schwartz, Philip L. Smith, Christopher P. O'Donnell and Vsevolod Y. Polotsky
Journal of Applied Physiology 90:1643-1648, 2001. First published Jul 21, 2001:

reductase, was unchanged. In conclusion, we have shown that CIH may exacerbate preexisting fatty liver of obesity via upregulation of the pathways of lipid biosynthesis in the liver.

Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials

G V Robinson, J C T Peppercorn, H C Sogol, R J O Davies, J R Stradling

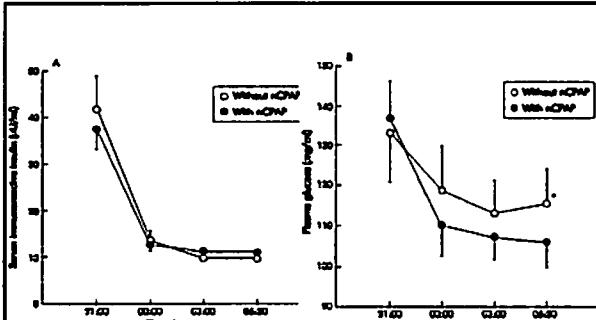
Thorax 2001; 56:777-782 doi: 10.1136/bm.2001.017319

Background: Obstructive sleep apnoea (OSA) is associated with high cardiovascular morbidity and mortality and is an independent risk factor for hypertension. Novel circulating cardiovascular risk markers enabling a more accurate prediction of cardiovascular risk have been identified. Examination of these markers may clarify the increased risk in OSA and contribute to an analysis of the benefits of treatment.

Methods: Plasma levels of total cholesterol and triglycerides and activated coagulation factors Xa, t-PA, fibrinogen, Vt, VII, XII, D-dimers, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAT), von Willebrand factor antigen (vWFAg), soluble P-selectin (sP-selectin), and homocysteine were measured before and after treatment for 1 month with therapeutic or subtherapeutic (control) continuous positive airway pressure (CPAP) in 270 patients with OSA.

Results: Levels of activated coagulation factors Xa, Vt, TAT and sP-selectin were higher in OSA patients at baseline than in untreated controls, but did not fall with 1 month of therapeutic CPAP treatment. The raised sP-selectin correlated only with body mass index ($p=0.002$). There was a trend towards a significant fall in total cholesterol with therapeutic CPAP ($p=0.04$) compared with the control group. In the therapeutic group there was a clinically significant mean fall in total cholesterol of 0.26 mmol/l (95% confidence interval 0.11 to 0.45, $p=0.001$) which may reduce cardiovascular risk by about 15%.

Conclusion: A number of activated coagulation factors are increased in untreated OSA patients, potentially contributing to vascular risk, but they do not fall with 1 month of CPAP treatment. Total CPAP may produce a clinically relevant fall in total cholesterol level, potentially reducing cardiovascular risk, but this needs to be verified in a larger prospective study.



(Shimizu K, Chin K et al. Thorax 2002;57:429-434)

OSASとインスリン抵抗性	
• OSASとインスリン抵抗性は体重とは独立に関連している。	
◆ Ip MS, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with insulin resistance. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2002; 165: 670-676	
◆ Punjabi NM, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2002; 165: 677-682	
◆ Harach IA, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2002; 165: 156-162	
• OSASと糖代謝障害は関連が認められ、CPAP治療にて改善しうる。	
◆ Babu AR, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea. <i>Arch Intern Med.</i> 2003; 163: 447-452	

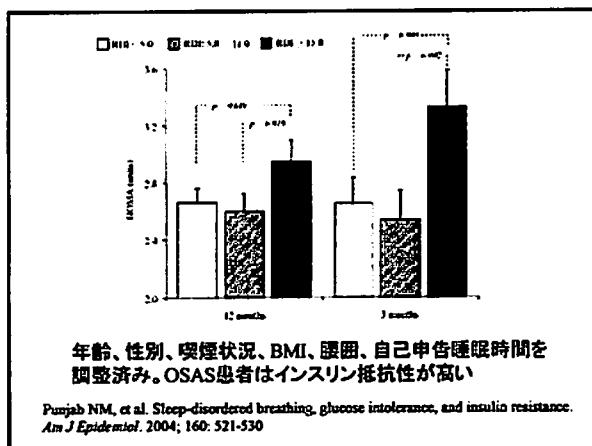
Obstructive Sleep Apnoea Is Independently Associated with Insulin Resistance

Ip MS, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 670-676

Sleep-disordered Breathing and Insulin Resistance in Middle-aged and Overweight Men

Punjabi NM, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 677-682

Glucose clamp methods



Type 2 Diabetes, Glycemic Control, and Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea

Anuradha R. Dube, MD, James Hergenroder, MD, Leon Fagerheim, MD, Susan Shott, PhD, Theodore Margolis, MD

Table 4. Postpolysomnogram Glucose Levels Before and After CPAP Therapy

Variable	Glucose, Mean ± SD, mg/dL		Patients With CPAP Use >4 h/d (n = 67)		Patients With CPAP Use <4 h/d (n = 12)	
	All Patients (n = 79)		Pretherapy		Posttherapy	
	Pretherapy	Posttherapy	Pretherapy	Posttherapy	Pretherapy	Posttherapy
Age (years)	50 ± 13	50 ± 11*	50 ± 12	52 ± 10*	52 ± 13	53 ± 10*
Male	19 ± 7%	18 ± 6%	22 ± 8%	18 ± 6%	18 ± 7%	14 ± 4%
BMI (kg/m ²)	30 ± 6	31 ± 4	30 ± 6	31 ± 5	31 ± 4	30 ± 4

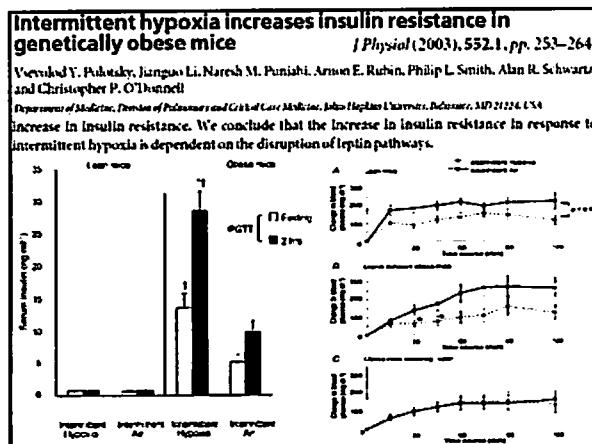
Information: CPAP, continuous positive airway pressure.

*Compared to total 79 patients by Wilcoxon signed rank test.

†P < .05 for either group pre-CPAP vs post-CPAP treatment values.

Conclusions: These findings suggest that SDB is pathophysically related to impaired glucose homeostasis, and that CPAP can be an important therapeutic approach for diabetic patients with SDB.

Arch Intern Med. 2005;165:447-452

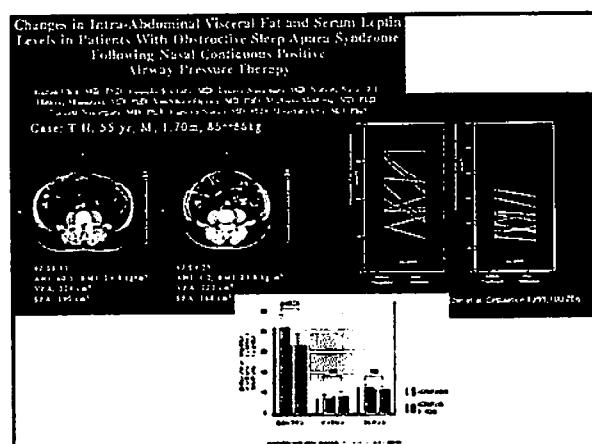


OSASと内臓脂肪

Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, Nakamura T, Takemura K, Matsuzawa Y. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnea syndrome in obese subjects. *J Intern Med.* 1997;241:11-18. 内臓脂肪量とAHIが有意な相関

Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100:706-12. 内臓脂肪量が長期CPAP治療で減少

Vgontzas AN, Papantolou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relationship to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;115:1-8. 内臓脂肪量とAHIが有意な相関



About Leptin:

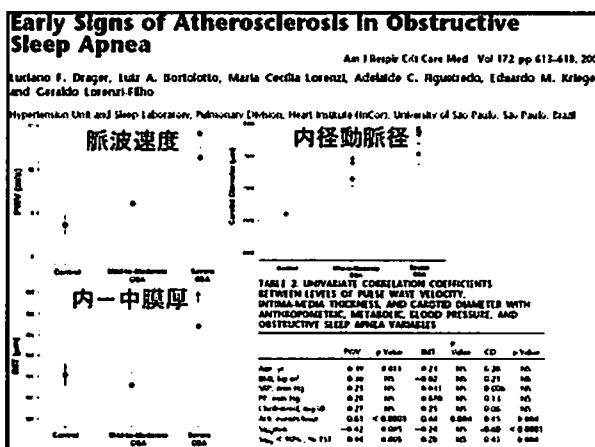
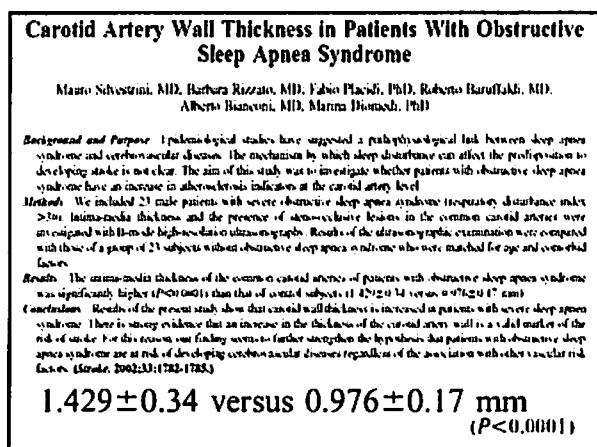
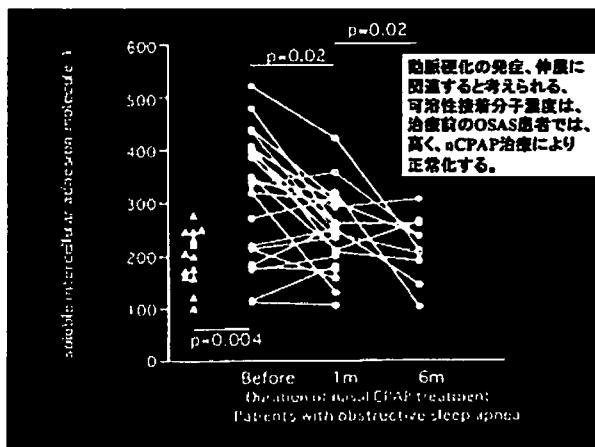
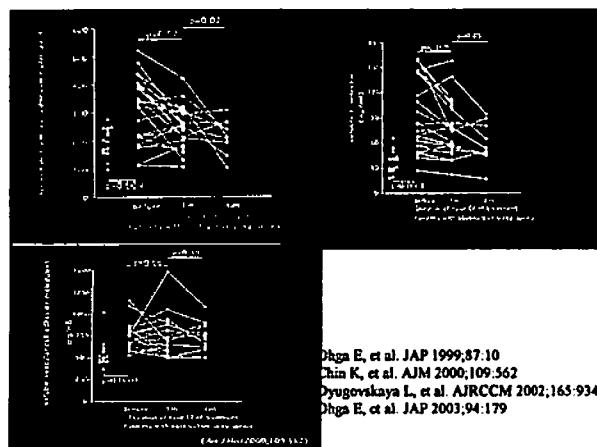
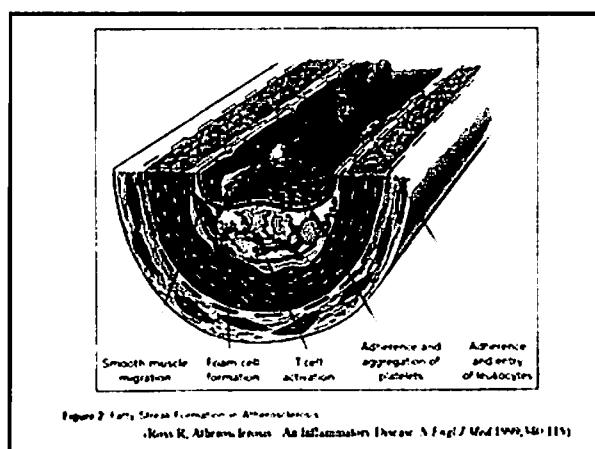
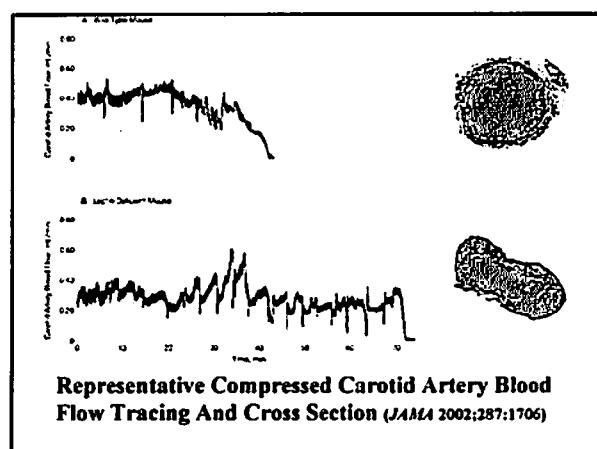
Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea.
Chest 2000; 118:580-586.

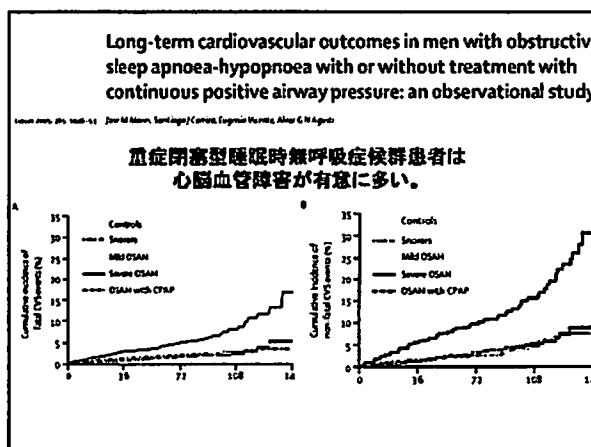
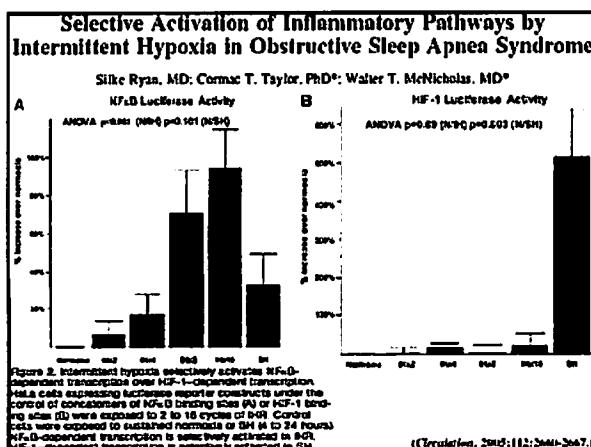
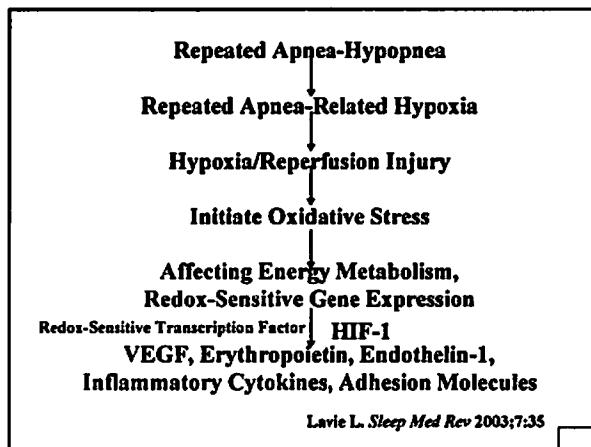
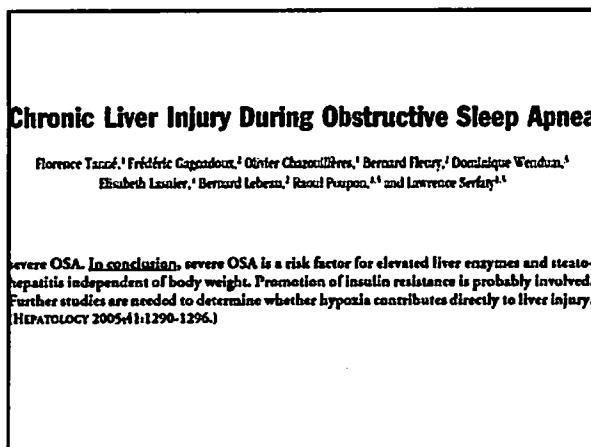
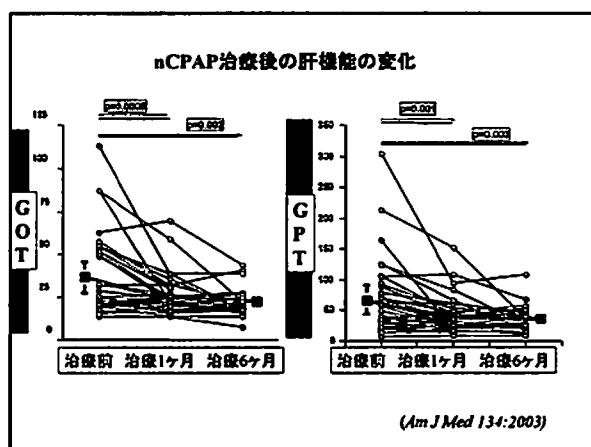
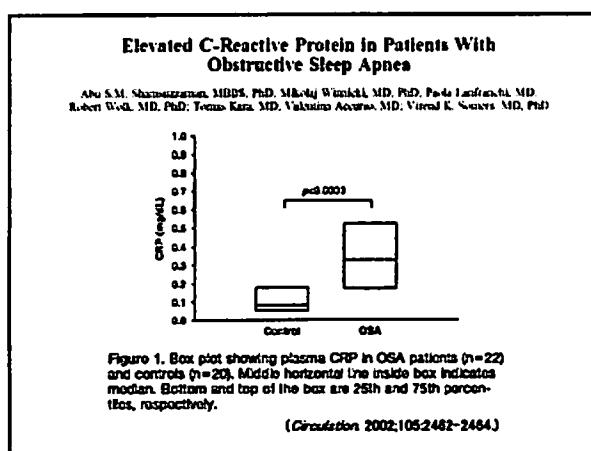
Leptin, Obesity, and Obstructive Sleep Apnea.
Chest 2000; 118:569-571.

Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relationship to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 115:1-8.

J Clin Endocrinol Metab 2000; 115:1-8.

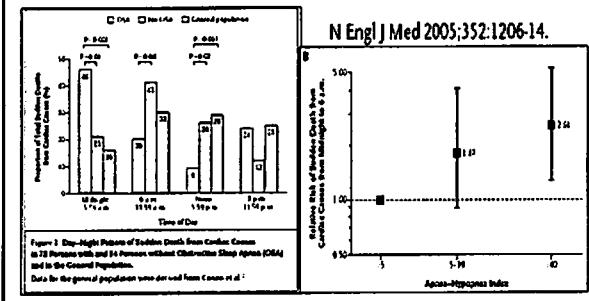
Increases in Leptin Levels, Sympathetic Drive, and Weight Gain in Obstructive Sleep Apnea.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279: H234-H237.





Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea

Apostol S, Gammie M.D., Danzer E, Howard B.S., Eberle J, Olson M.D., and Virend K. Somers, M.D., PhD



Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death

N Engl J Med 2005;353:2034-41

H. Klar Yaggi, M.D., M.P.H., John Concato, M.D., M.P.H.,
Walter N. Kernan, M.D., Judith H. Lichtman, Ph.D., M.P.H.

Lawrence M. Brass, M.D., and Vahid Mohsenin, M.D.

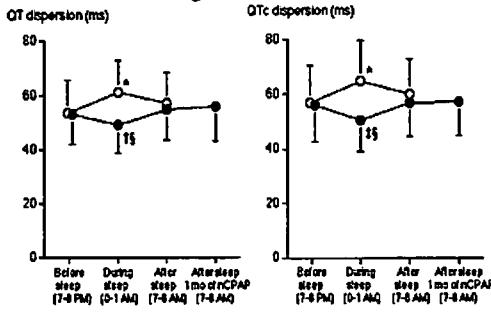
CJW

CONCLUSIONS
The obstructive sleep apnea syndrome significantly increases the risk of stroke or death from any cause, and the increase is independent of other risk factors, including hypertension.

Table 3. Cox Model Analysis for the Relationship Between Increased Severity of the Obstructive Sleep Apnea Syndrome and the Composite Outcome of Stroke or Death From Any Cause (N=1022)*				
Severity of Syndrome	Stroke or Death		Mean Follow-up Period	Hazard Ratio (95% CI)
	No. of Events	No. of Patients		
AHI < 5 (reference score)	13	221	3.68	1.00
AHI 6-12	21	258	3.06	1.73 (1.18-2.47)
AHI 13-36	10	243	3.09	1.74 (1.27-2.31)
AHI > 36	16	250	2.73	3.30 (1.74-4.82)

* P<0.005 by the chi-square test for linear trend. AHI denotes apnoea-hypopnoea index, and CI confidence interval.

QT dispersion is the difference between the maximum and minimum QT intervals and is a strong risk factor for cardiovascular mortality.



* $p<0.0001$, † $p=0.015$, and ‡ <0.003 vs. before sleep.
 § $p<0.0001$ vs. at the same time point before nCPAP.
 (Nakamura T, Chin K et al. *CHEST* 2004;125:2107)

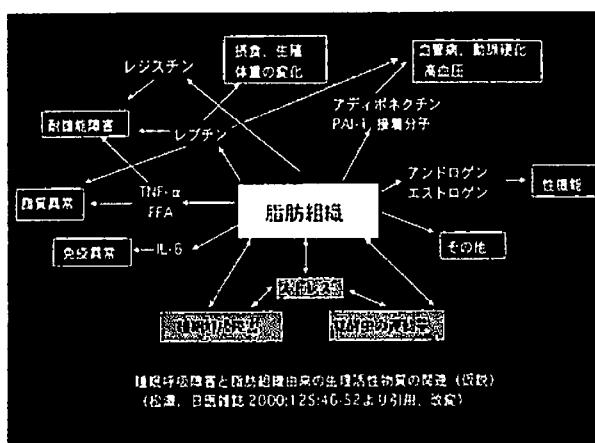
The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men

Lakka HM, et al. JAMA 2002; 288:2709

In Reply: *JAMA* 2003; 289:1241

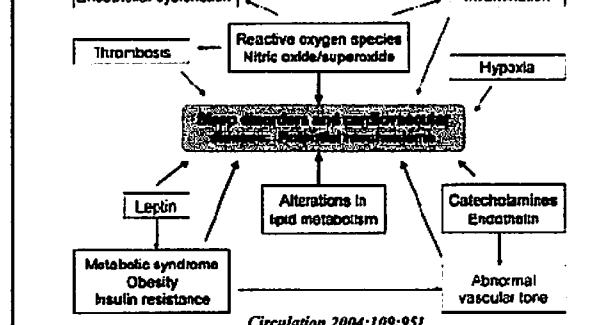
Although beyond the scope of our article, we agree with Dr Phillips that OSA is a major health problem associated with obesity and overweight, and more specifically with the metabolic syndrome. It is also underdiagnosed.

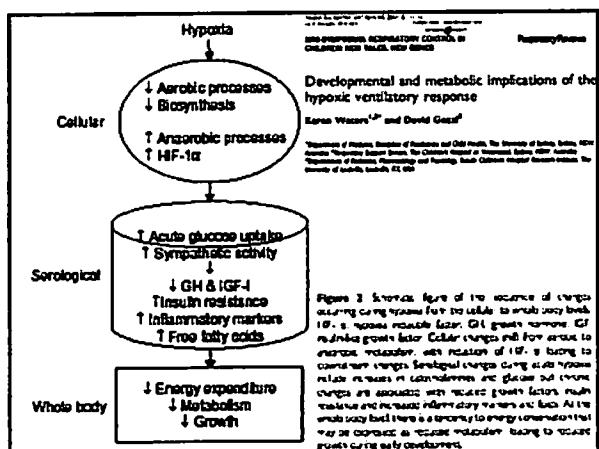
We believe that the presence of overweight or the metabolic syndrome also should suggest the possibility of OSA.



Cardiovascular Consequences of Sleep-Disordered Breathing: Past, Present and Future

**Report of a Workshop From the National Center on Sleep Disorders
Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute
(Endothelial dysfunction) - Inflammation**





「結語」

- 1) OSAHSはメタボリックシンドロームとの相互関連が注目される。
- 2) OSAHSを含めたSASに対するCPAP療法は、多くの病態(循環器:高血圧、心不全、心房細動、脳血管障害、内分泌代謝:脂質代謝異常、糖尿病、肥満症、肝臓学:脂肪肝、NASH、etc.)に対して現状に治療に加えて付加される可能性がある。

SASと心不全

Effect of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration.
(Sin DD, et al. *Circulation* 2000;102:61)

Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea.
(Kaneko Y, et al. *N Engl J Med* 2003;348:123)

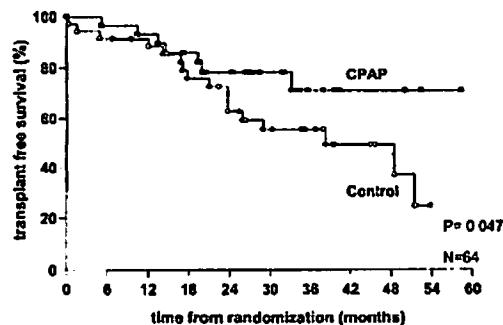
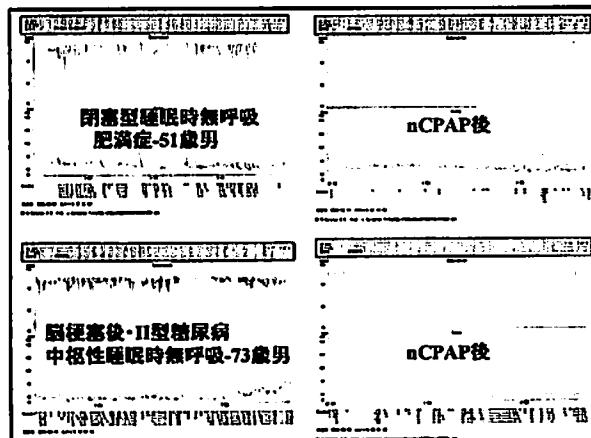


Figure 3. Treatment analysis revealed that overall transplant-free survival was significantly greater in patients randomized to CPAP who complied with therapy than in control subjects.

在宅酸素療法指導管理料の適応拡大

慢性心不全患者のうち、医師の診断により、NYHAIII度以上であると認められ、睡眠時のチェーンストークス呼吸がみられ、無呼吸低呼吸指数(1時間当たりの無呼吸数及び低呼吸数をいう)が20以上であることが睡眠ポリグラフィー上確認されている症例。



ORIGINAL ARTICLE

Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure

T Douglas Bradley, M.D., Alexander G Logan, M.D., R John Kinsoff, M.D.,
Frederic Series, M.D., Debra Morrison, M.D., Kathleen Ferguson, M.D.,
Israel Belenki, M.D., Michael Pfeifer, M.D., John Fleetham, M.D.,
Patrick Hanly, M.D., Mark Smulowitch, M.D., George Tomlinson, Ph.D.,
and John S Flora, M.D., D Phil., for the CANPAP Investigators

CONCLUSIONS

Although CPAP attenuated central sleep apnea, improved nocturnal oxygenation, increased the ejection fraction, lowered norepinephrine levels, and increased the distance walked in six minutes, it did not affect survival. Our data do not support the use of CPAP to extend life in patients who have central sleep apnea and heart failure.

N Engl J Med 2005;353:2025-33.

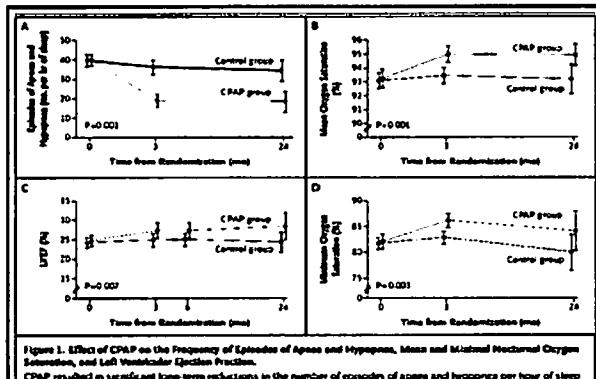


Figure 1. Effect of CPAP on the Frequency of Episodes of Apnea and Hypopnea, Mean and Minimal Nocturnal Oxygen Saturation, and Left Ventricular Ejection Fraction.
CPAP resulted in significant long-term reductions in the number of episodes of apnea and hypopnea per hour of sleep (Panel A), mean oxygen saturation in the oxygen desaturation (Panel B), the LVEF (Panel C), and the minimum nocturnal oxygen saturation (Panel D). P values represent time-treatment interactions over the period of the entire trial (corresponding values for effects at three months appear in the Results section). Circles represent means, and I bars represent 95 percent confidence intervals.

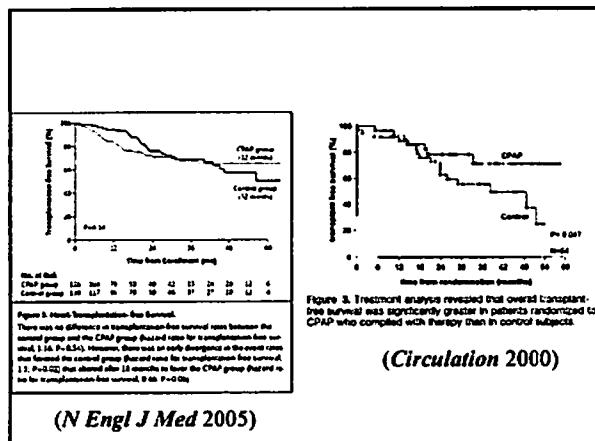
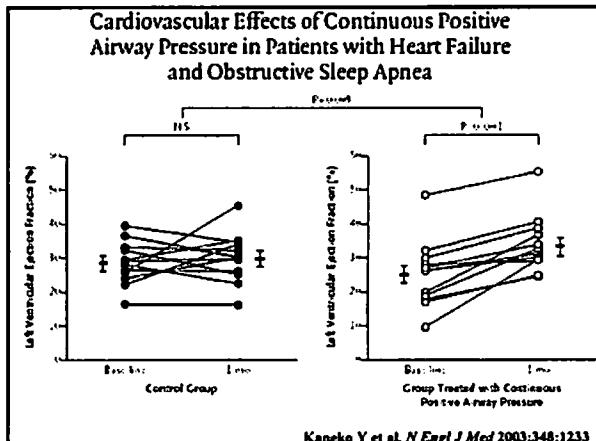


Figure 2. Overall Transplant-Free Survival.

There was no difference in overall survival from survival times between the Control group and the CPAP group (hazard ratio for transplantation free survival, 1.1; 95% P=0.34). However, there was an early divergence in the event rates that favored the control group (hazard ratio for transplantation free survival, 1.2; P=0.02) that abated after 12 months in favor the CPAP group (hazard ratio for transplantation free survival, 0.8; P=0.04).

(Circulation 2000)

(N Engl J Med 2005)



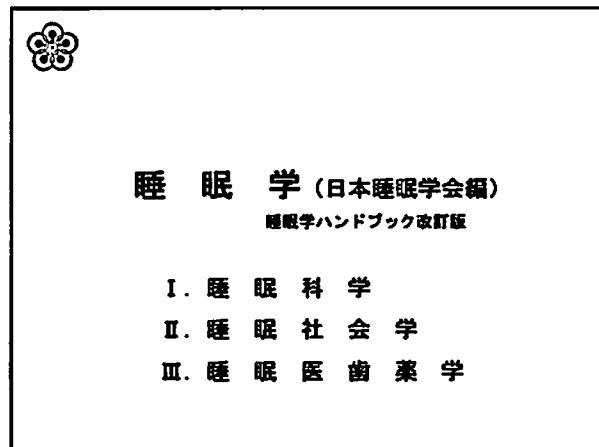
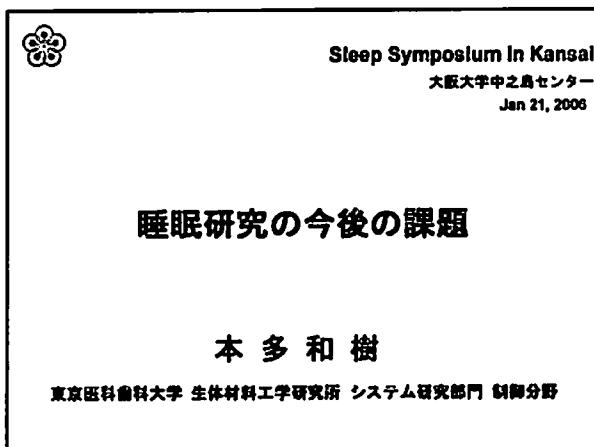
Kaneko Y et al. N Engl J Med 2003;348:1223

睡眠研究の今後の課題

**東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
システム研究部門 制御分野 本多 和樹**

本多 和樹（ほんだ かずき）、1951年長崎県佐世保市生まれ

1974年に日本大学理工学部機械工学科を卒業した。学生時代から睡眠研究に興味を持ち、それ以来一貫して東京医科歯科大学において睡眠物質の研究を続けてきた。途中1995年から3年間米国スタンフォード大学医学部精神科、睡眠センターにおいて動物モデルであるイヌ・ナルコレプシーを用いた睡眠障害ナルコレプシーの病態生理解明の研究に従事した。日本に帰国後は睡眠あるいは覚醒を制御する物質について、その生理的役割を明らかにする研究に取り組んでいる。2000年から2001年にかけて文部科学省在外研究員としてスイスジュネーブ大学医学部で、遺伝子変異マウスの睡眠研究について研修した。現在は、睡眠覚醒の液性制御機構解明の研究を進展させることにより、睡眠覚醒調節機構の全容を理解し、睡眠科学の立場からヒト睡眠障害の治療法改善や新規治療薬開発への提案をしていきたいと考えている。

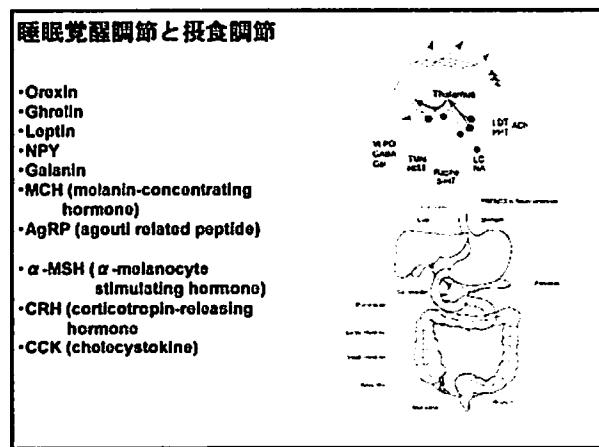


睡眠科学	睡眠社会学	睡眠医歯薬学
1. 睡眠の進化と発達	1. 産業と睡眠	1. 不眠症
2. ヒトの正常睡眠	2. 社会と睡眠	2. 睡眠呼吸障害
3. 睡眠覚醒調節の神経機構	3. 特殊環境での睡眠	3. 過眠症
4. 睡眠覚醒調節の液性機構	4. 睡眠の個人差	4. 標白リズム睡眠障害
5. 睡眠と遺伝学	5. 睡眠環境と快眠技術	5. 睡眠関連行動障害
6. 睡眠と自律機能	6. 睡眠障害	6. 一般身体疾患による睡眠障害
7. 睡眠と体温調節	7. 精神疾患・行動障害による睡眠障害	7. 精神疾患・行動障害による睡眠障害
8. 睡眠と摂食調節	8. 睡眠生物学	8. 睡眠生物学
9. 生物リズムと睡眠	9. 睡眠医学	9. 睡眠医学
10. 睡眠と記憶・学習	10. 睡眠検査医学	10. 睡眠検査医学
11. 睡眠と夢		
12. ヒトの眠りを測る(方法)		
1)		
13. 動物の眠りを測る(方法)		
2)		
	89/837	197/837



睡眠物質の候補 (数十種類)
・プロスタグランдин類 (PGD2, PGE2)
・スクレオシド類 (ウリジン, アテノシン)
・神経ペプチド類 (オレキシン, GSSG, GRH等)
・サイトカイン類 (インターロイキン-1, インターフェロン、TNF等)
・ビタミンB12類 (メチルコバラミン)

睡眠のメカニズム, 井上昌次郎, 朝倉書店

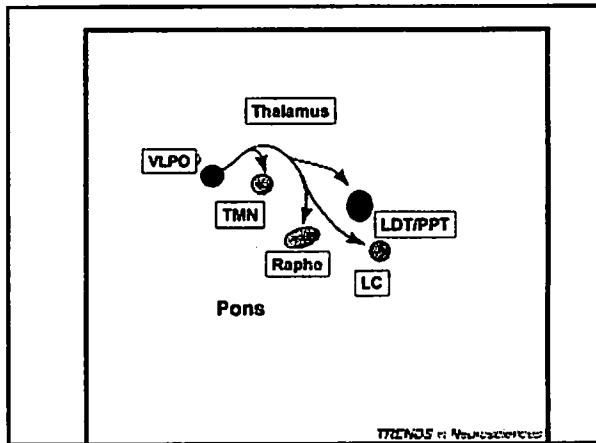
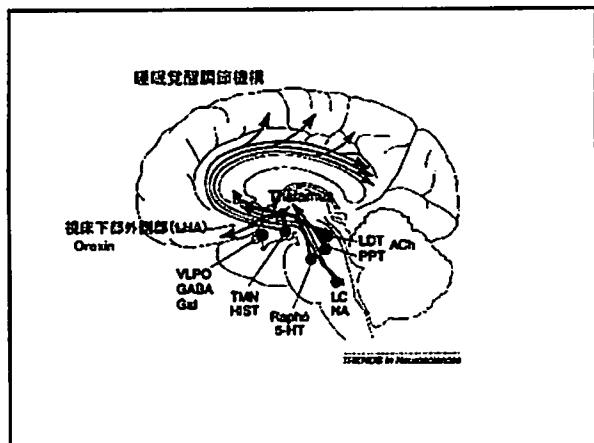
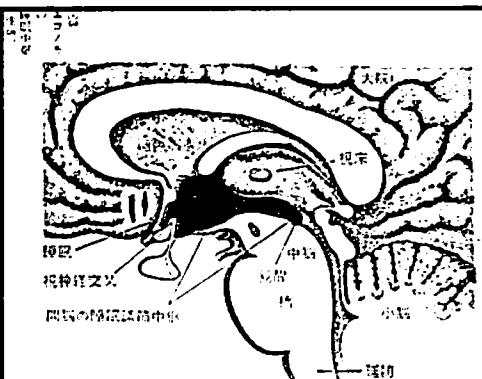
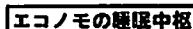


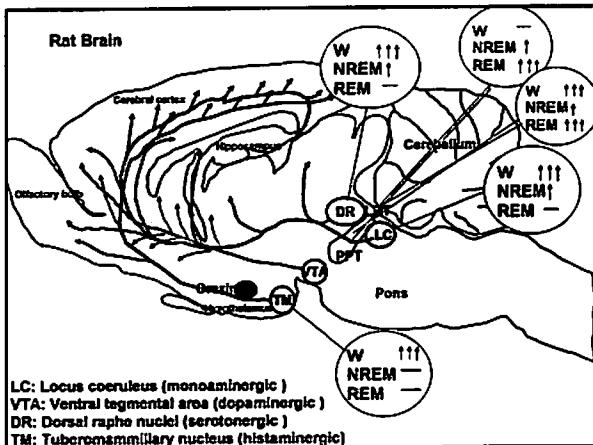
神経ペプチドと種属	発現	ノンレム睡眠	レム睡眠
得虫を調節する神経ペプチドとホルモン			
Associative intestinal polypeptide	↓	士	↑
Corecytokinin octapeptide	↓	士	↑
Corticotropin-like intermediate-lobe peptide	↓	士	↑
Drain	↑	↓	↓
Somatostatin	↓	士	↑
Insulin	↓	士	↑
Leptin	↓	↑	±
Shrelin	↓	↑	±
Neuropeptide Y	↓	↑	±
Cortistatin	±	↑	↑
炎症因子			
Growth hormone-releasing hormone	↓	士	±
Growth hormone	↓	士	↓
Prolactin	↓	士	±
Brain-derived neurotrophic factor	↓	↑	±
Nerve growth factor	↓	↑	↑
Neurotrophin-3 and neurotrophin-4	↓	↑	↑



眠る姉妹は?

- 1) 睡眠覚醒調節の神経機構
- 2) 睡眠覚醒調節の液性機構
(睡眠覚醒制御物質)





睡眠調節における2通りの基本法則

1) 脳内の生物時計に管理される1日を単位とした睡眠-覚醒リズム

“とにかく一定のリズムを刻もうとする”

2) 先行する断眠時間の長さによって
睡眠の質と量が決定されるホメオ
スタシス現象

“足らなければ取り返す”

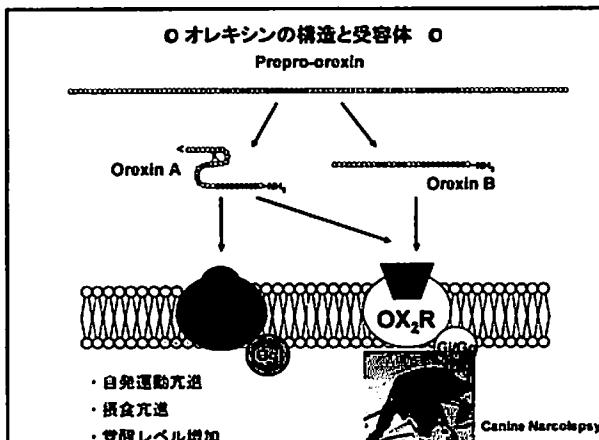
我が国の成人5人に1人は睡眠問題を抱えている

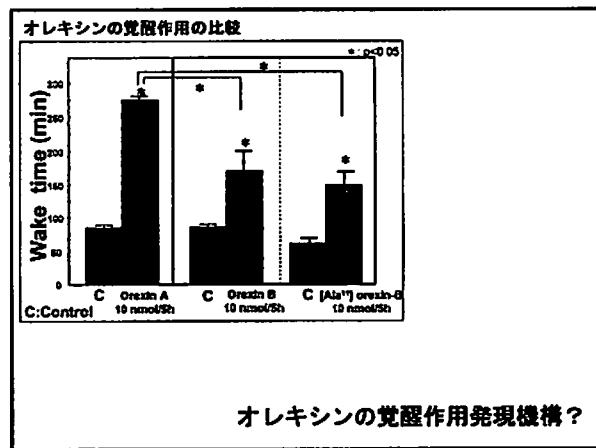
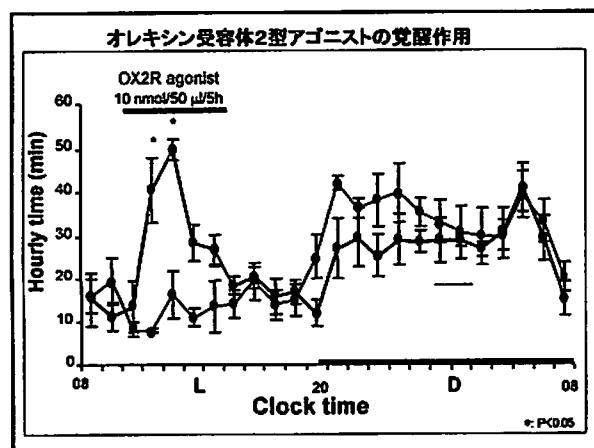
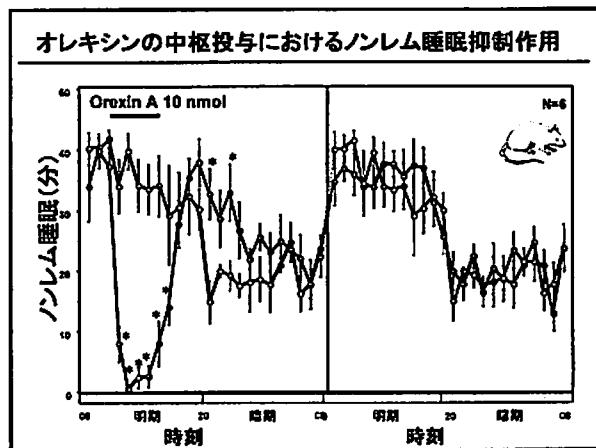
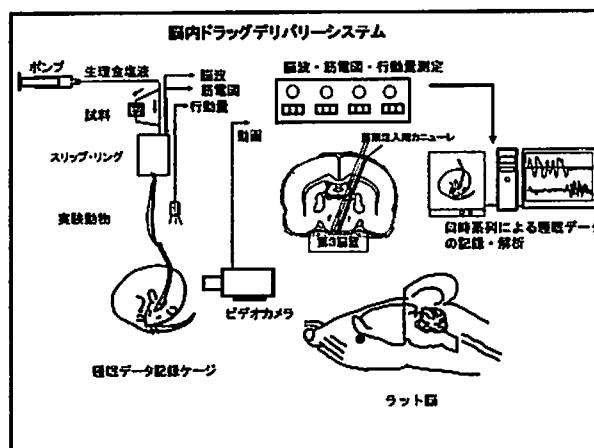
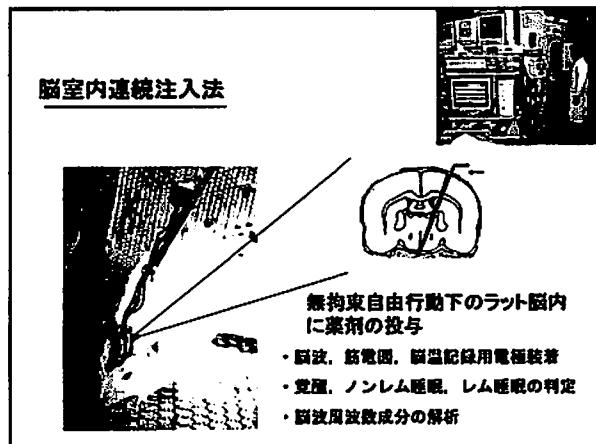
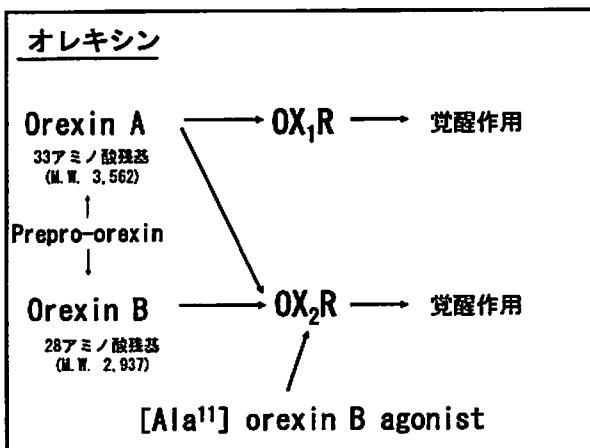
**厚生労働省報告
日本国民 6,466人 (3歳~99歳)**

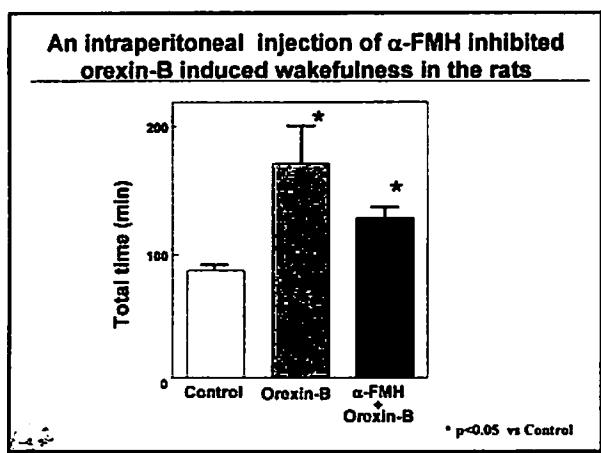
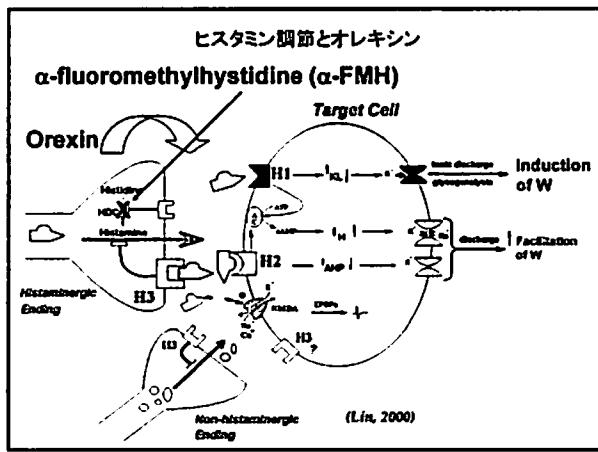
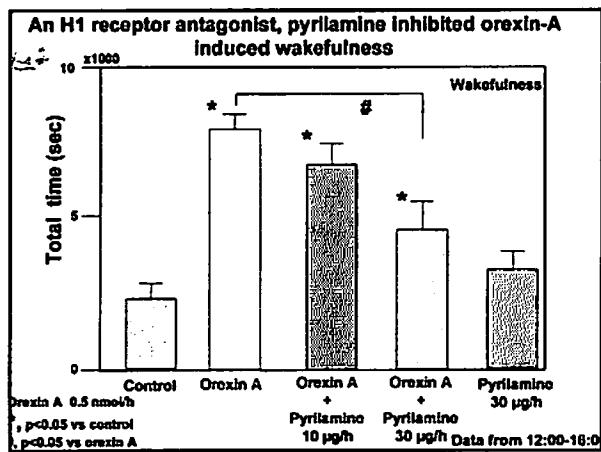
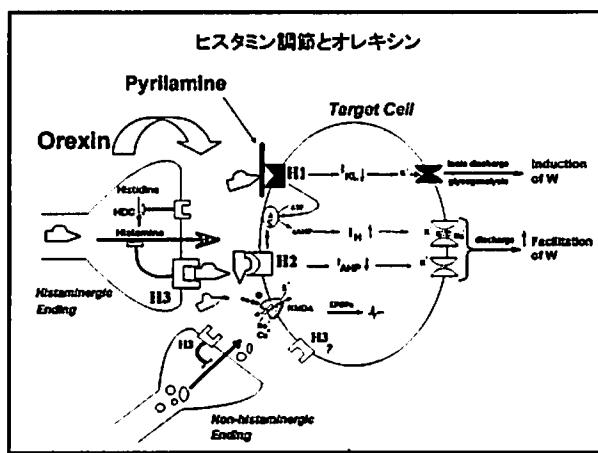
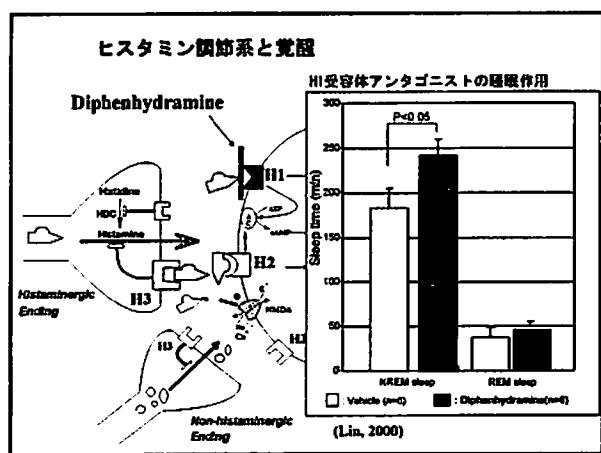
睡眠障害国際分類（ICD-10）	
1. 睡眠異常	(外因性睡眠障害のつづき)
4 内因性睡眠障害	7. 運動不足は精神障害
1 睡眠呼吸不規則	8 合併アレルギー性不適症
2 睡眠呼吸障害	9 症状日食（飲食）不規則
3 神経性不適症	10 神經性外因性睡眠障害
4 ナンクロブレー	11 中枢神經興奮剤外因性睡眠障害
5 反復性過眠症	12 アルコール依存症睡眠障害
6 特定性過眠症	13 毒物性外因性睡眠障害
7 外因性過眠症	14 固定不規則の外因性睡眠障害
8 固定日程過眠症候群	C リズム性睡眠障害
9 中枢神經過敏症候群	1. 周期延長化（過度）直後期
10 中枢神經性夜間過眠症候群	2. 文字性過眠障害
11 痘瘍性過眠症候群	3. 不規則性過眠障害：覚醒パターン
12 むずむず過眠症候群	4. 短暫性過眠症候群
13 固定不規則の内因性睡眠障害	5. 痘瘍性過眠症候群
B 外因性睡眠障害	6. 24時間過眠：覚醒過度性
1 不適切な睡眠環境	7 固定不規則の過度リズム過眠障害
2 地理的性睡眠障害	
3 気候性睡眠障害	
4 温湿度性睡眠障害	
5 電磁波不適感群	
6 しつこい不適感群	
2. 睡眠時発作（2.4分類）	
3. 畏夢	
4. 精神科的睡眠障害（1.0分類）	
5. 痘瘍性過眠障害	
6. しつこい不適感群	

睡眠障害と動物モデル

ナルコレプシー



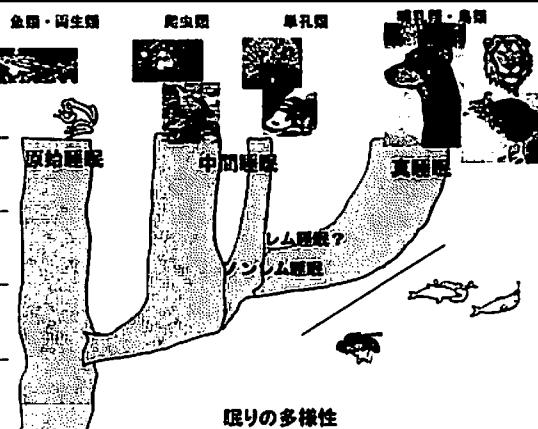




オレキシンの覚醒作用発現にはヒスタミン調節系が重要な役割を持っている。

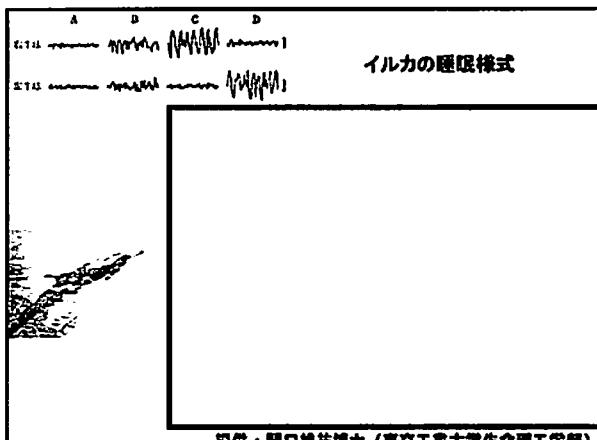
睡眠障害の改善

- ・睡眠覚醒制御物質の生理的役割の解明
- ・睡眠異常動物モデルの開発と利用
- ・正常な実験動物を用いた新規治療薬の効果の検証
マウス・ラットの結果をサルで検証



カモノハシ (Platypus)

- ・大量のREM睡眠が出現する（約60%）
 - ・適度な振幅の脳波と急速眼球運動(90%程度)
 - ・高振幅の脳波と急速眼球運動（10%程度）
(Siegel et al. 1999)
- *他の哺乳類の新生児に相似
- ・成熟した哺乳類のREM睡眠でEEG電圧が低下するのは最近の進化であろう



快眠・快食・快便の勧め

“日常生活における快適な睡眠の確保”

- ・睡眠と摂食
- ・睡眠と自律機能
- ・睡眠の多様性

謝辞 :

スタンフォード大学

西野精治

大倉睦美

筑波大学基礎医学系

桜井 武

山中章弘

東京医科歯科大学

片山芳文

岡 康子

小谷麻紀子

東北大学医学部

谷内一彦

東京工業大学

関口雄祐

**第1回 Sleep Symposium in Kansai (SSK)
OSAS の症候学とその帰結**

2006年1月21日発行

発行:Sleep Symposium in Kansai (SSK) 組織委員会

本冊子の内容を発行者の許可なく引用、複製することを禁じます。