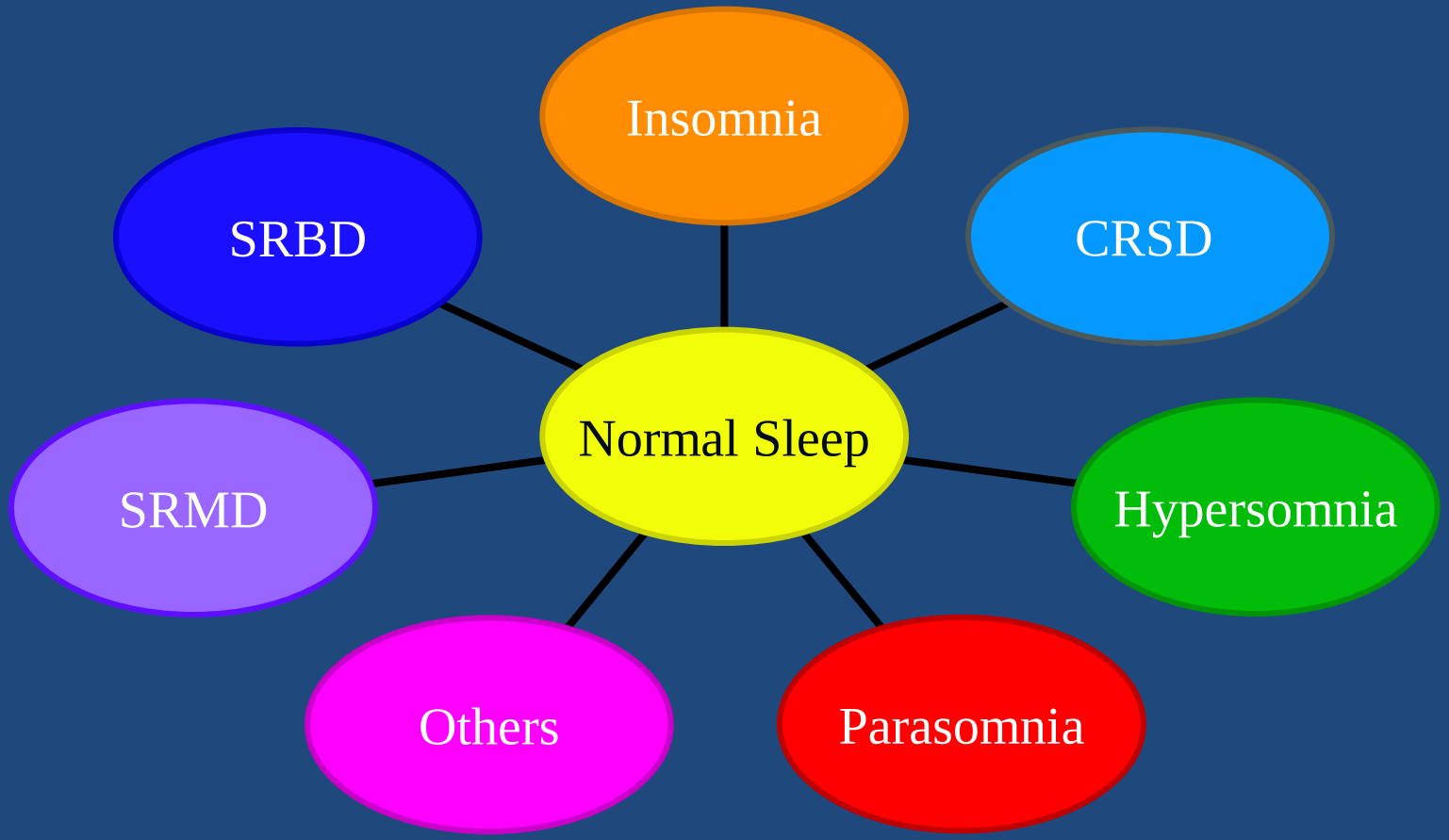
科学カフェ京都9月例会

睡眠時無呼吸の症状と関連する生活習慣病

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座
陳　和夫

（2010.9.11[土]、芝蘭会館 2階研修室2、京都）

Sleep Disorders（2005 ICSD-2）

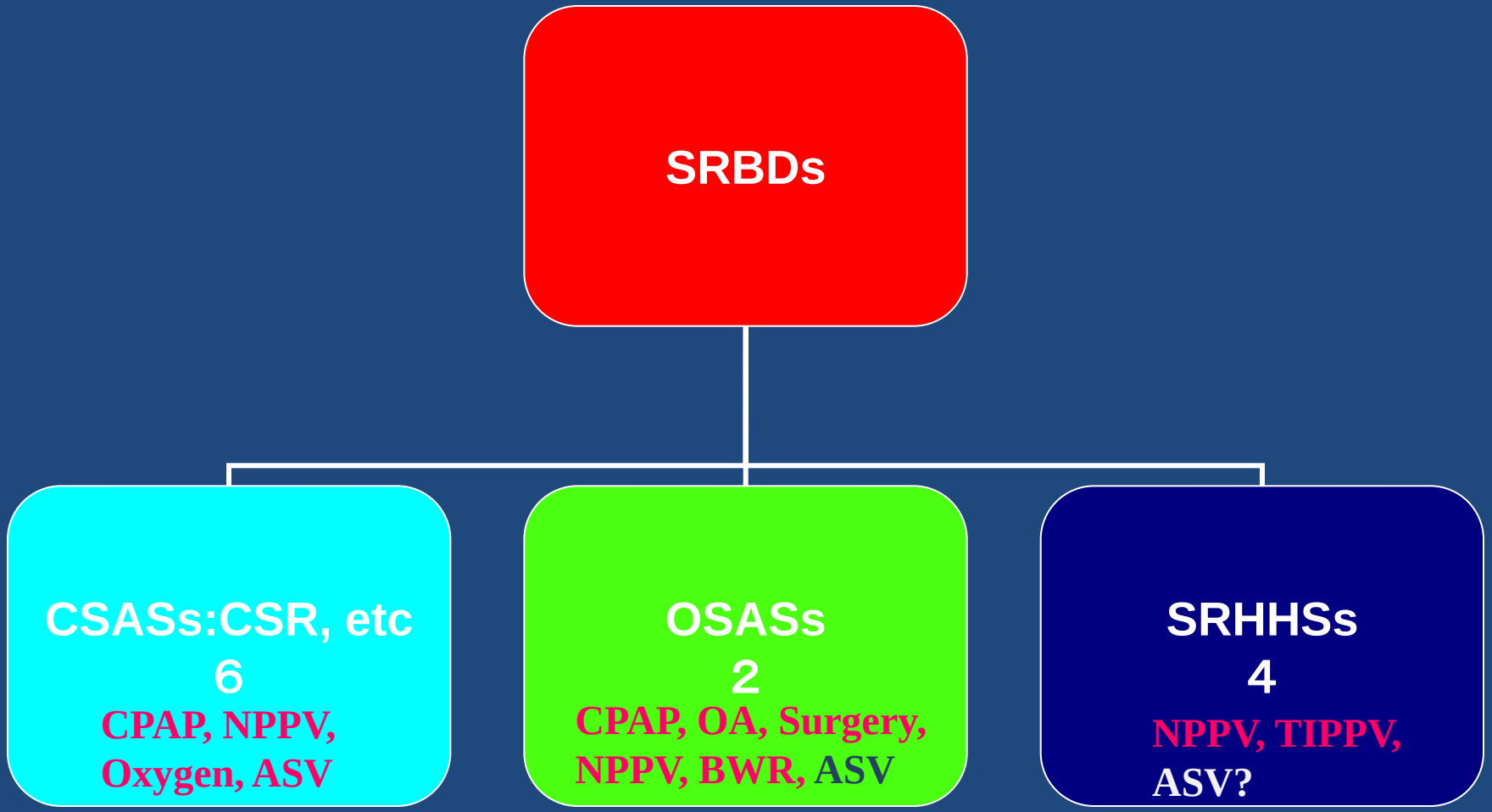


☆ICSD－2：107 Sleep Disorders

睡眠関連呼吸障害(Sleep Related Breathing Disorders)-The International Classification of Sleep Disorders Second Edition (ICDS-2)

1. Central sleep apnea syndromes (中枢型睡眠時無呼吸症候群
2. Obstructive sleep apnea syndromes(閉塞型睡眠時無呼吸症候群)
3. Sleep related hypoventilation/hypoxemic syndromes(睡眠関連低換気/低酸素血症症候群
4. Sleep related hypoventilation/hypoxemia due to medical condition（身体疾患による睡眠関連低換気/低酸素血症）
5. Other sleep related breathing disorder(その他の睡眠関連呼吸障害)

睡眠呼吸障害
Sleep-Related Breathing Disorders (SRBDs)
（2005 ICSD-2）



ICSD-2: The International Classifications of Sleep Disorders Second Edition
SRHHS: Sleep Related hypoventilation/hypoxemic syndrome

ハリソン内科学書(17版、2008年)においても「閉塞型睡眠時無呼吸/低呼吸症候群(obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: OSAHS)は最近50年間で認識された最も重要な病態のひとつである。OSAHSは世界中で主要な病態のひとつであり、死亡の重要な原因のひとつでもあり、日中の眠気の最も頻度の高い原因である。」であると記され、関連ある病態として高血圧、心血管と脳血管障害、糖尿病、肝機能障害が挙げられている。

5人に1人はAHI5以上、15人に1人はAHI15以上

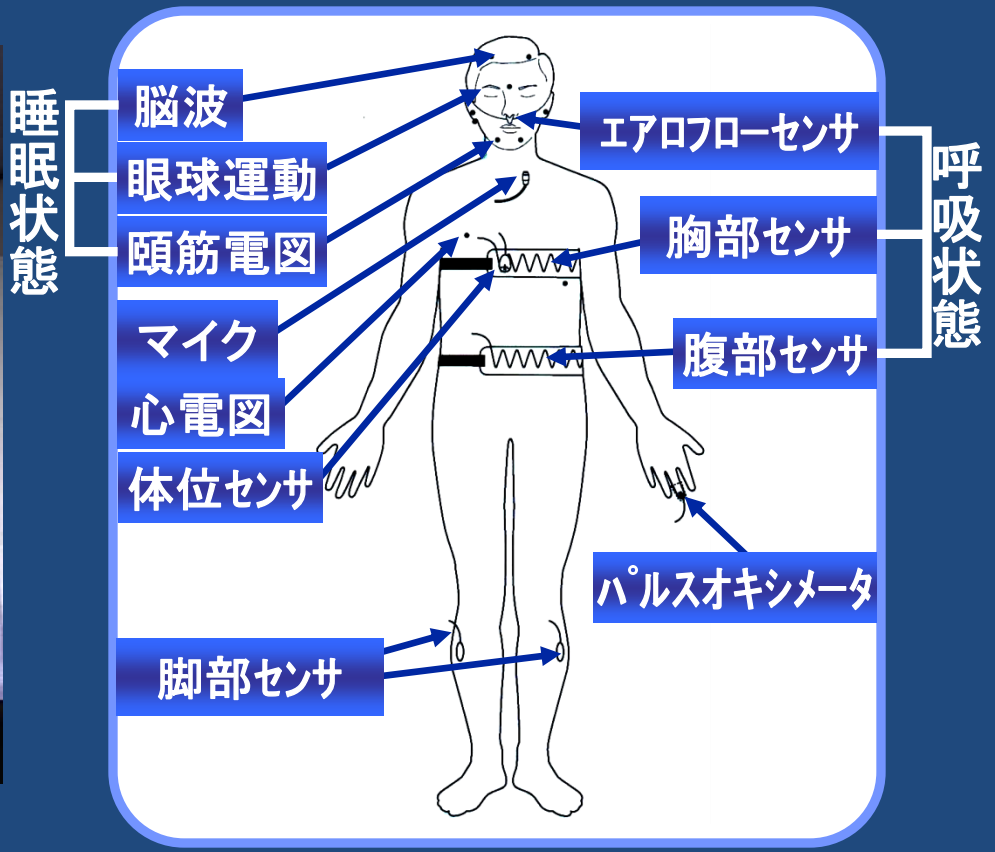
Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. Young, T et al. *JAMA* 2004:291:2013

1)男性は女性の約8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。

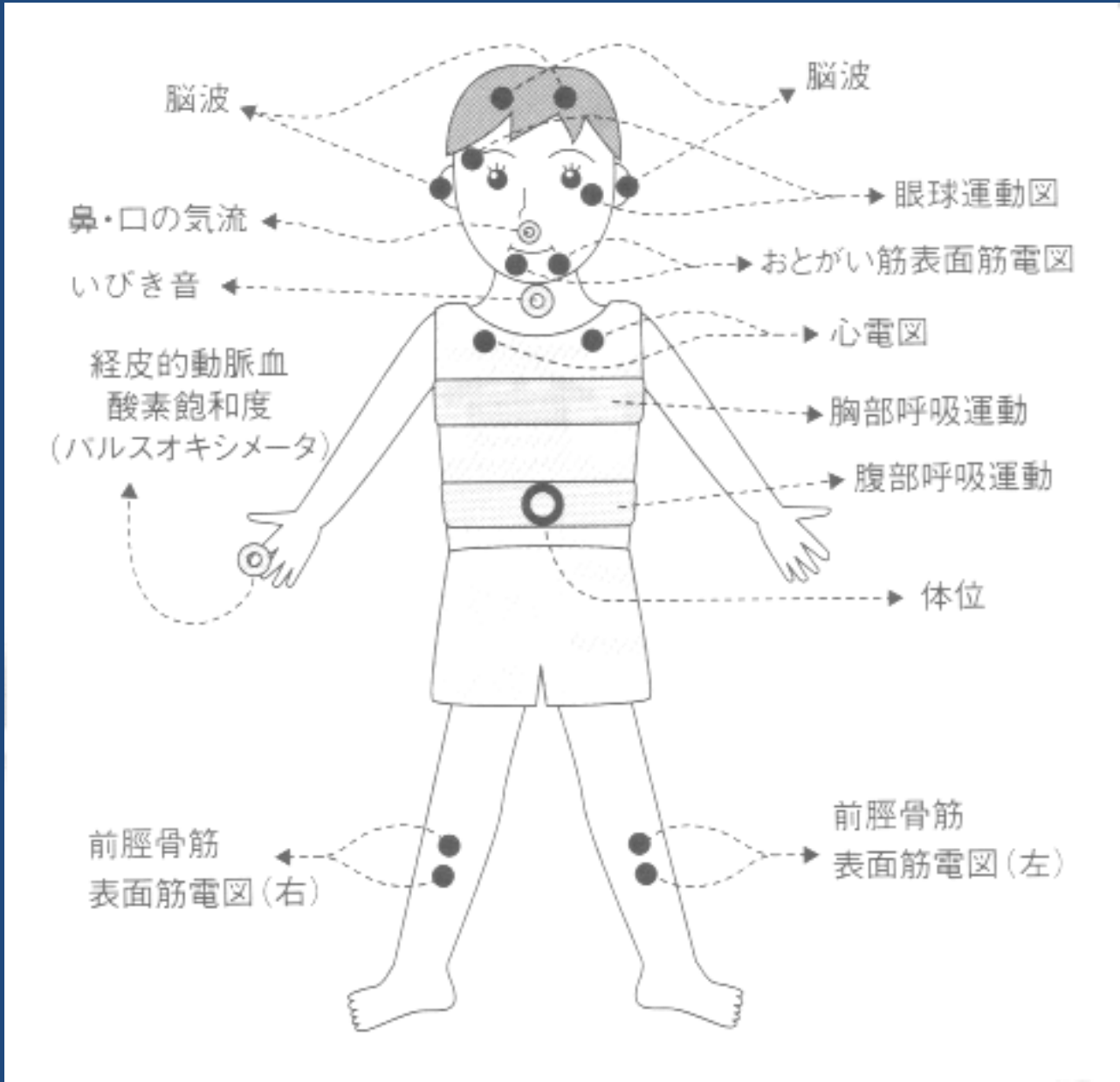
AHI 5以上は成人の9~26%に見られる。
(*N Engl J Med* 2007; 356:1751)

ポリソムノグラフィー（PSG）

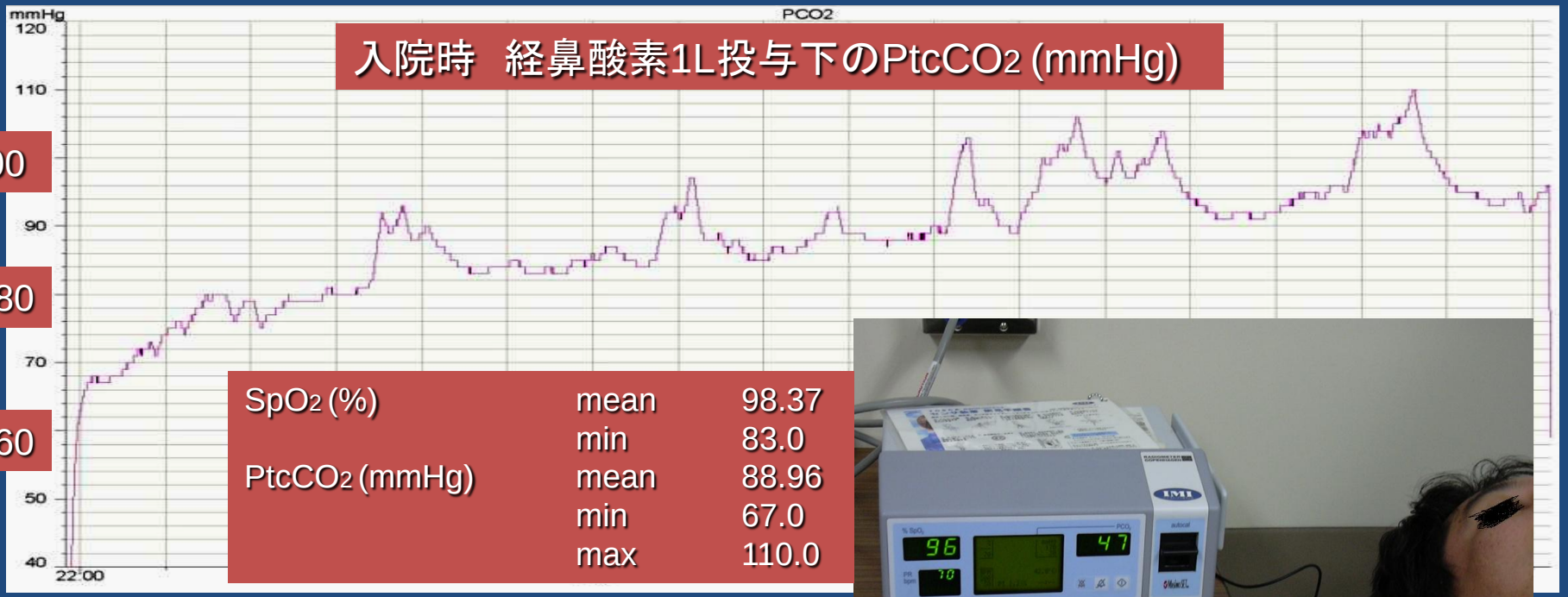
PSGはSASの確定診断に必須である。
・脳波、筋電図、眼球の動き等を測定すること→睡眠段階、覚醒反応の有無などの睡眠の状態
・エアフローセンサー、腹部胸部センサーなどで→無呼吸の程度、中枢型か閉塞型かの判別



PSGのセンサー装着部位

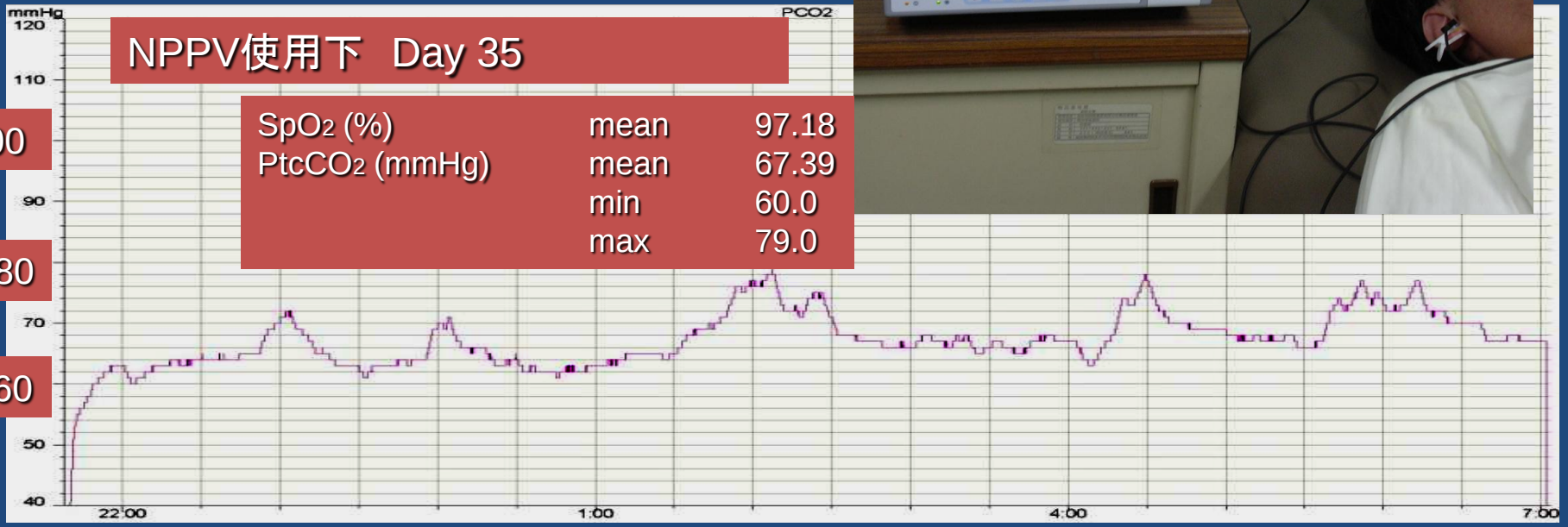


入院時　経鼻酸素1L投与下のPtcCO2 (mmHg)

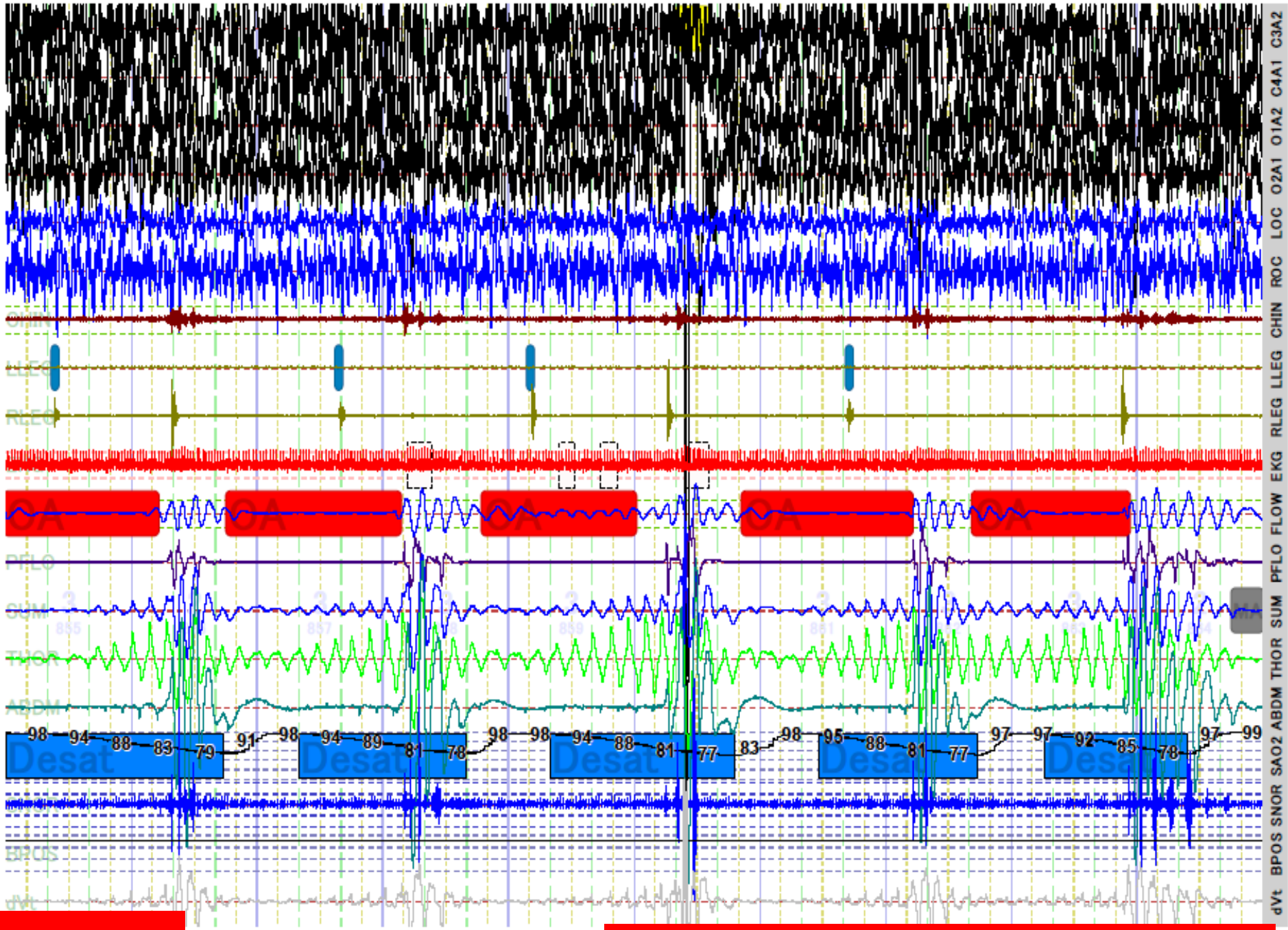


SpO2 (%)	mean	98.37
	min	83.0
PtcCO2 (mmHg)	mean	88.96
	min	67.0
	max	110.0

NPPV使用下　Day 35

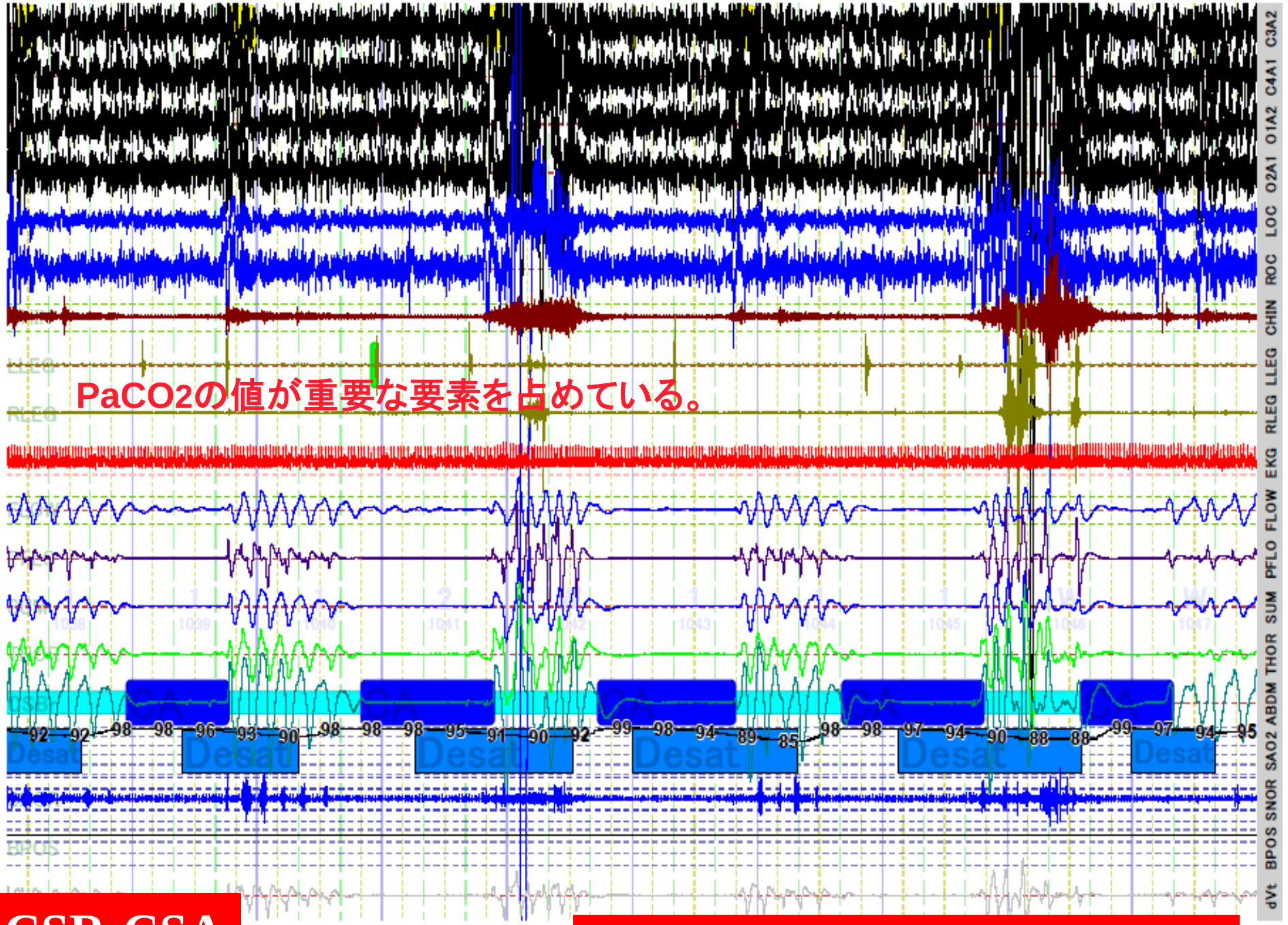


SpO2 (%)	mean	97.18
PtcCO2 (mmHg)	mean	67.39
	min	60.0
	max	79.0



OSA

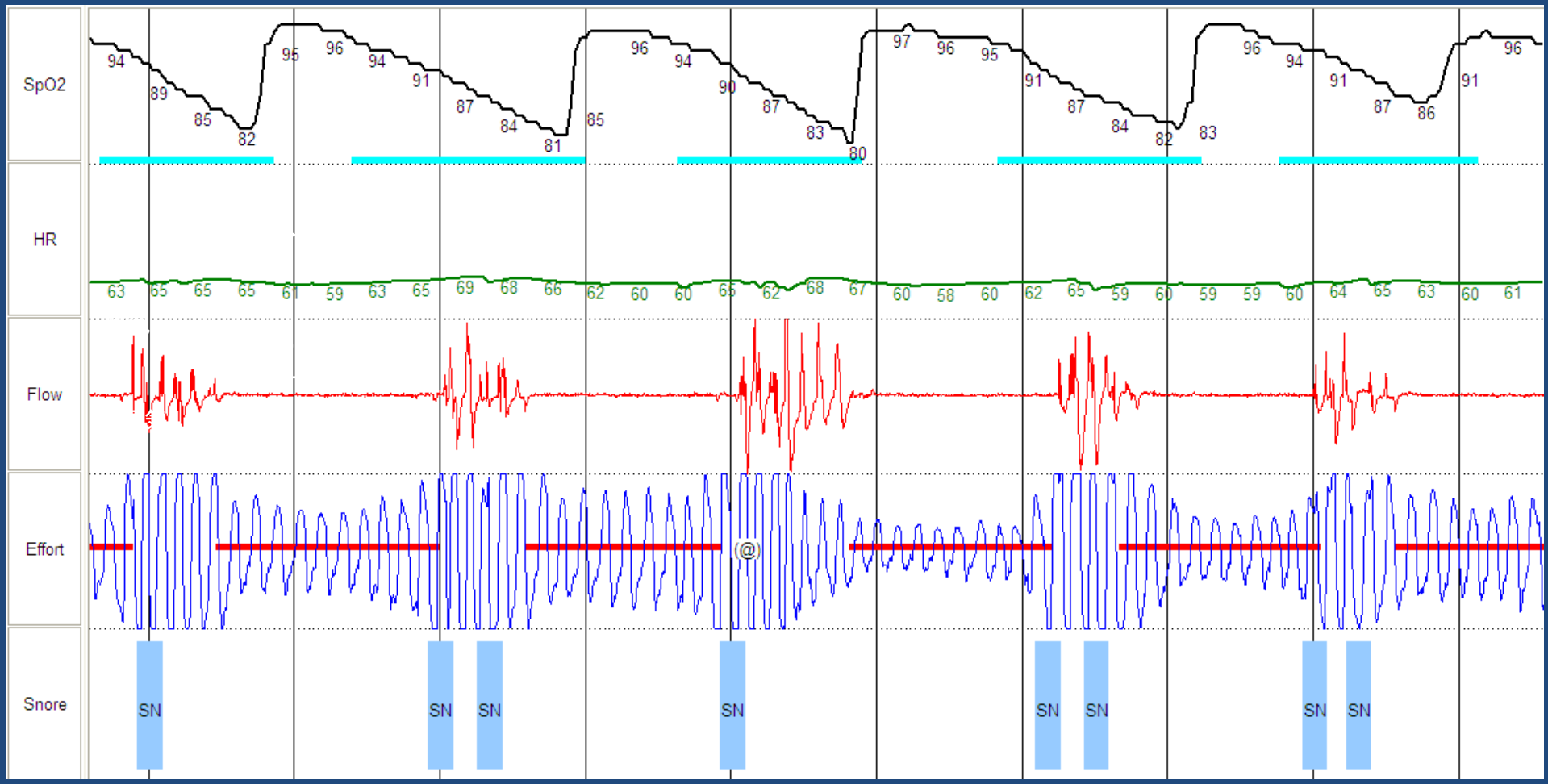
77歳：頚椎症、SA:AHI=58.6:O:8.7M31.1C9.7



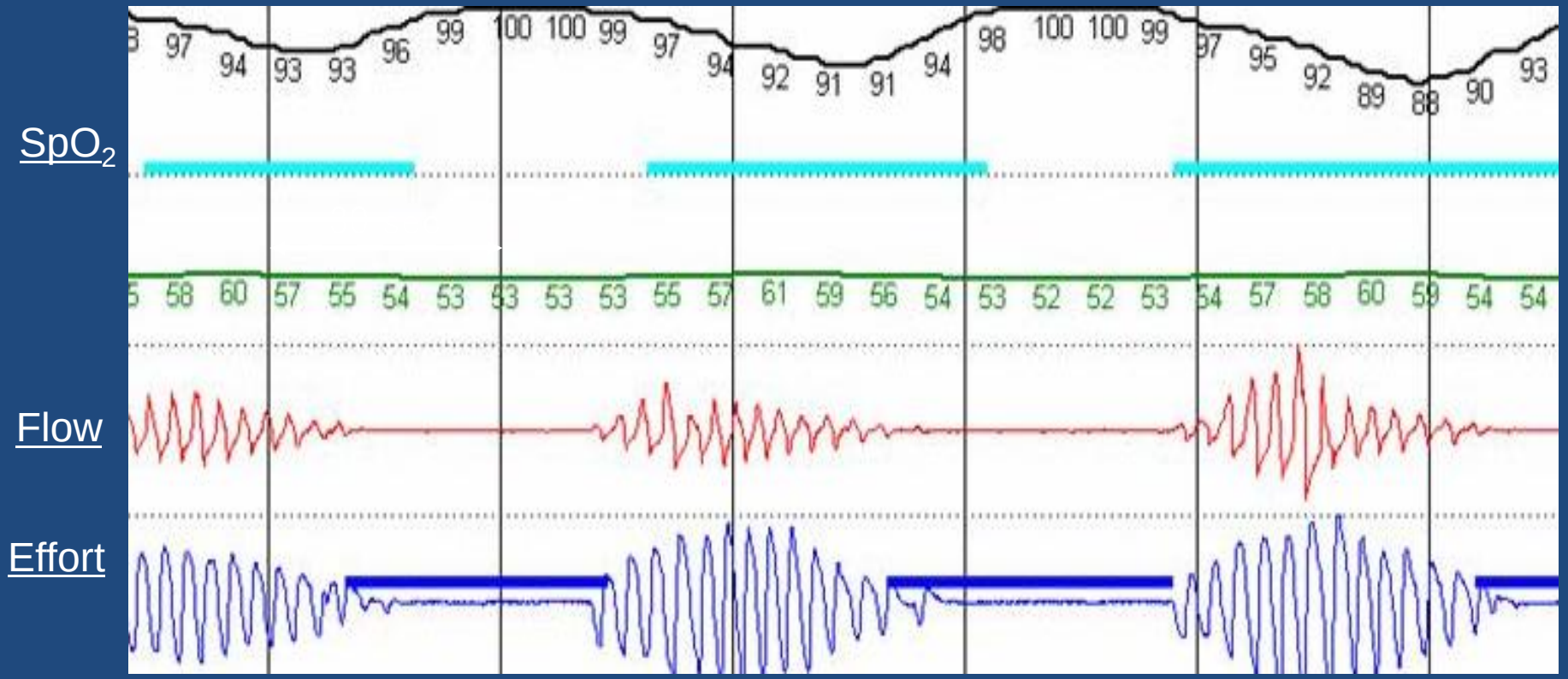
CSR-CSA

/12/08 04:19:30 Tx:0.0/0.0/0.0 仰向け
y trial version www.pdffactory.com

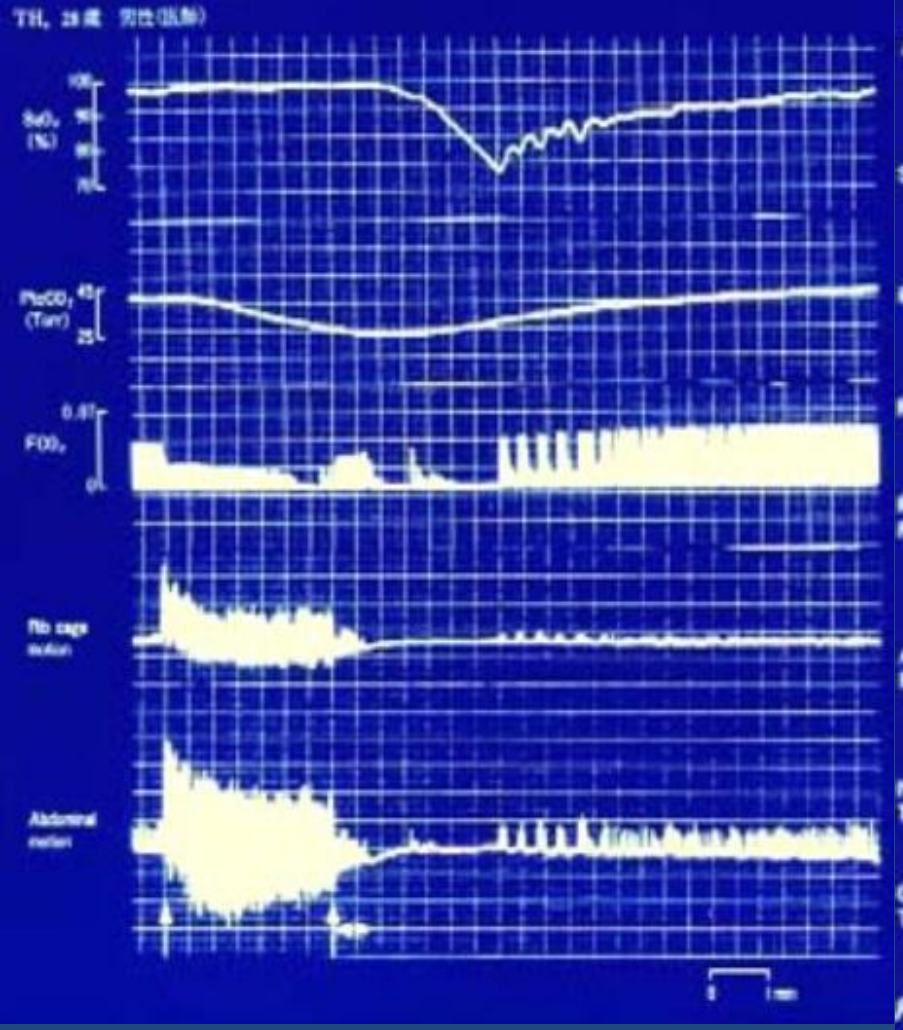
77歳：頚椎症、SA:AHI=58.6:O:8.7M31.1C9.7



いびきを伴う
無呼吸時に呼吸努力を伴う



crescendo-decrescendoパターンの周期性呼吸
無呼吸時は呼吸努力も消失



正常人も自発的過換気後に睡眠状態になるとPaCO2が復するまでは容易に周期性(チェーンストークス:CS)呼吸になる。CS呼吸は脳疾患、心不全患者でみられ、特に心不全患者では予後を左右する。

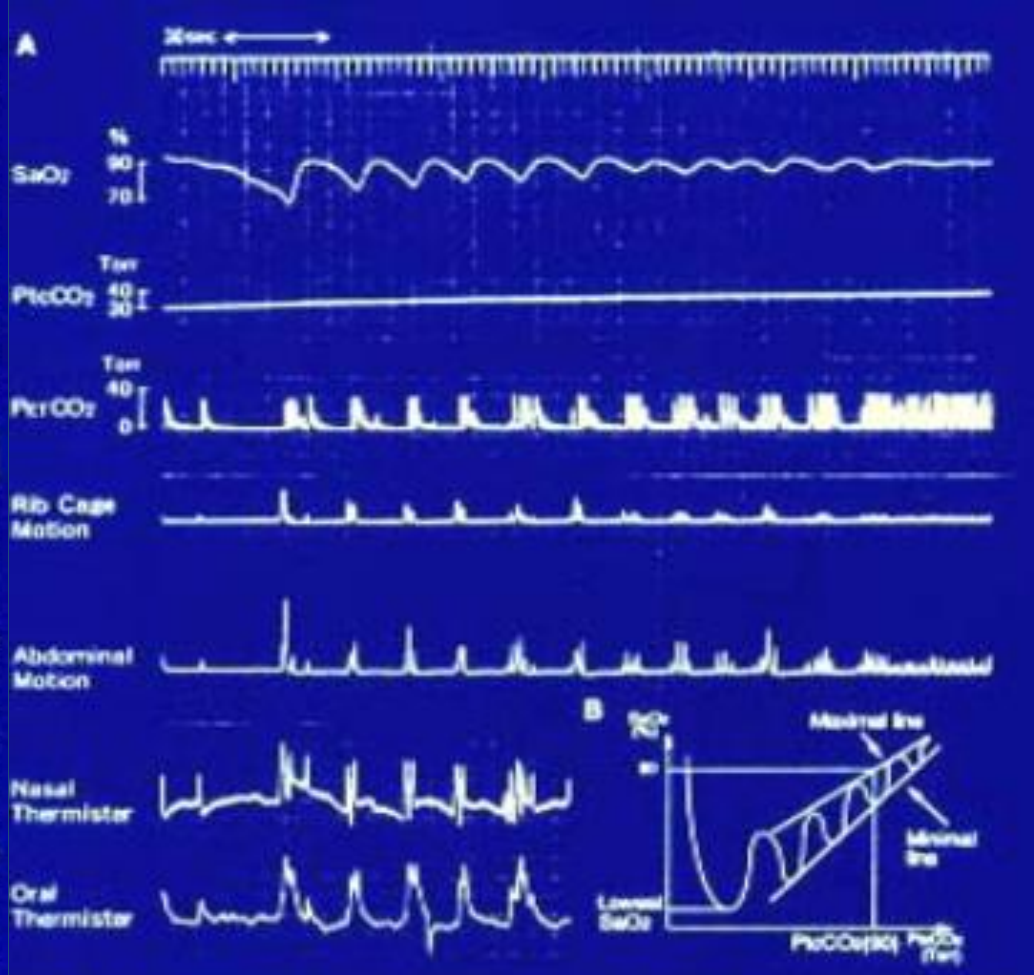
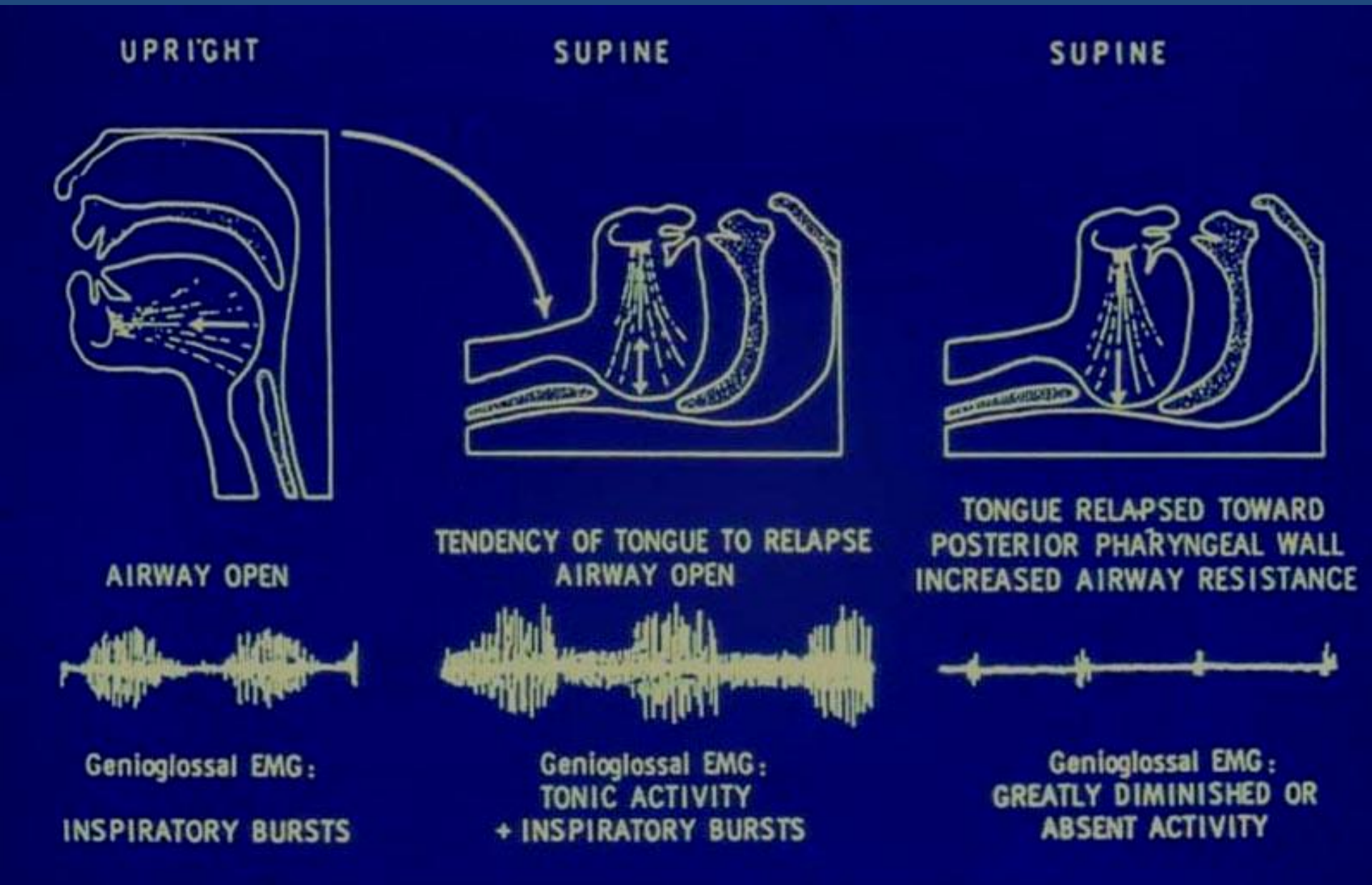


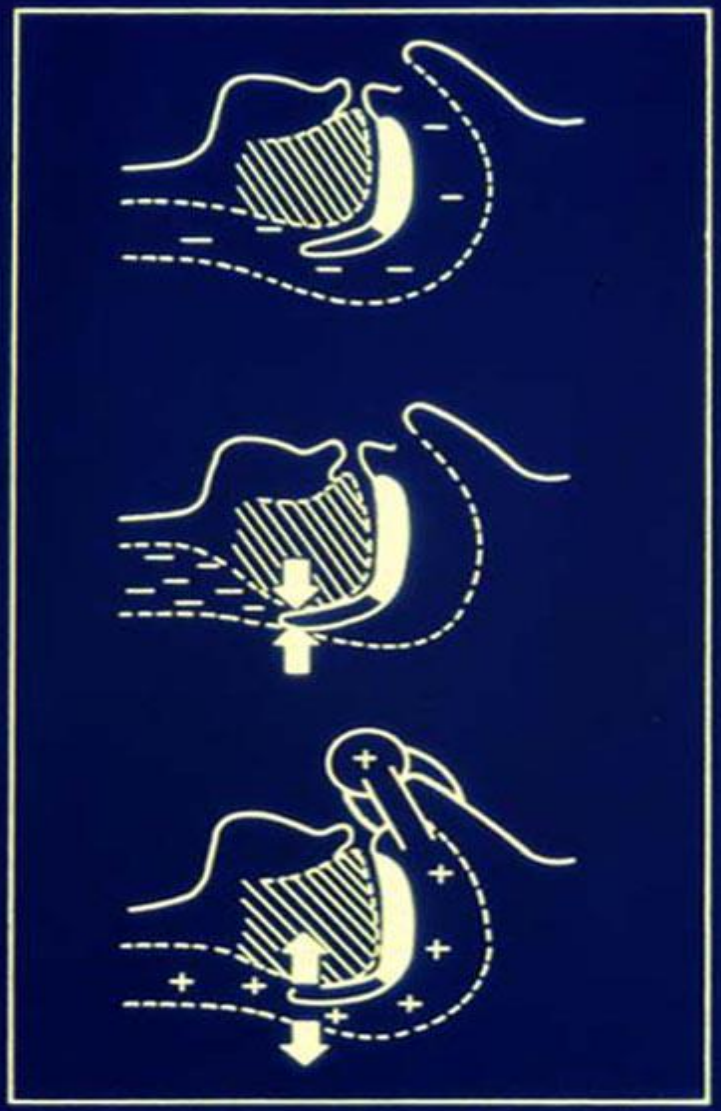
Figure 1. (A) Continuous tracings of several respiratory parameters following voluntary hyperventilation from Subject 8, who breathed oronasally during sleep. The $P_{ET}CO_2$ was sometimes lower during low tidal breaths than during high tidal breaths. Nasal and oral thermistors indicated oronasal breathing. (B) Calculation of the maximal and minimal lines from the $PtcCO_2$-Sa_{O_2} plots. The $PtcCO_2$-Sa_{O_2} plots were constructed from magnetic tape recording using a microcomputer (for more details, see the Data Analysis section). From the plots a maximal line and a minimal line were manually calculated. The $PtcCO_2(90)$ was calculated from the maximal line when the Sa_{O_2} was 90%.

(Ohi M et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:731)

上気道の開存性に対する姿勢と睡眠の影響



nasal CPAPの効果



(Sullivan CE, et al : Reversal of obstructive sleep apnea by continuos positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1 : 862-865, 1981より引用)

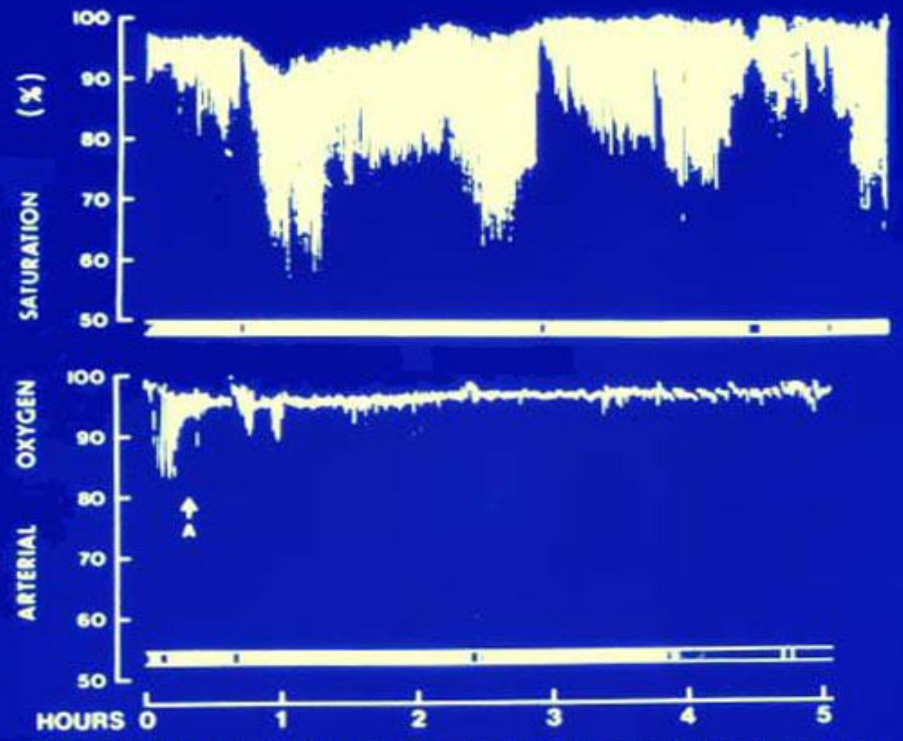
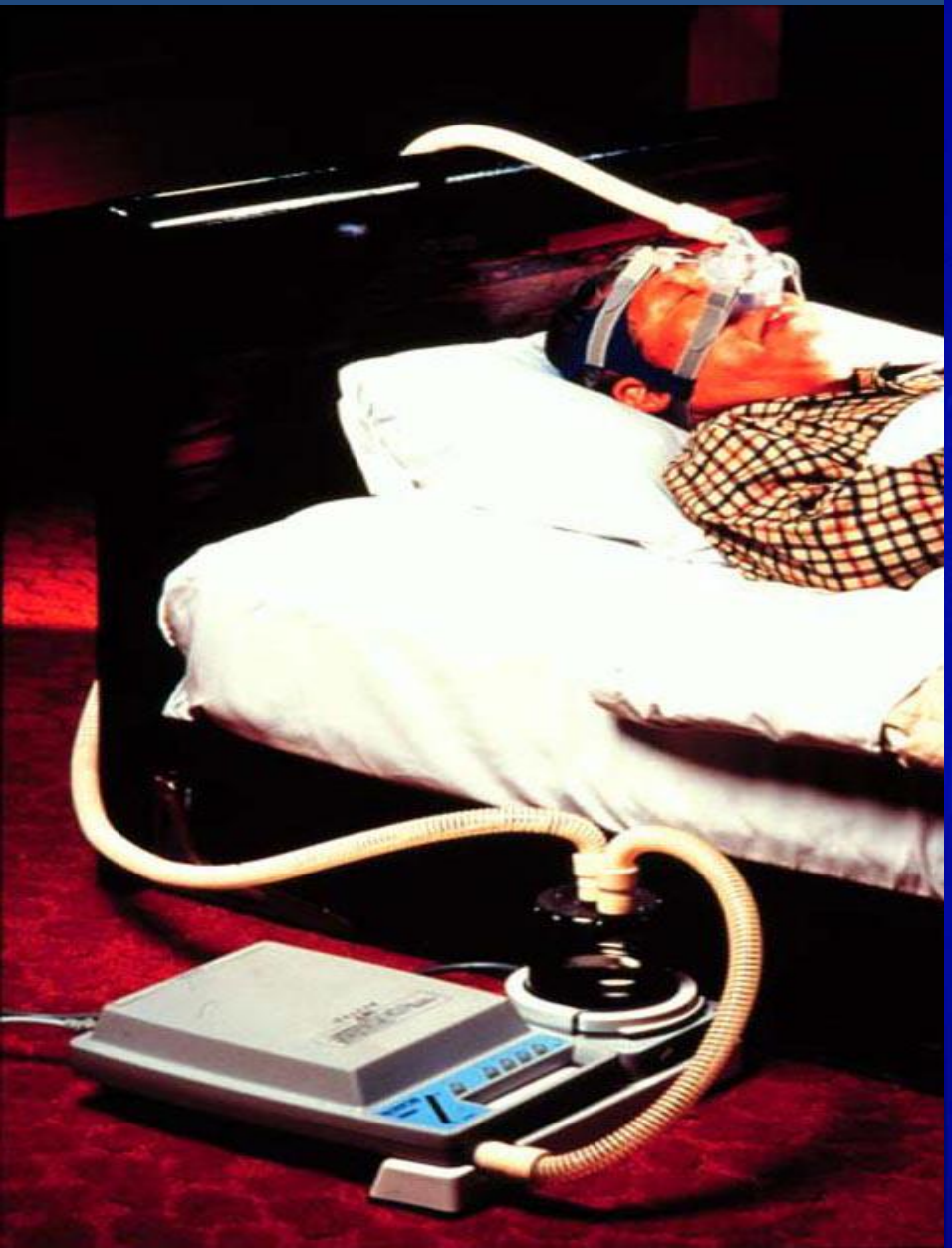


Figure 67–3. All-night recordings of arterial hemoglobin saturation in one of the earliest patients to use home CPAP. *Upper panel,* Control night; *lower panel,* CPAP trial night; hatched bar, NREM sleep; closed bar, REM sleep; open bar, awake. A CPAP of 7 cm H_2O was applied at arrow A and continued for the rest of the night. (Adapted from Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet i:862–865, 1981.)

REM睡眠では横隔膜優位で呼吸する

正常人における non-REM，REM 睡眠時の，胸部，腹部の呼吸運動の変化（呼吸運動と筋活動は相関する）

nasal CPAPによる上気道閉塞の解除



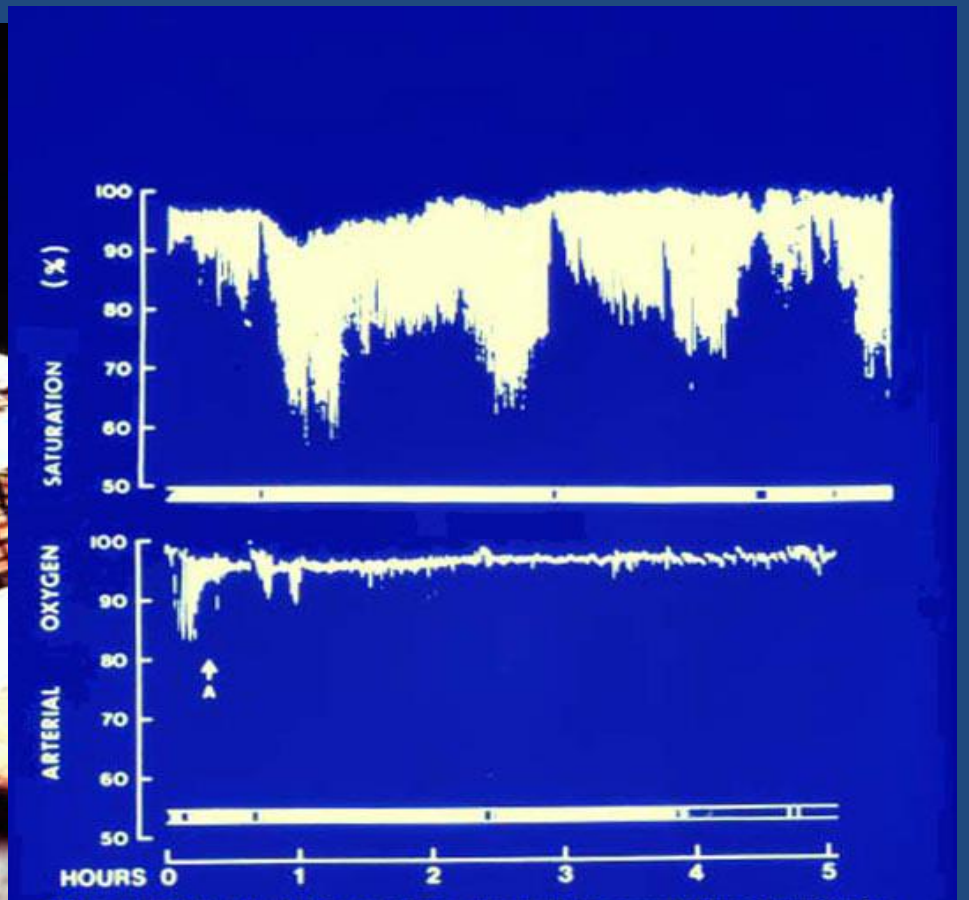
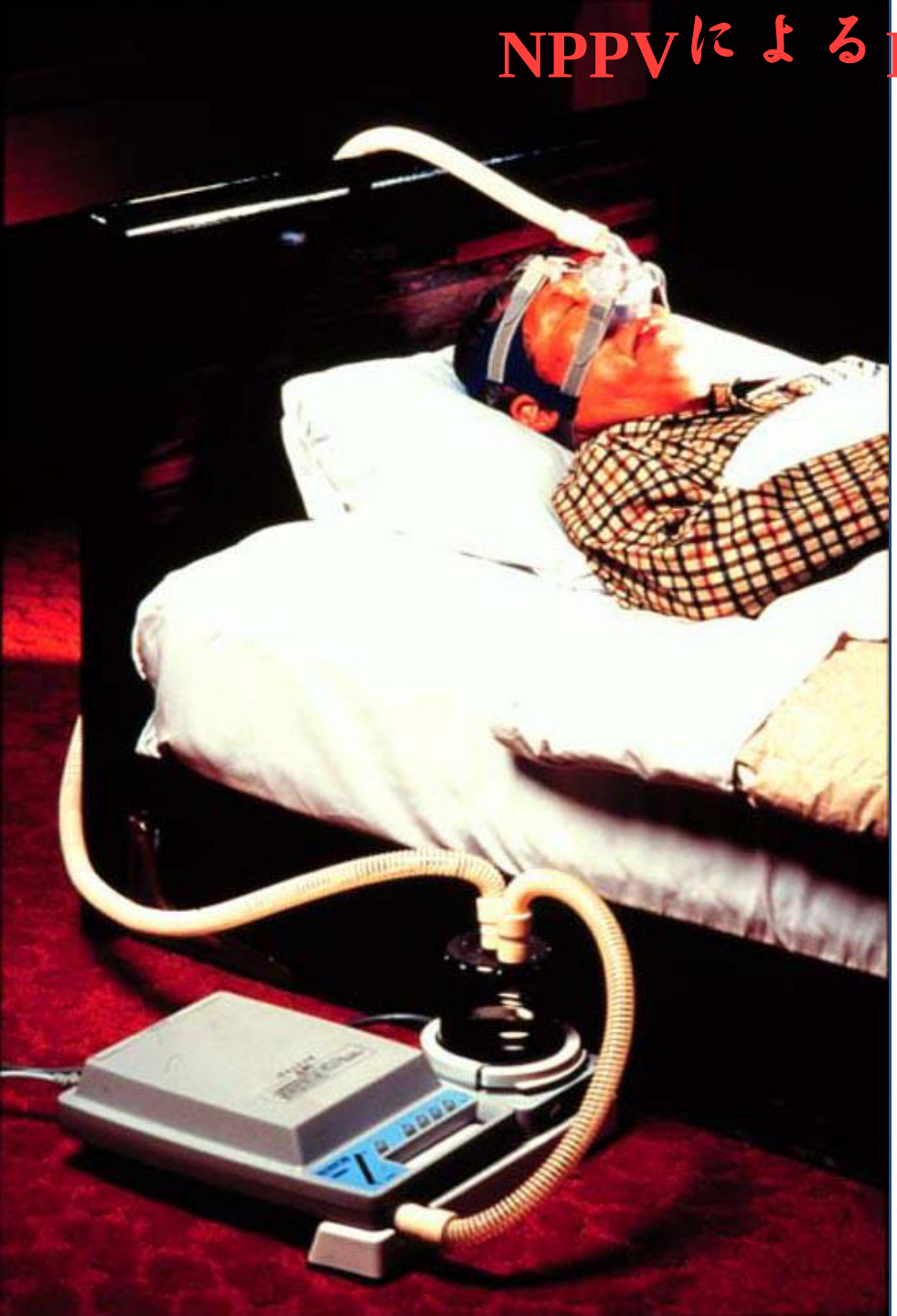
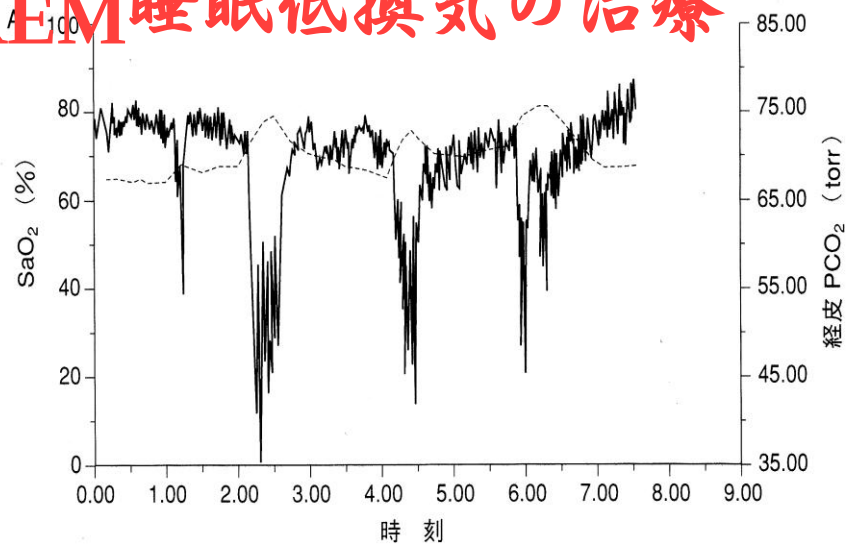
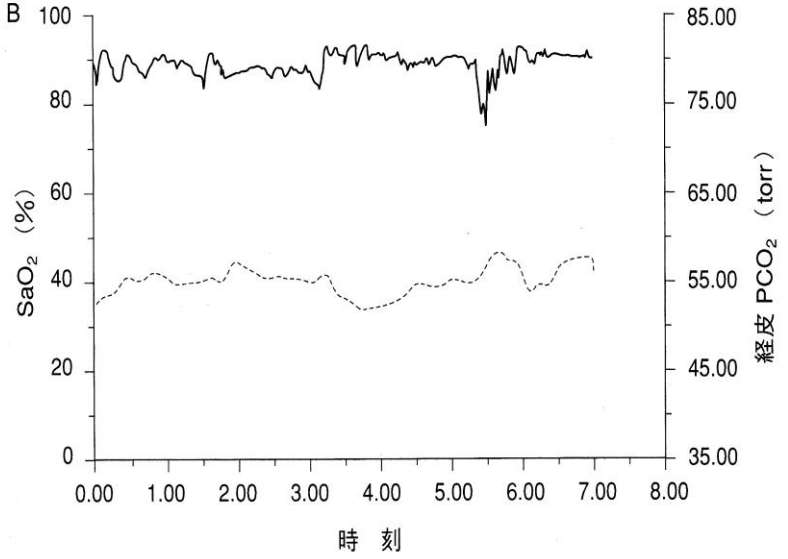


Figure 67–3. All-night recordings of arterial hemoglobin saturation in one of the earliest patients to use home CPAP. *Upper panel,* Control night; *lower panel,* CPAP trial night; hatched bar, NREM sleep; closed bar, REM sleep; open bar, awake. A CPAP of 7 cm H_2O was applied at arrow A and continued for the rest of the night. (Adapted from Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet i:862–865, 1981.)

NPPVによるREM睡眠低換気の治療







COPD を伴った側彎症患者の 1 晩の酸素飽和度（SaO_2）（実線）と経皮二酸化炭素分圧（$PtcCO_2$）（点線）の経過

A）空気呼吸下，SaO_2 の低下と $PtcCO_2$ の上昇を認める。

B）夜間に NIPPV 使用。SaO_2 と $PtcCO_2$ の改善を認める。

CPAP と NPPV

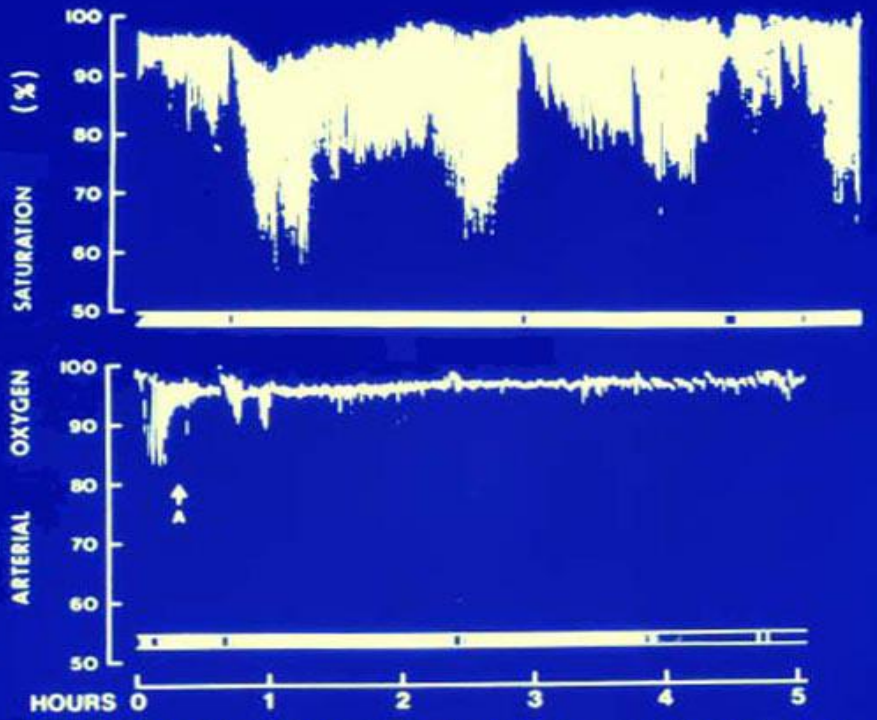
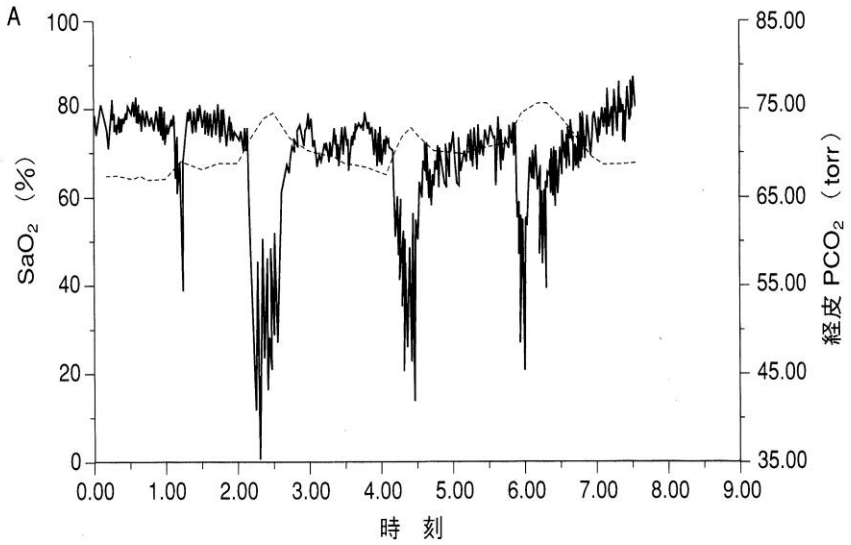
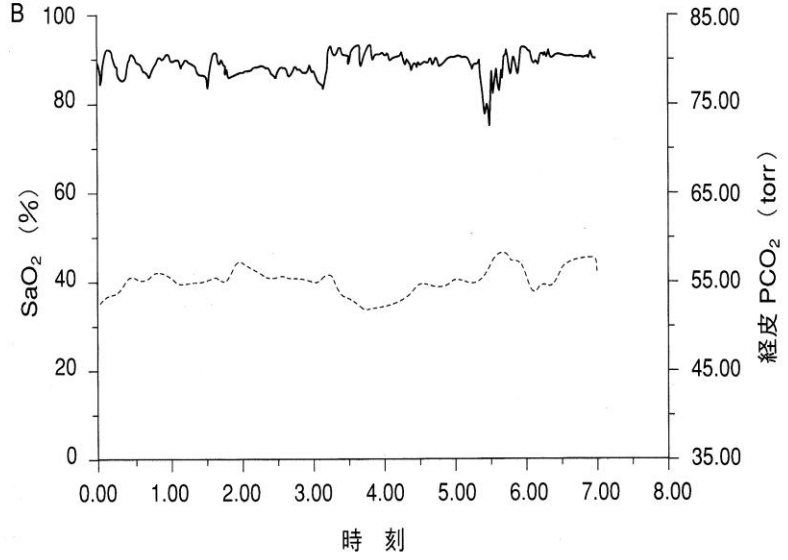


Figure 67–3. All-night recordings of arterial hemoglobin saturation in one of the earliest patients to use home CPAP. *Upper panel,* Control night; *lower panel,* CPAP trial night; hatched bar, NREM sleep; closed bar, REM sleep; open bar, awake. A CPAP of 7 cm H_2O was applied at arrow A and continued for the rest of the night. (Adapted from Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet i:862–865, 1981.)





COPD を伴った側彎症患者の 1 晩の酸素飽和度（SaO_2）（実線）と経皮二酸化炭素分圧（$PtcCO_2$）（点線）の経過

A） 空気呼吸下，SaO_2 の低下と $PtcCO_2$ の上昇を認める。

B） 夜間に NIPPV 使用。SaO_2 と $PtcCO_2$ の改善を認める。

歯科補助装置(Dental appliance)

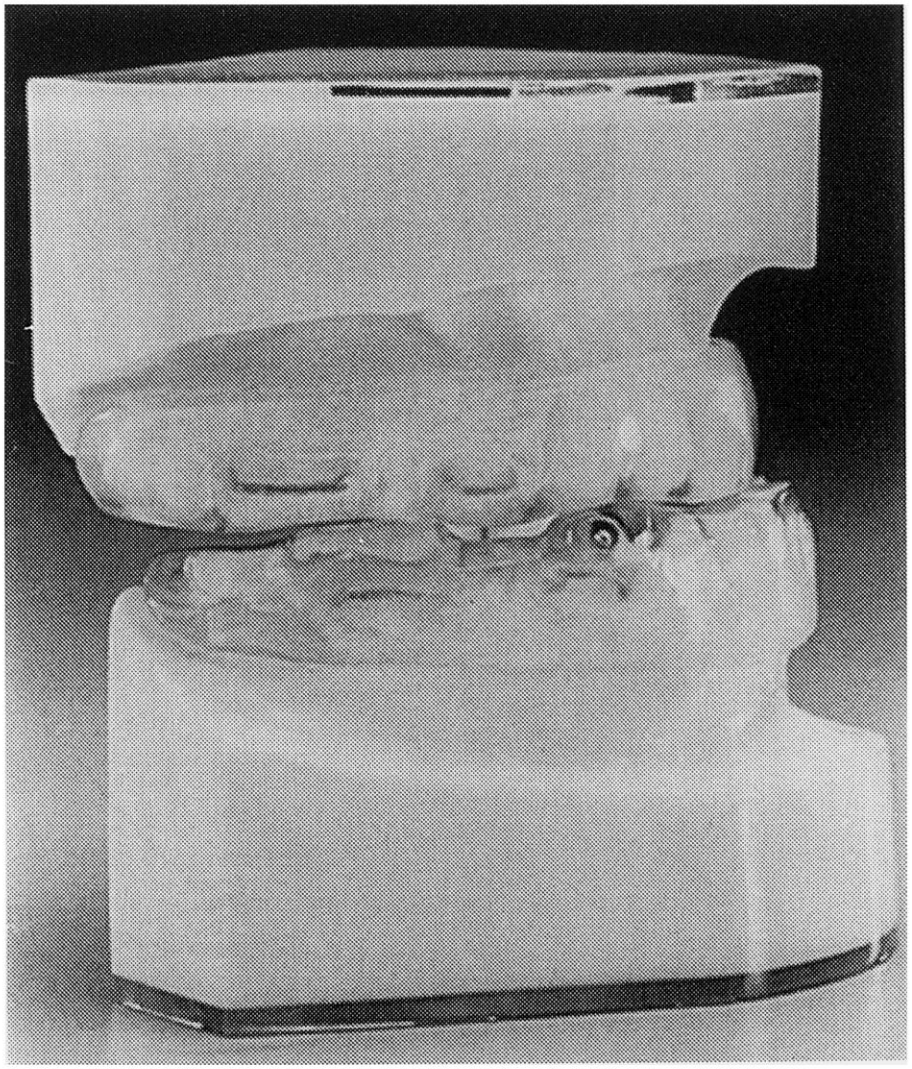


Figure 5. The Klearway adjustable oral appliance. (Courtesy of Great Lakes Orthodontics, Ltd., Tonawanda, NY.)

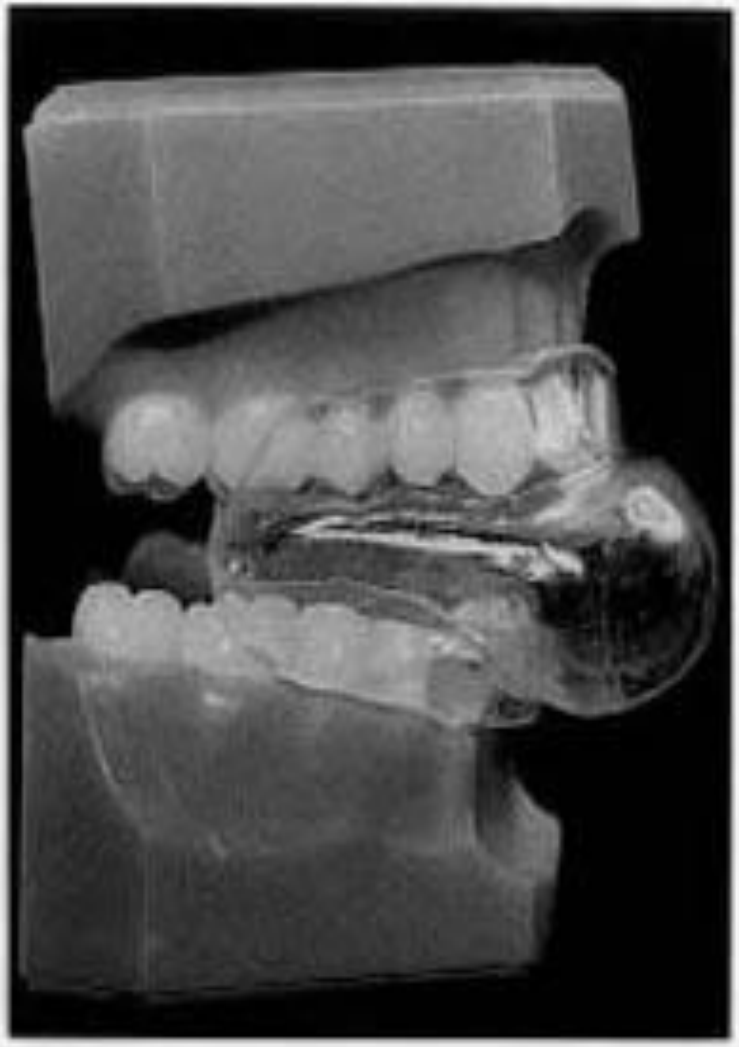


Figure 1. The tongue retaining device. The unit fits over upper and lower dental arches and the tongue is held forward in the anterior compartment by suction. (Courtesy of Pro Orthodontic Laboratory, Racine, WI.)

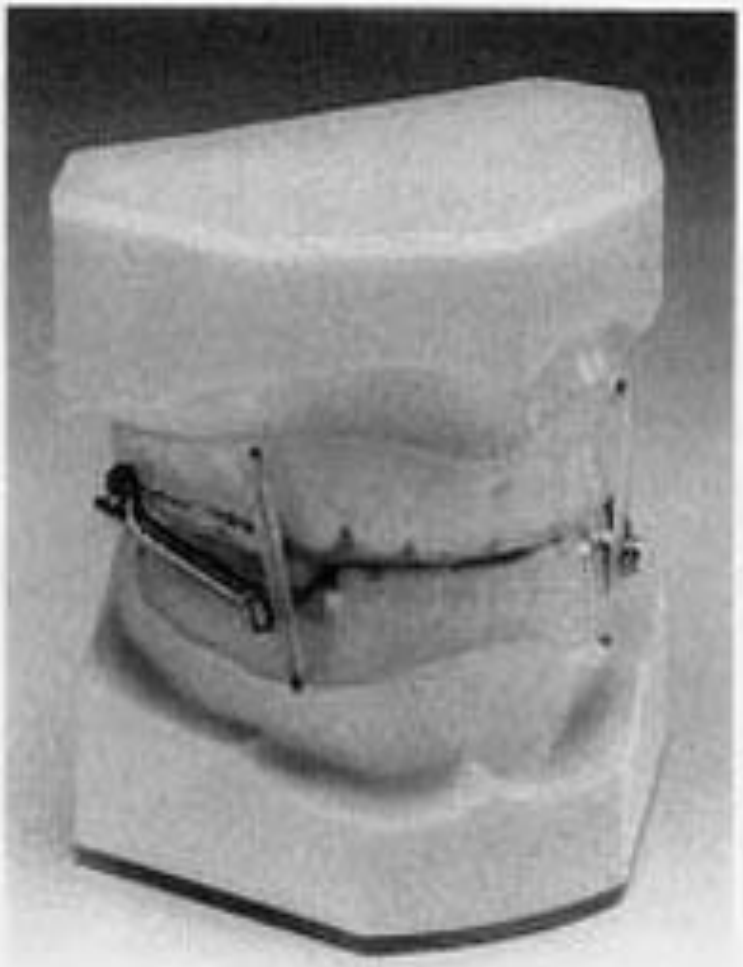


Figure 2. An adjustable soft Herbst appliance. (Courtesy of Great Lakes Orthodontics, Ltd., Tonawanda, NY.)

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

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の危険因子

肥満
男性
腹部肥満(内臓脂肪過多)
顔面の形態
閉経後の女性

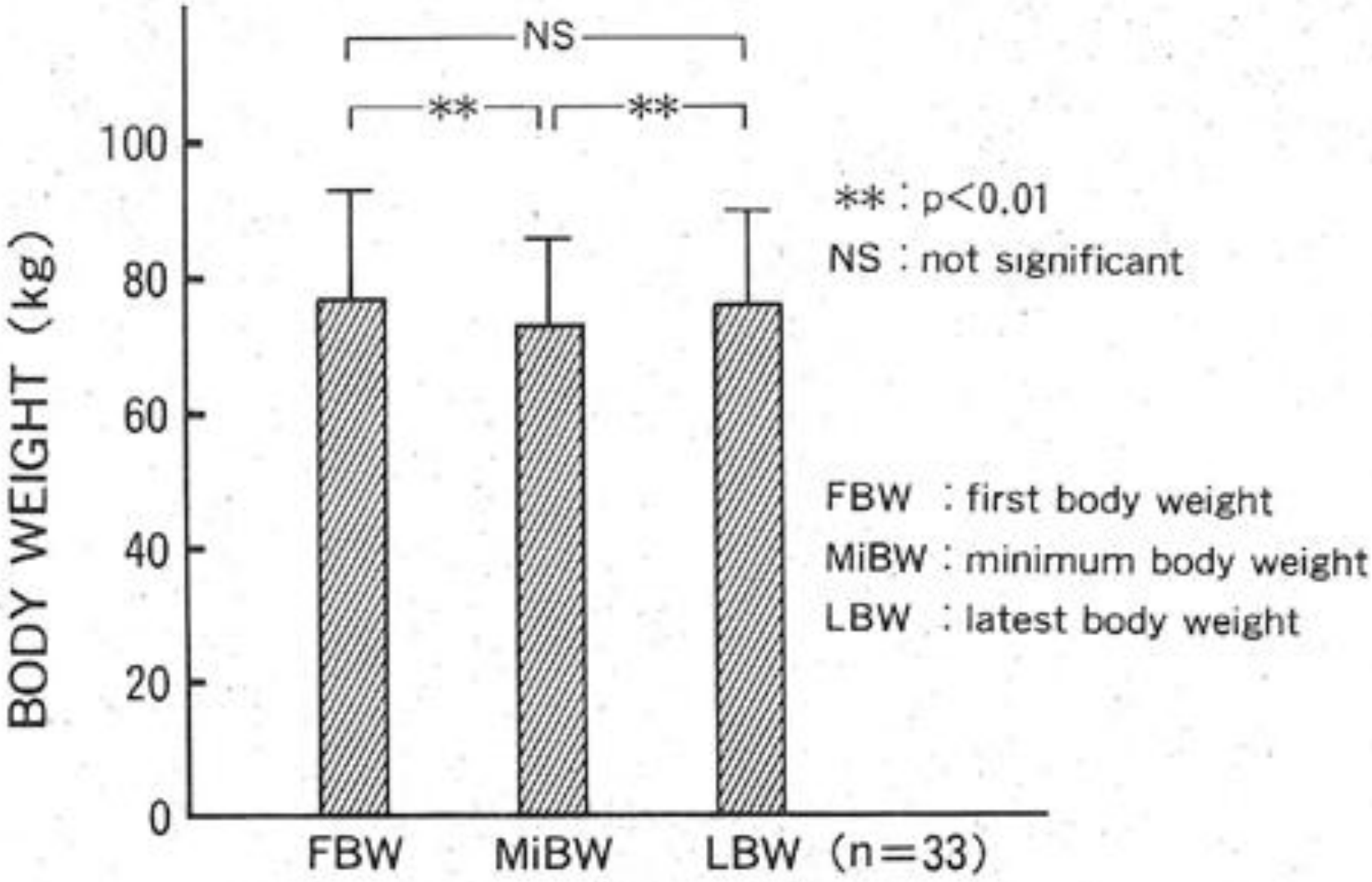
高血圧
糖尿病
患者にも多くみられる

Longitudinal Study of Moderate Weight Change And Sleep-Disordered Breathing

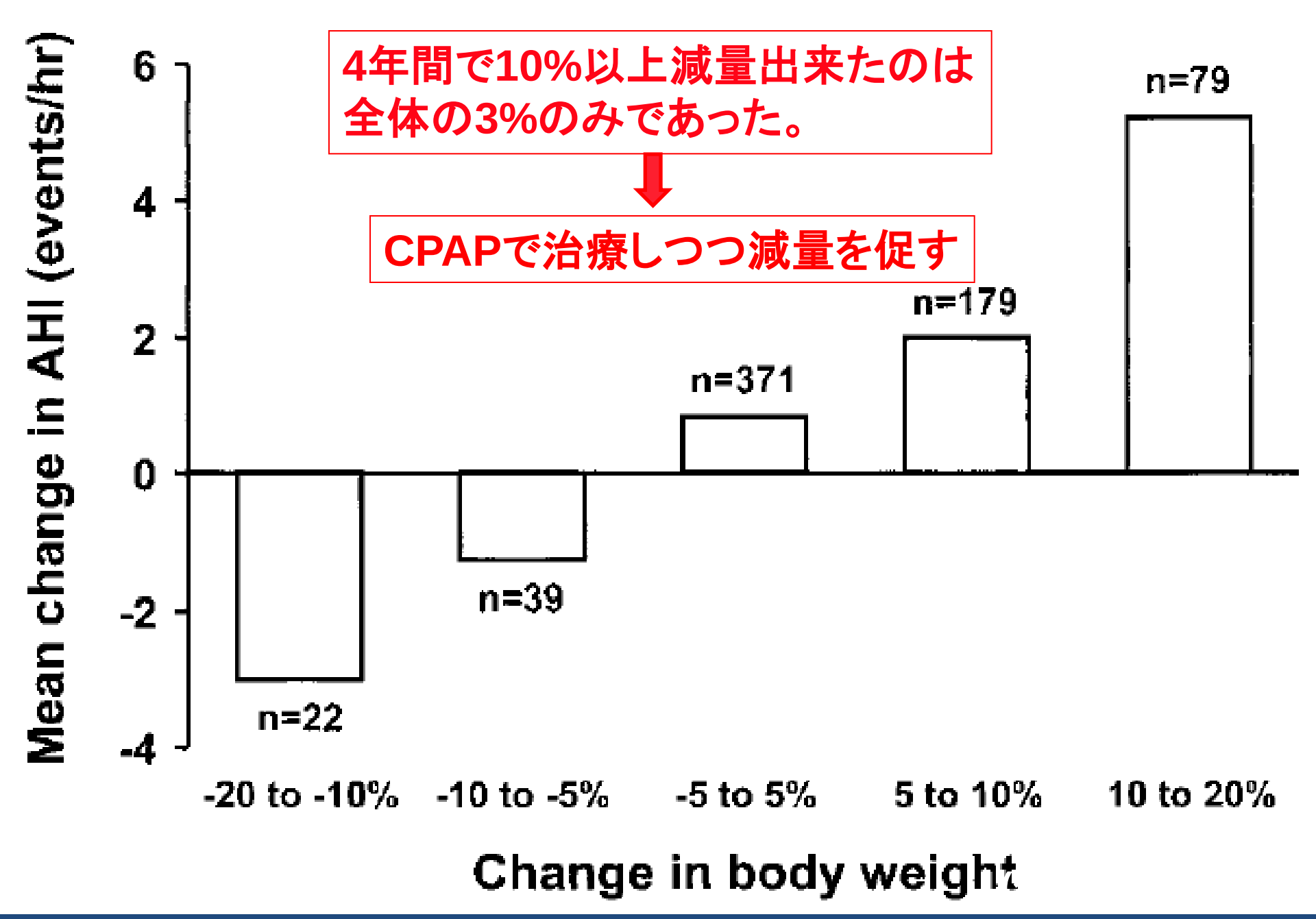
(Peppard PE, et al. JAMA 2000;284:3015-3021)

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).

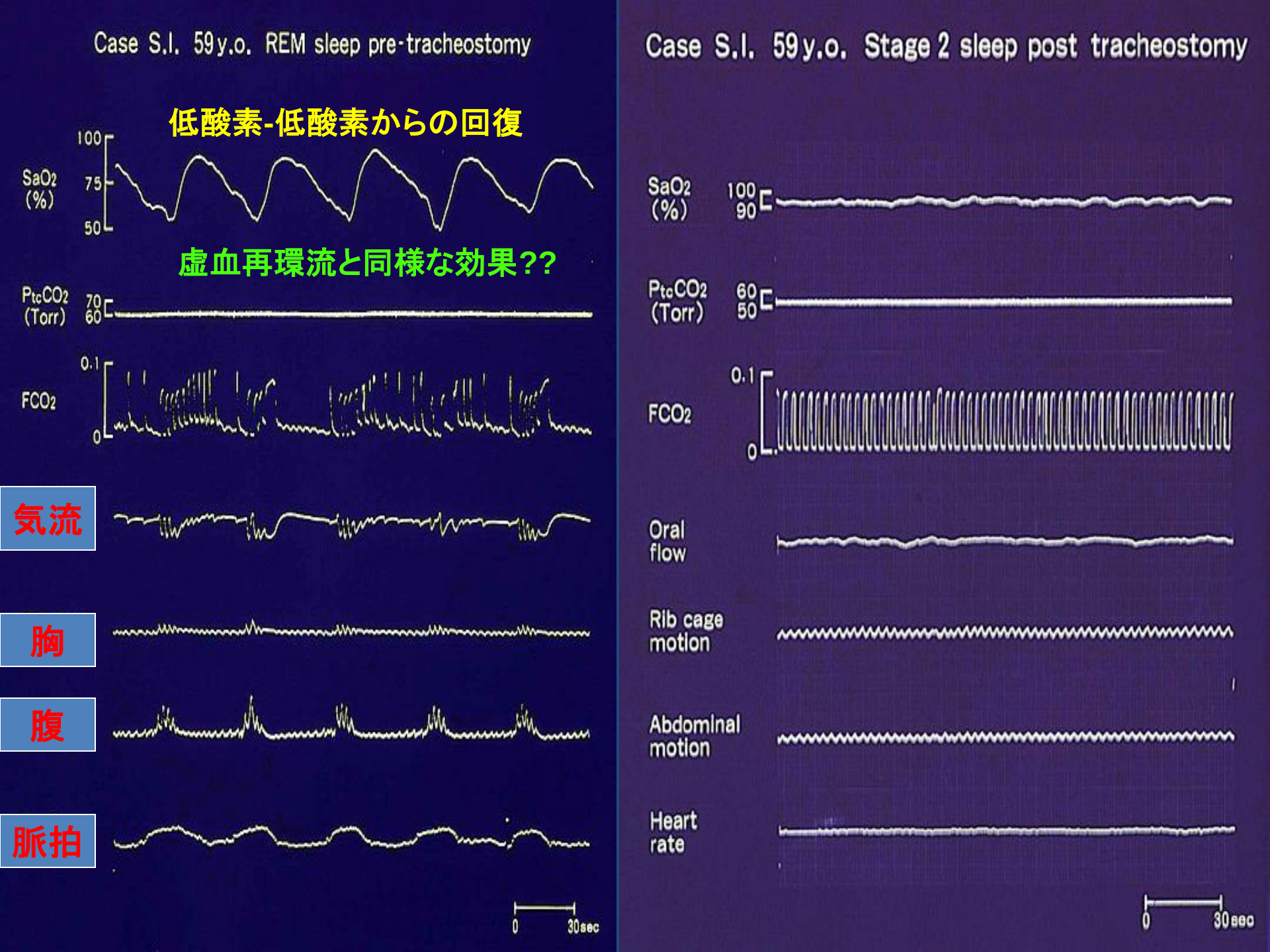
10%の体重増加によってAHIはおよそ32%上昇すると予測された.
10%の体重減少によってAHIの26%低下が予測された.
10%の体重増加によってAHI 15以上へ進展するオッズは6倍と予測された.



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



(Peppard PE, et al. *JAMA* 2000; 284:3015)


Case S.I. 59y.o. REM sleep pre-tracheostomy
低酸素-低酸素からの回復
SaO2 (%)
100
75
50
虚血再環流と同様な効果??
PtcCO2 (Torr)
70
60
FCO2
0.1
0
気流
胸
腹
脈拍
0
30sec
Case S.I. 59y.o. Stage 2 sleep post tracheostomy
SaO2 (%)
100
90
PtcCO2 (Torr)
60
50
FCO2
0.1
0
Oral flow
Rib cage motion
Abdominal motion
Heart rate
0
30sec

Cases: Patients Characteristics

	S.Y.	H.Y.	Y.S.
Age(yr)	48	66	59
Height(m)	1.81	1.69	1.65
Weight(kg)	73.6	78.7	84.7
BMI(kg/m^2)	22.4	27.7	31.1
Ab.Circum(cm)	85	89.5	106
VFA(cm^2)	64	168	161
SFA(cm^2)	99	97	126
CTAb.Circum(cm)	82	89	99
Hypertension	+	+	+
Glu/Into	-	+	+
Low/HDL-ch	-	-	-
Hi-Trigly	-	-	+
AHI	35.4	68.5	31.6
Low-SpO_2(%)	85	75	67
<90%(TST)	2.3	61.2	20.1
Metabolic Syndrome	-	+	+

All Asians: Japanese

Anesthesiology 2009; 110:908–21 Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Obstructive Sleep Apnea of Obese Adults

Pathophysiology and Perioperative Airway Management

Shiroh Isono, M.D.*

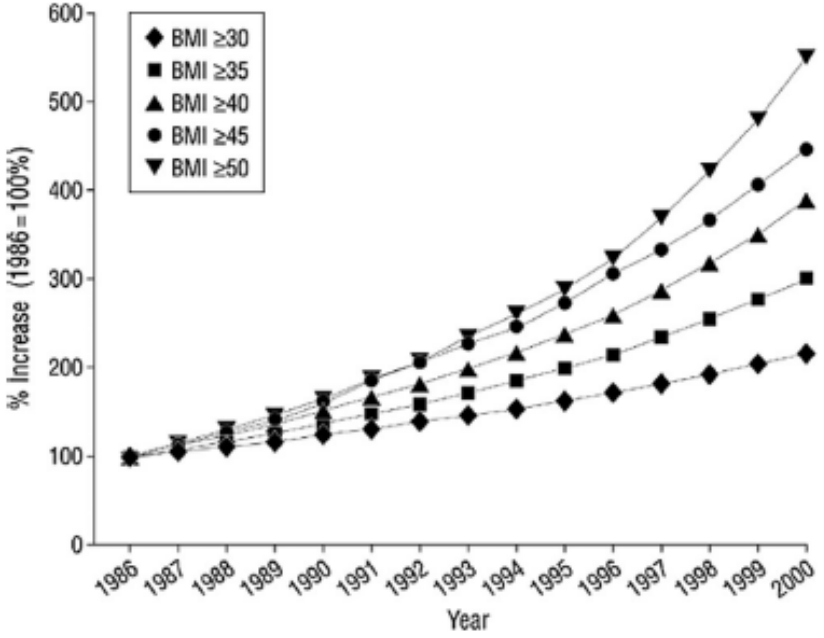


Fig. 2. Prevalence growth by severity of obesity. Calculations are based on the Behavioral Risk Factor Surveillance Survey. BMI = body mass index. Note that the prevalence of clinically severe obesity is increasing much faster than obesity. From Sturm[11]: Arch Intern Med 2003; 163(18):2146–8; reprinted with permission. Copyright © 2003 American Medical Association. All rights reserved.

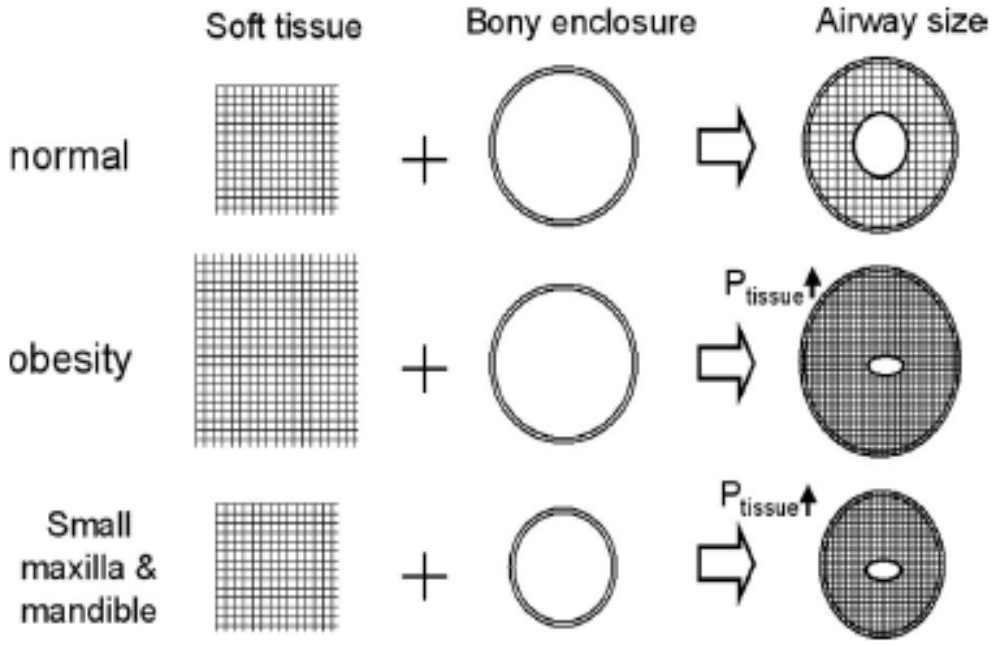
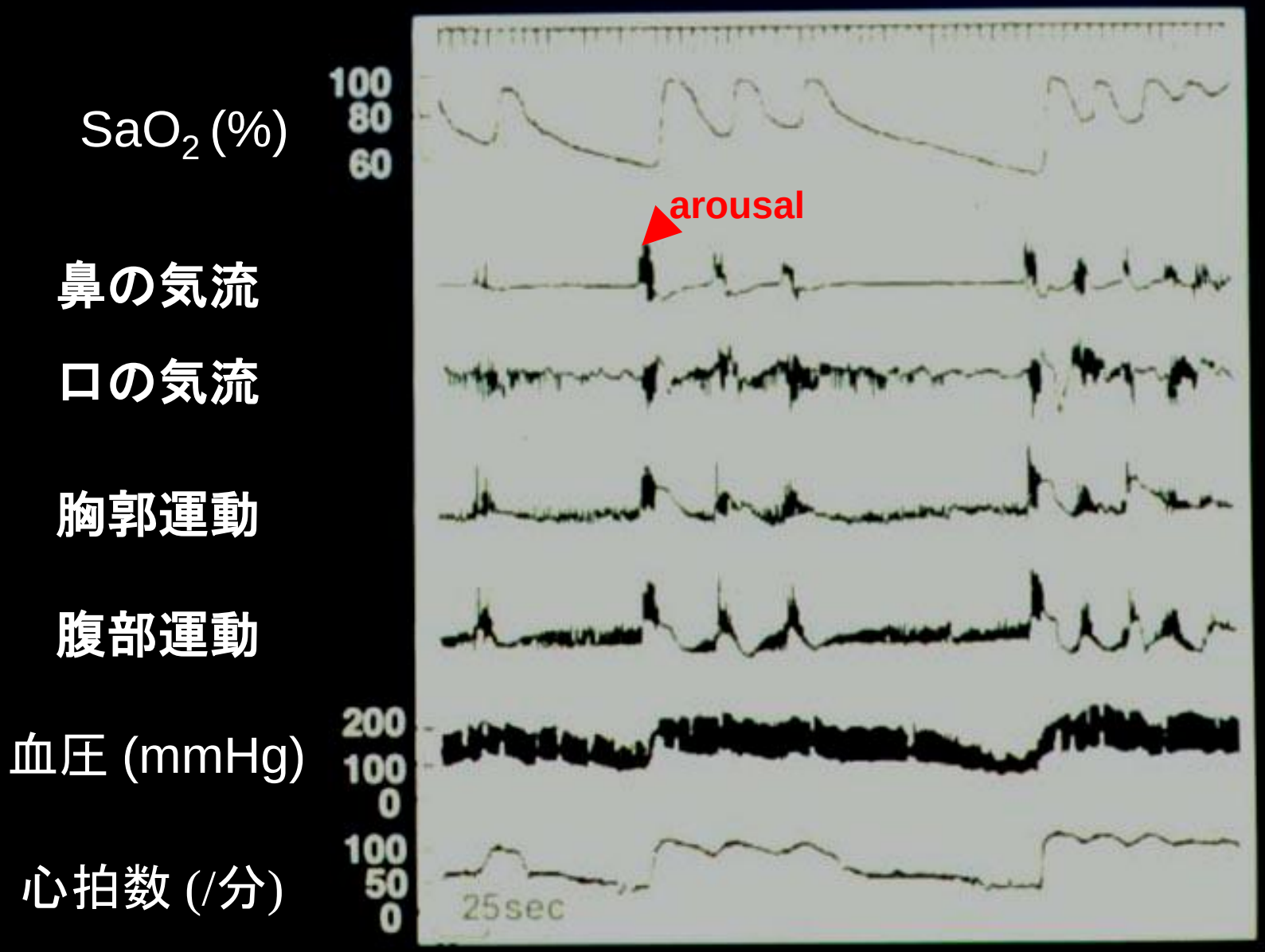
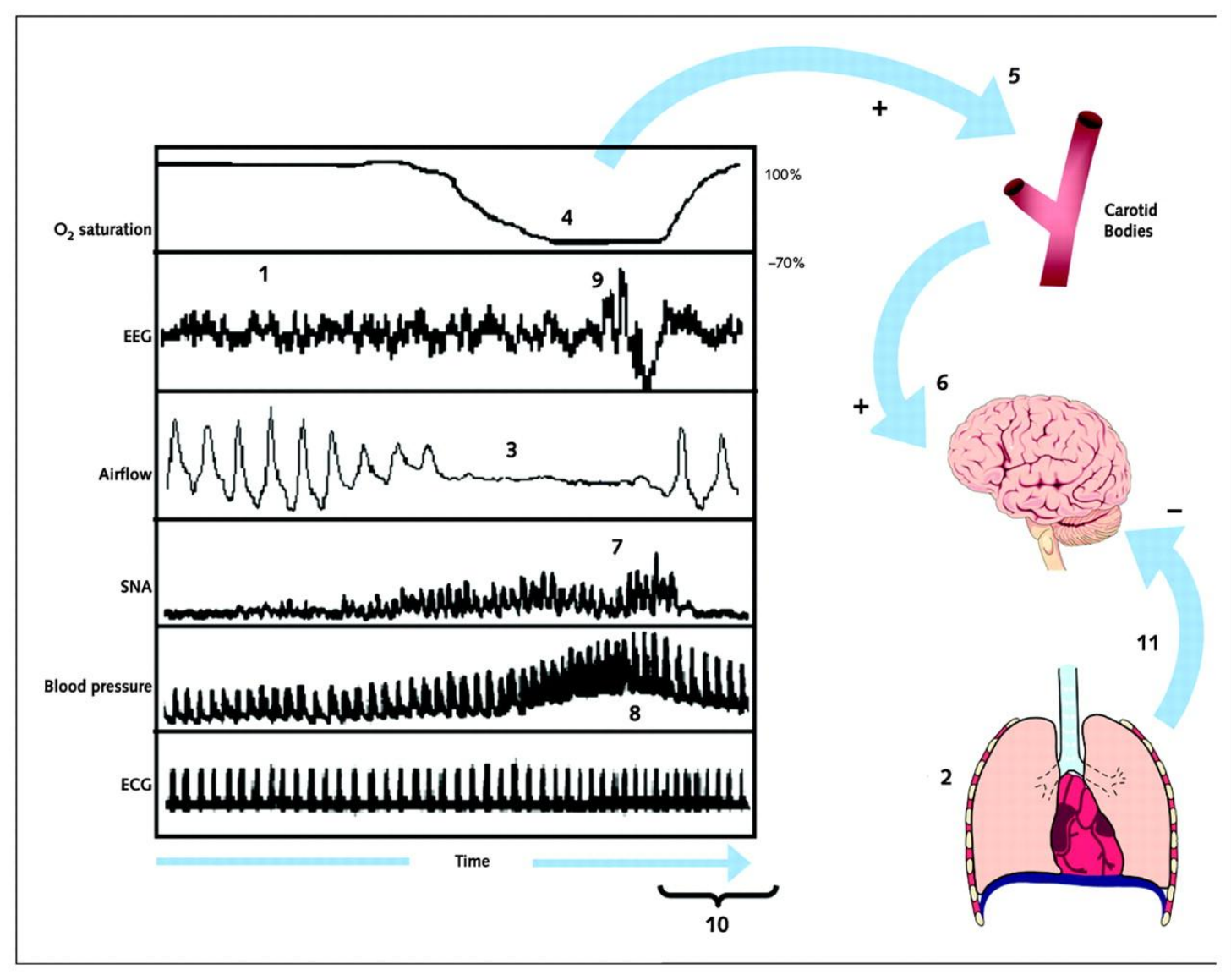


Fig. 3. Schematic explanations for interaction between soft tissue surrounding the pharyngeal airway and craniofacial bony enclosure. The airway size is determined by the balance between amount of soft tissue and bony enclosure size. P_{tissue} = tissue pressure. From Watanabe *et al.*[20]; reprinted with permission.

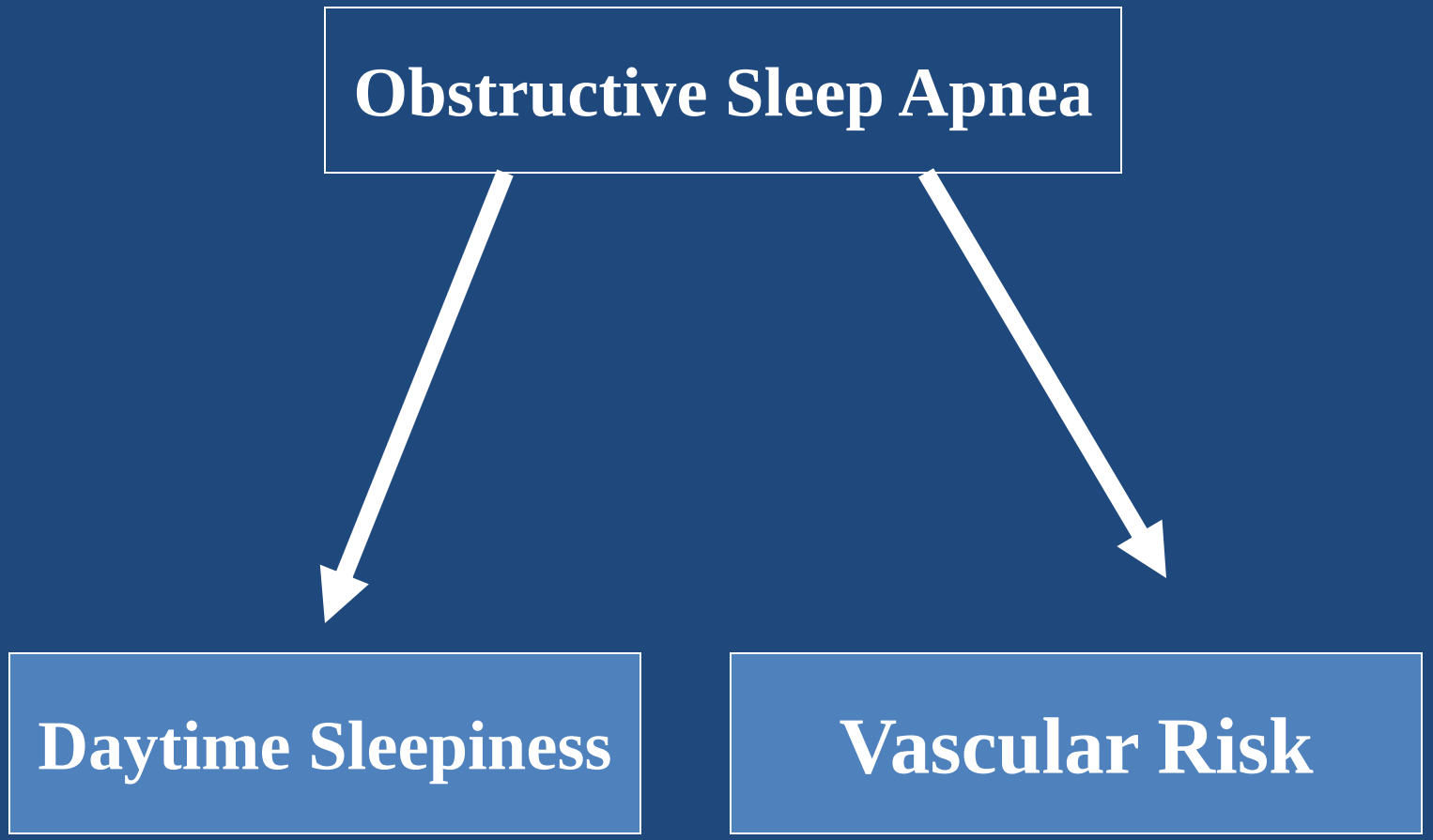
閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)患者のポリソムノグラフ



Pathophysiologic events in OSA



Caples, S. M. et. al. Ann Intern Med 2005;142:187-197



臨床症状と心血管障害を結びつけるもの？

Strollo PJ. *Clin Chest Med* (2003) 307

表 1　閉塞性睡眠時無呼吸症候群にみられる症状

よくみられる症状(60%以上の頻度)
1. 大きな鼾
2. 日中の過度の傾眠
3. 家族による無呼吸の確認
4. 夜間の窒息感，息切れ
5. 睡眠中の多動
6. 睡眠後の壮快感の消失
7. 夜間の多尿

時々みられる症状(10-60%の頻度)
8. 性格の変化
9. 早朝の頭痛
10. 夜間の寝汗
11. 夜尿症
12. 性機能低下

まれにみられる症状(10%以下)
13. 頻回の覚醒と不眠
14. 夜間の咳
15. 逆流性食道炎の症状

表 2　NCPAP による症状と機能の改善

測定項目	改善頻度 (%)	スコアの変化 平均±標準偏差
患者の自己申告		
睡眠時無呼吸	94	1.6±0.6*
鼾	92	1.6±0.7*
昼間の眠気	84	1.3±0.8*
睡眠の質	81	1.2±0.9*
倦怠感	79	1.0±0.8*
長距離の運転	77	1.3±0.9*
集中力	68	0.9±0.9*
仕事の効率	66	0.9±0.9*
体の一般状態	61	0.8±0.9*
仕事の終了時間	32	0.5±0.8*
性機能	22	0.1±0.9
配偶者の評価		
鼾	95	1.6±0.7*
睡眠時無呼吸	90	1.4±0.8*
昼間の眠気	79	1.1±0.9*
気質，性格	49	0.6±1.0*

NCPAP 後に症状と機能の評価を 5 段階評価している。

非常に悪化，悪化，変化無し，改善，非常に改善をそれぞれ，−2，−1，0，+1，+2 とスコアしている。

* $p < 0.0001$

表3　日本語版エプワース眠気尺度（JESS）

もし，以下の状況になったとしたら，どのくらいうとうとする（数秒～数分眠ってしまう）と思いますか．最近の日常生活を思いうかべてお答えください．

以下の状況になったことが実際になくても，その状況になればどうなるかを想像してお答えください．（1～8の各項目で，○は1つだけ）

すべての項目にお答えしていただくことが大切です．

できる限りすべての項目にお答え下さい．

	ほとんどないうとうとする可能性は	少しあるうとうとする可能性は	半々くらいうとうとする可能性は	うとうとする可能性が高い
1）座って何かを読んでいるとき（新聞，雑誌，本，書類など） →	0	1	2	3
2）座ってテレビを見ているとき →	0	1	2	3
3）会議，映画館，劇場などで静かに座っているとき →	0	1	2	3
4）乗客として1時間続けて自動車に乗っているとき →	0	1	2	3
5）午後に横になって，休息をとっているとき →	0	1	2	3
6）座って人と話しているとき →	0	1	2	3
7）昼食をとった後（飲酒なし），静かに座っているとき →	0	1	2	3
8）座って手紙や書類などを書いているとき →	0	1	2	3

正のみ日曜日も診療・夜9時まで、水曜休診
正歯科・西荻歯科医院
矯正
3332-6480
院長 斉藤尚則
MasaManiA.com

MasaManiA.com

MasaManiA.com

2003.2.26(日中の過度の眠気)

The Association between Sleep Apnea and The Risk of Traffic Accidents (Teran-Santos J, et al. *N Engl J Med* 1999;340:847)

1995年，4月-12月
スペインの2カ所の救急病院
高速道路で交通事故を起こした102名のドライバー(平均年齢44歳，77%が男性)，コントロールは152名
AHI 10以上の人が交通事故を起こす確率は6.3(95%CI: 2.4-16.2)倍

Treatment of Obstructive Sleep Apnoea with Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Stroke
(*Wessendorf TE, et al. Eur Respir J 2001;18:623*)

- 105人脳梗塞・出血患者中74人(70.5%)がnCPAP継続可
- nCPAP使用群で夜間の高血圧，日中の快適さの改善

Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Stroke Patients with Sleep Apnoea:A Randomized Treatment Study
(*Sandberg O, et al. Eur Respir J 2001;18:630*)

- nCPAPでうつ徴候が改善
- 31人の脳梗塞・出血患者中16名が4時間/日使用
- 譫妄，知的認識力の低下がnCPAPの継続使用に関連

日本人の睡眠呼吸障害

太田　保世[1)]　川上　義和[2)]　滝島　任[3)]　栗山　喬之[4)]
末次　勤[5)]　久野　健志[6)]　菱川　泰夫[7)]　戸川　清[8)]
片山　宗一[9)]　岡田　保[10)]

なお本研究は，文部省科学研究費補助金総合研究 A，課題番号02304042（平成 2 年度～ 4 年度）の補助を受けた．

要旨：睡眠呼吸障害について，全国主要施設および 4 地域の健康診断受診者へのアンケート調査を中心に，日本人の睡眠呼吸障害の実態調査を行った．4 地域で健康診断受診者を中心に行ったアンケート調査では3,243の回答を得て，睡眠呼吸障害の risk factors（習慣性いびき，昼間の過眠など）の有病率を把握した．それをもとに睡眠呼吸障害疑いの対象を抽出し，確定診断を行った結果，平均有病率は1.14～1.94%と推定できた．男性は女性の10倍程度の高率であった．睡眠呼吸障害の診断基準，治療開始基準あるいは重症度判定について，集計された睡眠呼吸障害患者279症例をもとに解析を行い，無呼吸・低換気指数（AHI）や酸素飽和度による診断基準暫定案を策定した．また，全国の2,751症例の集計をもとに，睡眠呼吸障害の治療の現況を把握し，長期観察例132例から各治療法の効果について検討することができた．

キーワード：睡眠呼吸障害，閉塞型睡眠時無呼吸症候群，日本人の睡眠時無呼吸症候群有病率，睡眠呼吸障害診断基準，睡眠時無呼吸症候群の治療
Sleep-disordered breathing, Obstructive sleep apneas syndrome, Prevalence of sleep apnea syndrome in Japanese, Diagnostic criteria for sleep apneas, Management of sleep apnea syndrome

Sleep Disordered Breathing in Japan

- 3243 Questionnaire, healthy subject for regular medical check up in 4 hospitals, mean age 50 years, 2029 men

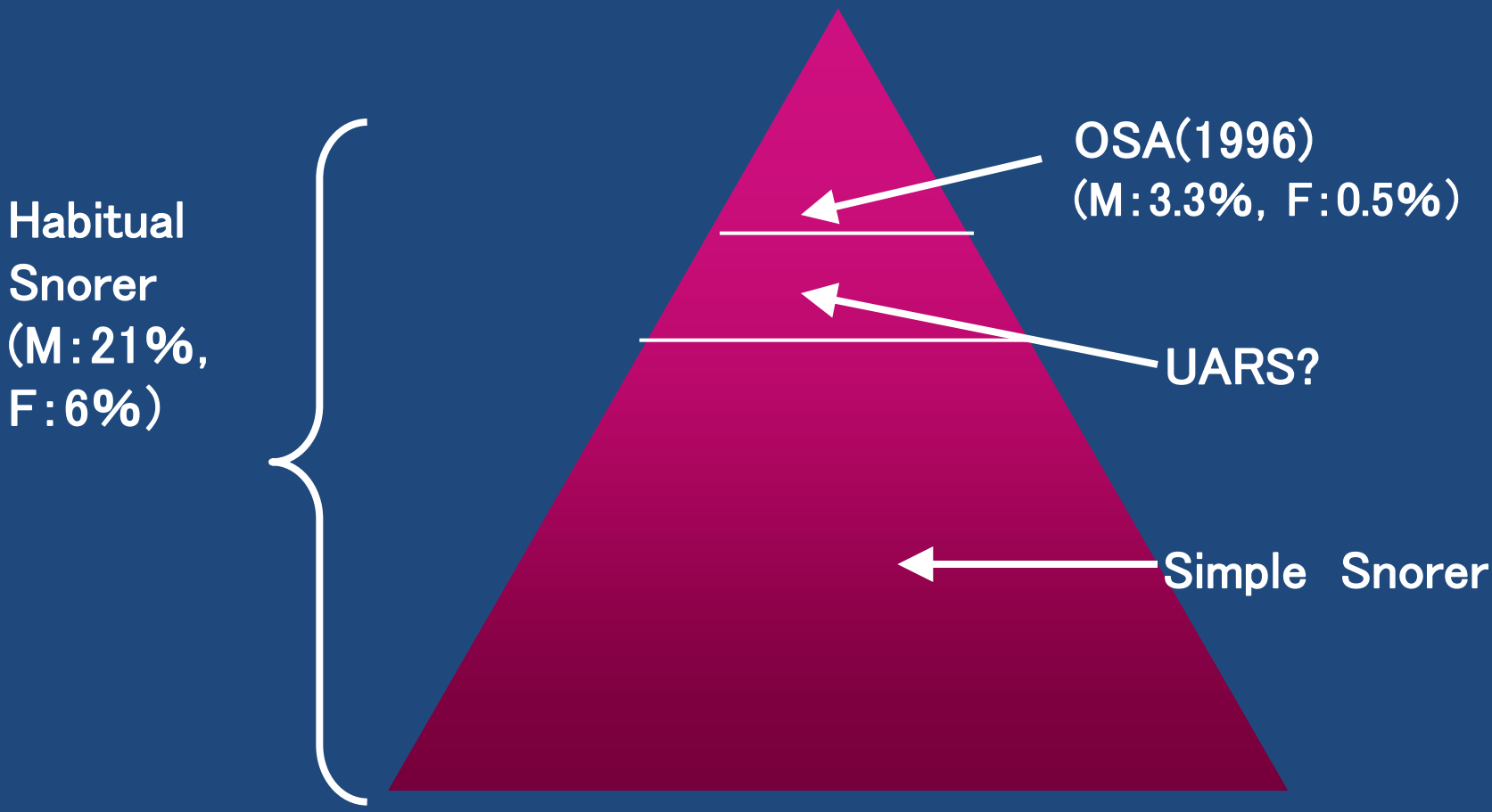
Habitual snoring	12.8 – 16%
EDS	8.1 – 9.4%
Awakening (≥3)	7.3 – 12.6%
Apnea observed	1.3 – 4.2%
Morning fatigue	5.4 – 9.8%
Hypertension	5 – 13%

Ohta Y et al, *Sleep*,1993 S

- PSG on selected SDB cases with presence of risk factors Prevalence of SDB 1 – 2 % (men: women 8:1, age 52yrs, BMI 27 kg/m^2)

太田　保世, 他, *日本胸部疾患学会誌*, 1993

The Prevalence of OSAS in Japan (1996) :Questionarre+Type 4 Portable Monitor



The Prevalence of Habitual Snorers in Japan was 13.5%(n=16.000.000).
That of OSAS in Japan was 1.7% (n=2.000.000).

From Dr. Kayukawa

The Prevalence of OSA in Japan–II

- 2008: 305 subjects in a population of working men in an urban city of Japan with a type 3 monitoring (5.4+/-1.2 hours with an actigraphy) (44+/-7.9{23-59}yrs, BMI: 23.7 +/- 2.8 kg/m^2), RDI 15-29.9:15.7%, >30:6.6%
- High prevalence: Considering the alcohol use and short sleep durations during the survey period, participants followed their usual lifestyles, sampling rate of SpO_2 was 1 second, increase in BMI compared with those in the previous studies more than 10 years ago.

アルコール使用などの日常生活、機器の精度の上昇
肥満化傾向

Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K et al. *Sleep* 2008;31:419

Clinical features and comorbidities of 275 male subjects

	All subjects	No OSA (RDI < 5)	Mild OSA (5 ≤ RDI < 15)	Moderate OSA (15 ≤ RDI <30)	Severe OSA (30 ≤ RDI)	p value
No. of subjects	275	114	103	42	16	
RDI (/hr)	10.2 ± 10.7	2.5 ± 1.4	9.5 ± 2.6*	20.4 ± 3.3*¶	43.1 ± 10.4*¶‡	< 0.001
Age (years)	44 ± 8	41 ± 8	46 ± 8*	47 ± 7*	47 ± 7*	< 0.001
BMI (kg/m^2)	23.9 ± 3.1	23.0 ± 2.8	23.5 ± 3.0	26.0 ± 2.8*¶	27.5 ± 2.4*¶	< 0.001
Sleep duration (hrs)	6.0 ± 0.8	6.1 ± 0.8	6.0 ± 0.8	6.0 ± 0.7	5.4 ± 0.9*¶	0.004
Epworth Sleepiness Scale	6.7 ± 3.7	6.5 ± 3.6	6.6 ± 3.7	6.4 ± 3.6	8.8 ± 4.1	0.12
Incidence of Mets, using:						
NCEP III criteria (n, (%))	68 (24.7)	19 (16.7)	24 (23.3)	14 (33.3)	11 (68.8)	<0.001
Japanese criteria (n, (%))	58 (21.1)	16 (14.0)	19 (18.4)	13 (31.0)	10 (62.5)	<0.001
Blood glucose (mg/dL)	104± 22	100 ± 15	104 ± 18	108 ± 22	119 ± 56*	0.004
Hyperglycemia (n,[%])	54 (19.6)	17 (14.9)	19 (18.5)	13 (31.0)	10 (62.5)	0.017

*p<0.05, vs No OSA; ¶ p<0.05, vs Mild OSA, ‡ p<0.05, vs Moderate OSA.

Chin K et al. *Sleep* 2010;33:89-95

睡眠時無呼吸症候群

5人に1人 要治療

男性サラリーマンの5人に1人が治療が必要な睡眠時無呼吸症候群だったことが、京都大学の陳和夫教授（呼吸管理睡眠制御学）らの調査でわかった。中でもメタボリック症候群の人ほどより重症な睡眠時無呼吸症候群だった。25日、大阪市で開かれる日本睡眠学会で発表する。

（坪谷英紀）

男性サラリーマン

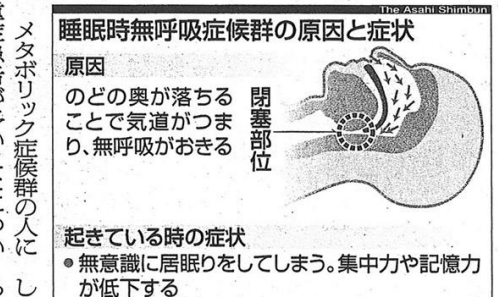
研究チームは、関西の企業に勤める事務職の男性275人（平均年齢44歳）を対象に、体重や腹囲、血圧、睡眠時に呼吸がとまる回数などを調べた。その結果、58人が無呼吸、もしくは低呼吸が1時間あたり15回以上で、米学会の基準で治療が必要とされる睡眠時無呼吸症候群と判定された。このうち23人が、国の基準でメタボリック症候群に分類された。

メタボリック症候群の17%が、無呼吸と低呼吸が合わせて30回以上の重症患者で、メタボリック症候群でない人（3%）より、かなり高率だった。軽症と中等症の患者の割合は、大きな違いがなかった。

メタボリック症候群の人に重症患者が多いことについて、陳教授らは、内臓脂肪が腹部にたまることで呼吸が浅くなり、睡眠時無呼吸の症状を悪化させているのではないかとみている。

睡眠時無呼吸症候群の人は心筋梗塞などの心疾患や、脳梗塞などの脳血管障害を起こしやすいことが指摘されている。米国人男性の約1割が治療の必要な睡眠時無呼吸症候群との報告はあるが、国内患者の詳しい実態調査はあまりない。陳教授は「想定以上の高率で、治療が必要な患者がいることがわかった。適切な治療を受けるべきだ」と指摘している。

睡眠時無呼吸症候群 肥満やへんとうなどの腫れで就寝中にのどの奥が詰まり、呼吸が断続的に止まる病気。昼間に眠気に襲われて交通事故を起こしたり、高血圧や糖尿病など様々な生活習慣病を引き起こしたりする。スペインの研究では重症患者は心疾患による致死率が健常者の3倍と報告されている。治療は減量などの生活習慣の改善のほか、就寝時に鼻から空気を機械で送り込む方法がある。



医療 金曜日

睡眠時無呼吸症候群、気道を広げる療法試したら

睡魔や頭痛から解放感

就寝中に突然、呼吸が止まる睡眠時無呼吸症候群。昼間に眠くなり、仕事に支障が出たり、交通事故を起こしたりする侮れない病気だ。最近の研究で、様々な生活習慣病を引き起こす危険があることもわかってきた。決して、肥満の人だけの病気ではない。自らの治療体験を報告する。（坪谷英紀）

「毎晩、エベレスト登山」

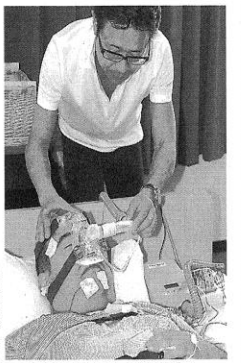
この半年、知らない間に居眠りしていることが増えた。記事を書いている途中にも、突然、睡魔におそわれる。はっと気がつくと、パソコン画面は「新型インフルエンザの影響で、、、、、、、、、、」。以前はなかった経験に自分でも驚く。休日明けでも、体が重たく、眠い。

家族からは10年以上、「いびきがうるさく、息が止まっている」と言われてきた。最近は夜中に何度もトイレで目が覚める。頭痛、首や肩のこりがとれなかった。

年齢40歳、身長168㌢、体重97㌔。16年前の入社時より90㌔近く増えた。睡眠障害の専門医がいる「呼吸器クリニック」（大阪市都島区）を受診したあごから首にかけてのレントゲン撮影、一晩入院して脳波、呼吸の状態などを調べる検査を受けた。

舛谷仁丸院長（呼吸器内科）の診断結果は衝撃的だった。「最重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群です。体内の酸素が極端に不足しており、毎晩、エベレスト登山しているような危険な状態です」

10秒以上呼吸が止まるか、肺の中の空気の換気量が通常の半分以下になる状態が、1時間あたりの平均で131回。正常値は5回未満だという。最もひどい時は69秒間呼吸が停止していた。血液中の酸素の量を示す酸素飽和度は正常値は96～98%だが、64%まで低下。一晩で488回、脳が覚醒した状態で、ほとんど眠れていなかった。



記者も入院して、脳波や眼球の動きを調べた＝大阪市都島区、ますたに呼吸器クリニック

私の場合、その原因は二つ。肥満でのどの周りに脂肪がついていることと、扁桃が大きいことだ。眠ることで筋肉が緩み気道が詰まっていた。仰向けで寝ると横向きでも、気道がつまっていた。

京都大学の陳和夫教授（呼吸器内科）は「睡眠中に体内の酸素量が極端な増減を繰り返すと、心筋梗塞や脳梗塞、糖尿病を引き起こしやすくなります」という。スペインの研究では、重症患者の心疾患による致死率は健常者の約3倍と報告されている。

陳教授らによる研究では、患者は夜間も交感神経の働きが盛んになり、高血圧を引き起こしやすくなっていた。血糖値を下げるインスリンの働きも悪くなっていた。

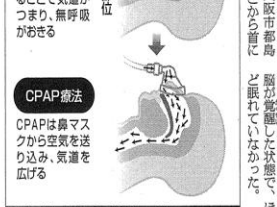
就寝時に鼻から空気

太った男性や閉経後の女性に多いが、肥満でない患者も少なくない。日本大学板橋病院の赤柴恒人教授（睡眠学・呼吸器内科）は「あごが細く引っ込んでいる人に多い傾向がありますし。赤柴教授ら厚生労働省研究班によるこの春の報告では、486人の男性患者のうち、116人は肥満でなかった。

その6割で高血圧、4割で血中の中性脂肪が高い脂質異常、2割で食後の血糖値が異常。どちらかなる異常が見つかり、肥満と同じような症状が起きていた。

赤柴教授は「呼吸が止まる睡眠中のストレスが原因とみられます。肥満ではその危険性が高まります」と話す。

基本的な治療は、就寝時に、特殊な機器で鼻から空気を送り込んで気道を広げ、呼吸しやすくする持続的気道陽圧法（CPAP）だ。98年に医療保険の適応になり、費用は月5千円ほど。扁桃が大きければ、手術で切り取り、症状が軽い場合はマウスピースであごの位置を変えて気道を確保する治療法もある。



私も6月末、CPAPを始めた。翌朝のことは忘れられない。朝、目覚めた時に頭がすっきりし、15年以上続いていた頭痛や肩こりがそのように消えていた。同僚からも「最近、仕事、のっているね」と指摘された。

スペインのチームが05年に発表した1千人余りを対象にした研究では、CPAPで心疾患の致死率が健常者並みに下がることがわかっている。陳教授らの研究では、CPAPを3カ月間使っただけで、患者の内臓脂肪が3割減った。肥満が睡眠時無呼吸症候群を引き起こす一方で、睡眠時無呼吸症候群が肥満の原因である可能性があるという。

だが、CPAPは対症療法に過ぎない。「何より減量と然会医師。だが、その道はかなり険しく遠い。「まずはCPAP療法を受けている1500人中、減量に成功して、CPAPを中止できた人は年に数人という。米国の研究でも、患者700人中4年間で体重を1割減らすことができたのは3%のみだった。

私も週末にはジムに通い、自宅から40分かけて徒歩で通勤し始めた。1カ月たって、残念ながら1㌔も減量できていない。

Ayas NT, et al. *Arch Intern Med* 2003: 睡眠時間と虚血性心疾患

Cappuccino FP, et al. *Hypertension* 2007: 睡眠時間と高血圧

Gangwisch JE, et al. *Hypertension* 2006: 睡眠時間と高血圧

Ferrie JE, et al. *Sleep* 2007: 睡眠時間と死亡率

Gangwisch JE, et *Sleep* 2005: 睡眠時間と肥満

いずれの報告も
適正な睡眠時間がある。
短時間の睡眠では
病態が悪化する。

Gangwisch JE, et al. *Sleep* 2007: 睡眠時間と糖尿病

Hasler G, et al. *Sleep* 2004: 睡眠時間と青年の肥満

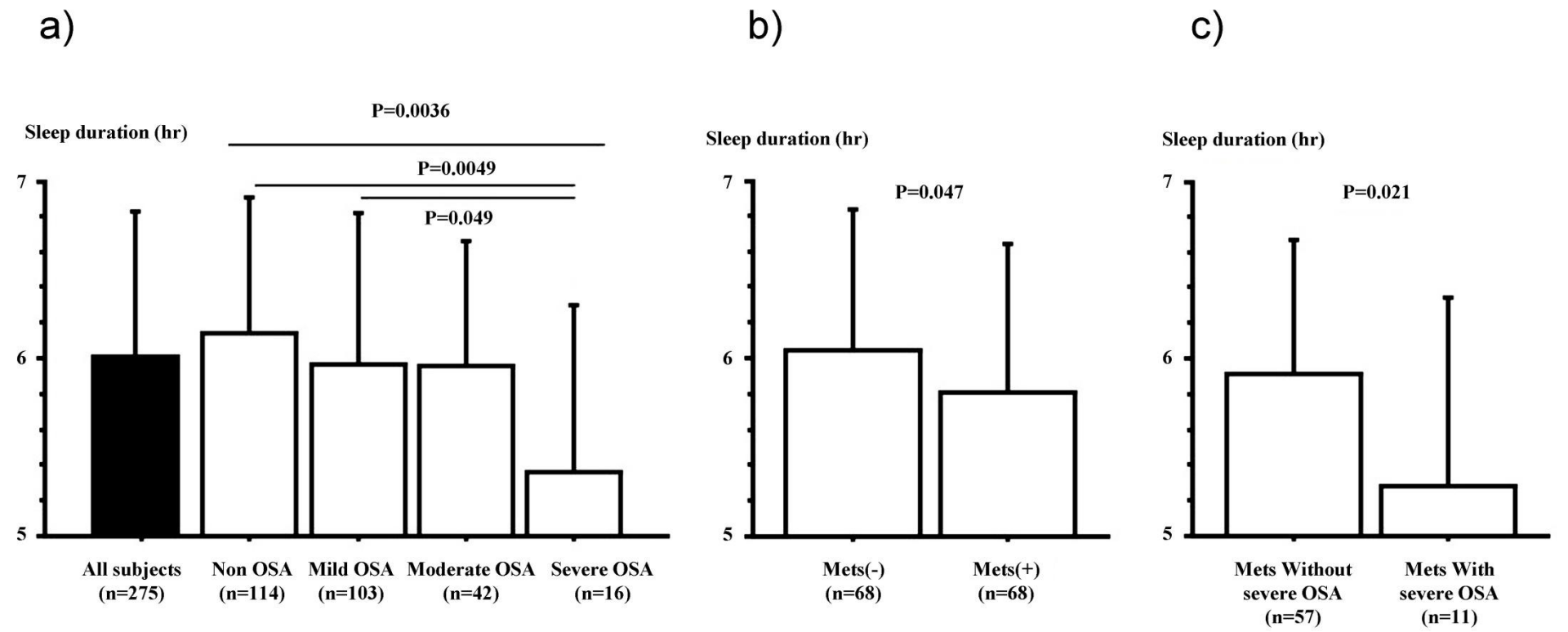
Patel SR, et. al. *Sleep* 2004: 睡眠時間と女性の死亡率

Taheri S, et al. *PloS Med* 2004: 睡眠時間と食欲抑制(レプチン)増進因子(グレリン)

Tasali E, et al. *PNAS* 2008: 睡眠構築と糖尿病

Hall MH, et al. *Sleep* 2008: 睡眠時間とメタボリックシンドローム

Fig.1



(*Sleep* 2010)

Box 92–4. Consequences of Untreated Sleep Apnea 睡眠時無呼吸を治療しなければ

- Impaired cognitive function 認識力の障害
- Impaired quality of life QOLの障害
- Daytime sleepiness 日中の眠気
- Increased risk of automobile accidents 交通事故の増加
- Increased health care costs 医療費の上昇
- Hypertension 高血圧
- Cardiovascular disease 心血管障害
- Worsened glucose tolerance 耐糖能悪化
- Increased mortality rates 死亡率の上昇
- Impotence インポテンツ

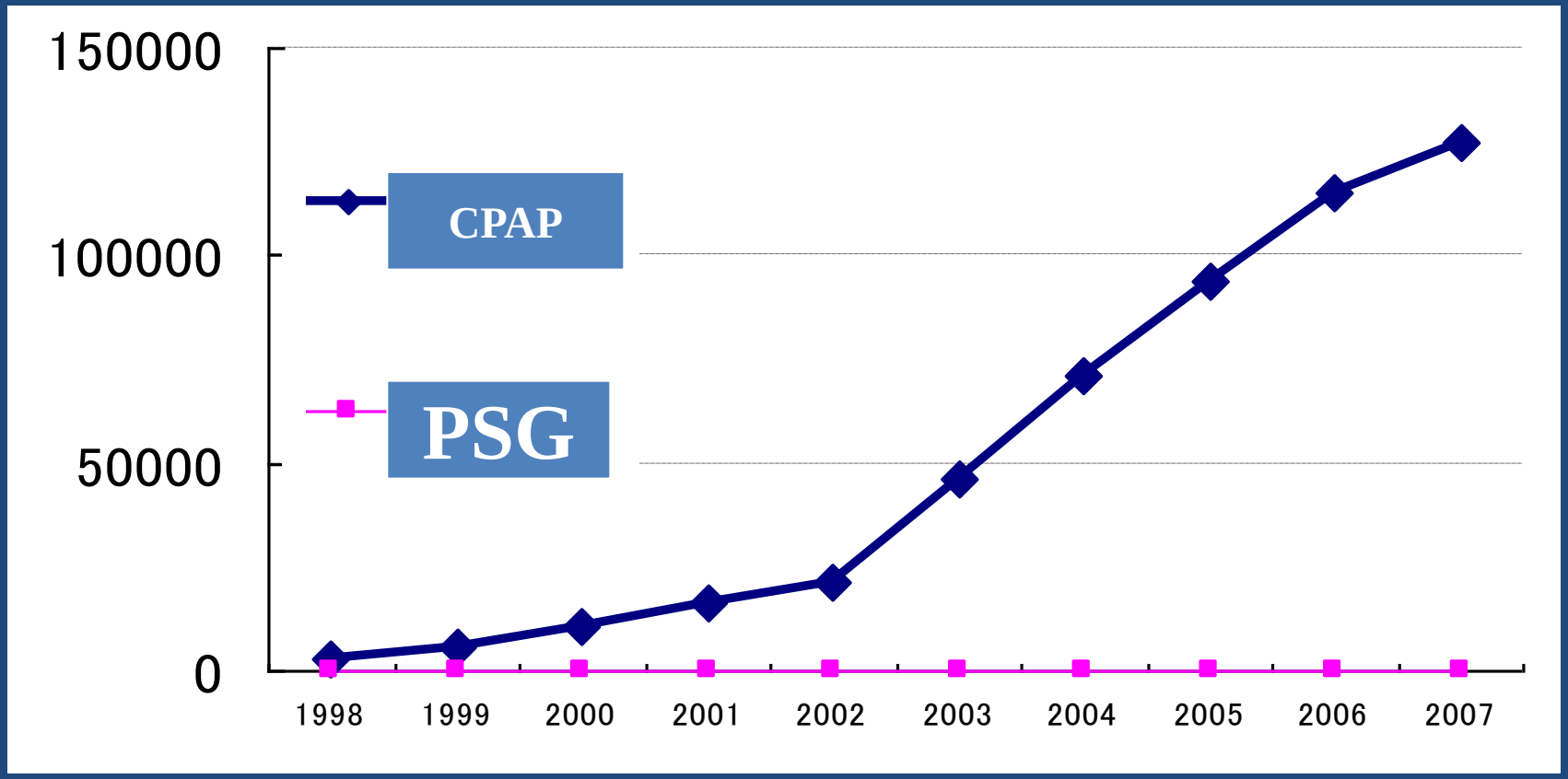
Principle and Practice of SLEEP MEDICINE 4th ed. 2005

nCPAP治療の結果

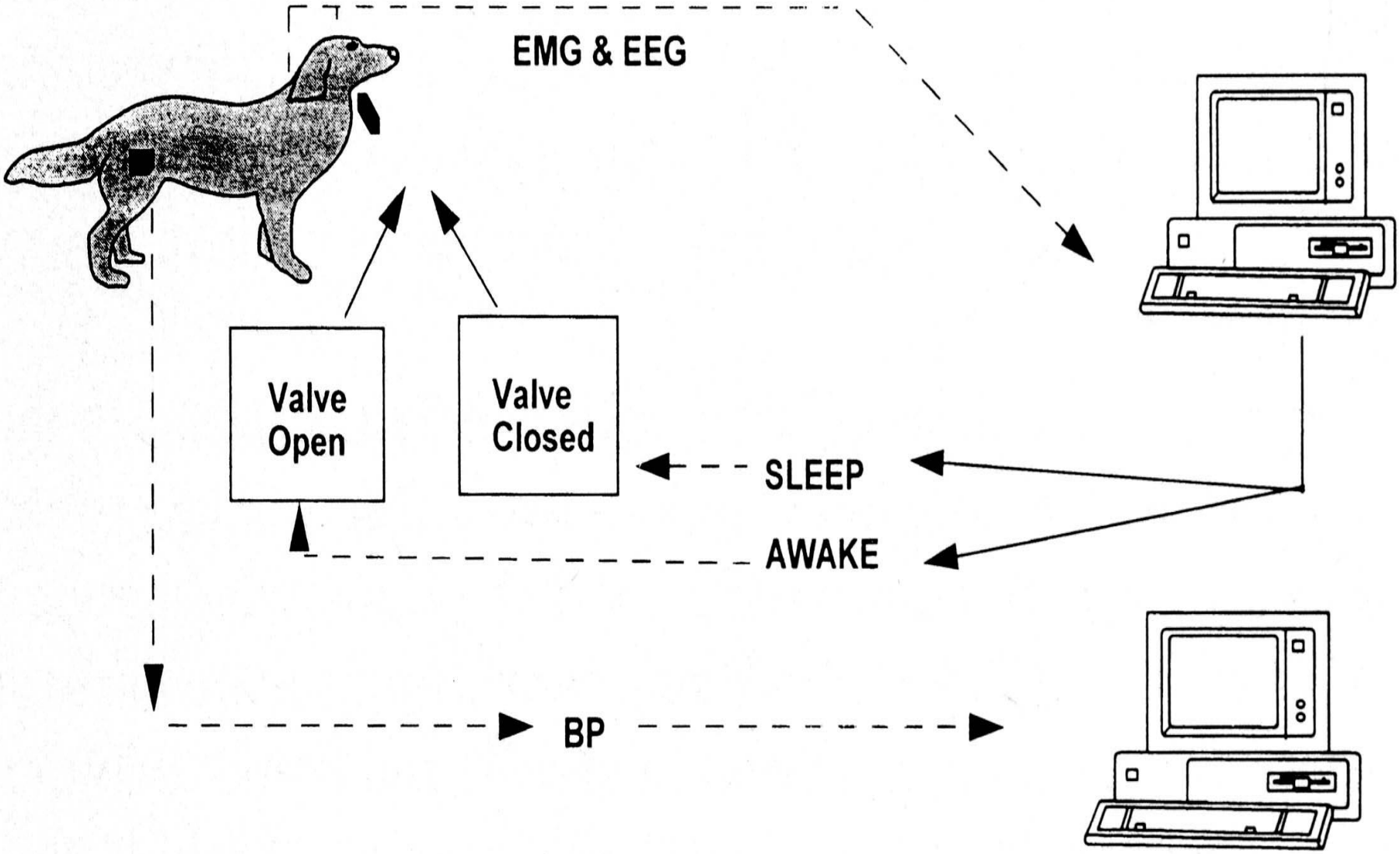
1. 昼間の過度の眠気などの自覚症状の改善
2. 高血圧の改善
3. 心不全の改善
4. インスリン抵抗性
5. レプチン抵抗性

6. 脂肪の分布
7. 脂質代謝
8. 液性因子の変動

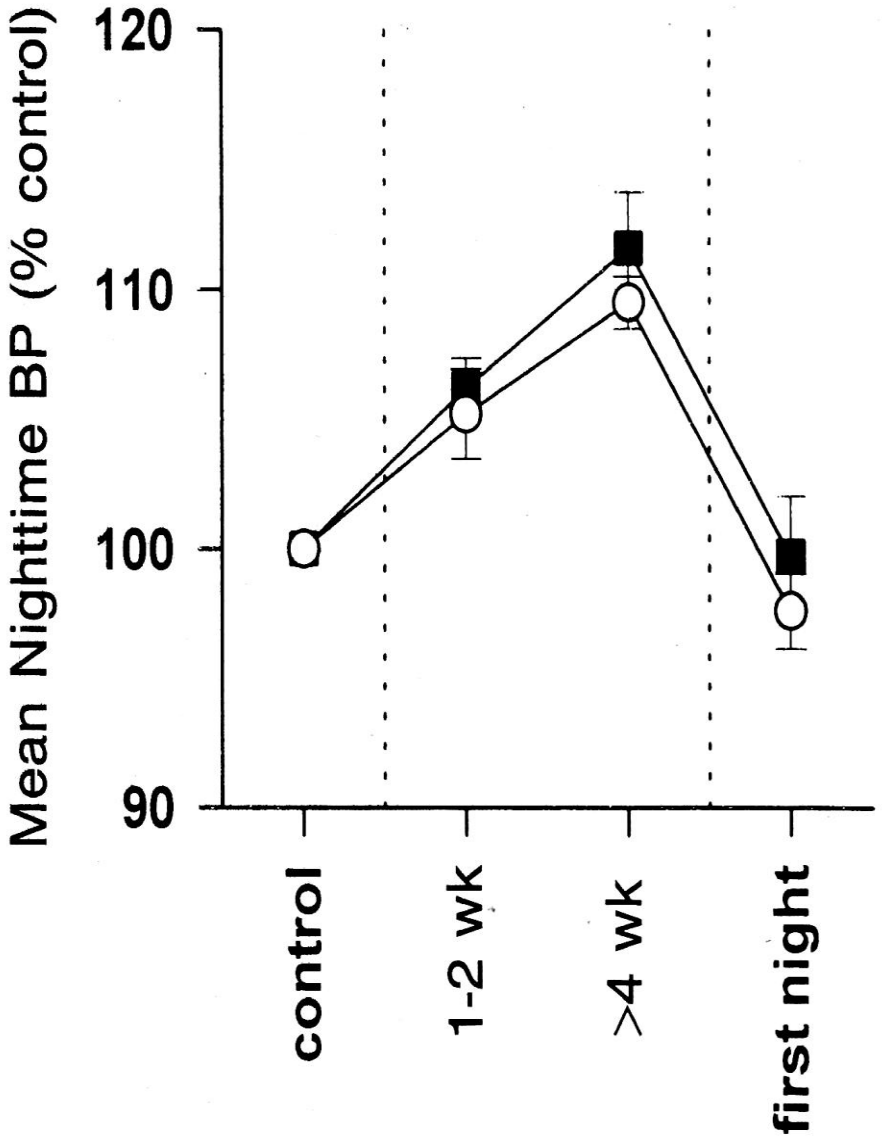
Numbers of CPAP and PSG instruments in Japan from 1998 when CPAP was permitted under health insurance system

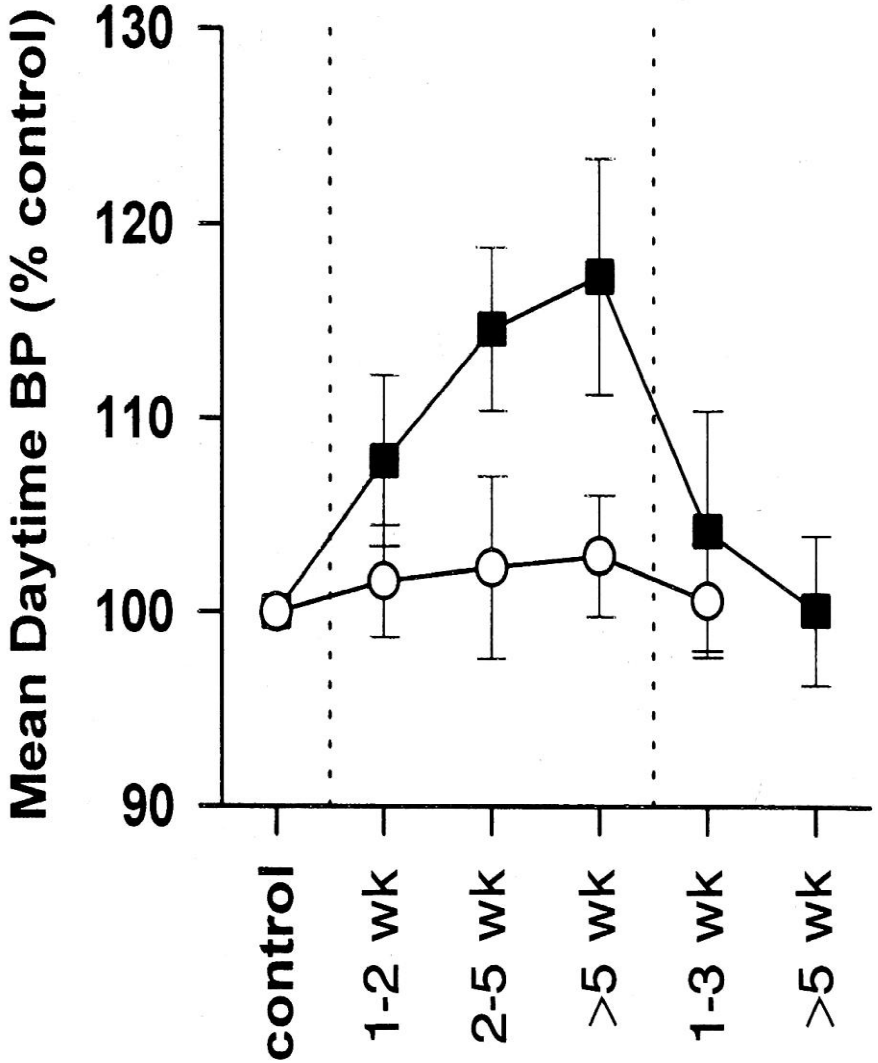


PSG	35	45	65	131	225	238	188	251	289	?



(Brooks D, Phillipson EA, et al. *J Clin Invest 1997; 99:106*)



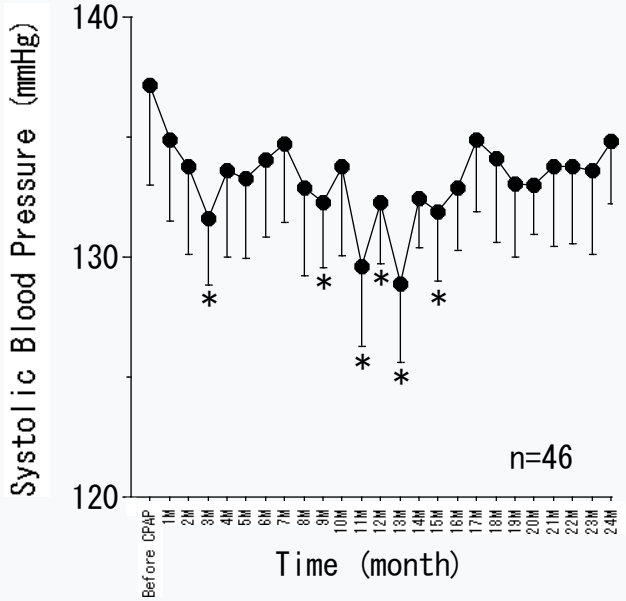


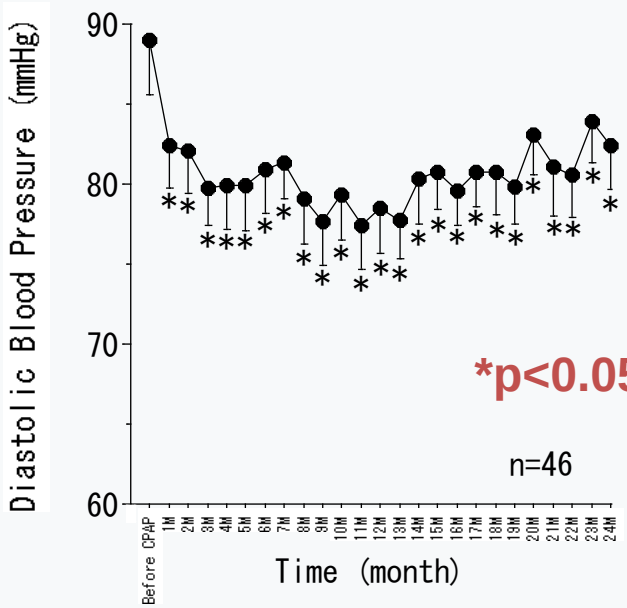
(Brooks D, Phillipson EA, et al. *J Clin Invest 1997; 99:106*)

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次米国高血圧委員会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。**

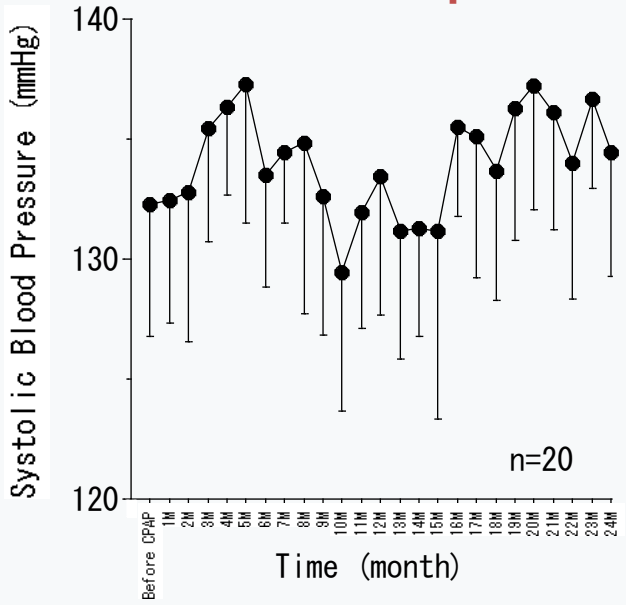
Good Compliance Group (1日平均使用3時間以上)

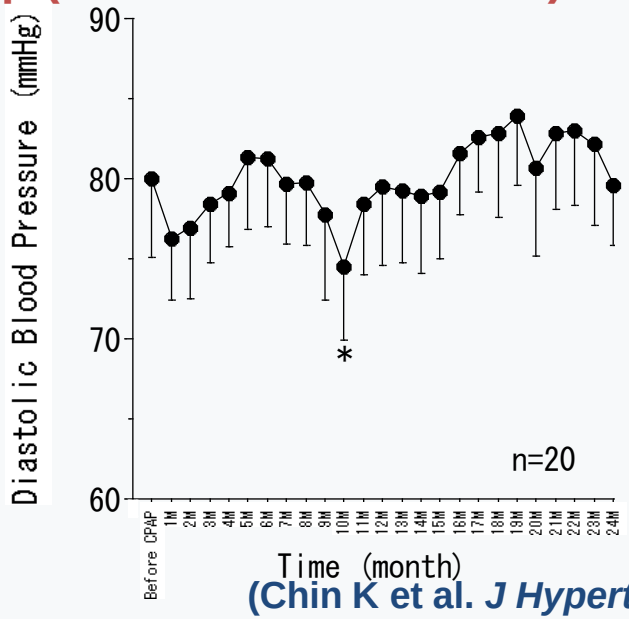




*p<0.05-0.0001

Poor Compliance Group (1日平均使用3時間未満)

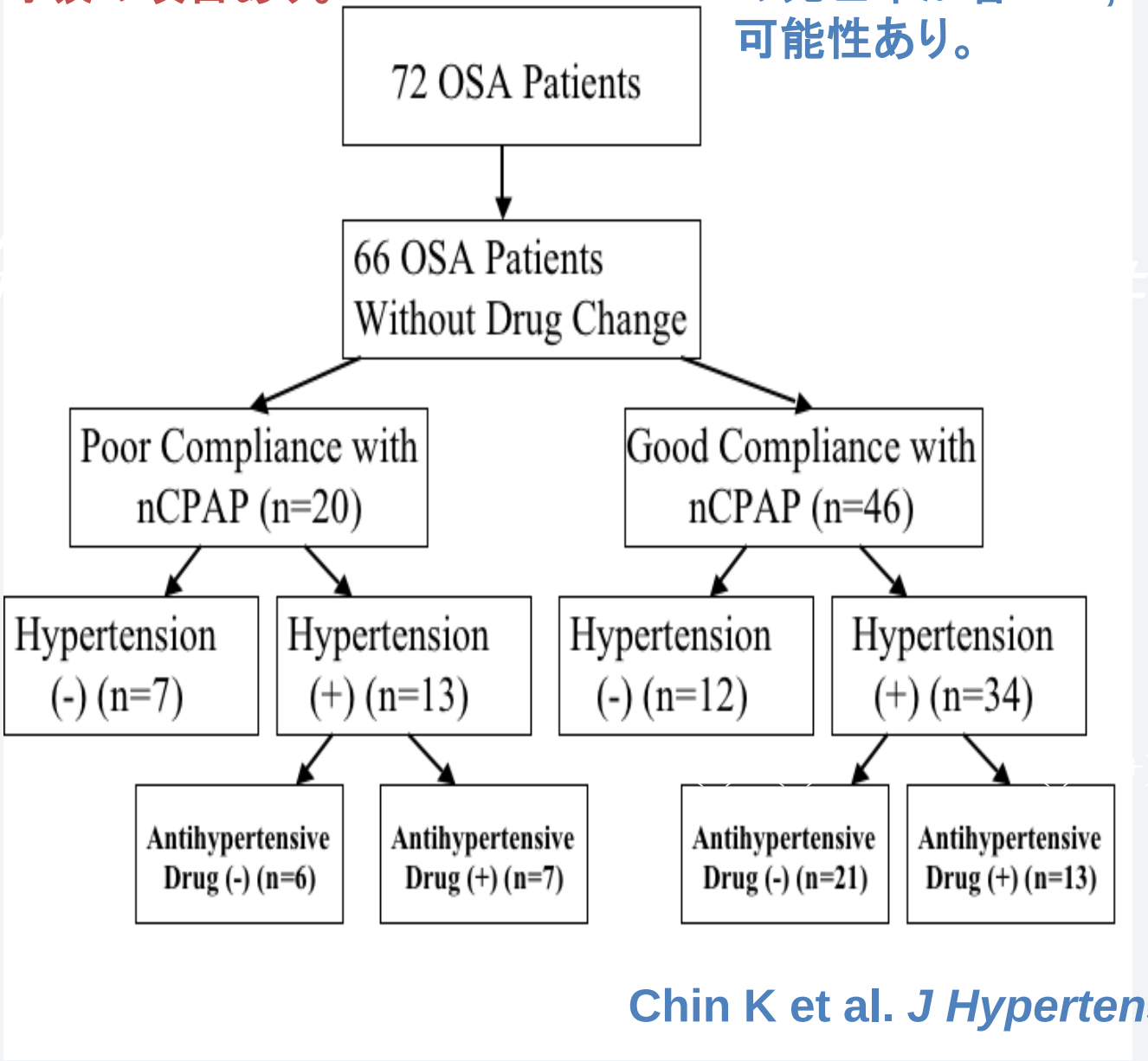




(Chin K et al. *J Hypertens 2006*)

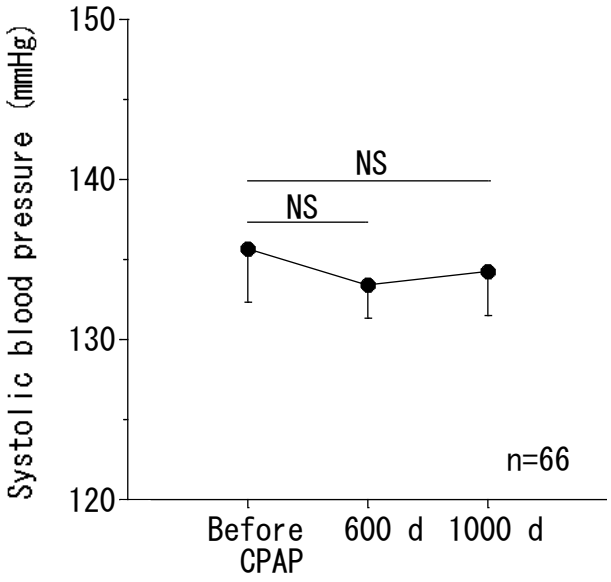
日本高血圧学会
「高血圧治療ガイドライン2009年版」
に睡眠時無呼吸の項目あり。

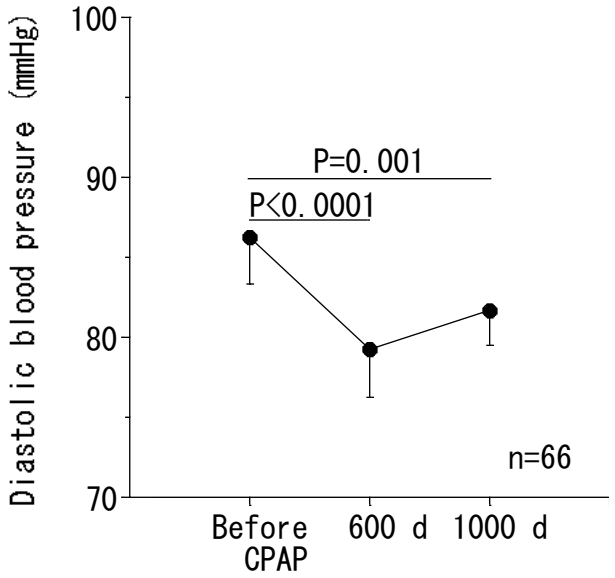
重症OSAS患者で1日3時間以上のnCPAP使用でStoroke，IHAの死亡率が各49%, 37%減少する可能性あり。



Chin K et al. *J Hypertens 2006*

長期nCPAP治療後の血圧の変化





Age-Dependent Associations Between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension

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

Donald C. Haas, MD, MPH; Gregory L. Foster, MA; F. Javier Nieto, MD, PhD; Susan Redline, MD, MPH; Helaine E. Resnick, PhD, MPH; John A. Robbins, MD, MHS; Terry Young, PhD; Thomas G. Pickering, MD, DPhil

睡眠呼吸障害は60歳以下のsystolic/diastolic hypertensionに関連。60歳以上とisolated systolic hypertensionには関連していない。

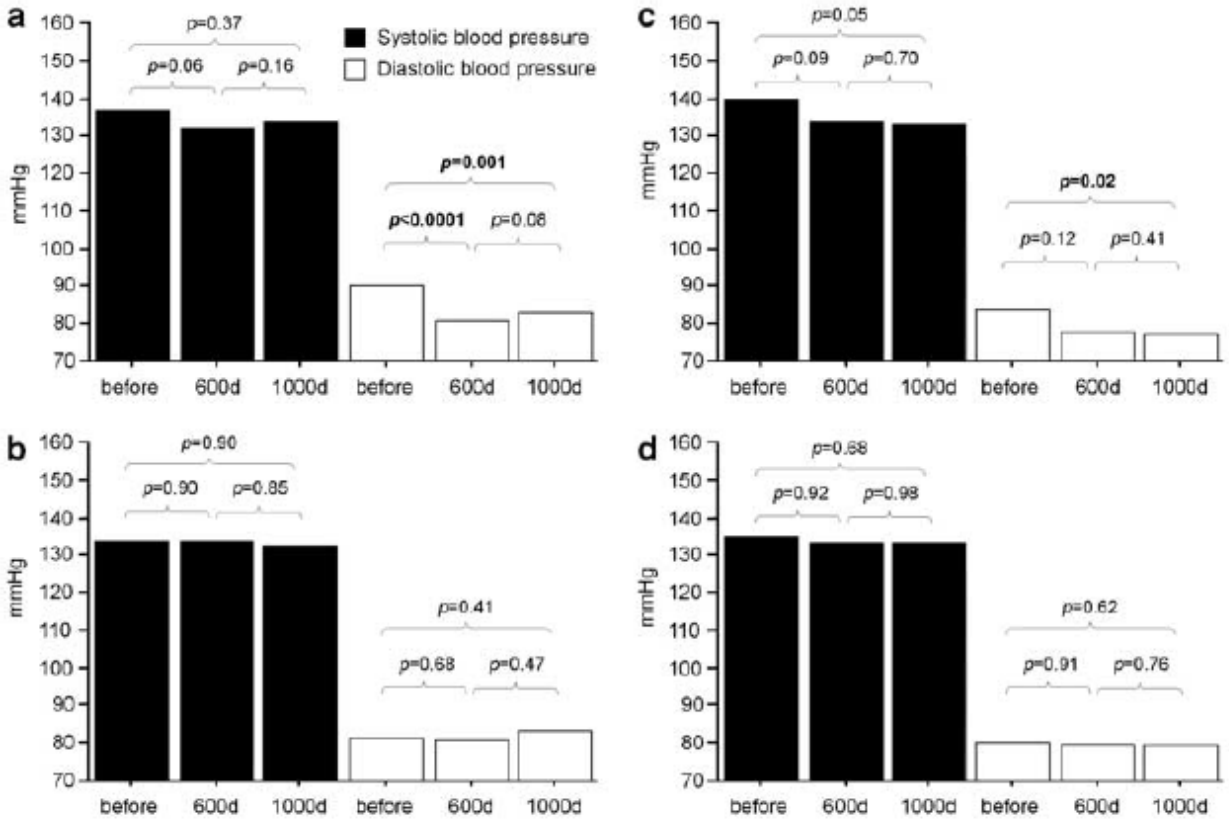


Figure 2 Mean systolic and diastolic blood pressure values in patients aged <60 years with good compliance (*n*=32, (**a**)), aged <60 years with poor compliance (*n*=14, (**b**)), aged ⩾60 years with good compliance (*n*=29, (**c**)) and aged ⩾60 years with poor compliance (*n*=17, (**d**)) before nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment and after 600 and 1000 days of nCPAP treatment.

Hypertension Research advance online publication, 29 July 2010; doi:10.1038/hr.2010.133

Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea

Lydia A. Bazzano, Zia Khan, Kristi Reynolds, Jiang He

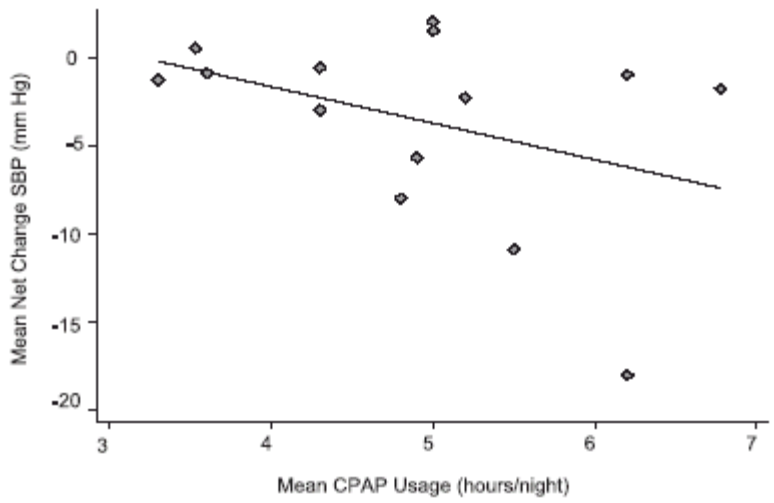


Figure 5. Mean net change in systolic BP and corresponding average nightly use of CPAP in each trial (r^2=0.40; P=0.13).

16トライアル
患者818人
収縮期　2.46
拡張期　1.83
平均　　2.22

(*Hypertension*. 2007;50:417-423.)

AHA/ACCF Scientific Statement

Sleep Apnea and Cardiovascular Disease

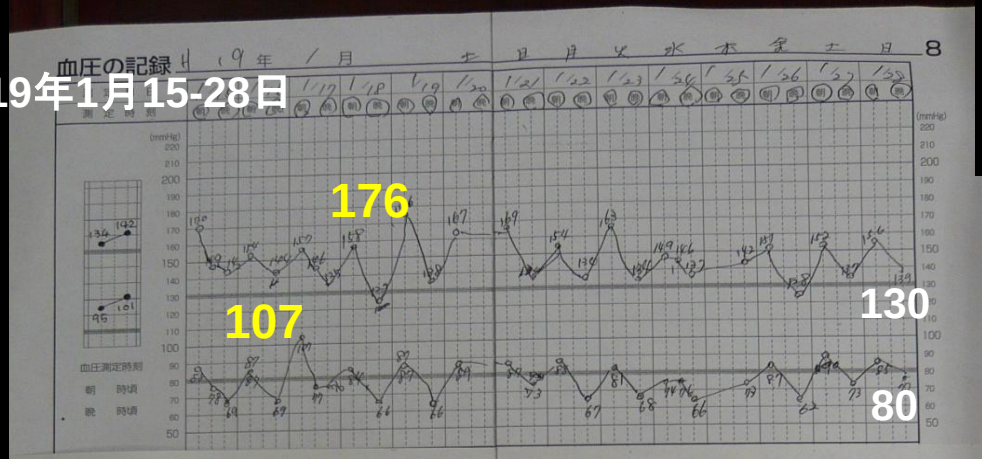
An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing

In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health)

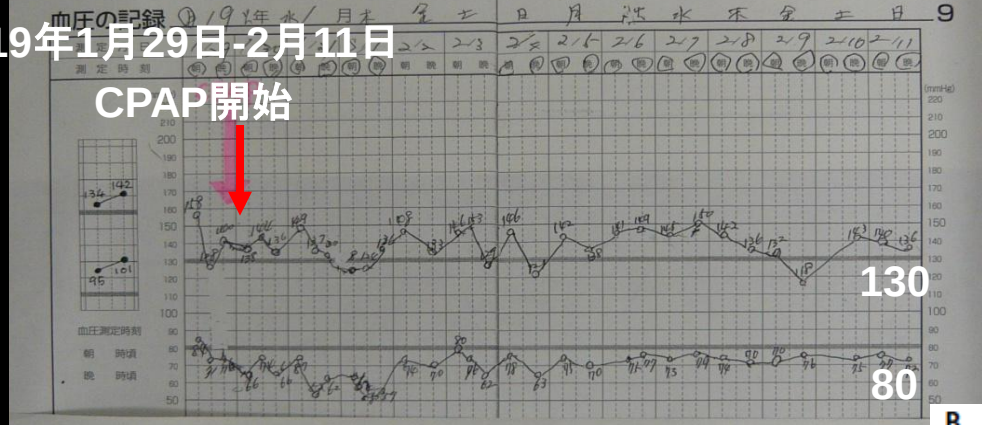
Virend K. Somers, MD, DPhil, FAHA, FACC, Chair; David P. White, MD, Co-Chair;

(Circulation. 2008;118:1080-1111.)
© 2008 American Heart Association, Inc, and the American College of Cardiology Foundation.

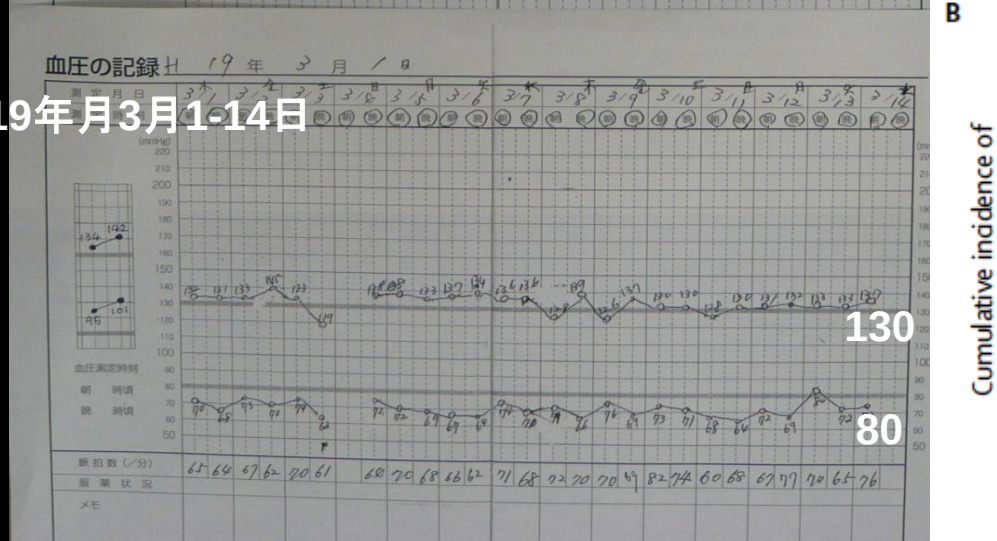
SAS患者の50%が高血圧
高血圧患者の30%がSAS



平成19年1月15-28日



平成19年1月29日-2月11日

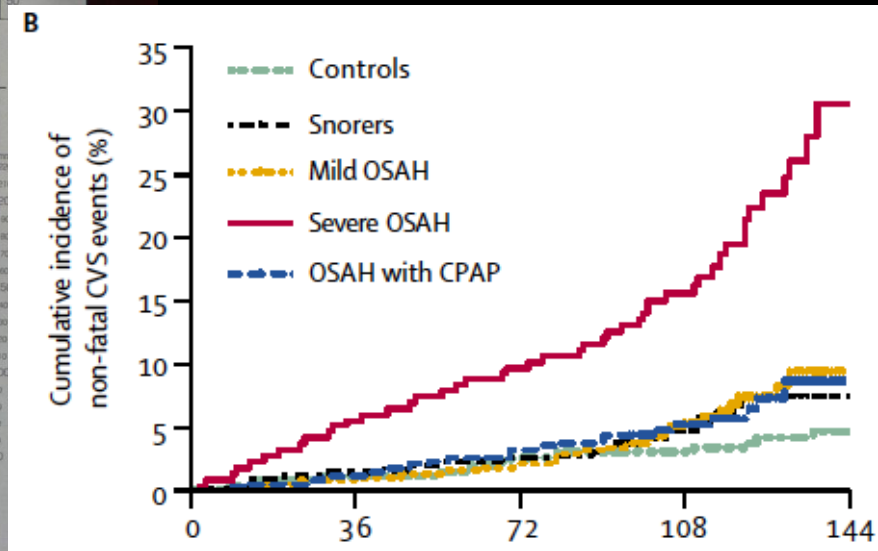


平成19年月3月1-14日

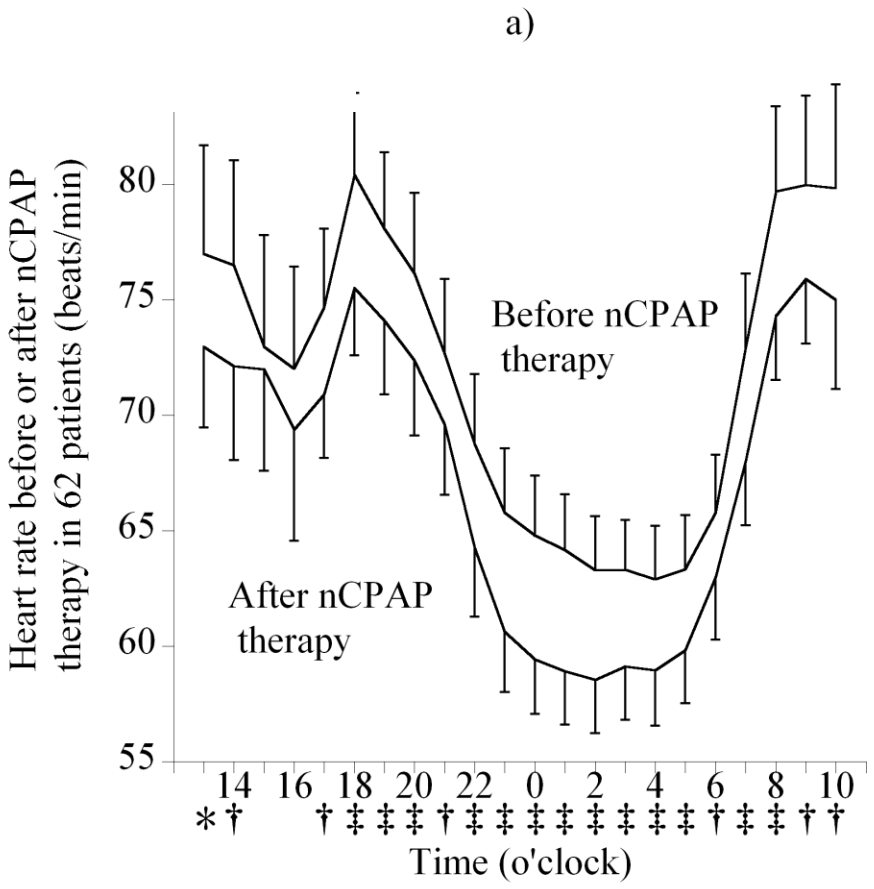
J.S. 80歳男性

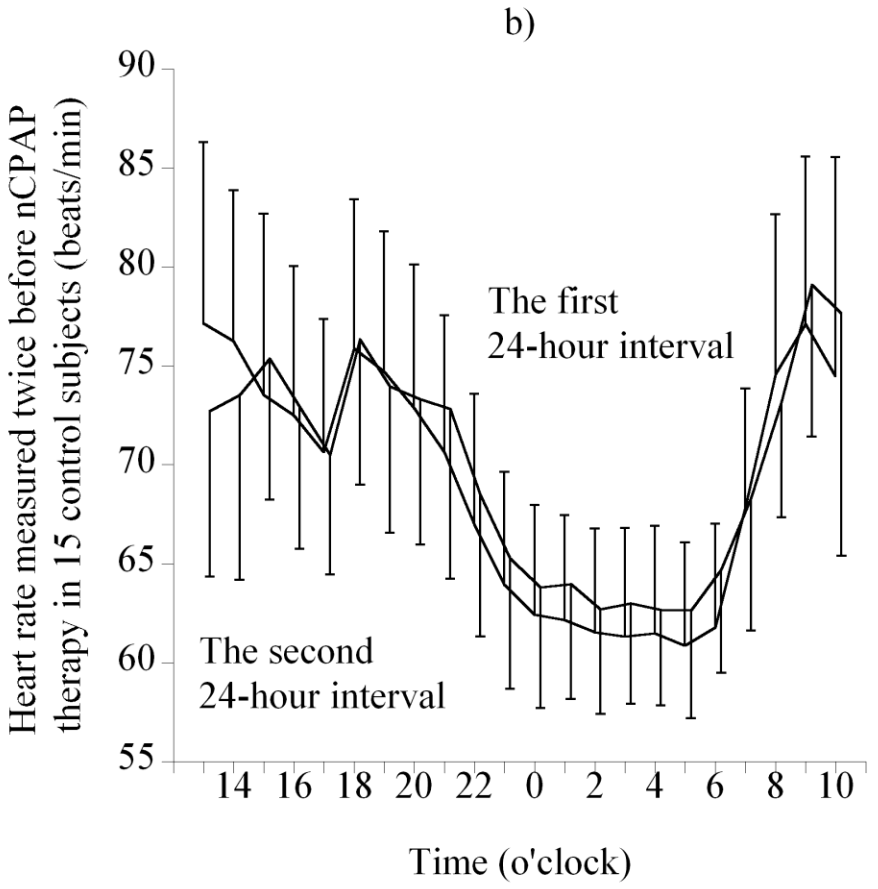
主訴：鼾と、昼間の眠気
既往症：平成18年3月脳出血
現症：喫煙(-), 飲酒ほとんどなし
降圧剤1剤服用中
RDI:45回/時間

CPAP治療後
血圧と血糖の安定化



CPAP前後の心拍数の変化





(Sumi K, Chin K, et al. *QJMed* 2006)

Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing

The Sleep Heart Health Study

夜間の不整脈と睡眠呼吸障害

Reena Mehra, Emelia J. Benjamin, Eyal Shahar, Daniel J. Gottlieb, Rawan Nawabit, H. Lester Kirchner, Jayakumar Sahadevan, and Susan Redline

Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 910–916, 2006

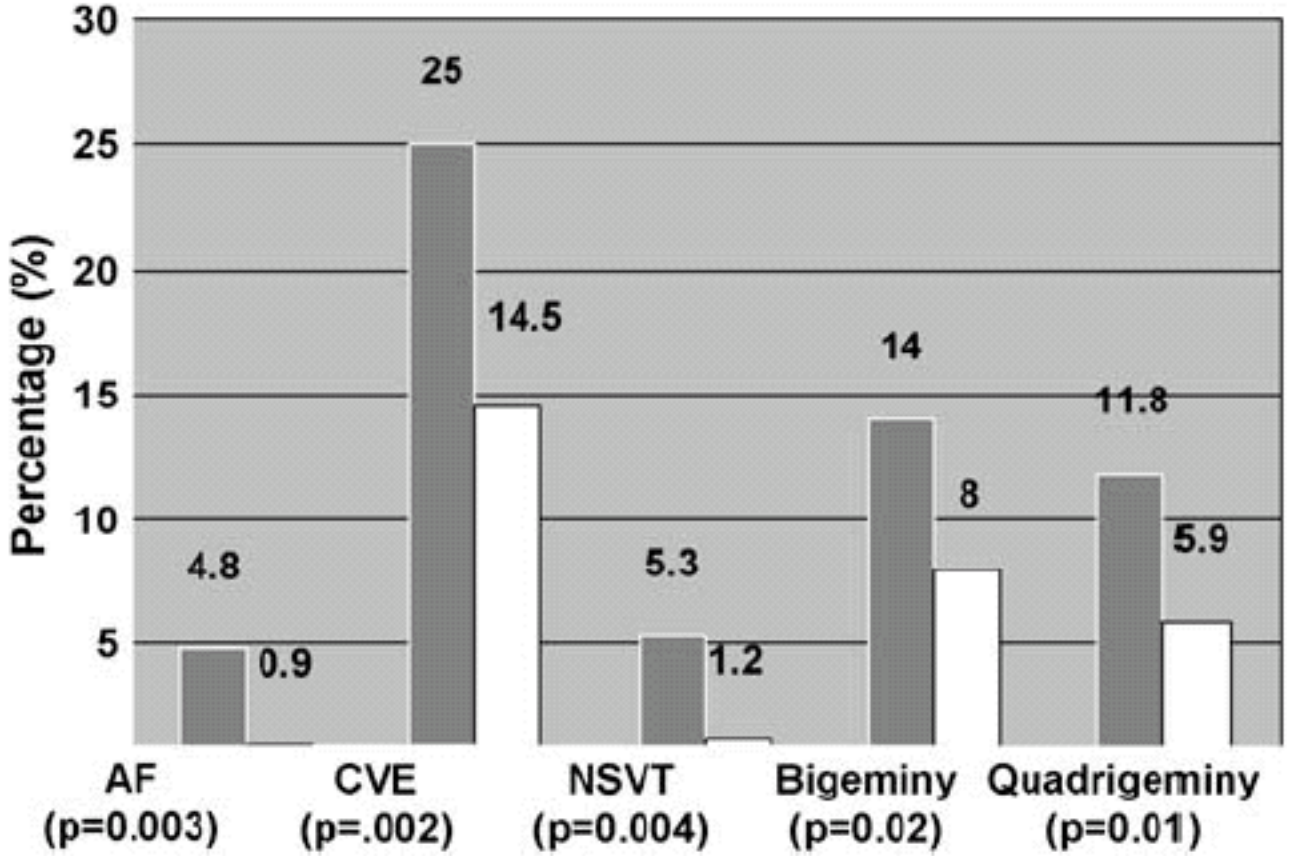
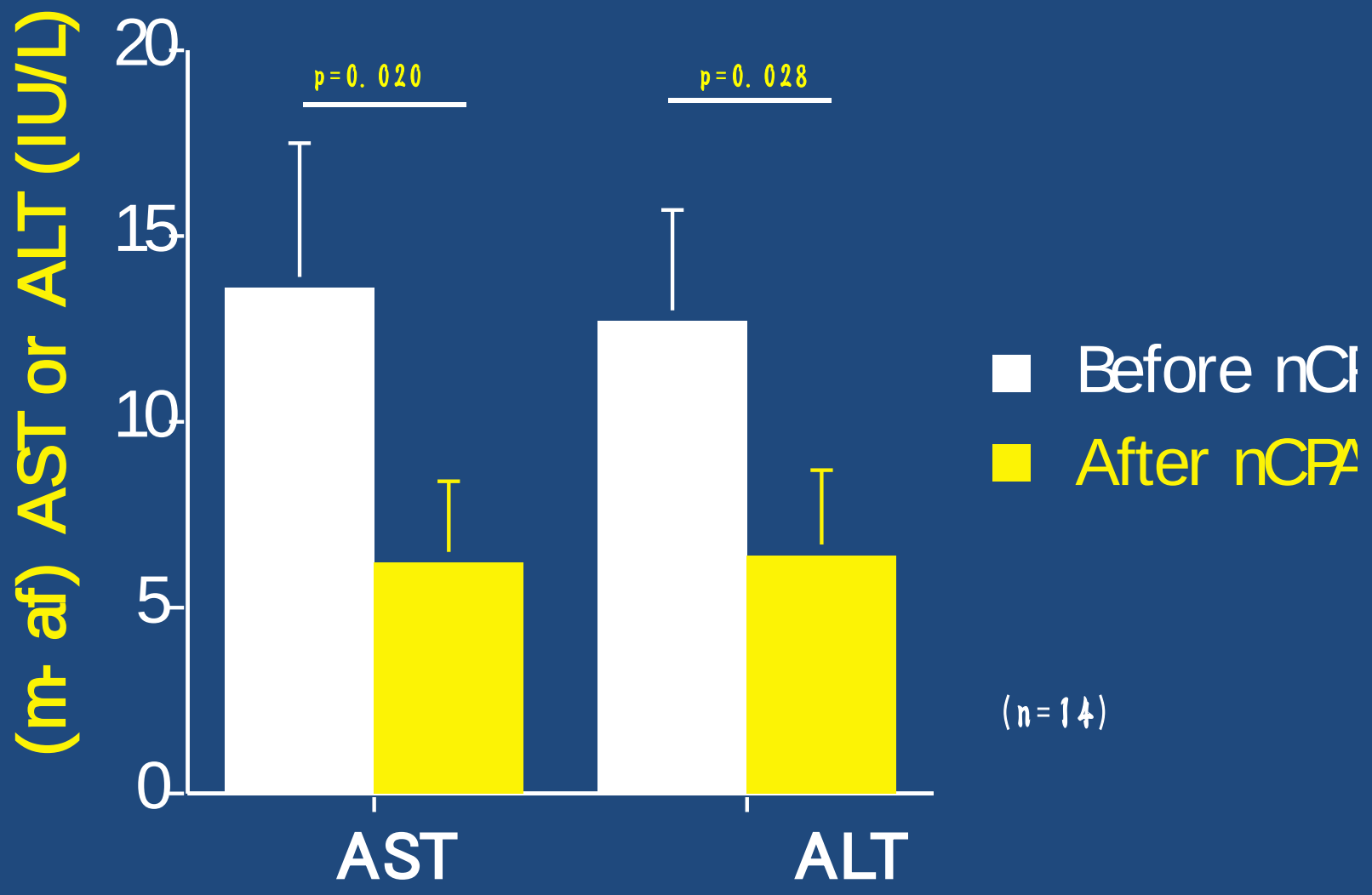


Figure 1. Arrhythmia prevalence (%) according to sleep-disordered breathing (SDB) status. *Shaded bars*, SDB; *open bars*, non-SDB. AF, atrial fibrillation; CVE, complex ventricular ectopy; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia. n = 228 with SDB and n = 338 without SDB.

Odds Ratio
(95% CI)
Adjusted for Age, Sex, BMI, CHD

NSVT(単発性心室性不整脈) 3.40
(1.03-11.2)
CVE(連続性心室性不整脈) 1.74
(1.11-2.74)
AF(心房細動) 4.02
(1.03-15.74)

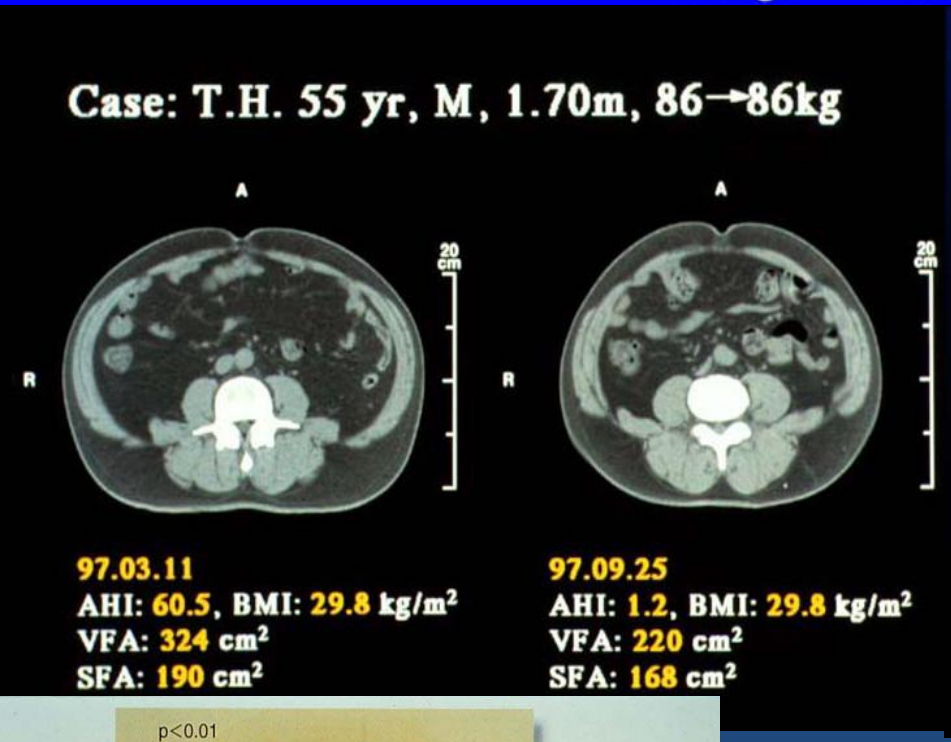
RDB 30以上228人
5未満338人

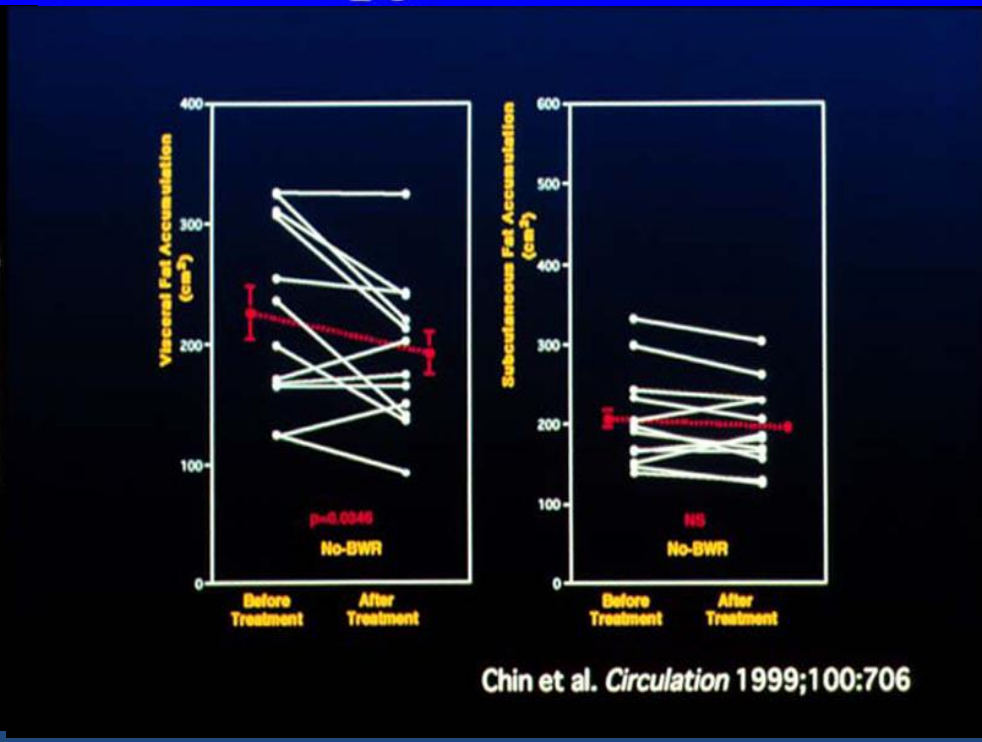


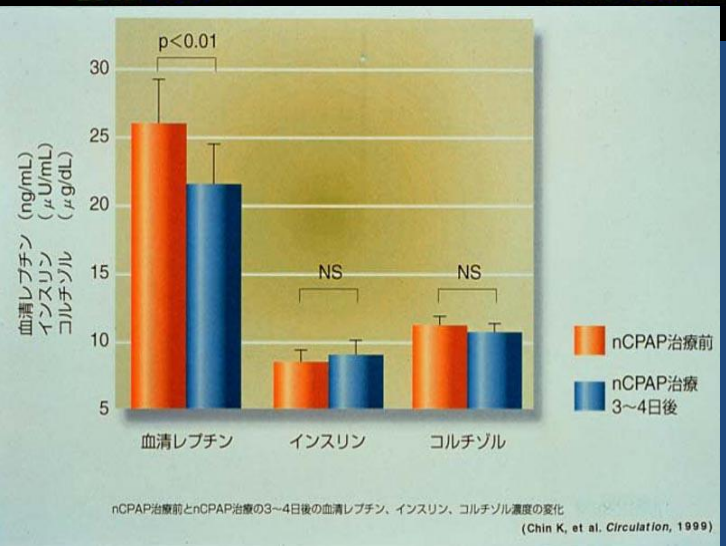
Mean levels of (m-af) AST or ALT in the sera of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome whose AST values were > 40 IU/L before nCPAP.

(Chin K et al. *Am J Med* 2003)

Changes in Intra-Abdominal Visceral Fat and Serum Leptin Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Following Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy

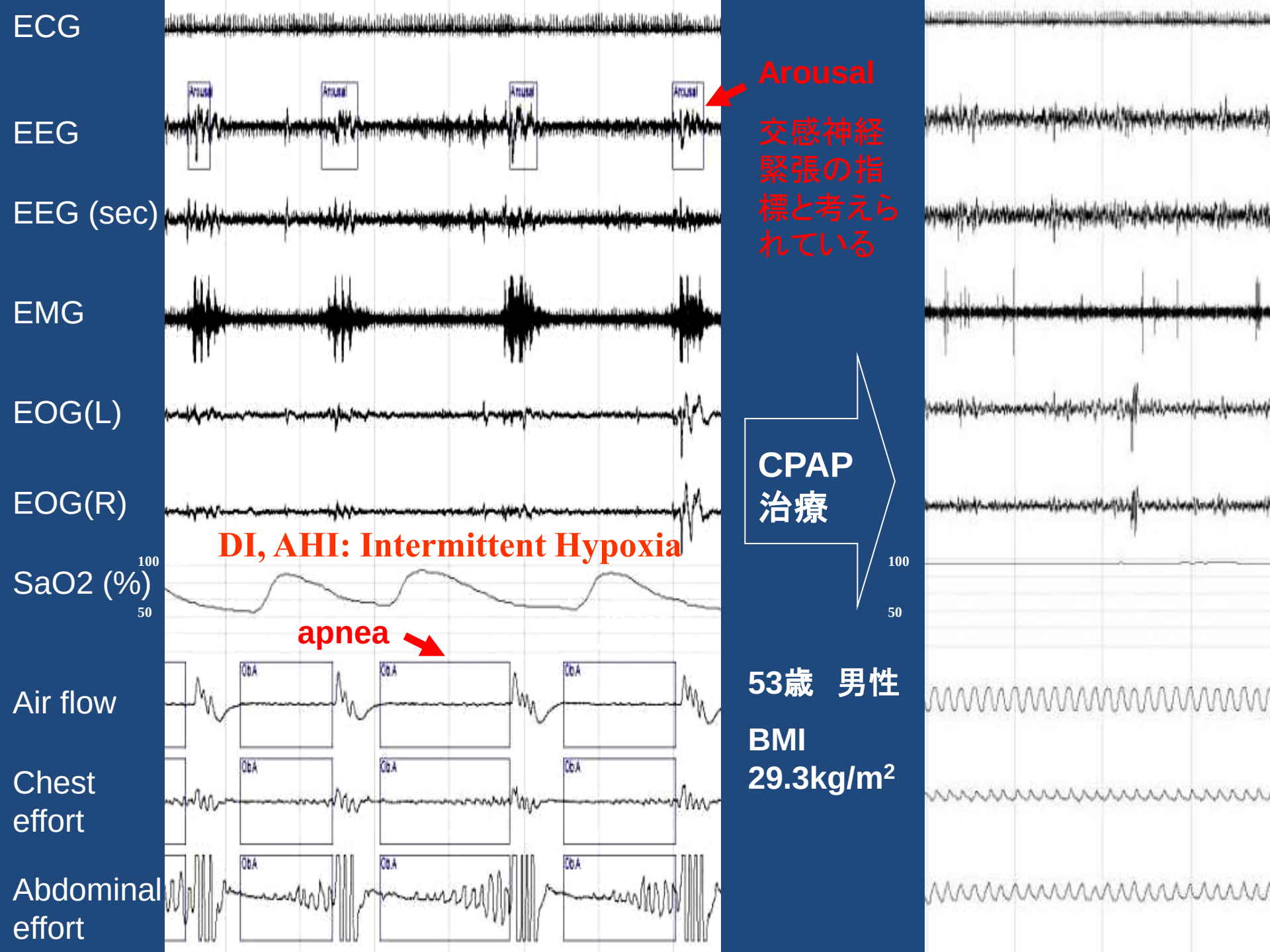


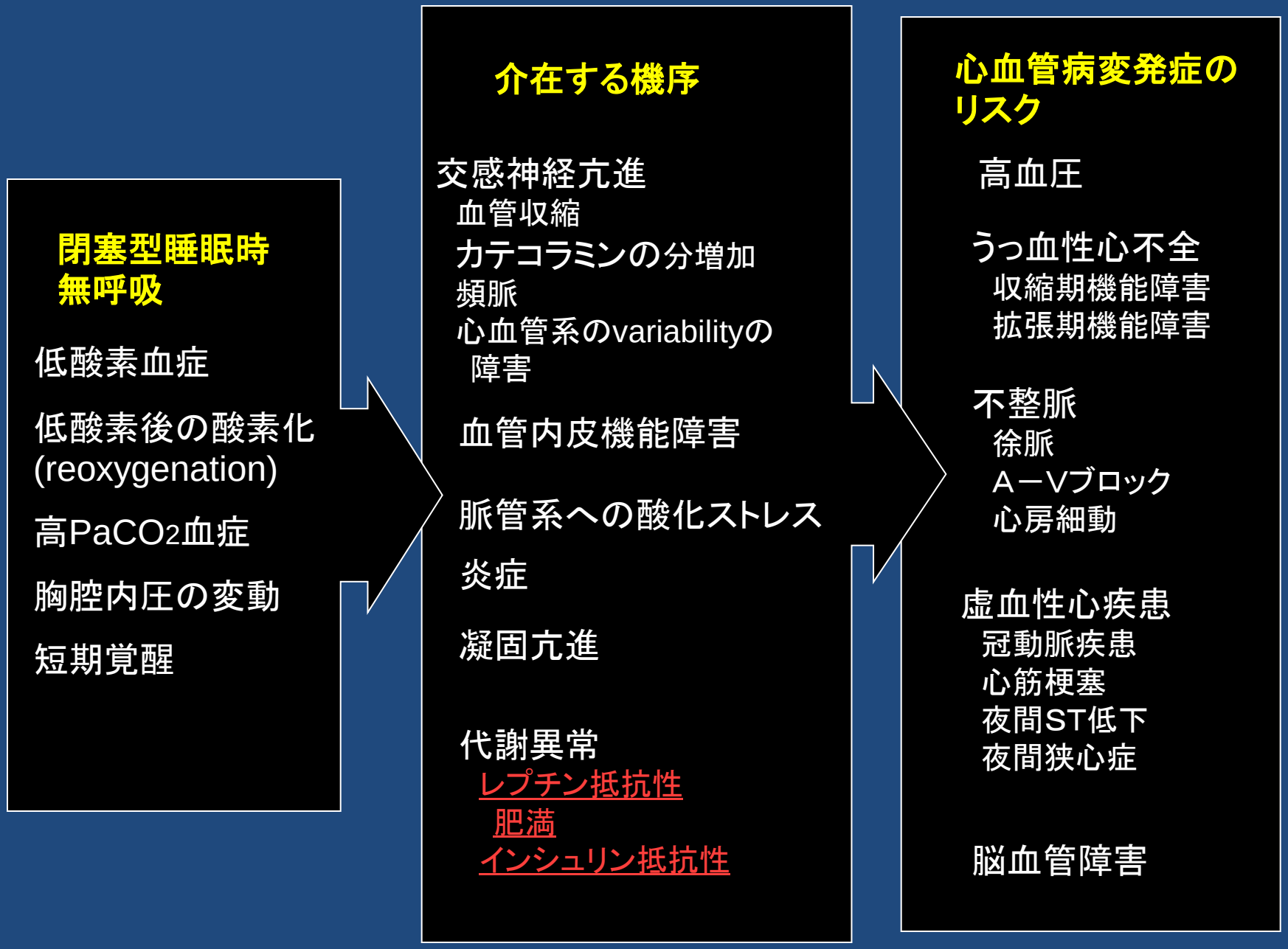




Trenell MI, Grunstein RR, et al. *Diabetse Obes Metab* 2007

The regular CPAP therapy (a minimum nightly use of ≥4h) reduce visceral adipose tissue and leptin.


ECG
EEG
EEG (sec)
EMG
EOG(L)
EOG(R)
SaO2 (%)
100
50
Air flow
Chest effort
Abdominal effort
Arousal
Arousal
Arousal
Arousal
Arousal
交感神経緊張の指標と考えられている
DI, AHI: Intermittent Hypoxia
apnea
ObA
CPAP治療
100
50
53歳　男性
BMI
29.3kg/m²



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

Repeated Apnea-Hypopnea

↓

Repeated Apnea-Related Hypoxia

↓

Hypoxia/Reperfusion Injury

↓

Initiate Oxidative Stress

↓

Affecting Energy Metabolism,
Redox-Sensitive Gene Expression

NF-κB HIF-1

↓

VEGF, Erythropoietin, Endothelin-1,
Inflammatory Cytokines, Adhesion Molecules

Lavie L. *Sleep Med Rev* 2003;7:35 改変

Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Silke Ryan, MD; Cormac T. Taylor, PhD*; Walter T. McNicholas, MD*

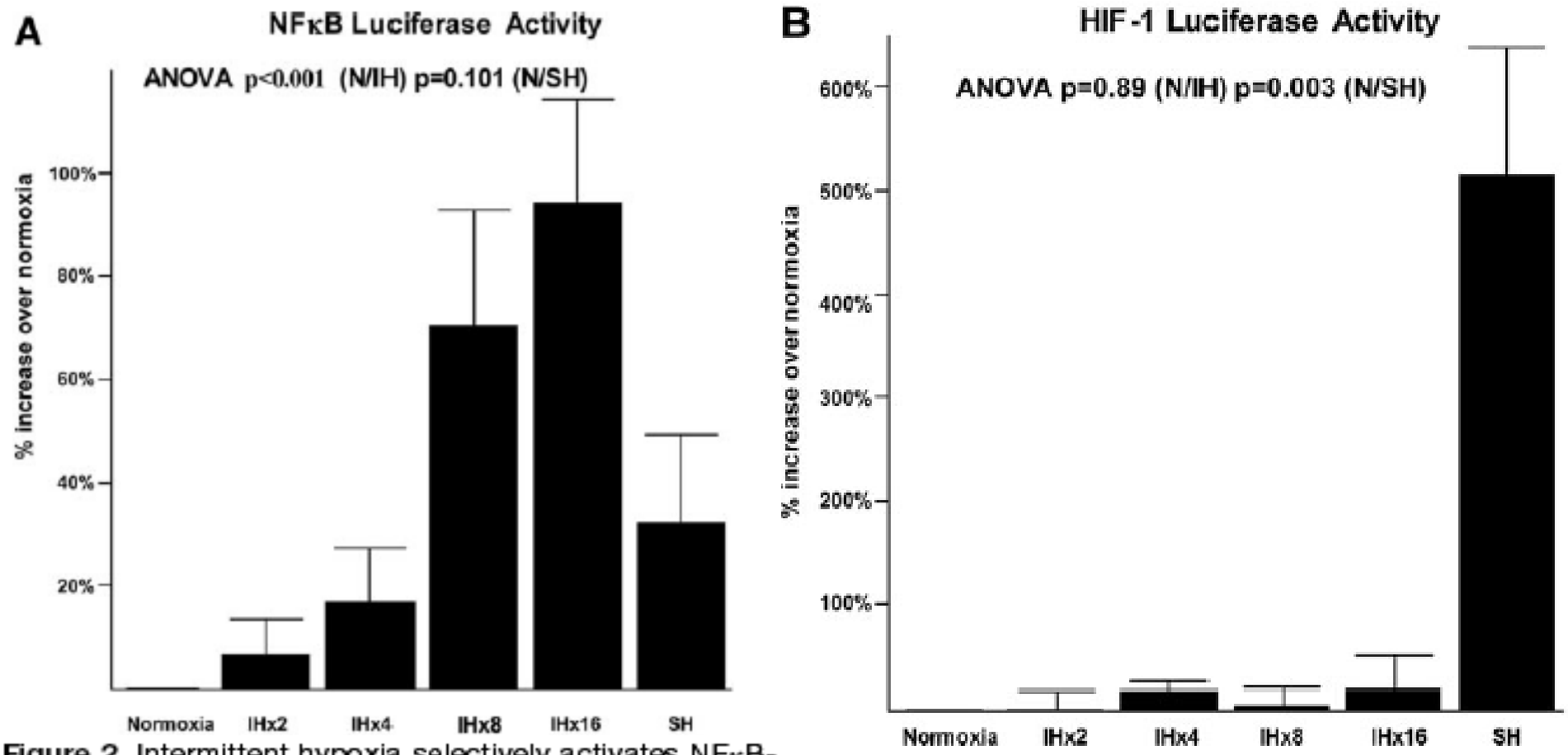
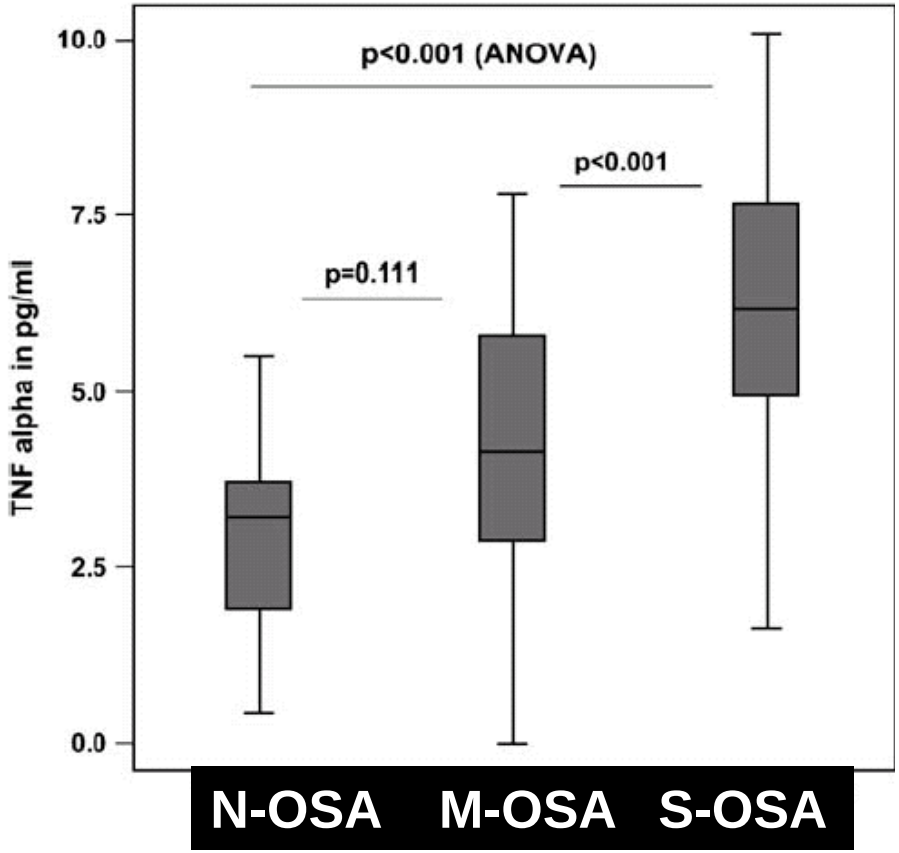


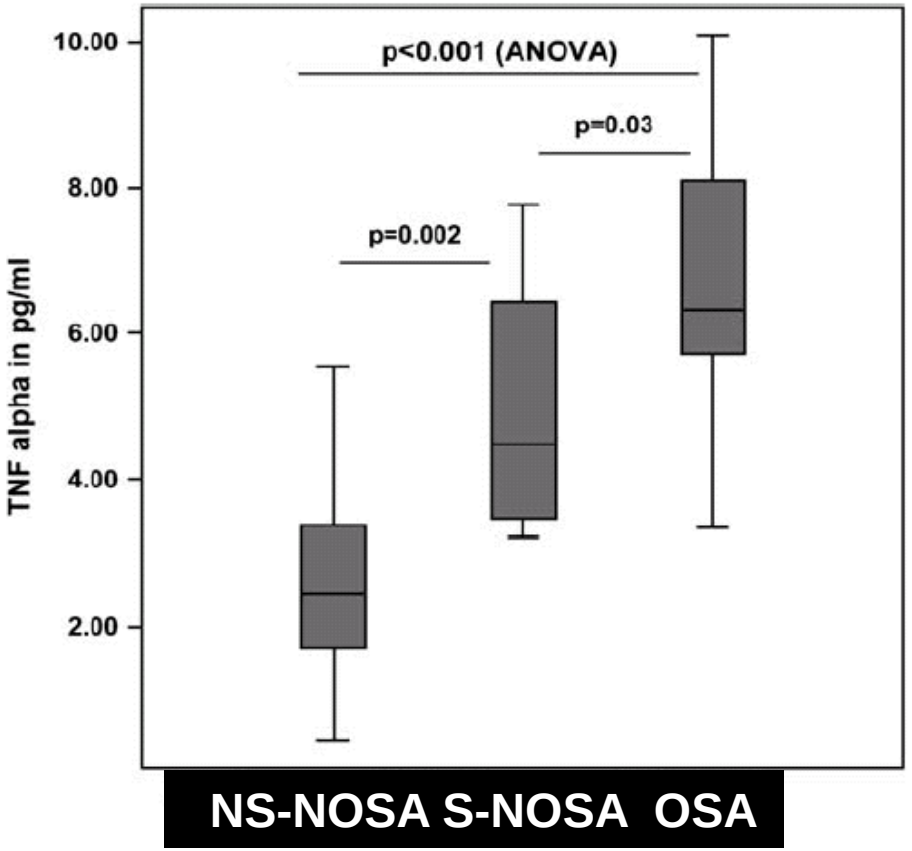
Figure 2. Intermittent hypoxia selectively activates NFκB-dependent transcription over HIF-1–dependent transcription. HeLa cells expressing luciferase reporter constructs under the control of concatomers of NFκB binding sites (A) or HIF-1 binding sites (B) were exposed to 2 to 16 cycles of IHR. Control cells were exposed to sustained normoxia or SH (4 to 24 hours). NFκB-dependent transcription is selectively activated in IHR; HIF-1–dependent transcription is selectively activated in SH.

(*Circulation*. 2005;112:2660-2667.)

Predictors of Elevated Nuclear Factor-κB–dependent Genes in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

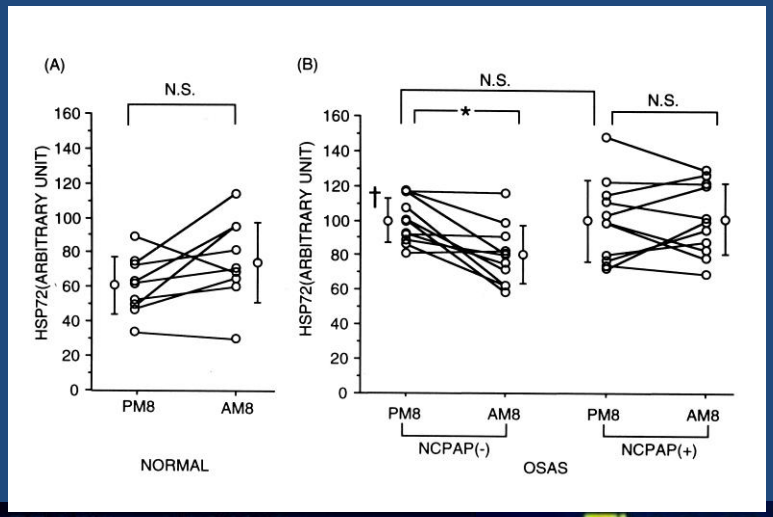
Silke Ryan, Cormac T. Taylor, and Walter T. McNicholas Am J Respir Crit Care Med Vol 174. pp 824–830, 2006

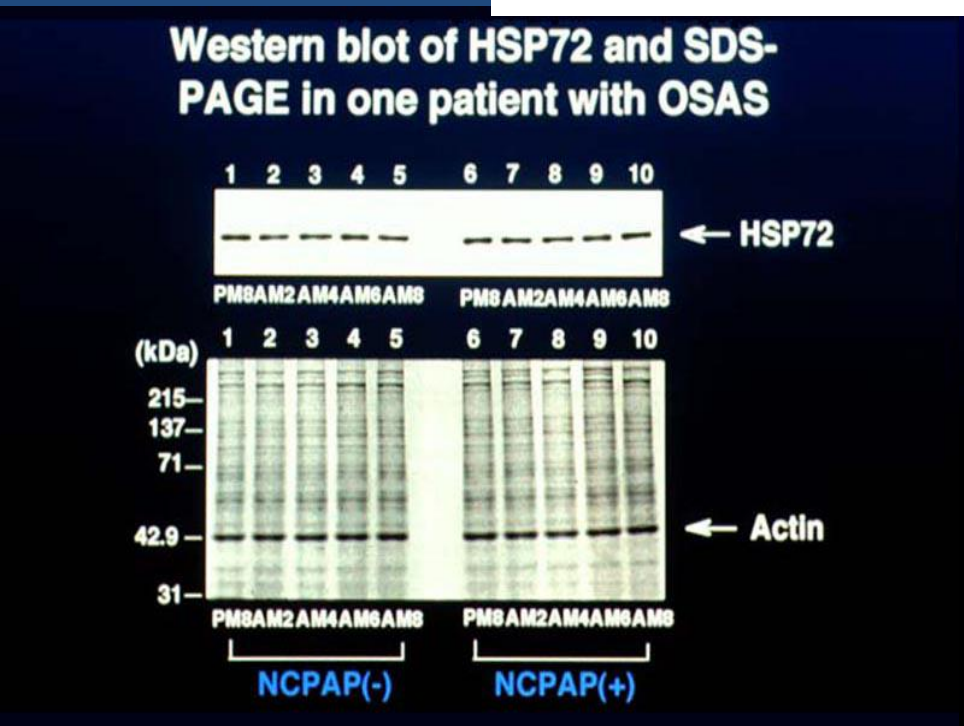


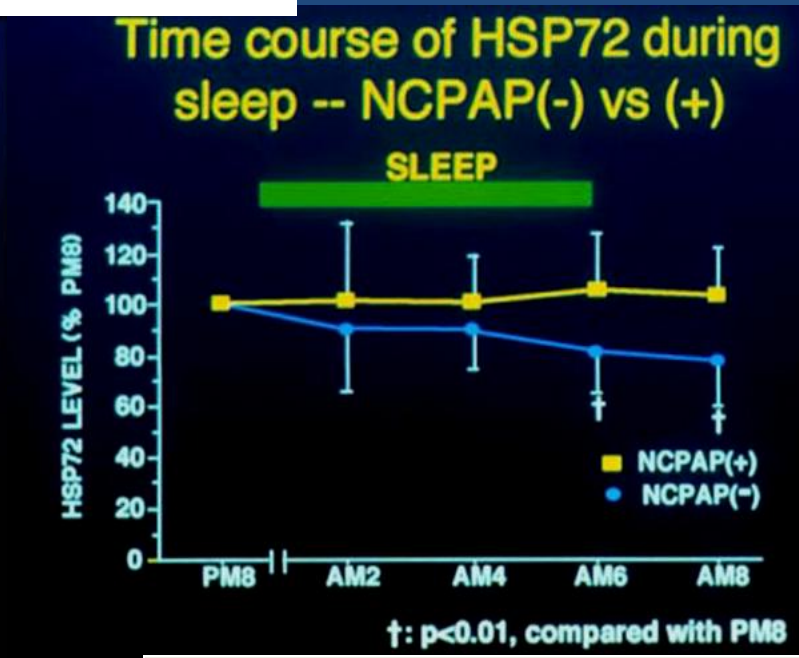


Heat shock protein 72 level decreases during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

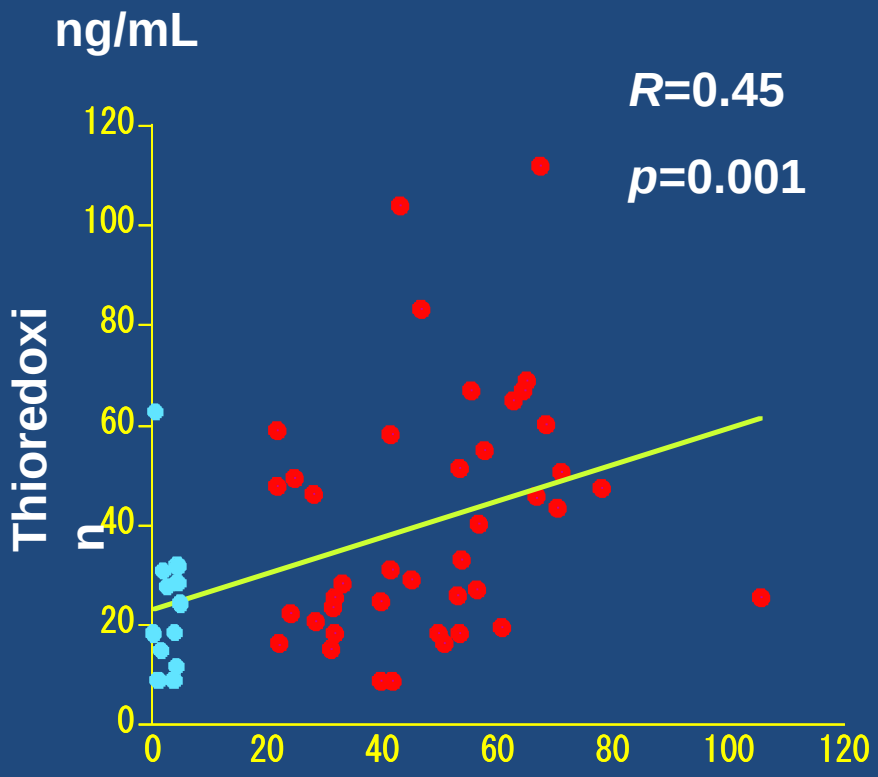
Noguchi T, Chin K, et al.*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:1316-1322, 1997.

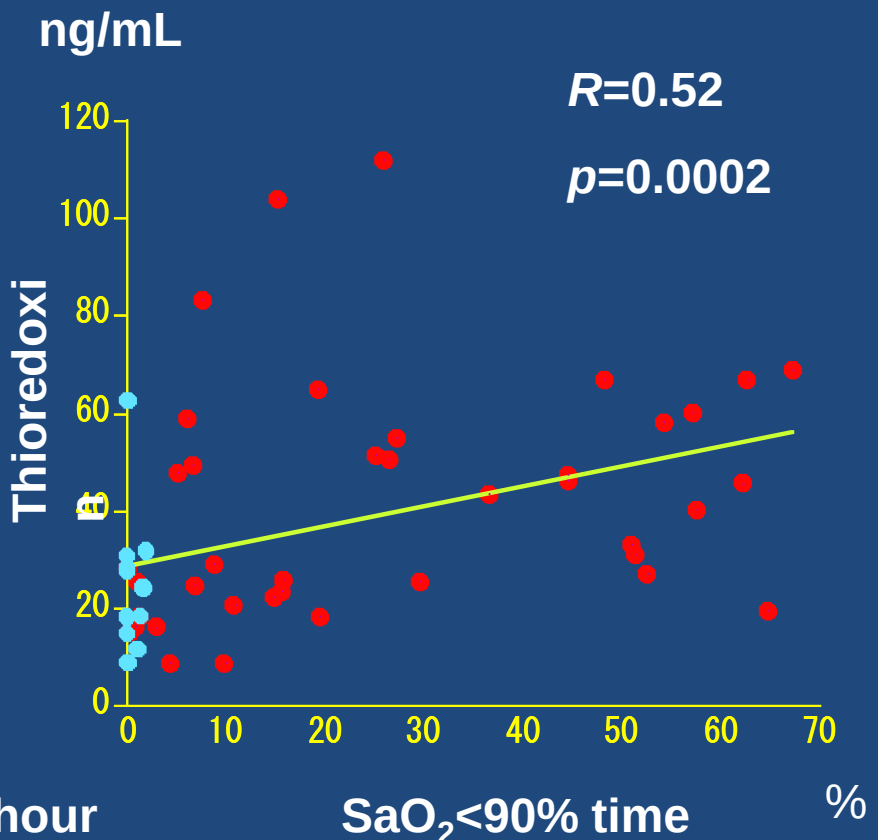






チオレドキシンとPSGの指標との相関



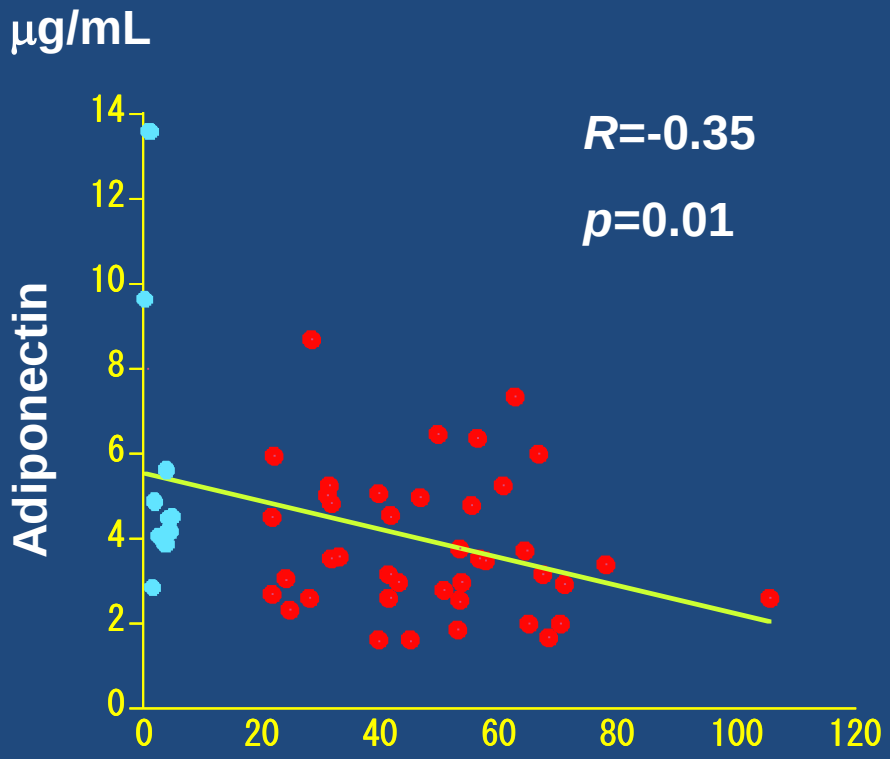


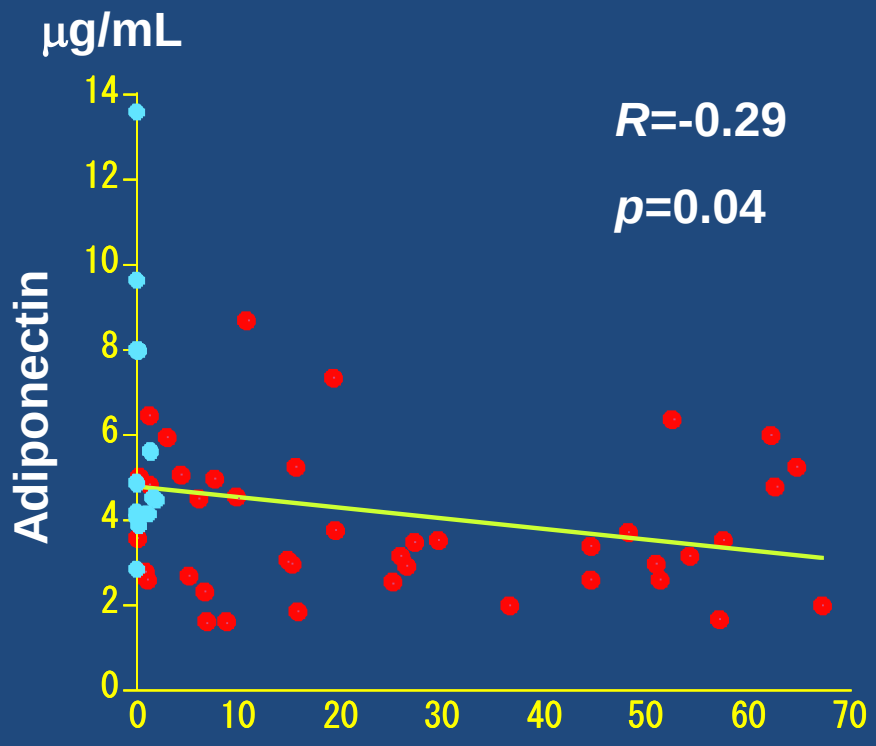
● OSA

● non-OSA

(Takahashi K, Chin K et al. *Antioxid.Redox.Signal* 2008)

アディポネクチンとPSGの指標との相関



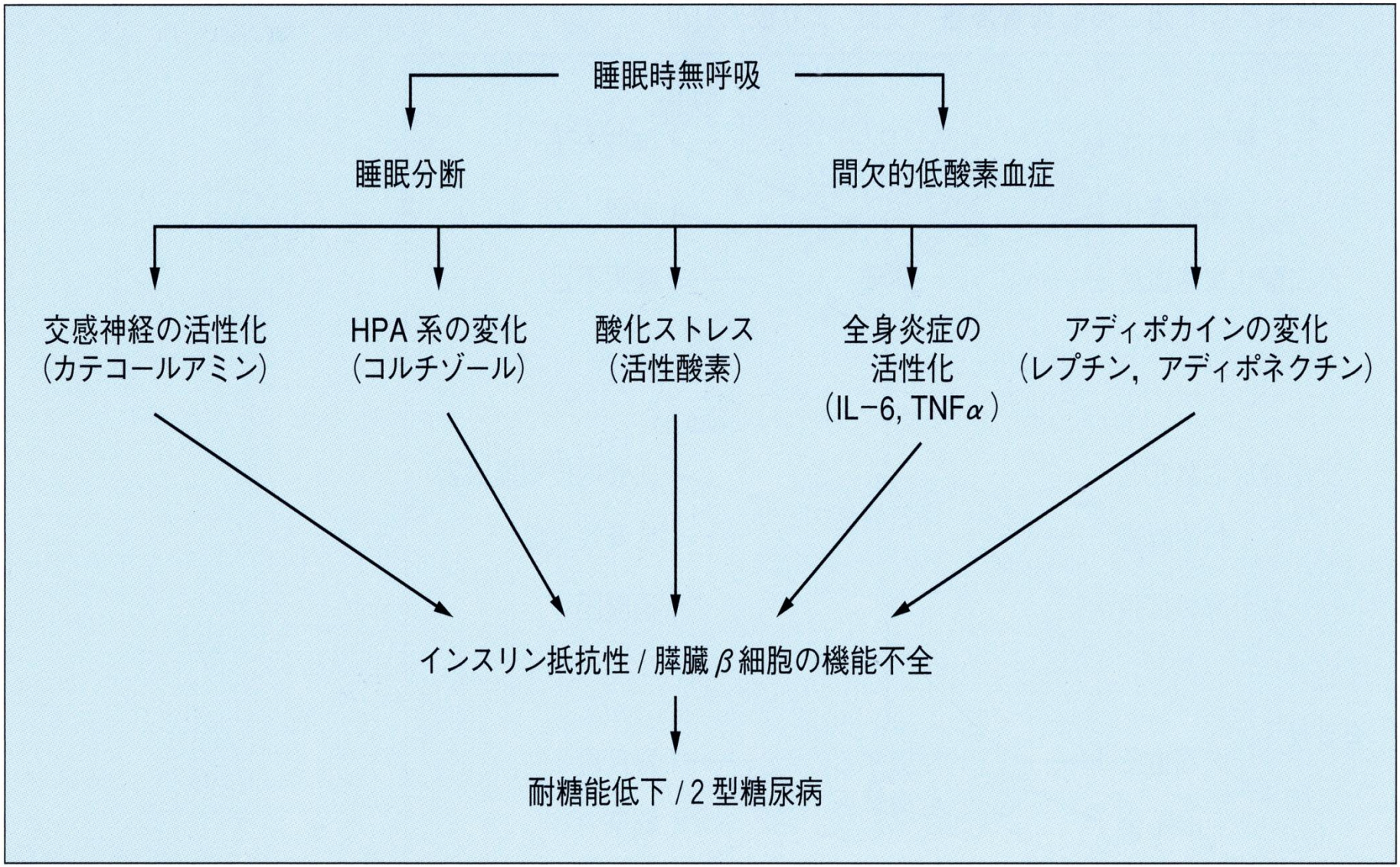


● OSA

● non-OSA

(Takahasi K, Chin K et al. *Antioxid.Redox.Signal* 2008)

睡眠時無呼吸と耐糖能低下を結びつけるメカニズム

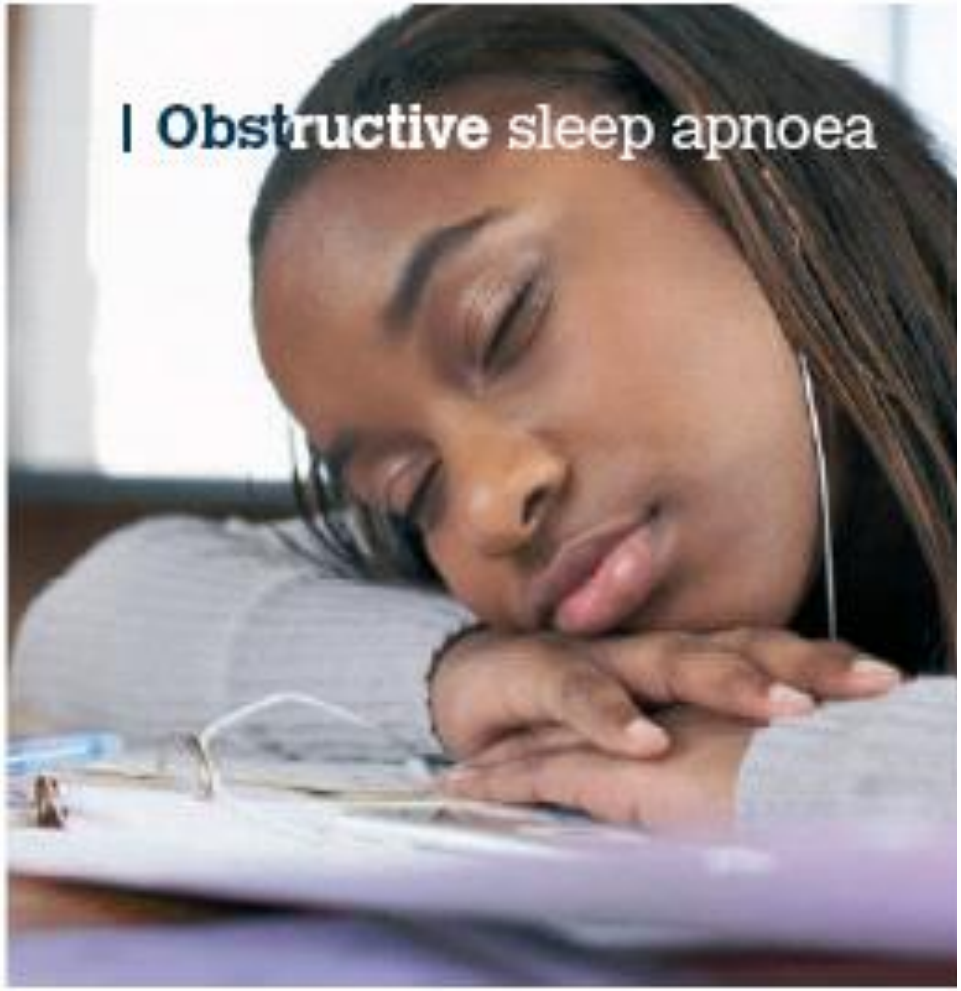


HPA：視床下部−下垂体−副腎皮質

2008年国際糖尿病連合1(IDF)合意声明より

睡眠時無呼吸とII型糖尿病に関する国際糖尿病学会(IDF)合意声明

- 閉塞型無呼吸(OSA)は睡眠呼吸障害中最も頻度が高く、その頻度は睡眠呼吸障害中の80%以上である。
- 閉塞型無呼吸の約40%に糖尿病がみられるが、OSA患者の糖尿病の新規発生率は不明である。
- 糖尿病患者の23%にOSAがあり、 睡眠呼吸障害の諸症状の有病率は58%であった
- 太りすぎや肥満は糖尿病の大きな要因であるが、最近の研究により、それ以外 の要因も指摘されている。
- OSAは２型糖尿病患者の血糖コントロールに影響を与えうる。
- OSAは高血圧、卒中、心不全といった心疾患合併症に関連付けられる。



Obstructive sleep apnoea

What is obstructive sleep apnoea?

Sleep apnoea is a sleep disorder characterised by pauses in breathing during sleep. There are several forms of sleep apnoea, but the obstructive is the most common form. In OSA, pauses in breathing are caused by a physical block to airflow. OSA is usually defined by interruptions in airflow of at least 10 seconds (apnoeas), or by a decrease in airflow of at least 10 seconds (hypopnoeas) associated with either an arousal (the brain briefly arouses people in order for them to resume breathing) or a blood oxygen desaturation[12]. OSA occurs two to three times more often in older adults and is twice as common in men as in women.

Type 2 diabetes

International Diabetes Federation

Type 2 diabetes is primarily characterized by insulin resistance and relative insulin deficiency. Type 2 diabetes can remain undetected for many years, as it is often asymptomatic. Its diagnosis is often made from associated complications or incidentally through an abnormal blood or urine glucose test.

Type 2 diabetes is often, but not always, associated with excess weight and is most common in people older than 45 who are overweight. However, as a consequence of increased obesity among the young, it is becoming more common in children and young adults. Although the onset of type 2 diabetes is also linked to genetic factors, obesity, physical inactivity and unhealthy diet increase the risks. Ethnicity, family history and intrauterine environment are further risk factors for the development of type 2 diabetes.

Type 2 diabetes is the most common form of diabetes accounting for 85 to 95% of all diabetes in developed countries, and for an even higher percentage in developing countries. If people with type 2 diabetes are not diagnosed and treated, they can develop serious complications, which can result in severe disability and early death.

Recommendations for screening

スクリーニングの勧め

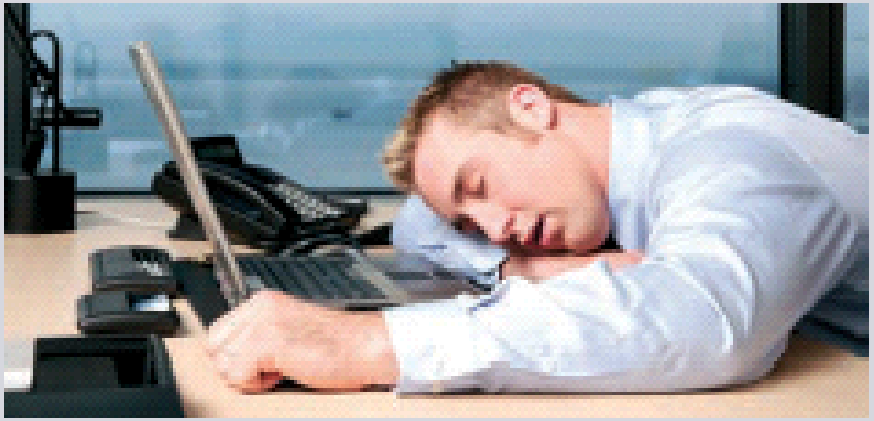
Screening people with OSA for metabolic disorders

IDF recommends that healthcare professionals monitor people with OSA for any metabolic disease, including type 2 diabetes: screening tests for diabetes and the metabolic syndrome are inexpensive and easy to conduct. The screening tests include waist measurement, blood pressure measurement and fasting lipids and glucose (followed with a glucose tolerance test (OGTT), where appropriate). Treatment is available that is likely to reduce the risk of micro- and macrovascular diabetic complications. The monitoring of metabolic parameters is an essential part of the care of people with OSA.

研究の勧め

Recommendations for research

International Diabetes Federation



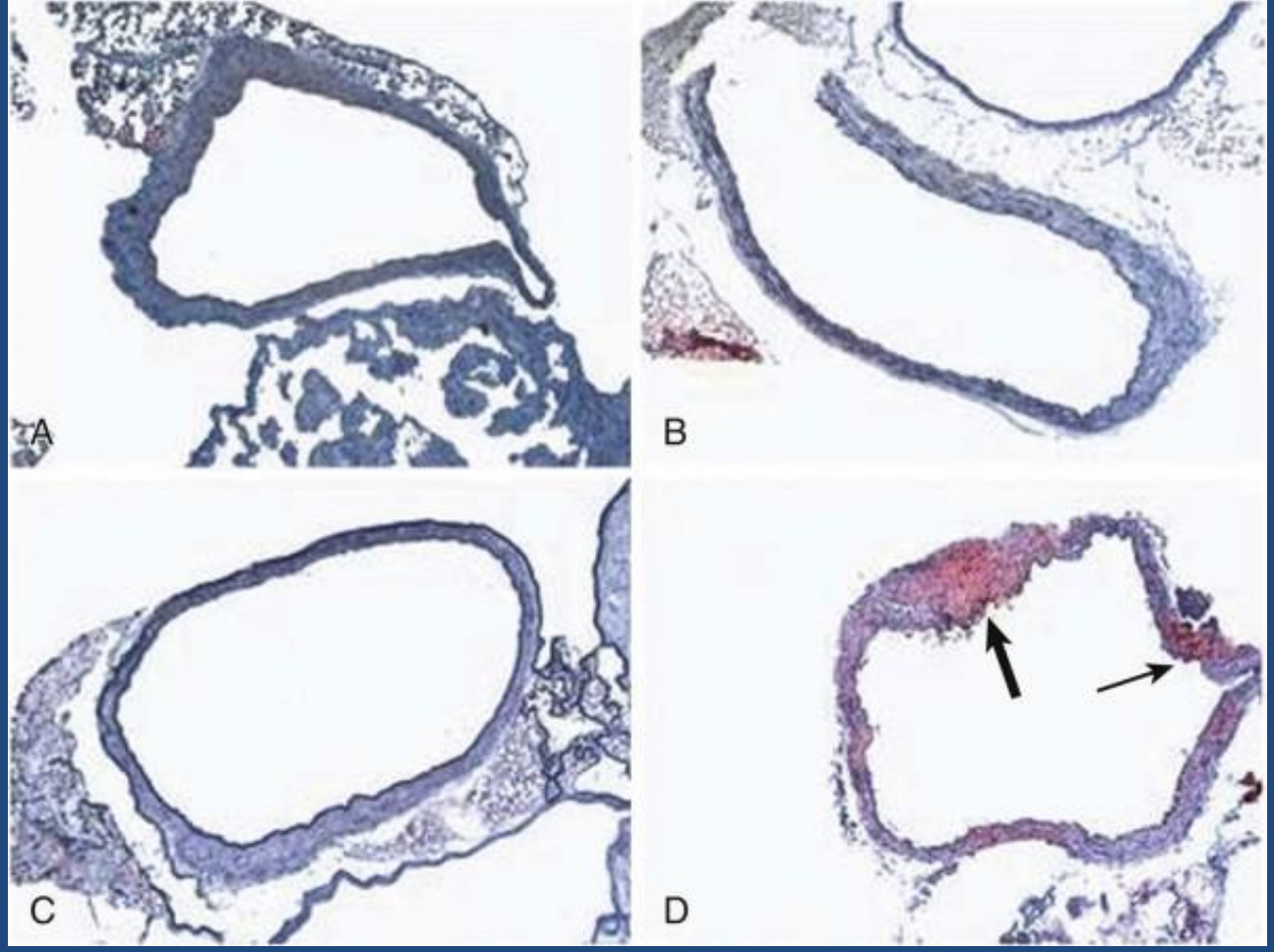
Because of the direct impact of OSA on the individual's life and its financial consequences on society, IDF recommends further research in the following areas:

- **Epidemiological studies of prevalence of OSA in**
  - people with type 2 diabetes and metabolic syndrome
  - children with obesity, especially those with type 2 diabetes
  - different ethnic groups
  - gestational diabetes and pre-eclampsia

- **Studies of the effects of OSA on**
  - Insulin secretion, insulin resistance, mitochondrial function and inflammatory markers
  - complications of type 2 diabetes

- **Intervention studies**
  - Appropriately powered randomised controlled trials of CPAP and other therapies in people with type 2 diabetes with emphasis on cardiovascular risk factors and outcomes, and glycaemic control. Additional outcomes should also include oxidative stress, inflammatory markers and adipokines/ lipid metabolism.
  - Trials of weight loss in people with OSA and diabetes (including use of anti-obesity medication)

- **Resource development**
  - A reliable but inexpensive diagnostic strategy for OSA to be used in a primary care setting
  - Treatments for OSA that are easier to use and cheaper than CPAP



Aortas of C57BL/6 male mice who received different interventions for 3 months.
A, Normal diet, no intermittent hypoxia.
B, Normal diet with cyclical intermittent hypoxia for 8 hr/day.
C, High-fat diet, no intermittent hypoxia.
D, High-fat diet and cyclical intermittent hypoxia for 8 hr/day.
Only the last group developed atherosclerotic plaques (marked by *arrows*).
(Savransky V, et al:Am J Respir Crit Care Med 175:1290–1297, 2007)

Wisconsin Sleep Cohort Studyで示された無呼吸低呼吸指数と病態との関連

項目	補正因子
自動車事故 （男性のみに関連が認められた。）	年齢、性、1年間の運転マイル数
注意欠如	年齢、性、投薬内容、既往歴、飲酒量、教育歴
高血圧	調査時の高血圧歴、BMI, 腹囲と首周囲径、週間のアルコール摂取量、喫煙歴
脳卒中	年齢、性、BMI、アルコール摂取量、喫煙歴、糖尿病と高血圧の有無
II型糖尿病	年齢、性、腹囲周囲径
うつ傾向	年齢、性、降圧剤の服用、教育、心血管障害歴、アルコール摂取歴、運動習慣歴
覚醒状態の維持困難	年齢、性、BMI、カフェイン摂取歴、アルコール摂取歴
夜間の血圧の低下なし(Nondipper)	年齢、性、BMI、現在の喫煙、睡眠開始時間、アルコール摂取歴
全死亡と心血管障害による死亡	年齢、性、BMI、高血圧、自己申告の糖尿病、心血管障害、心不全、心筋梗塞、心臓手術、脳卒中

Pack AI et al. *Prog Cardiovasc Dis* 51:432,2009

Sleep Heart Health Studyで示された無呼吸低呼吸指数と病態との関連

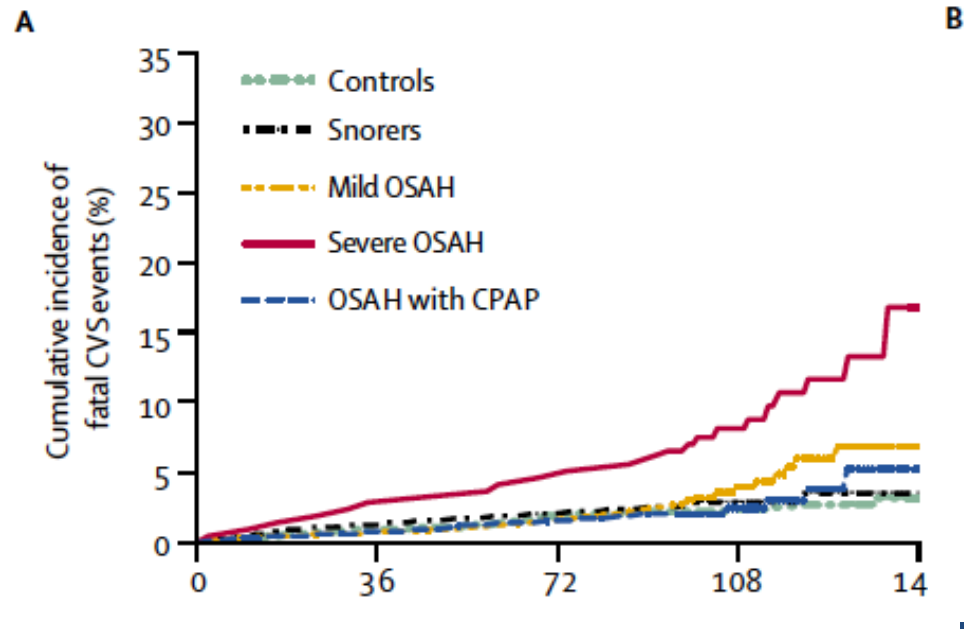
項目	補正因子
高血圧	年齢、性、民族、BMI、首周囲径、腹囲-殿囲比、アルコール摂取歴、喫煙歴
心血管病リスクファクター	年齢、BMI
心血管病	年齢、性、喫煙歴、収縮期血圧、BMI,コレステロール、HDLコレステロール、自己申告の糖尿病、高血圧
QOLの低下(SF-36使用)	年齢、性、民族、BMI、心血管病の状態
インスリン抵抗性	年齢、性、喫煙歴、BMI、腹囲周囲径、自己申告の睡眠時間」
夜間の不整脈(心房細動など)	年齢、性、民族、BMI、心血管病の存在、高血圧、糖尿病、コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、喫煙歴
尿中アルブミン排泄の増加	年齢、性、民族、BMI、糸球体濾過率、高血圧、糖尿病の存在
糖尿病	年齢、性、民族、BMI、腹部周囲径

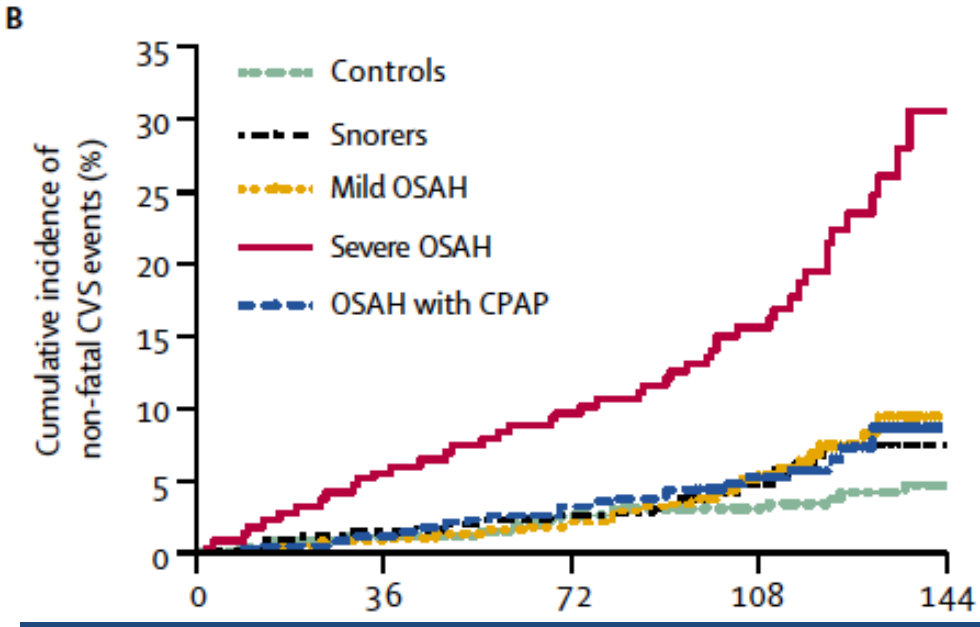
Pack AI et al. *Prog Cardiovasc Dis* 51:432,2009

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

Lancet 2005; 365: 1046–53 *Jose M Marin, Santiago J Carrizo, Eugenio Vicente, Alvar G N Agusti*

重症閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者は
心脳血管障害が有意に多い。



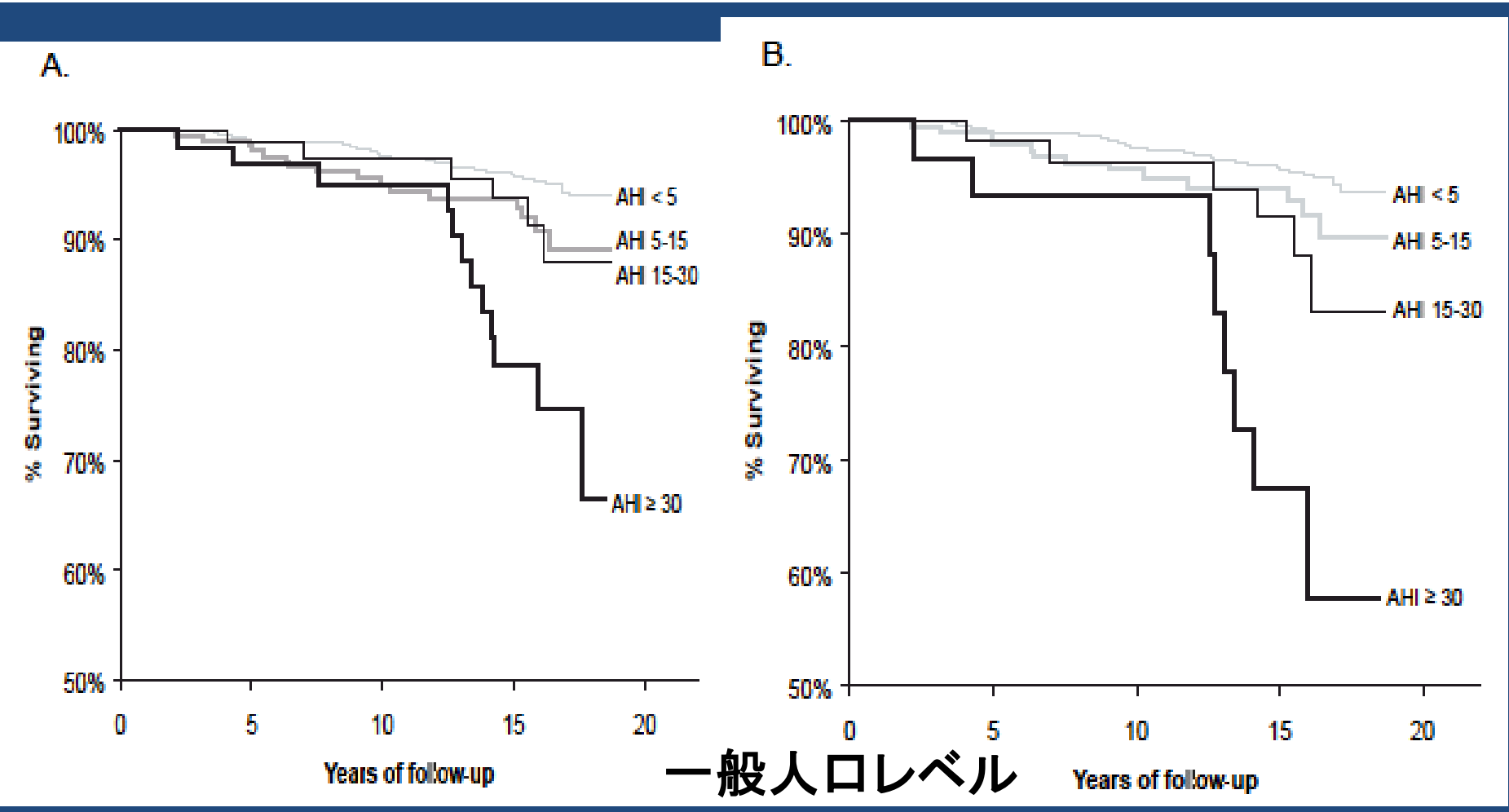


病院レベル

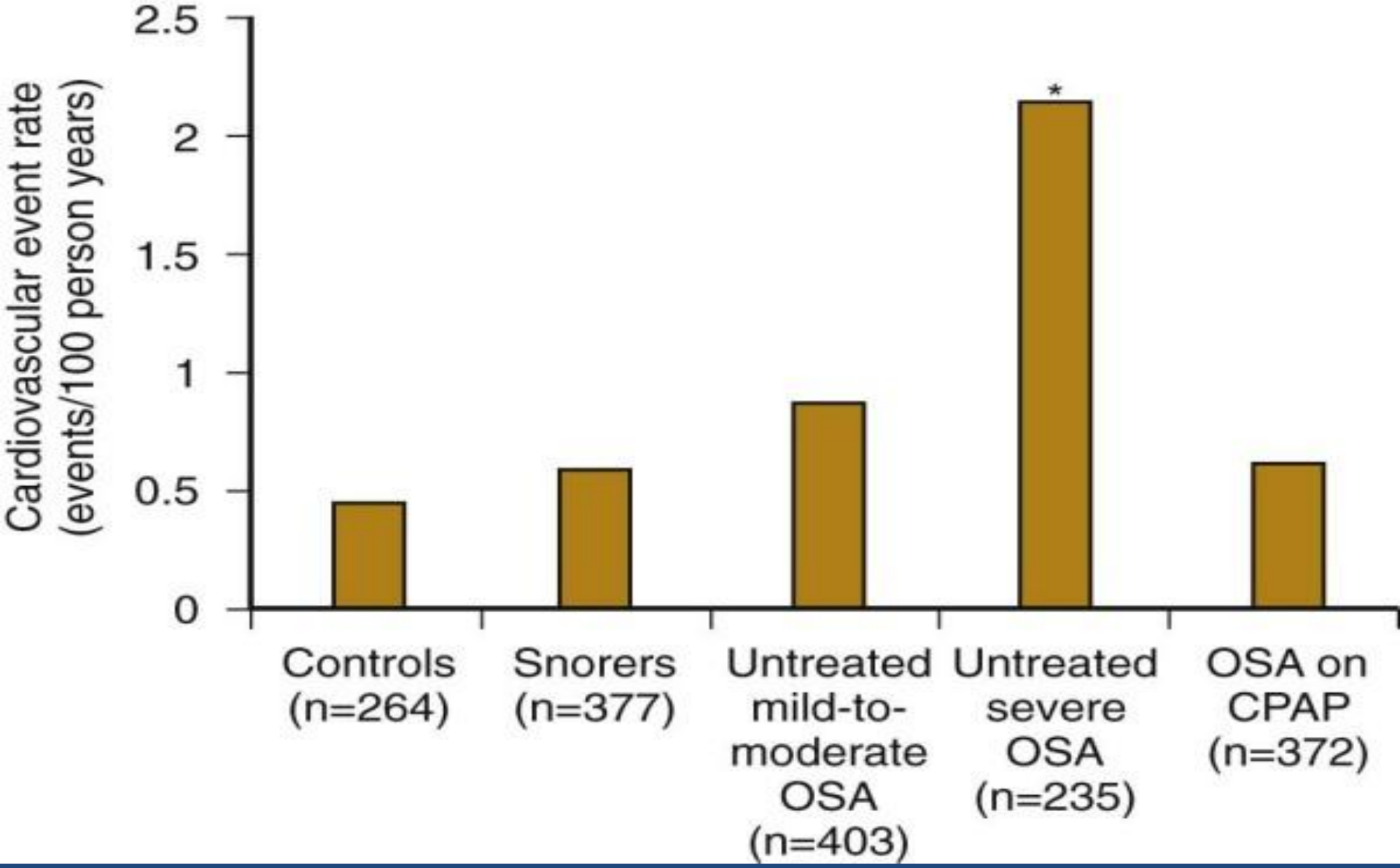
Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort

Terry Young, PhD[1]; Laurel Finn, MS[1]; Paul E. Peppard, PhD[1]; Mariana Szklo-Coxe, PhD[1]; Diane Austin, MS[1]; F. Javier Nieto, PhD[1]; Robin Stubbs[1], BS; K. Mae Hla, MD[2]

[1]Department of Population Health Sciences and [2]Department of Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI

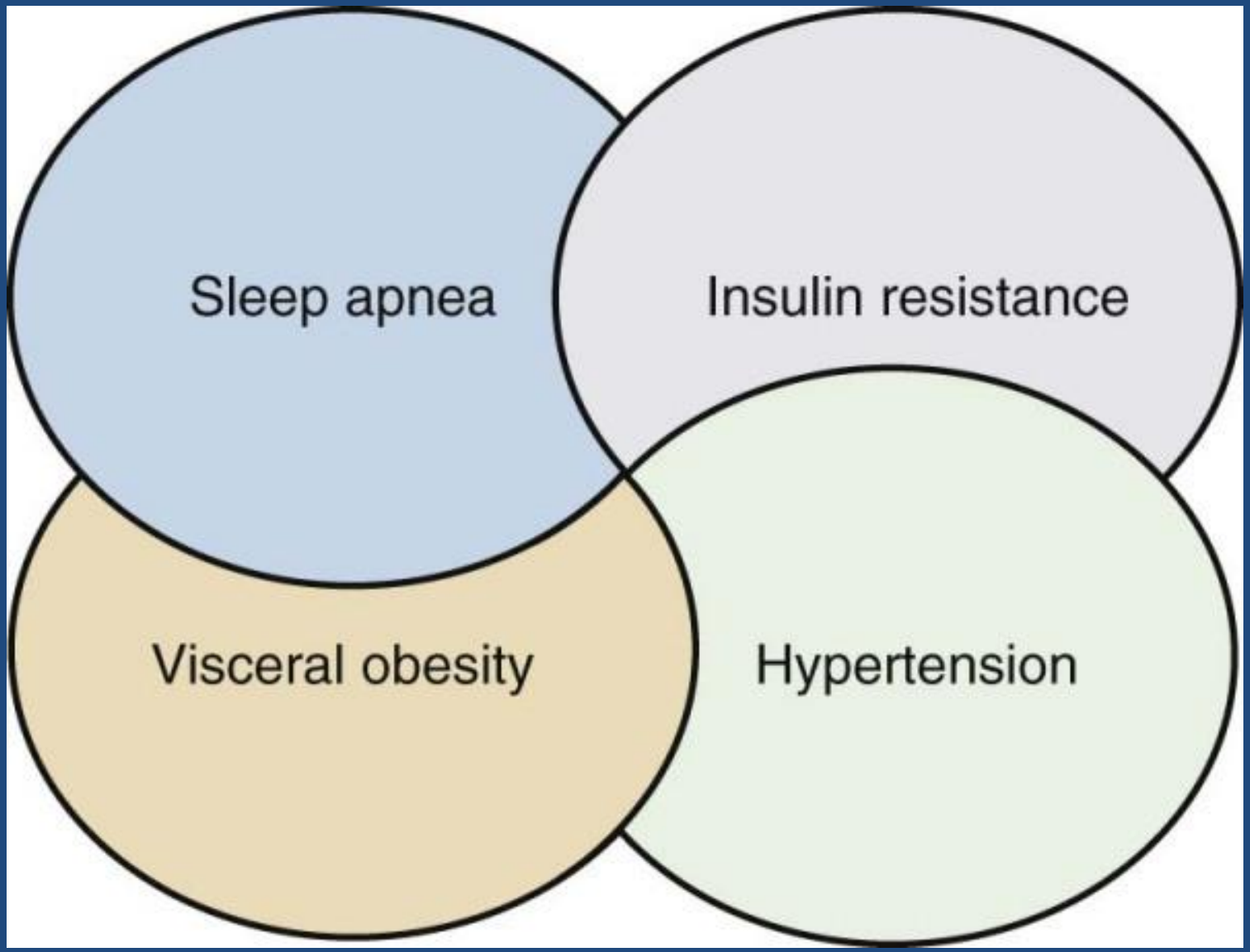


一般人口レベル



Cardiovascular event rate over a 10-year period in five cohorts, all matched for age and body mass index (BMI). All subjects are male.
(Pack AI: Am J Respir Crit Care Med 173:7–15, 2006)

メタボリックシンドロームの新しい概念



Textbook of Respiratory Medicine 5th Editionから引用

Possible Association Between OSA and Metabolic and Cardiovascular Disorders.

SLEEP 2009;32(4):447-470.

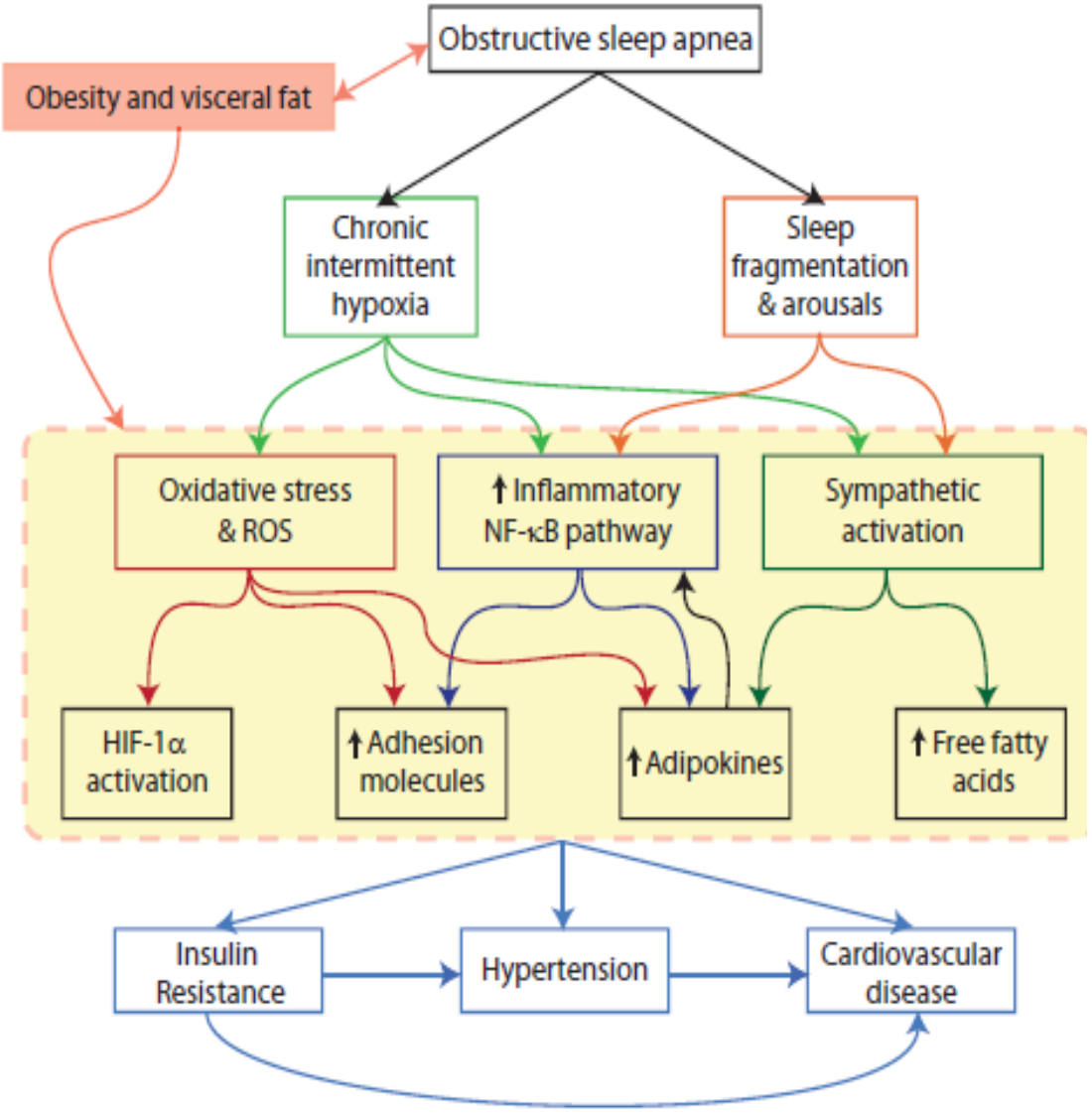


Figure 2—A schematic illustrating the pathogenetic mechanisms for the consequences of obstructive sleep apnea (OSA) that indicate the areas for potential molecular signatures for the disorder.

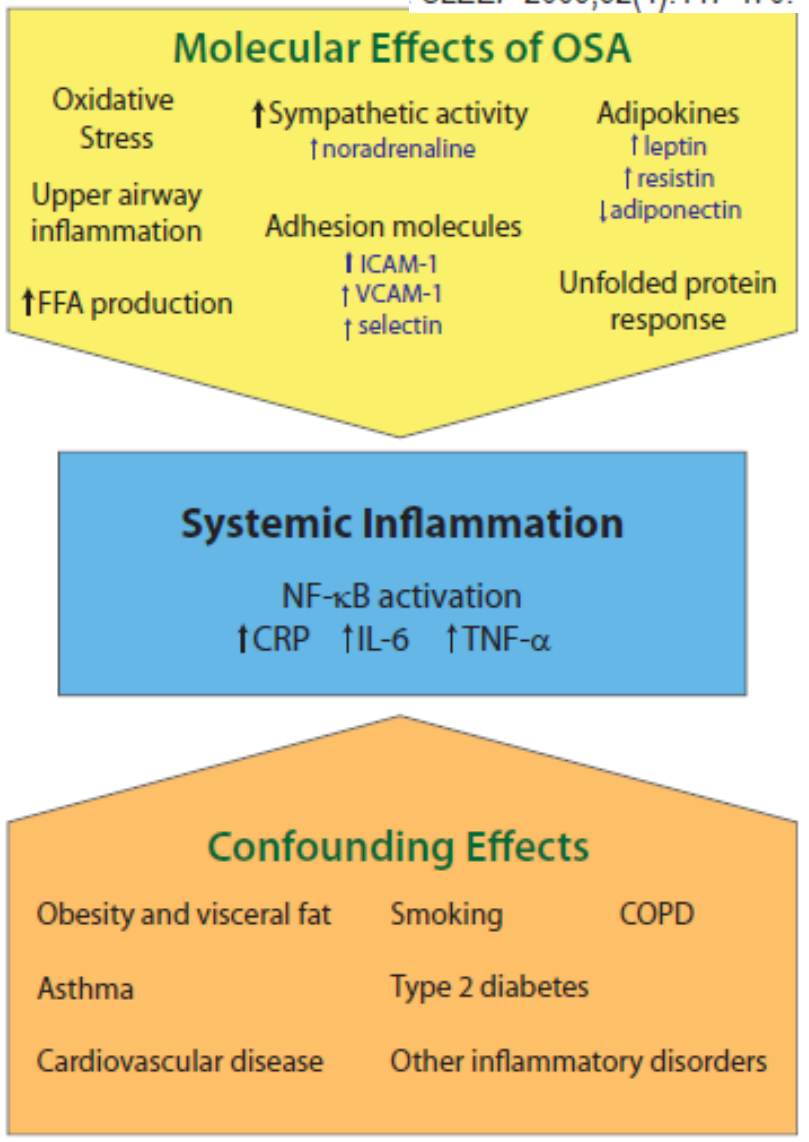
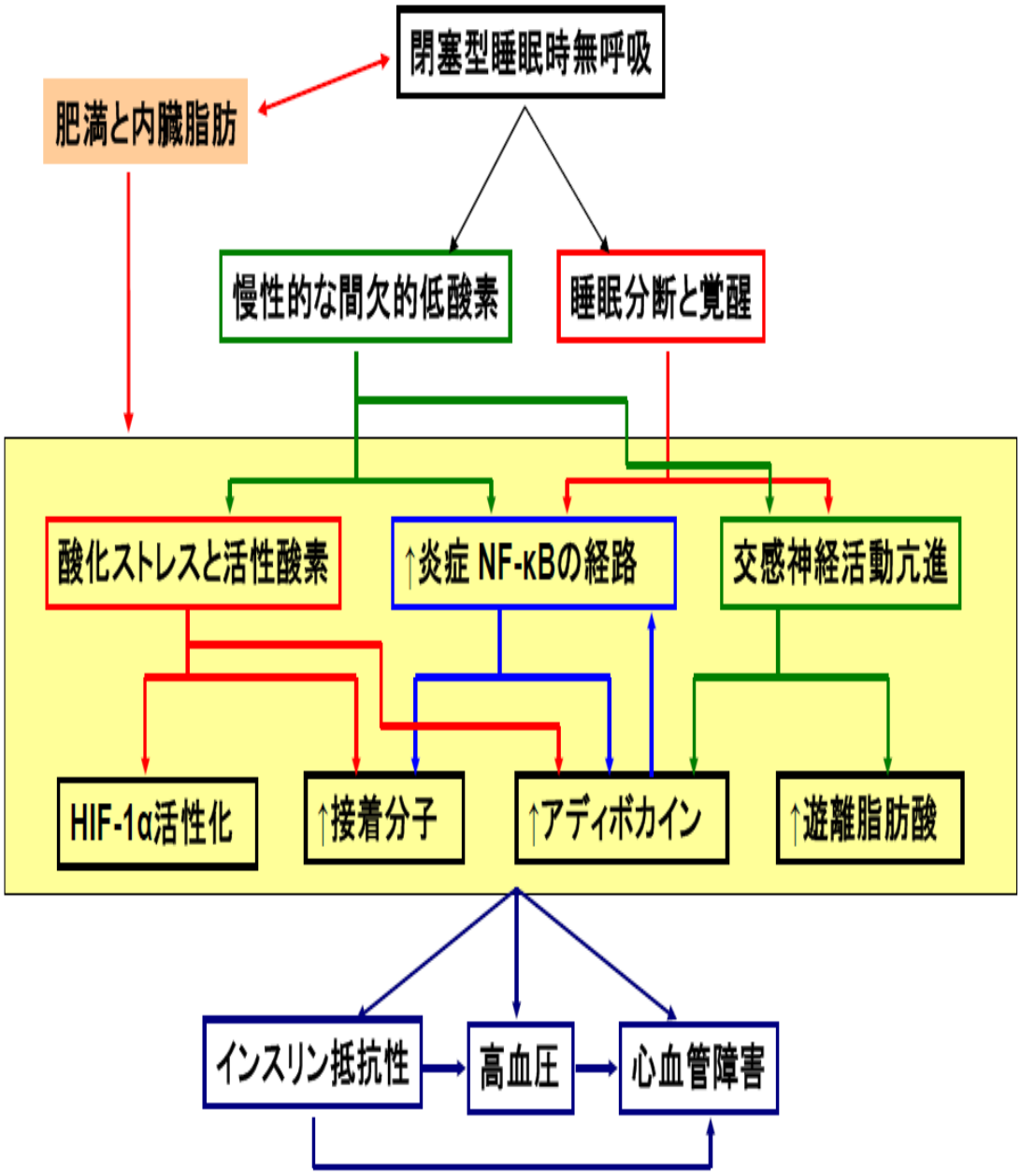


Figure 3—Possible pathways for systemic inflammation in OSA subjects. Displayed are both the different molecular pathways that can occur in OSA and confounding effects of other diseases and lifestyle choices.

Possible Association Between OSA and Metabolic and Cardiovascular Disorders.



SLEEP 2009;32(4):447-470.

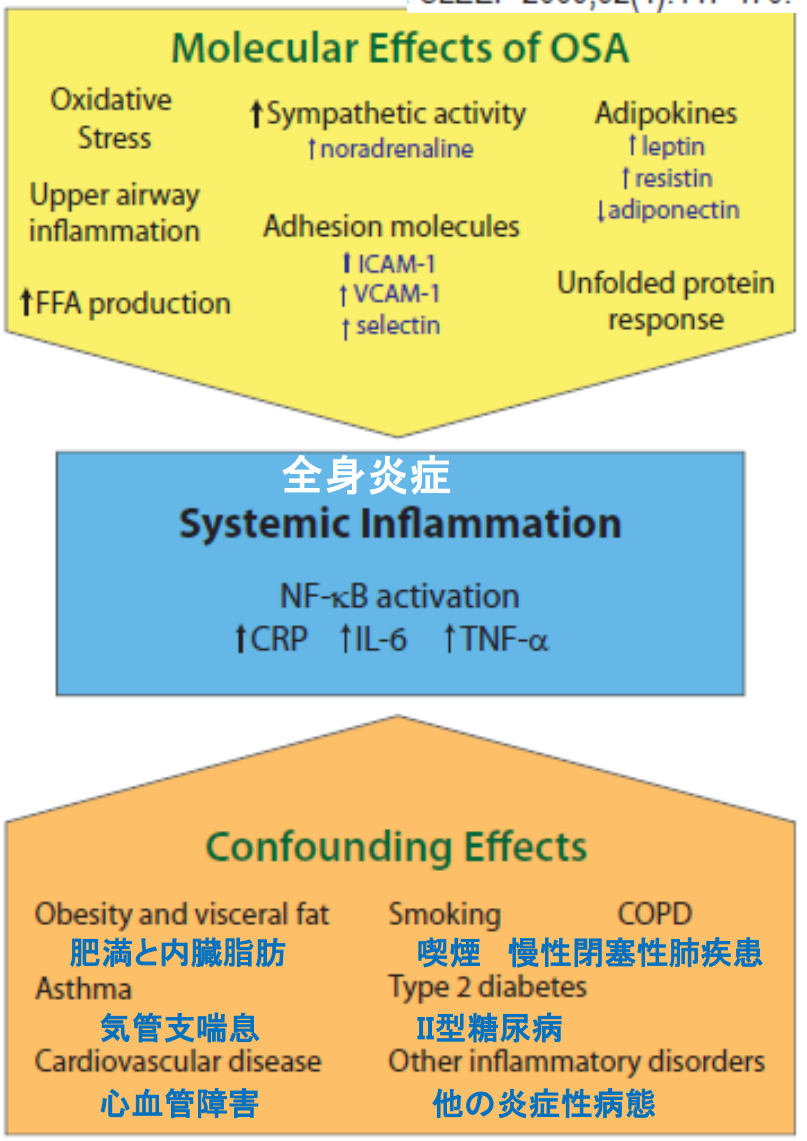
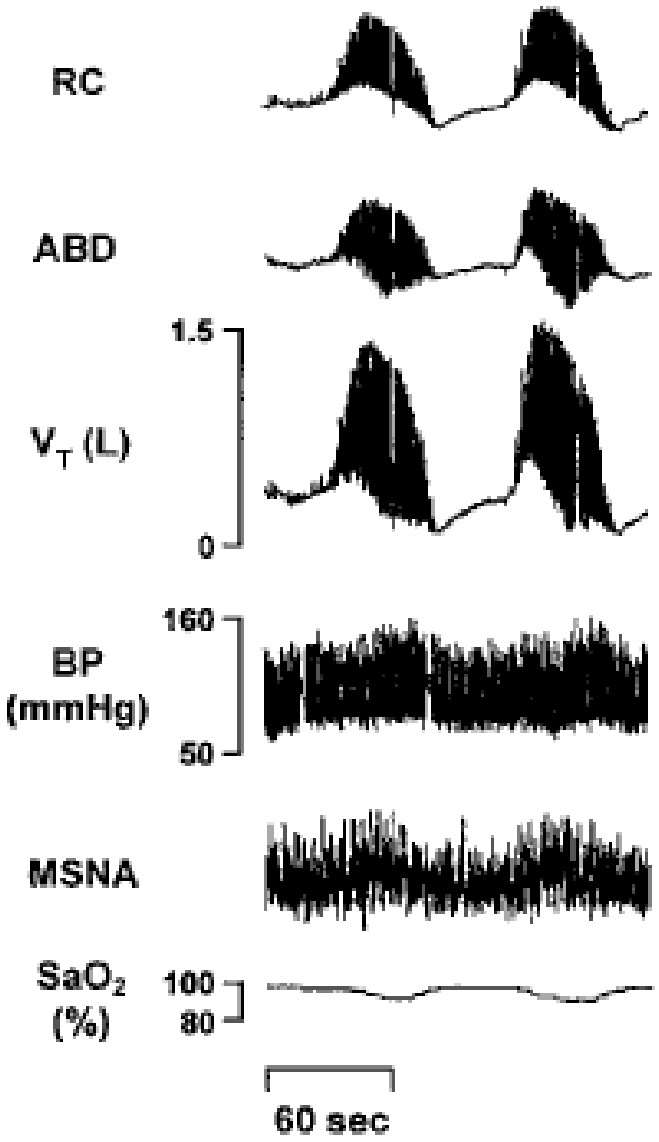


Figure 3—Possible pathways for systemic inflammation in OSA subjects. Displayed are both the different molecular pathways that can occur in OSA and confounding effects of other diseases and lifestyle choices.



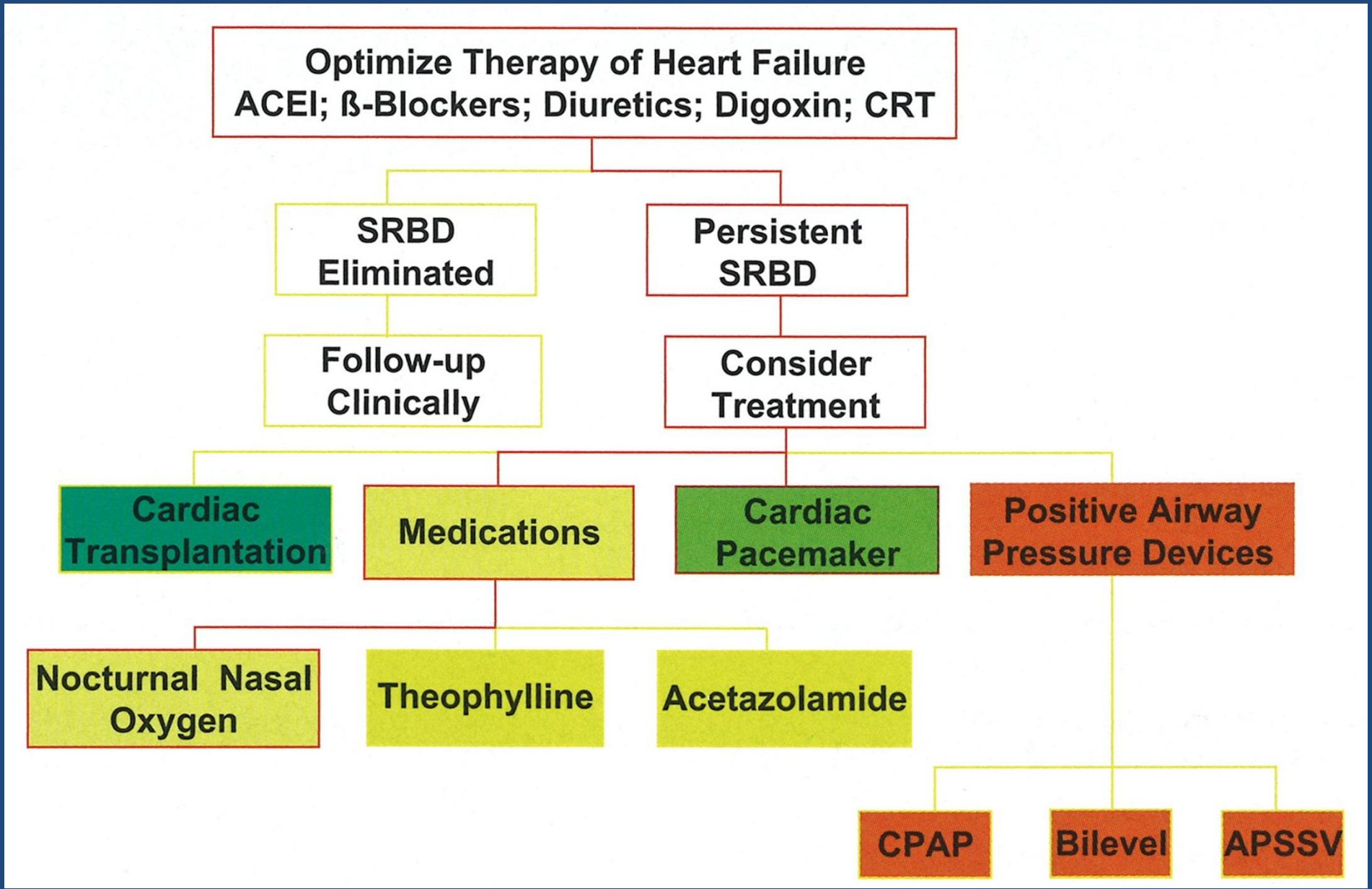
Independent Odds Ratios for Central Sleep Apnea in Patients With Heart Failure

	Adjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval)
Male	4.33 (2.50 to 7.52)
Awake $PCO_2 \leq 38$ mm Hg	4.33 (2.50 to 7.52)
Atrial fibrillation	4.08 (1.74 to 9.57)
Age ≥ 60 years	2.37 (1.35 to 4.15)

Odds ratios are in comparison to patients without sleep-related breathing disorders. PCO_2 indicates partial pressure of CO_2.

Data are modified from Sin D, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1101–1106.[16]

Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central Sleep Apnea
T. Douglas Bradley and John S. Floras
Circulation 2003;107;1822-1826

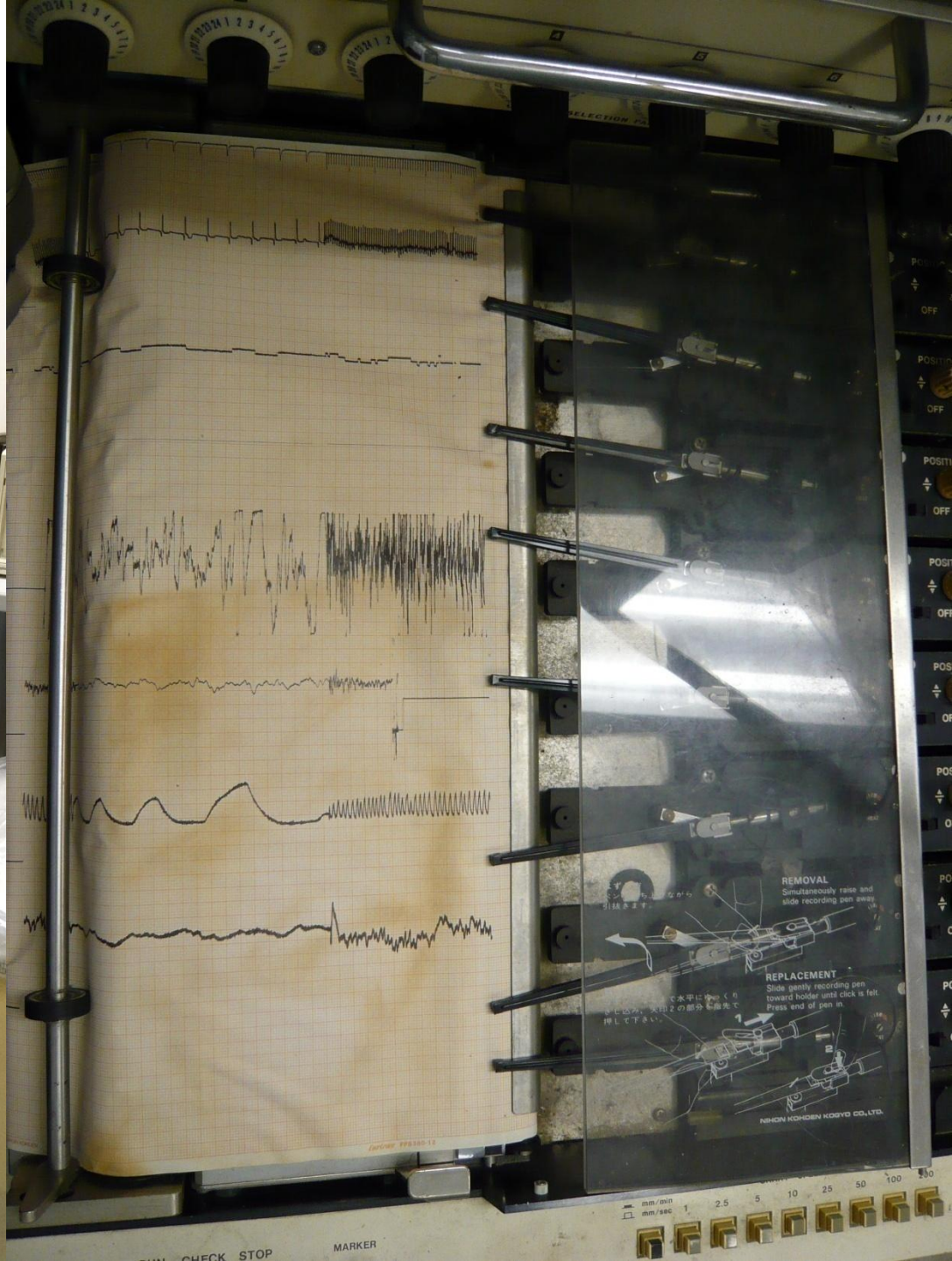


Javaheri S and Dempsey JA Sleep Medicine Clinics 2:623,2007

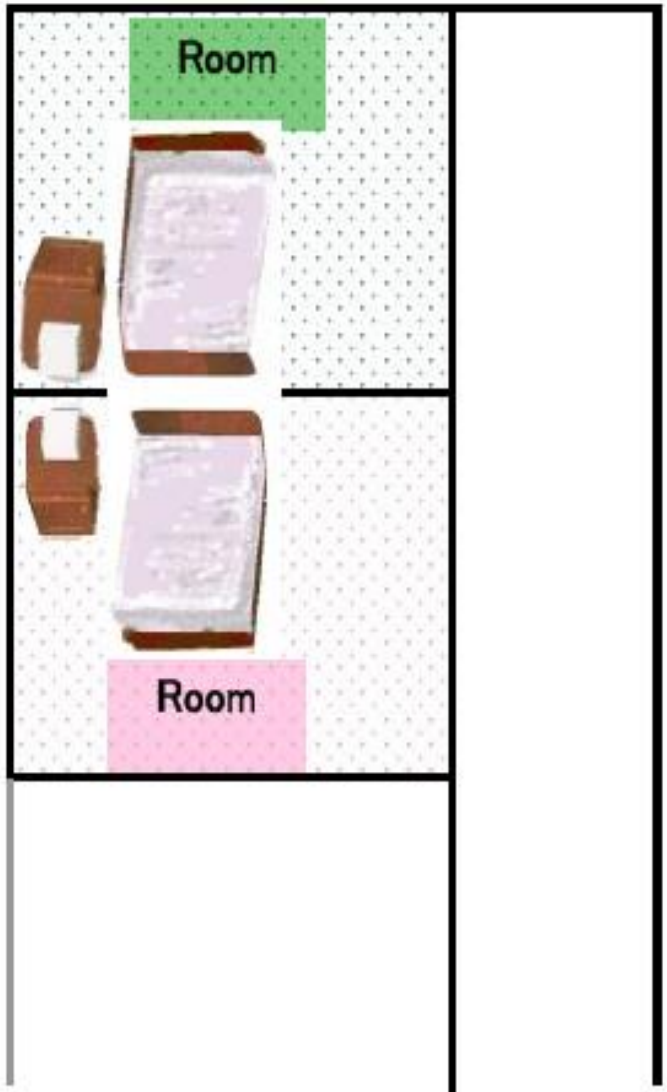
Ohmeda Biox 3740 Pulse Oximeter
SONY
SONY
SONY
POLYGRAPH SYSTEM
NIHON KOHDEN

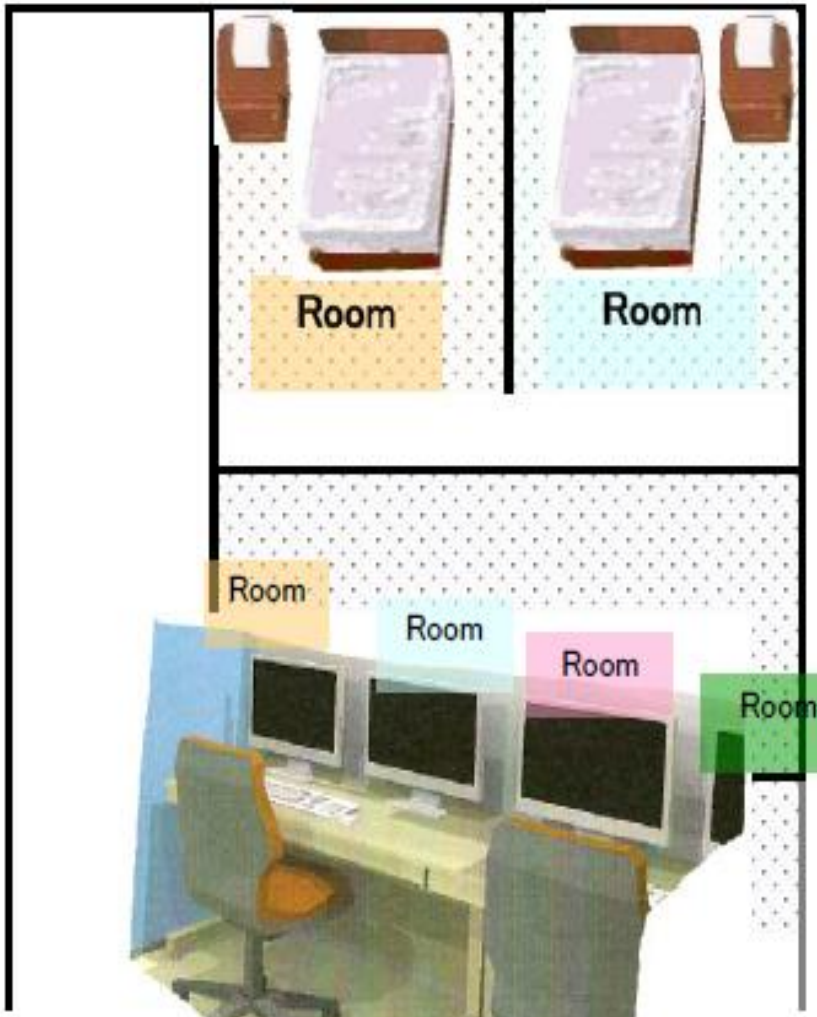
POLYGRAPH SYSTEM
NIHON KOHDEN

Ohmeda Biox 3740 Pulse Oximeter
SONY
POLYGRAPH SYSTEM
NIHON KOHDEN


REMOVAL
Simultaneously raise and slide recording pen away
REPLACEMENT
Slide gently recording pen toward holder until click is felt. Press end of pen in.
NIHON KOHDEN KOGYO CO.,LTD.
MARKER

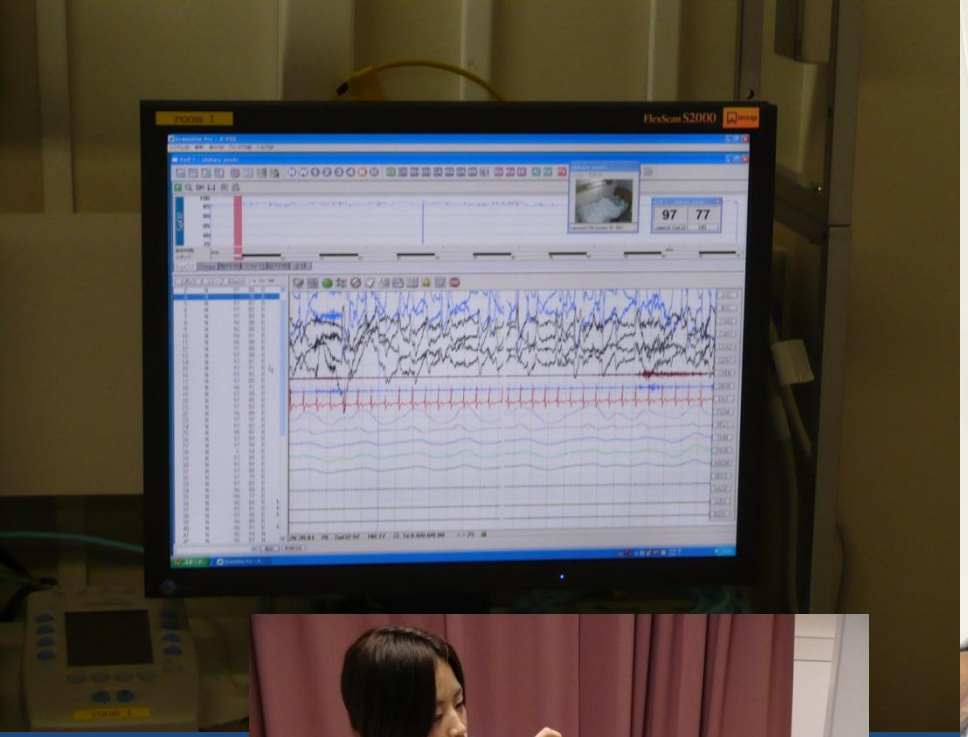
1996



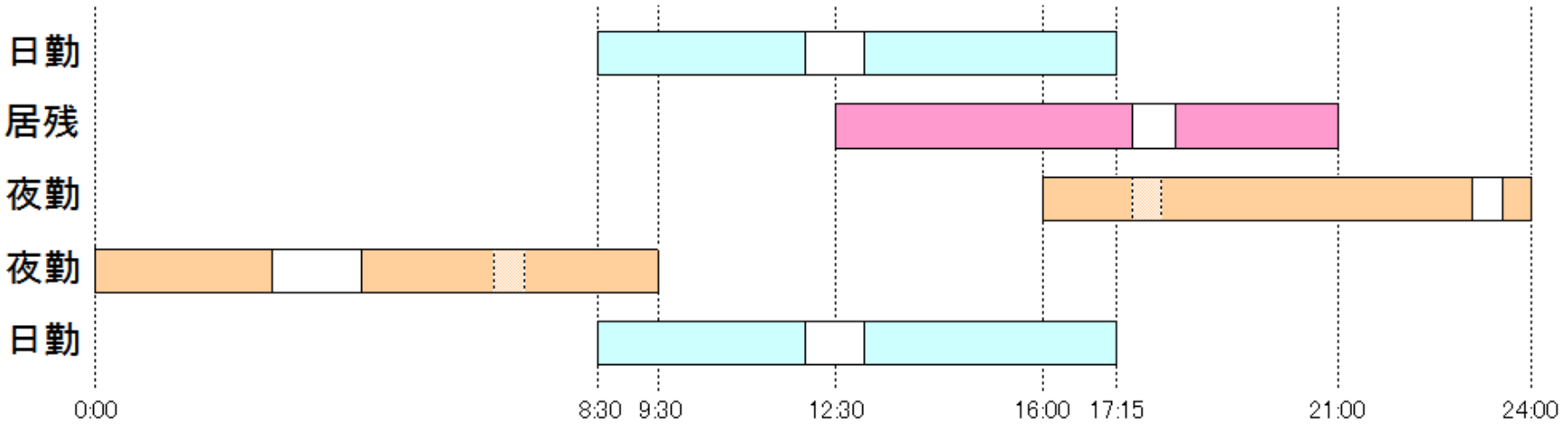


呼吸管理睡眠制御科

PSG検査室


room 1
FlexScan S2000
97
77

京大病院検査技師の勤務体系



京大病院の検査技師の労働時間は7時間45分/日である。

夜勤は1勤務で17時間30分拘束（2時間休憩）で2日勤務したとみなされる。

1週間の勤務は、日勤2勤務、居残1勤務、夜勤1勤務であり、基本的に日勤→居残→夜勤と後にシフトするよう組んでいる。

「結語」

1) 睡眠時無呼吸と呼吸・循環・代謝障害の関連が示唆される。
2) OSAを含めたSASに対するCPAP療法などは、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。
3) 睡眠呼吸障害と呼吸・循環・代謝障害の関連について不明な点も多く、学際的な臨床・基礎研究が期待される。