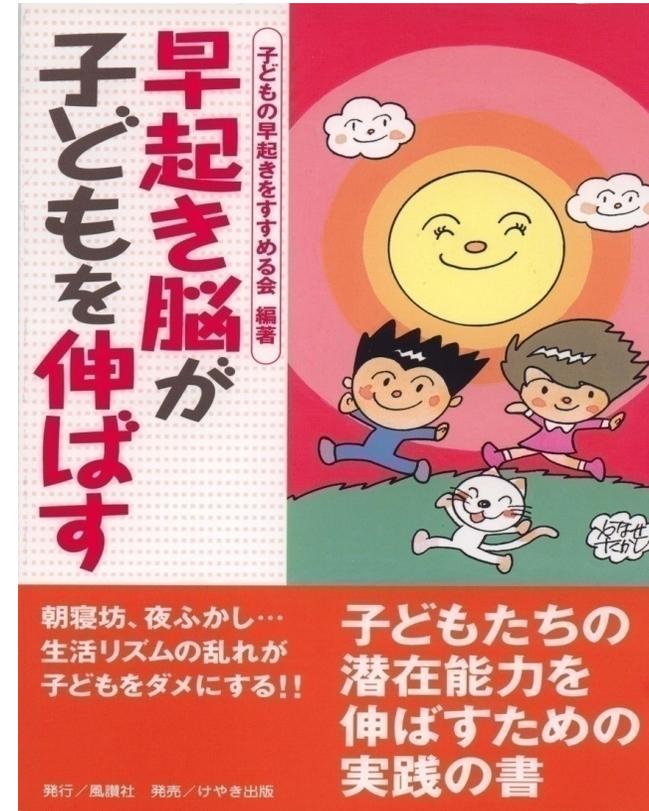




小児科医として知っておきたい 子どもの眠りの現況と課題

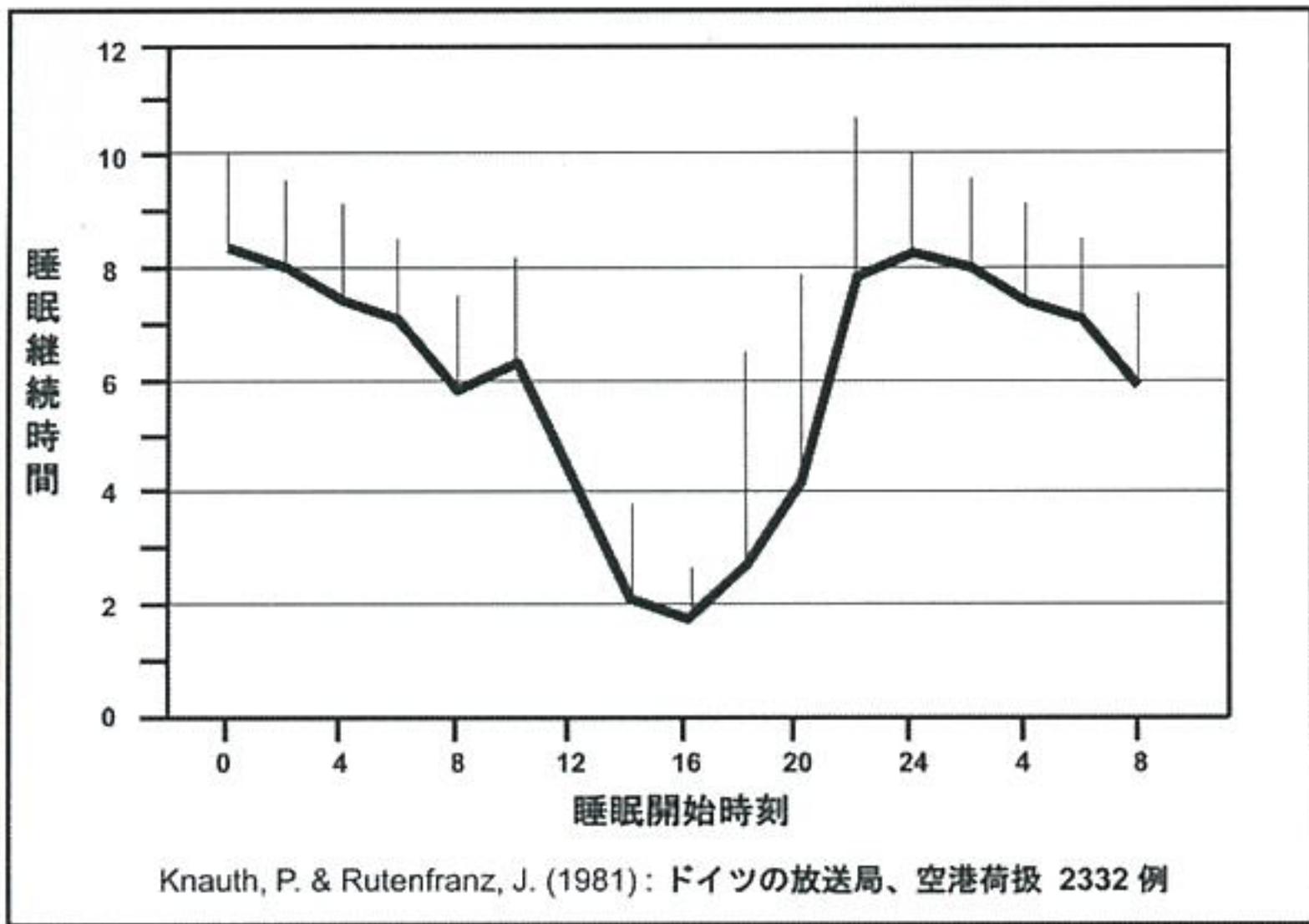
愛媛県小児科医会教育集会

2019年9月8日



公益社団法人地域医療振興協会
東京ベイ浦安市川医療センター
子どもの早起きをすすめる会発起人
日本子ども健康科学会理事

神山 潤



ヒトは昼間は寝にくい昼行性の動物！夜行性じゃない！

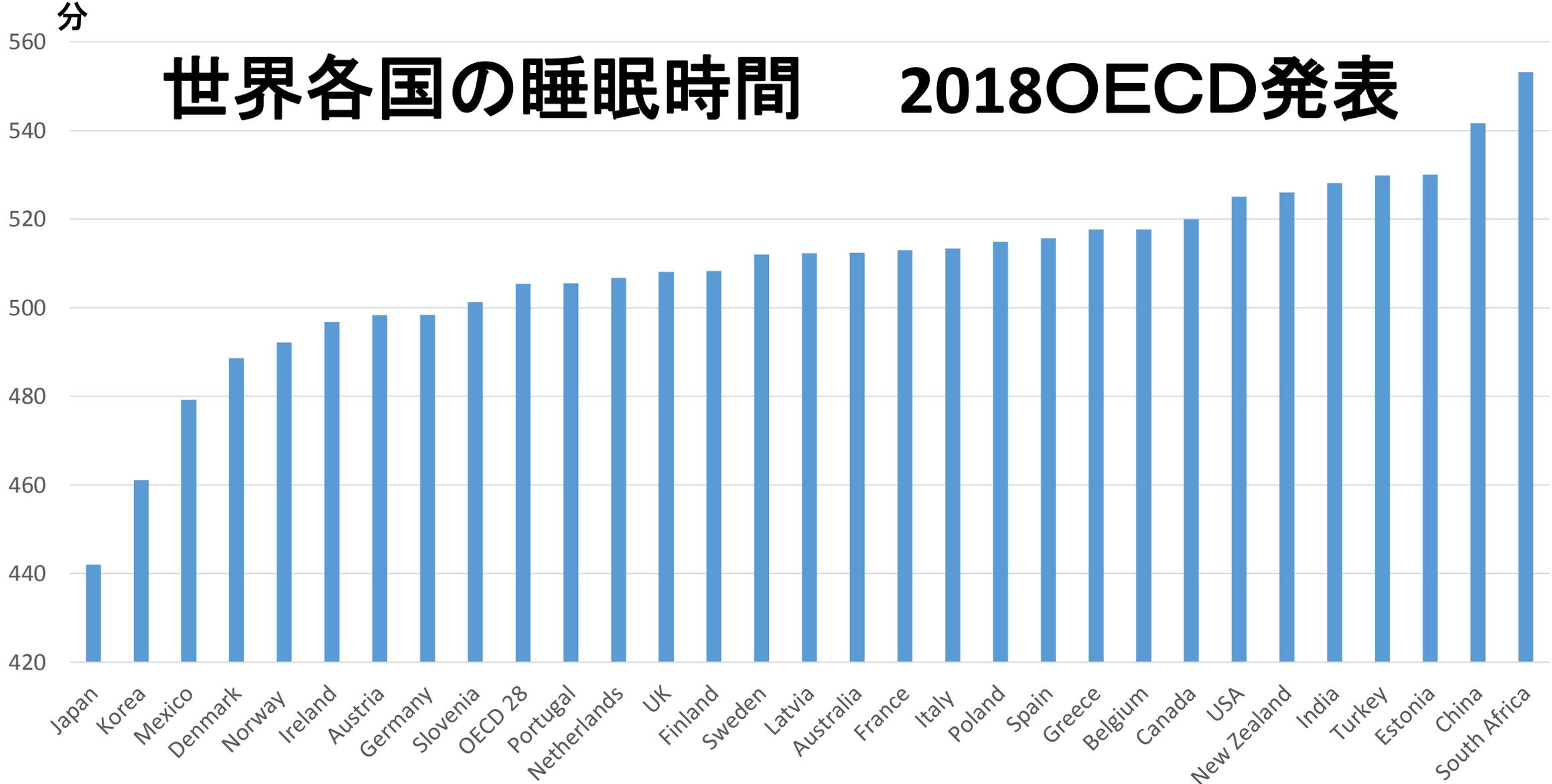
図5-1 日本人（10歳以上）の平日の睡眠時間と
22時以降に起きている人の推移



NHK 国民生活時間調査, 総務省「社会生活基本調査」より作図

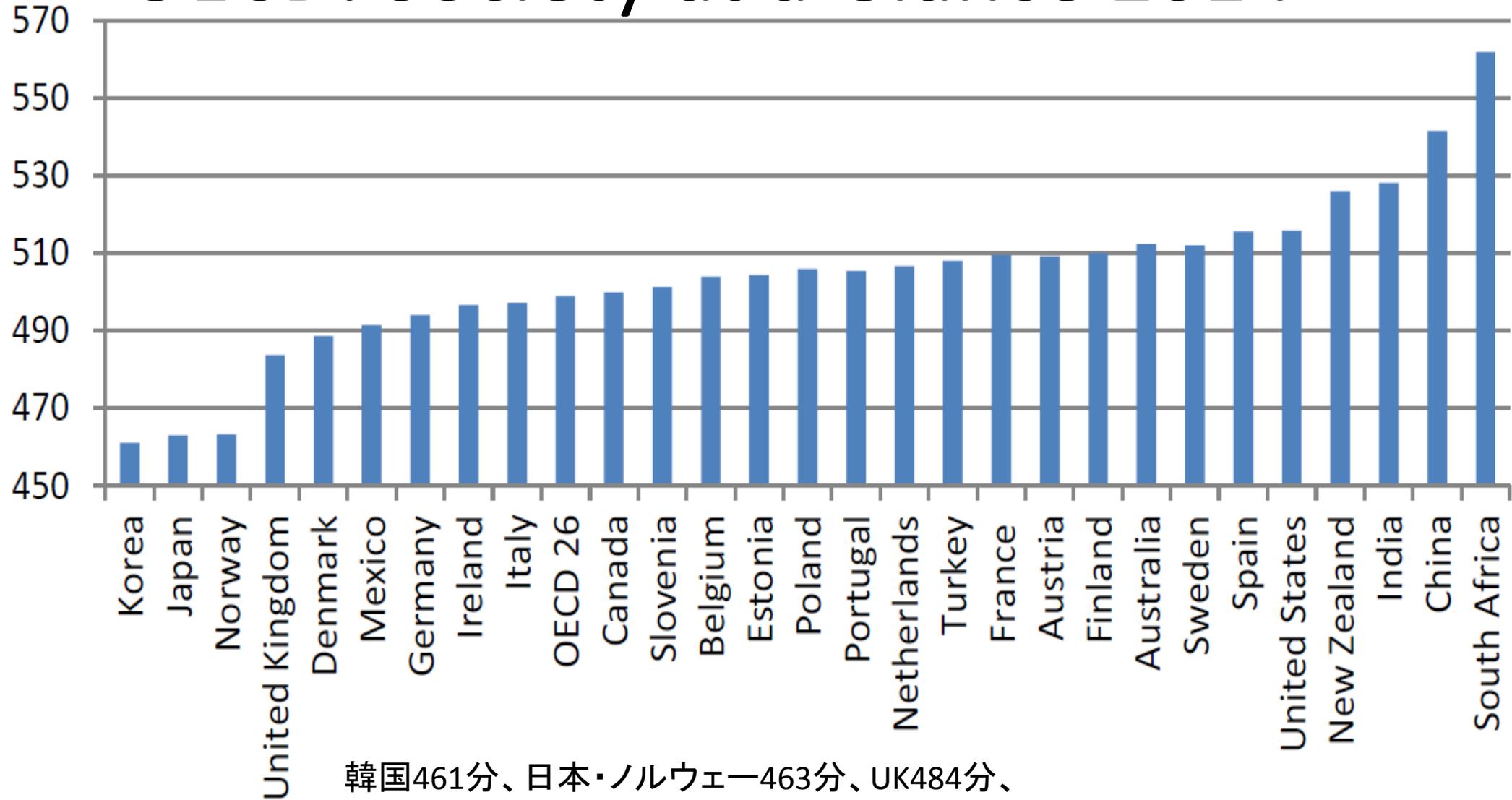
ヒトは夜ふかし
になると睡眠時
間が減ってしま
う。だから
ヒトは昼間は
寝にくい昼行性
の動物！夜行
性じゃない！

世界各国の睡眠時間 2018OECD発表



日本442分(男性448分、女性435分)、韓国461分、
・・・OECD平均505分(男性502分、女性510分)
・・・米国525分、中国542分、南アフリカ553分

OECD: Society at a Glance 2014



韓国461分、日本・ノルウェー463分、UK484分、

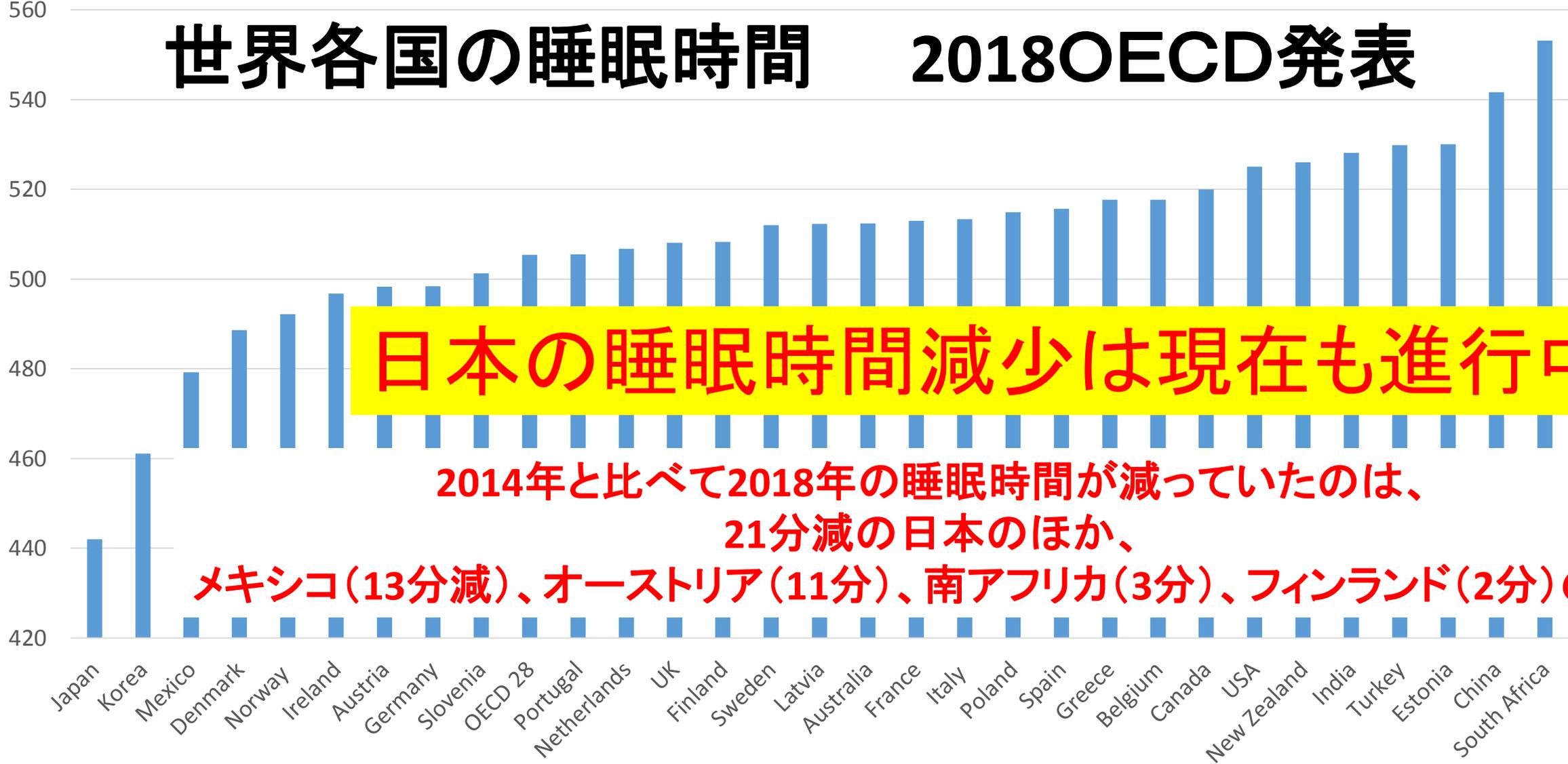
・・・OECD26 499分

・・・ニュージーランド526分、中国542分、南ア562分

分

世界各国の睡眠時間

2018OECD発表



日本の睡眠時間減少は現在も進行中

2014年と比べて2018年の睡眠時間が減っていたのは、
21分減の日本のほか、
メキシコ(13分減)、オーストリア(11分)、南アフリカ(3分)、フィンランド(2分)のみ。

日本442分(←463分)、韓国461分(←461分)、・・・ノルウェー(492分←461分)・・・
・・・OECD平均505分(男性502分、女性510分)
・・・米国525分、中国542分、南アフリカ553分

幼児の基本的な生活習慣

1935-36年と2003年との比較

(谷田貝公昭、高橋弥生)

	山下俊郎	谷田貝&高橋
時期	1935-1936	2003
対象年齢	6ヶ月～8歳	6ヶ月～9歳
人数	562名	1059名
就寝時刻のピーク	19:00～19:59	21:00～21:59
もっとも遅い就寝時刻	22:00～22:59	2:00～2:59
昼寝の終止	3歳6ヶ月	6歳
総睡眠時間(夜間) 1歳台	12:19(10:53)	12:06(10:20)
総睡眠時間(夜間) 2歳台	11:40(10:55)	11:05(9:41)
総睡眠時間(夜間) 3歳台	11:18(10:58)	11:03(9:41)
総睡眠時間(夜間) 4歳台	10:55(10:52)	10:45(9:42)
総睡眠時間(夜間) 5歳台	10:55(10:54)	10:19(9:44)
総睡眠時間(夜間) 6歳台	10:49(10:49)	10:11(9:45)

70年前に比し総睡眠時間は最長で38分短い
が、夜間睡眠時間は1時間以上短い。

最近では夜間の睡眠時間不足を昼寝で補っている！？

本日の予定

- ここまでがイントロ
- 神山の外来のまとめ-Sleep disorders の国際分類に従って
- 睡眠不足症候群
 - 睡眠時間が短いことの問題点
 - 望ましい睡眠時間
 - 対応は？
- Social jet lag
- メラトニン
- 神山の独り言



目的と方法

- 東京ベイ浦安市川医療センター

(地域振興小児科)の睡眠外来を受診した20歳以下の初診患者のプロフィールを診療録上で後方視的に睡眠関連疾患の分類(International classification of sleep disorders ver. 3*)に基づいて検討した。

睡眠障害国際分類

International Classification of
Sleep Disorders, Third Edition

第3版



American Academy of Sleep Medicine
訳 日本睡眠学会 診断分類委員会

待望の睡眠障害国際分類(ICSD-3)

日本語翻訳版完成!

2005年に出版されたICSD-2の改訂版であるICSD-3が2014年に刊行された。本書は、日本睡眠学会診断分類委員会によるその日本語翻訳版である。大きく7分類された睡眠障害の症状、経過、疫学、病態、鑑別診断などが最新の文献的知見に基づき、コンパクトに網羅されている。睡眠医療関係者必携の書。

ライフ・サイエンス

1. 不眠症： 男性22.3%、女性20.5%
2. 睡眠関連呼吸障害群
閉塞性睡眠時無呼吸症候群：
2.2 - 4.8%
3. 中枢性過眠症群
ナルコレプシー： 0.03%
過眠(含睡眠不足症候群)：14.9%
4. 概日リズム睡眠・覚醒障害群
睡眠相後退症候群： 0.1 - 0.4%
5. 睡眠時随伴症群
ノンレム睡眠睡眠時随伴症群
睡眠時驚愕症 1 - 6%
レム睡眠睡眠時随伴症群
レム睡眠行動障害、悪夢
その他の睡眠時随伴症群
睡眠時遺尿症(18歳)： 1 - 2%
6. 睡眠関連運動障害群
レストレスレッグズ症候群： 1%
周期性四肢運動異常症： 7.1%

土井由利子「睡眠障害の疫学」
(南山堂 治療vo.89 2007年1月 臨時増刊)
を一部改変



目的と方法

- 東京ベイ浦安市川医療センター

(地域振興小児科)の睡眠外来を受診した20歳以下の初診患者のプロフィールを診療録上で後方視的に睡眠関連疾患の分類(International classification of sleep disorders ver. 3*)に基づいて検討した。

- * 1. 不眠症、2. 睡眠呼吸異常症群、
3. 中枢性過眠症群、
4. 概日リズム覚醒異常症群、5. 睡眠随伴症群、
6. 睡眠関連運動異常症群、
7. その他の睡眠関連疾患

結果1; 該当患者数



- 56ヶ月間(2012年8月～2017年3月)の延べ受診患者2157名中該当患者数は181名。

	男子	女子	合計
0～5歳	21	15	36
6～10歳	13	14	27
11～15歳	42	29	71
16～20歳	24	23	47
合計	100	81	181



TOKYO BAY
MEDICAL CENTER

結果2 初診時診断名

	不眠	呼吸	過眠	リズム	随伴症	運動 関連	他	合計 男子/女子
0～5 歳	10/11	6/0	0/0	0/0	1/0	4/4	0/0	21/15
6～10 歳	0/1	2/2	3/5	0/1	4/3	3/2	1*/0	13/14
11～15 歳	2/3	0/0	34/23	2/2	2/0	2/1	0/0	42/29
16～20 歳	4/2	0/0	17/18	2/3	0/0	1/0	0/0	24/23
合計	16/17	8/2	54/46	4/6	7/3	10/7	1/0	100/81

*; 寝不足を心配

睡眠障害国際分類

International Classification of
Sleep Disorders, Third Edition

第3版



American Academy of Sleep Medicine
訳 日本睡眠学会 診断分類委員会

待望の睡眠障害国際分類(ICSD-3)

日本語翻訳版完成!

2005年に出版されたICSD-2の改訂版であるICSD-3が2014年に刊行された。本書は、日本睡眠学会診断分類委員会によるその日本語翻訳版である。大きく7分類された睡眠障害の症状、経過、疫学、病態、鑑別診断などが最新の文献的知見に基づき、コンパクトに網羅されている。睡眠医療関係者必携の書。

ライフ・サイエンス

1. **不眠症**： 男性22.3%、女性20.5%
2. **睡眠関連呼吸障害群**
閉塞性睡眠時無呼吸症候群：
2.2 - 4.8%
3. **中枢性過眠症群**
ナルコレプシー： 0.03%
過眠(含睡眠不足症候群)：14.9%
4. **概日リズム睡眠・覚醒障害群**
睡眠相後退症候群： 0.1 - 0.4%
5. **睡眠時随伴症群**
ノンレム睡眠睡眠時随伴症群
睡眠時驚愕症 1 - 6%
レム睡眠睡眠時随伴症群
レム睡眠行動障害、悪夢
その他の睡眠時随伴症群
睡眠時遺尿症(18歳)： 1 - 2%
6. **睡眠関連運動障害群**
レストレスレッグズ症候群： 1%
周期性四肢運動異常症： 7.1%

土井由利子「睡眠障害の疫学」
(南山堂 治療vo.89 2007年1月 臨時増刊)
を一部改変

アドバイスは？ 診断は？

- 3歳0ヶ月男児。
- 満期で出生。周産期に異常なし。
- 診察室ではじっとせず、医師ともほとんど視線が合わない。
- 有意語は数個。
- 起床は9時。
- テレビ好きの父と一緒に深夜までテレビを見ている。
- テレビ視聴は日に15時間に及ぶ。

テレビ減らせるかな。無理です。

……気が向いたらこれ読んでみて下さい。

眠れない不眠症ではなく、眠らない不眠症

睡眠障害国際分類

International Classification of
Sleep Disorders, Third Edition

第3版



American Academy of Sleep Medicine
訳 日本睡眠学会 診断分類委員会

待望の睡眠障害国際分類(ICSD-3)

日本語翻訳版完成!

2005年に出版されたICSD-2の改訂版であるICSD-3が2014年に刊行された。本書は、日本睡眠学会診断分類委員会によるその日本語翻訳版である。大きく7分類された睡眠障害の症状、経過、疫学、病態、鑑別診断などが最新の文献的知見に基づき、コンパクトに網羅されている。睡眠医療関係者必携の書。

ライフ・サイエンス

1. 不眠症： 男性22.3%、女性20.5%
2. 睡眠関連呼吸障害群
閉塞性睡眠時無呼吸症候群：
2.2 - 4.8%
3. 中枢性過眠症群
ナルコレプシー： 0.03%
過眠(含睡眠不足症候群)：14.9%
4. 概日リズム睡眠・覚醒障害群
睡眠相後退症候群： 0.1 - 0.4%
5. 睡眠時随伴症群
ノンレム睡眠睡眠時随伴症群
睡眠時驚愕症 1 - 6%
レム睡眠睡眠時随伴症群
レム睡眠行動障害、悪夢
その他の睡眠時随伴症群
睡眠時遺尿症(18歳)： 1 - 2%
6. 睡眠関連運動障害群
レストレスレッグズ症候群： 1%
周期性四肢運動異常症： 7.1%

土井由利子「睡眠障害の疫学」
(南山堂 治療vo.89 2007年1月 臨時増刊)
を一部改変



表1 ナルコレプシーの診断基準

タイプ1：基準AとBが満たされなければならない
A. 耐えがたい睡眠要求や日中に寝込んでしまうことが毎日、少なくとも3カ月以上続く B. 下記のうち1つあるいは双方の存在 1. 情動脱力発作（基本的特徴の項で明示される）があり、標準化された手法に従って実施されたMSLTにおいて、平均睡眠潜時が8分以下、かつ2つあるいはそれ以上の入眠時レム睡眠期（SOREMP）があること。前夜のポリグラフ検査でSOREMP（入眠から15分以内）があれば、MSLTにおける1つのSOREMPの代替としてよい。 2. 免疫反応性によって測定されるCSFヒポクレチン-1濃度が110 pg/mL以下であるか、あるいは健常群について同一の標準化された測定によって得られる平均値の1/3未満である。
タイプ2：基準A～Eが満たされなければならない
A. 耐えがたい睡眠要求や日中に寝込んでしまうことが毎日、少なくとも3カ月以上続く B. 標準化された手法に従って実施されたMSLTにおいて、平均睡眠潜時が8分以下、かつ2つあるいはそれ以上の入眠時レム睡眠期（SOREMP）があること。前夜のポリグラフ検査でSOREMP（入眠から15分以内）があれば、MSLTにおける1つのSOREMPの代替としてよい C. 情動脱力発作が存在しない D. CSFヒポクレチン-1濃度が測定されていない、あるいは免疫反応性によって測定されるCSFヒポクレチン-1濃度が、110 pg/mLを超えるか、あるいは同一の標準化された分析により健常群で得られる平均値の1/3を超える E. 他の原因、たとえば睡眠不足症候群、睡眠時無呼吸症、睡眠相後退症候群、あるいは薬物や物質使用、その離脱などでは、過眠症状やMSLT所見をよりよく説明できない

症例1:ナルコレプシータイプ1典型例



- 開業の先生より「睡眠障害」「アレルギー性鼻炎」として紹介された12歳女児。
- 「小学生の頃から眠気が強く、授業中にも、最近では食事中にも寝てしまう」。
- アレルギー性鼻炎治療を行い、中途覚醒は減少したものの、日中の眠気に改善はなく、ベイに紹介された。
- 初回受診時、身体所見、神経学的所見に異常は認めなかった。就学前から帰宅後すぐ寝てしまっていた。
- 初回受診時の生活は起床6時30分、朝食を摂り、7時30分には家を出て学校まで30分の徒歩通学。給食は完食、16時帰宅後すぐに寝る。19時夕食、その後携帯電話操作、宿題を行って22時就床。夜間の中途覚醒は1～2回。
- 授業中の眠気がひどいのは時間や科目に関係ない。華道部に所属し月1回活動しているが、花を生けている時に寝たことはない。
- 注目されると急に身体力が抜けることや、興奮したあとに急に寝てしまったり、立っている時に突然倒れたことがある。
- 長い経過の過眠症状があり、カタブレキシーを思わせる症状(下線部)もあったこと、さらに睡眠時間は平日8時間30分と米国疾病管理予防センターが推奨する時間は確保されていることから、睡眠不足症候群よりはナルコレプシーを疑い、脳波検査を施行した。



脳波では覚醒確認後2分で入眠時レム睡眠を認めた(図1).

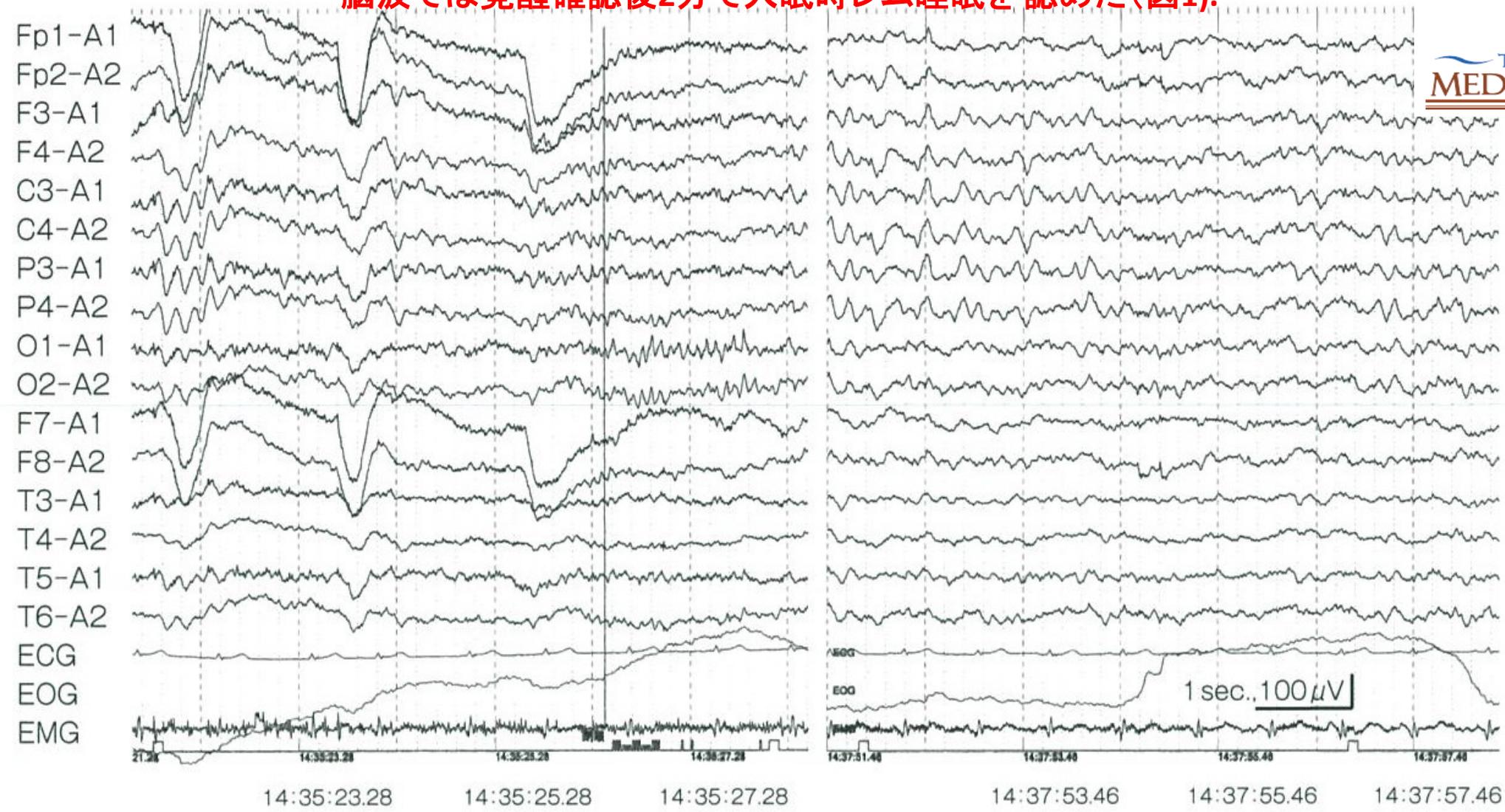


図1 症例1の入眠時レム睡眠

開閉眼を指示され、縦線部で閉眼し両側後等部に α 波が出現している。その2分後の記録では α 波は認めず、急速眼球運動、筋放電の低下が認められ、入眠時レム睡眠と判断した。

症例1:ナルコレプシータイプ1典型例



TOKYO BAY
MEDICAL CENTER

- 開業の先生より「睡眠障害」「アレルギー性鼻炎」として紹介された12歳女兒。
 - 「小学生の頃から眠気が強く、授業中にも、最近では食事中にも寝てしまう」。
 - アレルギー性鼻炎治療を行い、中途覚醒は減少したものの、日中の眠気に改善はなく、ベイに紹介された。
 - 初回受診時、身体所見、神経学的所見に異常は認めなかった。就学前から帰宅後すぐ寝てしまっていた。
 - 初回受診時の生活は起床6時30分、朝食を摂り、7時30分には家を出て学校まで30分の徒歩通学。給食は完食、16時帰宅後すぐに寝る。19時夕食、その後携帯電話操作、宿題を行って22時就床。夜間の中途覚醒は1~2回。
 - 授業中の眠気がひどいのは時間や科目に関係ない。華道部に所属し月1回活動しているが、花を生けている時に寝たことはない。
 - 注目されると急に身体力が抜けることや、興奮したあとに急に寝てしまったり、立っている時に突然倒れたことがある。
 - 長い経過の過眠症状があり、カタプレキシーを思わせる症状(下線部)もあったこと、さらに睡眠時間は平日8時間30分と米国疾病管理予防センターが推奨する時間は確保されていることから、睡眠不足症候群よりはナルコレプシーを疑い、脳波検査を施行した。
 - 脳波では覚醒確認後2分で入眠時レム睡眠を認めた(図1)。
- そこで秋田大学精神科学教室神 林崇博士に依頼して**髄液中のオレキシン®度測定を行ったところ、40pg/mL未満の異常低値**であった。以上よりISCD-3に従い、患児をナルコレプシータイプ1と診断。
 - 第一選択薬はモダフィニルだが、薬価の点からご家族と相談し、メチルフエニデート10 mg朝1回投与で治療を開始。午前中の眠気は消失したが、午後の眠気に変化はなく、12時の服用、さらには16時の服用も許可した。
 - その後宿題、試験勉強を理由に就床時刻が23時近くになることが増えた。また3回服用では頭痛も生じるようになった。そこで服薬は睡眠時間を減らすことが目的ではないこと、本症であるからにはいっそう睡眠時間確保には真剣でなければならないことを繰り返し説明、現在では平日は2~3回服用(20~30 mg/日)、休日には服用しない日(drug holiday)も設け、就床時刻は22時から22時30分、起床時刻は6時30分と安定している。
 - 治療薬を服用しつつ、睡眠時間を削ることも可能。本児含め、睡眠時間を削りたがる傾向のある昨今の日本の若年患者においては、薬剤の管理と生活指導の重要性が今後もきわめて重要だ。

症例2 :特発性過眠症疑いで投薬されていたてんかん例

- 通院先の睡眠医療専門施設が遠方であるため筆者の施設を初診した15歳男児。
- 小学校1年生以来の1~2週に1回の居眠り発作に対し、9歳時に施行した検査結果(MSLT 平均入眠潜時4分, 入眠時レム睡眠なし)に基づいて、特発性過眠症の診断がなされ、モダフィニル、ベタナミンが投与されていた。
- 初回受診時、身体所見、神経学的所見に異常は認めなかった。保育園の頃にも朝からうとうとすることがあり、現在も発作が生じると夜までボーッとしているとのことであった。夜から様子がおかしく、翌朝までもおかしかったこともこれまでに2回あったという。なお症状が2~3日持続したことはないとのことであった。中学入学後、朝からボーとし、昼ごろから眠くなることもあるという。
- 2回目外来受診前日には発作があり、発作の内容を詳細に聞きとることができた。7時の起床時に表情がなくなり、目が据わり、塾に向かう車中で意識は戻ったものの、昼まで眠り、その後塾に行き、塾から戻った際にも顔つきはいつもとは異なり、入浴後の22時過ぎから通常の様子に戻ったという。本人は朝のことは記憶になく、午後塾に行ったとき以降のことは覚えているとのことであった。
- 2回目の外来受診前日のエピソードは複雑部分発作の疑いが強いと考え、脳波を施行した。

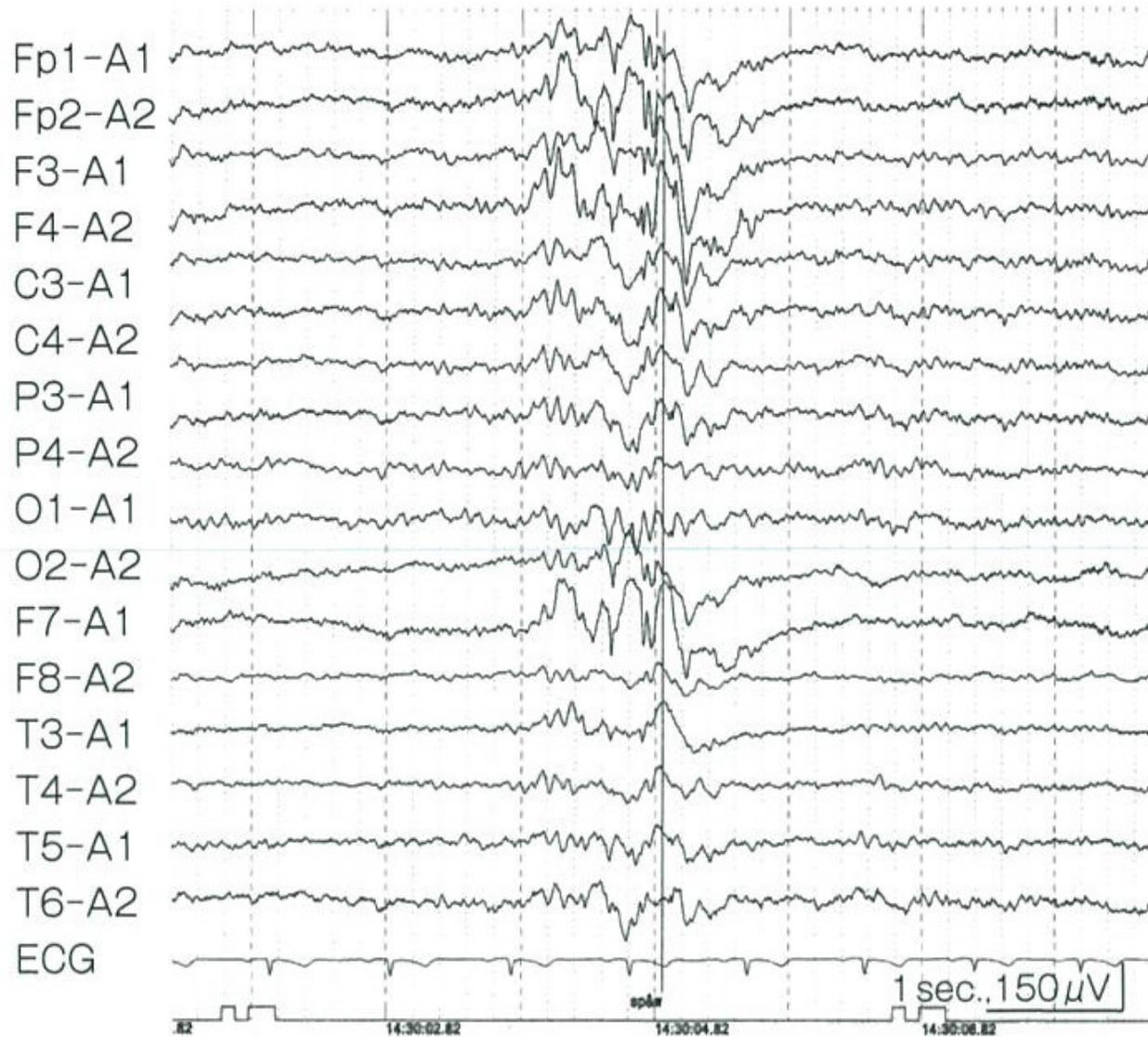


図2 症例3のてんかん性放電

α 波はほとんど認められないN1の記録。前頭部右側優位に棘徐波複合を認める。

症例2:特発性過眠症疑いで投薬されていたてんかん例

- 通院先の睡眠医療専門施設が遠方であるためご家族の選択で筆者の施設を初診した15歳男児。
- 小学校1年生以来の1~2週に1回の居眠り発作に対し、9歳時に施行した検査結果(MSLT 平均入眠潜時4分, 入眠時レム睡眠なし)に基づいて、特発性過眠症の診断がなされ、モダフィニル、ベタナミンが投与されていた。
- 初回受診時、身体所見、神経学的所見に異常は認めなかった。保育園の頃にも朝からうとうとすることがあり、現在も発作が生じると夜までボーッとしているとのことであった。夜から様子がおかしく、翌朝までもおかしかったこともこれまでに2回あったという。なお症状が2~3日持続したことはないとのことであった。中学入学後、朝からボーとし、昼ごろから眠くなることもあるという。
- 2回目の外来受診時には紹介状を持参していただいた。紹介状によると9歳10カ月時に睡眠ポリグラフイーおよびMSLTが施行され、睡眠呼吸障害は認めなかったものの、平均睡眠潜時は4分との記載があった。
- 2回目外来受診前日には発作があり、発作の内容を詳細に聞きとることができた。7時の起床時に表情がなくなり、目が据わり、塾に向かう車中で意識は戻ったものの、昼まで眠り、その後塾に行き、塾から戻った際にも顔つきはいつもとは異なり、入浴後の22時過ぎから通常の様子に戻ったという。本人は朝のことは記憶になく、午後塾に行ったとき以降のことは覚えているとのことであった。
- 2回目の外来受診前日のエピソードは複雑部分発作の疑いが強いと考え、脳波を施行した。
- カタブレキシーを思わせる症状もなく、複雑部分発作でこれまでの諸症状を一元的に説明できる可能性が高いと考え、バルプロ酸を開始したところ発作は認めなくなった。そこでモダフィニル、ベタナミンは中止、その後2年6カ月を経過しているが発作は認めていない。
- 症状を先入観なく解釈することの重要性をあらためて認識させられた。

症例3 :ナルコレプシー疑いで投薬されていた睡眠不足症候群例

- 某大学病院小児科からナルコレプシー疑いで紹介された14歳1カ月の男児.
- 幼稚園の頃からほかの園児が遊んでいるのに一人別室で寝ていることが時々あり, 小学校5~6年時には担任から授業中の居眠りを注意されることがあり, さらに中学に入り授業中の居眠りの指摘が増え, 成績も悪化, 13歳4カ月時に前医を受診.
- 前医での聞き取りによると, 起床6時, 朝食中にも居眠りをし, 塾からの帰宅は22時, 就床0時ですぐに寝つき, 休日は10時に親が起こして起床するとのことであった. 髄液中オレキシン低下はないものの, 日常生活に支障をきたす過眠があるため, モダフィニルを開始, 2錠投与でも症状改善を認めないため筆者の施設に紹介された.
- 初回受診時, 身体所見, 神経学的所見に異常は認めなかった. その時期の生活は起床6時30分, 朝食を摂り, 7時30分には家を出て学校まで10分の徒歩通学. 給食は完食, ほぼ連日17時30分までテニス部の活動があり, 帰宅後はスマホでゲームをし, 20時夕食, 23時就床で寝つきはよく, 中途覚醒もないとのことであった. カタブレキシーを思わせる症状には気づかれていなかった.
- 長い経過の過眠症状があるものの, カタブレキシーを思わせる症状はなく, また睡眠時間は平日7時間30分と米国疾病管理予防センターが推奨する時間(6~12歳で9~12時間, 13~18歳は8~10時間)より短く, かつ休日の起床時刻の遅れもあり, 睡眠不足症候群の除外が必要と考え, 睡眠表の記載とさらなる睡眠時間確保を指示した.
- 1カ月後の外来では塾をやめて22時就床が可能となり, 7時15分に起こすとすぐに起床できるようになっていた. また授業中の居眠りは減少, モダフィニルを直近1週間は自主的に1錠に減らしているとのことであった. さらに1カ月後の外来では, 就床22時, 起床7時15分, 休日の起床時刻も7時30分になり, 直近1カ月の授業中の居眠りは2回のみになっていた. また朝も起こさなくても自分から起きるようになったとのことであった. そこでモダフィニル服用は中止としたが, 1カ月後の外来でも授業中の居眠りはなく, 22時就床, 7時15分起床となっていた. さらに9時間以上寝ていれば学校でも寝ないですむとの本人の発言もあった. ただし休日の起床時刻の多少の遅れはあるという.
- 以上より睡眠不足症候群と診断. その後塾も再開(週5回17~20時)したが, 22時就床は維持でき, 過眠症状は認めていない.
- 睡眠不足症候群に関する情報がいまだ十分に小児科医には広まっていないことをあらためて感じさせられた.

本日の予定

- ここまでがイントロ
- 神山の外来のまとめ-Sleep disorders の国際分類に従って
- **睡眠不足症候群**
- 睡眠時間が短いことの問題点
- 望ましい睡眠時間
- 対応は？
- Social jet lag
- メラトニン
- 神山の独り言



睡眠障害国際分類

International Classification of Sleep Disorders, Third Edition

第3版



American Academy of Sleep Medicine
訳 日本睡眠学会 診断分類委員会

待望の睡眠障害国際分類(ICSD-3)

日本語翻訳版完成!

2005年に出版されたICSD-2の改訂版であるICSD-3が2014年に刊行された。本書は、日本睡眠学会診断分類委員会によるその日本語翻訳版である。大きく7分類された睡眠障害の症状、経過、疫学、病態、鑑別診断などが最新の文献的知見に基づき、コンパクトに網羅されている。睡眠医療関係者必携の書。

ライフ・サイエンス

1. 不眠症： 男性22.3%、女性20.5%
2. 睡眠関連呼吸障害群
閉塞性睡眠時無呼吸症候群：
2.2 - 4.8%
3. 中枢性過眠症群
ナルコレプシー： 0.03%
過眠(含睡眠不足症候群)：14.9%
4. 概日リズム睡眠・覚醒障害群
睡眠相後退症候群： 0.1 - 0.4%
5. 睡眠時随伴症群
ノンレム睡眠睡眠時随伴症群
睡眠時驚愕症 1 - 6%
レム睡眠睡眠時随伴症群
レム睡眠行動障害、悪夢
その他の睡眠時随伴症群
睡眠時遺尿症(18歳)： 1 - 2%
6. 睡眠関連運動障害群
レストレスレッグズ症候群： 1%
周期性四肢運動異常症： 7.1%

土井由利子「睡眠障害の疫学」
(南山堂 治療vo.89 2007年1月 臨時増刊)
を一部改変

睡眠不足症候群の診断基準⁵⁾



- 基準A-Fが満たされなければならない。
- A 耐えがたい睡眠要求や日中に寝込んでしまうことが毎日ある。思春期前の小児では、眠気の結果として生じる行動異常の訴えがある。
- B 本人の生活履歴や親族の生活習慣によって確立された患者の睡眠時間、睡眠日誌またはアクチグラフ記録は、その年齢に期待される標準値よりも通常短い。
- C 短縮された睡眠パターンは、少なくとも3か月間、ほとんどの日に認められる。
- D 患者は目覚まし時計や他人に起こされることで睡眠時間を短くしてお週末や休暇中など、こうした手段を使わない時には、一般的にはより長く眠る。
- E 総睡眠時間を延長させると、眠気の症状が解消する。
- F 症状は、他の未治療の睡眠障害、薬物または物質の影響、その他の身体疾患、神経疾患、精神疾患ではよりよく説明できない。

睡眠不足症候群では、

- 正常な覚醒状態を維持するために必要な夜間の睡眠をとることができず眠気が生じる.
- 症状としては攻撃性の高まり, 注意や集中力, 意欲の低下, 疲労, 落ち着きのなさ, 協調不全, 倦怠, 食欲不振, 胃腸障害などが生じ, その結果さらに不安や抑うつが生じる場合もある.
- 患者自身は慢性の睡眠不足にあることを自覚していない.
- では実際の外来では？

東京ベイ浦安市川医療センター睡眠外来開設後56ヶ月間(2012年8月～2017年3月)に本外来を受診した**20歳以下の初診患者**のプロフィールを診療録上で後方視的にInternational classification of sleep disorders ver. 3 (ICSD-3)に基づいて検討。



延べ受診患者2157名中**該当患者数は181名**で、この中で14名が**以前起立性調節障害(OD)の診断を受けていた**。

年齢分布;-5歳36名(男21名、女15名、以下21/15)、6-10歳27名(13/14)、11-15歳71名(42/29)、16-20歳47名(23/24)

診断;**過眠症64名**、リズム障害/不眠症が各28名、睡眠関連運動異常症(restless legs syndrome、律動性運動異常症等)15名。

- **最終診断が過眠症となった64名の内訳**

睡眠不足症候群56名(うち8名でODと既診断)、ナルコレプシー6名、周期性過眠症2名。

- **睡眠不足症候群56名の主訴**

「朝起きることができない」が35名、「昼間の眠気」12名、「授業中の居眠り」8名、朝の不快感が1名。

→ **睡眠不足症候群患者の62.5%の主訴が「朝起きることができない」。**

- **睡眠外来に紹介されたOD患者さん14名**

8名を睡眠不足症候群、5名をリズム障害、1名を不眠症と診断。

「朝が弱い」→OD と考えがちですが、

治療への反応が悪いODの患者さんには

睡眠不足症候群を含む、睡眠関連疾患の可能性も考えては？

睡眠不足症候群患者56名について、 主訴たる諸症状出現前の睡眠時間を検討

年齢 (歳)	人数	平日の 就床時刻	平日の 起床時刻	週末の 就床時刻	週末の 起床時刻	平日の 睡眠時間	週末の 睡眠時間
9-15	33名	23:24	6:47	23:34	10:13	7.4	10.7
16-20	23名	00:25	6:32	0:06	10:02	6.1	9.9

休日の起床時刻の遅れが著明で、これによって睡眠不足を補っていたのであろう。睡眠不足の増あるいは心身側の負荷への対応困難等で、この補填が十分でなくなると、平日朝の起床困難、昼間の眠気、午前中の授業中の居眠りが生じてくるのでしょう。

日常診療で睡眠不足を察知する症状

→ 「休日の朝寝坊」

「(午前中の) 授業中の居眠りの増加」

「寝つきがよすぎる事」

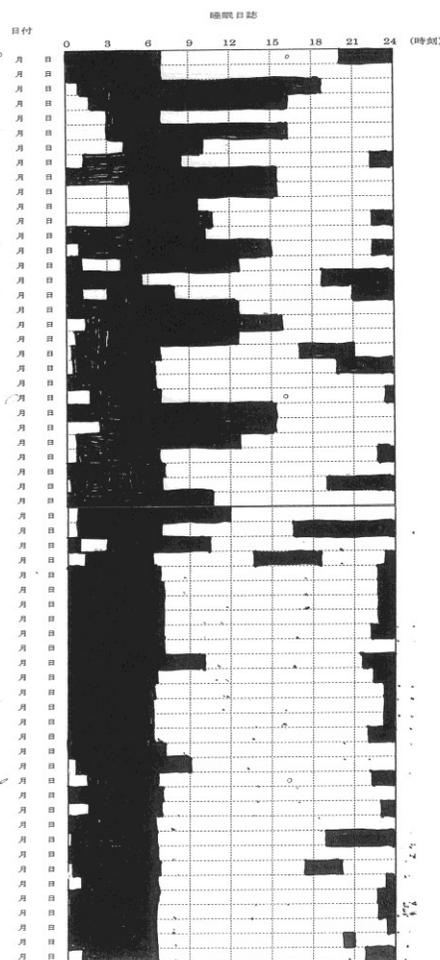
17歳、男子 朝起きることができない

高校2年になったばかりの4月に「朝起きることができない」を主訴に外来を受診。

高1の秋から特にきっかけなく朝起きることが難しくなった。

0時に就床し、20時間寝ることもあった。

夜中に食事を2度取ることもあるという。



- ←
 - ・睡眠表をつけていただいたところ、生活リズムは不規則で、0時前の時間帯は起きていることが多かった。
 - ・不適切な睡眠衛生による不眠とその結果の過眠の可能性を考え、時間をかけて説明をした。
 - ・その結果、朝食と夕食の規則性を心がけ、パソコンを夜はやらないようにし、早く寝るようにした。
 - ・そして早く寝ると朝起きることができると実感した。
 - ・ただ週末や試験後には朝寝坊や早寝で睡眠不足を取り返している。
- ←
 - ・比較的必要な睡眠時間が多い方での睡眠不足症候群と考えた。
 - ・二学期はじめに多少乱れた生活習慣も大きな乱れとはならず、12月になっても0時前に寝るように心がけ、朝は630-700に自分で起きている。
- ←
 - ・外来での受け答えの中では明らかにできなかった不適切な睡眠衛生につながる生活習慣(夜間のパソコン等)に自ら気づき、生活リズムの乱れを最小限に食い止めることができた。

←外来受診日

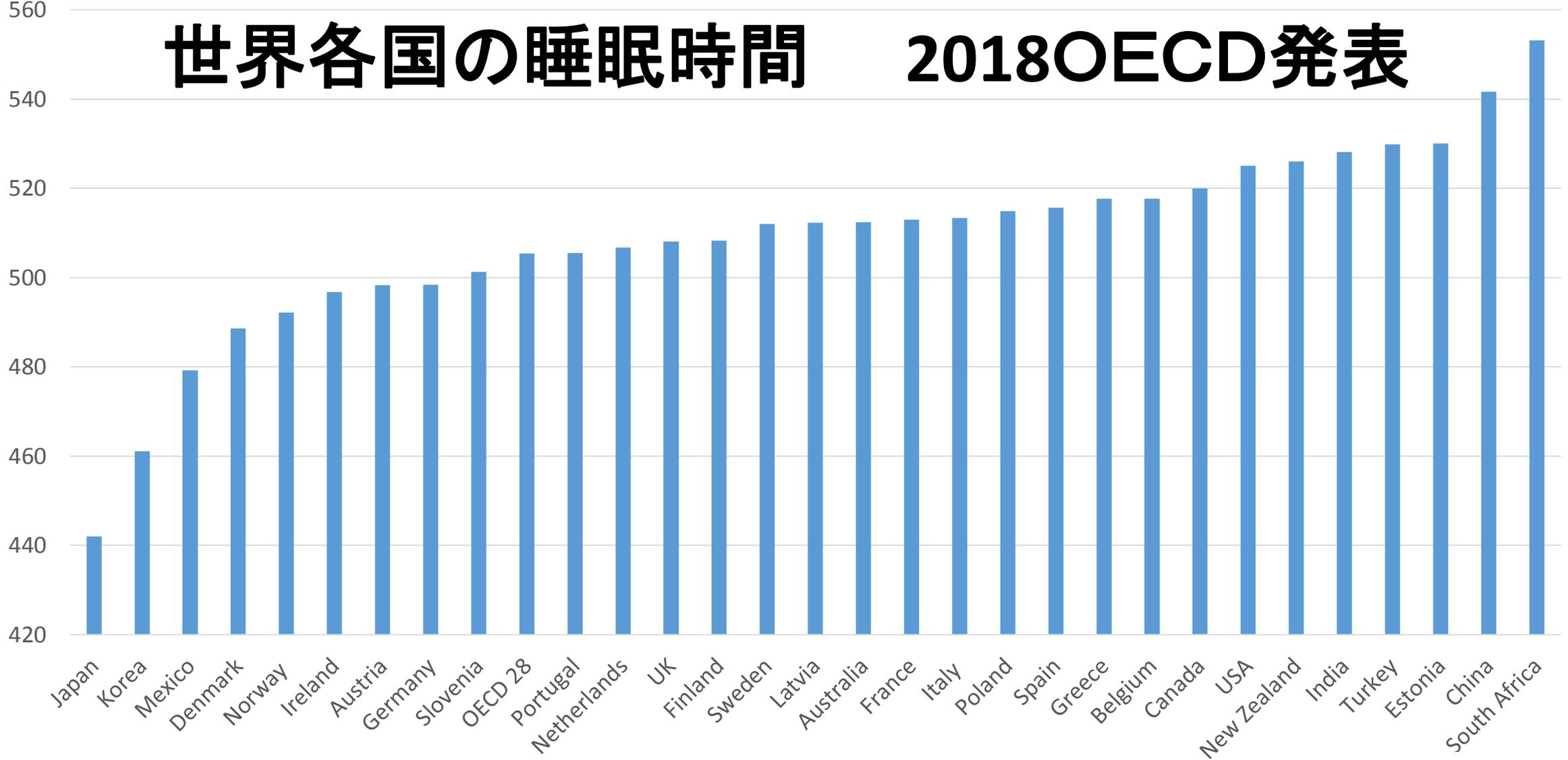
本日の予定

- ここまでがイントロ
- 神山の外来のまとめ-Sleep disorders の国際分類に従って
- 睡眠不足症候群
- **睡眠時間が短いことの問題点**
- 望ましい睡眠時間
- 対応は？
- Social jet lag
- メラトニン
- 神山の独り言

分

世界各国の睡眠時間

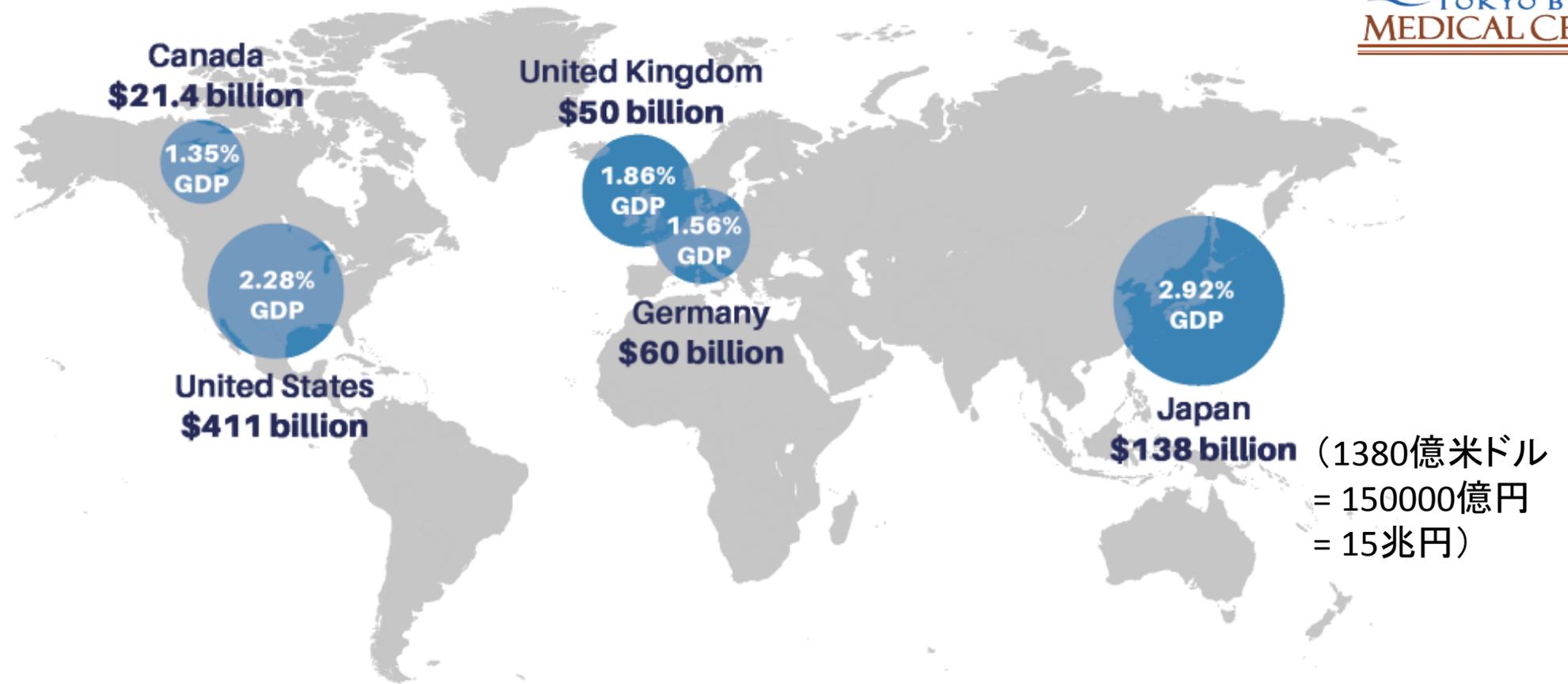
2018OECD発表



日本442分(男性448分、女性435分)、韓国461分、
・・・OECD平均505分(男性502分、女性510分)
・・・米国525分、中国542分、南アフリカ553分



睡眠不足に伴う経済的損失を示す図



Map showing economic costs of insufficient sleep across five
OECD countries
Jess Plumridge/RAND Europe

<https://www.rand.org/randeurope/research/projects/the-value-of-the-sleep-economy.html>

Health in a 24-h society

Shantha MW Rajaratnam, Josephine Arendt

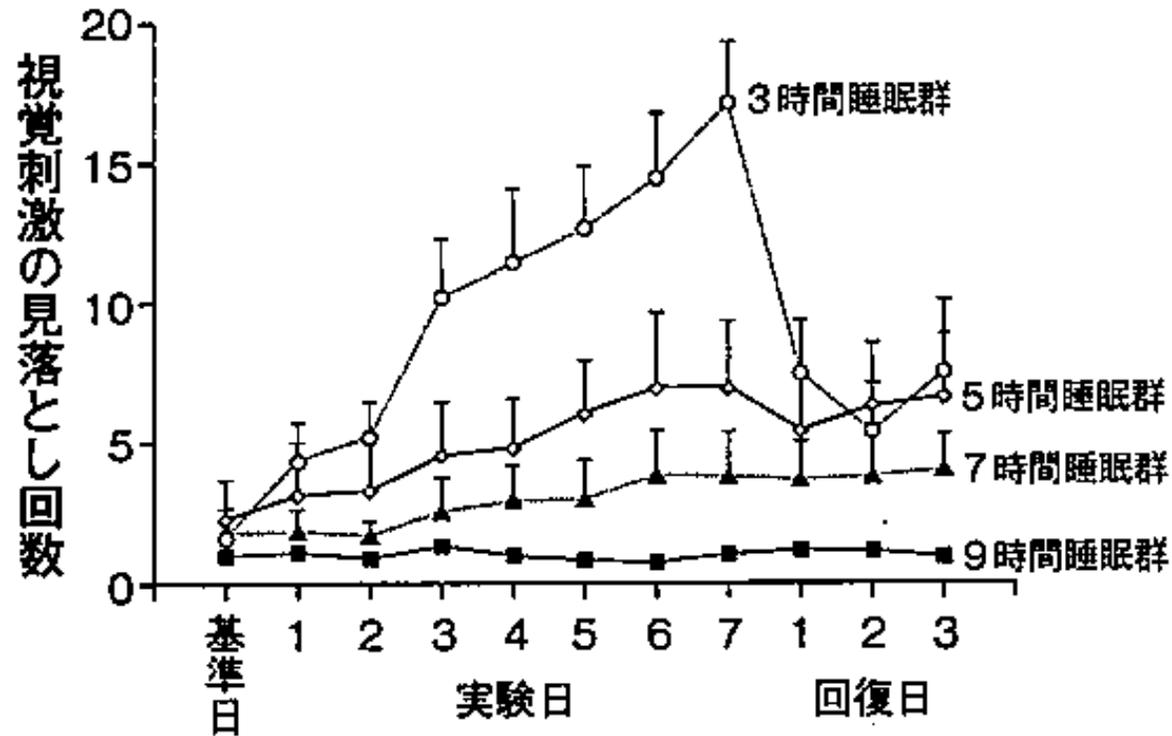
With increasing economic and social demands, we are rapidly evolving into a 24-h society. In any urban economy, about 20% of the population are required to work outside the regular 0800–1700 h working day and this figure is likely to increase. Although the increase in shiftwork has led to greater flexibility in work schedules, the ability to provide goods and services throughout the day and night, and possibly greater employment opportunities, the negative effects of shiftwork and chronic sleep loss on health and productivity are now being appreciated. For example, sleepiness surpasses alcohol and drugs as the greatest identifiable and preventable cause of accidents in all modes of transport. Industrial accidents associated with night work are common, perhaps the most famous being Chernobyl, Three Mile Island, and Bhopal.

Lancet 2001; **358**: 999–1005

Centre for Chronobiology, School of Biomedical and Life Sciences,
University of Surrey, Guildford GU2 7XH, UK (S M W Rajaratnam PhD,
Prof J Arendt PhD)

Correspondence to: Prof Josephine Arendt
(e-mail: j.arendt@surrey.ac.uk)

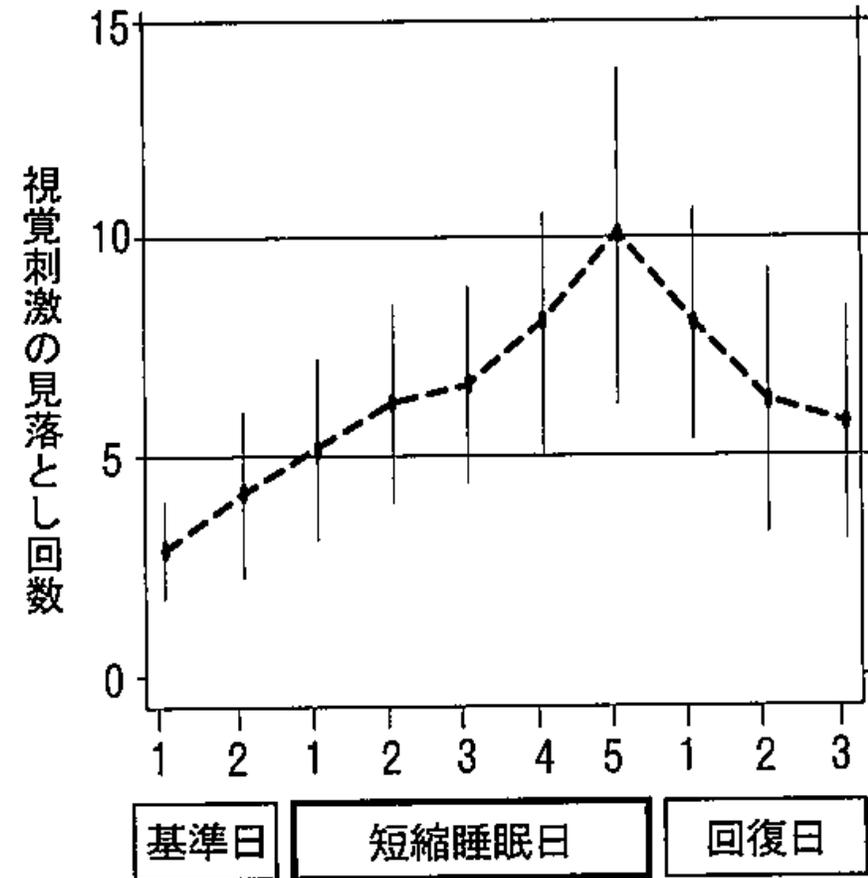
図4 短縮睡眠の作業能力に及ぼす蓄積的な影響⁵⁾



基準日(睡眠8時間)、実験日(各条件の睡眠時間)、回復日(睡眠8時間)。縦軸は視覚刺激が示されてから0.5秒たっても反応できなかった(見落とし)回数を表す

Belenkyら、2003

図5 短縮睡眠の前中後の作業能力⁶⁾

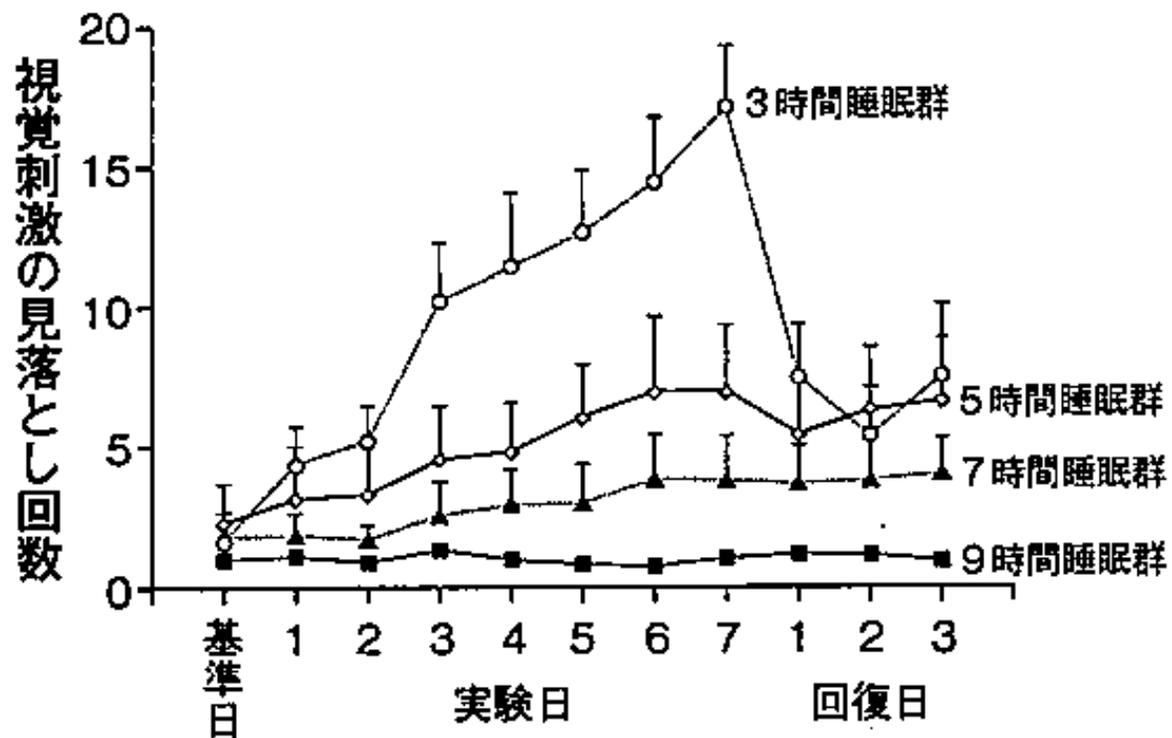


基準日(睡眠8時間)、短縮睡眠日(睡眠4時間)、回復日(睡眠8時間)

Axelssonら、2008

1. 寝る間を惜しんで仕事をしてても 成果はあがりません。

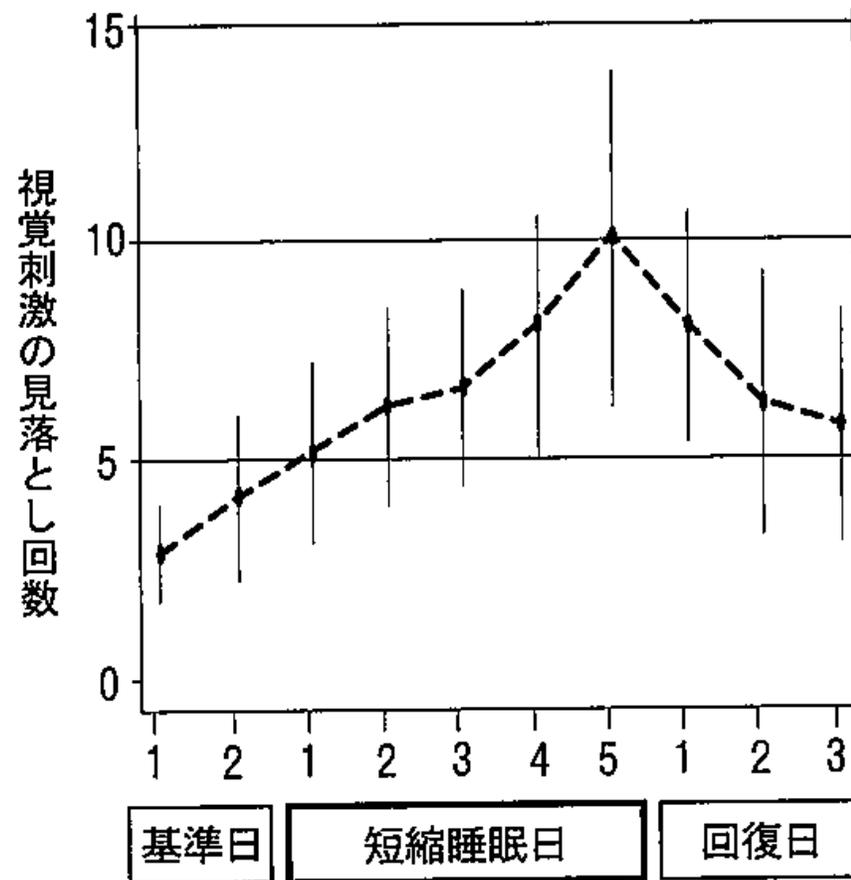
図4 短縮睡眠の作業能力に及ぼす蓄積的な影響⁵⁾



基準日(睡眠8時間)、実験日(各条件の睡眠時間)、回復日(睡眠8時間)。縦軸は視覚刺激が示されてから0.5秒たっても反応できなかった(見落とし)回数を表す

Belenkyら、2003

図5 短縮睡眠の前中後の作業能力⁶⁾

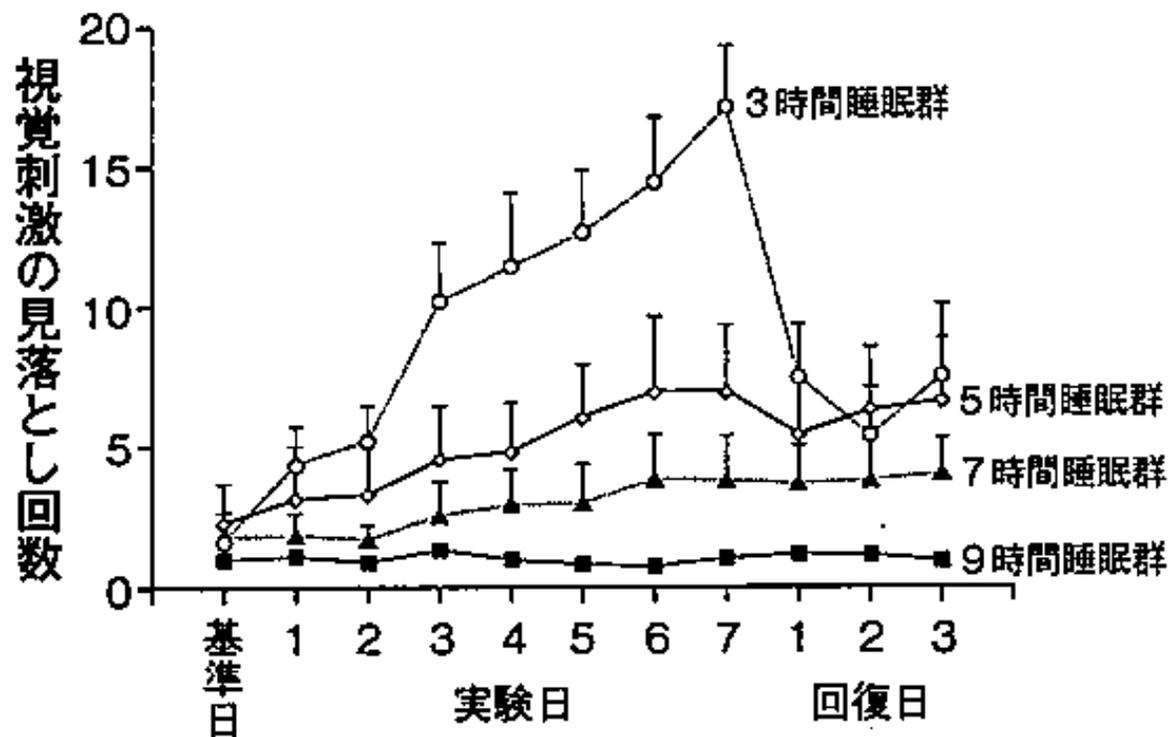


基準日(睡眠8時間)、短縮睡眠日(睡眠4時間)、回復日(睡眠8時間)

Axelssonら、2008

2. 寝だめはきかない。借眠がまずい。

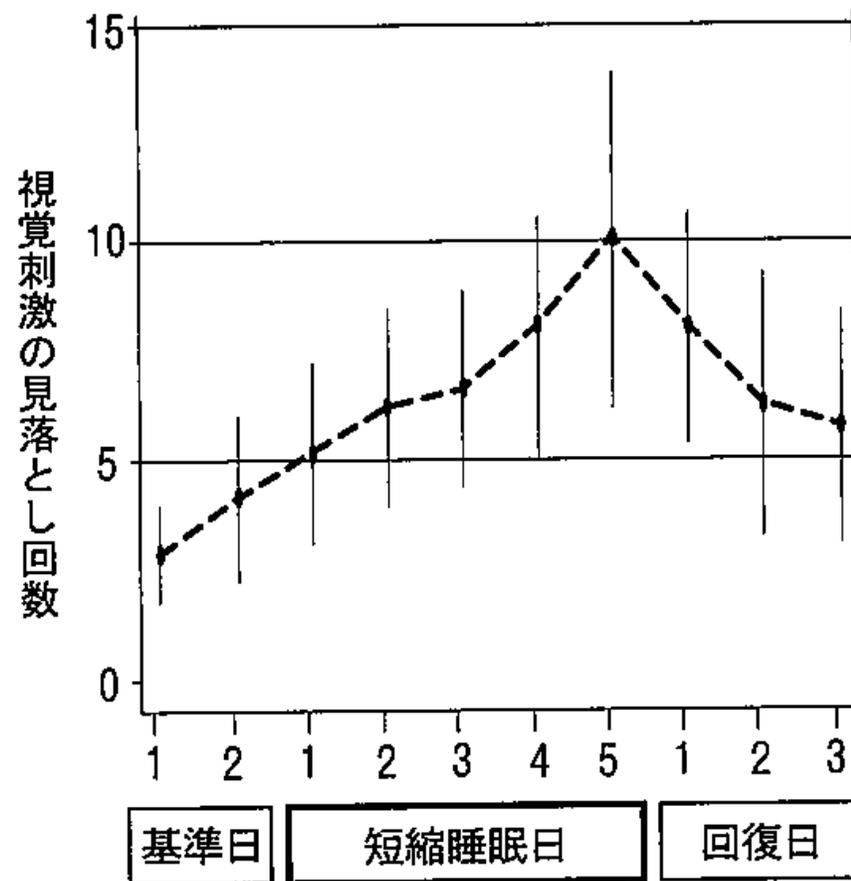
図4 短縮睡眠の作業能力に及ぼす蓄積的な影響⁵⁾



基準日(睡眠8時間)、実験日(各条件の睡眠時間)、回復日(睡眠8時間)。縦軸は視覚刺激が示されてから0.5秒たっても反応できなかった(見落とし)回数を表す

Belenkyら、2003

図5 短縮睡眠の前中後の作業能力⁶⁾



基準日(睡眠8時間)、短縮睡眠日(睡眠4時間)、回復日(睡眠8時間)

Axelssonら、2008

借眠の返済期間

西野精治著
スタンフォード式最高の睡眠
サンマーク出版 p49

- 普段連日平均7.5時間寝ていた方8名。
- 連日14時間ベッドで横になることを強制。
- 初日何時間寝たと思いますか？

- [Barbato G¹](#), [Barker C](#), [Bender C](#), [Giesen HA](#), [Wehr TA](#). Extended sleep in humans in 14 hour nights (LD 10:14): relationship between REM density and spontaneous awakening. [Electroencephalogr Clin Neurophysiol](#). 1994 Apr;90(4):291-7.

借眠の返済期間

西野精治著
スタンフォード式最高の睡眠
サンマーク出版 p49

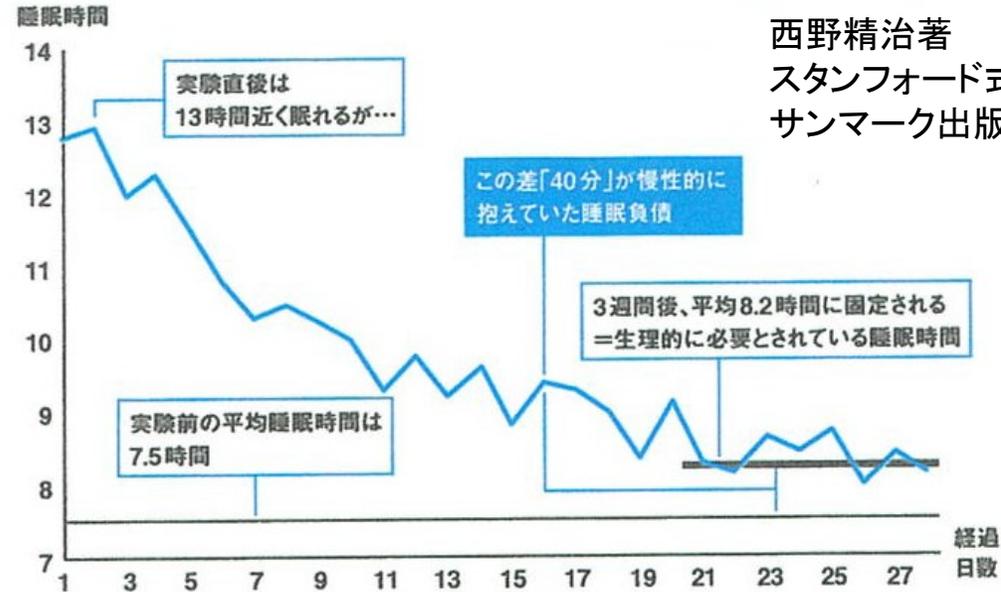
- 普段連日平均7.5時間寝ていた方8名。
- 連日14時間ベッドで横になることを強制。
- 初日、何時間寝たと思いますか？
- 1週間後、何時間寝たと思いますか？

- [Barbato G¹](#), [Barker C](#), [Bender C](#), [Giesen HA](#), [Wehr TA](#). Extended sleep in humans in 14 hour nights (LD 10:14): relationship between REM density and spontaneous awakening. [Electroencephalogr Clin Neurophysiol](#). 1994 Apr;90(4):291-7.

借眠の返済期間

- 普段連日平均7.5時間寝ていた方8名。
- 連日14時間ベッドで横になることを強制。

図4 「14時間連続」ベッドに入るとどうなる?



- 実験初日 13時間眠った。
- その後睡眠時間は減り、1週間後には睡眠時間は9-10時間に。
- 実験開始3週間で睡眠時間は8.2時間で固定。これが必要な睡眠時間であろう。
- つまりこの方々は期間は不明だが $8.2-7.5=0.7$ 時間(42分)の睡眠不足が連日あった。
- そしてこの睡眠不足を解消するのに3週間かかった、といえる。

❗ 寝ただけ寝ても、睡眠不足解消に3週間かかる!

- [Barbato G¹, Barker C, Bender C, Giesen HA, Wehr TA.](#) Extended sleep in humans in 14 hour nights (LD 10:14): relationship between REM density and spontaneous awakening. [Electroencephalogr Clin Neurophysiol.](#) 1994 Apr;90(4):291-7.

Fatigue, alcohol and performance impairment

NATURE | VOL 388 | 17 JULY 1997

Dawson A, & Reid K. p.235

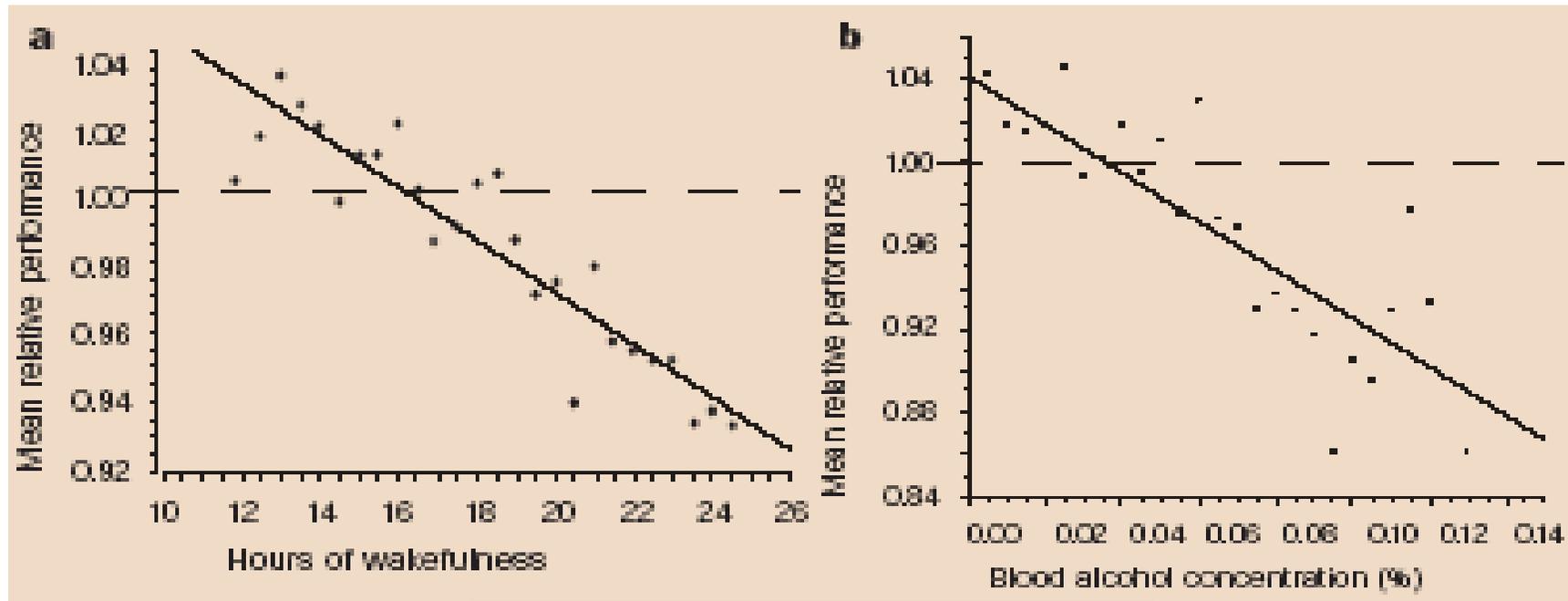


Figure 1 Scatter plot and linear regression of mean relative performance levels against: **a**, time, between the tenth and twenty-sixth hour of sustained wakefulness ($F_{1,24}=132.9$, $P<0.05$, $R^2=0.92$); and **b**, blood alcohol concentrations up to 0.13%, ($F_{1,24}=54.4$, $P<0.05$, $R^2=0.69$).

Fatigue, alcohol and performance impairment

NATURE | VOL 388 | 17 JULY 1997

Dawson A, & Reid K. p.235

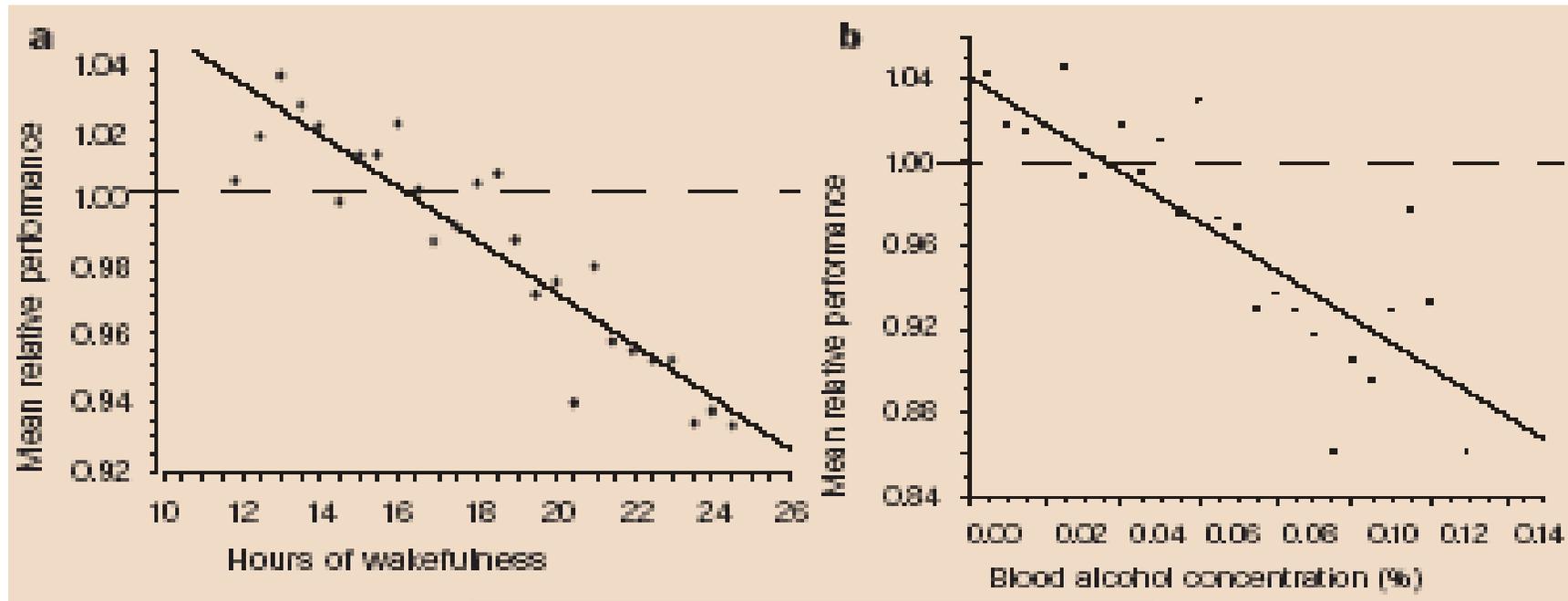
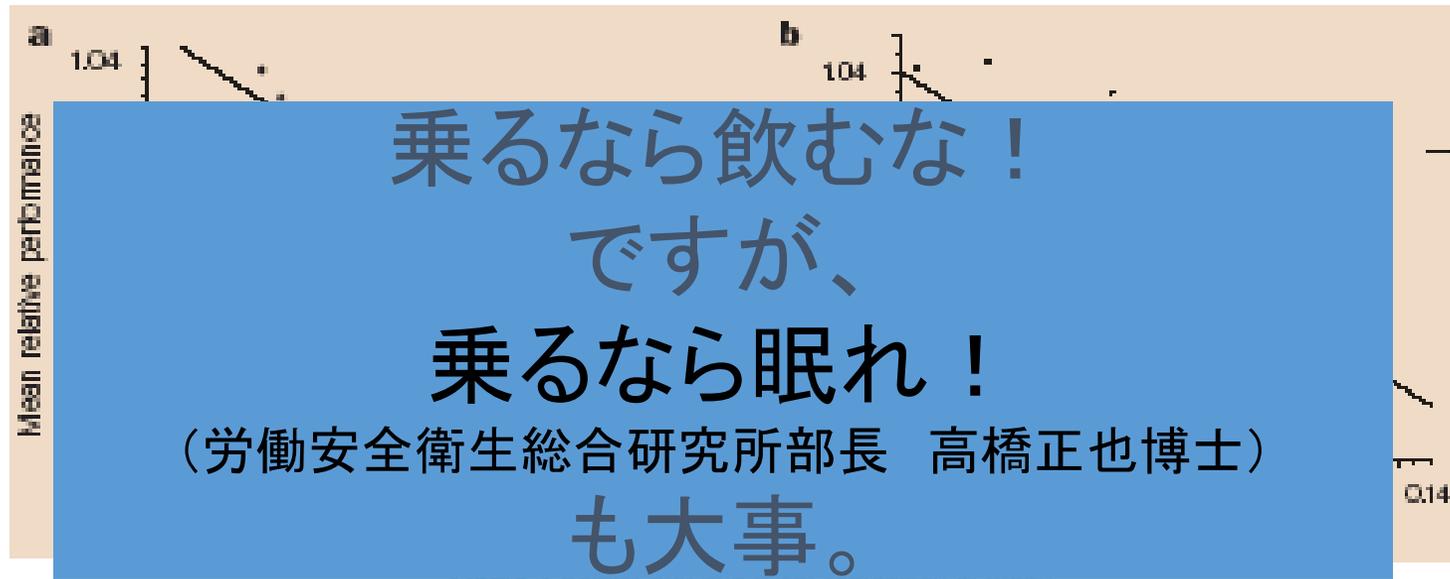


Figure 1 Scatter plot and linear regression of mean relative performance levels against: **a**, time, between the tenth and twenty-sixth hour of sustained wakefulness ($F_{1,24}=132.9$, $P<0.05$, $R^2=0.92$); and **b**, blood alcohol concentrations up to 0.13%, ($F_{1,24}=54.4$, $P<0.05$, $R^2=0.69$).

Fatigue, alcohol and performance impairment

NATURE | VOL 388 | 17 JULY 1997

Dawson A, & Reid K. p.235



relative performance levels against **a**, time, between the tenth and twenty-sixth hour of sustained wakefulness ($F_{1,24}=132.9$, $P<0.05$, $R^2=0.92$); and **b**, blood alcohol concentrations up to 0.13%, ($F_{1,24}=54.4$, $P<0.05$, $R^2=0.69$).

睡眠の心身への影響

睡眠の研究方法の問題点 4時間睡眠で6晩（8, 12時間睡眠と比較）

- 耐糖能低下（糖尿病）、夕方のコルチゾール低下不良（→肥満）、
交感神経系活性上昇（高血圧）、ワクチンの抗体産生低下（免疫能低下）
- 老化と同じ現象



Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function

Summary

Background Chronic sleep debt is becoming increasingly common and affects millions of people in more-developed countries. Sleep debt is currently believed to have no adverse effect on health. We investigated the effect of sleep debt on metabolic and endocrine functions.

Methods We assessed carbohydrate metabolism, thyrotropic function, activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and sympathovagal balance in 11 young men after time in bed had been restricted to 4 h per night for 6 nights. We compared the sleep-debt condition with measurements taken at the end of a sleep-recovery period when participants were allowed 12 h in bed per night for 6 nights.

Findings Glucose tolerance was lower in the sleep-debt condition than in the fully rested condition ($p < 0.02$), as were thyrotropin concentrations ($p < 0.01$). Evening cortisol concentrations were raised ($p = 0.0001$) and activity of the sympathetic nervous system was increased in the sleep-debt condition ($p < 0.02$).

Interpretation Sleep debt has a harmful impact on carbohydrate metabolism and endocrine function. The effects are similar to those seen in normal ageing and, therefore, sleep debt may increase the severity of age-related chronic disorders.

Lancet 1999 **354**: 1435–39

アルツハイマーは睡眠不足から？...米研究チーム発表

【ワシントン＝山田哲朗】睡眠不足がアルツハイマー病を引き起こす可能性があるとの研究結果を、米ワシントン大などの研究チームが24日の米科学誌サイエンス電子版に発表した。

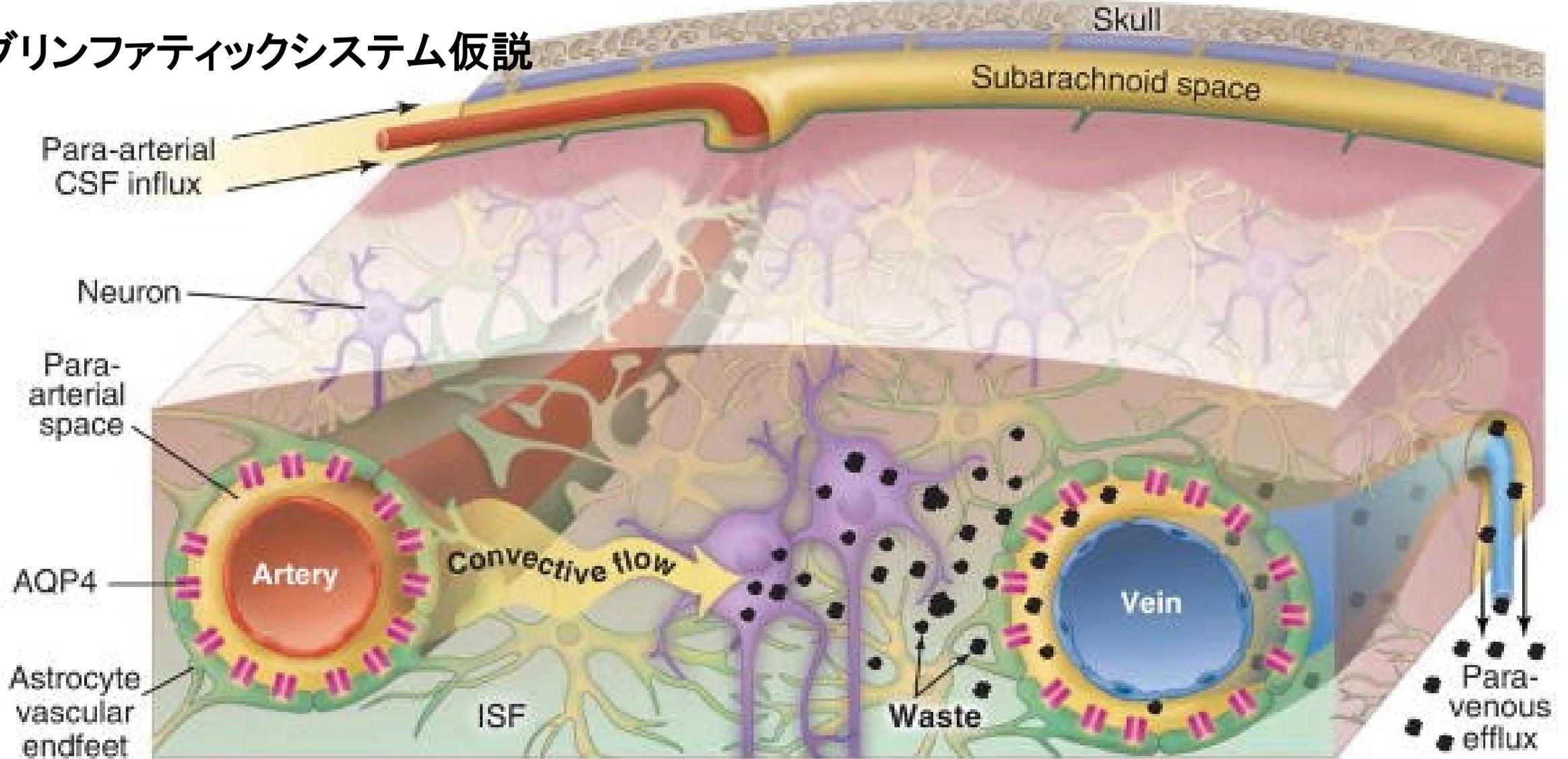
物忘れがひどくなるアルツハイマー病は、脳内に**アミロイドベータ(A β)**という異常なたんぱく質が蓄積するのが原因と考えられている。

研究チームは、遺伝子操作でアルツハイマー病にかかりやすくしたマウスの脳内を観察。**A β が起きている時に増え、睡眠中に減る**ことに気づいた。さらに西野精治・スタンフォード大教授らが、起きている時間が長いマウスではA β の蓄積が進むことを確認。不眠症の治療薬を与えるとA β の蓄積は大幅に減った。

研究チームは「十分な睡眠を取ればアルツハイマーの発症が遅れるかもしれない。慢性的な睡眠障害のある人が、高齢になって発症しやすいかどうか調べる必要がある」としている。

(2009年9月25日 読売新聞)

グリンファティックシステム仮説



Convective glymphatic fluxes of CSF and ISF propel the waste products of neuron metabolism into the paravenous space, from which they are directed into lymphatic vessels and ultimately return to the general circulation for clearance by the kidney and liver.

毎日新聞

Arch Intern Med. 2009 Jan 12;169(1):62-7.

睡眠不足だったり、眠りの質が悪いほど風邪をひきやすいことが米カーネギーメロン大などの研究チームが実施した調査で分かり、今月の米医師会誌（JAMA）に掲載した。予防には日ごろから、十分な睡眠が必要と言われるが、それを裏付けたことになる。

睡眠不足で風邪ひきやすくなる

7時間未満…8時間以上の2.9倍

うたた寝「あり」…「ほとんどなし」の5.5倍

免疫性に影響？
未満の人では8時間以上の人に比べて風邪をひいた人の割合は2.9倍も高いことが分かった。また、ベッドで寝ている時間の割合が92%未満の人では大半をへた。その結果、睡眠が7時間未満の人では8時間以上の人に比べて5.5倍も多かった。体重や社会的地位などの因果関係は認められなかった。風邪をひきやすい状況になっても、十分に質の高い睡眠を取っていれば発症しにくいことをうかがわせた。研究チームは「風邪予防には睡眠と言われてきたが、それを示すデータは乏しかった。睡眠が免疫力に影響を及ぼしているのではないか」と指摘している。

【田中泰義】

□ 1: [Arch Intern Med](#). 2009 Jan 12;169(1):62-7.

FULL TEXT AT
ARCHIVES OF
INTERNAL MEDICINE



Sleep habits and susceptibility to the common cold.

[Cohen S](#), [Doyle WJ](#), [Alper CM](#), [Janicki-Deverts D](#), [Turner RB](#).

Department of Psychology, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA 15213, USA. scohen@cmu.edu

BACKGROUND: Sleep quality is thought to be an important predictor of immunity and, in turn, susceptibility to the common cold. This article examines whether sleep duration and efficiency in the weeks preceding viral exposure are associated with cold susceptibility. METHODS: A total of 153 healthy men and women (age range, 21-55 years) volunteered to participate in the study. For 14 consecutive days, they reported their sleep duration and sleep efficiency (percentage of time in bed actually asleep) for the previous night and whether they felt rested. Average scores for each sleep variable were calculated over the 14-day baseline. Subsequently, participants were quarantined, administered nasal drops containing a rhinovirus, and monitored for the development of a clinical cold (infection in the presence of objective signs of illness) on the day before and for 5 days after exposure. RESULTS: There was a graded association with average sleep duration: participants with less than 7 hours of sleep were 2.94 times (95% confidence interval [CI], 1.18-7.30) more likely to develop a cold than those with 8 hours or more of sleep. The association with sleep efficiency was also graded: participants with less than 92% efficiency were 5.50 times (95% CI, 2.08-14.48) more likely to develop a cold than those with 98% or more efficiency. These relationships could not be explained by differences in prechallenge virus-specific antibody titers, demographics, season of the year, body mass, socioeconomic status, psychological variables, or health practices. The percentage of days feeling rested was not associated with colds. CONCLUSION: Poorer sleep efficiency and shorter sleep duration in the weeks preceding exposure to a rhinovirus were associated with lower resistance to illness.

寝ないと 太る

[Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E.](#)

Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index.

PLoS Med. 2004 Dec;1(3):e62.

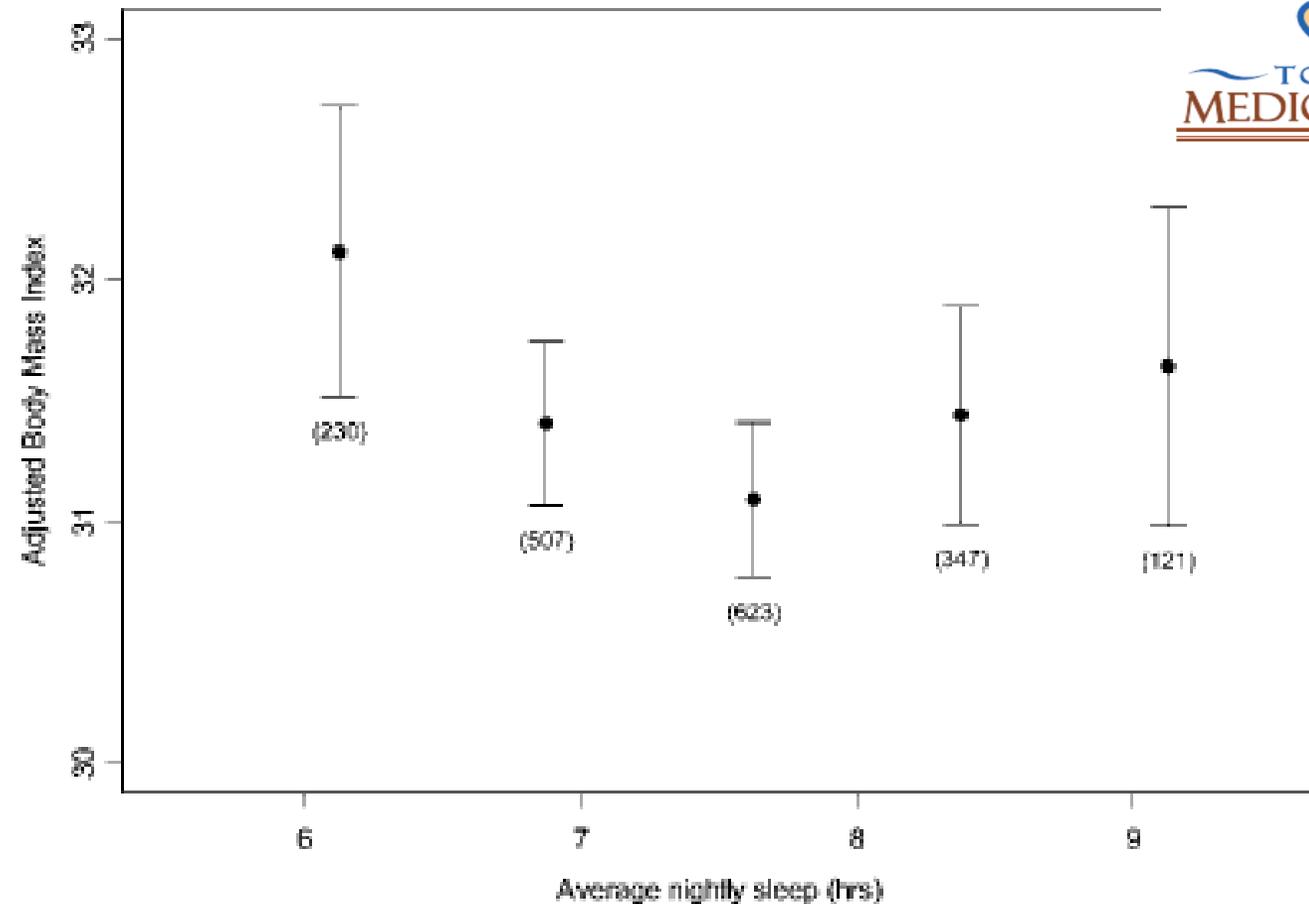
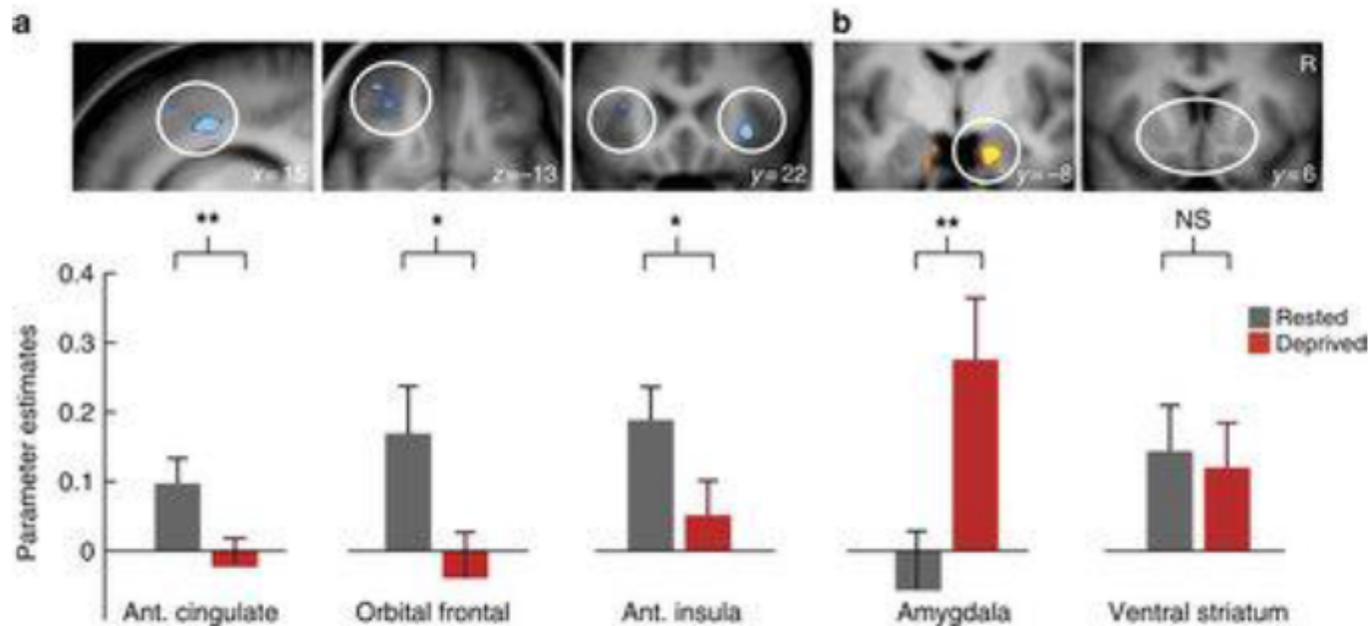


Figure 2. The Relationship between BMI and Average Nightly Sleep
Mean BMI and standard errors for 45-min intervals of average nightly sleep after adjustment for age and sex. Average nightly sleep values predicting lowest mean BMI are represented by the central group. Average nightly sleep values outside the lowest and highest intervals are included in those categories. Number of visits is indicated below the standard error bars. Standard errors are adjusted for within-subject correlation.



寝不足だと食欲が理性に勝る！？

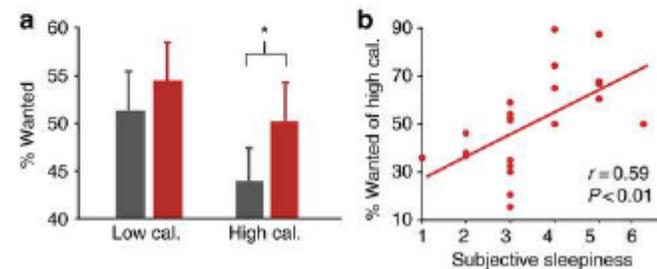
[Greer SM](#), [Goldstein AN](#), [Walker MP](#). The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. [Nat Commun](#). 2013 Aug 6;4:2259.



23人の健康な若者に睡眠を十分に取った翌日と徹夜した翌日MRIを撮影。

睡眠不足のときの脳では、判断力を司る前頭葉の活性が減少(a)。一方で、報酬や情動に関連する扁桃体の活性が増大。

さらに被験者に80種類の食事(果実や野菜などの健康的なものからジャンクフードまでの各種)をみせたところ、睡眠不足の時には高カロリー一食を求め、また自覚的な睡眠不足の程度に応じて高カロリー一食を好んだ。



寝ないと 太る

[Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E.](#)

Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index.

PLoS Med. 2004 Dec;1(3):e62.

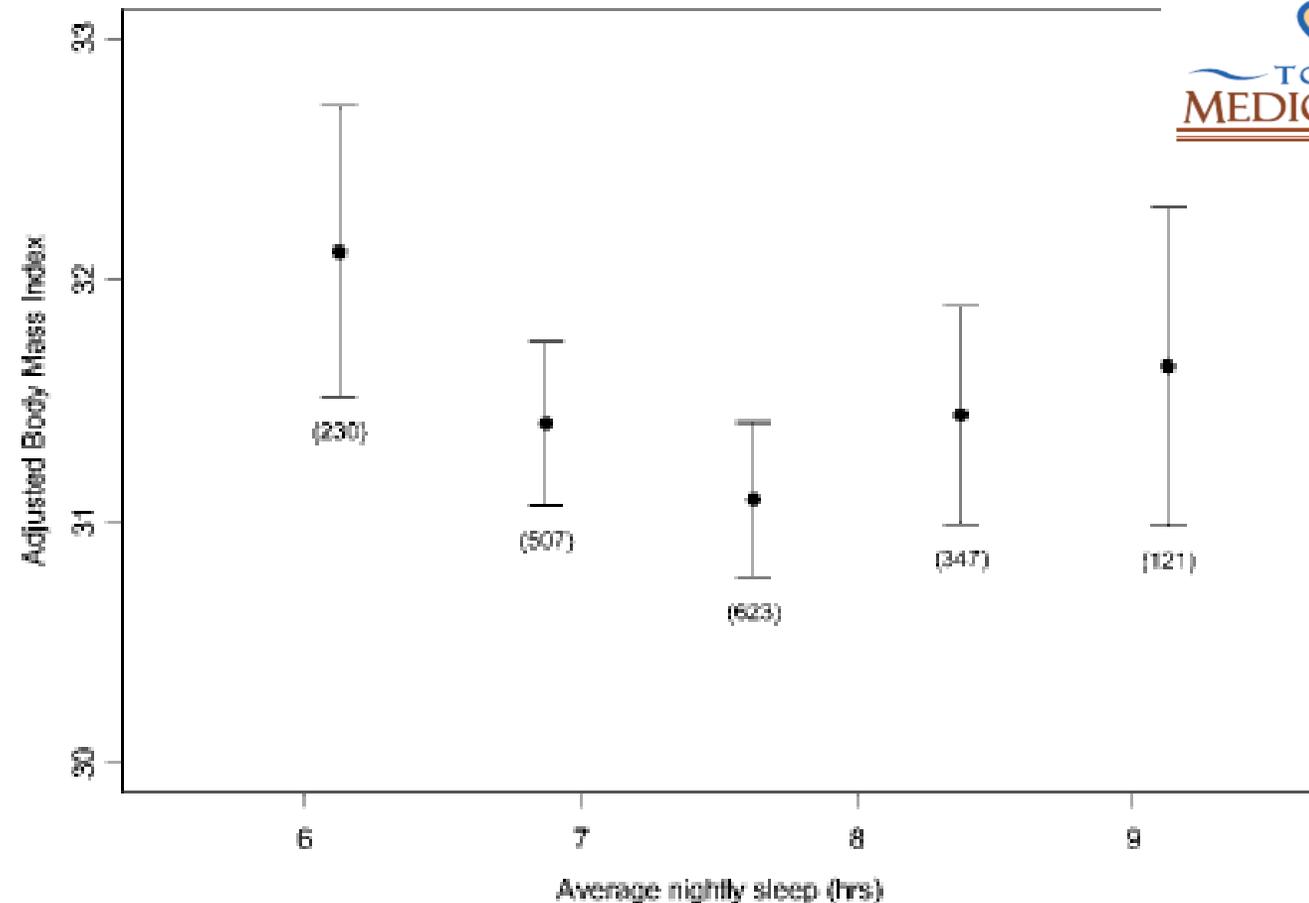
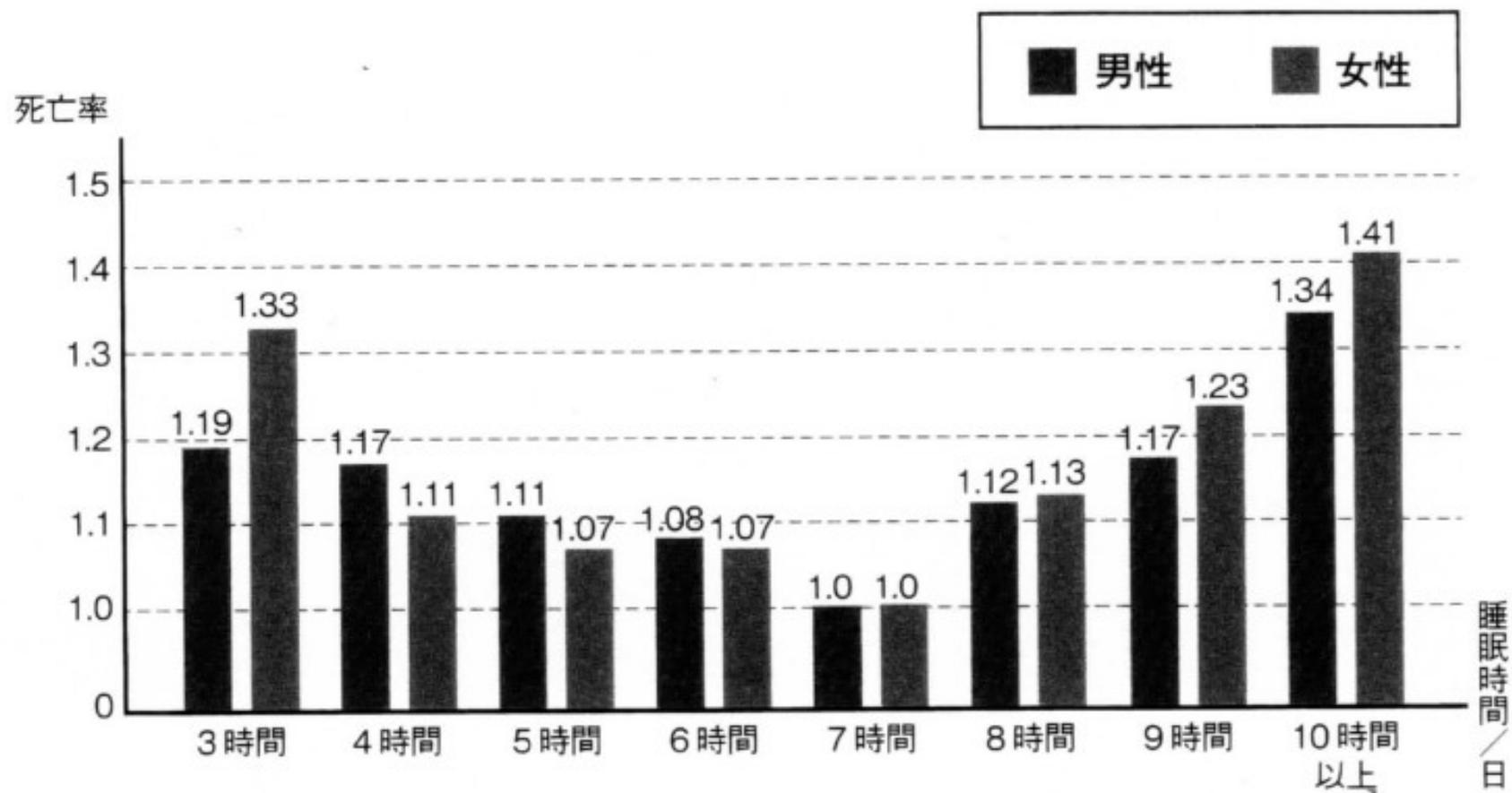


Figure 2. The Relationship between BMI and Average Nightly Sleep
Mean BMI and standard errors for 45-min intervals of average nightly sleep after adjustment for age and sex. Average nightly sleep values predicting lowest mean BMI are represented by the central group. Average nightly sleep values outside the lowest and highest intervals are included in those categories. Number of visits is indicated below the standard error bars. Standard errors are adjusted for within-subject correlation.

■図1 睡眠時間と死亡率の関係



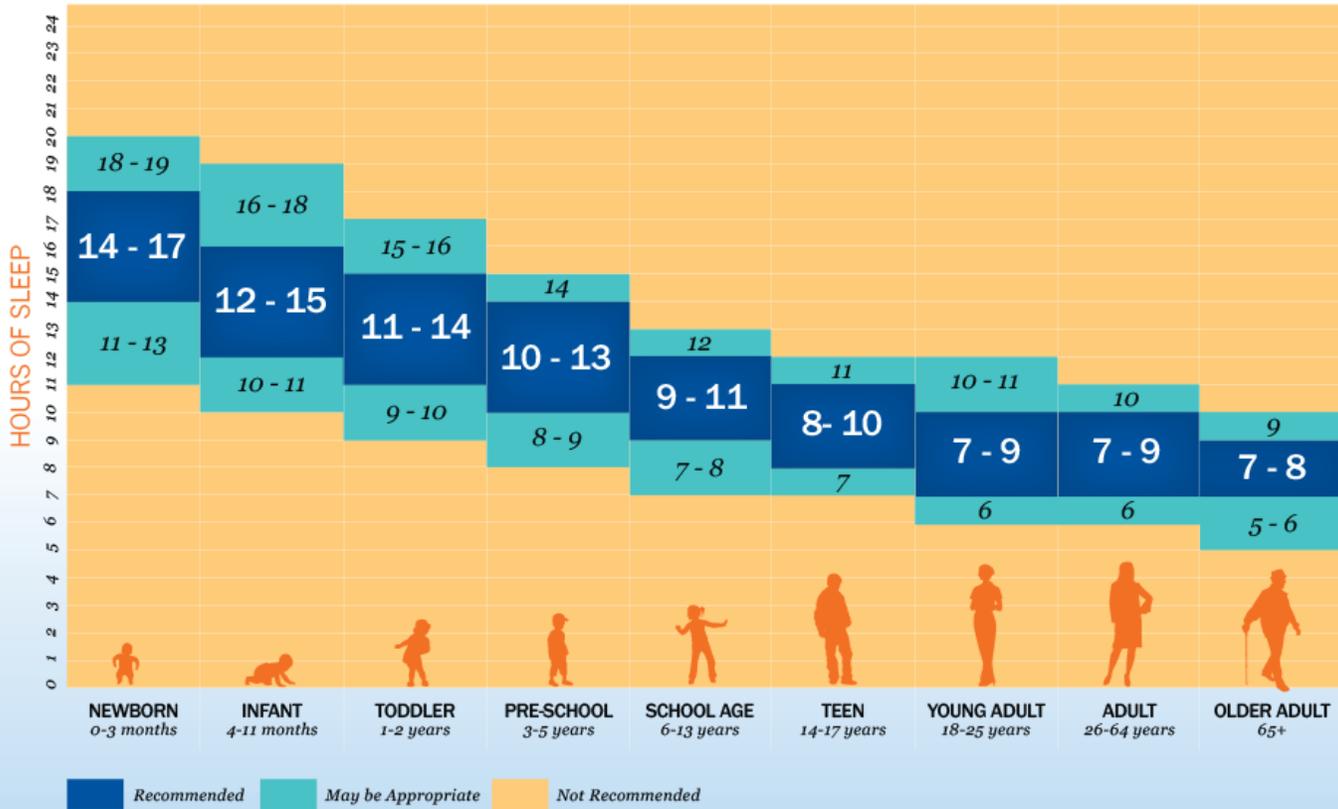
米国で男性48万841人、女性63万6095人を6年間前向きに追跡。
7時間を1とした場合の各時間のハザード比（死亡の相対リスク）

出典：Arch Gen Psychiatry 59：131-136, 2002

本日の予定

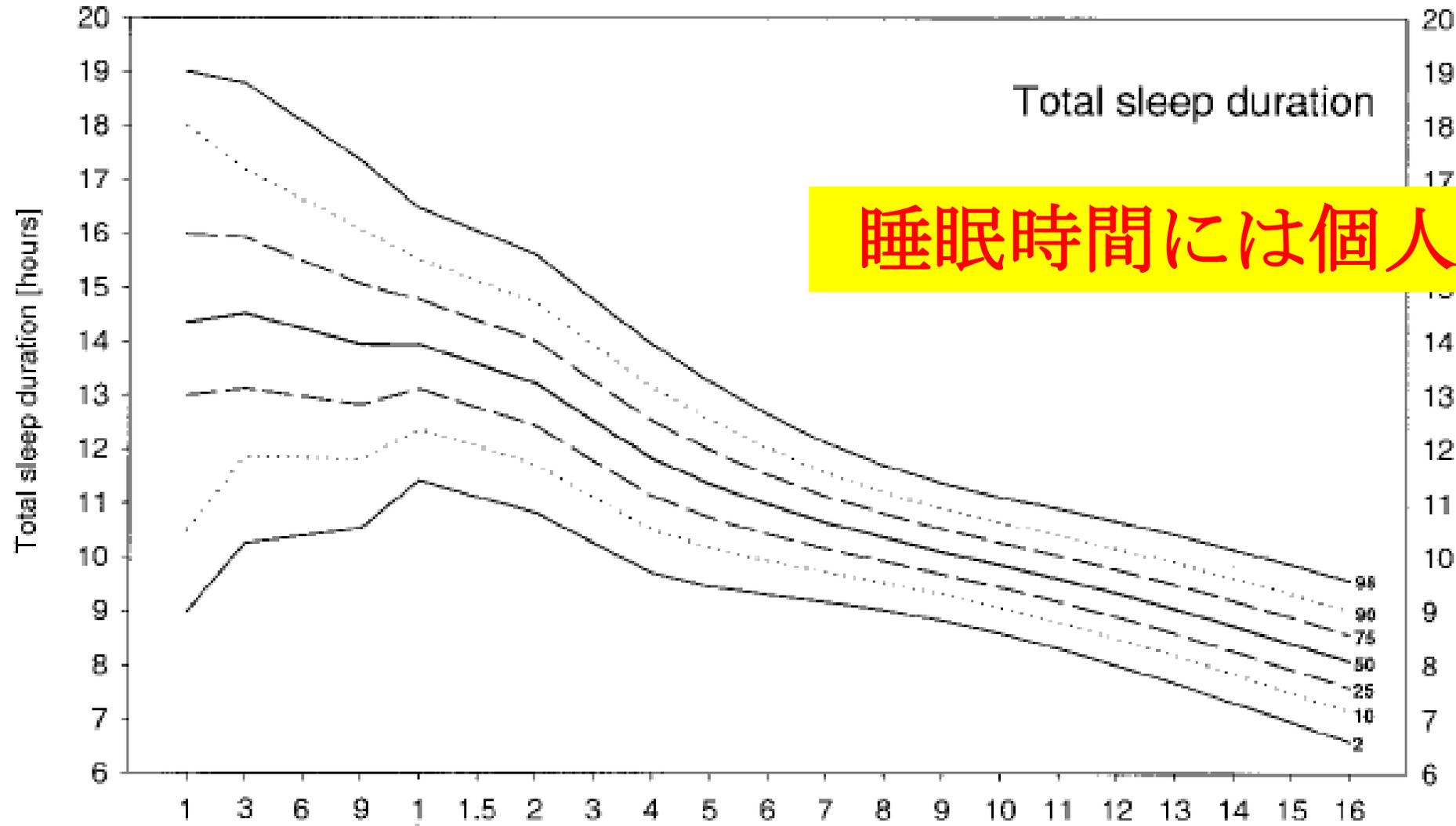
- ここまでがイントロ
- 神山の外来のまとめ-Sleep disorders の国際分類に従って
- 睡眠不足症候群
- 睡眠時間が短いことの問題点
- 望ましい睡眠時間
- 対応は？
- Social jet lag
- メラトニン
- 神山の独り言

SLEEP DURATION RECOMMENDATIONS



小児の推奨睡眠時間（含む昼寝）
 乳児（4-12ヶ月） 12-16時間
 1-2歳 11-14時間
 3-5歳 10-13時間
 6-12歳 9-12時間
 13-18歳 8-10時間

Paruthi S, et al.: Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 2016;12:785-786.



Sleep Duration From Infancy to Adolescence: Reference Values and Generational Trends

Ivo Iglowstein, Oskar G. Jenni, Luciano Molinari and Remo H. Largo
Pediatrics 2003;111;302-307

GUIDELINES ON PHYSICAL ACTIVITY, SEDENTARY BEHAVIOUR AND SLEEP | FOR CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE



1歳未満

PHYSICAL ACTIVITY

at least **30** minutes

SEDENTARY SCREEN TIME

0 minute

GOOD QUALITY SLEEP

14-17 hours
(0-3 months of age)

12-16 hours
(4-11 months of age)

1-2歳

PHYSICAL ACTIVITY

at least **180** minutes

SEDENTARY SCREEN TIME

0 minute
(1 year of age)

no more than **60** minutes
(2 years of age)

GOOD QUALITY SLEEP

11-14 hours

3-4歳

PHYSICAL ACTIVITY

at least **180** minutes

of which at least **60** minutes moderate to vigorous

SEDENTARY SCREEN TIME

no more than **60** minutes

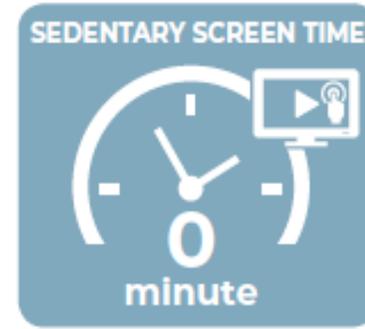
GOOD QUALITY SLEEP

10-13 hours

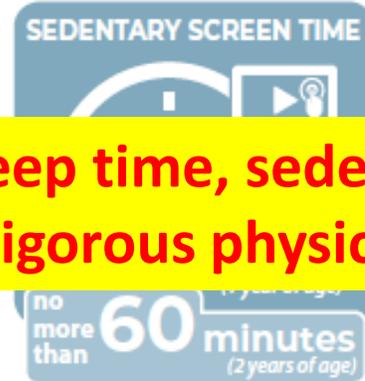
GUIDELINES ON PHYSICAL ACTIVITY, SEDENTARY BEHAVIOUR AND SLEEP | FOR CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE



1歳未満

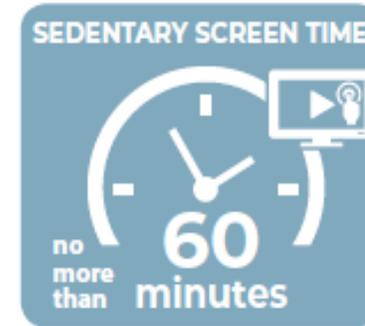


1-2歳



The day is made up of sleep time, sedentary time and light, moderate- or vigorous physical activity.

3-4歳



Evening chronotype and sleepiness predict impairment in executive abilities and academic performance of adolescents.

Cohen-Zion M¹, Shiloh E¹.

Author information

Abstract

睡眠時間よりも眠気の方が強い成績予測因子。

The study aim was to better understand sleep and sleep-related factors affecting everyday **executive** capacities and **academic performance** among healthy adolescents. A cross-sectional survey on sleep, phase preference, **academic performance** and **executive** functions of high-school students was conducted. Female gender, grade status, **sleepiness** and **evening chronotype** accounted for approximately 25-30% of the variance in daily **executive** ability. Sleep duration was a weak predictor of **executive** skills. Lower school grades were associated with increased **sleepiness**, **evening** preference and poorer **executive** skills. These findings support the need for health education on ways to attenuate **sleepiness** and delayed phase in this population.

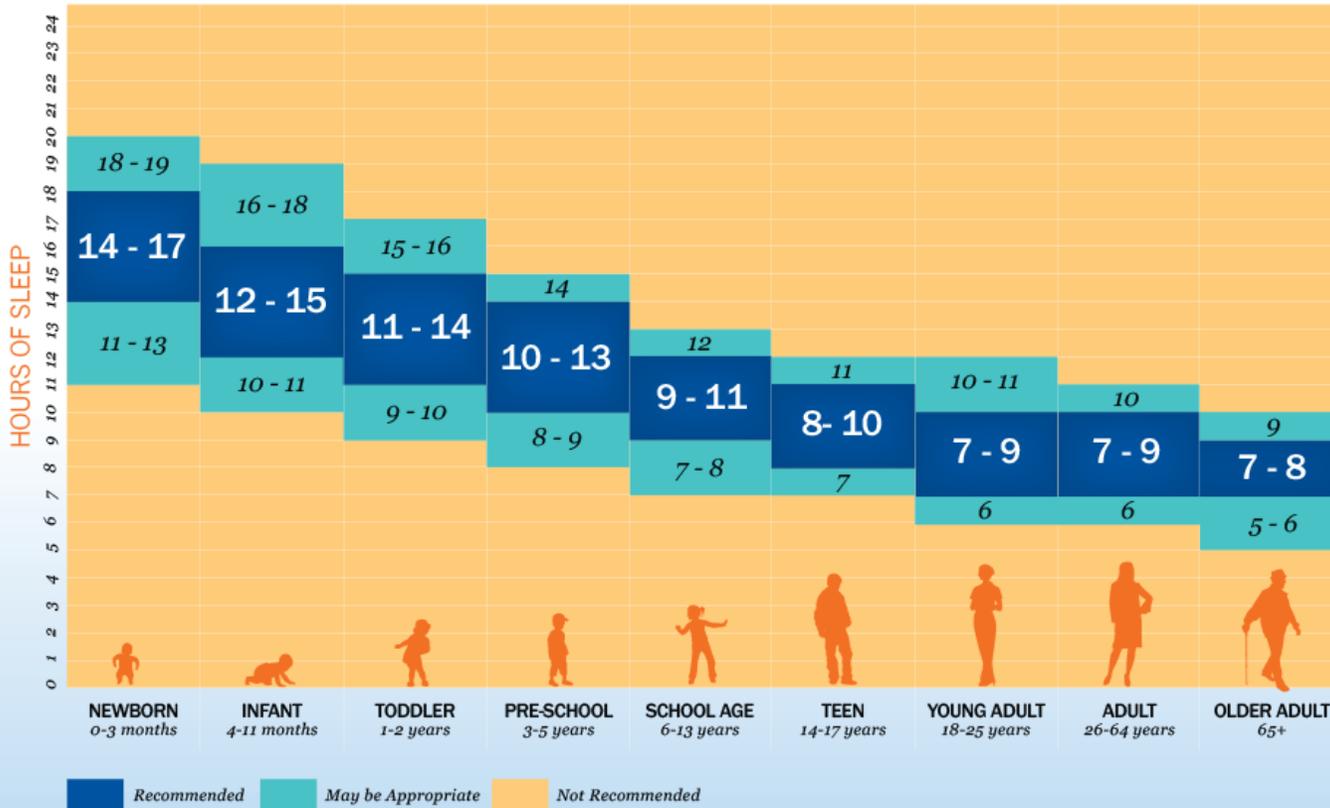
神山のデータでも成績との関連を認めたのは「眠気」で、睡眠時間ではありませんでした。

KEYWORDS: Sleep; adolescence; **chronotype**; **executive** functions; **sleepiness**

成績(脳機能)との関連は、睡眠時間よりも、自覚的な眠気の方が関連大;眠気にもっと注意を

学校種別と有意差のあった生活習慣項目		自己申告した成績(人数) [AP 1; 良, AP 2; やや良, AP 3; やや不良, AP 4; 不良]				有意差のあった群間 (Cohen's d value)
小学校 (956)		AP1 (153)	AP2 (525)	AP3 (246)	AP4 (32)	
	非登校日スクリーン時間; mean (hr), SD (hr)	2:59, 2.03	3:16, 1.91	3:44, 2.02	4:00, 2.38	AP1-AP3** (0.38) AP1-AP4* (0.46)
中学校 (1049)		AP1 (79)	AP2 (403)	AP3 (422)	AP4 (145)	
	登校日就床時刻; mean (time), SD (hr)	22:58, 1.21	22:54, 1.02	23:02, 1.06	23:28, 1.41	AP1-AP4** (0.38) AP2-AP4** (0.46) AP3-AP4** (0.34)
	非登校日起床時刻; mean (time), SD (hr)	7:40, 1.33	8:00, 1.38	8:02, 1.50	8:23, 1.82	AP1-AP4** (0.45) AP2-AP4** (0.36)
	非登校日就床時刻; mean (time), SD (hr)	23:05, 1.38	23:08, 1.18	23:23, 1.24	23:53, 1.60	AP1-AP4** (0.54) AP2-AP4** (0.53) AP3-AP4** (0.35)
	登校日スクリーン時間; mean (hr), SD (hr)	1:47, 1.55	2:00, 1.36	2:12, 1.55	3:01, 2.25	AP1-AP4** (0.64) AP2-AP4** (0.56) AP3-AP4** (0.43)
	非登校日スクリーン時間; mean (hr), SD (hr)	3:28, 2.33	3:28, 2.02	3:42, 2.15	4:35, 2.70	AP1-AP4** (0.45) AP2-AP4** (0.47) AP3-AP4** (0.36)
	眠気; mean, SD	1.97, 0.82	1.88, 0.69	2.04, 0.70	2.25, 0.87	AP2-AP4** (0.47)
	朝食; mean, SD (1 ; 毎日摂取 、 4 ; 毎日不摂取)	1.09, 0.40	1.11, 0.38	1.25, 0.56	1.57, 0.93	AP1-AP4** (0.68) AP2-AP4** (0.66) AP3-AP4** (0.42)
高校 (717)		AP1 (56)	AP2 (274)	AP3 (287)	AP4 (100)	
	眠気; mean, SD (1 ; 眠気なし 、 4 ; 毎日眠気)	2.34, 0.88	2.36, 0.77	2.56, 0.81	2.92, 0.97	AP1-AP4** (0.63) AP2-AP4** (0.64) AP3-AP4** (0.40)
	朝食; mean, SD	1.32, 0.74	1.24, 0.60	1.36, 0.72	1.59, 0.98	AP2-AP4** (0.43)

SLEEP DURATION RECOMMENDATIONS



SLEEPFOUNDATION.ORG | SLEEP.ORG

Hirshkowitz M, The National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary, Sleep Health (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010>

小児の推奨睡眠時間（含む昼寝）

乳児（4-12ヶ月） 12-16時間

1-2歳 11-14時間

3-5歳 10-13時間

6-12歳 9-12時間

13-18歳 8-10時間

Paruthi S, et al.: Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med, 2016;12:785-786.

必要な睡眠時間には個人差が大なので、推奨睡眠時間には数値のみならず、眠気の要素取り入れて推奨しては？

本日の予定

- ここまでがイントロ
- 神山の外来のまとめ-Sleep disorders の国際分類に従って
- 睡眠不足症候群
- 睡眠時間が短いことの問題点
- 望ましい睡眠時間
- 対応は？
- Social jet lag等
- メラトニン
- 神山の独り言

もう一歩踏み込んだ患者さん対応の実際

- 大切なことは寝不足かなと早めに関心、**心配ならもうちょっと寝ようか**、と気軽に対応する余裕。
- 朝起きることが難しくなるくらいなら、**授業中の居眠りもあり**。あなたの**最優先課題は何？**と問いかけます。
- 通常授業中の居眠りは根本解決ではないので、**授業中に寝た後で普段からの対応を考察**。
- **スクリーン**(TV、ゲーム、PC、スマホ等)、**塾、バイト、スポーツ少年団**、そして**大人の意識**が大敵。
- 睡眠不足症候群を放置した結果、朝の起床困難、昼間の過眠、夜間の不眠が生じ、リズム障害が前面に出てくると自律神経失調の症状に加え、意欲の低下も生じ、対応は極めて困難に。
- また背景に発達障害がある場合、夜間のスマホ操作からの離脱困難や、徹夜の実行もしばしばみられ対応に苦慮。
- これらの場合は、睡眠導入剤(ラメルテオン、スプレキサント、ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト)、漢方(抑肝散、甘麦大棗湯等)、抗うつ剤(タンドスピロンクエン酸塩、SSRI, SNRI等)の他アリピプラゾール等を使用する場合があります。

本日の予定

- ここまでがイントロ
- 神山の外来のまとめ-Sleep disorders の国際分類に従って
- 睡眠不足症候群
- 睡眠時間が短いことの問題点
- 望ましい睡眠時間
- 対応は？
- Social jet lag等
- メラトニン
- 神山の独り言



睡眠障害国際分類

International Classification of
Sleep Disorders, Third Edition

第3版



American Academy of Sleep Medicine
訳 日本睡眠学会 診断分類委員会

待望の睡眠障害国際分類(ICSD-3)

日本語翻訳版完成!

2005年に出版されたICSD-2の改訂版であるICSD-3が2014年に刊行された。本書は、日本睡眠学会診断分類委員会によるその日本語翻訳版である。大きく7分類された睡眠障害の症状、経過、疫学、病態、鑑別診断などが最新の文献的知見に基づき、コンパクトに網羅されている。睡眠医療関係者必携の書。

ライフ・サイエンス

1. 不眠症： 男性22.3%、女性20.5%
2. 睡眠関連呼吸障害群
閉塞性睡眠時無呼吸症候群：
2.2 - 4.8%
3. 中枢性過眠症群
ナルコレプシー： 0.03%
過眠(含睡眠不足症候群)：14.9%
4. 概日リズム睡眠・覚醒障害群
睡眠相後退症候群： 0.1 - 0.4%
5. 睡眠時随伴症群
ノンレム睡眠睡眠時随伴症群
睡眠時驚愕症 1 - 6%
レム睡眠睡眠時随伴症群
レム睡眠行動障害、悪夢
その他の睡眠時随伴症群
睡眠時遺尿症(18歳)： 1 - 2%
6. 睡眠関連運動障害群
レストレスレッグズ症候群： 1%
周期性四肢運動異常症： 7.1%

土井由利子「睡眠障害の疫学」
(南山堂 治療vo.89 2007年1月 臨時増刊)
を一部改変

Social jet lag (社会的時差(ボケ))



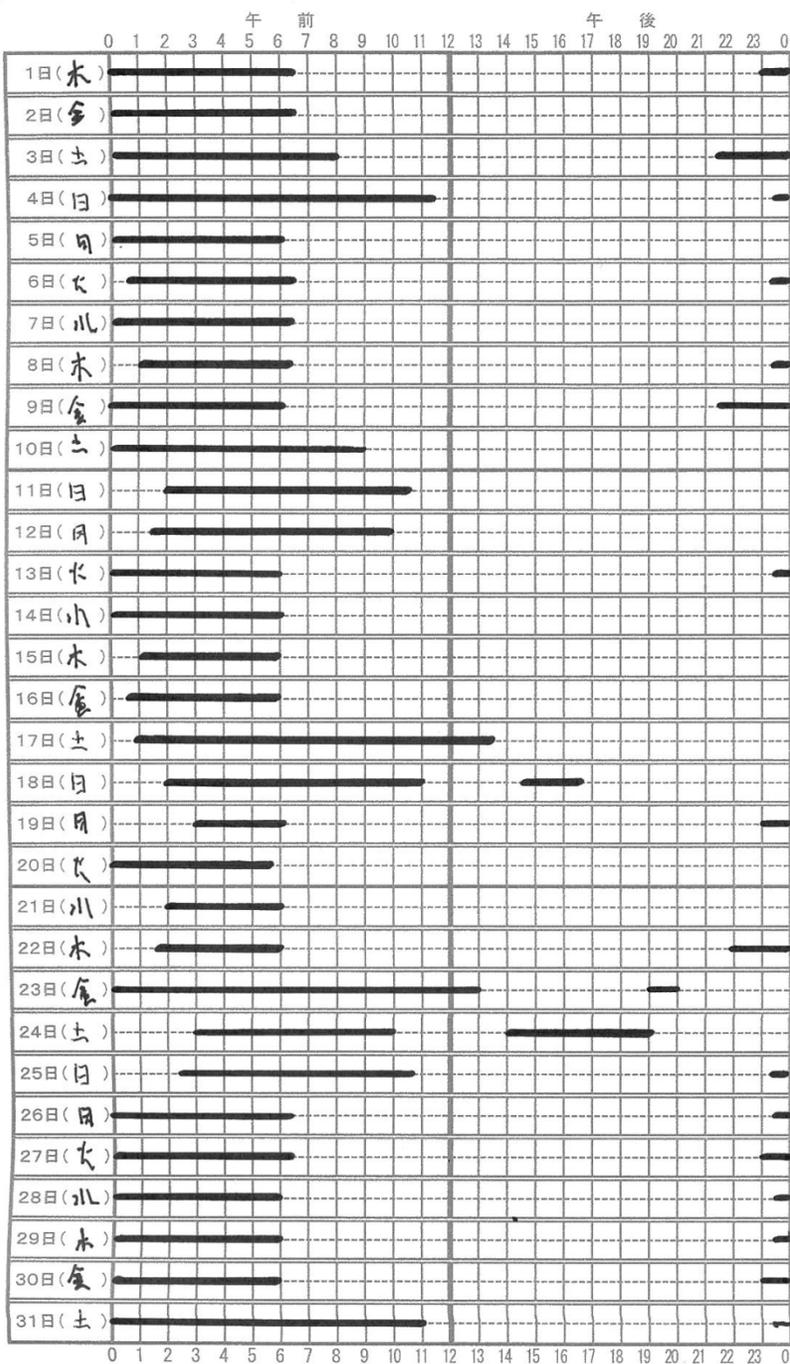
- 時差ボケ(時差症)では時差のある地域への急激な移動で体調不良が起きますが、社会的時差は遅寝早起きで眠りを削った平日と、その寝不足分を取り返そうと朝寝坊になる休日との睡眠時間や寝ている時間帯の違いのことでこれが大きいと体調不良をもたらします。
- 就寝時刻と起床時刻との中間の時刻を計算して、その時刻の平日と休日との差を社会的時差と計算します。例えば平日は1時就寝6時起床なら中間の時刻は3時半です。そしてその方が休前日に1時に寝て、休日の起きる時刻が11時であったとしたら、中間の時刻は6時になり、その差は2時間半でこれがこの方の社会的時差になります。
- 社会的時差が2時間以上あると様々な問題点が心身に生じ、成績にも悪影響が及ぶようです。



睡眠外来で診察させていただいている
中学3年生の女子の2015年10月の睡眠
日誌です。

黒線部分が眠った時間帯です。学校が
ある日は6時から6時半には起きることが
できていますが、週末や祝日にはひどく
朝寝坊になっています。社会的時差ボケ
と言えるでしょう。週末に至る前の平日5
日間の睡眠時間が足りないことが分か
ります。テスト前には「寝る間を惜しんで勉
強」していることが分かります。テストには
4-5時間睡眠で臨んでいます。テスト中
に眠気に襲われ、実力を発揮できなかつ
たのではないかと心配です。

テスト後早寝をする、と決心し、連日0時
前に寝つくようにしましたが、その週末に
も11時まで寝てしまいました。土曜の期
待起床時刻を8時とすると5日間で3時間
足りなかったこととなります。今後平日に
はさらに $60 \times 3 / 5 = 24$ 分多く寝る必要があ
りそうです。



メモ

祝日

テスト勉強

テスト

テスト

休んだ

早起する!!

本日の予定

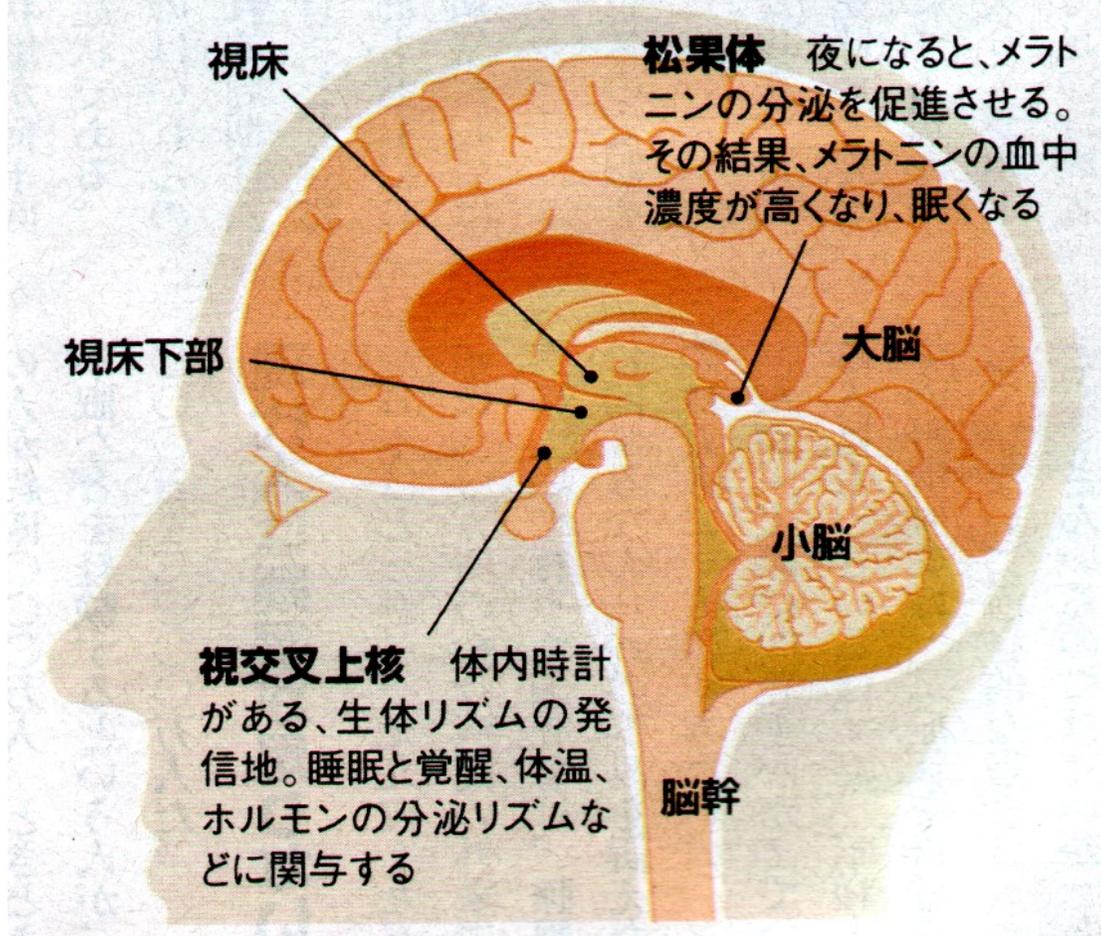
- ここまでがイントロ
- Sleep disorders の国際分類
- 睡眠不足症候群
- 神山の外来のまとめ
- 睡眠時間が短いことの問題点
- 望ましい睡眠時間
- 対応は？
- Social jet lag
- メラトニン
- 神山の独り言

メラトニン 1/2

- ・ 松果体で産生。

「目覚まし時計」は脳にある

人間の生体リズムをコントロールする体内時計は、1日約 24時間10分のサイクルになっている。そのため脳の視交叉上核が毎朝、太陽の光を視覚で認識することによって生体リズムを1日24時間に調整している。



メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。

Yasuniwa Y, Izumi H, Wang K-Y, Shimajiri S, Sasaguri Y, et al. (2010) Circadian Disruption Accelerates Tumor Growth and Angio/Stromagenesis through a Wnt Signaling Pathway. PLoS ONE 5(12): e15330.

HeLa 細胞 * をマウスに移植。LD環境とLL環境で飼育、LL環境飼育マウスで腫瘍が増大。

*ヒト子宮頸癌由来の細胞。増殖能は高く、他の癌細胞と比較してもなお異常に急激な増殖を示し、がん細胞としての性質を持つ。



L/D



L/L

概日リズム環境の変化が悪性腫瘍増大を招いた、と解釈

概日リズムと腫瘍増殖の関連を示したのみならず、人工光の悪影響をも示唆した。

発癌リスクを評価する世界保健機関(WHO)所属組織である国際癌研究機関(IARC)は2007年12月に、深夜業を「発癌性がおそらくある因子(probable carcinogen)」として正式にリストに加えることを表明。



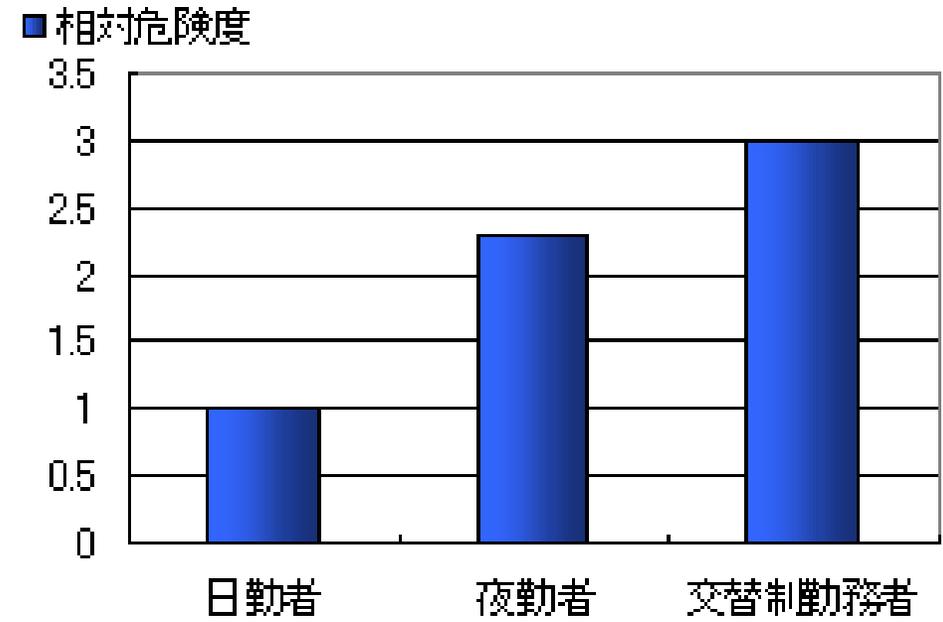
看護師の乳がん発生リスク
深夜勤の期間・累積回数、交代勤務別
(Hansen & Stevens, 2011を改変)

		オッズ比*	95%信頼区間	
① 午前0時以降を含む深夜勤を1年以上(19~9時の間の8時間労働)	期間	日勤+準夜勤	1	-
		1~5年	1.5	0.99-2.5
		5~10年	2.3	1.4-3.5
		10~20年	1.9	1.1-2.8
		20年以上	2.1	1.3-2.2
	累積回数	日勤+準夜勤	1	-
		468回未満	1.6	1.0-2.6
		468~1095回	2.0	1.3-3.0
		1,096回以上	2.2	1.5-3.2
	交代性勤務	日勤+準夜勤	常日勤	1
732回未満			1.4	0.9-2.2
732回以上			1.0	1.4-2.4
日勤+深夜勤		常日勤	1	-
		732回未満	1.5	0.9-2.4
		732回以上	2.6	1.8-3.8
日勤+準夜勤+深夜勤		常日勤	1	-
		732回未満	1.8	1.2-3.1
		732回以上	1.9	0.7-2.3

※オッズ比: 年齢、体重、ホルモン補充療法、初潮年齢、月経の規則性、母親・姉妹の乳がんの有無、授乳期間で調整

◆これはデンマーク看護協会の看護師会員(女性)を対象とした研究結果です。デンマーク看護協会には国内の95%の看護師が入会しています。<Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. Eur J Cancer. Aug 16, 2011 [Epub ahead of print]>

勤務様式と前立腺がん罹患リスク

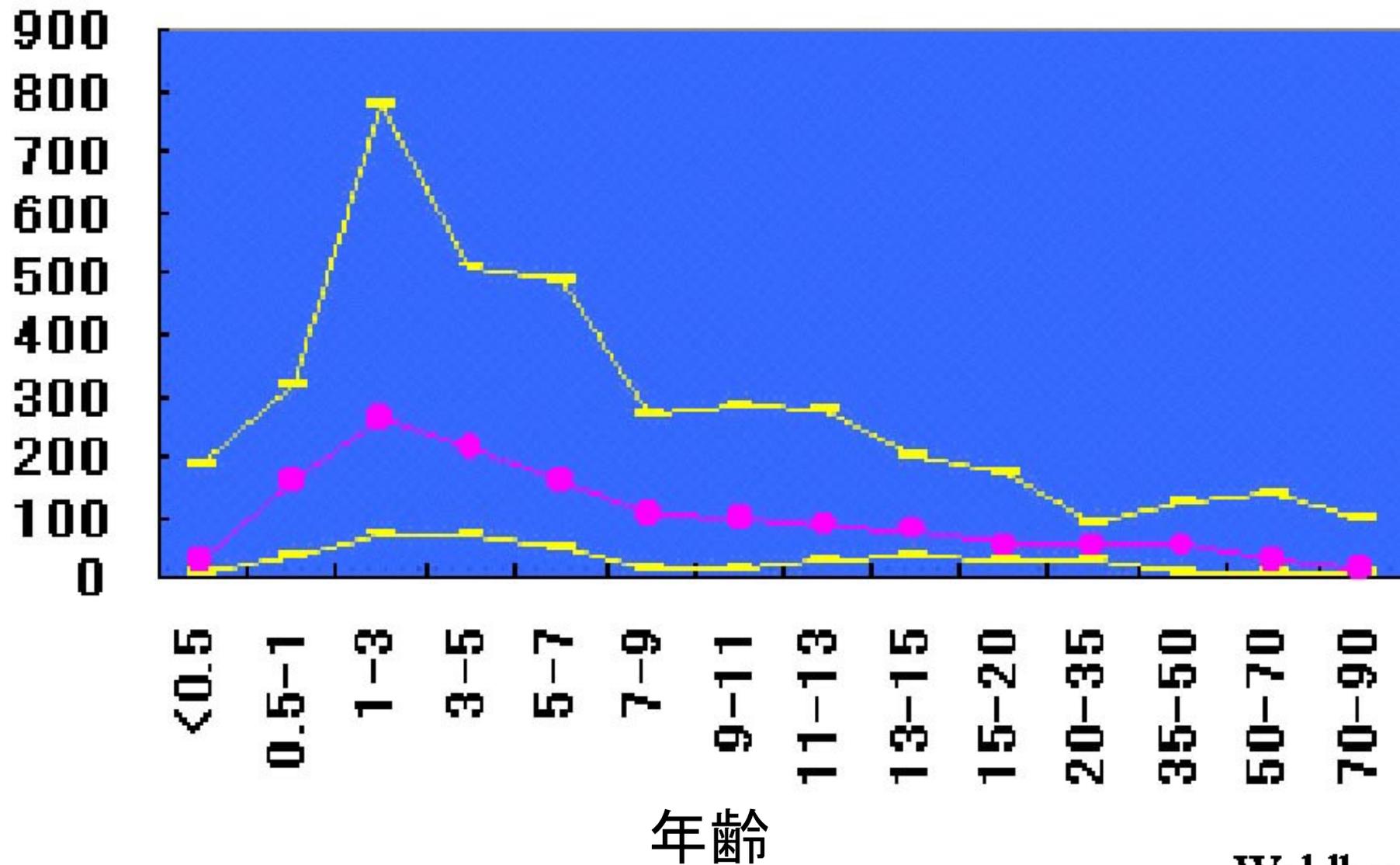


約14,000人の男性勤労者を解析対象として、生存分析という統計手法を用い、勤務時間と前立腺がんにかかるリスクの関連を検討、働く時間が昼夜決まっていない交替制勤務者では、仕事の時間が昼間に限られる日勤者にくらべて前立腺がんにかかりやすいことが観察された。(交替制勤務者の前立腺がんリスク 久保達彦)

メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。
- 思春期に分泌は低下し二次性徴が発来。

メラトニンの夜間の血中濃度の年齢による変化

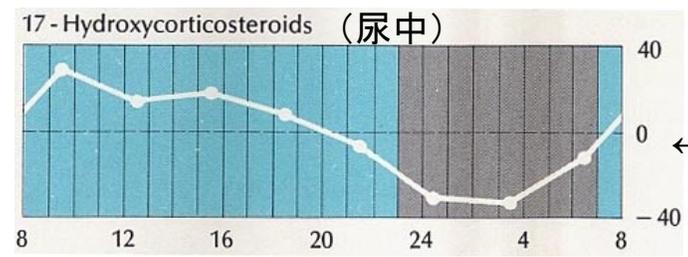
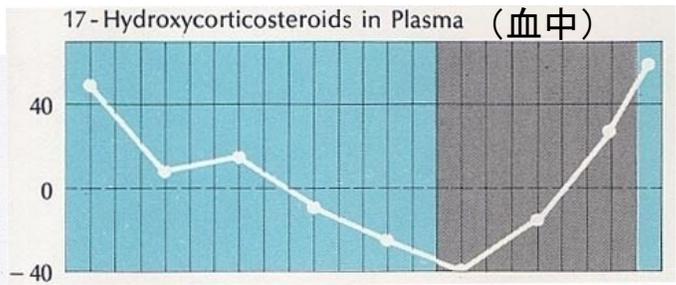
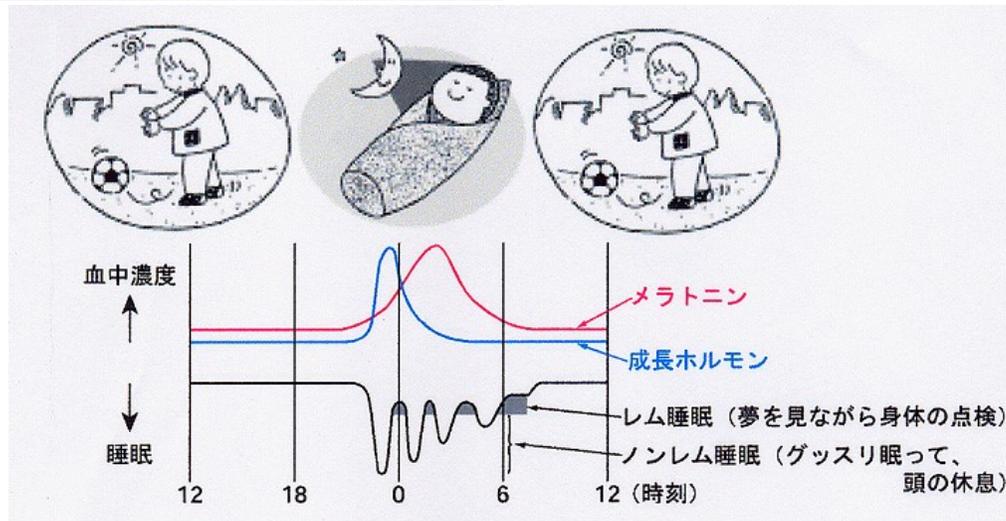
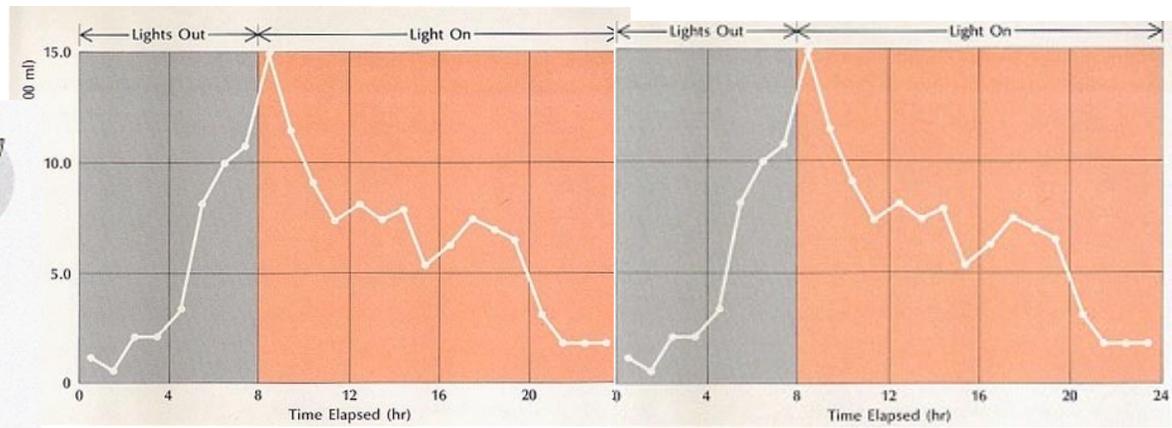
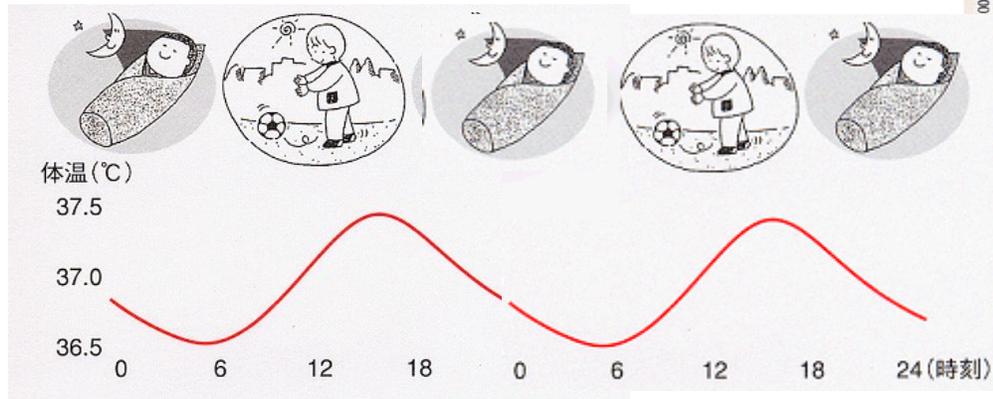


Waldhauser ら1988

メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。
- 思春期に分泌は低下し二次性徴が発来。
- 分泌は夜間暗くなってから(光で抑制)。

様々な概日リズム(睡眠・覚醒、体温、ホルモン)の相互関係

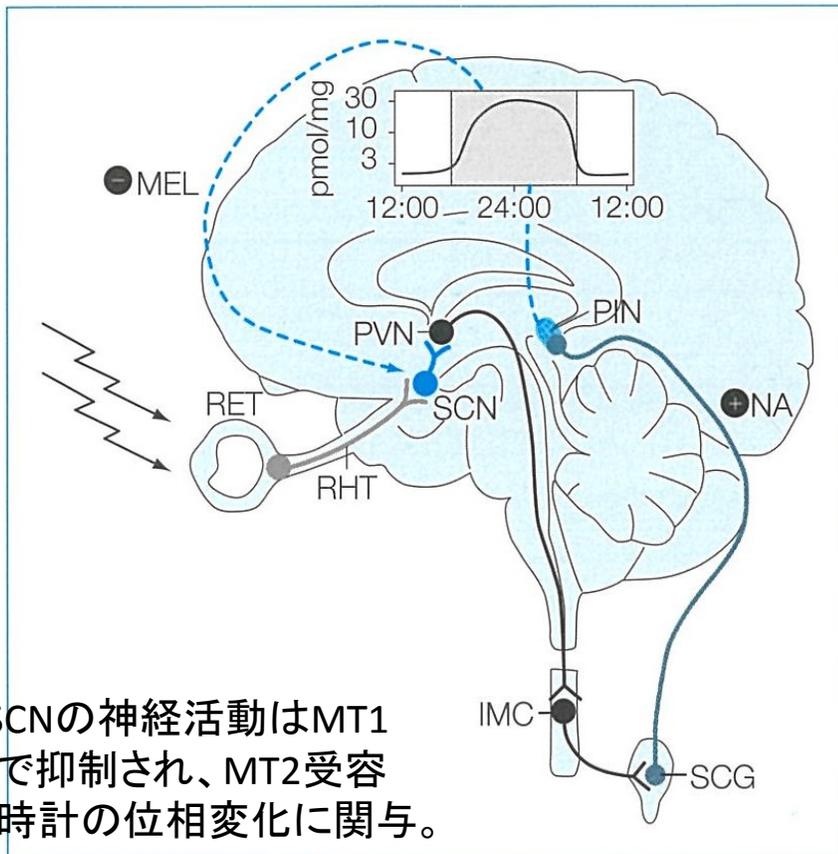


朝の光で周期24時間10分の生体時計は
毎日周期24時間にリセット

コルチコステロイドの日内変動

朝高く、夕方には低くなるホルモン

光情報はSCN→(GABA?抑制性ニューロンが介在)→PVH(PVN)→(グルタミン)→上部胸髄の中間質外側核(IMC)→(アセチルコリン)→上頸部交感神経節(SCG)→(ノルアドレナリン:NA)→松果体(PIN)という経路でNAの松果体β受容体活性抑制として松果体に達する。



マウスのSCN神経活動はMT1の活性化で抑制され、MT2受容体は生体時計の位相変化に関与。

図 4-14 SCN とメラトニン

(Maronde E, et al. 2007. The mammalian pineal gland : known facts, unknown facets. Trends Endocrinol Metab 18 : 142-9)

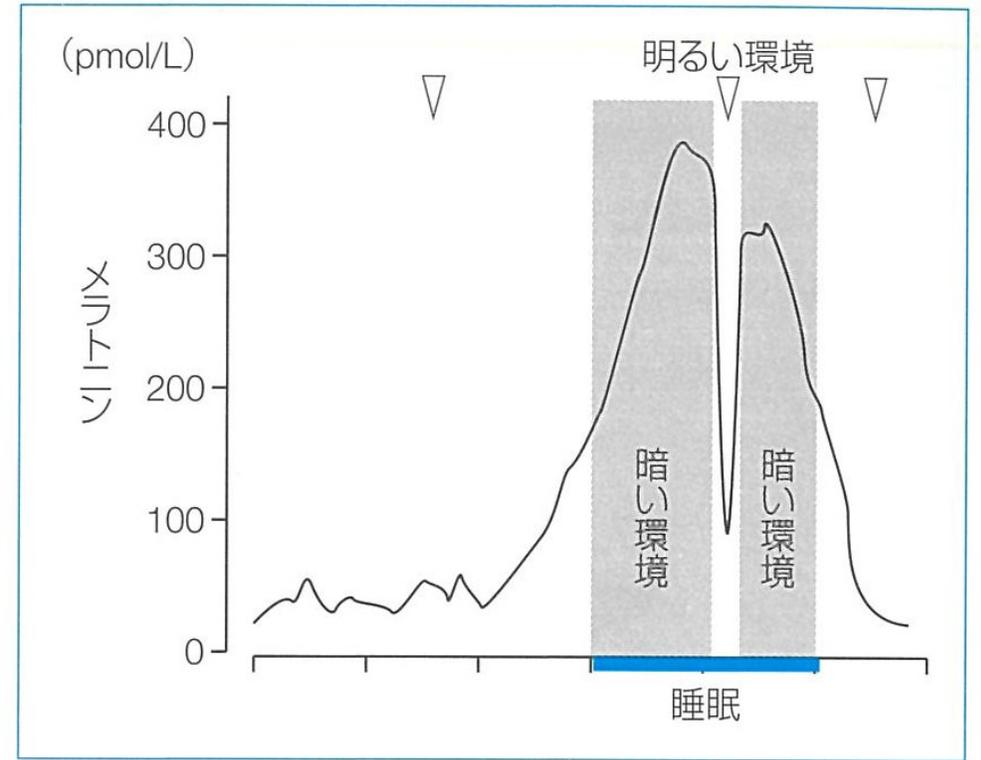


図 4-15 メラトニン分泌と光

メラトニン分泌は光で抑制される。

(Lewy AJ, et al. 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science 210 : 1267-9)

夜間にSCN活性が低下し、その結果松果体β受容体が刺激されると、N-acetyltransferase (NAT) 合成が高まり、(松果体に取り込まれたトリプトファンが5-HTPを経て生じた)セロトニンがN-アセチルセロトニンへと合成(メラトニン合成の律速段階)され、さらに5-hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT)によりメラトニンが生合成される。

メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
 - 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。
 - 思春期に分泌は低下し二次性徴が発来。
 - 分泌は夜間暗くなってから(光で抑制)。
 - 光情報はSCN－(GABA? 抑制性ニューロンが介在)→PVH(PVN)－(グルタメート)→上部胸髄の中間質外側核(IMC)－(アセチルコリン)→上頸部交感神経節(SCG)－(ノルアドレナリン: NA)→松果体(PIN)という経路でNAの松果体β受容体活性抑制として松果体に達する。
 - 夜間にSCN活性が低下し、その結果松果体β受容体が刺激されると、N-acetyltransferase (NAT)合成が高まり、(松果体に取り込まれたトリプトファンが5-HTPを経て生じた)セロトニンがN-アセチルセロトニンへと合成(メラトニン合成の律速段階)され、さらに5-hydroxyindole-O-methyltransferase(HIOMT)によりメラトニンが生合成される。
 - 視交叉上核にはメラトニンに対する受容体が2種類(MT1とMT2)存在する。
 - マウスのSCNの神経活動はMT1の活性化で抑制される。
 - MT2受容体は生体時計の位相変化に関与していると考えられている。
- (Gooley & Saper, 2005; Jinら, 2003; Liuら, 1997).

ヒトの視交叉上核のメラトニン受容体がいつから活性を有するのかは知る限り不明。

メラトニン 2/2

- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン

- 生後6週までは低値 (10pg/ml >)。

- 生後45日以降

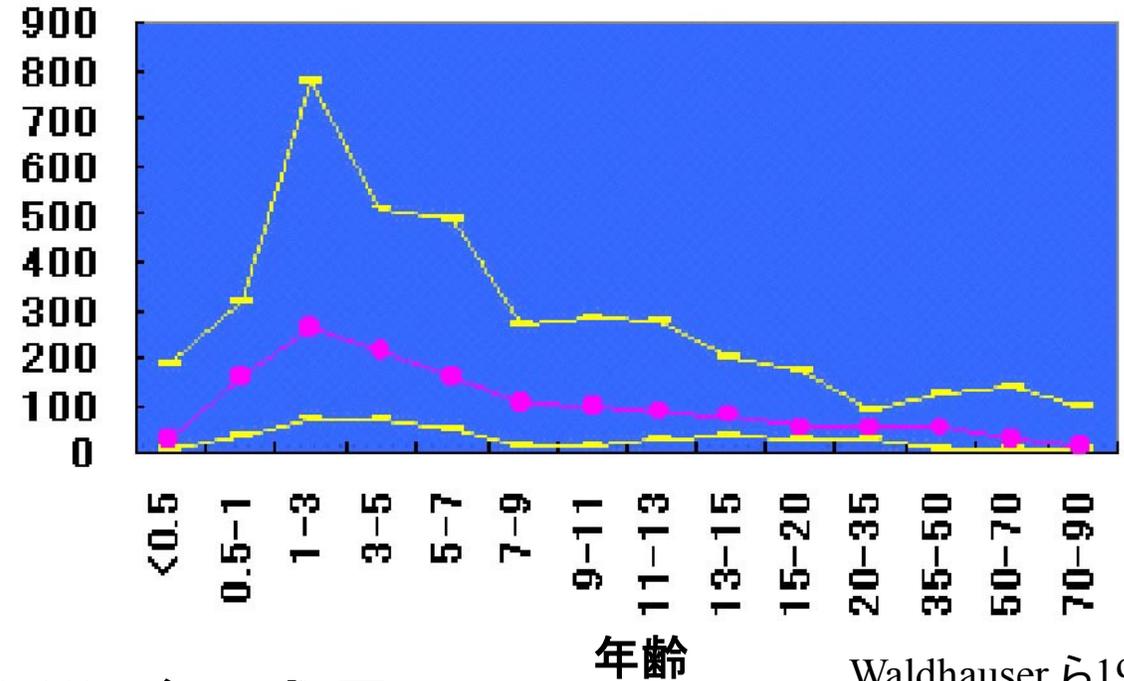
夜間濃度が50<で概日リズム出現。

- 生後1-5年時に高値

→ 子ども達はメラトニンシャワーを浴びて成長

- 分泌は夜間暗くなってから(光で抑制)。

- 夜ふかしでメラトニン分泌低下！？



Waldhauser ら1988

Late nocturnal sleep onset impairs a melatonin shower in young children

Jun Kohyama

Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, JAPAN.

Key words:

melatonin; late sleeper; sleep deprivation; antioxidant; melatonin shower

The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development

Yunho Jin ^{1,2,3}, Jeonghyun Choi ^{1,2,3}, Jinyoung Won ^{2,3,4} and Yonggeun Hong ^{1,2,3,4,*} 

Molecules **2018**, *23*, 198; doi:10.3390/molecules23010198

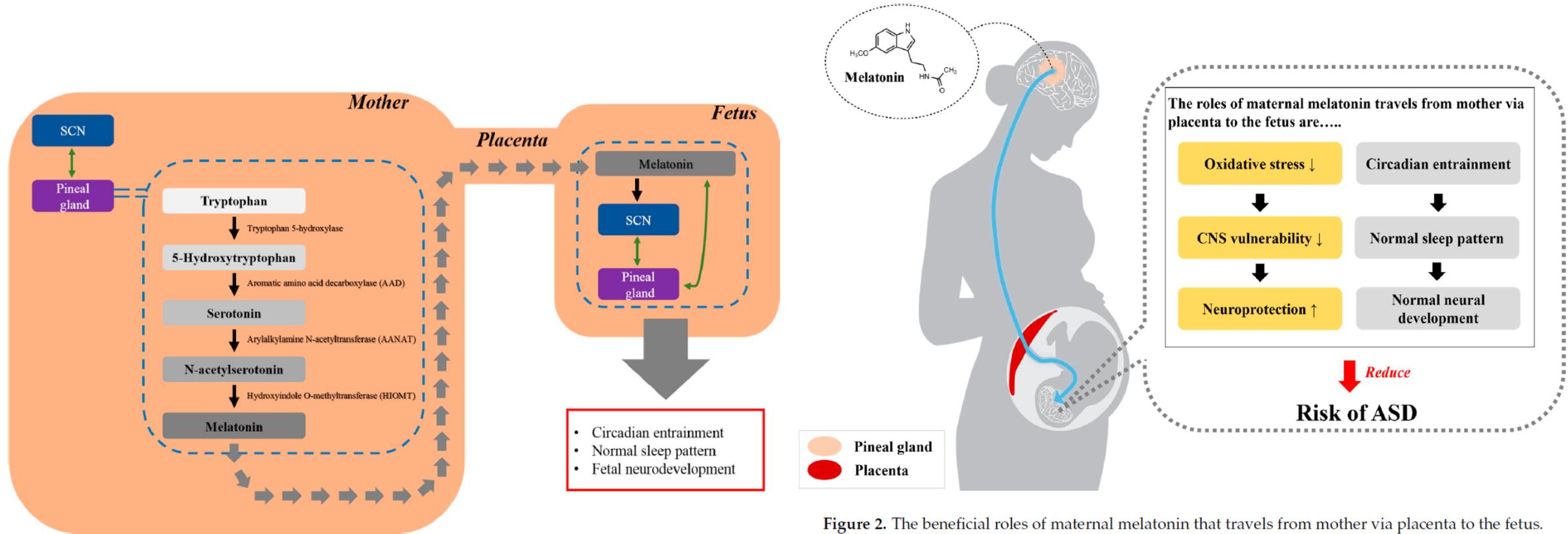


Figure 1. Maternal melatonin crosses the placental barrier to entrain the fetal circadian rhythm. Thus melatonin is present in the fetal brain prior to the maturation of the fetal pineal gland. After crossing the placenta, melatonin entrains the fetal circadian rhythm, maintains the normal sleep pattern, and protects the fetus from neurodevelopmental disorders such as ASD.

Figure 2. The beneficial roles of maternal melatonin that travels from mother via placenta to the fetus. The functions of melatonin in neuroprotection and circadian entrainment may reduce the risk of ASD. Normal melatonin concentrations during pregnancy contribute to neuroprotection and the normal neurodevelopment of the fetus through the inhibition of excessive oxidative stress in the vulnerable central nervous system. Additionally, as adequate melatonin levels maintain the normal sleep pattern and circadian rhythm, normal melatonin secretion may also elicit neurodevelopment.

妊娠中にメラトニン濃度が正常であることで、
脆弱な中枢神経系での過剰な酸化ストレスが抑制され、胎児の神経保護や神経発達が保証される。

母体、胎児のメラトニンと疾患

- 母体のメラトニン→胎児
- 夜間メラトニンは妊娠週数増(32週以降)で増(=胎児も増?)



Review

Melatonin and pregnancy in the human

Hiroshi Tamura^{a,b}, Yasuhiko Nakamura^c, M. Pilar Terron^a, Luis J. Flores^a, Lucien C. Manchester^{a,d}, Dun-Xian Tan^a, Norihiro Sugino^b, Russel J. Reiter^{a,*}

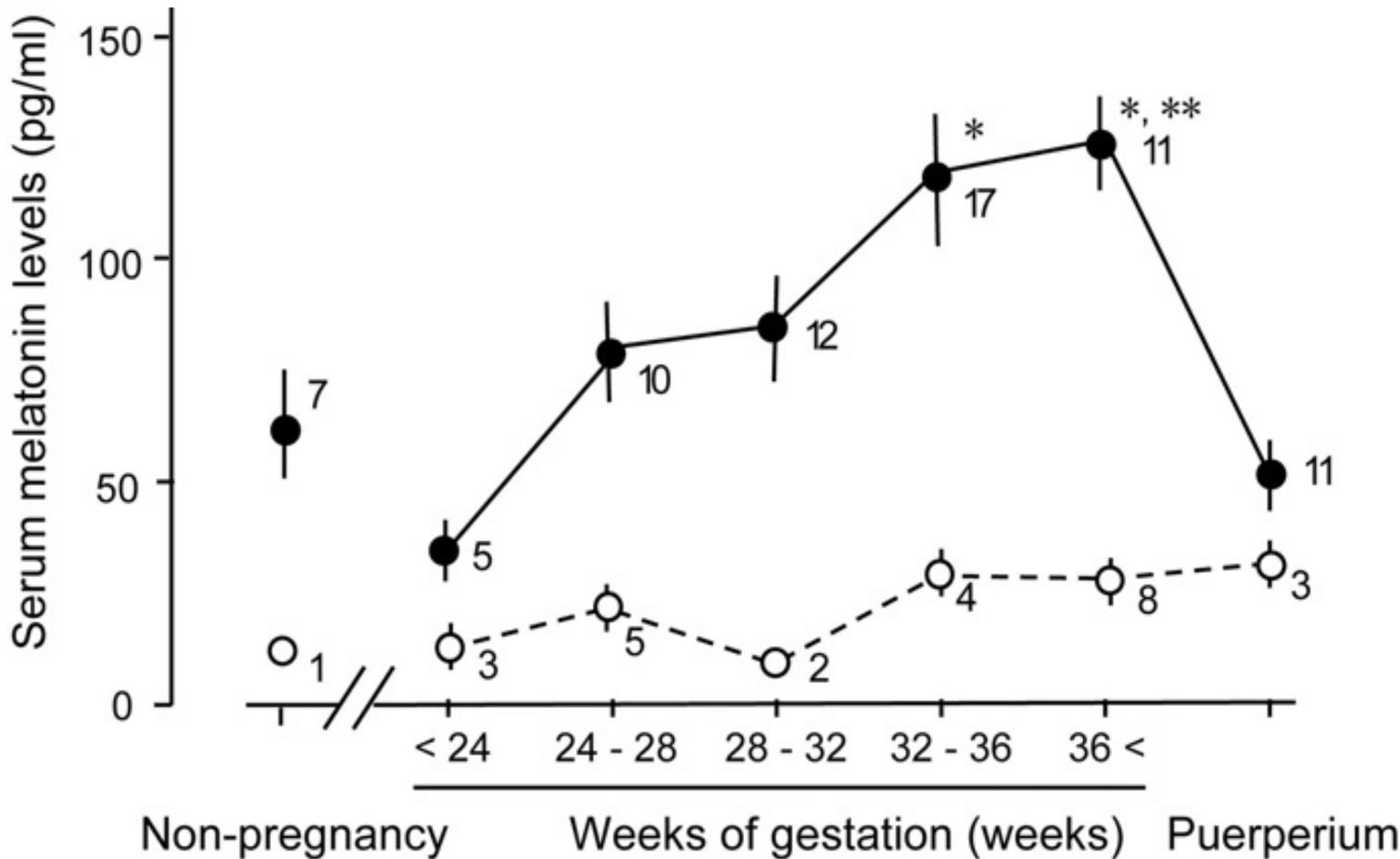


Fig. 1. Levels of maternal serum melatonin during the night (solid line) and day (dotted line) in normal singleton pregnancy. Values are means \pm S.E.M. for the number of patients indicated beside each point. Daytime levels below the lower limit (5.6 pg/ml) of the assay were excluded from the analysis. *P < 0.01 compared with the non-pregnancy values, <24-week values, or puerperium values. **P < 0.05 compared with the 24–28-week value. From Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yagamata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetoplacental unit during pregnancy. *J Pineal Res* 2001;30:29–33.

母体、胎児のメラトニンと疾患

- 母体のメラトニン→胎児
- 夜間メラトニンは妊娠週数増(32週以降)で増(=胎児も増?)
- 母体のメラトニンは分娩に有利なのは。
- 傍証として
- 子癇患者で母体メラトニン低下(Zeng, et al., J Hum Hypertens 2016)、
- 子癇治療にメラトニン(Hobson, et al., J Pineal Res, 2018)
- 合併症妊娠にメラトニンの抗酸化作用はよい効果(Sagrillo-Fagundes, et al, Minerva Ginecol, 2014)
- 母体のメラトニンは児にも短期的に有利?
- メラトニンが新生児脳保護に有効!?(Colella, et al., Early Hum Dev, 2016, Aridas et al., J Pineal Res, 2018)



Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update

Kathryn Martinello,¹ Anthony R Hart,² Sufin Yap,³ Subhabrata Mitra,¹ Nicola J Robertson¹

Table 2 Summary of preclinical and clinical trial studies on seven promising adjunct neuroprotective agents

Adjunct therapy	Mode of action	Examples of recent preclinical trials	Clinical RCTs
Melatonin	Endogenous hormone which entrains the circadian rhythm at physiological doses. At high pharmacological doses melatonin is a powerful antioxidant and antiapoptotic agent.	Systematic review and meta-analysis of 400 adult rodents showed a 43% reduction in stroke infarct size with melatonin. ⁷⁴ A piglet study showed augmentation of brain protection with high dose melatonin at 10 min and cooling versus cooling alone. ⁷⁵	Oral melatonin (10 mg/kg/day 5 doses) tablets crushed in 5 mL distilled water. n=15 cooled, n=15 cooled plus melatonin, n=15 controls. ⁷⁶
Erythropoietin (Epo)	<i>Acute actions:</i> neurotrophic, anti-inflammatory, antiapoptotic, antioxidant <i>Chronic actions:</i> erythropoiesis, angiogenesis, oligodendrogenesis, neurogenesis.	Non-human primate model—hypothermia+Epo treatment improved outcomes in non-human primates exposed to umbilical cord occlusion. ⁷⁷	NEAT trial—safety and PK. ⁷⁸ Phase II trial of hypothermia and Epo showed less MRI injury and better short-term outcome. ⁷⁹ Phase III trial is now underway in the USA.
Xenon	Inhibits NMDA signalling, antiapoptotic.	Preclinical piglet studies showed benefit of combined cooling and xenon compared with no treatment. ^{80 81}	No evidence of short-term benefit with xenon and cooling above cooling alone, using MRS lactate/NAA as a surrogate outcome. ⁸²
Argon	GABA agonist and oxygen type properties. Antiapoptotic.	Preclinical piglet study showed brain protection on MRS and histology with 50% argon and cooling compared with cooling alone. ⁸³	Phase II trials pending regulatory approval.
Allopurinol	Reduces free radical production and in high doses acts as a free radical scavenger and free iron chelator.	Improved ³¹ P MRS metabolites and MRI values with allopurinol in piglets. ⁸⁴	ALBINO trial to start in Europe 2017—to assess benefit of early allopurinol at 30 min plus cooling versus cooling alone.
Stem cells	Paracrine signalling—not cellular integration or direct proliferative effects.	Evidence of improved neurological outcome and reduced histological injury. ⁸⁵	Autologous umbilical cord cells in HIE demonstrated feasibility. ⁸⁶
Magnesium	Prevention of excitatory injury by stabilisation of neuronal membranes and blockade of excitatory neurotransmitters, for example, glutamate.	Magnesium alone has not been protective in piglet models of hypoxia. ⁸⁷ Combinations of magnesium with cooling has shown benefit. ⁸⁸	Recent meta-analysis shows no evidence of benefit. ⁸⁸ A multicentre pilot RCT reported safety but no outcome data, larger RCT to follow. ⁸⁹

HIE, hypoxic-ischaemic encephalopathy; GABA, gamma-aminobutyric acid; MRS, magnetic resonance spectroscopy; NAA, N-acetylaspartate; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PK, pharmacokinetics; RCT, randomised controlled trials.

Future neuroprotective adjuncts

The number needed to treat with therapeutic hypothermia for an additional beneficial outcome is 7 (95% CI 5 to 10) from 8 studies, 1344 infants.⁶² Importantly, this means there is still a large number of infants for whom this therapy is ineffective. Adjuvant therapy to hypothermia is a current focus of research and has been reviewed in more detail elsewhere.^{72 73} Some of the more promising neuroprotective agents, scored by an international group of neuroscientists⁸¹ include melatonin, erythropoietin, inhaled xenon and argon, allopurinol, stem cells, cannabinoids and magnesium (table 2).

母体、胎児のメラトニンと疾患

- 母体のメラトニン→胎児
- 夜間メラトニンは妊娠週数増(32週以降)で増(=胎児も増?)
- 母体のメラトニンは分娩に有利なのは。
- 傍証として
- 子癇患者で母体メラトニン低下(Zeng, et al., J Hum Hypertens 2016)、
- 子癇治療にメラトニン(Hobson, et al., J Pineal Res, 2018)
- 合併症妊娠にメラトニンの抗酸化作用はよい効果(Sagrillo-Fagundes, et al, Minerva Ginecol, 2014)
- 母体のメラトニンは児にも短期的に有利?
- メラトニンが新生児脳保護に有効!?(Colella, et al., Early Hum Dev, 2016, Aridas et al., J Pineal Res, 2018)
- 母体のメラトニンは児に長期的にも有利?
- ASD児の母のメラトニン低い(加齢の減少考慮して出産時年齢で比較 Braam et al., bioRxiv, 2016)
- 胎児メラトニンは胎児のリズム形成、神経保護でASD発症リスクを軽減!?(Jin et al., Molecules, 2018)

The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development

Yunho Jin ^{1,2,3}, Jeonghyun Choi ^{1,2,3}, Jinyoung Won ^{2,3,4} and Yonggeun Hong ^{1,2,3,4,*} 

Molecules 2018, 23, 198; doi:10.3390/molecules23010198

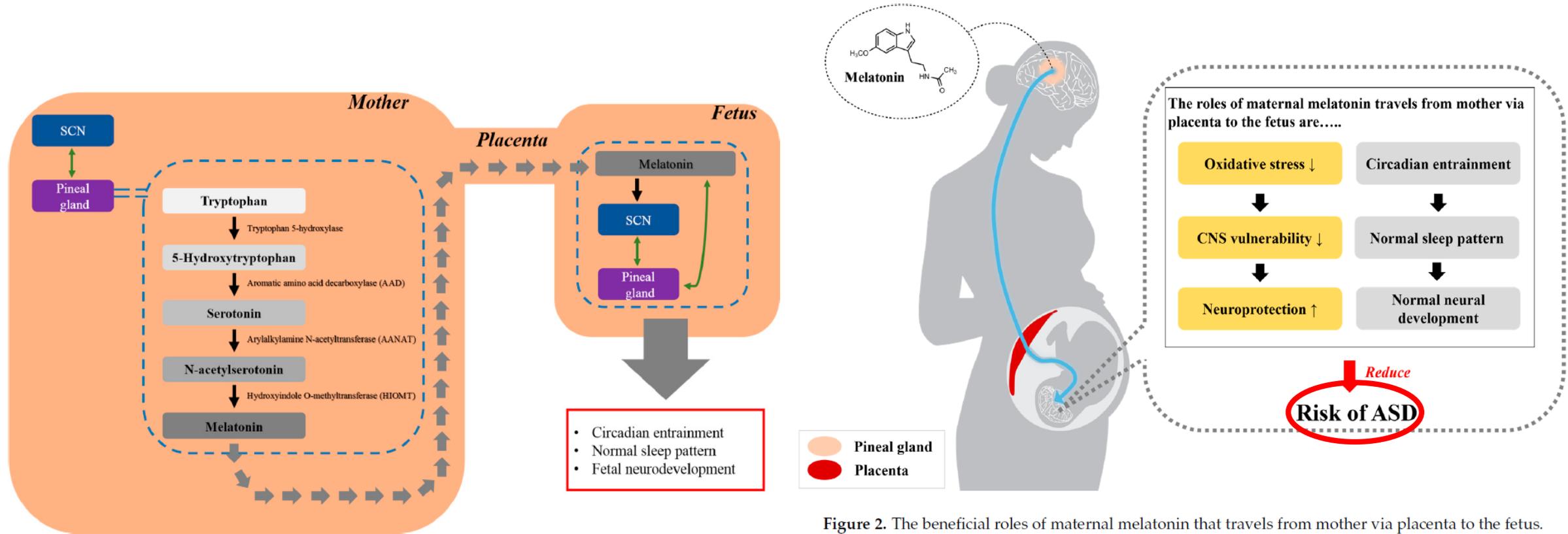


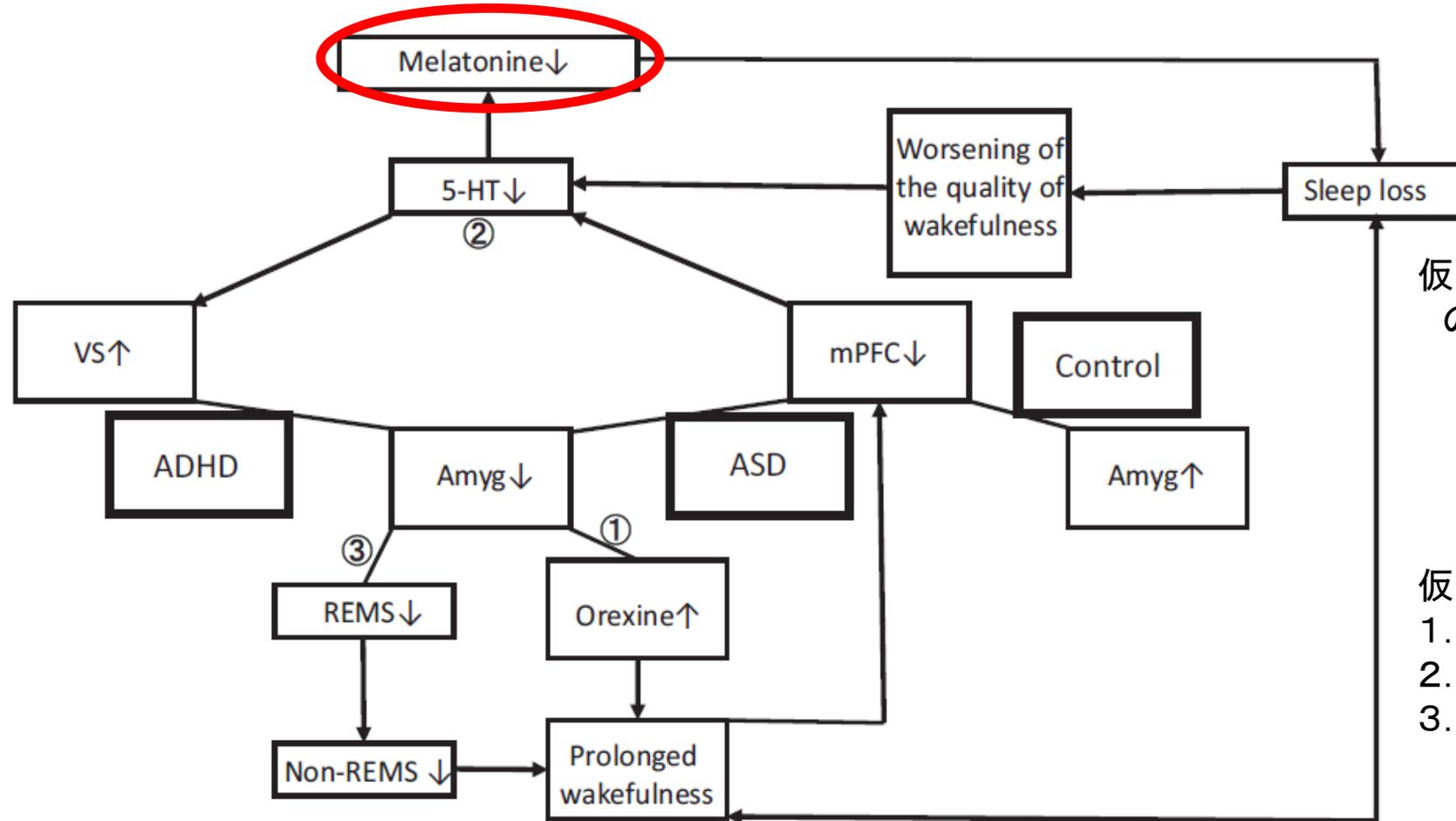
Figure 1. Maternal melatonin crosses the placental barrier to entrain the fetal circadian rhythm. Thus melatonin is present in the fetal brain prior to the maturation of the fetal pineal gland. After crossing the placenta, melatonin entrains the fetal circadian rhythm, maintains the normal sleep pattern, and protects the fetus from neurodevelopmental disorders such as ASD.

Figure 2. The beneficial roles of maternal melatonin that travels from mother via placenta to the fetus. The functions of melatonin in neuroprotection and circadian entrainment may reduce the risk of ASD. Normal melatonin concentrations during pregnancy contribute to neuroprotection and the normal neurodevelopment of the fetus through the inhibition of excessive oxidative stress in the vulnerable central nervous system. Additionally, as adequate melatonin levels maintain the normal sleep pattern and circadian rhythm, normal melatonin secretion may also elicit neurodevelopment.

仮説; 胎児は母体由来のメラトニンによって、酸化ストレスを減少させ、概日リズムを構築している。
→ 母体メラトニンレベルの低下は種々の神経精神疾患のリスクを高める! ?

Conclusion

Three neuronal mechanisms (increased orexinergic system activity, reduced 5-HT and melatonergic system activity, REMS reduction) are presumed to be involved in insomnia in both ASD and ADHD.



仮説; ASD, ADHDの睡眠関連症状の背景には
 1. オレキシン系の亢進、
 2. 5HT-メラトニン系の機能低下
 3. レム睡眠期の減少
 がある。

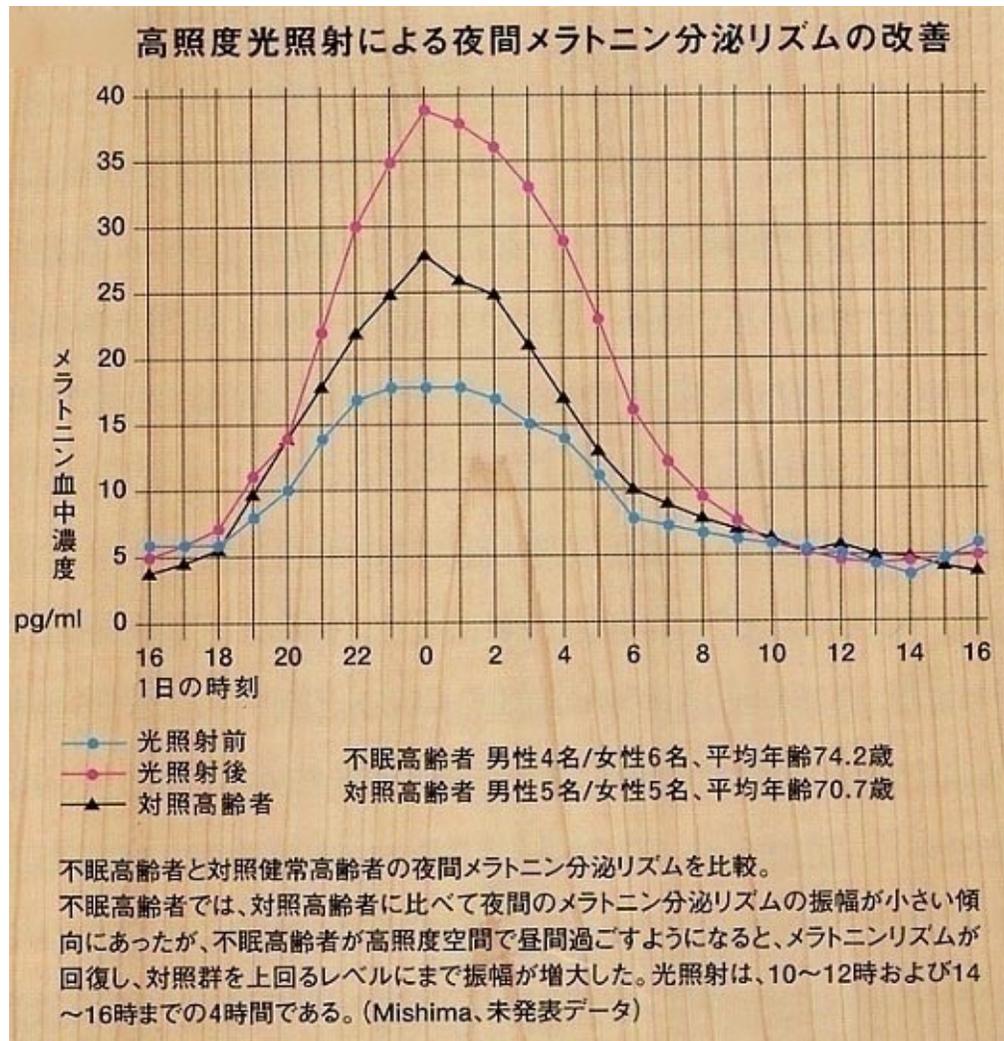
仮説に基づく対策
 1. オレキシン受容体拮抗薬
 2. 5HT-メラトニン系の機能低下対策
 3. レム睡眠を増加させる(未だ手段なし)

Fig. 1. Schematic illustration of the neuronal mechanisms which may underlie insomnia in patients with ASD and ADHD. Number represents three presumable neuronal mechanisms involved in insomnia in both autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder.

母体、胎児のメラトニンと疾患

- 母体のメラトニン→胎児
 - 夜間メラトニンは妊娠週数増(32週以降)で増(=胎児も増?)
- 母体のメラトニンは分娩に有利なのでは。
- 傍証として
 - 子癇患者で母体メラトニン低下(Zeng, et al., J Hum Hypertens 2016)、
 - 子癇治療にメラトニン(Hobson, et al., J Pineal Res, 2018)
 - 合併症妊娠にメラトニンの抗酸化作用はよい効果(Sagrillo-Fagundes, et al, Minerva Ginecol, 2014)
- 母体のメラトニンは児にも短期的に有利?
 - メラトニンが新生児脳保護に有効!?(Colella, et al., Early Hum Dev, 2016, Aridas et al., J Pineal Res, 2018)
- 母体のメラトニンは児に長期的にも有利?
 - ASD児の母のメラトニン低い(加齢の減少考慮して出産時年齢で比較 Braam et al., bioRxiv, 2016)
 - 胎児メラトニンは胎児のリズム形成、神経保護でASD発症リスクを軽減!?(Jin et al., Molecules, 2018)
- 不明な点
 - 出生直後は児のメラトニン枯渇!?
 - リズム形成は生後3週間で、
 - 生後のメラトニン増は3ヶ月以降、
 - SCNのメラトニン受容体がいつから活性を有するのかは知る限り不明。

メラトニン分泌は昼間の
受光量が増すと増える。



母体の
メラトニンレベル低下は
分娩にも児にも不利！？
その要因は
母体の昼間の受光減と
夜間の受光増！？

本日の予定

- ここまでがイントロ
- Sleep disorders の国際分類
- 睡眠不足症候群
- 神山の外来のまとめ
- 睡眠時間が短いことの問題点
- 望ましい睡眠時間
- 対応は？
- Social jet lag
- メラトニン
- 神山の独り言

ある保健師
さんに言わ
れたことが
あります。
今の子ども
たち、休め
とか、肩の
力を抜いて
いいんだよ、
とかを言わ
れたことが
ないんです。

自分は、
きっと
想像以上だ。

誰もがみな、
オリンピックに出場できるわけではありません。
頑張り過ぎないでください。
自分の身体の声を聴いて、諦めることも大切。
健全な挫折を恐れなくてください。

潜在能力をひき出せ。
TON SUPPLY DRINK
**POCARI
SWEAT**

Otsuka 大塚製薬



第114回 日本小児科学会学術集会 (2011年).
会頭: 佐地勉 (東邦大学医療センター大森病院 小児科)
の教育講演で紹介

2011年1月27日撮影



疲れたら休むしかありません。
ねむくなったらねるしかありません。

2011年1月27日撮影

文藝春秋2013年6月号99ページから
(原発事故と太平洋戦争 日本型リーダーはなぜ敗れるのか
半藤一利、船橋洋一)1/4

- 半藤 そこで、福島原発事故を題材に、危機における日本の組織論について議論したいんです。たとえば**米国サイト支援部長のチャールズ・カスターが、福島第一原発の吉田昌郎所長に初めて会ったときの最初の質問が「作業員たちは** **？」**でした。

文藝春秋2013年6月号99ページから
(原発事故と太平洋戦争 日本型リーダーはなぜ敗れるのか
半藤一利、船橋洋一)2/4

- 半藤 そこで、福島原発事故を題材に、危機における日本の組織論について議論したいんです。たとえば米国サイト支援部長のチャールズ・カスターが、福島第一原発の吉田昌郎所長に初めて会ったときの最初の質問が「作業員たちはちゃんと寝てますか？」でした。吉田所長が驚いたように、じつは私も驚いた(笑)。「はあ、アメリカ人はこういうことを心配するのか」と。かれらは長期戦を念頭に置いて危機に対しようとしたわけですね。ところがこちら日本はいまを必死にやる、いまの続きの明日も必死にやる、寝ている場合ではないという具合に短兵急な発想だった。危機に対する向き方が違う。苦しくなったとき長期持久戦を考えるか、短期決戦に傾くかは、大きな違いです。

最近の講演会で

- 小学生3-6年生での講演会で私が発した
「自分のこと、寝不足と思っている人手を挙げて」
にはどのような反応があると思いますか？

最近の講演会で

- 小学生3-6年生での講演会で私が発した
「自分のこと、寝不足と思っている人手を挙げて」
にはどのような反応があると思いますか？

半分以上の児童が ハイイと喜んで手を挙げました。

「寝不足でがんばっている」と訴えるとほめる大人が多いので
しょう。

最近の講演会で

- 高校生対象の講演会ではどのような質問があったか？

身体が必要以上に眠りを欲する

自分の意思とは関係なく眠ってしまう

眠気に勝てない

眠くなったときの対処法

寝ても疲れが取れない

不意に眠気が襲ってくる

少しの眠りで身体がすっきりするにはどうしたらよいか

スマホをいじってからでないと眠れない

毎日ちゃんと寝ているのに日中眠くなる

最近の講演会で

- 高校生対象の講演会であった質問。

身体が必要以上に眠りを欲する。

自分の意思とは関係なく眠ってしまう。

眠気に勝てない。

眠くなったときの対処法。

寝ても疲れが取れない。

不意に眠気が襲ってくる。

少しの眠りで身体がすっきりするには
どうしたらよいか。

スマホをいじってからでないと眠れない。

毎日ちゃんと寝ているのに日中眠くなる。

誰が「必要な睡眠時間」を決めるのでしょうか？それはあなたの希望で
かないのでしょうか？あなたの身体はあなたの希望に必ずしも添えません。
身体が欲する眠りを撮ってください。

眠りを意志でコントロールしようとするのは人間の思い上がりではないで
しょうか？

眠気に勝ってはいけません。眠くなったら寝るしかありません。

寝るしかありません。

まだまだ眠りが足りないのでしょうか。

寝不足の症状です。

そのような方法はありません。身体がすっきりする睡眠時間を探しましょう。
(眠りは質さえよければ短くてもよい、と信じたい気持ちはわかります
が・・・。)

依存症が心配です。

眠りが足りないのです。

肥満は不幸！？

- ギャラップ社の幸福度調査；
1位はフィジー：肥満率は31.9%
(189カ国中23位、日本は4.5%166位)



ピダハンは昼も夜もよくうたた寝をする(短いときで15分、長ければ2時間ほどだ)。村では夜通し、大きな話し声がかいて、外から来た人間はピダハンの中ではなかなかぐっすり眠れない。ピダハン「寝るなよ、ヘビがいるから」と忠告してくれるのだが、ピダハンは実際自分たちもこの忠告に忠実に従っているのだろう。

Take Home Message

(最近職員に伝えていること)

医療職なら

寝るのも仕事！