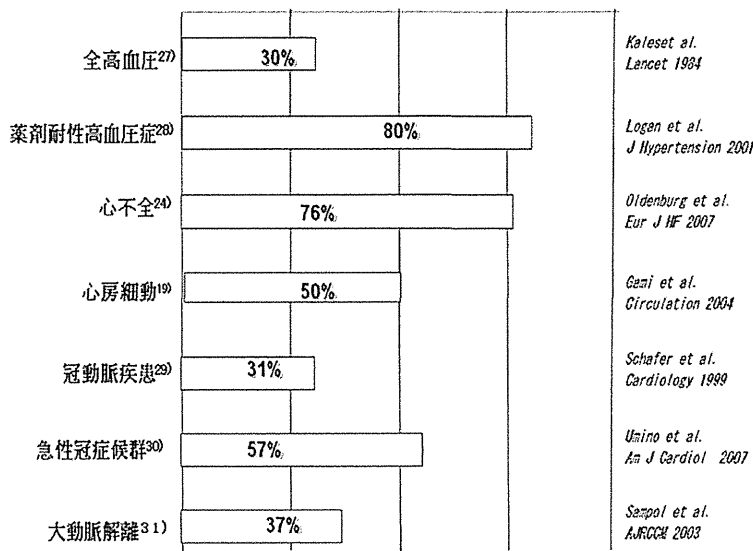


### 各種循環器疾患と睡眠呼吸障害の合併頻度



日本循環器学会ガイドラインより引用

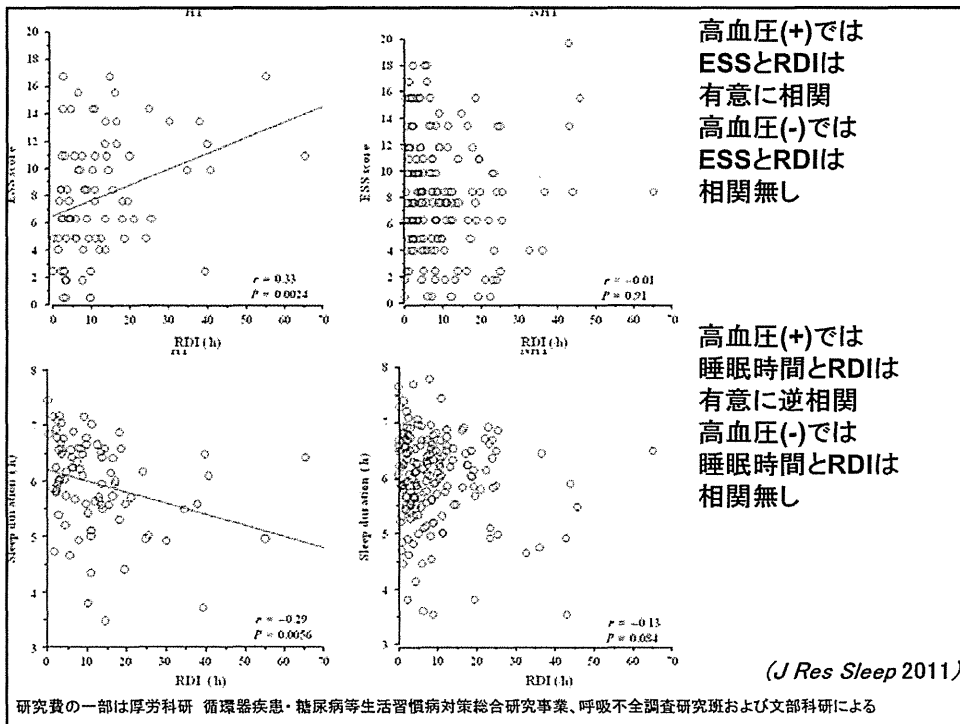
In 1997, the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure first acknowledged the importance of sleep apnea by recommending that OSA be ruled out as a contributor to resistant hypertension. 1997年の6次報告では治療抵抗性の高血圧では睡眠時無呼吸を除外すべきで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

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睡眠時無呼吸がある。(米国高血圧合同委員会)欧米の現況:治療対象の睡眠時無呼吸の約50%は高血圧を持ち、高血圧患者の約30%に睡眠時無呼吸がある。

日本高血圧学会ガイドライン2009年でもOSAと高血圧の関連性認定した。

関西の一企業で成人男子275人中(平均年齢44歳)高血圧は88人(32%)、高血圧患者の23人(26.1%)が治療が必要な(RDIが15以上の)閉塞型睡眠時無呼吸が認められた。

(Harada Y, Chin K, et al. *J Res Sleep* 2011: 研究費の一部は厚労科研 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業、呼吸不全調査研究班および文部科研による)



米国、中国(香港)、日本における糖尿病患者と閉塞型睡眠時無呼吸との関係

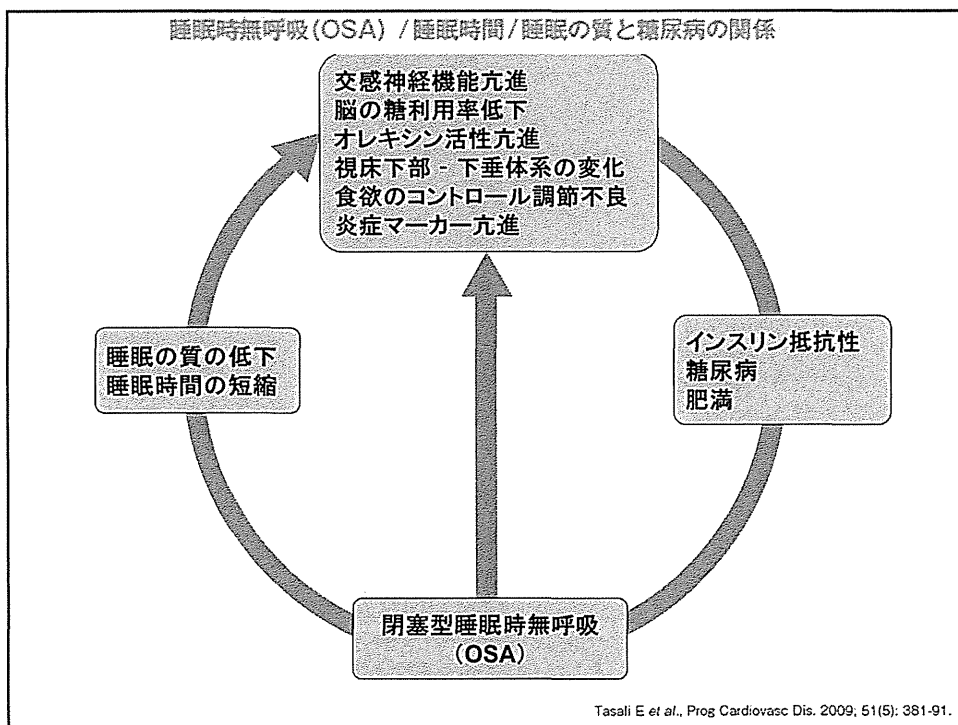
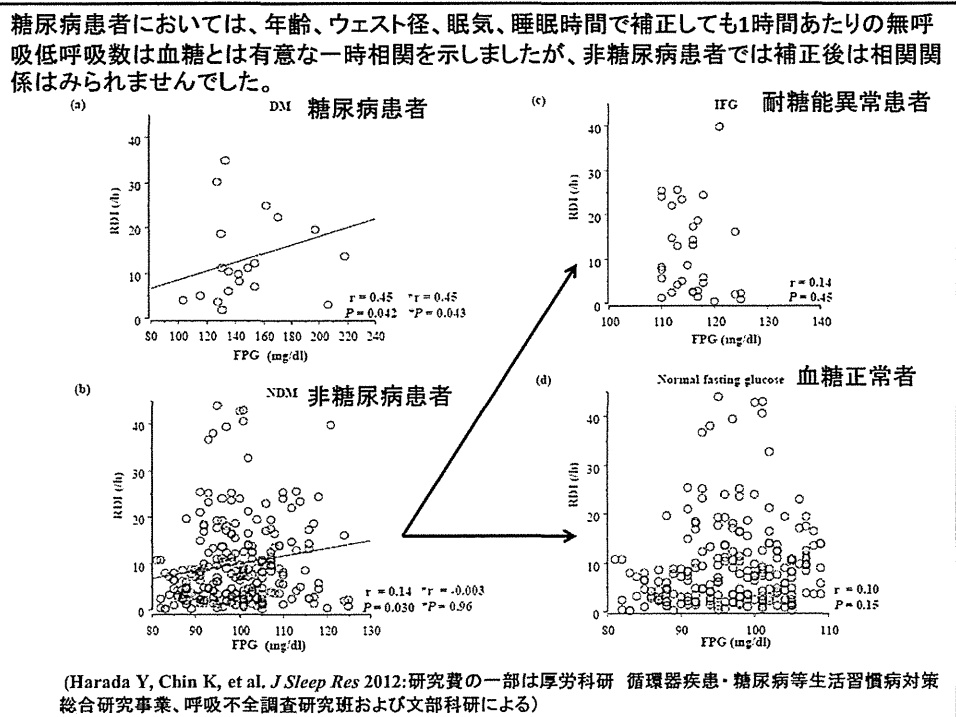
	糖尿病患者数	男性/女性	一般人のBMI	糖尿病のBMI	AHI or RDI (%)			
					0 ~ 4.9	5 ~ 14.9	15 ~ 29.9	30以上
米国 <sup>12)</sup>	60人	27/33	-	33.8	23	38.3	25	13.3
中国 <sup>14)</sup>	糖尿病657人中165人	99/66	-	26.9	46.1	21.1	15.2	17.6
日本 <sup>15)</sup>	一般人275人中21人	21/0	23.4	25.9	12	47.6	19	14.3

AHI : apnea & hypopnea index, RDI : respiratory disturbance index

米国: Aronsohn RS et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010

中国(香港): Lam DC, et al. *Chest* 2010

日本: Harada Y, Chin K, et al. *J Sleep Res* 2012: 研究費の一部は厚労科研 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業、呼吸不全調査研究班および文部科研による



### Characteristics of Study Subjects - 1

	脂質異常症 なし	脂質異常症 あり	P値
人数, n (%)	127 (46.2)	148 (53.8)	
年齢, y	43.0 ± 8.5	44.9 ± 8.0	0.058
頸部周囲径, cm	36.7 ± 2.1	38.0 ± 2.4	< 0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.0 ± 2.9	24.7 ± 3.1	< 0.001
ウエスト/ヒップ比	0.87 ± 0.06	0.89 ± 0.05	< 0.001
呼吸障害指数, 回/h	8.6 ± 8.4	11.6 ± 12.3	0.082
睡眠中の平均SpO <sub>2</sub> , %	96.2 ± 1.7	95.8 ± 1.7	0.018
睡眠中の最低 SpO <sub>2</sub> , %	85.0 ± 7.1	83.4 ± 7.5	0.078
SpO <sub>2</sub> <90% 睡眠時間, %	1.6 ± 6.2	2.3 ± 5.5	0.031
OSAなし, n (%)	57 (44.9)	57 (38.5)	0.285
軽症OSA, n (%)	46 (36.2)	56 (37.8)	0.782
中等症OSA, n (%)	21 (16.5)	22 (14.9)	0.704
重症OSA, n (%)	3 (2.4)	13 (8.8)	0.023
睡眠時間, h	6.12 ± 0.72	5.93 ± 0.86	0.046
ESSスコア	6.72 ± 0.33	6.55 ± 0.31	0.694

Toyama Y, Chin K, et al. *Chest* in press  
 研究費の一部は厚労科研 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策  
 総合研究事業、呼吸不全調査研究班および文部科研による

### Characteristics of Study Subjects - 1

	脂質異常症 なし	脂質異常症 あり	P値
中性脂肪値(TG), mg/dl	81.0 ± 31.8	158.6 ± 93.1	< 0.001
総コレステロール値(TC), mg/dl	186.0 ± 23.3	218.0 ± 30.3	< 0.001
HDL-コレステロール値(HDL-C), mg/dl	62.1 ± 14.7	52.8 ± 11.5	< 0.001
LDL-コレステロール値(LDL-C), mg/dl	107.7 ± 21.6	135.7 ± 31.2	< 0.001
空腹時血糖値, mg/dl	100.0 ± 16.1	106.7 ± 25.6	0.002
収縮期血圧, mmHg	126.9 ± 13.0	131.1 ± 14.2	0.013
拡張期血圧, mmHg	79.3 ± 10.4	81.9 ± 10.5	0.037
アルコール摂取量, g/日	26.9 ± 25.3	27.7 ± 31.7	0.563
喫煙者, n (%)	62 (49.6)	93 (63.3)	0.023
脂質改善薬(スタチン/フィブレート/不明), n	0	13 (6/2/5)	NA
心血管疾患の既往(脳梗塞/虚血性 心疾患/心不全), n	2 (0/1/1)	8 (3/5/3)	0.091

Toyama Y, Chin K, et al. *Chest* in press  
 研究費の一部は厚労科研 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策  
 総合研究事業、呼吸不全調査研究班および文部科研による

## 脂質異常と閉塞型睡眠時無呼吸(OSA)

	全体	軽症OSA (5 ≤ RDI < 15)	中等症OSA (15 ≤ RDI < 30)	重症OSA (30 ≤ RDI)
全体, n (%)	275 (100.0)	102 (37.1)	43 (15.6)	16 (5.8)
TG ≥ 150mg/dl, n (%)	75 (27.3)	25 (33.3)	12 (16.0)	8 (10.7)
TC ≥ 220mg/dl, n (%)	89 (32.4)	37 (41.6)	18 (20.2)	4 (4.5)
HDL-C < 40mg/dl, n (%)	22 (8.0)	2 (9.1)	3 (13.6)	5 (22.7)
LDL-C ≥ 140mg/dl, n (%)	78 (28.8)	31 (39.7)	13 (16.7)	3 (3.7)

RDI = 呼吸障害指数 (回/h)

Toyama Y, Chin K, et al. *Chest* in press

研究費の一部は厚労科研 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病  
対策総合研究事業、呼吸不全調査研究班および文部科研による

## Characteristics of Study Subjects - 2

	睡眠時間				P値
	<5時間	5 ~ <6時間	6 ~ <7時間	≥7時間	
人数, n (%)	30 (10.9)	92 (33.5)	134 (48.7)	19 (6.9)	
年齢, y	42.7 ± 8.9	44.2 ± 7.5	44.5 ± 8.5	41.9 ± 9.1	0.499
頸部周囲径, cm	37.5 ± 2.3	37.5 ± 2.3	37.4 ± 2.6	36.5 ± 1.7	0.387
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.7 ± 3.0	24.1 ± 2.8	23.7 ± 3.4	22.8 ± 2.4	0.073
ウエスト/ヒップ比	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.0	0.9 ± 0.0	0.287
呼吸障害指数, 回/h	16.1 ± 15.5 <sup>abc</sup>	9.7 ± 9.3	10.1 ± 10.5	4.2 ± 4.2	0.005
睡眠中の平均SpO <sub>2</sub> , %	95.3 ± 1.9 <sup>c</sup>	95.9 ± 1.8	96.0 ± 1.6	96.7 ± 1.1	0.037
睡眠中の最低SpO <sub>2</sub> , %	82.9 ± 8.0	84.3 ± 7.9	83.9 ± 7.0	86.8 ± 5.9	0.322
SpO <sub>2</sub> < 90% 睡眠時間, %	4.8 ± 7.9	2.0 ± 6.8	1.6 ± 4.7	0.4 ± 0.7	0.180
OSAなし, n (%)	9 (30.0)	40 (43.5)	51 (38.1)	14 (73.7)	0.015
軽症OSA, n (%)	9 (30.0)	34 (37.0)	54 (40.3)	5 (26.3)	0.535
中等症OSA, n (%)	5 (16.7)	14 (15.2)	24 (17.9)	0 (0.0)	0.253
重症OSA, n (%)	7 (23.3)	4 (4.4)	5 (4.4)	0 (0.0)	< 0.001
ESSスコア	7.4 ± 3.8 <sup>d</sup>	7.3 ± 3.5 <sup>c</sup>	6.3 ± 3.6	4.8 ± 3.9	0.016

<sup>a</sup>P < 0.05 vs 5- < 6 h; <sup>b</sup>P < 0.05 vs 6- < 7 h; <sup>c</sup>P < 0.05 vs ≥ 7 h, <sup>d</sup>P < 0.1, vs ≥ 7 h

Toyama Y, Chin K, et al. *Chest* in press 研究費の一部は厚労科研 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業、呼吸不全調査研究班および文部科研による

## Characteristics of Study Subjects - 2

	睡眠時間				P値
	<5時間	5~<6時間	6~<7時間	≥7時間	
中性脂肪値, mg/dL	120.0 ± 56.8	127.0 ± 91.3	118.7 ± 73.9	135.6 ± 112.5	0.911
総コレステロール値, mg/dL	208.4 ± 23.6 <sup>d</sup>	208.1 ± 31.9 <sup>e</sup>	201.0 ± 31.7	186.8 ± 35.7	0.031
HDL-コレステロール値, mg/dL	55.0 ± 14.3	57.6 ± 13.0	57.7 ± 14.7	53.9 ± 11.4	0.581
LDL-コレステロール値, mg/dL	129.4 ± 29.2	126.8 ± 29.0	120.0 ± 30.8	109.4 ± 34.1	0.057
脂質異常症, n (%)	21 (70.0)	50 (54.4)	67 (50.0)	10 (52.6)	0.265
空腹時血糖値, mg/dL	110.4 ± 43.8	105.2 ± 23.0	101.3 ± 12.8	101.7 ± 15.8	0.933
収縮期血圧, mm Hg	128.2 ± 13.0	129.0 ± 13.4	129.4 ± 14.2	130.1 ± 15.1	0.967
拡張期血圧, mm Hg	80.7 ± 10.4	81.1 ± 10.7	80.6 ± 10.5	80.0 ± 11.4	0.975
アルコール摂取量, g/日	23.8 ± 34.9	26.9 ± 29.6	28.6 ± 27.0	26.0 ± 29.8	0.459
喫煙者, n (%)	20 (66.7)	51 (56.0)	75 (56.8)	9 (47.4)	0.594
脂質改善薬(スタチン/フィbrate/不明), n	0	5 (2/2/1)	6 (4/0/2)	2 (0/0/2)	NA
心血管疾患の既往(脳梗塞/虚血性心疾患/心不全), n	0	3 (1/1/2)	7 (3/4/2)	0	NA

Toyama Y, Chin K, et al. *Chest* in press <sup>a</sup>P < 0.05 vs 5- < 6 h; <sup>b</sup>P < 0.05 vs 6- < 7 h; <sup>c</sup>P < 0.05 vs ≥ 7 h, <sup>d</sup>P < 0.1, vs ≥ 7 h  
 研究費の一部は厚労科研 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業、呼吸不全調査研究班および文部科研による

### Stepwise Models to Predict Serum TG Levels

#### Model 1

	β	R <sup>2</sup> (%)	P値
BMI	0.20	5.2	0.002
呼吸障害指数	0.14	3.5	0.024
アルコール摂取量	0.20	4.3	<0.001
<b>Cumulative R<sup>2</sup></b>	13.0		

#### Model 2

	β	R <sup>2</sup> (%)	P値
頸部周囲径	0.15	3.5	0.016
呼吸障害指数	0.16	4.0	0.010
アルコール摂取量	0.20	4.1	0.001
<b>Cumulative R<sup>2</sup></b>	11.6		

### Stepwise Model to Predict Serum TC Levels

	β	R <sup>2</sup> (%)	P値
年齢	0.15	2.8	0.019
ウェスト/ヒップ比	0.15	2.9	0.019
睡眠時間	-0.13	1.6	0.030
<b>Cumulative R<sup>2</sup></b>	7.3		

多変量解析(ステップワイズ法)には、相関係数のP値が0.1未満となる変数を全て投入した。

BMIと頸囲は強い共線性を示したため(γ>0.8)、多変量解析には別々に投入した(Model 1, 2)。

中性脂肪値を予測するモデルには、BMIまたは頸部周囲径、アルコール摂取量の他に★呼吸障害指数が有意な変数として残りました。総コレステロール値を予測するモデルには、年齢、ウェストヒップ比と共に★睡眠時間が残りました。

Toyama Y, Chin K, et al. *Chest* in press  
 研究費の一部は厚労科研 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業、呼吸不全調査研究班および文部科研による

睡眠時無呼吸低呼吸と病態との関連

Wisconsin Sleep Cohort Study

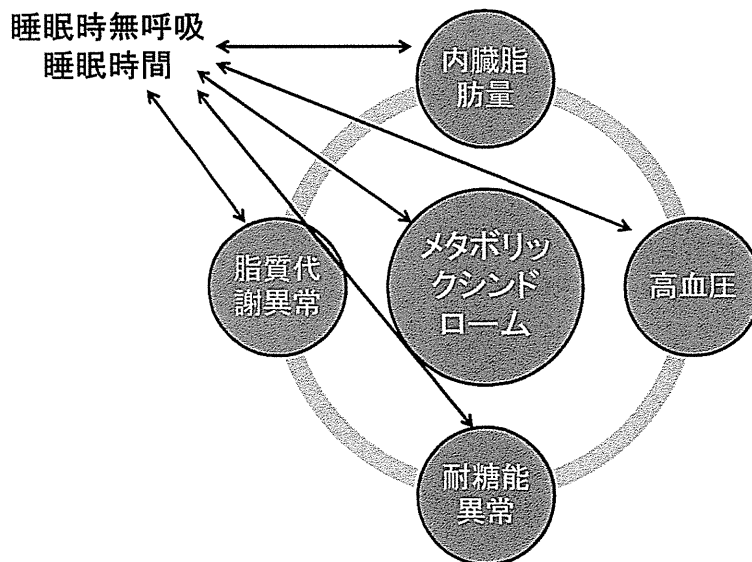
Sleep Heart Health Study

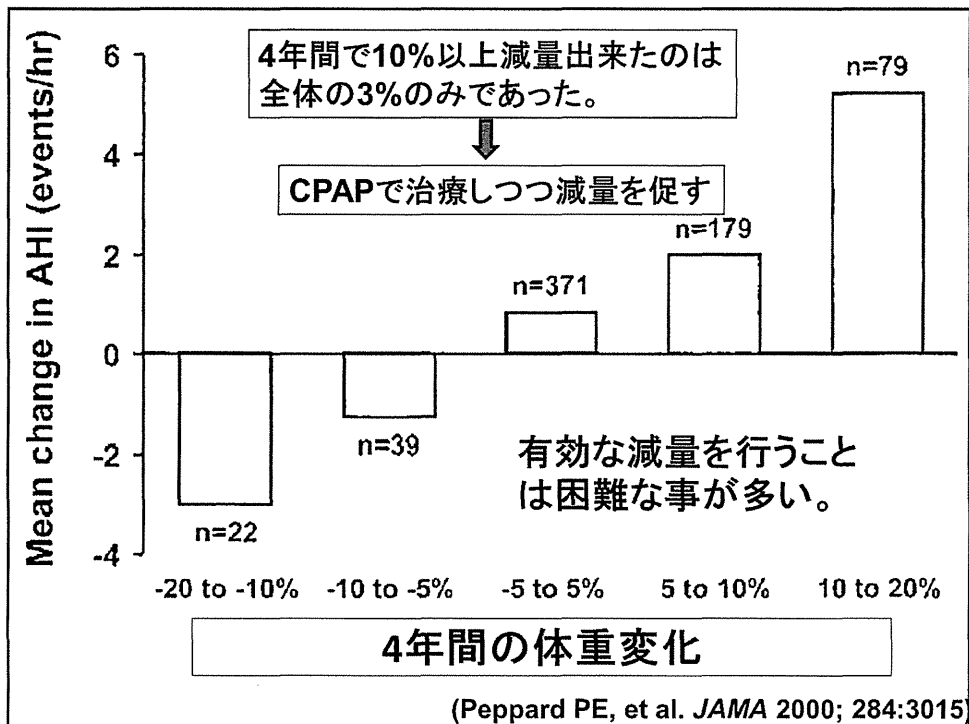
項目	補正因子
自動車事故 (男性のみに関連が認められた。) 注意欠如	年齢、性、1年間の運転マイル数
高血圧	調査時の高血圧歴、BMI、腹囲と首周圍径、週間のアルコール摂取量、喫煙歴
脳卒中	年齢、性、BMI、アルコール摂取量、喫煙歴、糖尿病と高血圧の有無
II型糖尿病	年齢、性、腹囲周圍径
うつ傾向	年齢、性、降圧剤の服用、教育、心血管障害歴、アルコール摂取歴、運動習慣歴
覚醒状態の維持困難	年齢、性、BMI、カフェイン摂取歴、アルコール摂取歴
夜間の血圧の低下なし (Nondipper)	年齢、性、BMI、現在の喫煙、睡眠開始時間、アルコール摂取歴
全死亡と心血管障害による死亡	年齢、性、BMI、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

項目	補正因子
高血圧	年齢、性、民族、BMI、首周圍径、腹囲・股圍比、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、腹囲周圍径、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、腹部周圍径

Pack AI, Gislason T. *Prog Cardiovasc Dis* 51:434-451, 2009.

メタボリックシンドロームとその構成因子と  
睡眠時無呼吸、睡眠時間の相互関連が示唆される





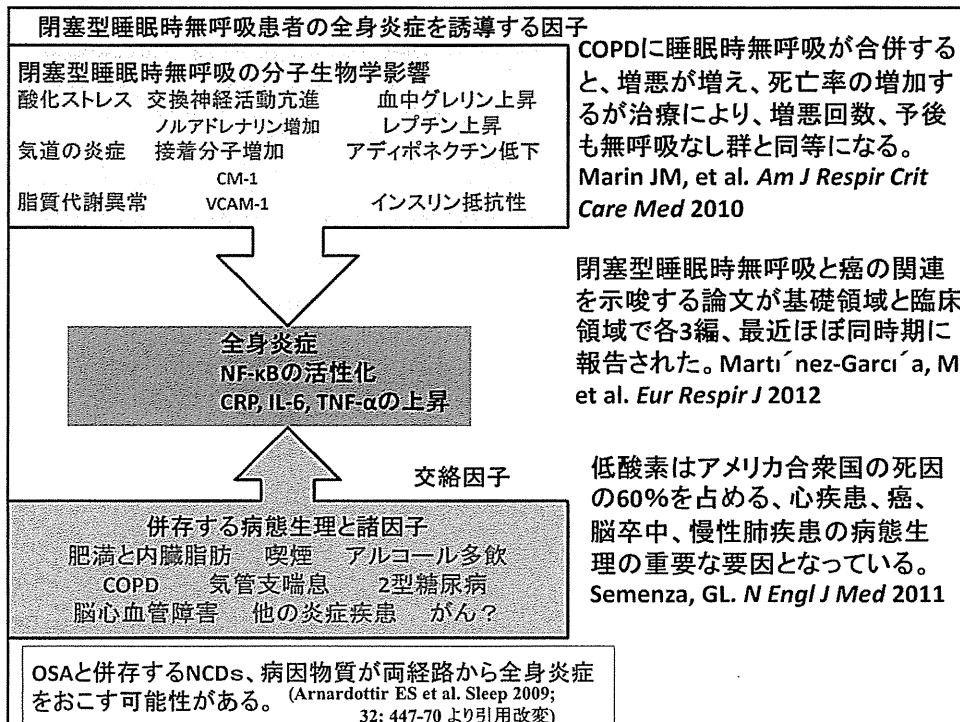
**Principle and Practice of SLEEP MEDICINE (4th ed. 2005)**

という代表的な睡眠学の教科書では睡眠時無呼吸を治療しなければ、

- 認識力の障害
- QOLの障害
- 日中の眠気の増大、社会活動の障害
- 交通事故の増加
- 医療費の上昇
- 高血圧症の増加
- 脳、心血管障害の増加
- 耐糖能悪化
- 死亡率の上昇

を招くと記されていますが、睡眠不足でも同じような病態と現象が起こりますので、治療が必要な睡眠時無呼吸は早期に発見、治療し、健康的な睡眠を十分にとることは重要です。





**健康日本21(第2次)の推進に関する参考資料**

(5) 食生活、運動、休養、飲酒、喫煙及び歯・口腔の健康に関する生活習慣及び社会環境の改善に関する目標

**③休養**

i. はじめに

こころの健康を保つため、心身の疲労の回復と充実した人生を目指すための休養は重要な要素の一つである。十分な睡眠をとり、ストレスと上手につきあうことは、こころの健康に欠かせない要素であり、休養が日常生活の中に適切に取り入れられた生活習慣を確立することが重要である。

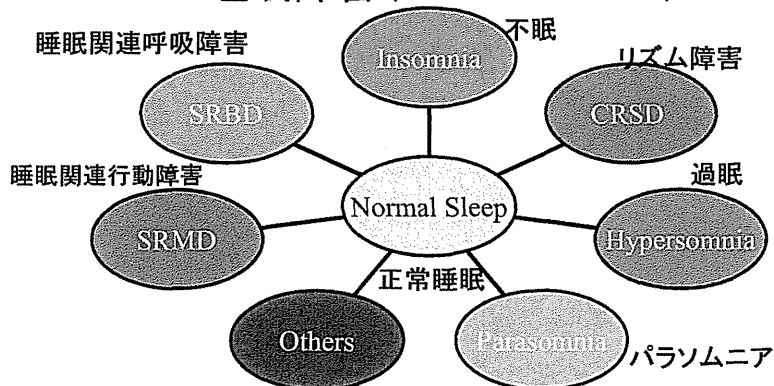
ii. 基本的な考え方

(i) 睡眠による休養を十分とれていない者の減少

睡眠不足は、疲労感をもたらし、情緒を不安定にし1)、適切な判断力を鈍らせ2)、事故のリスクを高める3)など、生活の質に大きく影響する4)。また、睡眠障害はこころの病気の一症状としてあらわれることも多く5)、再発や再燃リスクも高める6)。さらに近年では、睡眠不足や睡眠障害が肥満7)8)、高血圧9)、糖尿病10)11)の発症・悪化要因であること、心疾患12)13)や脳血管障害14)を引き起こし、ひいては死亡率の上昇15)をもたらすことも知られている。しかしながら、ここ数年の国民健康・栄養調査においては、睡眠による休養を十分にとれていない人の有訴者率は20%前後で推移している。このため、国民の睡眠習慣に対して積極的に施策を講じていく必要がある。

指標の設定に当たっては、現行の国民健康・栄養調査で評価することが可能であること、過去の疫学データの集積があること、睡眠習慣を有する個人差についても対応可能であることを考慮し、「睡眠による休養を十分とれていない者の減少」とした。

### 睡眠障害(2005 ICSD-2)



睡眠障害(特に睡眠呼吸障害と睡眠時間短縮)の克服が  
健康日本21(第2次)の  
「睡眠による休養を十分とれていない者の減少」  
につながる。

ICSD-2: The International Classifications of Sleep Disorders Second Edition

## 「国民よ、もっと眠れ」 仏政府が安眠促進 キャンペーン

2007年01月30日 19時55分 Asahi.com

フランス政府は29日、国民の3人のうち1人が寝不足だとして、職場でのシエスタ(昼寝)奨励や睡眠に関する研究の促進などを盛り込んだ「安眠アクションプラン」を打ち出した。

ベルトラン保健相は記者会見で、寝不足の人のうち全人口の約6分の1にあたる1000万人の国民が睡眠不足に起因する疾患になる危険があると警告。「交通事故の2割は眠気と関係ある」「睡眠不足が学校での落ちこぼれに結びついている」などと指摘した。

さらに同相は「眠気について語るのをタブーにはしてはいけない」と述べ、職場で15分間の昼寝をとる試みへの参加を企業に呼びかけた。

仏政府は安眠の効用研究や周知に今年、予算700万ユーロ(11億円)を計上。子どもも十分な睡眠をとるべきだとして、今後3年間に100カ所の託児所と幼稚園の防音を強化するという。

本邦でも2011年から3月18日と9月3日は「睡眠の日」とされ、前後1週間に市民公開講座が全国で行われる予定ですので、機会があれば参加してみてください。



## おわりに

- 1) 睡眠無呼吸は頻度が高く、高血圧、糖尿病、心不全、高脂血症などの呼吸・循環・代謝障害との関連が示唆されます。
- 2) 肥満があり、激しい鼾がある高血圧、糖尿病の方は要注意です。
- 3) 肥満が無くても、顎が小さい、後退している方で鼾をかく人も注意が必要です。
- 4) 小児では扁桃、アデノイド肥大が原因になることが多いです。
- 5) 高血圧の薬を数種類服用しても血圧のコントロールが困難な方、さらに鼾がある人は睡眠時無呼吸の可能性が高い傾向です。
- 6) 睡眠時無呼吸の兆候の一つには、最近肥満傾向が出てきて、仰向けで寝ることが困難になるような場合もあります。
- 7) すでに過去に脳卒中や心筋梗塞を起こした方の睡眠時無呼吸の頻度はさらに高くなります。
- 8) 睡眠時間は7-8時間程度とるように努力しましょう。
- 9) 十分睡眠をとっても、日中の過度の眠気、倦怠感、集中力低下の原因が睡眠障害によることもあります。
- 10) 睡眠時無呼吸が不眠の原因になることもあります。
- 11) 徹夜すると食欲増進物質が増え、抑制物質が減るとの報告があり、勤務などを除いて必要でないときには夜間の適正な時間に寝るようにしましょう。
- 12) 睡眠直前の飲酒はひかえましょう。

## Ⅱ. 分担総合研究報告

## 1. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿バイオマーカーの検討

研究分担者 櫻井 滋 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 准教授

共同研究者 西島 嗣生 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 講師

細川 敬輔 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 助教

### 研究要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、メタボリックシンドロームを伴う代表疾患であり、その発症要因として肥満あるいは脂肪細胞由来蛋白の関与が報告されている。それに加えて糖尿病等の代謝性疾患、全身性炎症の関連が報告されている。当施設では、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の血漿を用い、初年度に摂食抑制性物質である nesfatin-1、次年度に抗炎症作用を有すると考えられている vaspin、最終年度にメタボリックシンドローム発症に関連し、OSAS に見られる性腺機能障害にも関与する kisspeptin の各濃度について検討した。

OSAS (n=49:男性 38 名、女性 11 名)における血漿 nesfatin-1 濃度は、PSG で得られた睡眠関連指標との間に一定の関係を認めず、 $AHI \geq 20$  と  $AHI < 20$  を基準とした重症度による群間比較でも有意な濃度差を認めなかった。また、男女別に検討した結果、女性群においてのみ血漿 nesfatin-1 と無呼吸指数の間に正の相関関係が得られた ( $p < 0.05$ )。

OSAS 群 (n=69) と non-OSAS 群 (n=8) における血漿 vaspin 濃度は、OSAS 群において有意に高値であった ( $p < 0.0001$ )。OSAS 群における血漿 vaspin 濃度と PSG から得られた睡眠指標を比較検討すると  $AHI$  ( $p < 0.0001$ )、arousal index ( $p < 0.0001$ )、desaturation index ( $p = 0.0025$ ) との間に正の相関を認めた。さらに、 $AHI \geq 30$  と  $AHI < 30$  に群別すると重症例において血漿 vaspin 濃度が有意に高値であった ( $p < 0.0001$ )。nCPAP 治療前後における血漿 vaspin 濃度比較では治療後の血漿 vaspin 濃度が有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。

OSAS 群 (男性 122 名、女性 27 名) および睡眠障害のない健常者群 (男性 7 名、女性 7 名) の血漿 kisspeptin 濃度は男女ともに健常者と比べて低値であり、さらに総睡眠時間に占める徐波睡眠の割合 (% stage N3) との間に有意な相関関係を認め

た (<0.005)。

OSAS におけるメタボリックシンドロームの発症や視床下部下垂体機能調節に関連する蛋白群、すなわち血漿中の nesfatin-1、vaspin、kisspeptin に関する検討を行った。

血漿 nesfatin-1 濃度と OSAS との関連は明らかでなかったが、血漿 vaspin 濃度については、肥満の要素を除外しても呼吸障害、睡眠障害の重症度が高い群で高値を示し、肥満とは独立して重症度依存性に変化する可能性が示唆された。また、OSAS におけるメタボリックシンドローム発症や性欲減退に関連する血漿 kisspeptin 濃度に関する検討では、重症 OSAS に伴う睡眠障害が kisspeptin 分泌の抑制を介して、性腺機能障害の発症に影響を及ぼす可能性が示唆された。

## A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome : OSAS) は睡眠中に繰り返し生じる上気道閉塞により、呼吸気流の減弱や停止を来し、全身の低酸素状態を惹き起こすとともに、呼吸努力に伴う覚醒反応が生じ、深刻な睡眠障害の原因となる疾患である [1]。また、睡眠中の低酸素状態が内分泌・代謝系に影響を及ぼし、その結果、高血圧 [2,3]、糖尿病 [4,5] や脂質代謝異常症を合併する。統計的にも高血圧、糖尿病、心血管疾患等により、生存期間が短縮することが報告されている [6]。

さらに、OSAS と肥満の間には密接な関連があり、BMI 30 以上の肥満者では一般成人では 2-4%とされる OSAS の罹患率を 20-40%に増加させると報告されている [7]。また、肥満による内臓脂肪量の増加は、insulin 抵抗性の増加 [8]、交感神経活

性の亢進 [9]、アディポカイン (adipokine) などの前炎症性物質 (pro-inflammatory agent) の増加を介した全身性の炎症 [10]、耐糖能障害 [8]、凝固系異常を惹起し、心血管系合併症の発症に関与する [11]。さらに、内臓脂肪が多いと OSAS になりやすく、経鼻的持続気道陽圧 (nasal continuous positive airway pressure : nCPAP) による OSAS の治療後には、内臓脂肪の減少が報告されている [12]。

また、ED を代表とする性欲減退も生活習慣病と関連があり、メタボリックシンドロームや糖尿病が原因になる。そして OSAS は中年層に最も多くみられるメタボリックシンドロームの代表疾患で、下垂体性腺機能障害と関係し、LH、total testosterone の低下が起こる [13]、さらに治療の第一選択である nCPAP 療法 [14, 15] および UPP [16] を行うことで LH、total testosterone の増加が認められる症例

があると報告されている。

今回の一連の検討では、初年度に OSAS の摂食行動や内分泌・代謝異常との関連を明らかにする一助として、最近発見された摂食や代謝調節に関与すると考えられている視床下部室傍核由来の神経ペプチドである nesfatin-1 を、次年度に内臓脂肪より分泌され、抗炎症作用を発揮する可能性が示唆されている vaspin を、最終年度にメタボリックシンドロームを基盤として発症すると言われている性腺機能障害に関する kisspeptin を OSAS 患者の血漿を検体として測定した。

## B. 研究方法

### 〈対象〉

家族等による睡眠中の無呼吸や強いいびきの指摘、日中の傾眠傾向などの自覚症状のため、岩手医科大学睡眠医療科を受診し、終夜睡眠ポリグラフ (polysomnograph : PSG) 検査を受けた患者を対象とした。入院検査で得られた成績を科学研究に用いることに関して、入院時に対象者全員に対して説明し、文書による同意を得るとともに、研究データおよび病歴等は非公開の認識番号を用いて管理し、第三者には個人の特定ができないよう留意して管理保存した。岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て研究を実施した。

初年度の nesfatin-1 の検討では、PSG で OSAS と診断された 49 名 (男性 : 38 名、女性 : 11 名) を対象とした。

次年度の vaspin の検討では、PSG で OSAS と確定診断された 69 名を対象とした。対象

のうち 8 名には治療後の血漿濃度も合わせて測定した。

最終年度の kisspeptin では、OSAS と診断された男性 122 名、および健常者 7 名と女性 OSAS 患者 27 名と女性健常者 7 名を対象とした。

### 〈睡眠検査〉

脳波 (4 channel、以下 ( ) 内の数値は channel 数を表す)、心電図 (1)、胸壁運動 (1)、と腹壁運動 (1)、サーミスターセンサーによる鼻口気流 (1)、パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度 (1)、と脈拍数 (1)、頰筋電図 (1)、下肢筋電図 (1)、気管音 (1)、の 10 項目 (全 13) を終夜睡眠ポリグラフ装置 (SomnoStar- $\alpha$ 、SensorMedics 社製) を用いて記録した。全ての睡眠検査は岩手医科大学付属病院の空調装置を備えた専用検査室で行った。PSG 開始を 20 時、終了を 6 時とし、検査条件を可能な限り一定とし、American Association of Sleep Medicine (AASM) の実施基準に準じて行った [17]。測定結果の解析は専用コンピューターに蓄積したデータを解析用ディスプレイ上に再生し、臨床検査技師と医師が Rechtschaffen and Kales の方法で目視的に解析し、結果を得た。

### 〈血液検体の採取〉

血液検体は、睡眠検査の終了時 (早朝空腹時) に肘静脈から ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) 入り真空採血管を用いて採取し、4 °C、3000 回転で 15 分間遠心して血漿を分離した後、測定まで -60 °C で凍結保存した。

〈各タンパクの測定方法〉

各タンパクの測定はそれぞれ nesfatin-1 ELISA Kit (Phoenix 社製 EK-003-26)、VASPIN (human) ELISA Kit (AdipoGen 社製、Incheon Korea Cat. No. AD-45A-0017TP-KI01)を用い、ELISA 法で測定した。

血漿 kisspeptin は Kisspeptin-1-Amide/Metastatin-Amide(Human) RIA KIT (Phoenix Laboratories, Inc., Athens-Greece) を用い測定した。

C. 研究結果

Nesfatin-1

〈血漿 nesfatin-1 濃度と群間比較〉

PSG を施行した 49 名 (男性: 38 名、女性: 11 名) 〈Table 1〉のうち、AHI $\geq$ 20 と判定されたものは 37 名 (男性: 30 名、女性: 7 名) 〈Table 2〉であった。AHI $<$ 20 の 12 名 (男性: 8 名、女性: 4 名) を比較した。

Table 1  
Characteristics of Subject

	Total	Male	Female	M:F
n	49	38	11	
Age	50.1 $\pm$ 2.2	49.3 $\pm$ 2.4	52.8 $\pm$ 5.6	ns
BMI	27.5 $\pm$ 1.0	27.9 $\pm$ 1.0	26.1 $\pm$ 2.7	ns
ESS	11.9 $\pm$ 0.9	12.6 $\pm$ 0.9	9.5 $\pm$ 2.3	ns
TST	430.3 $\pm$ 10.9	433.6 $\pm$ 11.8	419.0 $\pm$ 26.8	ns
%Stage N1	24.7 $\pm$ 3.0	22.1 $\pm$ 2.8	33.5 $\pm$ 9.2	ns
%Stage N2	58.5 $\pm$ 3.0	60.4 $\pm$ 3.1	51.9 $\pm$ 8.1	ns
%Stage N3	2.2 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.4	3.4 $\pm$ 2.1	ns
%Stage REM	14.5 $\pm$ 1.0	15.4 $\pm$ 1.2	11.2 $\pm$ 1.8	ns
AHI	48.9 $\pm$ 4.9	48.7 $\pm$ 4.5	49.6 $\pm$ 15.7	ns
Arousal index	45.5 $\pm$ 4.0	45.7 $\pm$ 3.8	45.0 $\pm$ 12.5	ns
Nesfatin-1 (ng/ml)	10.0 $\pm$ 0.8	10.3 $\pm$ 1.0	9.0 $\pm$ 1.4	ns

Table 2  
Characteristics of Subject (AHI $\geq$ 20)

	Total	Male	Female	M:F
n	37	30	7	
Age	51.9 $\pm$ 2.4	50.6 $\pm$ 2.4	57.3 $\pm$ 7.0	ns
BMI	29.7 $\pm$ 1.1	29.8 $\pm$ 1.0	29.3 $\pm$ 3.7	ns
ESS	12.2 $\pm$ 0.9	12.9 $\pm$ 0.9	9.4 $\pm$ 2.9	ns
TST	429.8 $\pm$ 13.2	433.5 $\pm$ 13.6	414.1 $\pm$ 40.3	ns
%Stage N1	27.5 $\pm$ 3.8	24.4 $\pm$ 3.3	40.8 $\pm$ 13.7	ns
%Stage N2	56.9 $\pm$ 3.8	58.8 $\pm$ 3.8	48.9 $\pm$ 12.2	ns
%Stage N3	1.6 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 1.1	ns
%Stage REM	14.0 $\pm$ 1.2	15.2 $\pm$ 1.3	8.6 $\pm$ 2.2	0.034
AHI	62.9 $\pm$ 4.4	59.9 $\pm$ 3.6	76.0 $\pm$ 18.1	ns
Arousal index	55.1 $\pm$ 4.2	53.3 $\pm$ 3.7	63.1 $\pm$ 15.9	ns
Nesfatin-1	9.8 $\pm$ 1.0	9.9 $\pm$ 1.1	9.7 $\pm$ 2.1	ns

全ての解析対象 (n=49) における血漿 nesfatin-1 値は最大 33.2 (ng/ $\mu$ L、以下同じ) から最低 2.8 の間に分布し、平均 $\pm$ 標準誤差 (mean $\pm$ SE) は 10.0 $\pm$ 0.8 であった。うち全男性 (n=38)、全女性 (n=11) の値はそれぞれ 10.3 $\pm$ 1.0、9.0 $\pm$ 1.4 であり、統計的有意差を認めなかった (p=0.519) AHI $\geq$ 20 群 (n=37) と AHI 20 未満群 (n=12) の値はそれぞれ 9.8 $\pm$ 1.0、10.4 $\pm$ 1.5、男性 AHI $\geq$ 20 群 (n=30) と男性 AHI 20 未満群 (n=8) では 9.9 $\pm$ 1.1 と 11.8 $\pm$ 2.0、女性 AHI $\geq$ 20 群 (n=7) と女性 AHI 20 未満群 (n=4) では 9.7 $\pm$ 2.1 と 7.7 $\pm$ 0.9 であり、いずれの群間も統計的有意差を認めなかった (p=0.759、p=0.431、p=0.498)。

〈血漿 nesfatin-1 濃度と睡眠指標〉

解析対象全体および全男性では SAS の重症度にかかわらず、血漿 nesfatin-1 値と各睡眠指標の間に一定の関係はみられず、女性対象群全体において AHI (r=0.606、p=0.05)、BMI (r=0.701、p=0.014) と血漿 nesfatin-1 値の間に有意な正相関を認めた (Fig.1a.1b)。



Fig. 1a  
Relationship between Plasma Nesfatin vs AHI  
(Female)

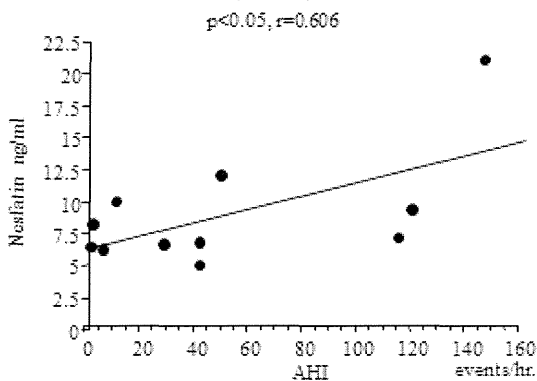
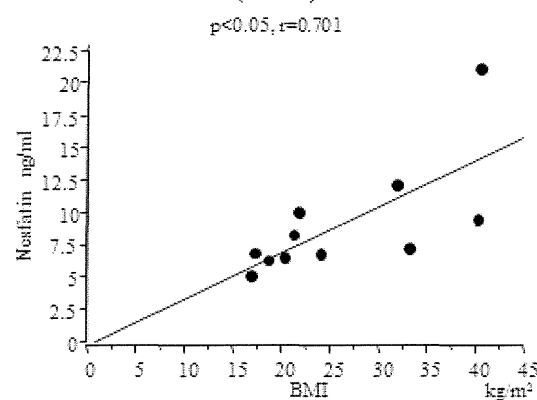


Fig. 1b  
Relationship between Plasma Nesfatin vs BMI  
(Female)



しかし、女性 AHI  $\geq 20$  群では AHI ( $r=0.651$ 、 $p=0.12$ )、arousal index ( $r=0.580$ 、 $p=0.18$ )、BMI ( $r=0.696$ 、 $p=0.08$ ) と有意な関係はみられず、全ての群において総睡眠時間、各%stageなどの睡眠指標との間に有意な相関関係を認めなかった。また、男性対象群では全男性、男性 AHI  $\geq 20$  群とともに TST、%stage N1、%stage N2、%stage N3、%stage REM、AHI、arousal index、BMI との間に有意な関係を認めなかった。

なお、本研究で解析から除外した糖尿病

疑い群 ( $n=18$ )  $11.1 \pm 2.0$  と非糖尿病疑い群 ( $n=49$ )  $10.0 \pm 0.8$  の間にも有意差は無く ( $p < 0.54$ )、糖尿病疑い+AHI  $\geq 20$  群 ( $n=18$ )  $11.1 \pm 2.0$ 、非糖尿病疑い+AHI  $\geq 20$  群 ( $n=37$ )  $9.8 \pm 1.0$  でも有意差は見られなかった ( $p < 0.54$ )。

### Vaspin

#### 1. 患者背景と PSG 結果および種々の蛋白血漿中濃度との関係

PSG で OSAS と確定診断された 69 名の血漿 vaspin 濃度は、 $0.8 \pm 0.8$  (ng/mL mean  $\pm$  SEM) であり、non-OSAS と診断された 8 名の  $0.4 \pm 0.1$  と比較し有意に高値 ( $p < 0.0001$ )であった (Table 3)。血漿 vaspin 濃度と AHI、arousal Index、desaturation Index の間には、それぞれ推計学的に有意 ( $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.01$ ) な正の相関関係を認めた (Fig.2A,B,C)。

Table 3. Background and PSG data of OSAS and non-OSAS patients

	OSAS (n=69)	non-OSAS (n=8)	p-value
Age (year)	$58.2 \pm 13.0$	$51.0 \pm 15.5$	N.S
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$26.9 \pm 4.6$	$24.6 \pm 4.0$	N.S
HbA1c (%)	$5.2 \pm 0.4$	$4.8 \pm 0.3$	N.S
ESS (points)	$9.4 \pm 5.6$	$7.5 \pm 4.6$	N.S
Sleep study			
TST (mins)	$415.4 \pm 87.2$	$429.6 \pm 86.3$	N.S
%stage1	$20.5 \pm 13.6$	$15.7 \pm 8.3$	N.S
%stage2	$58.7 \pm 14.1$	$59.6 \pm 6.7$	N.S
%stage3+4	$4.5 \pm 4.3$	$6.0 \pm 7.3$	N.S
%stageR	$5.1 \pm 7.1$	$12.7 \pm 8.7$	<0.005
AHI (events/hr)	$38.2 \pm 23.7$	$2.3 \pm 1.5$	<0.0001
Ari (events/hr)	$41.1 \pm 21.4$	$13.5 \pm 5.3$	<0.0005
SpO <sub>2</sub> (mean)(%)	$92.3 \pm 3.9$	$94.7 \pm 1.8$	<0.05
SpO <sub>2</sub> (minimum)(%)	$78.5 \pm 11.9$	$91.0 \pm 2.4$	<0.0001
Desat. Index (events/hr)	$31.1 \pm 21.4$	$1.9 \pm 1.0$	<0.0001
Vaspin (ng/mL)	$0.8 \pm 0.8$	$0.4 \pm 0.1$	<0.0001

Data are means  $\pm$  SE

Fig. 2A Association of Plasma Vaspin Concentration with AHI in Patients with OSAS

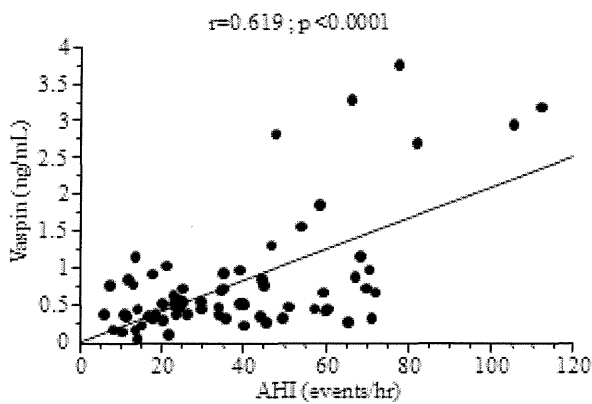


Fig. 2B Association of Plasma Vaspin Concentration with Arousal index in Patients with OSAS

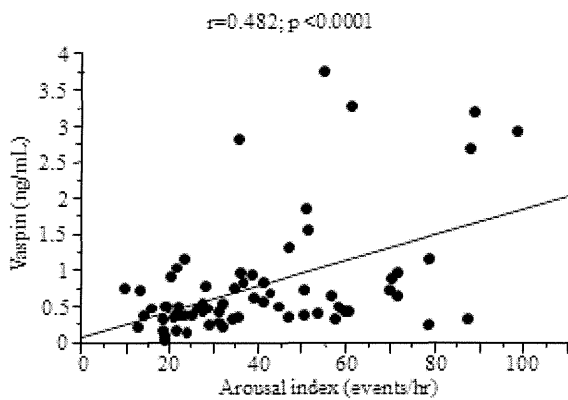
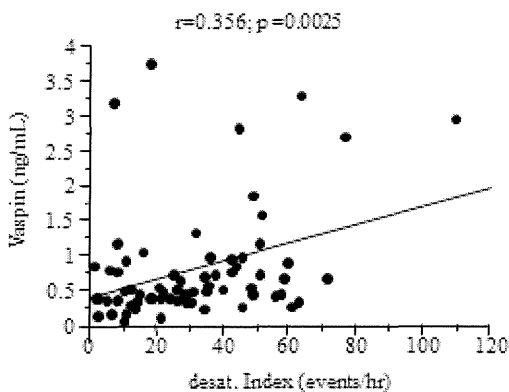


Fig. 2C Association of Plasma Vaspin Concentration with Desaturation Index in Patients with OSAS



## 2. nCPAP 治療後の血漿 vaspin 濃度変化

約 3 か月間 nCPAP 治療を行った OSAS のうち、同意が得られた 8 名 (Table 4) では、治療後の血漿 vaspin 濃度を測定した。治療前の血漿 vaspin 濃度が  $0.6 \pm 0.06$

(ng/mL) であったのに対し、治療後は  $0.4 \pm 0.02$  (ng/mL) であり、統計学的に有意 ( $p=0.025$ ) に低値であった (Fig.3)。

Table 4. PSG data before and after nCPAP treatment in 8 patients with OSAS

	Pre treatment	Post treatment	p-value
Sleep study			
TST (mins)	462.3 ± 93.2	477.9 ± 67.8	N.S
%stage1	8.7 ± 3.9	9.5 ± 4.0	N.S
%stage2	73.4 ± 8.7	67.1 ± 5.7	N.S
%stage3+4	3.5 ± 3.6	6.4 ± 3.9	N.S
%stageR	10.6 ± 6.6	17.0 ± 5.9	N.S
AHI (events/hr)	65.7 ± 33.3	2.1 ± 1.4	<0.0001
Ari (events/hr)	56.1 ± 31.1	14.8 ± 8.4	<0.001
SpO <sub>2</sub> (mean)(%)	92.4 ± 1.9	96.6 ± 1.0	<0.005
SpO <sub>2</sub> (minimum)(%)	77.4 ± 5.2	90.1 ± 1.9	<0.0001
Desat.index (events/hr)	43.9 ± 21.8	1.2 ± 0.9	<0.0001
Vaspin (ng/mL)	0.6 ± 0.06	0.4 ± 0.02	0.025

Data are means ± SE

Fig. 3 Plasma Vaspin Concentrations before and after nCPAP treatment

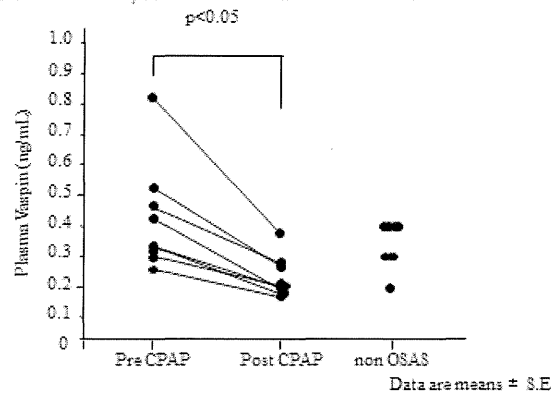


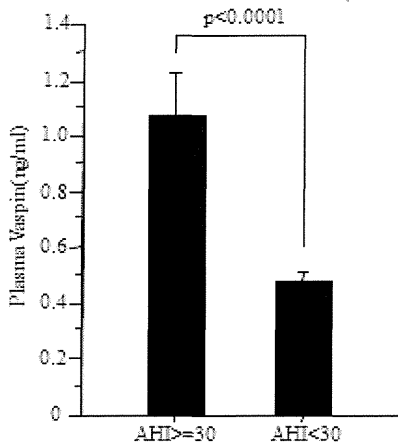
Table 5. OSAS patient background by severity

	OSAS (AHI ≥ 30)	OSAS (AHI < 30)	p-value
n	37	32	
Age (year)	59.9 ± 12.1	56.1 ± 13.8	N.S
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.1 ± 3.8	26.7 ± 5.4	N.S
ESS (points)	9.8 ± 5.8	8.9 ± 5.4	N.S
Sleep study			
TST (mins)	399.0 ± 100.2	434.9 ± 64.9	N.S
%stage1	24.1 ± 16.9	16.2 ± 6.1	<0.0001
%stage2	57.9 ± 17.3	59.7 ± 9.2	N.S
%stage3+4	3.5 ± 4.4	5.5 ± 4.1	N.S
%stageR	6.1 ± 7.3	3.9 ± 6.9	N.S
AHI (events/hr)	55.3 ± 19.0	18.1 ± 6.5	<0.0001
Ari (events/hr)	54.8 ± 19.4	24.9 ± 8.7	<0.0001
SpO <sub>2</sub> (mean)(%)	90.8 ± 4.5	94.0 ± 2.0	<0.0001
SpO <sub>2</sub> (minimum)(%)	72.9 ± 13.4	85.0 ± 4.1	<0.0001
Desat.Index (events/hr)	44.3 ± 19.4	15.5 ± 10.4	<0.0005
Vaspin (ng/mL)	1.1 ± 1.0	0.5 ± 0.3	<0.0001

Data are means ± SE

3. 血漿 vaspin と OSAS の重症度との関係  
 AHI 30 events/hr で群別した (Table 5)。  
 AHI<30 群と AHI $\geq$ 30 群の間での血漿  
 vaspin 濃度の比較では、AHI<30 群では  $0.5 \pm 0.3$  (ng/mL)、AHI $\geq$ 30 では  $1.1 \pm 1.0$  (ng/mL) と AHI $\geq$ 30 群が統計学的に有意 ( $p<0.0001$ ) な高値を示した。(Fig.4)

Fig. 4 Association between Plasma Vaspin Concentration as an index and OSAS Severity



## Kisspeptin

1: OSAS と Control の血漿 Kisspeptin 濃度

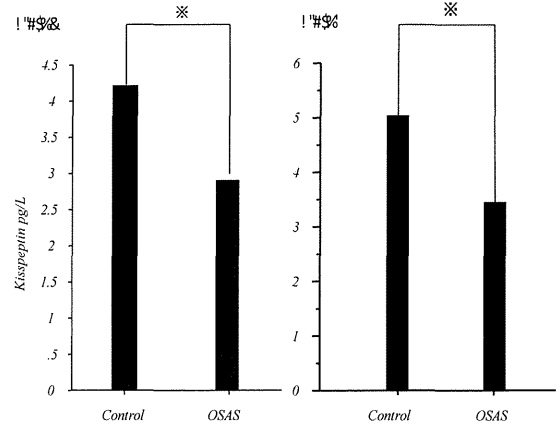
男性の OSAS と Control の患者背景と PSG データを Table 1 に示す。OSAS の血漿 Kisspeptin 濃度は  $2.9 \pm 0.1$  pg/L で Control では  $4.2 \pm 0.8$  pg/L と有意に低値であった [ $p<0.005$ ]。(Fig. 1A)

Table 1: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls of man

	OSAHS	Controls	p-value
N	122	7	
Age(years)	$57.0 \pm 1.0$	$43.0 \pm 5.0$	<0.005
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	$28.3 \pm 0.5$	$19.6 \pm 0.5$	<0.001
%fat(%)	$6.9 \pm 0.8$	$23.9 \pm 0.8$	NS
ESS	$12.5 \pm 0.5^*$	$4.9 \pm 2.2$	<0.0005
PSG data			
Total sleep time(min)	$426.1 \pm 7.7$	$432.9 \pm 3.4$	NS
Stage N1(%)	$24.3 \pm 1.8$	$20.5 \pm 1.7$	NS
Stage N2(%)	$57.3 \pm 1.9$	$48.3 \pm 3.4$	NS
Stage N3(%)	$4.1 \pm 0.6^\#$	$15.6 \pm 2.2$	<0.0001
Stage R(%)	$14.4 \pm 0.6^\dagger$	$14.1 \pm 1.2$	NS
AHI(events/hr)	$54.4 \pm 2.5^\ddagger$	$2.0 \pm 0.7$	<0.0001
Arousal index(events/hr)	$48.5 \pm 2.1^*$	$14.7 \pm 1.8$	<0.0005
Plasma Kisspeptin (pg/L)	$2.9 \pm 0.1$	$4.2 \pm 0.8$	<0.05

Backgrounds and PSG data vs Plasma Kisspeptin: \* $<0.05$ , $^\dagger<0.01$ , $^\ddagger<0.0005$ ,  
 $^\#<0.0001$ . Plasma kisspeptin level was significantly lower in the OSAHS group. Values are mean  $\pm$  S.E.

Plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls



血漿 Kisspeptin 濃度と PSG で得られた睡眠ステージとの関係は、ESS、AHI、Arousal index、%Stage Rの間にはそれぞれ有意さを認めたが相関関係は得られなかった。(ESS vs 血漿 Kisspeptin 濃度 [ $p<0.05$ ,  $r=-0.203$ ]: Arousal index vs 血漿 kisspeptin 濃度 [ $p<0.05$ ,  $r=-0.210$ ]: Apnea hypopnea index (AHI) vs 血漿 kisspeptin 濃度 [ $p<0.005$ ,  $r=-0.324$ ]: %Stage R vs 血漿 Kisspeptin 濃度 [ $p<0.01$ ,  $r=-0.240$ ])。また、%stage N3 と血漿 kisspeptin 濃度の間には有意な相関関係を認めた [ $p<0.0001$ ,  $r=0.476$ ]。(Fig. 2A)

女性の OSAS と Control の患者背景と PSG データを Table 2 に示す。

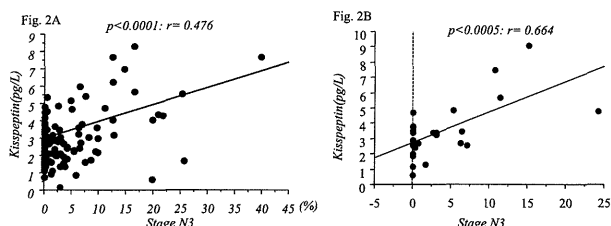
Table 2: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls of woman

	OSAS	Control	p-value
N	27	7	
Age(year)	55.4 ± 3.2	46.5 ± 3.8	NS
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 1.6	19.6 ± 0.5	<0.0001
ESS	11.0 ± 1.0	4.0 ± 2.0	<0.005
PSG data			
TST(min)	410.0 ± 19.0	443.1 ± 24.6	NS
%Stage N1	26.5 ± 5.3	21.4 ± 4.7	<0.005
%Stage N2	58.9 ± 4.6	47.9 ± 5.2	NS
%Stage N3	3.7 ± 1.1*	12.4 ± 7.3	<0.005
%Stage R	10.4 ± 1.2	16.8 ± 1.3	<0.01
AHI(events/hr)	43.5 ± 7.6	2.3 ± 0.6	<0.0001
Arousal Index(events/hr)	44.5 ± 6.2	13.6 ± 2.7	<0.0005
Plasma Kisspeptin (pg/L)	3.5 ± 0.3	5.1 ± 0.7	<0.05

Backgrounds and PSG data vs Plasma Kisspeptin: \* $p < 0.0005$ .  
Plasma kisspeptin level was significantly lower in the OSAS group.  
Values are mean ± S.E.

女性 OSAS の血漿 kisspeptin 濃度は、 $3.5 \pm 0.3$  pg/L で Control 群では  $5.1 \pm 0.7$  pg/L と有意に OSAS 群で低値であった( $p = 0.048$ )。(Fig. 1B) 血漿 kisspeptin 濃度と PSG で得られて睡眠ステージとの関係は、%stage N3 と血漿 kisspeptin 濃度の間にのみ有意な相関関係を認められた [ $p < 0.0005, r = 0.644$ ]。(Fig. 2B)

Relationship of plasma kisspeptin level and %Stage N3 with OSAS patients



OSAS における血漿 kisspeptin 濃度の性差は、男性が  $2.9 \pm 0.1$  pg/L、女性が  $3.5 \pm 0.3$  pg/L、Control における血漿 kisspeptin 濃度の性差は、男性が  $4.2 \pm 0.8$  pg/L、女性が  $5.1 \pm 0.7$  pg/L と OSAS、Control 両者において有意でないが、女性において高い傾向が見られた。

血漿 kisspeptin 濃度と徐波睡眠 (slow wave sleep)

男性と女性の OSAS において、Slow wave sleep (%stage N3) と有意な相関関係が得られたことより、OSAS の中には呼吸を犠牲にしながらも、深い睡眠を得ている群が見られることより、男女の OSAS において呼吸を犠牲にして寝ている群 (slow wave sleep preserved)、無呼吸イベントにより睡眠が分断され、睡眠構築が傷害されている群を (impaired slow wave sleep) に分け、血漿 Kisspeptin 濃度を比較した。

男性 OSAS 患者 122 名中 42 名で Slow wave sleep の割合が保たれ、80 名で無呼吸イベントにより睡眠が分断され、睡眠構築が傷害されていた (Table 3)。

Table 3: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin level of preserved slow wave sleep group and impaired slow wave group of man's OSAS

	Group A	Group B	p-value
N	42	80	
Age(years)	57 ± 3.0	57 ± 2.0	NS
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 0.8	30.0 ± 0.7	NS
%fat(%)	27.0 ± 1.2	26.8 ± 1.0	NS
ESS	10.6 ± 0.9	12.9 ± 0.6	<0.05
PSG data			
Total sleep time(min)	430.6 ± 7.7	423.7 ± 9.0	NS
Stage N1(%)	18.3 ± 2.3	20.5 ± 2.3	<0.05
Stage N2(%)	58.1 ± 2.5	56.9 ± 2.6	NS
Stage N3(%)	10.6 ± 1.2	0.6 ± 0.1	<0.0001
Stage R(%)	13.5 ± 0.9	14.9 ± 0.8	NS
AHI(events/hr)	40.5 ± 3.9	61.7 ± 2.9	<0.0001
Arousal index(events/hr)	36.7 ± 2.9	54.7 ± 2.6	<0.0001
Plasma Kisspeptin (pg/L)	3.6 ± 0.3	2.6 ± 0.1	<0.0001

Group A is an OSAS group maintaining slow wave sleep.  
Group B is an OSAS group with a low level of slow wave sleep. Plasma kisspeptin level in Group B was significantly lower than in Group A [ $3.6 \pm 0.13$  pg/L vs.  $2.6 \pm 0.1$  pg/L,  $P < 0.0001$ ]. Backgrounds and Values are mean ± S.E.

A 群 (slow wave sleep preserved) 血漿 Kisspeptin 濃度は  $3.6 \pm 0.3$  pg/L で B 群 (impaired slow wave sleep) では  $2.6 \pm 0.1$  pg/L と B 群で有意に Plasma kisspeptin levels が低値 [ $p < 0.0001$ ] であった (Fig. 3A)。A 群と Control 群の血漿 Kisspeptin 濃度は有意差を認めなかった。