

解 説

# 女性の睡眠とホルモン

渋谷 佳代<sup>1†</sup>

<sup>1</sup> 国立精神・神経センター 国府台病院 精神科 睡眠外来

**要旨** 女性は、月経、妊娠・出産、閉経を通して、視床下部-下垂体-卵巣系の内分泌環境が大きく変動する。それに伴い、気分の変調や睡眠が変化することはよく知られている。月経前には、いろいろ、抑うつ感を伴った日中の眠気の増加が特徴的である。妊娠中に関しては、妊娠前期に過眠がみられるが、妊娠中期には比較的安定し、妊娠後期に夜間不眠が多く経験される。睡眠時無呼吸症候群やむずむず脚症候群が発症する場合もある。産褥期には夜間睡眠の分断化が余儀なくされる。更年期には、ほてりやのぼせなど自律神経症状がきっかけとなる夜間不眠がみられる。それぞれのライフステージにおけるホルモン動態を正しく理解し、適切な対処をする必要がある。

**キーワード**：女性、睡眠、ホルモン、月経、更年期

## 1. はじめに

1998年のKimら<sup>1)</sup>調査によると、日本人の不眠症の有症率は、男性が17.3%、女性が21.5%と女性にその割合が高いという結果が得られた。女性の一生は、そのライフステージによって、視床下部-下垂体-卵巣系<sup>1)</sup>の内分泌環境の大きな変動にさらされている。男性の場合は、思春期に性ホルモンの分泌が急激に高まったあと、成壮年期から老年期にいたる間、性ホルモンの低下は徐々に進行し、ホルモン中枢の働きは比較的安定した経過をたどる。女性の場合、思春期に性ホルモンの分泌が急激に高まり、月経が開始、20-30歳代で妊娠・出産し、40歳を過ぎた頃から卵巣の退縮が進行し、エストロゲンの分泌が低下してくる。40歳代後半から50歳代前半には月経が止まり、閉経後はエストロゲンの分泌がさらに少なくなる。こうしたホルモン環境の変化に伴って、気分や睡眠の変化が生じる。さらに、同調査による年齢別睡眠時間の変化を見てみると、20-30歳代の平均睡眠時間はおよそ6.5時間で男女差は見られないが、40-60歳の各年代では、女性は男性よりも30-60分短くなっている。また、40歳代の女性は20-30歳代の女性に比べ30分程短いこともわかった。家庭の主婦は、家族の誰よりも早く起き、床に就くのは最後という生活パターンになりがちである。こうした社会的要因も不眠の有症率の高さに影響していると考えられる。現在、睡眠障害国際分類<sup>2)</sup>では月経随伴睡眠障害を睡眠障害のひとつとして提案検討中であるが、本稿では、月経前睡眠障害、妊娠・産

褥期の睡眠障害、更年期睡眠障害に分類して女性の睡眠障害を概説する。

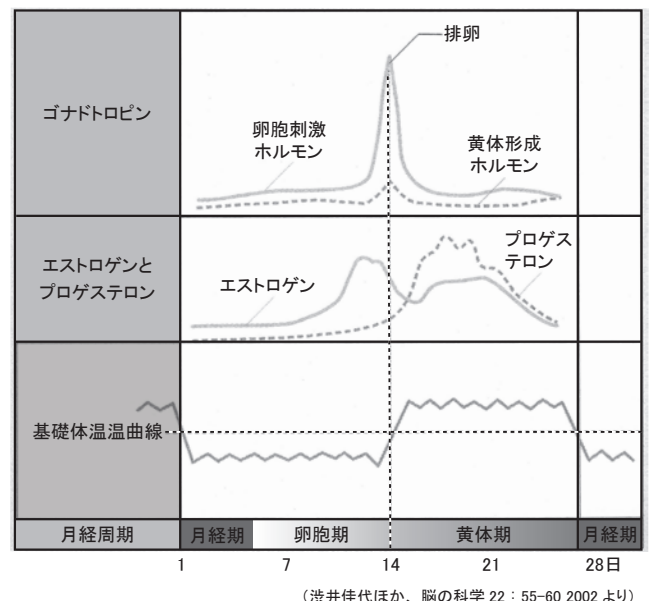
## 2. 月経前睡眠障害

### 2.1 病因

月経周期に関連し、視床下部-下垂体-卵巣系<sup>3)</sup>のホルモンがリズムを示す(図1)。

#### (1) 生物リズムの性周期による変化

月経周期に伴って、黄体期に基礎体温が高くなる。深



(渋谷佳代ほか、脳の科学 22 : 55-60 2002 より)

図1 卵巣周期と子宮周期との相互関係を示す模式図<sup>3)</sup>

月経開始とともに卵胞期となり、エストロゲンが徐々に増加、LH（黄体形成ホルモン）サージにより誘発される排卵の後、黄体期となる。黄体期にはプロゲステロンが増加し、基礎体温も上昇する。

2005年7月29日受付

<sup>†</sup> 〒272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1

国立精神・神経センター国府台病院精神科睡眠外来

渋谷 佳代

Tel/Fax: 047-372-3501 (代表)

E-mail: shibui@a3.shes.net

部体温リズムを連続的に測定すると黄体期では卵胞期に比べて、最低体温、最高体温いずれも上昇することが示されている<sup>4)</sup>。これにはプロゲステロンの体温上昇作用が関与している<sup>5)</sup>。黄体期における体温リズムの振幅の低下<sup>4)</sup>は、生物時計の振幅の低下を意味する。黄体期において昼夜の睡眠と覚醒のメリハリが失われるため、夜間睡眠の浅眠化と日中の眠気が起こると考えることができる。

健常女性の月経周期に關してのメラトニン分泌の変化については、一定した見解はない。健常女性の黄体期にメラトニンの分泌の増加がみられるという報告<sup>6)</sup>や月経周期に伴うメラトニンリズムの変動はないという報告もある<sup>7)</sup>。我々は、光や行動を厳しく統制した実験の下、健常成人女性の黄体期には卵胞期に比べ、1日のメラトニン分泌量が減少していることを報告した<sup>4)</sup>。月経前症候群においても卵胞期と比べ黄体期で1日のメラトニン分泌量が減少していることが報告がある<sup>8)</sup>。健常成人女性や月経前症候群におけるこれらの所見は、うつ病でメラトニン分泌量が低下しているとの報告<sup>9)</sup>と関連する可能性がある。またコルチゾールやTSHの分泌リズムを測定した研究より、リズムの振幅が減少していた報告<sup>4)</sup>より、これにより黄体期には生体時計そのものの振幅が低下していることを強く示唆する。動物実験でもプロゲステロンが生体リズムの振幅が低下させるという報告<sup>10)</sup>があり、これを支持する。

## (2) ニューロステロイド

プロゲステロンの催眠作用は古くから知られていたが<sup>11)</sup>、近年、睡眠制御に関連した脳内神経伝達物質に対する性ホルモンの作用が明らかになってきた。γ-アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid: GABA) は哺乳類の中樞神経系の抑制系伝達物質であり、その作用は主に GABA<sub>A</sub> レセプター複合体で媒介され、鎮静・催眠作用、抗不安作用、抗痙攣作用を発現する。哺乳類の脳には、グリア細胞で産生されたステロイドが末梢血中よりも高濃度で存在しているが、このなかにはニューロステロイドと呼ばれ、細胞膜表面の GABA<sub>A</sub> レセプター複合体に作用して GABA の作用を促進あるいは抑制するものがある。プロゲステロンの代謝産物の allopregnanolone, deoxycorticosterone の代謝産物である tetrahydrodeoxycorticosterone (TH-DOC) は GABA agonistic に作用し、pregnenolone, dehydroepiandrosterone (DHEA) はその硫酸化合物が GABA antagonistic に作用する<sup>12)</sup>。プロゲステロンの催眠作用、抗不安作用、抗痙攣作用は、代謝産物である allopregnanolone の GABA agonistic な作用によることがわかってきた。

ヒトにプロゲステロンを投与した研究では、allopregnanolone の血中濃度の上昇に対応して、ベンゾジアゼピンとほぼ同じ睡眠脳波の変化が報告されている<sup>13)</sup>。黄体期にみられる眠気の亢進はこうしたニューロステロイドを介した反応である可能性があり、今後の研究が待たれる。

## 2.2 臨床的症状

Mauri<sup>14)</sup> の報告によると、成人女性の 80% は月経に関連して睡眠を含む何らかの心身の変化を感じているという。石束ら<sup>15)</sup> の調査では、41% の女性が月経に関連して睡眠に変化があると答えている。そのうちの 1% は月経前不眠、43% は月経前過眠、51% は月経時過眠、5% は月経時不眠を訴えていた。

月経前不眠症では、入眠困難、中途覚醒がみられ、月経前過眠症では日中の眠気が増加する。健常成人女性の月経周期に關する睡眠脳波の研究では、黄体期には卵胞期に比べて、入眠潜時の延長<sup>16)</sup>、睡眠の質の低下 (中途覚醒の増加、

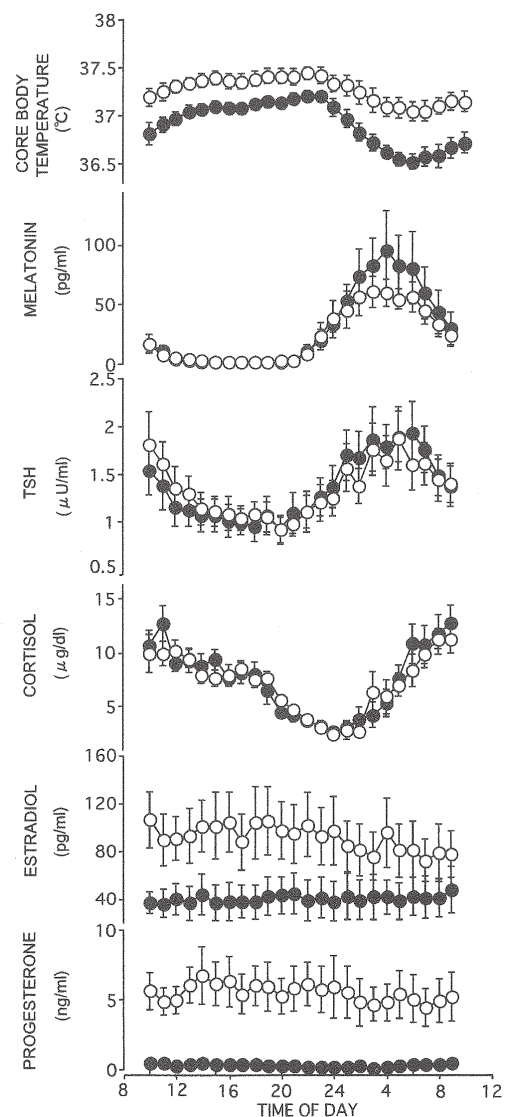


図2 卵胞期、黄体期における24時間にわたる1時間毎の深部体温、メラトニン、TSH、コルチゾール、エストラジオール、プロゲステロンの変動<sup>4)</sup>

深部体温リズムについては、卵胞期(●)に比べて黄体期(○)では、最低体温、最高体温いずれも上昇し、黄体期では体温リズムの振幅の低下が見られた。黄体期には卵胞期に比較して1日のメラトニン総分泌量が減少していた。またコルチゾールやTSHの分泌リズムの振幅は、減少していた(8名健常女性、平均±標準誤差)。

徐波睡眠の減少)<sup>17)</sup>があるとの報告, 変化はないとする報告がある。筆者らは超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて健常成人女性の月経周期に伴う24時間の眠気の変化を脳波的に調べた。その結果, 黄体期では, 日中の徐波睡眠の出現回数が増加していた<sup>4)</sup>。これは, 黄体期における日中の自覚的眠気の増加を裏づける所見と考えられる(図3)。

黄体期になると心身の不調を呈する月経前症候群が30～80%の女性にみられ, 抑うつ状態を主症状とする月経前不快気分障害においては, 大うつ病と同程度に日常の社会生活に支障を来すことがわかっている。この障害の患者には睡眠障害が多く伴う事が報告されている<sup>18)</sup>。

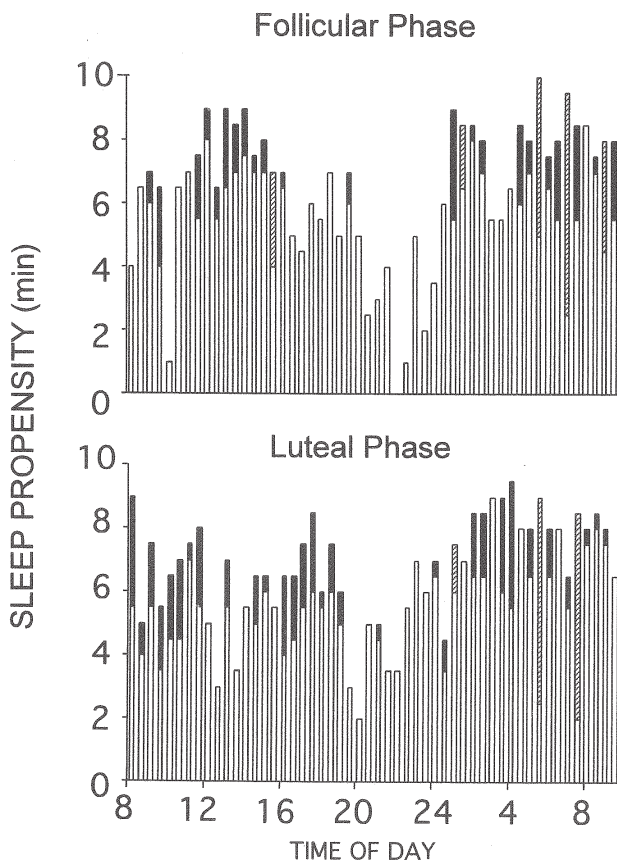


図3 卵胞期と黄体期における睡眠傾向の変動<sup>4)</sup>

卵胞期(follicular phase)と黄体期(luteal phase)に10分-20分超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を施行した。1日目は08:00に起床させ, 夕刻までに研究室に集合させた。100～150 luxの室内光で検者による監視のもと, 座位で安静, 覚醒を保たせ翌朝まで断眠させた。2日目の08:00より26時間にわたる脳波測定を開始した。30分間を一試行とし, 20分間の実験室で座位, 安静を保たせる覚醒区間と10分間のシールドルーム内で安静臥床をさせる睡眠区間に分けた。室温は24-26℃で一定とし, 実験室内は10 lux以下の低照度を保ち, 脳波検査中のシールドルーム内は1 lux以下に保った。検査中は, 2時間毎に150kcalの食事を与え, 約100mlのノンカフェイン・ノンカロリーの飲み物を与えた。

24時間断眠後の睡眠傾向(sleep propensity)は卵胞期と黄体期で共に日中に高くなり一度低下した後再び高くなるような二峰性のカーブを示した。卵胞期に比べ黄体期で日中に深い睡眠(徐波睡眠)が多く出現したが, 夜間の睡眠に著しい変化はみられなかった。(白; 睡眠段階2, 黒; 睡眠段階3+4, 斜線; REM睡眠)

## 2.3 治療

### (1) 薬物療法

不眠に対しては少量の超短時間-短時間型睡眠薬を用いる。過眠に対しては確立された薬物療法はない。

### (2) 精神療法, カウンセリング

患者に基礎体温や睡眠日誌をつけさせ, 月経周期と睡眠の変化の関連や症状の周期性を説明し理解させる。

### (3) 生活指導

月経前には日中に光を浴び, 夜昼のメリハリをつける。気分転換に努める。体調の変化にあわせて無理をせず, 仕事や休暇のスケジュールを考えることが重要である。

## 3. 妊娠中睡眠障害

### 3.1 病因

原因として, 妊娠中に大きく変化する身体的要因, 内分泌環境の変化が挙げられる<sup>19)</sup>。妊娠前期における過眠は, プロゲステロンの催眠作用, 深部体温上昇作用が関連していると考えられる。妊娠後期にみられる夜間の中途覚醒増加は, 子宮の増大, 収縮や胎動による違和感, 頻尿, 腰背痛などの要因による。また, 夜間睡眠不足のために日中の昼寝も多くみられるようになる。睡眠時無呼吸症候群は妊娠中の体重増加により生じる。むずむず脚症候群は, 鉄欠乏貧血が原因として考えられる。

### 3.2 臨床的症状

妊婦の多くは睡眠の変化を経験する。妊娠期間の最初3カ月である妊娠前期には, 過眠がみられる。昼夜を問わず眠気が強くなり, 一日の総睡眠時間は延長する。次の3カ月である妊娠中期には比較的安定することが多い。最後の3カ月の妊娠後期には, 夜間の中途覚醒, 日中の眠気の増加がみられる。妊娠中にはその他, 睡眠時無呼吸症候群や, むずむず脚症候群もみられる。

### 3.3 治療

妊娠中の睡眠障害に対する治療法は慎重にならざるを得ない。妊娠前期にみられる過眠については, 妊娠に伴う生理的現象であることを本人だけでなく家族にも十分理解させ, 睡眠衛生に心がけ, 無理をしないように指導する。妊娠後期の夜間中途覚醒を主とする不眠に対しては, 催奇形性に関しては問題が少ない時期ではあるが, 胎児への血中移行による問題が生じる可能性があるため原則として睡眠薬を使用しない。日中に効率よく昼寝をすることやメリハリのある生活を心がけることがむしろ大事である。睡眠時無呼吸症候群は妊娠高血圧の要因になるだけでなく, 胎児への低酸素による発育障害を考慮し, 積極的に在宅持続的陽圧呼吸療法による治療を行うことが推奨されている。むずむず脚症候群に対しては, 貧血の改善, マッサージ, リラクゼーションなどから治療を始める。



## 4. 産褥期の睡眠障害

### 4.1 病因

出産後は、生涯の中で最も急激な内分泌環境の変化が起こるだけでなく、心理的には母親としての役割や育児中心の生活という大きなストレスにさらされる。妊娠中に増加したホルモンが産後急速に低下し、また授乳や夜泣きのより小刻みな睡眠・覚醒リズムに振り回されるため、夜間睡眠が分断する。

### 4.2 臨床的症状

夜間睡眠が分断され、日中の眠気の増加、疲労感がみられる。産褥 3-5 日頃に多く発症するのがマタニティブルーである。主な症状は涙もろくなる、気分が落ち込む、不安感、眠れないといったものだが、通常数日で自然消失する。数週間持続したり、再発する場合には産後うつ病が疑われる。

### 4.3 治療

夜間の睡眠不足で疲労感が強い場合、短時間の昼寝が効果的である。長時間の昼寝は、夜間睡眠への悪影響があるため、午後早いうちまでに 20-30 分程度がよい。この時期は心身ともに女性に負担が大きくなるため、周囲のサポートが不可欠である。抑うつ症状が長引く場合には、精神科の診察を受ける必要がある。

## 5. 更年期の睡眠障害

### 5.1 病因

女性は通常 40 歳を過ぎた頃から卵巣機能が低下し始め、50 歳前後で閉経に至る。卵巣からのエストロゲン分泌が急激に減少するため、閉経の 1-2 年前から閉経後数年の間、様々な不定愁訴が出現し、それらを更年期障害と総称する。更年期はまた、子供の独立、夫の定年、身体の衰えに対する不安など、多くの喪失体験やストレスに直面しやすい時期でもあり、各人の性格傾向ともあいまって心理社会的要因が更年期障害の症状を助長している場合がある。情緒不安定、抑うつ状態、不安などとともに不眠をきたす場合がある。不眠はのぼせ、発汗、冷え、動悸などの血管運動神経症状などの身体症状による二次的なものである場合がある。更年期以降に睡眠時無呼吸症候群が増加する原因としては、プロゲステロンが呼吸中枢に対して促進的に働く作用によるものと考えられている<sup>20)</sup>。

### 5.2 臨床的特徴

更年期女性の 42-57% が不眠を訴えていたとの報告がある<sup>21, 22)</sup>。患者は入眠困難、中途覚醒を訴え、睡眠脳波の所見でも入眠潜時の延長、中途覚醒、睡眠の分断化、深い睡眠（徐波睡眠）の減少<sup>23)</sup>が認められる。「ほてり・のぼせ」（上半身や顔に熱さを感じるのが主症状で、急激に起こり、数分間続く）による中途覚醒が多いのも特徴である。閉経時不眠症をきっかけに睡眠へのこだわりが強くなったり、不眠恐

怖が生じ、症状が慢性化し、精神生理性不眠へと移行することもある。鑑別疾患としては、睡眠時無呼吸症候群がある。睡眠時無呼吸症候群は、閉経期までの女性では少ないが、閉経後の女性では有病率が増加して男女比がほぼ同じになる。

## 5.3 治療

### (1) 薬物療法

不眠のタイプに応じて作用時間を考慮した睡眠薬を用いる。精神神経症状の強い症例や軽度の不安障害やうつ病傾向などがある場合には、抗不安薬や抗うつ薬を併用する。

のぼせなど血管運動神経症状による不眠の症例では、少量のエストロゲン補充療法が有効である<sup>23)</sup>。ただし、エストロゲン単独長期投与は子宮内膜ガンの発生リスクを増大させるため、子宮摘出例以外は、一定量のプロゲステロンを併用する。ホルモン剤の副作用の点から乳がん、子宮内膜ガン、血栓性疾患、心疾患などのあるものには禁忌である。

### (2) 精神療法、カウンセリング

心理社会要因や性格傾向が症状を増悪させていると思われる例などでは、まず患者の訴えに十分耳を傾けることが重要である。現在の症状が更年期によるものであり、必ず良くなるものだということが受け入れられると安心感から症状が軽減する場合もある。

### (3) 生活指導

抑うつを伴う場合や社会的責任の重い場合は、家庭や職場の協力を得て、適度な休養をとるように促していく。こもりがちな生活の場合は、趣味やスポーツなどが気分転換となり症状を軽くするきっかけとなる。

## 6. おわりに

このように、女性をとり巻く睡眠障害は、様々な病態、多彩な症状を含んでいる。今後は、産科、婦人科、精神科、睡眠科、呼吸器内科などが連携して総合的に取り組んで行く必要がある。特に、妊婦の睡眠時無呼吸については、医療側の認識が乏しく、問題視されている。少子化の時代に、日々低酸素状態にさらされている胎児を救うべく、啓蒙を強化しなければならない。

## 参考文献

- 1) Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Liu, X., and Ogihara, R.: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population, *Sleep*, 23(1), 41-47, (2000).
- 2) Diagnostic classification Steering Committee: International classification of sleep disorders diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association. Rochester, Minnesota, (1990).
- 3) 杉山陽一: 小婦人科書, pp21-24, 金芳堂, (1989).
- 4) Shibui, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Kudo, Y., Kim, K.,

- Liu, X., Kamei, Y., Hayakawa, T., Akamatsu, T., Ohta, K., and Ishibashi, K.: Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle, *Biol Psychiatry*, 48, 1062-1068, (2000).
- 5) Israel, SL., and Schneller, O.: The thermogenic property of progesterone, *Fertil Steril* 1, 53-65, (1950).
- 6) 伊藤 ますみ, 香坂 雅子, 本間 研一: 月経周期に伴う生体リズムおよび睡眠の変動, *精神神経学雑誌*, 97, 155-164, (1995).
- 7) Berga, SL. and Yen, SSC.: Circadian pattern of plasma melatonin concentrations during four phases of the human menstrual cycle, *Metabolism*, 51, 1606-1612, (1990).
- 8) Parry, BL., Berga, SL., Kripke, DF., Klauber, MR., Laughlin, GA., Yen, SS., and Gillin, JC.: Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, 47, 1139-1146, (1990).
- 9) Mendlewicz, J., Linkowski, P., Branchey, L., Weinberg, U., Weitzman, ED., and Branchey, M.: Abnormal 24-hour pattern of melatonin secretion in depression, *Lancet*, 2, 1362, (1979).
- 10) Rodier, WI.: Progesterone-estrogen interactions in the control of activity-wheel running in the female rat, *J Comp Physiol Psychol*, 74(3), 365-373, (1971).
- 11) Merryman, W., Boiman, R., Barnes, L., and Rothchild, I.: Progesterone "anesthesia" in human subjects, *J Clin Endocrinol Metab*, 14, 1567-1569, (1954).
- 12) Deutsch, SI., Mastropaolo, J., and Hitri, A.: GABA-active steroids: endogenous modulators of GABA-gated chloride ion conductance, *Clin Neuropharmacol*, 15, 352-364, (1992).
- 13) Friss, E., Tagaya, H., Trachsel, L., Holsboer, F., and Rupprecht, R.: Progesterone-induced changes in sleep in male subjects, *Am J Physiology*, 272, 885-891, (1997).
- 14) Mauri, M., Reid, RL., and Maclean, AW.: Sleep in premenstrual phase: a self-report study of PMS patients and normal controls, *Acta Psychiatr Scand*, 78, 82-86, (1988).
- 15) 石東嘉和: 女性の睡眠の問題, 眠りのバイオロジー, *LiSA 増刊*, 15-17, (1998).
- 16) Manber, R., Bootzin, RR.: Sleep and the menstrual cycle, *Health Psychol*, 16, 209-214, (1997).
- 17) Parry, BL., Mendelson, WB., Duncan, WC., Sack, DA., and Wehr, TA.: Longitudinal sleep EEG, temperature, and activity measurements across the menstrual cycle in patients with premenstrual depression and in age-matched controls, *Psychiatry Res*, 30, 285-303, (1989).
- 18) Mauri, M., Reid, RL., and Maclean, AW.: Sleep in premenstrual phase: a self-report study of PMS patients and normal controls, *Acta Psychiatr Scand*, 78, 82-86, (1988).
- 19) Pien, GW., and Schwab, RJ.: Sleep disorders during pregnancy, *Sleep*, 27(7), 1405-1417, (2004).
- 20) Zvillich, CW., Natalino, MR., Sutton, FD., and Weil, JV.:

Effects of progesterone on chemosensitivity in normal men, *J Lab Clin Med*, 92, 262-269, (1978).

- 21) Goonaratna, C., Fonseka, P., and Wijewardene, K.: Perimenopausal symptoms in Sri Lankan women, *Ceylon Med J*, 44, 63-69, (1999).
- 22) Owens, JF., and Matthews, KA.: Sleep disturbance in healthy middle-aged women, *Maturitas* 30, 41-50, (1998).
- 23) Moe, KE.: Reproductive hormones, aging, and sleep, *Semin Reprod Endocrinol*, 17, 339-348, (1999).



# 渋井 佳代 (しぶい かよ)

1993 年信州大学医学部医学科卒業.1995 年東京医科歯科大学神経精神科学教室入局 . 2001 年医学博士 .1998 年より国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部において, ヒトの生体リズムと睡眠の研究を行い, 同時に国府台

病院精神科睡眠障害専門外来における臨床に従事している. 日本精神神経学会, 日本生物学的精神医学会, 日本睡眠学会, 日本時間生物学会の会員 .