

3. 更年期障害・睡眠問題と 薬物療法



寺内 公一

要 旨

更年期女性では不眠が高頻度に認められ、健康関連QOLを大きく低下させる。閉経移行期から閉経後にかけて不眠症状が増加する背景には、エストロゲン低下に伴う血管運動神経症状(VMS)と、抑うつ・不安の増加が重要な役割を果たしている。VMS、抑うつ・不安、不眠は相互に関連しながら症状を増幅し、更年期女性のQOL低下に寄与する。薬物療法としては、VMSを伴う症例に対する閉経期ホルモン療法(MHT)、抑うつ・不安を伴う症例に対する漢方薬や向精神薬、不眠そのものに対する催眠鎮静薬が選択肢となる。MHTは自覚的不眠症状の改善に有効である一方、催眠鎮静薬は不眠症状に対してより直接的かつ強力な効果を示す。近年はオレキシン受容体拮抗薬の有効性も報告されており、新たな治療選択肢として期待されている。更年期女性の不眠診療では、睡眠症状のみならずVMSや精神症状を含めた包括的評価と個別化治療が重要である。

● **Keyword** 更年期障害、不眠、血管運動神経症状、閉経期ホルモン療法(ホルモン補充療法)、オレキシン受容体拮抗薬

はじめに

更年期障害の診療において、うつ・不安・不眠などの精神症状は頻度が高く、かつその対処に苦慮することが多い。そもそも更年期症候群の発症には、卵巣から分泌されるエストロゲン(estrogen: E)の低下とその制御系である視床下部脳下垂体の失調をはじめとする身体的因子に加えて、成育歴や性格を基盤とする心理的因子、家庭や職場における対人関係などの社会的因子が複雑に関与する。更年期障害の明確な診断基準はなく、各種の症状質問票を診療の基礎とすることが多い。

閉経と不眠

閉経前に比べ閉経移行期から閉経後にかけて、不眠症を構成する入眠障害・中途覚醒・早朝覚醒を訴える女性の比率が有意に増加することが、アメリカの大規模コホート研究(Study of Women's Health Across the Nation: SWAN)で明らかにされている¹⁾。われわれの施設で実施している更年期症状を訴えて外来を受診した中高年女性を対象に医師と管理栄養士とによる系統的健康・栄養教育プログラムで、プログラム参加者1,451名を対象とした検討では半数以上の女性が生活に何らかの支障をきたすような中等度以上の不眠を訴えている。また不眠の重

症化とともにあらゆる面で健康関連QOLが低下することが明らかになっており²⁾、この年代の女性にとって不眠は重要な健康上の問題である。閉経に前後して不眠を訴える女性が増加する原因としてさまざまな機構が考えられるが、なかでも主要な因子として①Eの低下と、②うつ・不安の増加が挙げられる。

1. Eと周閉経期の不眠

閉経移行期から閉経後にかけて血中のエストラジオール (estradiol : E₂) 濃度は低下し、卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone : FSH) 濃度は上昇する。周閉経期の症状のなかでこのホルモン動態の変化に最も強い影響を受けるのは、のぼせ・ほてりや発汗などの血管運動神経症状 (vasomotor symptoms : VMS) である。周閉経期の不眠の増加をEの直接作用で説明しようとする立場もあるが、むしろ「E低下に伴って夜間に頻発するVMSが不眠の原因となる」という仮説が優勢である。この仮説は「VMSの重症度と不眠の重症度との間に有意な相関がある」ことを示した多くの研究によって支持されている^{3,4)}。われわれの施設における検討でも、①「寝汗をかきやすい」は「寝付きが悪い」「熟睡感がない」に対する独立の寄与因子である⁵⁾、②21種類の身体精神症状に関する主成分分析では、「寝付きが悪い」は「寝汗をかきやすい」「顔が熱くなる」とともに第3の主成分を構成する⁶⁾、などの結果が得られており、VMSと特に入眠障害との関連は明らかに思える。一方で、睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography : PSG) などを用いた睡眠の「他覚的」重症度と皮膚の電気伝導度などを用いたVMSの「他覚的」重症度とを解析に導入すると、両者の間に相関がみられなくなるといった報告もある⁷⁾。この矛盾に対する1つの解釈として、VMSや不眠を訴える周閉経期の患者には「正常な睡眠や自律神経活動を異常と捉えてしまう認知の障害」が存在する、と考えることも可能である。われわれはアクティグラ

フィ・システムを用いた研究を行い、更年期女性の自覚的不眠が他覚的な睡眠効率および自覚的疲労感と関連することを明らかにしている⁸⁾。またわれわれの別の検討では、中高年女性の熟眠障害は頻尿・夜間頻尿などの下部尿路症状とも密接に関連している⁹⁾。

2. 周閉経期のうつ・不安と不眠

不眠はうつ・不安と密接に、かつ双方向性に関連する。すなわち、気分障害を有する患者は不眠を訴えることが多く、また慢性的な不眠は気分障害の危険因子となる。閉経移行期に抑うつ・不安を訴える女性が増加することが知られており¹⁰⁾、周閉経期不眠の原因となっている可能性がある。われわれの施設における検討でも、①中等度～重度の不眠を訴える女性の3分の1以上に重症うつが存在し²⁾、②不安は入眠障害に対して、うつは熟眠障害に対して、それぞれ独立の危険因子であった⁵⁾ (表1)。

以上の関係に加えて、周閉経期女性においてはVMSとうつとの間にも有意な相関があることが明らかにされており¹¹⁾、E低下によるVMS、うつ・不安、不眠という3つの症状が相互に共鳴しつつこの年代の女性のQOLを低下させていると考えられる (図1)。

なお近年、覚醒にかかわる神経ペプチドであるオレキシンについて、Eとの相互作用や更年期症状との関連が複数報告されている。El-Sedeekらによれば、閉経前と比較して閉経後の女性では血漿中オレキシンA濃度が3倍に増加し、Eが投与されている閉経後の女性においては閉経前の女性と同程度のオレキシンA濃度だった¹²⁾。また卵巣切除雌ラットを用いた動物実験により、オレキシン受容体拮抗薬が薬剤誘発性の不安行動を軽減すること、VMSのモデルとなる尾部温度上昇を抑制することなどが示されており¹³⁾、更年期女性におけるオレキシン産生神経の過活動が、不眠に寄与している可能性がある。

表1 更年期の不眠症状とうつ・不安との関係

		粗オッズ比 (95%信頼区間)	調整済みオッズ比 (95%信頼区間)	Wald χ^2 値	P値
入眠障害への寄与	年齢	1.015 (0.962 ~ 1.070)			
	閉経状態	0.624 (0.328 ~ 1.187)			
	ホットフラッシュ	1.258 (0.984 ~ 1.609)			
	寝汗	1.524 (1.194 ~ 1.946)	1.488 (1.142 ~ 1.938)	8.684	0.003
	HADS うつスコア	1.174 (1.088 ~ 1.266)	1.061 (0.959 ~ 1.174)	1.312	0.252
	HADS 不安スコア	1.246 (1.136 ~ 1.367)	1.182 (1.050 ~ 1.331)	7.638	0.006
熟眠障害への寄与	年齢	0.997 (0.949 ~ 1.047)			
	閉経状態	0.827 (0.466 ~ 1.466)			
	ホットフラッシュ	1.266 (1.008 ~ 1.589)	1.125 (0.848 ~ 1.491)	0.664	0.415
	寝汗	1.538 (1.222 ~ 1.938)	1.423 (1.077 ~ 1.881)	6.160	0.013
	HADS うつスコア	1.192 (1.108 ~ 1.283)	1.128 (1.023 ~ 1.244)	5.846	0.016
	HADS 不安スコア	1.198 (1.104 ~ 1.300)	1.092 (0.979 ~ 1.217)	2.514	0.113

太字は独立の危険因子

(Terauchi M et al : Associations between anxiety, depression and insomnia in peri- and post-menopausal women. Maturitas, 2012 ; 72 : 61-65. ⁵⁾)

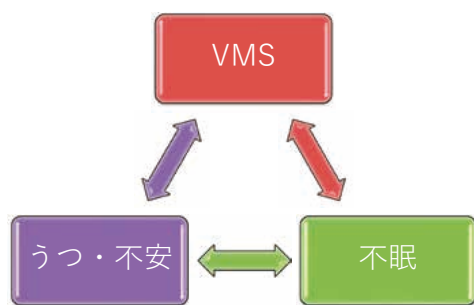


図1 周閉経期におけるVMS、うつ・不安と不眠との関係



周閉経期不眠の薬物治療

図1に示すようにE低下によるVMS、うつ・不安、不眠の3つの症状が相互に共鳴し合って周閉経期女性のQOLが低下するとすれば、個々

の症状を改善することが全体的なQOLの改善につながる可能性がある。すなわち薬物の選択肢としては不眠に対する催眠鎮静薬のみならず、VMSなどに対するE、うつ・不安に対する抗うつ薬・抗不安薬、さらにわが国独特のプラクティスである漢方薬などが考えられる。前述のように周閉経期不眠へのVMSの寄与を重視する立場からは、Eを用いた閉経期ホルモン療法（menopausal hormone therapy : MHT）（または、ホルモン補充療法, hormone replacement therapy : HRT）が治療法としては合理的ということになる。

MHTは、1990年代までは単なる更年期障害の治療だけではなく、閉経後の心血管疾患や骨粗鬆症の予防目的でも積極的に用いられてい

た。2000年代にMHTに関する一連の否定的な報告を行って大きな話題を集めた女性の健康イニシアチブ（women's health initiative：WHI）研究以降は適応を拡大した場合の副作用が強調される傾向にあるが、依然として更年期のVMSに対しては最も有効な薬物療法である。

自覚的不眠症状はMHTによる改善の報告が多い症状の1つであり、特にMHTの精神症状に対する効果の大部分を否定した前述の大規模臨床試験において、基本的に健康で無症状な平均年齢60歳代の女性集団に対して唯一効果がみられたのが不眠症状である^{14～16}。一方でE投与時のPSG所見では徐派睡眠の頻度に有意な変化がないことが報告されており¹⁷、MHTによる自覚的・他覚的不眠の改善度には乖離がある。上述のように更年期女性の不眠症状はうつや不安との関連が強く（表1）⁵、MHTがうつや不安を緩和することによって睡眠状態の知覚が改善され、自覚的不眠が解消する可能性がある。実際にEによる睡眠の改善度を予測すると、治療開始時のうつ症状の強さ（Beck Depression Inventoryの得点）が強い群でMHTによる睡眠改善効果が大きかったという報告がある¹⁷。

漢方薬に関しては、更年期障害の分野でも「当帰芍薬散」「加味逍遙散」「桂枝茯苓丸」のいわゆる「婦人科三大処方」の使用頻度が圧倒的に高いが、そのなかでもうつ・不安・不眠などの精神症状を主体とする症例では「加味逍遙散」を最初に用いることが多い。「加味逍遙散」は、体力が弱く、肩こり・疲れがあり、さまざまに変化する精神神経症状を訴える女性に用いられる。腹診所見としては弱い腹力と胸脇苦満などが参考になる。胸脇苦満は肋骨弓下部の抵抗・圧痛を意味し、柴胡剤のよい目標とされる「肝気鬱血（気が肝に滞る状態）」の所見である。われわれの検討でも、加味逍遙散は更年期女性の入眠障害・熟眠障害を著明に改善した¹⁸。

催眠鎮静薬に関しては、最近では特に非ベンゾジアゼピン系の催眠鎮静薬が選択されること

が多い。更年期の不眠症状改善に関して、非ベンゾジアゼピン系催眠鎮静薬であるゾルピデムとエスゾピクロンの有効性がランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）により示されている^{19～21}。またエスゾピクロンが不眠症状以外に更年期の血管運動神経症状やうつ症状にも有効であることがRCTにより示されている^{19, 21}。なおわれわれの検討によると、不眠症状を有する更年期女性に催眠鎮静薬を処方すると、不眠症状が改善するだけでなく、収縮期血圧・拡張期血圧・脈拍・体重・BMI・体脂肪率などが低下する²²。

「周閉経期の不眠症状に対して催眠鎮静薬とMHTのどちらがより有効なのか」という設問も臨床的に重要である。不眠症状を有する更年期女性に対して催眠鎮静薬とMHTとの効果を比較したRCTは、少なくとも1つ存在する²³。40～60歳の女性72名がゾルピデム10 mg/日、MHT、またはプラセボ（PBO）のいずれかの群に無作為に割り付けられ、8週間にわたる治療を受けた。主観的な不眠症状の改善度はMHT群やPBO群よりもゾルピデム群で有意に大きかった。このように、更年期の不眠症状に対してはMHTよりも催眠鎮静薬の有効性が高いと考えられる。われわれの施設における検討でも、入眠障害・熟眠障害の改善効果はMHTよりも催眠鎮静薬のほうが高かった²²。

なお近年、不眠症治療薬としてオレキシン受容体拮抗薬が導入された。デュアルオレキシン受容体拮抗薬（dual orexin receptor antagonist：DORA）であるレンボレキサント（LEM）は、2つの海外第Ⅲ相試験（国際共同第Ⅲ相PBO対照比較試験〔国際共同303試験〕、海外第Ⅲ相PBO/ゾルピデム徐放性製剤対照比較試験〔外国304試験〕）において、有効性および安全性が証明されている^{24, 25}。国際共同303試験のPost-hoc解析として、更年期に相当する年齢層40～58歳の女性280名について、睡眠日誌に基づくLEM5mg（LEM5）・同10mg（LEM10）の有効性と安全性が、PBOと比較検

討された²⁶⁾。睡眠潜時 (sSOL) 中央値のベースラインからの変化量は、6 ヶ月目において PBO : -17.9 分, LEM5 : -20.7 分, LEM10 : -30.4 分であった。睡眠効率 (sSE) 平均値のベースラインからの変化量は、6 ヶ月目において PBO : 12.5 %, LEM5 : 15.9 %, LEM10 : 17.2% であった。中途覚醒時間 (sWASO) 平均値のベースラインからの変化量は、6 ヶ月目において PBO : -37.0 分, LEM5 : -50.1 分, LEM10 : -54.5 分であった。これらの改善は、sSOL・sSE・sWASO とともに 12 ヶ月にわたり持続した。有害事象はほとんどが軽度および中等度であった。LEM 投与により主観的な睡眠パラメータのベースラインからの改善が観察されたことは、更年期女性の不眠に対する治療オプションとしての LEM の可能性を示唆するものである。

おわりに

以上、更年期女性不眠の特性と対処法について考察した。自覚的不眠と他覚的不眠との乖離など、この分野には未だ説明されていない問題が多い。今後さらに研究が発展し、更年期女性の不眠に対する適切な治療方法の選択に資することが期待される。

COI : 寄附講座所属 : 茨城県・茨城県厚生農業協同組合連合会

講演料など : 富士製薬工業株式会社・大塚製薬株式会社・アステラス製薬株式会社

文 献

- 1) Kravitz HM et al : Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*, 2008 ; 31 : 979-990.
- 2) Terauchi M et al : Insomnia in Japanese peri- and postmenopausal women. *Climacteric*, 2010 ; 13 : 479-486.
- 3) Ohayon MM : Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*, 2006 ; 166 : 1262-1268.
- 4) Ensrud KE et al : Frequency and severity of hot flashes and sleep disturbance in postmenopausal women with hot flashes. *Menopause*, 2009 ; 16 : 286-292.
- 5) Terauchi M et al : Associations between anxiety, depression and insomnia in peri- and post-menopausal women. *Maturitas*, 2012 ; 72 : 61-65.
- 6) Terauchi M et al : Subgrouping of Japanese middle-aged women attending a menopause clinic using physical and psychological symptom profiles : a cross-sectional study. *BMC Womens Health*, 2014 ; 14 : 148.
- 7) Polo-Kantola P : Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas*, 2011 ; 68 : 224-232.
- 8) Asuka Hirose et al : Subjective insomnia is associated with low sleep efficiency and fatigue in middle-aged women. *Climacteric*, 2016 ; 19 : 369-374.
- 9) Terauchi M et al : Prevalence and predictors of storage lower urinary tract symptoms in perimenopausal and postmenopausal women attending a menopause clinic. *Menopause*, 2015 ; 22 : 1084-1090.
- 10) Tangen T and Mykletun A : Depression and anxiety through the climacteric period : an epidemiological study (HUNT-II). *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2008 ; 29 : 125-131.
- 11) Joffe H et al : Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause*, 2002 ; 9 : 392-398.
- 12) El-Sedeek MSh E A et al : Plasma orexin-A levels in postmenopausal women : possible interaction with estrogen and correlation with cardiovascular risk status. *BJOG*, 2010 ; 117 : 488-492.
- 13) Federici LM et al : Hypothalamic orexin's role in exacerbated cutaneous vasodilation responses to an anxiogenic stimulus in a surgical menopause model. *Psychoneuroendocrinology*, 2016 ; 65 : 127-137.
- 14) Hays J et al : Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 1839-1854.
- 15) Brunner RL et al : Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy : results from the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med*, 2005 ; 165 : 1976-1986.

- 16) Welton AJ et al : Health related quality of life after combined hormone replacement therapy : randomised controlled trial. *BMJ*, 2008 ; 337 : a1190.
- 17) Montplaisir J et al : Sleep in menopause : differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause*, 2001 ; 8 : 10-16.
- 18) Terauchi M et al : Effects of three Kampo formulae : Tokishakuyakusan (TJ-23) , Kamishoyosan (TJ-24) , and Keishibukuryogan (TJ-25) on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbances. *Arch Gynecol Obstet*, 2011 ; 284 : 913-921.
- 19) Soares CN et al : Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2006 ; 108 : 1402-1410.
- 20) Dorsey CM et al : Effect of zolpidem on sleep in women with perimenopausal and postmenopausal insomnia : a 4-week, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*, 2004 ; 26 : 1578-1586.
- 21) Joffe H et al : Eszopiclone improves insomnia and depressive and anxious symptoms in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes : a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2010 ; 202 : 171.e1-171.e11.
- 22) Terauchi M et al : Effects of oral estrogen and hypnotics on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbance. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011 ; 37 : 741-749.
- 23) Joffe H et al : Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011 ; 96 : E1044-1054.
- 24) Rosenberg R et al : Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder : a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2019 ; 2 : e1918254.
- 25) Kärppä M et al : Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder : results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep*, 2020 ; 43 : zsaal23.
- 26) Terauchi M et al : Efficacy and safety of lemborexant in midlife women with insomnia disorder. *Menopause*, 2023 ; 30 : 839-848.