

4. 更年期の睡眠不調とメンタルヘルス



河村 葵, 栗山 健一

要 旨

更年期は、女性ホルモン動態の変化に加え加齢や心理社会的要因が重なり、心身の不調をきたしやすい時期である。エストロゲン分泌低下はホットフラッシュの主因であり、更年期に特徴的な睡眠不調の一因となる。また、加齢性変化を背景として、不眠障害、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）やむずむず脚症候群（RLS）・周期性四肢運動障害（PLMD）の罹患リスクが増大し、更年期の睡眠不調の複雑性を高める。さらに、更年期には抑うつ・不安症状を経験するリスクも高く、精神的な不調と更年期症状が相加的に睡眠不調へ影響する可能性が示唆されている。更年期の不調に対しては、女性ホルモン動態の変化を基盤とした病態理解のもと、更年期症状、睡眠障害、精神疾患の併存を考慮し、それらが単独または相加・相乗的に心身の不調を形成している可能性を踏まえた、包括的な対応が求められる。

● **Keyword** ホットフラッシュ、不眠症状、睡眠障害、抑うつ、不安

はじめに

閉経（日本人の平均閉経年齢：49.47歳〔標準偏差3.53歳〕¹⁾）の前後約10年間を指す更年期は、女性ホルモン動態の大きな変化に、身体に加齢性変化や心理的・社会的負担が重なる時期であり、これらが複合的に影響することで心身の不調をきたしやすい。この時期には、ホットフラッシュなどの血管運動神経症状、不眠、抑うつ、不安といった症状が高頻度に認められ、それぞれが心身に相加的な影響を及ぼすことが示唆されている。近年、更年期の睡眠不調は、メンタルヘルスを含めた健康転帰とも関連する重要な因子としても注目されている。

本稿では、更年期における心身の不調につい

て、睡眠とメンタルヘルスの関係に着目し、その特徴と臨床的意義について概説する。

更年期における不調（疫学と特徴）

1. ホットフラッシュ

ホットフラッシュは、更年期における代表的な血管運動神経症状であり、閉経移行期から閉経後初期にかけて高頻度に出現する^{2,3)}。米国の大規模縦断研究であるStudy of Women's Health Across the Nation（SWAN）研究では、更年期女性の約60～80%がホットフラッシュを経験すると報告されている²⁾。一方、日本を含む東アジアでは、欧米諸国と比較してホットフラッシュの有訴者率が相対的に低い傾向が示

されており、日本人女性では約25%程度と報告されている。背景には、人種/民族差や文化的表現の違いが指摘されており、食生活などの生活習慣要因の影響も示唆されている²⁻⁴⁾。

ホットフラッシュは、顔面・胸部・頸部を中心とした一過性の熱感やほてり、発汗を特徴とし、通常1～5分程度持続する。その頻度は1日に数回～数十回に及ぶこともあり、夜間に出現することも多い⁵⁾。特に夜間のホットフラッシュは、睡眠を直接的に妨げる要因となり、更年期における睡眠不調の理解において、重要な位置づけにある。

2. 睡眠不調

更年期女性の40～69%が何らかの睡眠の悩みを有する^{6,7)}。有訴者率は閉経前女性で16～42%であるのに対し、閉経移行期では39～47%、閉経後では35～60%と上昇することが報告されており⁸⁾、睡眠維持困難をはじめとする不眠症状や、睡眠の質の低下に関する訴えが多い^{7,9)}。

さらに更年期には、不眠障害、閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive Sleep Apnea : OSA)、むずむず脚症候群 (Restless Legs Syndrome : RLS) や周期性四肢運動障害 (Periodic Limb Movement Disorder : PLMD) といった睡眠障害の罹患リスクが増大することが知られている⁹⁾。

米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第4版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Forth Edition : DSM-IV) に基づく不眠障害の有病率は、閉経前女性で約13.0%、閉経移行期で26.0%、閉経後女性で14.4%と報告されており、閉経移行期において最も高率である。重度のホットフラッシュを有する女性は不眠障害を経験しやすく、夜間のホットフラッシュによる中途覚醒が頻回な覚醒に対する自覚や記憶を強化すると推測されている¹⁰⁾。

閉経後女性においてはOSAの有病率も著し

く上昇し、閉経前女性の約1.5%に対し、閉経後女性では約9.5%に達すると報告されている。注目すべきは、閉経後に体重増加を認めない場合であってもOSAが生じうる点である。発症機序の1つとして、プロゲステロン分泌低下に伴う呼吸促進作用の減弱が考えられる一方で、これを改善するホルモン補充療法によるOSAへの有効性については一貫したエビデンスは得られていない^{11,12)}。

RLSおよびPLMDは、女性は男性の約2倍の頻度で認められ、年齢や分娩数の増加とともに罹患リスクが高まることが報告されている。また、ホットフラッシュを有する女性に多い傾向が示されており、鉄欠乏、腎不全、糖尿病性末梢神経障害、関節リウマチ、甲状腺疾患、抗うつ薬使用、OSAなど、更年期や加齢と関連する二次的要因によっても発症リスクが増大する。一過性の女性ホルモン動態変化の関与が示唆されているが、ホルモン補充療法による改善度との明確な関連性は示されていない^{13,14)}。

3. メンタルヘルス不調

抑うつ症状の有訴者率は、閉経前女性で28～31%であるのに対し、更年期女性では45～68%と高率であることが報告されている¹⁵⁾。精神疾患の既往歴がない女性を対象とした縦断研究においても、抑うつ症状の発症率は更年期で1.35倍、閉経後で1.31倍に有意に上昇し、不安症状についても更年期で1.22倍、閉経後で1.32倍と有意な発症率の上昇が認められている¹⁶⁾。これらの結果は、更年期がメンタルヘルス不調のリスクが高まる時期であることを示唆している^{15,16)}。

4. ホットフラッシュ・睡眠不調・メンタルヘルス不調の相互関係

更年期にみられるホットフラッシュ、睡眠不調、メンタルヘルス不調は、相互に影響し合うと考えられている。

ホットフラッシュは中途覚醒回数や入眠後の

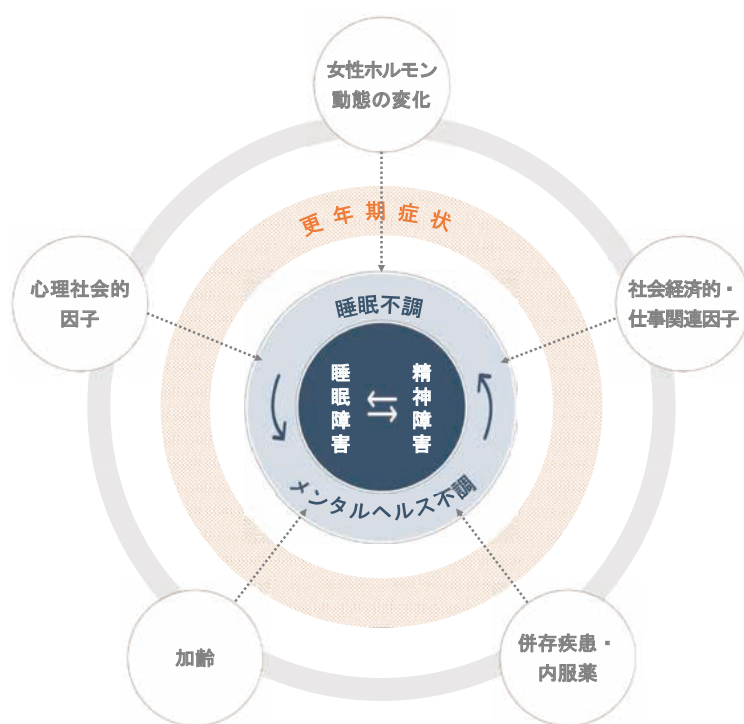


図1 更年期における睡眠不調とメンタルヘルス不調の相互関係と関連因子

覚醒時間、睡眠段階の移行を増加させることが示されている³⁾。さらに、ホットフラッシュの客観評価指標である皮膚コンダクタンス反応率も睡眠効率の低下と関連することが知られている¹⁷⁾。重度のホットフラッシュを有する女性では、睡眠徐波活動の低下が報告されており¹⁸⁾、不眠障害への脆弱性の背景と考えられる。一方で、睡眠不調は夜間のホットフラッシュに対する煩わしさの程度に強く影響することが報告されており^{19, 20)}、両者には双方向性の関連が示唆される。

抑うつ症状を有する女性では、ホットフラッシュの頻度や重症度が高いことが報告されており⁷⁾、逆にホットフラッシュを有する場合に抑うつ症状を経験しやすいことも示されている^{3, 7, 21)}。加えて、抑うつ・不安症状が強いことは主観的な睡眠の質の低下と関連し¹³⁾、睡眠の質の改善と気分の改善が相関することや、うつ病の治療が睡眠不調も改善することも報告さ

れている⁷⁾。また、不眠症状は更年期における抑うつ症状の発症リスクを2～3倍に高めると報告されており、不眠症状と抑うつ症状は悪循環を形成しうる²⁰⁾。

これらの知見は、更年期の不調を単一症状として評価するのではなく、ホットフラッシュ、睡眠不調、メンタルヘルス不調を一連の相互関連病態として包括的に評価する必要性を示している。すなわち、更年期女性が睡眠不調を訴えた際には、背景に潜むうつ病や不安障害、更年期症状を考慮し、これらの病態を同時に評価したうえで、必要に応じて包括的な治療介入を検討する必要がある。(図1)

健康転帰への影響

更年期における睡眠不調は、日常生活上の不調にとどまらず、その後の健康転帰に影響を及ぼしうることが指摘されている。近年、大規模長期追跡調査により、更年期以降の不眠と多様

な健康転帰との関連が明らかになりつつある。

Women's Health Initiative (WHI) は、1990年代初頭に開始された全米規模の国家健康調査であり、閉経後女性161,000人超を対象とした大規模長期追跡コホートである。本調査では、Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale (WHIIRS) を用い、更年期以降の不眠と健康転帰との関連を検討しており、WHIIRSスコアが高い女性ほど、将来的な疾患罹患リスクが高いことが報告されている。具体的には、心血管疾患や冠動脈疾患との関連が示されているほか^{22, 23)}、非肥満女性においては甲状腺がんとの関連も報告されている²⁴⁾。また、不眠症状は36-Item Short Form Health Survey (SF-36) と modified Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (mCES-D) により評価された身体・精神機能障害や²⁵⁾、認知機能低下・認知機能障害とも関連することが示されている^{23, 25)}。一方で、WHIIRSスコアの改善が直接的に健康転帰を改善するかについては、現時点では明確な結論は得られていない。さらに、更年期における不調に対する治療介入が、その後の健康転帰に及ぼす影響を検討した長期縦断研究はきわめて限られる。WHIにおける縦断検証では、閉経後女性に対するホルモン補充療法(エストロゲン・プロゲステロン併用療法および子宮摘出後女性においてはエストロゲン単独療法)は、心血管疾患、認知症やその他の慢性疾患の予防に有用ではないと報告されている²⁶⁾。ただし、臨床研究においては、ホルモン補充療法がホットフラッシュを伴う更年期不眠の症状改善に一定の有効性を示すことが報告されている²⁷⁾。

要因

更年期は生活環境や心理社会的要因が変化しやすい時期でもある。このため、更年期における不調は、生理学的変化のみではなく、これらの潜在的交絡要因も適切に考慮する必要がある。(図1)

1. 女性ホルモンによる睡眠・覚醒調節

女性ホルモンの分泌は、閉経に向けて45歳頃から急激に変動・低下し、睡眠・覚醒行動に影響を及ぼすことが知られている¹⁸⁾。エストロゲンおよびプロゲステロン受容体は、海馬や扁桃体だけでなく、前脳基底部、視床下部、背側縫線核、青斑核などの睡眠・覚醒調節を司る神経核にも分布することが報告されているが、詳細な神経生理学的機序については未だ不明な点も多い¹⁸⁾。

プロゲステロンは、夜間のメラトニン分泌を抑制し深部体温低下を抑えることや²⁸⁾、GABA_A受容体に作用し睡眠紡錘波の活動を高めること²⁹⁾、さらには、上気道を拡張させるオートガイ舌筋の活動性を高め呼吸促進作用を有することが知られている³⁰⁾。

一方、エストロゲンの睡眠への作用は、より複雑であると考えられている³¹⁾。動物研究では、日中の覚醒度を高めることで夜間の睡眠圧を上昇させる作用や、夜間の深部体温を低下させる作用が報告されている^{5, 32)}。また、エストロゲンはプロゲステロン受容体を誘導することで、間接的に睡眠・覚醒調節に影響することも示唆されている³¹⁾。エストロゲンの急激な低下はホットフラッシュの主因とされ、夜間のホットフラッシュを介して不眠症状の出現に関与する。

2. 社会的要因および心理社会的因子

更年期は、社会的役割や生活様式が変化しやすい時期でもある。仕事や社会的義務を果たすために夜更かしや早起きを余儀なくされることは、慢性的な睡眠不足を招きやすい。さらに、仕事や食事といった社会的同調因子による概日リズムの調整作用は、年齢とともに弱まる傾向が示唆されている³³⁾。

これらは、昼寝の増加や概日リズム振幅の低下を通じて、睡眠-覚醒パターンの脱同調を助長し、入眠困難や中途覚醒といった不眠症状の一因となりうる³³⁾。また、更年期女性における睡眠不調は、夫婦関係における不満やストレス

と関連することが報告されている³⁴⁾。さらに、子どもの世話と高齢の親のケアという二重の負荷を同時に担ういわゆる「サンドイッチ世代」に該当する女性も多く、これらの負担はホットフラッシュの増悪や睡眠不足を助長しうる^{35, 36)}。

3. 加齢、併存疾患および内服薬

更年期における睡眠不調は、加齢に伴う睡眠-覚醒パターンの変化とも密接に関連する。一般に、加齢とともに総睡眠時間は短縮し、概日リズムの位相前進や振幅低下が生じる³³⁾。これらの加齢に伴う生理的変化により、早起きを不眠症状として自覚する場合があります。病的意義の評価には注意を要する。脳の加齢性変化と不眠病態との関連については検討が重ねられてきたが、メタ解析では不眠に特異的に関与する構造的変化は報告されておらず³⁷⁾、不眠症状の多くは機能的要因によることが示唆されている。さらに、更年期には神経疾患、排尿障害、高血圧、糖尿病、慢性疼痛、うつ病や不安障害など、睡眠に影響を及ぼしうる併存疾患の罹患率が上昇する³⁸⁾。加齢に伴い処方されることが増える薬剤のなかには、 β 遮断薬などの降圧・抗不整脈薬、非ステロイド性抗炎症薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬など、不眠症状の原因となりうるものも含まれる³⁹⁾。

治療戦略

更年期における不調への対応では、単一の症状や診断名に基づく画一的な治療ではなく、症状の背景にある複数の要因を整理したうえで、適切な介入を選択することが重要である。Menopause Strategies : Finding Lasting Answers for Symptoms and Health (MsFLASH) は、2008年に米国国立衛生研究所の支援を受けて構築された臨床研究ネットワークであり、閉経移行期または閉経後の女性1,300人以上を対象に、更年期の不調に対する多様な介入研究が、学際的な連携体制下で実施されている。MsFLASHから得られた知見は、更年期の不調

に対する非薬物療法および薬物療法の位置づけを考えるうえで、重要な実証的根拠を提供している。

1. 非薬物療法

欧米の不眠症治療ガイドラインでは、不眠症の治療には「不眠の認知行動療法 (cognitive behavioral therapy for insomnia : CBT-I)」が第一選択治療法として推奨されているが、更年期女性の不眠症状への有効性も検討されている。更年期女性を対象としたランダム化比較試験において、「短時間の電話によるCBT-I」は「更年期に関する一般的な教育」と比較して、8週および24週後の評価において、主観的な不眠症状、睡眠の質、睡眠潜時、中途覚醒時間、睡眠効率を有意に改善し、主観的なホットフラッシュに伴う生活機能障害を軽減することが示された。一方で、ホットフラッシュの頻度や重症度、煩わしさそのものには群間差は認められなかった²⁷⁾。これらの結果は、CBT-Iで用いられる日中機能障害を軽減するための対処法や、不眠症状・睡眠の質などの改善がホットフラッシュに対する耐性を高めた可能性を示唆している。CBT-Iの不眠症状改善効果は薬物療法と同等もしくはそれを上回り有害事象もきわめて少ないことから、更年期女性における不眠関連症状に対する第一選択の治療法として推奨される。

そのほか、更年期女性における有酸素運動(週3回・12週間)やヨーガ(週1回90分の授業と1日20分の自宅練習を週4回・12週間)の有効性も検討されており²⁷⁾、いずれもホットフラッシュの頻度や重症度、生活機能障害に対しては有意な効果を示さなかったが、ヨーガは不眠症状の軽減に、運動は睡眠の質の改善および不眠症状の軽減に有効であった²⁷⁾。これらは、安全性が高く、継続することで長期的に効果が維持されうる点からも、治療戦略の重要な構成要素と考えられる。

2. 薬物療法

薬物療法は、症状の性状や重症度を踏まえたうえで、慎重に選択されるべきである。

エスシタロプラム（10～20mg/日、8週間）や徐放性ベンラファキシン（75mg/日、8週間）は、プラセボと比較してホットフラッシュの頻度および重症度を有意に減少させるとともに、不眠症状を有意に改善するが、性機能に関連した有害事象は認めなかったことが報告されている²⁷⁾。

経口エストラジオール（0.5mg/日、8週間）を用いたエストロゲン単独療法も、ホットフラッシュの頻度・重症度を有意に減少させ、睡眠の質を有意に改善することが示されている²⁷⁾。

一方で、ホルモン補充療法については、一部のがんや冠動脈疾患リスクの増加が懸念されており、長期の継続使用は推奨されていない²⁶⁾。ただし、例えば、がんや冠動脈疾患のリスクが低く、ホルモン補充療法に禁忌のない60歳未満の女性で、中等度以上のホットフラッシュとそれに明確に関連した不眠症状により日常生活機能が著しく障害されている場合には、ホルモン補充療法の危険性よりも有益性が上回る可能性がある。

また、エスゾピクロン（3mg、4週間）による不眠症状、ホットフラッシュや抑うつ症状の改善も報告されているが²⁷⁾、睡眠薬は不眠症状に対して処方するとともに治療目標を明確化し、長期連用は避けることが重要である。

これらの薬物療法の適応や適応外処方の選択にあたっては、それぞれの有益性と有害性を十分に理解したうえで、患者と医師が共同で意思決定を行うことが重要である。

更年期における不調に対処するためには、更年期症状の有無のみならず、心理的・社会的・身体的要因を含めた包括的な評価が不可欠である。また、更年期に増加する睡眠障害、精神障害、身体疾患について適切に評価し、必要に応じて治療を行う必要がある。

加えて、処方薬の内容を確認し、必要最低限の処方に見直したうえで、睡眠環境や生活習慣の改善を図ることも重要である。

おわりに

更年期における不調は、女性ホルモン動態の変化のみでは説明できず、ホットフラッシュをはじめとする血管運動神経症状、メンタルヘルスの変化、加齢や社会的・心理社会的要因、併存疾患などが複合的に関与し生じる病態である。睡眠不調は更年期における不調のなかでも主要な位置を占め、メンタルヘルスや身体的健康転帰とも密接に関連する。これらの要素は相互に影響し合いながら、多様な臨床像を形成する。

更年期の不調への対処においては、症状を単一の診断名に還元するのではなく、その背景にある多因子要因を整理し、包括的な評価を患者と共有のうえで治療戦略を構築する必要がある。

今後は、更年期における心身の不調の機序や症状間の関係性を明らかにする研究に加え、実臨床に即した介入研究や長期追跡研究のさらなる蓄積が期待される。

なお、本論文に関連して開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) 玉田太郎ほか：本邦女性の閉経年齢。日本産科婦人科学会雑誌，1995；47：947-952。
- 2) Gold EB et al：Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition：study of women's health across the nation. Am J Public Health. 2006；96：1226-1235. doi：10.2105/AJPH.2005.066936
- 3) Tomida M et al：Vasomotor symptoms, sleep problems, and depressive symptoms in community-dwelling Japanese women. J Obstet Gynaecol Res, 2021；47：3677-3690. doi：10.1111/jog.14937
- 4) Melby MK：Factor analysis of climacteric symptoms in Japan. Maturitas, 52：205-222。

- doi : 10.1016/j.maturitas.2005.02.002
- 5) Freedman RR : Menopausal hot flashes : mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014 ; 142 : 115-120.
doi : 10.1016/j.jsbmb.2013.08.010
 - 6) Gava G et al : Cognition, mood and sleep in menopausal transition : The role of menopause hormone therapy. *Medicina (Kaunas)*, 2019 ; 55 : 668.
doi : 10.3390/medicina55100668
 - 7) Maki PM et al : Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*, 2024 ; 31 : 724-733.
doi : 10.1097/GME.0000000000002386
 - 8) National Institutes of Health : National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement : management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med*, 2005 ; 142 : 1003-1013.
 - 9) Baker FC et al : Sleep and sleep disorders in the menopausal transition. *Sleep Med Clin*, 2018 ; 13 : 443-456.
doi : 10.1016/j.jsmc.2018.04.011
 - 10) Ohayon MM : Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*, 2006 ; 166 : 1262-1268.
doi : 10.1001/archinte.166.12.1262
 - 11) Anttala U et al : Impact of menopause on the manifestation and severity of sleep-disordered breathing. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006 ; 85 : 1381-1388.
doi : 10.1080/00016340600935649
 - 12) Matsumoto T et al : Impact of sleep characteristics and obesity on diabetes and hypertension across genders and menopausal status : the Nagahama study. *Sleep*, 2018 ; 41 : zsy071.
doi : 10.1093/sleep/zsy071
 - 13) Joffe H et al : Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*, 2010 ; 28 : 404-421.
doi : 10.1055/s-0030-1262900
 - 14) Wesström J et al : Periodic limb movements are associated with vasomotor symptoms. *J Clin Sleep Med*, 2014 ; 10 : 15-20.
doi : 10.5664/jcsm.3348
 - 15) Maki PM et al : Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression : summary and recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*, 2019 ; 28 : 117-134.
doi : 10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec
 - 16) Mulhall S et al : Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status. *Maturitas*, 2018 ; 108 : 7-12.
doi : 10.1016/j.maturitas.2017.11.005
 - 17) Hachul H et al : Hot flashes, insomnia, and the reproductive stages : a cross-sectional observation of women from the EPISONO study. *J Clin Sleep Med*, 2021 ; 17 : 2257-2267.
doi : 10.5664/jcsm.9432
 - 18) Mong JA et al : Sleep, rhythms, and the endocrine brain : influence of sex and gonadal hormones. *J Neurosci*, 2011 ; 31 : 16107-16116.
doi : 10.1523/JNEUROSCI.4175-11.2011
 - 19) Kravitz HM and Joffe H : Sleep during the perimenopause : a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011 ; 38 : 567-586.
doi : 10.1016/j.ogc.2011.06.002
 - 20) Caruso D et al : Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition : theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. *Maturitas*, 2019 ; 123 : 78-81.
doi : 10.1016/j.maturitas.2019.02.007
 - 21) Worsley R et al : The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause : a systematic review. *Maturitas*, 2014 ; 77 : 111-117.
doi : 10.1016/j.maturitas.2013.11.007
 - 22) Sands-Lincoln M et al : Sleep duration, insomnia, and coronary heart disease among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)*, 2013 ; 22 : 477-486.
doi : 10.1089/jwh.2012.3918
 - 23) Beverly Hery CM et al : Contributions of the Women's Health Initiative to understanding associations between sleep duration, insomnia symptoms, and sleep-disordered breathing across a range of health outcomes in postmenopausal women. *Sleep Health*, 2020 ; 6 : 48-59.
doi : 10.1016/j.sleh.2019.09.005
 - 24) Luo J et al : Sleep disturbance and incidence of thyroid cancer in postmenopausal women the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol*, 2013 ; 177 : 42-49.
doi : 10.1093/aje/kws193
 - 25) Zaslavsky O et al : Longitudinal changes in insomnia status and incidence of physical, emotional, or mixed impairment in postmenopausal women participating in the Women's Health Initiative (WHI) study. *Sleep Med*, 2015 ; 16 : 364-371.

- doi : 10.1016/j.sleep.2014.11.008
- 26) Manson JE et al : The Women's Health Initiative randomized trials and clinical practice : a review. *JAMA*, 2024 ; 331 : 1748-1760.
doi : 10.1001/jama.2024.6542
 - 27) Reed SD et al : Lights on MsFLASH : a review of contributions. *Menopause*, 2020 ; 27 : 473-484.
doi : 10.1097/GME.0000000000001461
 - 28) Baker FC et al : Temperature regulation in women : Effects of the menstrual cycle. *Temperature (Austin)*, 2020 ; 7 : 226-262.
doi : 10.1080/23328940.2020.1735927
 - 29) Pengo MF et al : Sleep in women across the life span. *Chest*, 2018 ; 154 : 196-206.
doi : 10.1016/j.chest.2018.04.005
 - 30) Eichling PS and Sahni J : Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med*, 2005 ; 1 : 291-300.
 - 31) Brown AMC and Gervais NJ : Role of ovarian hormones in the modulation of sleep in females across the adult lifespan. *Endocrinology*, 2020 ; 161 : bqaa128.
doi : 10.1210/endo/bqaa128
 - 32) Mong JA and Cusmano DM : Sex differences in sleep : impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016 ; 371 : 20150110.
doi : 10.1098/rstb.2015.0110
 - 33) Patel D et al : Insomnia in the elderly : a review. *J Clin Sleep Med*, 2018 ; 14 : 1017-1024.
doi : 10.5664/jcsm.7172
 - 34) Karimi L et al : The effect of self-care education program on the severity of menopause symptoms and marital satisfaction in postmenopausal women : a randomized controlled clinical trial. *BMC Womens Health*, 2022 ; 22 : 71.
doi : 10.1186/s12905-022-01653-w
 - 35) Byun E et al : How adult caregiving impacts sleep : a systematic review. *Curr Sleep Med Rep*, 2016 ; 2 : 191-205.
doi : 10.1007/s40675-016-0058-8
 - 36) Saadedine M et al : Association of informal caregiving and menopause symptoms in midlife women : a cross-sectional study. *Mayo Clin Proc*, 2025 ; 100 : 42-51.
doi : 10.1016/j.mayocp.2024.07.009
 - 37) Tahmasian M et al : A lack of consistent brain alterations in insomnia disorder : An activation likelihood estimation meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2018 ; 42 : 111-118.
doi : 10.1016/j.smrv.2018.07.004
 - 38) Taylor DJ et al : Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*, 2007 ; 30 : 213-218.
doi : 10.1093/sleep/30.2.213
 - 39) Sahoo SE : Can't Sleep? Issues of Being an Insomniac. *IntechOpen*, London, 2012.