

Original article

Effects of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on sleep quality and menopause: An open-label study

Mari Ogura^{1,2)}, Masayuki Yagi¹⁾, Midori Ando³⁾, Takuto Nonomura³⁾,
Yoji Shimura³⁾, Yoshikazu Yonei¹⁾

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

2) Department of Food and Nutrition, Kyoto Bunkyo Junior College, Kyoto, Japan

3) Japan Research Laboratory of Sleep Science, Nishikawa Co. Ltd., Tokyo, Japan

Glycative Stress Research 2023; 10 (1): 43-63
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

4層特殊立体構造マットレス使用による睡眠の質 および更年期障害に与える影響

小椋真理^{1,2)}、八木雅之¹⁾、安藤 翠³⁾、野々村琢人³⁾、志村洋二³⁾、米井嘉一¹⁾

1) 同志社大学大学院 生命医科学研究科 アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター、京都

2) 京都文教短期大学 食物栄養学科、京都

3) 西川株式会社 日本睡眠科学研究所、東京

抄録

【目的】「睡眠の質」は身体の恒常性維持に重要な役割を果たし、質的低下により様々な生活習慣病を引き起こす。今回は、「4層特殊立体構造」寝具を試験品として睡眠の質と更年期障害に与える影響についてオープンラベル試験による検証を行った。

【方法】睡眠の質に不満を持つ閉経前女性38名からピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI-J) 評価と簡略化更年期指数 (simplified menopausal index: SMI) によりPSQI-Jスコア (PSQIG)とSMIが高い12名 (48.2 ± 0.7歳、PSQIG: 7.8 ± 0.6、SMI: 53.5 ± 3.3)を対象とした。試験品寝具 (西川株式会社、東京都中央区)を8週間使用した際の身体情報変化について、オープン試験を行った。本試験は倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】PSQI-Jでは8週間後に睡眠の質、睡眠時間の有意な改善が見られた。PSQI総合得点は7.8 ± 0.6から5.4 ± 0.6へ有意に改善した (p = 0.004)。SMIは53.5 ± 3.3から42.5 ± 4.5へ有意に改善した (p = 0.003)。ホルモン検査では、Estradiol (E2)、プロゲステロン、黄体形成ホルモン (LH)、卵巣刺激ホルモン (FSH)には有意な変動はなかった。DHEA-s (dehydroepiandrosterone-sulfate)は149.9 ± 76.5 µg/dL ⇒ 4週 124.9 ± 63.9 µg/dL ⇒ 8週 146.9 ± 59.2 µg/dLと変化した。有害事象は認められなかった。

連絡先：教授 米井嘉一
同志社大学大学院生命医科学研究科 アンチエイジングリサーチセンター /
糖化ストレス研究センター
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL&FAX: 0774-65-6394 e-mail: yyonei@mail.doshisha.ac.jp
共著者：小椋真理 m-ogura@po.kbu.ac.jp; 八木雅之 myagi@mail.doshisha.ac.jp;
安藤 翠 ando-midori@nishikawa1566.com; 野々村琢人 nonomura-takuto@nishikawa1566.com;
志村洋二 shimura-yoji@nishikawa1566.com

Glycative Stress Research 2023; 10 (1): 43-63
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

【結論】 試験品寝具の使用により「睡眠の質」が向上した結果、更年期障害に関連する性ホルモン分泌を改善しなかったが、更年期症状を緩和することが示された。適正な寝具の使用は、更年期症状の強い女性に対する補助的指導として有効かつ安全な方法であると考えられる。

KEY WORDS: 4層特殊立体構造寝具、睡眠の質、更年期障害、dehydroepiandrosterone (DHEA)

はじめに

睡眠の質の低下は身体の様々な機能に影響を及ぼす。長期にわたる睡眠習慣の偏りや慢性の睡眠障害が循環器疾患、糖尿病、肥満、うつ病などの罹患リスクを高め、生命予後を悪化させる。睡眠問題に対して適切に対処することが、生活習慣病の臨床予後の改善に貢献すると考えられている¹⁾。特に糖化ストレスの強い糖尿病と睡眠は双方向性に影響を及ぼすことから、糖尿病ならびにQOLの治療・管理のためには「睡眠の質」の評価し管理する必要がある²⁻⁴⁾。睡眠の質の低下は内分泌機能にも影響を及ぼすことが知られ、Steigerらによって「睡眠のホルモン制御仮説」が提唱されてきたが、実際には睡眠の恒常性維持のためには多種類のホルモン(成長ホルモン/IGF-I、メラトニン、オレキシン、コルチゾール、インスリン、ソマトトロピン/ソマトスタチンなど)の分泌が関わっている⁵⁾。

我々は、寝具の不具合による「睡眠の質」低下者を対象に、「睡眠の質」向上によって身体にどのような影響を及ぼすかに、いくつかの臨床試験を行ってきた⁶⁻¹⁰⁾。その結果わかったことは、「睡眠の質」の低下によってどのような身体兆候が顕著に現れるかは、被験者あるいは被験者集団により異なることである。すなわち「睡眠の質」低下による症状は人それぞれであり、個人の生活習慣、環境、遺伝的素因によって異なる。ホルモンを例にあげれば、睡眠の質の低下によって、すべてのホルモンが同程度の変化を起こすわけではないのである。

中高年女性にみられる更年期障害は女性ホルモンの変動が原因の疾患である。症状としてほてり、のぼせ、ホットフラッシュ、発汗、いらいらといった不定愁訴のほか、睡眠障害があり更年期不眠¹¹⁾とも呼ばれている。

今回我々は、軽度の睡眠障害と更年期症状を呈する閉経前女性を対象に、試験品「4層特殊立体構造」寝具の使用による睡眠の質の向上が更年期症状と関連するホルモンに及ぼす影響について無対照オープンラベル試験による検証を行った。

方法

対象

対象は、同意取得時点での年齢が45歳以上55歳未満の閉経前の女性とし38名を募集した。募集者に対し事前検査(SCR)として身体計測、血液・尿検査、日本語版ピツ

バーグ睡眠質問票(PSQI-J)、OSA睡眠調査票MA版、簡略化更年期指数(simplified menopausal index: SMI)、月経随伴症状調査票(MDQ)、医師による問診を施行した。選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、PSQI-Jスコアが6点以上かつ、SMIが26点以上の者の中より12名を本試験に選抜した。

選択基準を以下に示す。

- 1) 試験参加の同意取得時点での年齢が45歳以上、55歳未満の閉経前の女性
- 2) 健康な者で、皮膚疾患を含む、慢性身体疾患がない者
- 3) 夜中に目が覚める(中途覚醒)、朝早くに目覚めてしまう(早朝覚醒)、よく眠った気がしない(熟睡障害)などの軽度の睡眠障害を自覚する者
- 4) 更年期諸症状(イライラ、不安、気分不快、不眠、ほてりなど)を自覚する者
- 5) 勤務体系が日中の週3~5日勤務で土日公休の者
- 6) 就寝(消灯)時間ならびに起床時間が規則的であり、就寝(消灯)時間が24時前であり、4時間以上の睡眠習慣のある者
- 7) 単身で就寝している者
- 8) アルコールの摂取習慣がない者
- 9) 本試験の目的、内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に参加を志願し、書面で本試験参加に同意できる者
- 10) 指定された検査日に来所でき、検査を受けることのできる者
- 11) 試験責任医師が本試験への参加を適当と認めた者

除外基準を以下に示す。

- 1) 現在、何らかの疾患を患い薬物治療を受けている者
- 2) 精神疾患、睡眠障害、糖尿病、高血圧、脂質異常症や重篤な疾患の既往歴・現病歴のある者
- 3) 子宮、肝、腎、心、肺、血液等の重篤な障害の既往歴・現病歴のある者
- 4) 消化器官に併存疾患および重篤な既往歴のある者
- 5) ホルモン補充療法を受けている者
- 6) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の疑い、治療中、治療歴のある者
- 7) 夜間頻尿、過活動膀胱を有する者
- 8) 過去1ヶ月において、疾患治療を目的とした、薬物の服薬習慣のある者(頭痛、感冒などの頓服歴は除く)

- 9) BMIが30.0 kg/m²以上の者
- 10) 現在、機能的表示食品、特定保健用食品、健康食品、サプリメント類の継続的な摂取習慣のある者、また試験期間中に摂取予定のある者（試験登録時に中止ができれば可）
- 11) 過去1ヶ月間において200 ml、または3ヶ月以内に400 mlを超える献血等をした者
- 12) 試験期間中、生活習慣を変更する可能性、旅行などで試験マットの使用が困難となる可能性がある者
- 13) 現在、他ヒト臨床試験に参加している者、他ヒト臨床試験参加後、3ヶ月間が経過していない者
- 14) 妊娠中、授乳中あるいは妊娠の可能性がある者
- 15) その他、試験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した者

試験デザイン

本試験は対照の無いオープンラベル試験とした。

試験品は4層特殊立体構造マットレス「AiR SX」(西川株式会社、東京都中央区)とした。試験品の大きさはシングルサイズ(9×97×200 cm)で、専用シーツとともに、西川株式会社より提供を受けた。試験開始時に、現在使用している敷き布団を試験品に切り替えて使用した。

試験開始前、試験開始4週間後、試験開始8週間後に身体計測、PSQI-J、OSA 睡眠調査票 MA 版、SMI、MDQ、抗加齢QOL 共通問診票 (AAQOL)、SF-36v2アキュート版、血液特殊検査(エストラジオール(E2)、プロゲステロン、DHEA-s、LH(黄体形成ホルモン)、FSH(卵巣刺激ホルモン)、医師による問診を施行し、試験開始前、試験開始8週間後にはそれに加えて、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査も施行した。試験参加者は生活日誌に試験期間中の有害事象の有無・程度、生活習慣、食事・運動習慣について記録した。試験期間は2022年5月～7月とした。

評価項目

自覚症状(睡眠)

睡眠の質の評価にはPSQI-J、OSA 睡眠調査票 MA 版を使用した¹²⁾。PSQI 質問表採点方法集計表に準じ、睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤の使用、日中覚醒困難についてスコア化、PSQI 総合得点(PSQI global score; PSQIG)を計算した。評価基準については、5点以下を睡眠障害なし、6点以上を睡眠障害ありとし、6～8点を軽度障害、9点以上を高度障害とした¹³⁾。

起床時の睡眠内省を評価する心理尺度であるOSA 睡眠質問票 MA 版は、就寝時間、起床時間、睡眠時間について、4段階評価に数値記載にて回答した。結果は、第1因子/起床時眠気、第2因子/入眠と睡眠維持、第3因子/夢み、第4因子/疲労回復、第5因子/睡眠時間の因子ごとに集計した。

自覚症状(更年期症状、QOL)

更年期症状およびQOLの自覚症状評価に、SMI¹⁴⁾、MDQ¹⁵⁾、AAQOL¹⁶⁾、SF-36v2アキュート版¹⁷⁾を使用した。

SMIは、「1.顔がほてる」「2.汗をかきやすい」「3.腰や手足が冷えやすい」「4.息切れ、動悸がする」「5.寝つきが悪い、または眠りが浅い」「6.怒りやすく、すぐイライラする」「7.くよくよしたり、憂うつになることがある」「8.頭痛、めまい、吐き気がよくある」「9.疲れやすい」「10.肩こり、腰痛、手足の痛みがある」について「強」「中」「弱」「無」の4段階で回答させスコア化した。判別基準は、0～25点:異常なし、26～50点:日常生活に留意が必要、51～65点:産婦人科または更年期外来、閉経外来を受診、66～80点:長期間(半年以上)の計画的な治療の必要あり、81～100点:各科の精密検査をする必要ありとされている。

MDQは、月経随伴症状に関する54項目の質問に対し、月経前、月経中、月経後の3期について「1」(症状なし)～「4」(強い)の4段階で回答させた。回答は想起法(Aタイプ)で実施し、各項目を「からだの症状」、「こころの症状」、「日常のトラブル」に分類し、0～3点にスコア化して集計した。

AAQOLは「身体の症状」と「心の症状」の訴えに関する質問について、「1.全くなし」「2.ほとんどなし」「3.少しあり」「4.中等度あり」「5.高度にあり」の5段階で評価した。

SF-36v2アキュート版は36項目の設問に対し、リッカート尺度(5段階)で回答させスコア化し下記の因子毎に集計した。

身体機能:PF(Physical functioning)、日常役割機能(身体):RP(Role physical)、体の痛み:BP(Bodily pain)、全体的健康感:GH(General health)、活力:VT(Vitality)、社会生活機能:SF(Social functioning)、日常役割機能(精神):RE(Role emotional)、心の健康:MH(Mental health)、身体的健康をあらわすサマリースコア:PCS、精神的健康をあらわすサマリースコア:MCS、社会的健康をあらわすサマリースコア:RCS

身体計測

身体計測としては、身長、体重、体脂肪率、体格指数(body mass index; BMI)、収縮期および拡張期血圧、脈拍数を計測した。身体組成検査はマルチ周波数体組成計(MC-180; タニタ、東京都板橋区)を用いた。

血液特殊検査

エストラジオール(E2)、プロゲステロン、DHEA-s、LH(黄体形成ホルモン)、FSH(卵巣刺激ホルモン)を測定した。

血液学検査

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤

血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (Plt) を測定した。

血液生化学検査

総蛋白 (TP)、アルブミン定量 (Aib)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、尿酸 (UA)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンキナーゼ (CPK)、総コレステロール (TC)、トリグリセライド (TG)、LDLコレステロール (LDL-C)、HDLコレステロール (HDL-C)、non-HDLコレステロール、総ビリルビン (T-Bil)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、カルシウム (Ca)、マグネシウム (Mg)、鉄 (Fe)、空腹時血糖 (FPG)、CRP 定量を測定した。

血液検査はうえのあさがおクリニック (院長 小野 貴弘、東京都台東区) にて施行し、株式会社保健科学研究所 (神奈川県横浜市) にて測定した

統計解析

検査結果数値は Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp.) を用いて累計表に集計し、基本統計量として平均値、標準偏差、標準誤差を算出した。解析に用いる数値は実測値ならびに使用前よりの変化量とした。統計解析は SAS (SAS 9.4) または SPSS (Statistics 26) など適切な統計解析ソフトを用いて実施し、すべての検定について有意水準は両側 5% とした。

解析データは、使用前と使用開始後 4 週間および 8 週間後検査の比較を対応のある t 検定で統計解析を行った。アンケート調査によって得られるスコアおよび尿検査は、ノンパラメトリックとして取り扱い、群内での比較には Wilcoxon の符号付順位検定を行った。

倫理審査

本試験は一般社団法人糖化ストレス研究会「人を対象とする研究」に関する倫理審査委員会の承認を受け (2022 年 4 月 15 日、糖ス倫 2022 第 002 号)、ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月改訂) および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省、2014 年 12 月 22 日) に則り、実施された。試験参加者には事前にインフォームド・コンセントを実施し、自由意志による同意を文書で得た。また本試験は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に事前登録の上、実施された (登録番号: UMIN 000047493)。加えて本試験は新型コロナウイルス感染症流行下の社会状況を鑑み、安全に実施することが可能と試験委託責任者、試験受託者、試験責任医師ならびに倫理審査委員会が判断した場合に限り実施できるものとした。試験実施にあたっては、試験実施医療機関の感染症対策に従って感染症の予防に十分配慮して実施した。

結果

同意取得時点での年齢が 45 歳以上 55 歳未満の閉経前の女性を対象に、試験寝具を 8 週間使用した際の睡眠の質、QOL および更年期症状に与える影響をオープン試験にて実施した。

本試験は、12 名で試験を開始し、全 12 名が完遂、解析対象とした。12 名 (女性) の年齢は 48.2 ± 0.7 歳、組み入れ時の PSQIG は 7.8 ± 0.6 、簡略化更年期指数 (SMI) は 53.5 ± 3.3 点であった。

自覚症状評価 (睡眠) (Table 1)

PSQI-J による自覚症状は、使用前に比べ使用 4 週後で「睡眠の質」($p = 0.014$)、「日中覚醒困難」($p = 0.046$) が、使用 8 週後で「睡眠の質」($p = 0.002$)、「睡眠時間」($p = 0.025$) が有意に改善した。その結果、PSQIG は使用前 7.8 ± 0.6 から使用 4 週後 6.3 ± 0.7 へ有意に改善し ($p = 0.007$)、さらに使用 8 週後 5.4 ± 0.6 へ有意に改善した ($p = 0.004$)。

起床時の睡眠内省を評価する心理尺度である OSA 睡眠質問票では、使用前に比べ使用 4 週後で「第 2 因子 (入眠と睡眠維持)」($p = 0.034$) が、使用 8 週後で「第 1 因子 (起床時眠気)」($p = 0.041$)、「第 4 因子 (疲労回復)」($p = 0.010$) が有意に改善した。

自覚症状 (更年期症状、QOL)

SMI は、使用前に比べ使用 4 週後で「寝つきが悪い、または眠りが浅い」が有意に改善した ($p = 0.041$)。また使用前に比べ使用 8 週後で「寝つきが悪い、または眠りが浅い」($p = 0.011$)、「疲れやすい」($p = 0.023$)、「肩こり、腰痛、手足の痛みがある」($p = 0.035$) が有意に改善した。その結果、SMI スコアは、使用前 53.5 ± 3.3 から使用 8 週後 42.5 ± 4.5 へ有意に改善した ($p = 0.003$) (Table 2)。

MDQ (月経前) では、使用前に比べ使用 4 週後で「居眠りをしたり、ベッドに入ったりする」($p = 0.039$)、「頭が痛い」($p = 0.046$)、「むくみがある (腹部・乳房・足など)」($p = 0.020$) が有意に改善した。また使用前に比べ使用 8 週後で「勉強や仕事への覇気がなくなる」($p = 0.014$)、「頭が痛い」($p = 0.020$)、「冷や汗が出る」($p = 0.046$)、「自信がなくなる、自分を責める」($p = 0.034$) が有意に改善した。その結果、MDQ (月経前) の「日常のトラブル」スコアが使用前と比較して使用 8 週後で有意に改善した ($p = 0.050$) (Table 3-a)。

MDQ (月経中) では、使用前に比べ使用 4 週後で「居眠りをしたり、ベッドに入ったりする」($p = 0.011$) が有意に改善し、また使用前に比べ使用 8 週後で「居眠りをしたり、ベッドに入ったりする」($p = 0.016$)、「気分が動揺する」($p = 0.025$) が有意に改善した (Table 3-b)。

MDQ(月経後)では、使用前に比べ使用4週後、使用8週後で有意に改善した項目はなかった(*Table 3-c*)。

AAOQLでは、身体の症状33項目中「ふとりやすい」「めまい」「腰痛」の3項目、こころの症状21項目中「眠りが浅い」「寝つきが悪い」「集中できない」「心配ごとで眠れない」「理由なく不安になる」の5項目が8週後に有意に改善した(*Table 4*)。

SF-36v2アキュート版では、使用前に比べ使用8週後で「活力:VT(Vitality)」、「心の健康:MH(Mental health)」、「VT_N(活力NBS)」、「MH_N(心の健康NBS)」、「精神的健康をあらわすサマリースコア:MCS」が有意に改善した(*Table 5*)。

体組成血圧(*Table 6*)

体重、体脂肪率、脂肪量、除脂肪量、筋肉量、BMI、基礎代謝量の各測定項目について、使用前に比べ使用4週後、使用8週後で有意な差はなかった。

血液特殊検査(*Table 6*)

E2、プロゲステロン、LH、FSHにおいて、使用前と比べて使用4週後、8週後に有意に変化した項目はなかった

(*Fig. 1-a, b, c, d*)。DHEA-sについて、使用前149.9 ± 22.1 µg/dLと比較して使用4週後124.9 ± 18.4 µg/dLへ有意な減少が認められたが(p = 0.027)、8週後には前値レベル(146.9 ± 59.2 µg/dL)まで復帰した(*Fig. 1-e*)。

血液学的検査(*Table 6*)

MCVが使用前95.8 ± 1.0 fLから使用8週後96.8 ± 0.8 fLへ有意な増加(p = 0.039)、MCHCが使用前32.2 ± 0.2 %から使用8週後31.8 ± 0.2 %へ有意な減少が認められた(p = 0.049)。

血液生化学検査(*Table 6*)

使用前に比べ使用8週後で、TP(7.41 ± 0.14 g/dL → 7.09 ± 0.08 g/dL, p = 0.020)、Alb(4.66 ± 0.09 g/dL → 4.38 ± 0.07 g/dL, p = 0.004)、Ca(9.65 ± 0.12 mg/dL → 9.27 ± 0.12 mg/dL, p = 0.004)、Mg(2.37 ± 0.05 mg/dL → 2.22 ± 0.04 mg/dL, p = 0.029)で有意な減少が認められた。

尿検査

尿検査において使用前と比べて使用8週後に有意に変化した項目はなかった。

Table 1. Sleep-related subjective symptoms.

	Before		4 weeks			8 weeks		
	Mean	SEM	Mean	SEM	P value	Mean	SEM	P value
PSQI-J	Sleep quality	2.0 ± 0.0	1.5 ± 0.2		0.014	1.1 ± 0.1		0.002
	Time to fall asleep	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.3		0.706	1.1 ± 0.3		0.058
	Sleep duration	1.8 ± 0.2	1.5 ± 0.2		0.083	1.3 ± 0.2		0.025
	Sleep efficiency	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.1		0.317	0.1 ± 0.1		0.157
	Difficulty sleeping	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.1		0.157	0.9 ± 0.1		0.564
	Use of sleep inducers	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		1.000	0.0 ± 0.0		1.000
	Daytime difficulty waking	1.2 ± 0.2	0.8 ± 0.2		0.046	0.9 ± 0.3		0.366
	PSQIG	7.8 ± 0.6	6.3 ± 0.7		0.007	5.4 ± 0.6		0.004
OSA	Factor 1: sleepiness on rising	42.3 ± 2.1	46.1 ± 2.2		0.071	46.6 ± 2.3		0.041
	Factor 2: initiation and maintenance of sleep	39.6 ± 1.5	44.5 ± 2.2		0.034	44.9 ± 2.3		0.060
	Factor 3: frequent dreaming	51.1 ± 2.4	51.5 ± 2.2		0.683	52.3 ± 2.4		0.221
	Factor 4: refreshing	42.1 ± 1.5	45.6 ± 1.9		0.100	48.1 ± 2.1		0.010
	Factor 5: sleep length	41.3 ± 2.4	42.5 ± 2.4		0.575	45.5 ± 3.1		0.083

Analyzed by Wilcoxon signed-rank sum test, n = 12. PSQI-J, Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQIG, PSQI global score; OSA, OSA sleep inventory MA version; SEM, standard error mean.

Table 2. Menopause-related subjective symptoms: SMI.

	Before		4 weeks			8 weeks		
	Mean	SEM	Mean	SEM	P value	Mean	SEM	P value
1. Hot flushes	2.5 ± 0.7		2.5 ± 0.6		1.000	2.5 ± 0.7		1.000
2. Sweats	6.2 ± 0.6		5.7 ± 0.8		0.589	5.3 ± 0.6		0.334
3. Cold constitution of waist, hands, and feet	7.8 ± 1.2		6.5 ± 1.3		0.196	5.8 ± 1.0		0.066
4. Shortness of breath or palpitations	3.3 ± 1.2		3.0 ± 0.9		0.739	2.7 ± 0.8		0.414
5. Difficulty in falling asleep or shallow sleep	10.8 ± 0.9		8.1 ± 1.1		0.041	7.1 ± 1.2		0.011
6. Easy excitability or irritability	6.7 ± 1.1		5.3 ± 1.2		0.103	6.7 ± 1.4		1.000
7. Nervousness and self-depression	3.7 ± 0.7		3.1 ± 0.6		0.334	2.8 ± 0.7		0.063
8. Headache, dizziness or nausea	2.1 ± 0.6		2.3 ± 0.5		0.590	1.7 ± 0.5		0.257
9. Easy fatigability	5.1 ± 0.5		4.3 ± 0.6		0.238	3.6 ± 0.6		0.023
10. Shoulder stiffness, lumbago or joint pain	5.5 ± 0.4		4.6 ± 0.6		0.083	4.3 ± 0.5		0.035
Score	53.5 ± 3.3		45.4 ± 4.3		0.059	42.5 ± 4.5		0.003

Analyzed by Wilcoxon signed-rank sum test, n = 12. SMI, Simplified menopausal index; SEM, standard error mean.

Table 3-a. Menopause-related subjective symptoms: MDQ.

MDQ (before menses)	Before		4 weeks			8 weeks		
	Mean	SEM	Mean	SEM	P value	Mean	SEM	P value
Weight gain	1.8 ± 0.3		2.2 ± 0.2		0.103	1.8 ± 0.3		0.564
Insomnia	1.2 ± 0.2		1.4 ± 0.3		0.257	0.8 ± 0.2		0.103
Feel like crying	0.9 ± 0.3		1.0 ± 0.3		0.706	0.6 ± 0.3		0.103
Inactive for learning and working	1.7 ± 0.2		1.3 ± 0.3		0.096	1.2 ± 0.2		0.014
Stiffness in the shoulders and neck	2.1 ± 0.3		1.9 ± 0.3		0.480	1.5 ± 0.3		0.107
Forgetfulness	1.1 ± 0.3		1.3 ± 0.3		0.480	1.0 ± 0.3		0.792
Difficulty in thinking clearly	1.1 ± 0.3		1.1 ± 0.3		1.000	0.8 ± 0.3		0.429
Experienced drowsiness and took a nap	1.8 ± 0.3		1.2 ± 0.3		0.039	1.3 ± 0.3		0.083
Headache	1.3 ± 0.4		0.9 ± 0.3		0.046	0.7 ± 0.3		0.020
Skin irritation	1.8 ± 0.4		1.5 ± 0.3		0.257	1.6 ± 0.4		0.414
Feeling sad	1.2 ± 0.3		1.0 ± 0.3		0.414	1.0 ± 0.3		0.414
Have trouble breathing	0.5 ± 0.2		0.4 ± 0.2		0.564	0.3 ± 0.1		0.180
Feeling kind	0.7 ± 0.2		0.5 ± 0.2		0.317	0.7 ± 0.2		1.000
Feeling honest	0.5 ± 0.2		0.8 ± 0.1		0.180	0.8 ± 0.2		0.257
Reluctance to leave the house	1.3 ± 0.3		1.2 ± 0.3		0.317	0.9 ± 0.3		0.132
Lower abdominal pain	1.7 ± 0.3		1.2 ± 0.3		0.105	1.3 ± 0.3		0.131
Dizziness	0.9 ± 0.3		0.8 ± 0.2		0.706	0.6 ± 0.2		0.103
Easily agitated	1.1 ± 0.3		0.8 ± 0.2		0.558	0.8 ± 0.2		0.518
Tightness in the chest	0.3 ± 0.1		0.2 ± 0.2		0.706	0.3 ± 0.1		1.000
Difficulty in socializing with others	1.3 ± 0.3		1.1 ± 0.2		0.257	1.0 ± 0.3		0.280
Feeling anxious	1.4 ± 0.3		1.1 ± 0.3		0.180	1.1 ± 0.3		0.180
Lumbago	1.7 ± 0.3		1.4 ± 0.3		0.257	1.7 ± 0.3		1.000
Break into a cold sweat	0.3 ± 0.1		0.3 ± 0.1		1.000	0.6 ± 0.2		0.046
Nausea	0.1 ± 0.1		0.0 ± 0.0		0.317	0.0 ± 0.0		0.317
Restlessness	1.1 ± 0.3		1.0 ± 0.3		0.564	1.0 ± 0.3		0.564

「4層特殊立体構造」寝具を用いたオープン試験：睡眠の質と更年期障害

Hot flush	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.564	0.8 ± 0.2	0.739
Difficulty concentrating	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3	0.480	1.0 ± 0.3	0.180
Breast pain	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.3	0.706	1.5 ± 0.3	0.706
Impaired judgment	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.317	0.8 ± 0.3	0.655
Easy fatigability	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.3	0.564	1.5 ± 0.2	0.157
Abdominal fullness feeling	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.3	0.706	1.0 ± 0.2	0.058
Change in appetite	1.7 ± 0.4	1.4 ± 0.3	0.180	1.5 ± 0.3	0.480
Suicidal feeling	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	1.000	0.4 ± 0.3	1.000
Feeling happy	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.480	0.5 ± 0.2	0.564
Tinnitus	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.180	0.2 ± 0.1	1.000
Distracted	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.706	0.8 ± 0.3	0.066
Edema (abdomen, breast, and legs)	1.8 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.020	1.5 ± 0.3	0.234
Often cut fingers, break plates, and make mistakes.	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.3	1.000	0.2 ± 0.2	0.317
Irritability	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.3	0.655	1.8 ± 0.3	0.317
Body hurts	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.655	0.8 ± 0.3	0.103
Be upset	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.000	0.9 ± 0.3	0.257
Palpitation	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.317	0.6 ± 0.2	0.083
Depressed	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.414	1.3 ± 0.3	0.527
Reduced efficiency in work and study	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.157	1.0 ± 0.3	0.706
Awkward movement	0.5 ± 0.3	0.3 ± 0.2	0.655	0.3 ± 0.1	0.655
Numbness in the limbs	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.317	0.1 ± 0.1	0.317
Change in food preferences	0.8 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.180	0.6 ± 0.3	0.480
Nervousness	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	1.000	0.8 ± 0.3	1.000
Blurry or missing parts	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.516	0.9 ± 0.3	1.000
Impulsive	1.0 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.103	0.8 ± 0.3	0.257
Irritability, quarrels with close people. scold a child	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.3	0.655	1.3 ± 0.3	0.257
To lose confidence and blame oneself	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.157	0.9 ± 0.3	0.034
Take a day off from work (school)	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.317	0.0 ± 0.0	0.317
Easily moved to tears	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.30	0.564	0.6 ± 0.3	0.706
Physical symptoms	22.1 ± 2.8	20.2 ± 2.8	0.123	18.9 ± 2.8	0.059
Mental symptoms	15.7 ± 3.3	13.9 ± 3.0	0.451	13.3 ± 3.1	0.112
Daily-life troubles	19.9 ± 3.2	18.4 ± 3.1	0.303	15.3 ± 3.3	0.050

a) Before menses, b) During menses, c) After menses. Analyzed by Wilcoxon signed-rank sum test, n = 12. MDQ, Menstrual Distress Questionnaire; SEM, standard error mean.

Table 3-b.

MDQ (during menses)	Before		4 weeks			8 weeks		
	Mean	SEM	Mean	SEM	P value	Mean	SEM	P value
Weight gain	1.4 ± 0.3		1.6 ± 0.3		0.414	1.3 ± 0.3		0.317
Insomnia	1.2 ± 0.2		1.0 ± 0.3		0.480	0.7 ± 0.2		0.084
Feel like crying	0.4 ± 0.1		0.4 ± 0.1		1.000	0.3 ± 0.1		0.317
Inactive for learning and working	1.3 ± 0.3		1.1 ± 0.2		0.257	1.0 ± 0.2		0.157
Stiffness in the shoulders and neck	1.7 ± 0.3		1.9 ± 0.3		0.477	1.3 ± 0.3		0.272
Forgetfulness	0.9 ± 0.2		1.0 ± 0.2		0.783	0.8 ± 0.2		0.739
Difficulty in thinking clearly	0.9 ± 0.3		0.9 ± 0.3		1.000	0.6 ± 0.2		0.305
Experienced drowsiness and took a nap	1.9 ± 0.2		1.2 ± 0.2		0.011	1.0 ± 0.3		0.016
Headache	0.9 ± 0.3		0.8 ± 0.3		0.589	0.4 ± 0.2		0.084
Skin irritation	1.0 ± 0.2		1.0 ± 0.2		1.000	0.7 ± 0.2		0.103
Feeling sad	0.7 ± 0.2		0.5 ± 0.2		0.414	0.5 ± 0.2		0.317
Have trouble breathing	0.4 ± 0.2		0.4 ± 0.1		1.000	0.3 ± 0.1		0.317
Feeling kind	0.7 ± 0.2		0.6 ± 0.2		0.564	0.9 ± 0.2		0.180
Feeling honest	0.8 ± 0.3		0.9 ± 0.2		0.414	1.0 ± 0.2		0.257
Reluctance to leave the house	1.9 ± 0.3		1.4 ± 0.3		0.131	1.4 ± 0.3		0.109
Lower abdominal pain	1.5 ± 0.2		1.4 ± 0.2		0.564	1.3 ± 0.2		0.157
Dizziness	0.7 ± 0.2		0.7 ± 0.2		1.000	0.4 ± 0.2		0.180
Easily agitated	0.7 ± 0.2		0.7 ± 0.2		1.000	0.6 ± 0.1		0.706
Tightness in the chest	0.2 ± 0.1		0.0 ± 0.0		0.157	0.3 ± 0.1		0.564
Difficulty in socializing with others	1.7 ± 0.3		1.5 ± 0.2		0.480	1.1 ± 0.3		0.066
Feeling anxious	0.8 ± 0.2		0.8 ± 0.2		0.655	0.6 ± 0.2		0.083
Lumbago	1.6 ± 0.3		1.1 ± 0.3		0.096	1.2 ± 0.3		0.206
Break into a cold sweat	0.3 ± 0.2		0.3 ± 0.1		0.564	0.6 ± 0.2		0.083
Nausea	0.1 ± 0.1		0.0 ± 0.0		0.317	0.0 ± 0.0		0.317
Restlessness	0.7 ± 0.2		0.6 ± 0.2		0.564	0.4 ± 0.2		0.257
Hot flush	0.6 ± 0.2		0.7 ± 0.2		0.564	0.7 ± 0.2		0.739
Difficulty concentrating	1.2 ± 0.3		1.0 ± 0.2		0.739	0.8 ± 0.2		0.257
Breast pain	0.5 ± 0.2		0.8 ± 0.2		0.083	0.7 ± 0.2		0.157
Impaired judgment	0.7 ± 0.3		0.7 ± 0.2		0.706	0.6 ± 0.2		1.000
Easy fatigability	1.8 ± 0.2		1.6 ± 0.1		0.414	1.3 ± 0.2		0.160
Abdominal fullness feeling	1.1 ± 0.3		1.1 ± 0.2		1.000	0.8 ± 0.2		0.083
Change in appetite	1.3 ± 0.3		1.2 ± 0.2		0.655	1.3 ± 0.3		1.000
Suicidal feeling	0.1 ± 0.1		0.2 ± 0.2		0.317	0.2 ± 0.2		0.317
Feeling happy	0.8 ± 0.2		0.7 ± 0.2		0.480	1.0 ± 0.3		0.480
Tinnitus	0.2 ± 0.1		0.3 ± 0.1		0.157	0.2 ± 0.1		1.000
Distracted	1.1 ± 0.2		1.1 ± 0.3		1.000	0.8 ± 0.2		0.317
Edema (abdomen, breast, and legs)	1.2 ± 0.2		1.2 ± 0.2		1.000	1.3 ± 0.3		0.706
Often cut fingers, break plates, and make mistakes.	0.2 ± 0.1		0.2 ± 0.1		1.000	0.1 ± 0.1		0.317
Irritability	1.3 ± 0.2		1.3 ± 0.3		1.000	1.0 ± 0.3		0.103
Body hurts	1.2 ± 0.3		1.0 ± 0.3		0.480	0.9 ± 0.3		0.257
Be upset	0.8 ± 0.2		0.7 ± 0.1		0.317	0.4 ± 0.1		0.025
Palpitation	0.3 ± 0.1		0.3 ± 0.1		1.000	0.3 ± 0.1		1.000
Depressed	1.1 ± 0.2		0.9 ± 0.2		0.317	0.9 ± 0.3		0.527

Reduced efficiency in work and study	1.2 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.180	1.0 ± 0.3	0.706
Awkward movement	0.7 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.414	0.8 ± 0.3	0.706
Numbness in the limbs	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.317	0.1 ± 0.1	0.317
Change in food preferences	0.6 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.103	0.3 ± 0.2	0.083
Nervousness	0.7 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.480	0.5 ± 0.2	0.655
Blurry or missing parts	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.725	0.9 ± 0.3	0.739
Impulsive	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.706	0.6 ± 0.2	0.739
Irritability, quarrels with close people. scold a child	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.2	0.480	0.7 ± 0.2	0.103
To lose confidence and blame oneself	0.9 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.157	0.6 ± 0.2	0.180
Take a day off from work (school)	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.157	0.0 ± 0.0	0.157
Easily moved to tears	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.564	0.3 ± 0.1	0.157
Physical symptoms	17.3 ± 1.5	16.8 ± 1.5	0.919	14.8 ± 2.0	0.253
Mental symptoms	10.9 ± 2.1	9.5 ± 1.9	0.530	9.4 ± 2.2	0.505
Daily-life troubles	18.5 ± 2.5	15.3 ± 2.0	0.422	13.2 ± 2.4	0.075

a) Before menses, b) During menses, c) After menses. Analyzed by Wilcoxon signed-rank sum test, n = 12. MDQ, Menstrual Distress Questionnaire; SEM, standard error mean.

Table 3-c.

MDQ (after menses)	Before		4 weeks			8 weeks		
	Mean	SEM	Mean	SEM	P value	Mean	SEM	P value
Weight gain	0.7 ± 0.2		0.9 ± 0.2		0.317	0.5 ± 0.2		0.458
Insomnia	1.0 ± 0.2		0.9 ± 0.2		0.739	0.7 ± 0.2		0.157
Feel like crying	0.3 ± 0.2		0.3 ± 0.2		1.000	0.2 ± 0.1		0.157
Inactive for learning and working	0.7 ± 0.1		0.5 ± 0.2		0.317	0.5 ± 0.2		0.317
Stiffness in the shoulders and neck	1.6 ± 0.3		1.3 ± 0.3		0.083	1.1 ± 0.3		0.058
Forgetfulness	0.6 ± 0.2		0.8 ± 0.2		0.414	0.8 ± 0.2		0.414
Difficulty in thinking clearly	0.3 ± 0.2		0.4 ± 0.2		0.564	0.5 ± 0.2		0.317
Experienced drowsiness and took a nap	0.7 ± 0.2		0.4 ± 0.1		0.083	0.5 ± 0.2		0.317
Headache	0.3 ± 0.1		0.3 ± 0.2		0.317	0.3 ± 0.2		0.317
Skin irritation	0.4 ± 0.2		0.4 ± 0.1		1.000	0.3 ± 0.1		0.317
Feeling sad	0.3 ± 0.2		0.3 ± 0.1		1.000	0.4 ± 0.1		0.564
Have trouble breathing	0.3 ± 0.2		0.3 ± 0.1		0.564	0.3 ± 0.1		0.655
Feeling kind	0.8 ± 0.3		1.0 ± 0.2		0.334	1.3 ± 0.3		0.131
Feeling honest	0.8 ± 0.3		1.1 ± 0.3		0.257	1.4 ± 0.3		0.066
Reluctance to leave the house	0.4 ± 0.2		0.6 ± 0.2		0.157	0.6 ± 0.1		0.317
Lower abdominal pain	0.1 ± 0.1		0.1 ± 0.1		1.000	0.2 ± 0.1		0.564
Dizziness	0.3 ± 0.2		0.5 ± 0.2		0.157	0.4 ± 0.2		0.317
Easily agitated	0.4 ± 0.2		0.4 ± 0.2		1.000	0.3 ± 0.2		0.739
Tightness in the chest	0.1 ± 0.1		0.1 ± 0.1		1.000	0.3 ± 0.1		0.317
Difficulty in socializing with others	0.5 ± 0.2		0.6 ± 0.1		0.317	0.4 ± 0.1		0.564
Feeling anxious	0.5 ± 0.2		0.3 ± 0.1		0.317	0.5 ± 0.2		1.000
Lumbago	0.9 ± 0.3		0.8 ± 0.3		0.480	0.7 ± 0.3		0.317
Break into a cold sweat	0.3 ± 0.1		0.2 ± 0.1		0.317	0.3 ± 0.1		0.317
Nausea	0.1 ± 0.1		0.0 ± 0.0		0.317	0.0 ± 0.0		0.317
Restlessness	0.3 ± 0.2		0.3 ± 0.2		0.317	0.3 ± 0.1		1.000

Hot flush	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.414	0.4 ± 0.2	0.480
Difficulty concentrating	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	1.000	0.4 ± 0.2	0.317
Breast pain	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.157	0.1 ± 0.1	1.000
Impaired judgment	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.157	0.3 ± 0.1	0.157
Easy fatigability	1.1 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.157	0.6 ± 0.2	0.058
Abdominal fullness feeling	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	1.000	0.3 ± 0.1	1.000
Change in appetite	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.157	0.3 ± 0.1	1.000
Suicidal feeling	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.317	0.1 ± 0.1	0.317
Feeling happy	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.739	1.1 ± 0.3	0.739
Tinnitus	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.157	0.2 ± 0.1	1.000
Distracted	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.317	0.3 ± 0.1	0.564
Edema (abdomen, breast, and legs)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.564	0.8 ± 0.2	0.046
Often cut fingers, break plates, and make mistakes.	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.317	0.1 ± 0.1	0.317
Irritability	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.564	0.8 ± 0.3	1.000
Body hurts	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.180	0.5 ± 0.2	0.103
Be upset	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.157	0.3 ± 0.1	0.157
Palpitation	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	1.000	0.3 ± 0.1	1.000
Depressed	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.564	0.6 ± 0.2	0.157
Reduced efficiency in work and study	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	1.000	0.4 ± 0.1	1.000
Awkward movement	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.317	0.3 ± 0.1	0.083
Numbness in the limbs	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.000	0.1 ± 0.1	0.317
Change in food preferences	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.317	0.2 ± 0.1	1.000
Nervousness	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3	1.000	0.5 ± 0.2	0.317
Blurry or missing parts	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.725	0.7 ± 0.3	0.414
Impulsive	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.655	0.4 ± 0.2	0.564
Irritability, quarrels with close people. scold a child	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.317	0.5 ± 0.2	0.317
To lose confidence and blame oneself	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.157	0.4 ± 0.2	0.317
Take a day off from work (school)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.000	0.0 ± 0.0	1.000
Easily moved to tears	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	1.000	0.3 ± 0.1	0.564
Physical symptoms	9.6 ± 1.7	9.0 ± 1.7	0.395	8.1 ± 2.1	0.208
Mental symptoms	7.7 ± 2.5	7.7 ± 1.9	0.759	8.5 ± 2.0	0.405
Daily-life troubles	7.3 ± 1.9	7.8 ± 2.3	0.673	7.0 ± 2.2	0.587

a) Before menses, b) During menses, c) After menses. Analyzed by Wilcoxon signed-rank sum test, n = 12. MDQ, Menstrual Distress Questionnaire; SEM, standard error mean.

Table 4. QOL-related subjective symptoms: AAQOL.

AAQOL	Before		4 weeks			8 weeks		
	Mean	SEM	Mean	SEM	P value	Mean	SEM	P value
Physical symptoms								
Tired eyes	3.9 ± 0.3		3.9 ± 0.2		1.000	4.0 ± 0.2		0.655
Blurry eyes	3.6 ± 0.2		3.3 ± 0.4		0.388	3.2 ± 0.3		0.248
Eye pain	1.9 ± 0.4		2.1 ± 0.4		0.603	1.9 ± 0.3		1.000
Stiff shoulders	4.3 ± 0.3		3.9 ± 0.3		0.206	3.8 ± 0.3		0.129
Muscular pain/stiffness	3.2 ± 0.4		3.3 ± 0.4		0.914	3.1 ± 0.4		0.792
Palpitations	1.8 ± 0.3		1.7 ± 0.3		0.655	1.8 ± 0.2		0.706
Shortness of breath	1.7 ± 0.2		1.7 ± 0.2		1.000	1.8 ± 0.3		0.589
Tendency to gain weight	3.5 ± 0.3		2.6 ± 0.3		0.206	2.9 ± 0.3		0.038
Weight los;/ thin	1.1 ± 0.1		1.3 ± 0.2		0.180	1.6 ± 0.3		0.059
Lethargy	3.5 ± 0.2		3.3 ± 0.3		0.564	3.2 ± 0.3		0.206
No feeling of good health	2.5 ± 0.3		2.5 ± 0.3		1.000	2.4 ± 0.3		0.763
Thirst	2.2 ± 0.4		2.3 ± 0.3		0.405	2.3 ± 0.4		0.317
Skin problems	2.8 ± 0.3		2.3 ± 0.1		0.129	2.3 ± 0.3		0.161
Anorexia	1.8 ± 0.3		2.3 ± 0.2		0.068	2.0 ± 0.2		0.317
Early satiety	1.8 ± 0.3		1.6 ± 0.2		0.706	1.5 ± 0.2		0.257
Epigastralgia	1.4 ± 0.2		1.0 ± 0.0		0.059	1.2 ± 0.1		0.180
Liable to catch cold	1.4 ± 0.2		1.2 ± 0.1		0.083	1.3 ± 0.2		0.157
Coughing and sputum	1.3 ± 0.2		1.3 ± 0.1		1.000	1.5 ± 0.2		0.317
Diarrhea	1.8 ± 0.3		1.4 ± 0.2		0.198	1.7 ± 0.2		0.480
Constipation	2.5 ± 0.3		2.1 ± 0.4		0.288	2.3 ± 0.3		0.429
Gray hair	1.8 ± 0.3		1.7 ± 0.3		0.480	2.0 ± 0.3		0.527
Hair loss	3.6 ± 0.2		3.2 ± 0.3		0.236	3.4 ± 0.3		0.414
Headache	2.5 ± 0.2		2.2 ± 0.3		0.157	2.2 ± 0.3		0.206
Dizziness	2.5 ± 0.3		2.1 ± 0.3		0.129	1.8 ± 0.2		0.011
Tinnitus	1.4 ± 0.2		1.6 ± 0.2		0.157	1.6 ± 0.2		0.317
Difficulty hearing	1.8 ± 0.3		1.6 ± 0.2		0.180	1.7 ± 0.3		0.317
Lumbago	3.3 ± 0.4		2.8 ± 0.3		0.083	2.6 ± 0.3		0.014
Arthralgia	2.2 ± 0.4		1.8 ± 0.3		0.046	2.0 ± 0.3		0.157
Edematous	2.8 ± 0.2		2.5 ± 0.3		0.336	2.3 ± 0.4		0.161
Easily breaking into a sweat	3.2 ± 0.2		3.1 ± 0.2		0.763	3.1 ± 0.3		0.748
Frequent urination	2.8 ± 0.3		2.4 ± 0.3		0.190	2.4 ± 0.3		0.129
Hot flush	2.1 ± 0.3		2.2 ± 0.3		0.655	2.1 ± 0.3		1.000
Cold skin								
Mental symptoms	2.8 ± 0.3		2.3 ± 0.3		0.103	2.4 ± 0.3		0.257
Irritability	3.3 ± 0.4		2.8 ± 0.3		0.096	2.8 ± 0.4		0.096
Easily angered	3.0 ± 0.4		2.6 ± 0.4		0.132	2.7 ± 0.4		0.206
Loss of motivation	2.8 ± 0.4		2.7 ± 0.4		0.763	2.3 ± 0.4		0.160
No feeling of happiness	2.5 ± 0.3		2.5 ± 0.3		1.000	2.1 ± 0.3		0.132
Nothing to look forward to in life	2.8 ± 0.4		2.5 ± 0.3		0.157	2.3 ± 0.3		0.038
Daily life is not enjoyable	2.5 ± 0.3		2.3 ± 0.3		0.180	2.2 ± 0.3		0.157
Loss of confidence	2.5 ± 0.3		2.7 ± 0.4		0.480	2.6 ± 0.4		0.739
Reductance to talk with others	2.4 ± 0.3		2.5 ± 0.3		0.739	2.6 ± 0.4		0.527

Depressed	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.3	1.000	2.0 ± 0.3	0.454
Feeling of usefulness	2.1 ± 0.3	2.3 ± 0.3	0.739	2.2 ± 0.3	0.739
Sallow sleep	4.0 ± 0.2	2.8 ± 0.3	0.013	2.3 ± 0.4	0.005
Difficulty in falling asleep	3.8 ± 0.3	3.2 ± 0.3	0.035	2.6 ± 0.3	0.012
Pessimism	2.8 ± 0.4	2.7 ± 0.4	0.317	2.5 ± 0.3	0.206
Lapse of memory	3.0 ± 0.3	2.7 ± 0.4	0.527	2.5 ± 0.4	0.058
Inability to concentrate	2.8 ± 0.3	2.3 ± 0.3	0.034	2.3 ± 0.4	0.038
Inability to solve problems	2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.3	0.655	2.0 ± 0.3	0.480
Inability to make judgments readily	2.3 ± 0.3	2.1 ± 0.3	0.180	2.1 ± 0.4	0.317
Inability to sleep because of worries	2.3 ± 0.3	2.0 ± 0.3	0.157	1.8 ± 0.3	0.014
A sense of tension	2.7 ± 0.4	2.5 ± 0.4	0.317	2.3 ± 0.3	0.103
Feeling of anxiety for no special reason	2.5 ± 0.4	1.8 ± 0.2	0.024	1.8 ± 0.3	0.046
Vague feeling of fear	1.8 ± 0.3	1.5 ± 0.2	0.103	1.4 ± 0.2	0.103

Analyzed by Wilcoxon signed-rank sum test, n = 12. QOL, quality of life; AAQOL, Anti-Aging QOL Common Questionnaire; SEM, standard error mean.

Table 5. QOL-related subjective symptoms: SF-36v2.

SF36v2	Before		4 weeks			8 weeks		
	Mean	SEM	Mean	SEM	P value	Mean	SEM	P value
Physical functioning (PF)	92.10 ± 1.70		88.80 ± 2.80		0.084	89.60 ± 2.90		0.389
Role physical (RP)	94.81 ± 2.41		91.68 ± 3.47		0.416	95.84 ± 1.93		0.593
Bodily pain (BP)	68.30 ± 5.50		74.80 ± 6.30		0.172	76.00 ± 5.30		0.085
General health (GH)	64.80 ± 4.60		64.30 ± 4.20		1.000	68.90 ± 5.80		0.330
Vitality (VT)	43.77 ± 4.74		45.35 ± 5.92		0.166	54.70 ± 6.06		0.032
Social functioning (SF)	88.54 ± 5.64		84.38 ± 6.18		0.340	90.63 ± 5.36		0.891
Role emotional (RE)	88.21 ± 3.15		89.58 ± 3.42		0.799	88.88 ± 3.30		0.932
Mental health (MH)	63.30 ± 3.60		63.80 ± 4.30		0.952	72.50 ± 4.70		0.024
Physical functioning NBS (PF_N)	52.81 ± 0.92		50.98 ± 1.54		0.071	51.43 ± 1.56		0.321
Physical role functioning NBS (RP_N)	54.31 ± 1.11		52.86 ± 1.60		0.416	54.78 ± 0.89		0.593
Bodily pain NBS (BP_N)	46.67 ± 2.50		49.61 ± 2.87		0.192	50.19 ± 2.42		0.075
General health NBS (GH_N)	53.35 ± 2.36		53.08 ± 2.17		0.929	55.43 ± 3.01		0.414
Vitality NBS (VTVT_N)	43.76 ± 2.31		44.50 ± 2.88		0.380	49.08 ± 2.95		0.032
Social role NBS (SF_N)	52.55 ± 2.54		50.67 ± 2.78		0.344	53.48 ± 2.41		0.787
Emotional role functioning NBS (RE_N)	51.53 ± 1.41		52.14 ± 1.53		0.799	51.85 ± 1.47		0.932
Mental health NBS (MH_N)	48.64 ± 1.80		48.85 ± 2.18		0.858	53.28 ± 2.40		0.022
Physical component summary : PCS	52.83 ± 2.17		52.63 ± 2.30		0.844	51.78 ± 2.70		0.308
Mental component summary : MCS	45.33 ± 2.23		46.66 ± 2.45		0.328	51.24 ± 2.73		0.004
Role/social component summary : RCS	53.57 ± 2.46		52.07 ± 2.85		0.754	52.73 ± 2.58		0.433

Analyzed by Wilcoxon signed-rank sum test, n = 12. QOL, quality of life; SEM, standard error mean.

Table 6. Physical findings

		Before		4 weeks			8 weeks		
		Mean	SEM	Mean	SEM	P value	Mean	SEM	P value
Physical examination									
Body weight	kg	52.3 ± 2.1		52.7 ± 2.2		0.134	52.5 ± 2.3		0.540
Body fat percentage	kg	26.7 ± 1.9		26.8 ± 2.0		0.743	26.4 ± 1.9		0.547
Fat mass	kg	14.3 ± 1.5		14.5 ± 1.6		0.429	14.3 ± 1.6		0.929
Lean body mass	kg	38.0 ± 1.0		38.2 ± 1.0		0.412	38.3 ± 0.9		0.488
Muscle mass	kg	35.9 ± 0.9		36.0 ± 0.9		0.486	36.1 ± 0.9		0.462
BMI	-	21.2 ± 0.7		21.4 ± 0.7		0.095	21.3 ± 0.8		0.494
Basal metabolic rate	kcal	1,097.3 ± 29.9		1,103.8 ± 30.5		0.309	1,103.8 ± 30.8		0.458
BP systolic	mmHg	106.0 ± 3.3		104.8 ± 3.3		0.686	104.4 ± 3.0		0.669
BP diastolic	mmHg	67.5 ± 2.6		65.0 ± 1.9		0.281	66.6 ± 1.9		0.534
Pulse rate	拍/分	71.4 ± 2.3		74.5 ± 3.5		0.174	73.8 ± 2.6		0.150
Menopause-related hormones									
E2	pg/mL	142.7 ± 56.5		116.4 ± 33.4		0.712	97.4 ± 19.9		0.479
Progesteron	ng/mL	3.5 ± 1.7		1.7 ± 0.8		0.071	5.8 ± 2.8		0.262
DHEA-s	µg/dL	149.9 ± 22.1		124.9 ± 18.4		0.027	146.9 ± 17.1		0.789
LH	mIU/mL	11.9 ± 3.6		13.0 ± 4.6		0.498	12.1 ± 4.4		0.944
FSH	mIU/mL	25.6 ± 10.1		27.3 ± 11.3		0.796	26.9 ± 12.1		0.866
Biocemistry									
TP	g/dL	7.4 ± 0.1					7.1 ± 0.1		0.020
Alb	g/dL	4.7 ± 0.1					4.4 ± 0.1		0.004
BUN	mg/dL	10.9 ± 0.7					11.5 ± 0.5		0.497
Cre	mg/dL	0.67 ± 0.03					0.67 ± 0.03		0.672
UA	mg/dL	4.0 ± 0.3					4.0 ± 0.3		0.957
AST	U/L	15.8 ± 0.7					16.3 ± 0.7		0.377
ALT	U/L	14.0 ± 1.1					13.1 ± 1.3		0.421
γ-GTP	U/L	23.6 ± 3.6					27.9 ± 7.7		0.421
ALP	U/L	56.3 ± 3.7					57.8 ± 4.4		0.347
LDH	U/L	162.5 ± 5.9					159.1 ± 5.5		0.455
CPK	U/L	71.0 ± 11.0					68.7 ± 7.5		0.791
TC	mg/dL	220.6 ± 6.6					215.7 ± 6.3		0.199
TG	mg/dL	77.9 ± 12.8					77.8 ± 11.0		0.987
LDL-C	mg/dL	121.0 ± 5.5					119.2 ± 5.7		0.443
HDL-C	mg/dL	79.7 ± 3.6					76.1 ± 3.9		0.104
T-Bil	mg/dL	0.70 ± 0.08					0.68 ± 0.05		0.860
Na	mEq/L	139.8 ± 0.6					139.0 ± 0.4		0.121
K	mEq/L	4.4 ± 0.1					4.3 ± 0.1		0.236
Cl	mEq/L	104.8 ± 0.6					105.8 ± 0.4		0.111
Ca	mg/dL	9.7 ± 0.1					9.3 ± 0.1		0.004
Mg	mg/dL	2.4 ± 0.1					2.2 ± 0.0		0.029
Fe	µg/dL	109.3 ± 10.3					101.6 ± 8.7		0.374
FPG	mg/dL	84.7 ± 1.8					83.4 ± 1.7		0.364
CRP	mg/dL	0.08 ± 0.04					0.05 ± 0.01		0.433

Hematology				
WBC	/ μ L	5,983 \pm 388	5,742 \pm 344	0.578
RBC	$\times 10^4$ / μ L	440.8 \pm 9.9	438.4 \pm 8.2	0.665
Hb	g/dL	13.6 \pm 0.2	13.5 \pm 0.2	0.449
Ht	%	42.2 \pm 0.7	42.4 \pm 0.6	0.661
MCV	fL	95.8 \pm 1.0	96.8 \pm 0.8	0.039
MCH	pg	30.9 \pm 0.4	30.7 \pm 0.3	0.579
MCHC	%	32.2 \pm 0.2	31.8 \pm 0.2	0.049
Plt	$\times 10^4$ / μ L	28.2 \pm 1.6	27.3 \pm 1.5	0.055

Analyzed by Wilcoxon signed-rank sum test, n = 12. QOL, quality of life; SEM, standard error mean.

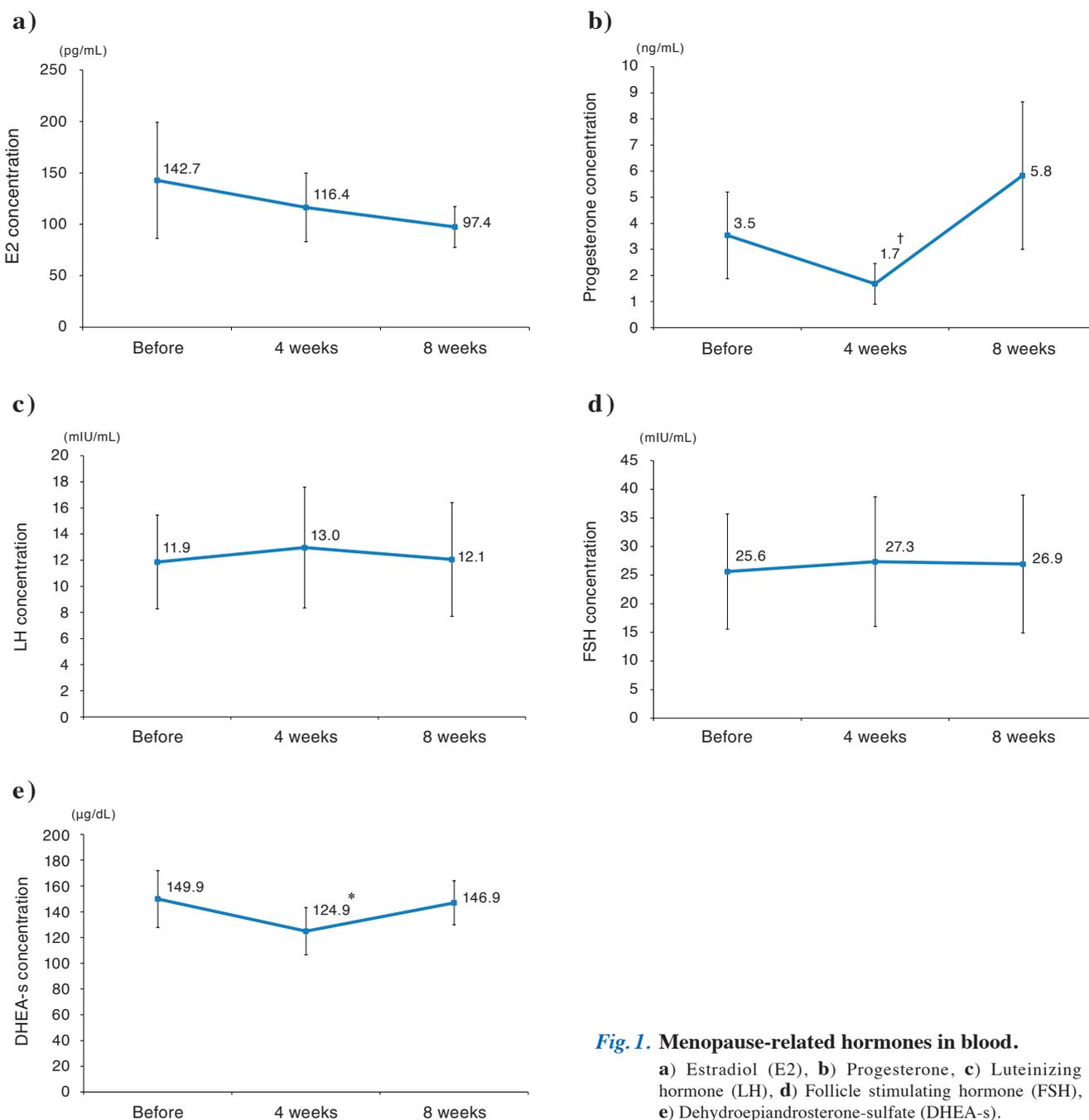


Fig. 1. Menopause-related hormones in blood.

a) Estradiol (E2), **b)** Progesterone, **c)** Luteinizing hormone (LH), **d)** Follicle stimulating hormone (FSH), **e)** Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-s).

考察

「睡眠の質」改善効果：先行研究との比較

本試験品寝具についてはこれまで計5回の臨床試験を施行⁶⁻¹⁰、今回は6回目である。PSQI-Jについては、睡眠の質、入眠時間が5回とも、日中覚醒困難が5回中4回、睡眠困難、睡眠時間が5回中3回有意に改善した。総合評価のPSQIGは5回とも有意に改善した。5回の試験ともほぼ同様の結果が得られ、自覚症状改善効果については再現性が高いこと、試験品寝具の使用により「睡眠の質」が改善することが示された。

PSQI-Jは、第1弾試験で被験品の4週間使用により以下の如く自覚症状の改善が認められた（表記はいずれも平均値 ± 標準誤差）⁶。睡眠の質 ($2.1 \pm 0.1 \rightarrow 1.5 \pm 0.2$, $p = 0.008$)、入眠時間 ($2.3 \pm 0.3 \rightarrow 1.7 \pm 0.3$, $p = 0.034$)、睡眠困難 ($1.4 \pm 0.2 \rightarrow 1.0 \pm 0.0$, $p = 0.046$)、日中覚醒困難 ($1.7 \pm 0.1 \rightarrow 0.7 \pm 0.2$, $p = 0.002$) のスコアが有意に改善した。PSQIGは高度障害 (9.5 ± 0.4) から軽度障害 (7.1 ± 0.7) に有意に改善した ($p = 0.005$)。

第2弾試験では4週間の被験品の使用により以下の如くPSQI-J自覚症状の改善が認められた（表記はいずれも平均値 ± 標準偏差）⁷。睡眠の質 ($2.0 \pm 0.4 \rightarrow 0.8 \pm 0.6$, $p = 0.006$)、入眠時間 ($2.0 \pm 0.9 \rightarrow 0.8 \pm 1.0$, $p = 0.016$)、睡眠時間 ($1.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.0 \pm 0.8$, $p = 0.011$)、睡眠困難 ($1.3 \pm 0.5 \rightarrow 0.7 \pm 0.5$, $p = 0.034$)、日中覚醒困難 ($1.5 \pm 0.8 \rightarrow 0.5 \pm 0.7$, $p = 0.026$) のスコアが有意に改善した。PSQIGは高度障害 (9.0 ± 1.7) から睡眠障害なし (3.9 ± 2.1) に有意に改善した ($p = 0.005$)。

第3弾試験では、2週間の被験品の使用により以下の如くPSQI-J自覚症状の改善が認められた（表記はいずれも平均値 ± 標準誤差）⁸。睡眠の質 ($2.1 \pm 0.1 \rightarrow 1.0 \pm 0.0$, $p < 0.01$)、入眠時間 ($2.1 \pm 0.2 \rightarrow 1.1 \pm 0.3$, $p < 0.01$)、睡眠時間 ($1.6 \pm 0.1 \rightarrow 1.1 \pm 0.2$, $p < 0.05$)、睡眠困難 ($0.8 \pm 0.1 \rightarrow 0.5 \pm 0.2$, $p < 0.05$)、日中覚醒困難 ($1.3 \pm 0.2 \rightarrow 0.3 \pm 0.1$, $p < 0.01$) のスコアが有意に改善した。PSQIGは、使用前では軽度障害 (8.0 ± 0.5) から睡眠障害なし (4.0 ± 0.7) に改善した ($p < 0.01$)。

第4弾試験では、4週間の被験品の使用により以下の如くPSQI-J自覚症状の改善が認められた（表記はいずれも平均値 ± 標準誤差）⁹。睡眠の質 ($2.0 \pm 0.0 \rightarrow 1.0 \pm 0.1$, $p = 0.001$)、入眠時間 ($1.8 \pm 0.2 \rightarrow 0.7 \pm 0.2$, $p = 0.004$)、日中覚醒困難 ($1.5 \pm 0.2 \rightarrow 0.4 \pm 0.2$, $p = 0.012$) のスコアが有意に改善した。PSQIGは、使用前では軽度障害 (8.2 ± 0.4) から睡眠障害なし (4.2 ± 0.6) に改善した ($p = 0.006$)。

第5弾試験では、8週間の被験品の使用により以下の如くPSQI-J自覚症状の改善が認められた（表記はいずれも平均値 ± 標準偏差）¹⁰。睡眠の質 ($2.0 \pm 0.4 \rightarrow 0.8 \pm 0.4$, $p = 0.002$)、入眠時間 ($1.8 \pm 0.8 \rightarrow 0.8 \pm 0.9$, $p = 0.008$)、睡眠時間 ($1.8 \pm 0.4 \rightarrow 1.1 \pm 0.7$, $p = 0.007$)、睡眠効率

($0.8 \pm 0.9 \rightarrow 0.0 \pm 0.0$, $p = 0.023$) のスコアが有意に改善した。PSQIGは、使用前では軽度障害 (8.8 ± 1.9) から睡眠障害なし (3.8 ± 1.3) に改善した ($p < 0.01$)。

評価基準については、5点以下を睡眠障害なし、6点以上を睡眠障害ありとし、6～8点を軽度障害、9点以上を高度障害とした⁹。

今回の試験（第6弾）では、8週目に有意な効果があった項目は、睡眠の質 ($2.0 \pm 0.0 \rightarrow 1.5 \pm 0.5 \rightarrow 1.1 \pm 0.5$, $p = 0.002$)、睡眠時間 ($1.8 \pm 0.8 \rightarrow 1.5 \pm 0.8 \rightarrow 1.3 \pm 0.7$, $p = 0.025$) のみであった。今回の試験結果は、寝具変更により睡眠の質が改善し、心身ストレスが軽減、更年期症状の一部（不眠、疲労等）が緩和したが、一方で、女性ホルモン分泌量は改善されず、ほてり、冷え症などの更年期症状は変化が認められず、これらの症状が睡眠を一部障害し、これによる心身ストレスが残った可能性を示している。

PSQIGスコアは、使用前では軽度障害 (7.8 ± 2.0) から4週後軽度障害 (6.3 ± 2.5)、8週後軽度障害 (5.4 ± 2.1) に有意に改善したが ($p = 0.004$)、スコア5未満の「睡眠障害なし」の範疇には至らなかった。今回試験のPSQIGスコア（使用前）は、前回までのスコア（第1回、第2回は高度障害、第3回～第5回は軽度障害であるが平均値8.0以上）に比べてもっとも低いという特徴があり、最終観察時のスコアは第1回～第5回の中で2番目に高かった。

今回の被験者「更年期症状が強い閉経前女性」の特徴として、①「睡眠の質」低下の原因として、更年期症状に起因する心身ストレスが強いこと、②寝具の変更のみでは、心身ストレスの一部は緩和されるが、女性ホルモン低下を改善するだけでなく限界があることが示された。更年期症状の治療にあたっては、心身ストレスによる「睡眠の質」低下が潜在する可能性を考慮して、ホルモン補充療法に加えて「適切な寝具の使用」が望ましいと推測される。

睡眠と心身ストレス、ステロイド系ホルモン

ステロイドホルモンの代謝経路をFig. 2に示す^{18,19}。

先行研究でのステロイド系ホルモン代謝産物の動きをみると、「睡眠の質」が改善した時には、DHEA系代謝産物（アンドロステロン[AN]とエチオコラノロン[Et]）が有意に増え、コルチゾール系代謝産物は変化しなかった（Table 7）⁶。この所見は、睡眠の質が高まると、DHEA産生が増加する可能性を示している。この試験では、被験者の心身ストレス負荷はさほど強くなかったと推測される。

一方、今回の被験者は更年期障害に伴い心身ストレスが強かったと想定される。心身ストレス過多の人の場合、「睡眠の質」が改善すると、心身ストレスが軽減し、それまで高めであったコルチゾール分泌が減り、心身ストレスが平常レベルの状態に近くなるあるいは復帰する。そのため、ステロイド系ホルモン代謝産物をみると、心身ストレス過多時に増加していたコルチゾール系代謝産物（11-OH-An、11-OH-Et）は減少することになると推測される。本研究ではこの点は明らかにできなかった。

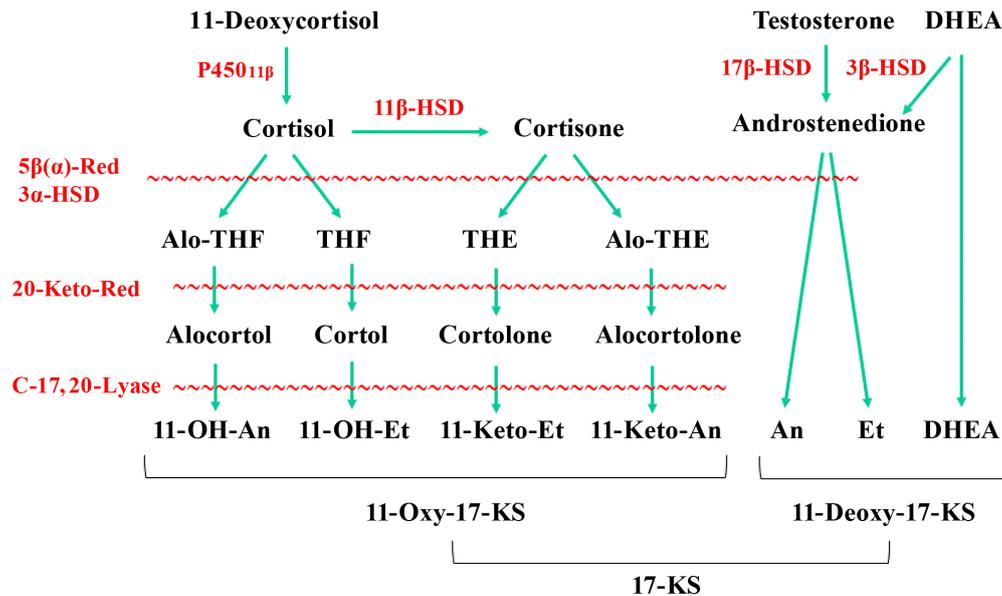


Fig. 2. Metabolic pathways of steroid hormones.

The figure is prepared based on the contents of References 18) and 19). DHEA, dehydroepiandrosterone; THF, tetrahydrocortisol; THE, tetrahydrocortisone; An, androsterone; Et, ethiocolanolone; KS, ketosteroid; P450, cytochrome P450; HSD, hydroxysteroid dehydrogenase; Red, reductase.

Table 7. Impact of improved "sleep quality" in normal subjects with psychosomatic stress: Increased DHEA metabolites.

		Before	4 weeks	P value
DHEA-derived metabolites				
Free DHEA	mg/day	0.19 ± 0.09	0.15 ± 0.04	0.630
An	mg/day	0.73 ± 0.18	1.02 ± 0.24	0.037
Et	mg/day	0.80 ± 0.18	1.03 ± 0.21	0.023
Cortisol-derived metabolites				
Free cortisol	µg/day	30.35 ± 5.73	26.59 ± 5.80	0.232
11-keto-An	mg/day	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	1.000
11-keto-Et	mg/day	0.19 ± 0.06	0.20 ± 0.06	0.516
11-hydroxy-An	mg/day	0.58 ± 0.18	0.48 ± 0.13	0.098
11-hydroxy-Et	mg/day	0.17 ± 0.07	0.18 ± 0.07	0.607

Results are expressed as mean ± SEM, n = 11. Reference 6) Takabe W, et al. Glycative Stress Res. 2016; 3: 110-123. DHEA, dehydroepiandrosterone; An, androsterone; Et, ethiocolanolone; SEM, Standard error mean. Source:

「睡眠の質」関連ホルモン

「睡眠の質」の制御には、メラトニン、オレキシン、コルチゾールの三つのホルモンが大きな役割を果たしている。「睡眠の質」を最適な状態に保つためには、これらのホルモンの特性を知り、最適な状態に保つことが大切である。

メラトニンは夜間の「睡眠の質」を制御する²⁰⁻²²⁾。昼間の血中濃度は低く保たれているが、体内時計の指令を受け、夕刻から上がり始め、入眠前には高値を示す。それによって入眠に陥りやすい状態をもたらす。体内時計とは別に、明暗の影響を受ける。眼球の網膜が光を検知するとメラトニン分泌が停止する。

昼間の覚醒状態を制御するのはオレキシンである²³⁻²⁵⁾。オレキシンは、体内時計の指令を受けて、明け方から血中濃度が上がりはじめ、眠りから覚醒させる。昼間のオレキシン血中濃度は高く保たれ、集中力を高め、基礎代謝が上がり、仕事の効率が高まる。オレキシンというホルモンは筑波大学の柳沢正史博士のグループにより1996年発見された(論文発表は98年²³⁾)。日頃受ける様々な心身ストレスは、オレキシンの分泌を刺激する。昼間のストレスは、オレキシンが増え、活力アップにつながる。しかし、夜間のストレスによってオレキシンが増えると、覚醒作用が強まり「睡眠の質」が低下、中途覚醒や早朝覚醒が惹起される。

ストレスホルモンのコルチゾールは、「睡眠の質」に刺激を与える役割を果たす²⁶⁻²⁹⁾。コルチゾールの昼間の血中濃度は高く保たれているが、体内時計に従って夕刻から下がり始め、睡眠が深まるとさらに下がる。明け方になるとコルチゾールが上がりはじめ、濃度が閾値に達すると、睡眠に対し覚醒刺激を与え、目が覚める。オレキシシンと同様に、夜明けのコルチゾール上昇は覚醒刺激となる。コルチゾールは、体内時計とは別に、心身ストレス刺激によって、分泌が増える。従って、慢性的にストレスが続いて、夜になってもコルチゾールが下がらないと、寝つきが悪くなる(入眠障害)とともに、睡眠の質が低下する。心身ストレスは多因子が相加的に影響するため、例えば、寝具の不具合によるストレスがある場合も更年期障害のストレスがある場合も、因子として加算されるため、コルチゾール値は上昇することになる。

次に更年期症状に起因する心身ストレスがこれらのホルモン分泌に及ぼす影響から、試験前の被験者の状況について考察する。

更年期症状に起因する心身ストレスが強くなると、「睡眠の質」が低下する³⁰⁻³²⁾。ストレスによりコルチゾールの分泌が高まると、本来ならば、就寝前にはコルチゾールは最低値になるはずだが、十分に下がりきらない状態となる。その結果、寝つきが悪くなる(入眠障害)。入眠中のコルチゾール濃度が高めになれば、「睡眠の質」低下をきたし、中途覚醒をもたらす。入眠中に高めであったコルチゾールが明け方から上昇し始めれば、早めに閾値に達するので早朝覚醒につながる。

「睡眠の質」低下はメラトニン分泌の低下を惹起する。両者の関係は双方向性と推測されている。人為的に「睡眠の質」低下を起こせばメラトニン分泌低下が生じる。例えば、光刺激はメラトニン分泌低下を惹起し、「睡眠の質」は低下する³³⁾。

今回の事例では、更年期障害による心身ストレスにより、おそらくコルチゾール分泌亢進を介して、「睡眠の質」低下をきたしていたので、試験前のメラトニン分泌はオプティマルレベルより低下していると推測される。

「睡眠の質」低下は、昼間の活動およびオレキシシン分泌に影響を及ぼす^{34,35)}。「なんとなく眠けが強い」というだけで人間は怠惰になり、活力がにぶり、活動量が低下する。日中覚醒困難が生じるのは、オレキシシン分泌低下が原因と考えられる。

今回の事例では、更年期障害による心身ストレスにより

「睡眠の質」低下状態にあり、おそらく昼間のオレキシシン分泌低下を介して、試験前は「日中覚醒困難」をきたしたものと推測される。

DHEAの推移

次に、今回の試験におけるDHEA-sの推移について、考察する。一つの可能性として、心身ストレスにตอบสนองして代償的にDHEA産生が増えること、その場合、心身ストレスが減ればDHEAが元のレベルに戻る(代償が解除されてDHEAは減少)と推測されることである。

DHEAの制御機構については、未知の部分が少なくないが、DHEA分泌を促進する因子として、コルチコトロピン、インスリン、プロラクチンなどが知られている。心身ストレスがかかるとコルチゾールが上昇し、コルチゾール/DHEA-s比が増加、心身ストレスが軽減するとコルチゾールが低下し、コルチゾール/DHEA-s比は低下することが知られている。

先行研究ではTable 8³⁶⁾では、DHEA-sとコルチゾールがともに減少し、DHEAの比率はDHEA-s/コルチゾール値が10.9 → 13.0(4週) → 12.0(8週)と増加傾向にあった(コルチゾール/DHEA-s比は低下傾向)。これらの変化は、アスタキササンチン投与により、「心身ストレス負荷が軽減し、心身ストレスに対抗するために代償性が増えていたDHEA-sが非ストレス負荷時の状態に戻った」と解釈できる。このことは、代償性にDHEA-sが増えている場合には「心身ストレスの低下に伴い抗ストレスホルモンDHEAレベルが減る可能性」があることを意味する。

これらの機序を想定した上で、今回のDHEA-sの変化(Fig. 1-e)に対する説明を試みる。

今回の被験者は更年期症状の強い閉経前女性が対象である。従って、更年期症状による心身ストレスはある程度強かったと予想できる。

はじめの4週間の変化：

149.9 ± 76.5 μg/dL ⇒ 124.9 ± 63.9 μg/dL (p = 0.027)

この所見は4週間で「睡眠の質」が改善し心身ストレスが軽減した結果、それまで代償性に増加していたDHEA分泌が元に戻った(すなわち有意に低下した)と考えられる。4週後に「睡眠の質」が改善したことは、PSQI-JスコアPSQIGの有意な改善、OSA睡眠質問票における「第2因子(入眠と睡眠維持)」スコアの有意な改善により示されている。

Table 8. Cortisol and DHEA-s after astaxanthin intake.

		Before	4 weeks	8 weeks
Cortisol	μg/dL	9.22 ± 3.28	6.89 ± 2.23**	7.12 ± 2.48**
DHEA-s	μg/dL	84.05 ± 43.24	82.43 ± 45.37	71.38 ± 34.56**

Results are expressed as mean ± SEM, n = 20, **p < 0.01 vs Before. Source: Reference 36) Iwabayashi M, et al. Anti-Aging Medicine 6(4): 15-21, 2009. Astaxanthin, AstarealR (AstaReal Inc., Tokyo, Japan) at a daily dose of 12 mg per day; SEM. Standard error mean.

また、月経随伴症状の一部が改善した所見があり、このことも心身ストレスを軽減する方向に作用したことを示唆している。4週目に改善した項目として、月経前MDQの「居眠りをしたり、ベッドに入ったたりする」「頭が痛い」「むくみがある(腹部・乳房・足など)」、月経中MDQの「居眠りをしたり、ベッドに入ったたりする」がみられた。MDQが改善した理由として「心身ストレスの軽減」が挙げられる。

4週目から8週目までの変化:

124.9 ± 63.9 μg/dL ⇒ 146.9 ± 59.2 μg/dL (p = 0.001)

ストレスが改善し正常レベルに近づいた被験者が、4週から8週目まで「睡眠の質」改善状態がさらに続いた結果、DHEA産生が増加した、血中濃度の上昇につながったものと推測している。

また、糖質コルチコイドには活性型コルチゾールと非活性型コルチゾンがあり、両者は11β-HSD (11β-hydroxysteroid dehydrogenase) により制御されている³⁷⁾。脂肪細胞では11β-HSD1はコルチゾン⇒コルチゾールへ、11β-HSD2はコルチゾール⇒コルチゾンへ変換する。

心身ストレス負荷時には11β-HSD1の遺伝子発現が増加、コルチゾールが増加する。特に、糖質コルチコイドや炎症性サイトカイン上昇時に11β-HSD1の遺伝子発現が増加する。一方、「睡眠の質」の増加などでDHEA産生が増加することより、PPARγ (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ)が増加し、11β-HSD1活性が抑制、その結果コルチゾールが減り、コルチゾンが増える。PPARγは転写因子としてアディポネクチン産生増加作用があり、インスリン抵抗性の改善、耐糖能の改善の方向に作用する。

今回の臨床試験では、血中コルチゾールは測定しなかったため推測による解釈になるが、試験結果は上述の如く想定される機序に相反しないと思われる。次の機会には、上述の仮説を証明するための臨床計画を立てたいと考えている。

DHEAは副腎皮質から分泌されるステロイド骨格を有するホルモンである。遊離型DHEAと安定型のDHEA-sがあり、DHEA-sは体内でもっとも豊富に存在するステロイド系ホルモンで、これを源に性ホルモン(E2プロゲステロン)や糖質コルチコイド(コルチゾールなど)、鉱質コルチコイド、蛋白同化ステロイドなど50種類以上のホルモンが作られる³⁸⁾。この現象はイントラクライン作用と呼ばれている³⁸⁾。

コレステロールを原料として、各種ステロイドホルモンが合成される過程を図⑥に示した³⁹⁾。この図のなかで、イントラクライン作用は、DHEA-sを起点として、各種ホルモンを生成してゆく過程に該当する。

DHEAは加齢とともに分泌低下をきたす⁴⁰⁾。DHEA-s分泌低下はアドレノポーズと呼ばれ、免疫力低下やストレスに対する抵抗性の低下に関与するほか、メタボリックシンドローム、脂肪肝、糖尿病、高脂血症、高血圧、骨粗鬆症などの生活習慣病の発症リスクを高める⁴¹⁾。今回の検査

では安定型のDHEA-s、プロゲステロン、エストロゲンのうち最も活性の高いエストラジオールを測定した。

更年期症状関連ホルモン

脳下垂体から分泌されるFSH、LHは卵巣を刺激して女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)の分泌を促す。30代後半から40歳代にかけて更年期に近づくとともに、卵巣機能が低下し女性ホルモン分泌が低下すると、女性ホルモン分泌を鞭打つように促すためにFSH、LHは次第に増加する。更年期症状が生じる機序として、女性ホルモン低下が大きな原因である^{42,43)}。そのため、治療として女性ホルモン補充療法が用いられる。

今回の臨床試験で、「睡眠の質」低下により①更年期症状が改善するのではないか、②更年期症状関連ホルモン分泌が改善するのではないか、との仮説を抱き、この仮説の検証のために施行されている。具体的には、エストロゲン、プロゲステロンが上昇するのではないか、FSH、LHが減少するのではないか、と期待したわけである。また、女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)が上昇する機序として、DHEA増加とイントラクライン作用の関与を想定した。

更年期症状とDHEA

加齢に伴い性ホルモン分泌は低下する^{40,42,43)}。50歳前後で多くの人が経験する更年期障害。症状の現れ方、強弱には個人差があるが、その違いが生じる原因には、DHEA(特にイントラクライン作用)が関与している⁴⁴⁾。

まず、女性の更年期障害について概略を述べる。

エストロゲンとプロゲステロンは、女性の身体の様々な機能を調整している。女性特有の体型の形成や、排卵を促し規則正しい月経周期を維持し、妊娠、出産にも大きく関わるホルモンである。

10代後半から女性ホルモンの働きは活発になり、30代でピークに達する。その後、50歳前後で卵巣機能の停止に向けて、女性ホルモンの分泌量が低下し閉経を迎える。閉経をはさみ10年間は更年期と呼ばれ、病気ではないのに様々な身体の不調が現れる^{42,43)}。卵巣で生成されるエストロゲンの分泌の揺らぎが原因で生じる症状を総称して「更年期障害」と呼ばれている。

発汗やホットフラッシュ、めまい、動悸、頭痛、肩こり、情緒不安定、疲れやすさなど、更年期障害の症状は千差万別であるが、中には自覚症状のほとんどない人が存在する。なぜ、更年期障害を感じずに過ごせる人がいるのか。その理由は明らかではないが、一つの説として、ステロイドホルモンの源になるDHEAが十分に生成されているというものがある。

更年期を過ぎて、卵巣でのエストロゲン生成が終了すると、血中エストラジオール値は底をつき、70歳の女性では10 pg/mL未満、測定不能となる人がほとんどとなる。

しかし一部の人では、20から30 pg/mLのE2が計測で

きる場合がある。卵巣で生成してないはずのエストロゲンが枯渇せずに血中に残っている理由は、副腎でDHEAが活発に生成され、イントラクライン作用によってプロゲステロンやE2が生成される⁴⁴⁾。DHEA分泌が良好な女性は、その恩恵を受けて、更年期障害に悩まされることなく40代、50代を過ごすことができる可能性がある。

更年期症状関連ホルモンの変化

結果として、試験寝具の使用により「睡眠の質」が向上しても、ホルモン分泌状態の改善にはつながらなかった。プロゲステロン、E2の有意な増加は見られず、LHやFSHの有意な低下は認められなかった。イントラクライン作用が期待されたDHEA-sについても、有意な増加は認められなかった。

DHEA-sが試験前値に比べ4週後に有意に低下し、8週後に前値まで復帰した理由については、すでに述べた。更年期症状による心身ストレス負荷によって代償性に増加していたDHEA-s(前値)が、ストレス負荷が軽減したために代償がはずれ、4週後にはDHEA産生が本来の状態(ストレスの少ない時の状態)までに減少し、DHEA-s(4週値)に減ったように見えた。4週目から8週目は「睡眠の質」向上により、DHEA産生が高まり、DHEA-s(8週0値)が上昇したためである。

プロゲステロンも同様の推移(変化曲線の類似性)を示したが、有意な変化ではなかった。しかし、変化曲線の類似性は「DHEAのイントラクライン作用が推測の通りに生じた可能性」と矛盾しない所見である。

安全性について

試験期間中およびその後に、試験品寝具の使用による副作用はまったく認められなかった。本試験品の安全性が確認された。

結論

更年期症状が生じる根本原因は女性ホルモンの分泌低下であり、その本質的な治療法は女性ホルモン補充療法である。本試験においても、試験寝具の使用により「睡眠の質」が向上し一部の更年期症状が改善したことから、更年期障害に伴う心身ストレスが軽減したが、一方、更年期に関連するホルモン(エストロゲン、プロゲステロン、LH、FSH)の分泌状態の改善にはつながらなかった。

更年期障害に伴う不眠の改善に関しては、ホルモン補充よりも催眠鎮静薬の方がより有効であることが示されている³⁰⁾。本試験においても、使用者に適した寝具を使用することは、「睡眠の質」向上を介して、更年期障害に伴う心身ストレスを緩和させ、更年期症状を緩和することが示された。適正な寝具の使用は、更年期症状の強い女性に対する補助的指導として有効かつ安全な方法であると考えられる。

利益相反申告

本本研究を遂行するにあたり西川株式会社より支援を受けた。

参考文献

- 1) 三島和夫. 生活習慣病の治療と予防における睡眠医療のあり方. *医学のあゆみ*. 2011; 236: 5-10.
- 2) Nakayama H, Yamada Y, Yamada K, et al. Distinct relevance of nightly sleep duration to metabolic, anthropometric, and lifestyle factors in patients with type 2 diabetes. *Intern Med*. 2021; 60: 681-688.
- 3) Yoshikawa F, Kumashiro N, Shigiyama F, et al. Changes in subjective sleep quality in patients with type 2 diabetes who did not use Sleep agents: a cross-sectional study according to age and clinical background. *Diabetol Int*. 2021; 13: 142-147.
- 4) Ichikawa M, Yamakawa T, Sakamoto R, et al. A cross-sectional study of the relationship between quality of life and sleep quality in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2022; 69: 399-406.
- 5) 木村昌由美. 睡眠科学の仮説：睡眠機能と睡眠制御の謎を紐解く。(第7回)睡眠のホルモン制御仮説. *睡眠医療*. 2022; 16: 307-312.
- 6) Takabe W, Ogura M, Yagi M, et al. Effect on sleep quality of bedding with a high user rating in a post-marketing survey: A non-controlled open-label study. *Glycative Stress Res*. 2016; 3: 110-123.
- 7) Ogura M, Takabe W, Yagi M, et al. Effect of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on sleep quality, anti-oxidative and immunological function. *Glycative Stress Res*. 2017; 4: 172-183.
- 8) Ogura M, Hattori A, Yagi M, et al. Effect of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on sleep quality and nocturnal blood glucose: A crossover trial. *Glycative Stress Res*. 2019; 6: 49-63.
- 9) Ando M, Yagi M, Takabe W, et al. Effects of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on sleep quality, skin function, and fatigue: A non-controlled open-label study. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 75-87, 2020.
- 10) Haasbroek K, Yagi M, Ando M, et al. Effects of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on sleep quality and gut microbiota: A non-controlled open-label study. *Glycative Stress Res*. 2021; 8: 73-86.
- 11) Terashima K, Mikami A, Tachibana N, et al. Sleep characteristics of menopausal insomnia: A polysomnographic study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 58: 179-185.
- 12) 土井由利子. ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学*. 1998; 13: 755-763.

- 13) 許斐氏元, 鈴木 衛, 小川恭生, 他. ビッツバーグ睡眠質問票日本版を用いたためまい患者における睡眠障害の検討. *Equilibrium Res.* 2014; 73: 502-511.
- 14) 小山崇夫. 更年期-閉経外来: 更年期から老人期の婦人の健康管理について. *日本医師会雑誌.* 1993; 109: 259-264.
- 15) Moos RH. The development of a menstrual distress questionnaire. *Psychosom Med.* 1968; 30: 853-867.
- 16) Oguma Y, Iida K, Yonei Y, et al. Significance evaluation of Anti-Aging QOL Common Questionnaire. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 177-185.
- 17) 長谷川 毅, 鈴鴨よしみ, 秋澤忠男, 他. 保存期慢性腎不全患者におけるSF-36v2日本語 acute 版の計量心理学的検証. *日腎会誌.* 2008; 50: 42-50.
- 18) 矢崎義雄(編). 内科学 第10版. 朝倉書店, 2013.
- 19) 猪川嗣朗. ステロイドホルモンの生合成と代謝. *臨床化学.* 2000; 29: 2-14.
- 20) Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, et al. Effects of melatonin: Basics studies and clinical applications. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 85-91.
- 21) 服部淳彦. メラトニンとエイジング. *比較生理生化学.* 2017; 34: 2-11.
- 22) Watanabe K, Katagiri S, Hattori A. Melatonin and glucose metabolism. *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 105-109.
- 23) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998; 92: 573-585.
- 24) 桜井 武. オレキシンの発見. *日本薬理学雑誌.* 2007; 130: 19-22.
- 25) 征矢晋吾. 睡眠覚醒のスイッチングに関わる神経機構. *分子精神医学.* 2018; 18: 209-216.
- 26) Campbell PJ, Bolli GB, Cryer PE, et al. Sequence of events during development of the dawn phenomenon in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1985; 34: 1100-1104.
- 27) Izawa S, Sugaya N, Ogawa N, et al. Episodic stress associated with writing a graduation thesis and free cortisol secretion after awakening. *Int J Psychophysiol.* 2007; 64: 141-145.
- 28) Yamanaka Y, Motoshima H, Uchida K. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis differentially responses to morning and evening psychological stress in healthy subjects. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2019; 39: 41-47.
- 29) 井澤修平. 慢性的なストレスはからだにどのような影響を与えるか. *心理学ワールド.* 2019; 84: 17-20.
- 30) 寺内公一. 女性のライフステージと心身症: 心身症・身体表現性障害としての更年期症候群. *心身医学.* 2011; 37: 741-749.
- 31) 塩田敦子. 更年期とうつ: 産婦人科の立場から. *産科と婦人科.* 2014; 81: 1105-1111.
- 32) 香坂雅子. 女性の睡眠と健康. *保健医療科学.* 2015; 64: 33-40.
- 33) 山村泰典. 福祉の現場から: ホスピタルサーカディアンシステムについて. *地域ケアリング.* 2017; 19: 109-111.
- 34) 本多和樹. 睡眠・覚醒のメカニズムを探る. *内科.* 2013; 111: 209-214.
- 35) 寺内公一, 井鍋佳菜子, 西友里恵, 他. 更年期女性の不眠に対する治療: オレキシンの関与とオレキシン受容体拮抗薬の有効性. *女性心身医学.* 2021; 25: 191-197.
- 36) Iwabayashi M, Fujioka N, Nomoto K, et al. Efficacy and safety of eight-week treatment with astaxanthin in individuals screened for increased oxidative stress burden. *Anti-Aging Med.* 2009; 6: 15-21.
- 37) 益崎裕章, 石井崇子, 荒井直樹, 他. メタボリックシンドロームの治療戦略 その治療標的は何か: メタボリックシンドロームの治療標的臓脂肪蓄積を引き起こす"脂肪細胞機能異常"とその分子基盤. *脈管学.* 2006; 46: 345-351.
- 38) Yanase T, Muta K, Nawata H. DHEA: Effects on oxidative and glycative stress and glucose metabolism. *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 42-49.
- 39) 原口省吾. ニューロステロイド. *比較内分泌学.* 2019; 45(167): 64-68.
- 40) Nomoto K, Arita S, Yonei Y. Development of a model of functional endocrine age in Japanese people: Serum dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-s) concentration as an index of aging. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 69-74.
- 41) Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, et al. Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res.* 2010; 40: 901-910.
- 42) 平池 修, 大須賀 穰. 女性のアンチ・エイジングがもたらす効用. *アンチ・エイジング医学.* 2020; 16: 610-620.
- 43) 安井敏之, 松浦幸恵, 河北貴子, 他. 女性の健康と性ホルモン. *Geriatric Medicine.* 2021; 59: 67-74.
- 44) 柳瀬敏彦. ホルモンと体質: 体質改善におけるホルモン補充療法の意義とは. *日本体質 医学会雑誌.* 2009; 71: 233-238.