

原 著

高照度光照射療法による月経周期の自律神経機能の変化

松本佳那子, 松田昌子, 宮田富美, 唐樋さや香, 市原清志, 平野 均¹⁾

山口大学医学部保健学科病態検査学講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口大学保健管理センター¹⁾ 山口市大字吉田1677-1 (〒753-8511)

Key words : 月経周期, 自律神経, 心拍周波数解析, 高照度光照射

和文抄録

I 緒 言

【目的】高照度光照射療法は脳内におけるセロトニンやメラトニン分泌に影響を与えることにより種々の疾患の治療法として期待されている。今回我々は、月経前症候群など、月経周期に伴って出現する症状に対する治療への応用を探索するために、高照度光照射が正常月経周期の自律神経機能にどのように影響するかを検討した。

【方法】正常な月経周期を示す 21 ± 1 歳の女子大学生6名を対象に、基礎体温に基づいて卵胞期と黄体期の各時期に、ホルター心電計により24時間の心電図を記録し、その間に白色発光ダイオード（白色LED）照射実験を行った。記録した心電図上のR-R間隔をMEMCALC法によりスペクトル解析し、自律神経機能の変動を観察した。

【結果】正常月経周期では副交感神経活動をあらわすHFは黄体期に低く卵胞期に高く、交感神経活動をあらわすLF/HFは黄体期に高く卵胞期に低かった。高照度光照射により黄体期にはLF/HFは、HFに比べ変動が大きかった。

【結論】正常月経周期では卵胞期には副交感神経活動がより高まり、黄体期は交感神経活動がより高まった。高照度光照射は黄体期の交感神経活動の反応の変動をより大きくするも、卵胞期にはそのような変化はみられなかった。

月経は視床下部-下垂体-卵巣系の各種ホルモンにより調節され、一定の周期で現れる女性特有の現象である。初経から閉経までの女性は、性ホルモンの変動により自律神経機能が影響を受けることが知られており、黄体期には多くの女性が周期的な月経前特有の不定愁訴を経験する。その症状は緊張の高まり、精神不安定、食欲増進など多様であるがその多くが自律神経系の機能異常に関連する。

一方、高照度光照射療法は、脳内におけるセロトニンやメラトニン分泌に影響を与えることにより、季節性感情障害や概日リズム睡眠障害など種々の疾患の治療法として期待されている^{1, 2)}。そこで今回我々は、性ホルモンの変化からくる月経前症候群の機能異常に対する治療への応用の可能性をみるために、まず正常月経周期を有す女子大学生を対象に高照度光照射を行い、自律神経機能の変動を観察し検討した。

II 対象と方法

1. 対 象

被検者は、基礎体温の変動から正常な月経周期を有す健康な女子大学生6名を対象とした。喫煙習慣、自律神経系に影響を及ぼすような薬物または経口避妊薬の常用はなかった。また、特別な運動習慣もなかった。被検者には実験の意義、内容、危険性を十分に説明したうえで書面にて実験参加の承諾を得た。

平成18年9月11日受理

被検者の年齢は、 21 ± 1 歳，身長，体重，および Body mass index (BMI) はそれぞれ， 157.8 ± 8.9 cm， 48.8 ± 7.2 kg， 19.58 ± 1.2 であった。正常な月経周期を示さなかった被検者および，ホルター心電図での記録と行動記録表の不一致が生じた被検者を除いた4名により検討した。

2. 方法

1) 月経周期の期分け：月経周期を基礎体温および月経期を指標に卵胞期（月経期と排卵期の間）と黄体期（排卵期後の5～10日目）の2つの時期に期分けした。

2) プロトコール：被検者は実験前日の入浴後にホルター心電図を装着し，CM5とNASA誘導の2誘導を24時間記録した。光照射実験は昼食後最低2時間後，夕食前に行った。マットの上で25分間安静仰臥位をとり，最後の10分間の記録部分を仰臥位のものとした。次に座位で15分間安静後，高照度光照射を30分間行い，照射後15分間安静状態で記録して実験を終了した。血圧の測定は座位で安静開始時に1回，高照度光照射開始から経時的に10分毎計4回，照射終了後安静15分後に1回の計6回行った。

被検者には，行動記録表を依頼し，また，自律神経活動に影響を及ぼすと思われる因子を除外するため，前日より激しい運動，アルコールおよびカフェイン摂取，薬剤の服用を禁じた。

3) 自律神経活動の測定：月経周期による自律神経の影響をみるためにホルター心電図（フクダ電子/FM-120，日本光電/RAC-3103）を用いて24時間の心電図を記録し，MemCalc/Chiram（GMS社）によってR-R間隔の変動を周波数解析した。周波数は以下のように分類した。高周波成分（High Frequency：HF）： $0.15 \sim 0.4$ Hz，低周波成分（Low Frequency：LF）： $0.04 \sim 0.15$ Hz，低周波成分より更に低い周波数成分（Very Low Frequency：VLF）： $0.003 \sim 0.04$ Hz。

一般にHF成分は心臓副交感神経機能を，LF成分は副交感神経機能を含む交感神経機能を表わすとされており，LF/HFはより純粋に交感神経機能を表わすとされる。VLF成分はレニン-アンジオテンシン系，体温リズムなどの関与が報告されている³⁾。

4) 高照度光照射に対する自律神経機能の評価：高照度光は，山口大学で開発された白色発光ダイオード（白色LED）を用いた。光刺激は， $4,000 \pm 200$ ル

クス光度に設定した。光源の高さは被検者の眼の高さとし，被検者との距離は30～40cmとした。実験中，被検者は直接光を見ないようにし，また，学術書を読み精神的安静を保った。座位にて15分間の安静後，30分間光照射を行い，その後15分間の安静後終了した。照射をしない時の部屋の照度は， 456 ± 273 ルクスであった。

5) 統計方法：データは全て平均値±標準偏差で示し，統計学的には月経周期（黄体期，卵胞期）間の比較は，t検定（paired t test）を用いた。また高照度光照射による自律神経の経時的変化の比較はBartlett検定を用いて行った。ともに危険率5%以下を有意とした。

Ⅲ 結 果

1. 月経周期による変化

1) 心拍数 (HR)

卵胞期のHRは睡眠中 53 ± 2 bpm，覚醒中 68 ± 2 bpm，黄体期には睡眠中 62 ± 5 bpm，覚醒中 77 ± 7 bpmであった。卵胞期に比べ黄体期にはHRが高く，特に睡眠中では有意に ($p < 0.01$) 増加した (図1)。

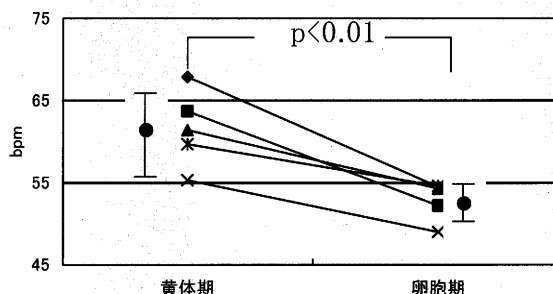


図1 睡眠中における卵胞期，黄体期の心拍数

2) High Frequency (HF) 成分

HF成分のパワーは卵胞期には睡眠中 1270 ± 756 msec²，覚醒中 569 ± 199 msec²であり，黄体期には睡眠中 474 ± 227 msec²，覚醒中 359 ± 284 msec²であった。睡眠中，覚醒中いずれにおいても卵胞期のHF成分のパワーが高い傾向にあり，特に睡眠中では有意に高値を示した (図2)。

3) Low Frequency (LF) 成分

LF成分のパワーは卵胞期には睡眠中 1341 ± 397 msec²，覚醒中 1395 ± 236 msec²であり，黄体期には睡眠中 981 ± 193 msec²，覚醒中 1146 ± 286 msec²であ

った。卵胞期に比べ黄体期に減少する傾向が見られたが有意差はなかった。

4) LF/HF

LF/HFは卵胞期では睡眠中 1.3 ± 0.5 、覚醒中 2.7 ± 0.9 であり、黄体期では睡眠中 2.5 ± 1.3 、覚醒中 5.3 ± 4.4 であった。卵胞期に比べ黄体期には睡眠中有意に増加した(図3)。

5) Very Low Frequency (VLF) 成分

VLF成分のパワーは卵胞期は睡眠中 4731 ± 1124 msec²、覚醒中 3704 ± 749 msec²、黄体期では睡眠中 2959 ± 1186 msec²、覚醒中 2613 ± 1137 msec²であった。卵胞期に比べ黄体期に睡眠中、覚醒中共に有意に減少した(図4)。

10分間の安静仰臥位での結果も解析したが、睡眠時での結果と同様の傾向となった。

2. 高照度光照射の影響

HF成分のパワーは1名を除いて、黄体期、卵胞期ともに高照度光照射による有意な変動はみられなかった。LF/HFは黄体期に1名を除いた全員が光照射中、大きな変動($p < 0.05$)を示した。それに比べて卵胞期には全員変動範囲が狭かった(図5)。HR、VLF、血圧は高照度光照射による有意な変化はみられなかった。

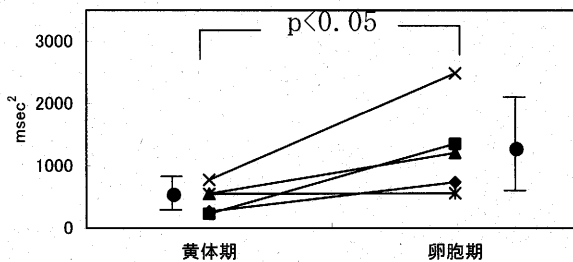


図2 睡眠中における卵胞期、黄体期のHF

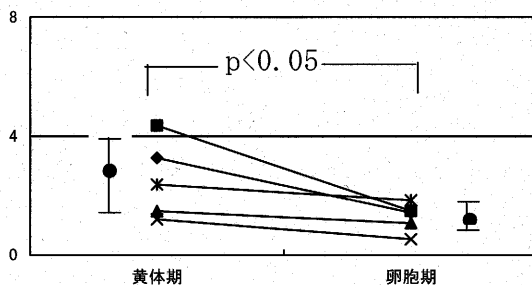


図3 睡眠中における卵胞期、黄体期のLF/HF

IV 考 察

月経周期(黄体期、卵胞期)と自律神経活動の変動

黄体期には卵胞期に比べ心拍数(HR)の増加、HF成分の減少、LF/HFの増加、VLF成分の減少が明らかとなった。このような黄体期のLF/HFの増加は他にも報告はある⁹⁾。LF成分についても統計学的には有意差はみられなかったが減少傾向を示した。卵胞期に比べ黄体期にHRが増加した理由として、黄体期においては熱産生作用をもつ progesteroneが高値となるため間脳の温度中枢に作用して体温が上昇し、体温の上昇によりHRが増加したことが考えられる。一方、黄体期には副交感神経である迷走神経機能が低下していると考えられ⁹⁾、そのためにHRが増加したとも考えられる。

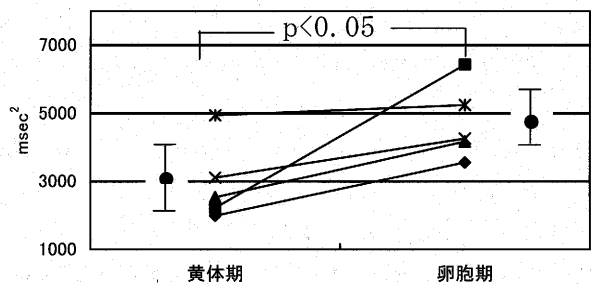


図4 睡眠中における卵胞期、黄体期のVLF

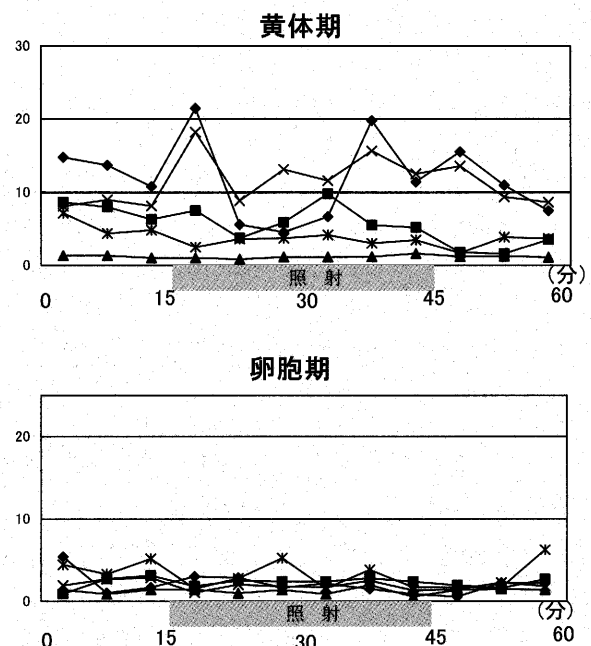


図5 高照度光照射によるLF/HFの変化

心臓副交感神経を含む交感神経活動の指標であるLF成分、心臓副交感神経活動の指標であるHF成分が共に卵胞期に比べ黄体期に低値となったことから、黄体期には自律神経系機能の活動が減衰していると考えられたが、その比であるLF/HFが高値を示したことから交感神経活動が相対的に亢進していたと推定される。その要因の1つとして考えられるのが、卵巣ホルモン (estradiol, progesterone) の変動である。心臓副交感神経活動とestradiolとの関係については多くの報告がなされている。若年女性と閉経後女性のHF成分を比較すると、estradiolが低下している閉経後女性においてHF成分が低値を示すこと⁶⁾ また心臓副交感神経活動が低下している閉経後女性のうちホルモン補充療法を受けている女性では心臓副交感神経活動の亢進が認められたこと⁷⁾ などが報告されており、estradiolが心臓副交感神経活動を亢進させることが示唆されている。またprogesteroneはestradiolに対して拮抗的な作用を持つことが報告されている⁸⁾。卵巣からのestradiolとprogesteroneの分泌は黄体期の後半より月経期初期にかけて減少する。卵胞期にはestradiolのみが増加し排卵直前にピークをつくり、排卵期を過ぎると低下するが、progesteroneは排卵後増加し始める。黄体中期にはestradiolが再び増加し、progesteroneもピークを形成する。従って卵胞期にはestradiolのみが増大しprogesteroneはあまり変化しない時期であることから副交感神経活動が亢進すると予測され、本研究の結果とも合致した。黄体期にはestradiolが増加するにも関わらず副交感神経活動が衰退したのは、progesteroneおよびestradiolの分泌が共に増大するため2つのホルモンの相互作用により心臓副交感神経活動が抑制された可能性が考えられる。心臓副交感神経活動と心臓交感神経活動は拮抗的に働くこと⁹⁾ は知られており、本実験でも心臓副交感神経活動の指標であるHF成分と心臓交換神経活動の指標であるLF/HFの高低は黄体期と卵胞期で相反する結果となった。

VLF成分はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、体温リズムなどとの関与が示唆され^{10, 11)}、また月経周期により血漿レニン活性やアルドステロンが増加するという報告もある¹²⁾。しかしVLF成分と体温リズムの関係は明らかになっていない。本研究では体温の上昇する黄体期にVLF成分が低値を

示したことから、VLF成分と体温は逆相関の関係にあるのではないかと考えられた。今後、対象者や課題を変えてさらに研究を進める必要がある。

自律神経活動の指標であるHF成分、LF成分、LF/HFとHRは覚醒時には月経周期による有意な差はみられなかった。本研究では覚醒時での月経周期間の変化をみることはできなかったが、被検者の行動制限はしていなかったため、月経周期の影響より活動量の差が自律神経活動により強い影響を及ぼしたものとする。

月経周期 (黄体期, 卵胞期) 間での高照度光照射の影響

通常、光刺激は網膜、視交叉上核、上頸部交感神経節、松果体細胞へと伝達され、上頸部交感神経節からはノルアドレナリンが分泌され、松果体細胞からのメラトニン産生、分泌を調節している¹³⁾。しかしながら、この高照度光照射に対するHR、自律神経系活動や血圧の反応が若年女性の月経周期でどのように変化するかの報告はない。本研究により、高照度光照射によって卵胞期には交感神経活動の反応は小さく、黄体期に増大する可能性があることが示唆された。また、高照度光照射による副交感神経活動の反応の有意な変化は卵胞期、黄体期ともに見られなかったことから、黄体期に高照度光照射により交感神経活動を亢進させれば、他の時期に比べてその反応の大きさはさらに大きくなる可能性があると考えられる。LF成分、VLF成分、HR、血圧に対する高照度光照射の有意な影響はみられなかった。しかし、本研究での被検者は4名と少なかったため、今後対象人数を増やし研究を進めていく必要があると考えられる。

また治療の一手段として月経前症候群に対して高照度光照射がどのように有効であるかも興味ある。報告は少数であり、その結果ははっきりしない¹⁴⁾。

本研究で用いた白色LEDは紫外線、電磁波や熱などを出さず一定の照度を保つことができる安価な光源として今後多方面での利用が期待されているものである。

V 結 語

月経周期における自律神経活動およびそれに対する高照度光照射の影響をみた。卵胞期には副交感神経活動が高まり、黄体期は交感神経活動が相対的に高まる。また、黄体期には高照度光照射に対する交感神経活動の反応が大きくなる。

引用文献

- 1) Hoekstra R, Fekkes D, van de Weterin BJM, Pepplinkhuizen L, Verhoeven WMA. Effect of light therapy on bipterin, neopterin and tryptophan in patients with seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 2003 ; **120** : 37-42.
- 2) Sack RL, Lewy AJ, White DM, Singer CM, Fireman MJ, Vandver R. Morning vs evening light treatment for winter depression. Evidence that the therapeutic effects of light are mediated by circadian phase shifts. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; **47** : 343-351.
- 3) 岡 尚省. 自律神経機能検査, 第3版, 文光堂, 東京, 2003, 140-147.
- 4) Sato N, Miyake S, Akatsu J, Kumashiro M. Power spectral analysis in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosomatic Medicine* 1995 ; **57** : 331-335.
- 5) 堤由美子, 古川かおり, 菅野有紀, 丸山良子, 佐藤 廣, 山本真千子. 性周期が自律神経活動とQT dispersionに及ぼす影響. *心電図* 2003 ; **23** : 207-212.
- 6) Saeki Y, Atogami F, Takahashi K, Yoshizawa T. Impairment of autonomic function indeed by posture change in post menopausal women. *J Women Health* 1998 ; **7** : 575-582.
- 7) Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999 ; **277** : H2233-2239.
- 8) 中村真理子, 林貢一郎, 相沢勝治, 村井文江, 目崎 登, *体力科学* 2002 ; **51** : 307-315.
- 9) 三宅 侃. 性成熟期の正常内分泌学. *メジカルビュー社*, 東京, 1995, 28-39.
- 10) 日本自律神経学会編. 自律神経機能検査, 第3版, 文光堂, 東京, 2003, 10-13.
- 11) Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, Kagaya S, Yamaki M, Tomoike H. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease ; the relationship between the circadian-rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; **163** : 1314-1319.
- 12) Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in Humans. *Circulation* 1998 ; **98** : 547-555.
- 13) Amon B. Mechanism of disease : Melatonin in humans. *New Engl J Med* 1997 ; **336** : 186-195.
- 14) Krasnik C, Montori VM, Guyatt GH, Heels-Ansdell D, Busse JW. The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstetric & Gynecology* 2005 ; **193** : 658-661.

The Effects of Bright Light Therapy on Auto-nomic Nervous Activities during Menstrual Cycle

Kanako MATSUMOTO, Masako MATSUDA, Fumi MIYATA, Sayaka KARAHI,
Kiyoshi ICHIHARA and Hitoshi HIRANO¹⁾

*Division of Clinical Laboratory, Faculty of Health Sciences,
Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan
1) Health Service Center, Yamaguchi University, 1677-1 Yoshida,
Yamaguchi, Yamaguchi, 753-8511, Japan*

SUMMARY

Purpose : Bright light therapy has favorable effects on treating patients with seasonal affective disorder, sleep disturbance, or premenstrual disorder (PMD) with the. In this study, we observed the effects of light therapy to the autonomic nervous system throughout the menstrual periods to investigate the possibility to apply for PMD treatment.

Methods : The study consists of 6 college female students (age 21 ± 1 years old) without PMD. ECG was recorded for 24 hours during the follicular and luteal phases of the menstrual cycles. The responses to the lightening of white light emitting diode (LED) were observed in each phase of menstration. The R-R variabilities were analyzed by MEMCALC methods in order to observe the changes of the autonomic nervous activities.

Results : The power of high frequency (HF) component was lower during luteal phase and higher in the follicular phase, while low frequency/high frequency (LF/HF) ratio was lower in the follicular phase and higher in the luteal phase. The light therapy enhanced the fluctuation of LF/HF ratio during luteal phase, compared to that during follicular phase.

Conclusion : During luteal phase, sympathetic nerve activities (LF/HF) was higher, and the fluctuation was exaggerated by the exposure to the white LED. These data suggest that autonomic nervous activities would be affected by the menstrual cycle, and the exposure to white LED.