

持続的な光刺激に伴うメラトニンおよび 下垂体ホルモン分泌の変化

愛媛労災病院産婦人科

宮内 文久 南條 和也 大塚 恭一

Effects of Continuous Lighting on Secretion of Melatonin and Pituitary Hormones in Women

Fumihisa MIYAUCHI, Kazuya NANJO
and Kyoichi OTSUKA*Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Rosai Hospital, Ehime*

概要 我々は不規則な月経を訴える婦人の割合を職種別に検討し、月経周期の恒常性に対して夜間勤務が大きな影響を及ぼしていることを既に報告した。今回は夜間就労時の持続的な照明（光刺激）がホルモン環境に及ぼす影響を観察する目的で、17時30分より22時まで（N=27）あるいは2時まで（N=17）通常の作業環境下（500～800ルクス）で光刺激を受けた女性のメラトニン（MLT）、プロラクチン（PRL）、LH および FSH の血中濃度を測定した。持続的な光刺激を受けた女性の22時および2時の血中 MLT 濃度は 18.8 ± 2.4 (Mean \pm S.E.), 36.1 ± 4.1 pg/ml であり、21時以降暗闇で安静を保っていた対照女性（N=9）の MLT 濃度（22時 54.1 ± 9.4 , 2時 101.4 ± 9.9 pg/ml）より有意に（ $p < 0.01$ ）低値を示した。また、持続的な光刺激を受けた結果覚醒していた女性の PRL 濃度は対照女性に比し2時には有意に（ $p < 0.01$ ）低値を（ 8.7 ± 0.7 vs. 13.2 ± 0.9 ng/ml）示した。一方、持続して光刺激を受けた女性の FSH 濃度は対照と比較して2時には有意に（ $p < 0.05$ ）高値を（ 7.1 ± 0.4 vs. 5.8 ± 0.4 mIU/ml）示した。なお、血中 LH 濃度は22時および2時ともに夜間の光刺激あるいは覚醒状態の影響を認めることはできなかった。持続的な光刺激と光刺激に伴う覚醒状態により MLT および PRL 分泌は抑制され、FSH 分泌は促進されることより、夜間労働はこれらのホルモンの日内リズムに影響を及ぼす可能性を示した。

Synopsis Effects of light exposure on the serum concentrations of melatonin, prolactin, LH and FSH were studied in 53 women during their follicular phases. Twenty seven women were exposed to light (500~800 lux at eye level) from 17:30h to 22:00h, and 17 women received the same light intensity from 17:30h to 2:00h, while 9 women stayed in a dark room from 21:00h to 2:00h as control subjects.

The light exposure suppressed a nocturnal increase in the serum concentrations of melatonin both at 22:00h and at 2:00h. The light exposure and awake condition suppressed the serum prolactin concentrations and increased the serum FSH concentrations at 2:00h, while the influence on the serum LH concentrations was not clear because of LH pulsatility.

These results show that the circadian rhythm of melatonin, prolactin and FSH is affected by light exposure and wakefulness, and the effects of light exposure would become more evident if light exposure was continued over a longer period.

Key words: Melatonin • Light stimulation • Circadian rhythm • Night shift

緒 言

夜間労働は女性の性周期の恒常性に影響を及ぼし、夜間に就労する婦人の月経異常率は昼間に限って就労する婦人の異常率より高いことを既に我々は報告した²⁾³⁾。ところで、暗闇で安静を保った女性に3,000ルクスの光刺激を当てると、本来ならば夜間生理的に亢進するメラトニン（MLT）分

泌が抑制され、一方プロラクチン（PRL）分泌は一時的に亢進した¹⁾。この時、光刺激を行なっていた80分間の血清中 LH および FSH 濃度の平均値は光刺激前70分間のそれよりも有意に増加した。これらの結果から夜間の急性光刺激により MLT のみならず下垂体から分泌される LH, FSH, PRL も影響を受けることが明らかとなった。しか

し、夜間労働時の持続的な照明（光刺激）による効果についてはいまだ不明である。そこで、今回は日の入から22時まであるいは2時まで通常の作業環境と同様な500~800ルクスの光刺激を受けた女性のMLT, LH, FSH, PRL濃度を測定し、夜間の持続的光刺激によりホルモン分泌が影響される可能性を観察したので報告する。

対象および方法

17時30分より持続して500~800ルクスの照明を受けている女性27名より22時に(22時採血群)、また別の17名より2時に(2時採血群)採血した。これら44名からの採血は北緯33度55分東経131度17分の地点で、1989年1月24日から3月6日の間に行なった。1月24日の日の出は7時18分、日の入は17時39分であり、3月6日の日の出は6時39分、日の入は18時16分であった。採血時の44名の月経周期は月経開始後7~11日目の卵胞中期であり、夕方より採血までテレビ、読書、食事などを許可したが、睡眠は禁止した。なお、22時に採血した27名中17名は規則的な月経を、ほかの10名は最短18日最長90日の不規則な月経を有していた。また、2時に採血した17名中10名は規則的な月経を、ほかの7名は最短26日最長45日の不規則な月経を有していた。22時採血群27名のうち19名は看護婦、8名は大学生であり、2時採血群17名のうち10名は看護婦、7名は大学生であった。看護婦の採血に際しては夜間就労の影響を避けるため、最後の準夜あるいは深夜勤務日より3日以上経過した日勤日の夜に行なった。

夕方より持続して照明を受けていた44名のホルモン濃度を比較するため、21時以降暗闇の中にいた9名の女性より22時および2時に採血し、対照

とした。9名の女性はベッド上で安静を保ち、睡眠は自由とした。9名の女性は規則的な月経周期を有し、採血時は月経開始後8~12日目の卵胞中期であった。対照群の9名は全員大学生であり、規則正しい生活を行なっていた。

表1に53名の年齢、身長などを示したが、対照群の年齢と22時採血群の年齢との間、および対照群の年齢と2時採血群の年齢との間に有意差($p < 0.05$)を認めた以外には、3群の条件は等しかった。なお、彼女達は全員採血前の1年間に急激な体重減少や体重増加を経験していなかった。

血液は採血後血清に分離し、測定まで -20°C で保存した。MLTはユーロダイアグノスティクス社製RIAキットを用いて測定し、血中濃度をpg/mlで表した。また、LH, FSHおよびPRLはいずれもスクロセップ社製RIAキットを用いて測定し、1st. IRP-LH (68/40), 2nd. IRP-FSH (78/549), NIBSC-PRL (81/541)をそれぞれ標準品としてmIU/mlあるいはng/mlで表した。

有意差の検定はANOVAとunpaired *t* testあるいはmultiple range testを用いて行なった。

結 果

夕方より光刺激を持続して受けた女性の22時および2時の血清MLT濃度は 18.8 ± 2.4 (Mean \pm S.E.), 36.1 ± 4.1 pg/mlと21時以降暗闇で安静を保っていた対照女性のMLT濃度(22時 54.1 ± 9.4 , 2時 101.4 ± 9.9 pg/ml)より有意に($p < 0.01$)低値を示した。また、持続して光刺激を受けた女性のPRL濃度は2時には有意に($p < 0.01$)低値を(8.7 ± 0.7 vs. 13.2 ± 0.9 ng/ml)示した。一方、22時および2時の血清中LH濃度は夜間に光刺激を受けた女性と暗闇の中にいた女性

表1 対象者の採血条件

採血群	人数	年齢(歳)	月経周期(日)	身長(cm)	体重(kg)
対照婦人	9	22.2 ± 0.4^a	8.8 ± 0.7	158.1 ± 0.7	48.9 ± 1.4
被験婦人					
22時採血群	27#	28.1 ± 0.9^b	9.0 ± 0.2	156.8 ± 0.8	51.4 ± 1.4
2時採血群	17*	28.8 ± 1.2^b	8.2 ± 0.4	158.4 ± 1.4	52.7 ± 1.9

27名中17名は規則的な月経周期を、10名は不規則な月経周期を有していた。

* 17名中10名は規則的な月経周期を、7名は不規則な月経周期を有していた。

^{a,b} aおよびb群間には有意差($p < 0.05$)を認める。

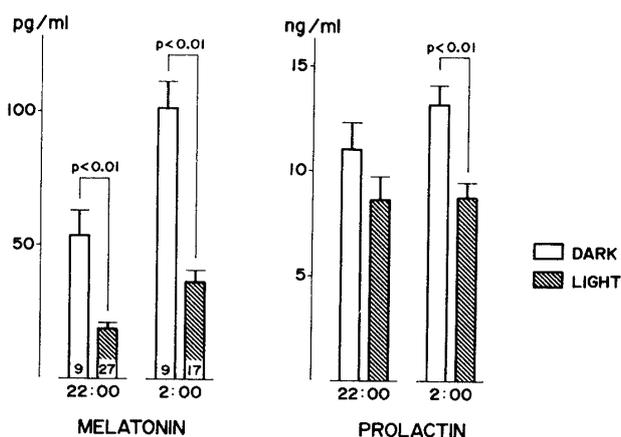


図1 夜間の光刺激が血中メラトニンおよびプロラクチン濃度に及ぼす影響。21時より暗闇の中で安静を保った対照婦人9名から22時と2時に採血し、その血中濃度を図中にDARKで表した。一方、17時30分より500~800ルクスの照明下にいた被験婦人27名からは22時に採血し、また17名からは2時に採血し、その血中濃度をLIGHTで表した。DARK群とLIGHT群との有意差は図中にp値で表した。

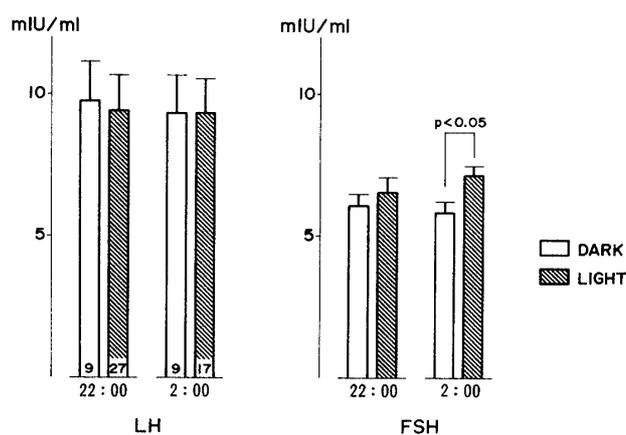


図2 夜間の光刺激が血中LHおよびFSH濃度に及ぼす影響。対照婦人のDARK群および被験婦人のLIGHT群の条件は図1と全く同様である。

考 察

我々は不規則な月経を訴える婦人の割合を職種別に検討し、昼間だけの勤務の教員における月経異常率が最も低く、一方夜間勤務のある看護婦やホステスの月経異常率は高かったことから、月経周期の恒常性に対して夜間勤務が大きな影響を及ぼしていると推測した²⁾³⁾。菅原も夜間勤務に就いている婦人の月経不順の頻度(22.5%)は夜間勤務を有しない勤労婦人の頻度(12.9%)より有意に高値を示すと報告し⁵⁾、我々と同様の現象を観察している。

このような夜間労働が月経周期に及ぼす影響について、我々は特に夜間労働時の照明に注目した。22時まであるいは2時まで通常の作業環境下で500~800ルクスの光刺激を受けると血中メラトニン濃度が低下することを我々はパイロット研究で観察し²⁾、今回の実験を行なうこととした。夜間労働時のホルモン環境に近い状態を得るために500~800ルクスの持続的光刺激を行なつたが、睡眠以外の行動は制限しなかつた。その結果500~800ルクスの照明により44名の健康婦人(実験群)の血中メラトニン濃度は暗闇にいた9名の婦人(対照群)よりも減少した。なお、今回の我々の検討では、実験群に比較して対照群は約6歳若かつたが、この年齢差が夜間の血中メラトニン濃度の差をもたらしたとは考え難い。Iguchi et al.は1歳から92歳の健康人の昼間の血中メラトニン濃度を比較し加齢とともに血中メラトニン濃度は減少する、また老人群(84.0±1.8歳)では夜間のメラトニンの上昇が認められないと報告している¹¹⁾。しかし、加齢に伴う減少速度は極めて緩やかであり(女性では20歳で約1pg/ml減少する)、また閉経前婦人の血中濃度と閉経後婦人の濃度との間に有意差は認められていないなどの観察結果より、今回我々が検討対象とした範囲内での影響はないものと推測した。

我々の実験では500~800ルクスの光刺激を受けた婦人は覚醒しており、一方対照婦人は暗闇の中で多くは睡眠していたことから、夜間の血中メラトニン濃度の減少が持続的光刺激によるものかあるいは覚醒と睡眠状態の差に由来するものかが問

との間に有意の差を認めなかつた。他方、持続して光刺激を受けた女性のFSH濃度は対照と比較して2時には有意に(p < 0.05)高値を(7.1±0.4 vs. 5.8±0.4mIU/ml)示した。つまり、持続的な光刺激とそれに伴う覚醒状態によりMLTおよびPRL分泌は抑制され、FSH分泌は促進された。なお、持続的な光刺激を受けた女性においても、対照群の女性と同様に、2時のMLT濃度は22時の値より有意に(p < 0.01)上昇した。

題となる。Salin-Pascual et al.¹⁹⁾は300ルクスの、また Strassman et al.²²⁾は100ルクスのおぼろな照明下で覚醒していた人達から夜間採血し、血中メラトニン濃度は覚醒していても睡眠状態にあつた対照群の血中メラトニン濃度と同一であつたと報告している。つまり、血中メラトニン濃度は明暗のリズムの指標であつて、睡眠や覚醒などの影響を受けないものと推測される。

生理的に夜間上昇するメラトニン分泌は、1,500ルクスあるいはそれ以上の強い光刺激で抑制されるとの報告は数多く認められる¹⁾¹⁴⁾²¹⁾²²⁾。しかし、通常の作業環境で用いられている500ルクス程度の光刺激の影響についてはいまだ意見の一致をみていない。つまり、健康成人に500ルクスの照明を当てると Strassman et al.²²⁾はメラトニン分泌は有意に抑制されたと報告し、一方 Lewy et al.¹⁴⁾は抑制を観察することはできなかつたと報告している。我々および Strassman et al.の成績²²⁾と Lewy et al.の成績¹⁴⁾との違いは①被験者が住んでいる地域の日照条件の差¹²⁾¹³⁾、あるいは②人種による差²⁴⁾によるものと推測される。我々は北緯34度で、Strassman et al.²²⁾は北緯35度で500ルクスの光刺激がメラトニンの分泌を抑制することを観察した。Lewy et al.¹⁴⁾は北緯39度で抑制効果を観察していない。

本実験では500ルクスの持続光刺激を受けた婦人の2時の血中PRL濃度は、暗闇の中で多くは睡眠していた対照婦人に比較して有意に低値を示した。血中プロラクチン濃度は通常の生活においてもまた昼夜逆転実験においても睡眠中に分泌が高まることから、プロラクチン分泌は明暗のリズムとは関係なく睡眠に依存していると考えられている¹⁰⁾²⁰⁾。したがって、光刺激を受けた婦人の低い血中PRL濃度は、光刺激によりプロラクチン分泌が抑制されたのではなく、対照婦人が睡眠していたために両群間に有意差が発現したものと考えられる。なお、Brzezinski et al.⁸⁾は夜間のメラトニン動態とプロラクチン動態との間には2時間の位相差があり、両者には何らかの関係があるものと推測している。しかし、メラトニンを経口¹⁶⁾²³⁾あるいは静脈内¹⁵⁾に投与すると血中プロラクチン濃

度は増加したとする報告と、他方変化しなかつたとの報告²¹⁾もあり、メラトニンとプロラクチンとの間にいまだ一定の見解は得られていない。ところで、ラットにメラトニンを投与すると血中プロラクチン濃度は上昇するものの、この上昇は松果体摘出により消失することから、メラトニンのプロラクチン上昇作用発現には正常な松果体が存在しなければならないと Cardinali et al. は考察している⁹⁾。メラトニンがプロラクチン分泌に及ぼす作用は間接的であると考えれば、メラトニンの効果が一定しないことおよび効果発現に時間を要することも説明できるが、現在のところメラトニン分泌とプロラクチン分泌との詳細な関係は不明である。

プロラクチンと同様にLHも睡眠によつて分泌動態が変化することが知られている。睡眠に伴う日内変動は月経周期の中でも卵胞期初期に特徴的であり、覚醒時にはlow amplitude & high frequencyを示すLHのパルス状分泌は睡眠によりhigh amplitude & low frequencyに変化すると報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。今回の我々の実験では22時、および2時のそれぞれ1回の採血だけであつたために、このようなLHのパルス状分泌の覚醒、睡眠に伴う変化を観察することができなかつた。

FSH分泌の日内変動、あるいは睡眠に伴う変化はいまだ明らかではない。既に我々は、FSHにも日内リズムがあり夜間は昼間より低値を示すこと、また3,000ルクスの光刺激により血中FSH濃度が上昇することを報告した¹⁾。今回の検討でも、夜間の生理的減少（睡眠に伴うものかどうかの詳細は不明であるが）は持続的な光刺激により抑制され、2時に覚醒していた婦人の血中FSH濃度は暗闇の中で睡眠していた女性の血中濃度よりも高値を示すことを観察した。FSHの日内リズムが一日の明暗条件によつて形成されているのか、あるいは睡眠、覚醒周期によつて形成されているのかは興味深い。Bonfond et al. はハムスターにおいて、松果体摘出や照明時間の延長により血中FSH濃度は上昇することを観察している⁷⁾。さらに彼らは、松果体摘出ラットでメラトニンを4時

間点滴投与すると血中 FSH 濃度は対照と同様に正常な分泌パターンを示すものの、10時間点滴投与すると血中 FSH 濃度は完全に抑制されたと報告し、メラトニンが高値を呈する持続時間が血中 FSH 濃度を決定すると推測している⁷⁾。このように下垂体からの FSH 分泌は LH と異なり睡眠よりもむしろ明暗のリズムにより調節されていると考えられるが、日内リズム調節機構の詳細は不明の点が多く残されている。

今回の我々の実験により、ヒトにおいて夜間の MLT 分泌は500ルクス程度の光刺激により抑制され、夜間の持続的な光刺激とそれに伴う覚醒状態により FSH および PRL 分泌も変化することを明らかにし、夜間労働によりホルモンの日内リズムが影響される可能性を示した。

夜間労働が労働者の健康に及ぼす影響については、胃、十二指腸潰瘍の罹患率が高い⁶⁾、脳血管障害や急性心不全の促進要因になりうる⁴⁾などと報告されているが、夜間労働が月経周期に及ぼす影響について詳しく検討した報告は現在のところ認められない。今回我々は夜間労働時の照明に注目し、光刺激が月経周期やホルモン環境に及ぼす影響を検討したが、夜間労働時の精神的ストレスや夜間労働に伴う生活リズムの変化と睡眠調整などが月経周期に影響を及ぼす可能性もあり、今後検討されるべき問題と考える。

本研究は労働福祉事業団の医学研究計画によつて行なわれた。

文 献

1. 宮内文久, 南條和也, 加藤 紘: 光刺激に対するメラトニン, LH, FSH, プロラクチンの動態. 日内分泌誌, 66: 737, 1990.
2. 宮内文久, 南條和也, 大塚恭一: 夜間照明がメラトニン分泌に及ぼす影響. 愛媛県医師会報, 636: 32, 1990.
3. 宮内文久, 南條和也, 大塚恭一: 夜間労働婦人における月経異常. 日災医誌, 38: 324, 1990.
4. 日本産業衛生学会交代勤務委員会: 夜勤・交代勤務に関する意見書. 産業医学, 20: 308, 1978.
5. 菅原 卓: 勤労婦人の妊娠・分娩に関する疫学的研究. 北海道医学雑誌, 62: 605, 1987.
6. Angersbach, D., Knauth, P., Loskant, H., Karvonen, M.J., Undeutsch, K. and Rutenfranz, J.: A retrospective cohort study comparing com-

- plaints and diseases in day and shift workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 45: 127, 1980.
7. Bonnefond, C., Walker, A.P., Stutz, J.A., Maywood, E., Juss, T.S., Herbert, J. and Hastings, M.H.: The hypothalamus and photoperiodic control of FSH secretion by melatonin in the male Syrian hamster. J. Endocrinol., 122: 247, 1989.
8. Brzezinski, A., Lynch, H.J., Seibel, M.M., Deng, M.H., Nader, T.M. and Wurtman, R.J.: The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 66: 891, 1988.
9. Cardinali, D.P., Faigon, M.R., Scacchi, P. and Moguilevsky, J.: Failure of melatonin to increase serum prolactin levels in ovariectomized rats subjected to superior cervical ganglionectomy or pinealectomy. J. Endocrinol., 82: 315, 1978.
10. Frantz, A.G.: Prolactin. N. Engl. J. Med., 298: 201, 1978.
11. Iguchi, H., Kato, K. and Ibayashi, H.: Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab., 55: 27, 1982.
12. Illnerova, H., Zvolosky, P. and Venecek, J.: The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: The effect of summer and winter time. Brain Research, 328: 186, 1985.
13. Kauppila, A., Kivela, A., Pakarinen, A. and Vakkuri, O.: Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. J. Clin. Endocrinol. Metab., 65: 823, 1987.
14. Lewy, A.J., Wehr, T.A., Goodwin, F.K., Newsome, D.A. and Markey, S.P.: Light suppresses melatonin secretion in humans. Science, 210: 1267, 1980.
15. Lisoni, P., Resentini, M., Mauri, R., De Medici, C., Morabito, F., Esposti, D., Di Bell, L., Esposti, G., Rossi, D., Parravicini, L., Legname, G. and Franschini, F.: Effect of an acute injection of melatonin on the basal secretion of hypophyseal hormones in prepubertal and pubertal healthy subjects. Acta Endocrinol. (Copenh.), 111: 305, 1986.
16. Mallo, C., Zaidan, R., Faure, A., Brun, J., Chazot, G. and Claustrat, B.: Effects of a

- four-day nocturnal melatonin treatment on the 24 h plasma melatonin, cortisol and prolactin profiles in humans. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 119: 474, 1988.
17. *Rossmannith, W.G., Mortola, J.F. and Yen, S.S.C.*: Effects of dopaminergic blockade on the sleep-associated changes of luteinizing hormone pulsatility in early follicular phase women. *Neuroendocrinology*, 48: 634, 1988.
 18. *Rossmannith, W.G. and Yen, S.S.C.*: Sleep-associated decrease in luteinizing hormone pulse frequency during the early follicular phase of the menstrual cycle: Evidence for an opioidergic mechanism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65: 715, 1987.
 19. *Salin-Pascual, R.J., Ortega-Soto, H., Huerto-Delgadillo, L., Camacho-Arroyo, I., Roldan-Roldan, G. and Tamarkin, L.*: The effect of total sleep deprivation on plasma melatonin and cortisol in healthy human volunteers. *Sleep*, 11: 362, 1988.
 20. *Sassin, J.F., Frantz, A.G., Kapen, S. and Weitzman, E.D.*: The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 436, 1973.
 21. *Strassman, R.J., Peake, G.T., Qualls, C.R. and Lisansky, E.J.*: A model for the study of the acute effects of melatonin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65: 847, 1987.
 22. *Strassman, R.J., Peake, G.T., Qualls, C.R. and Lisansky, E.J.*: Lack of an acute modulatory effect of melatonin on human nocturnal thyrotropin and cortisol secretion. *Neuroendocrinology*, 48: 387, 1988.
 23. *Waldhauser, F., Lieberman, H.R., Lynch, H.J., Waldhauser, M., Herkner, K., Frisch, H., Vierhapper, H., Waldhausl, W., Schemper, M., Wurtman, R.J. and Crowley, W.F.*: A pharmacological dose of melatonin increases PRL levels in males without altering those of GH, LH, FSH, TSH, testosterone or cortisol. *Neuroendocrinology*, 46: 125, 1987.
 24. *Wetterberg, L., Halberg, F., Tarquini, B., Cagnoni, M., Haus, E., Griffith, K., Kawasaki, T., Wallach, L-A., Ueno, M., Uezo, K., Matsuo-ka, M., Kuzel, M., Halberg, E. and Omae, T.*: Circadian variation in urinary melatonin in clinically healthy women in Japan and the United States of America. *Experientia*, 35: 416, 1979.

(No. 6944 平3・2・4 受付)