オキシトシン分泌の日内変動 並びに周期的変動に関する研究

——特に性ホルモンとの関連について——

福島県立医科大学

第三内科

(指導: 福地總逸教授)

小川 さ つ き

Physiological Variation of Oxytocin in Normal Females and Males: Relation of Estrogen, Progesterone, Testosterone and LH-RH to Oxytocin Secretion

Satsuki OGAWA

(Director: Prof. Soitsu Fukuchi)
Third Department of Internal Medicine,
Fukushima Medical College,
Fukushima, Japan

In order to elucidate the diurnal and circadian rhythms of oxytocin secretion, and the relation of estrogen, progesterone, testosterone and LH-RH to oxytocin secretion, plasma oxytocin levels were determined before and after the administration of these hormones in normal and hypogonadal subjects. The results were as follows.

(1) In females with normal menstrual cycle, plasma oxytocin levels in the morning after overnight fasting were significantly higher (4.5 ± 2.6 pg/ml (mean $\pm$ SE)) in the follicular phase than they were (2.1 ± 1.3 pg/ml) in the luteal phase ($p < 0.01$). Plasma oxytocin levels were higher in the follicular and ovulatory phases than they were in the luteal phase. In the luteal phase, the mean oxytocin concentration was higher during sleeping than during waking; however, in the follicular phase a variation of plasma oxytocin level was higher during waking than during sleeping.

(2) In healthy males, plasma oxytocin level in the morning after overnight fasting was 3.5 ± 1.7 pg/ml, which was higher during sleeping than during waking. But the variation of plasma oxytocin levels during waking was larger than that during sleeping. Plasma oxytocin levels did not show cyclic changes in a year, but they were higher in summer than in winter.

(3) Plasma oxytocin levels rose significantly after estradiol administration in normal females and males and did not change significantly after progesterone, and estradiol and progesterone administrations. A significant positive correlation was observed between

plasma oxytocin level and the ratio of estradiol to progesterone concentrations in plasma in females and males.

Plasma oxytocin levels rose significantly after testosterone administration in normal males. A significant positive correlation was observed between oxytocin and testosterone levels in plasma after the administration of testosterone.

In the male subjects with hypogonadism, plasma oxytocin levels were elevated markedly 15 minutes after LH-RH administration.

From these findings, it is suspected that in females with normal menstrual cycle, estrogen or LH-RH stimulates oxytocin secretion which is inhibited by progesterone, and that testosterone or LH-RH stimulates oxytocin secretion in normal males. On the other hand, a transient elevation of oxytocin secretion during waking in both females and males may be attributed to stimuli other than the sex hormones.

The results also suggest that oxytocin secretion is affected by mechanism related to the hypothalamus-pituitary-gonadal system, and by mechanisms other than the system.

結 言

下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンは du Vigneaud²⁾により構造が明らかにされ、その生理作用として女子における子宮収縮および射乳作用が認められている。オキシトシンの測定は従来その生物学的活性を利用する bioassay によって行なっていたが、近年 Gillilandら⁶⁾によって抗オキシトシン血清が作製されて以来 radioimmunoassay による^{4) 5) 8)}試みがなされた。しかしオキシトシンの血中含有量が微量であることと、血中に免疫反応に非特異的に干渉する物質が含まれることから、測定方法の手技が煩雑でいまだ共通の測定値を得るにいたっていない。著者ら¹²⁾は、すでに特異性の高い抗血清を得て感度の高い radioimmunoassay を開発し、周産期におけるオキシトシンの動態について報告した¹³⁾。すなわちオキシトシンは妊娠が進行するに従って高値となり、分娩第Ⅱ期には更に高値を示す。また児娩出後は子宮の回復と共に速かに低値となるが、授乳に際して上昇して射乳をおこさせることを明らかにした。男子におけるオキシトシンの生理作用については全く不明であったが、著者ら^{10) 17)}はオキシトシンが射精によって上昇すること、および prostaglandin $F_{2\alpha}$ の投与によって上昇する¹⁴⁾ことを報告し、オキシトシンは、男子においても女子におけると同様、生殖に重要な意義を有していることを明らかにした。ヒトにおいてオキシトシン分泌はニコチンによって刺激される¹⁵⁾が、非妊女子および男子におけるオキシトシンの分泌動態ならびに分泌機序に関してはいまだ完全に明らかにされたわけではない。本論文では、非妊女子および男子におけるオキシトシンの日内変動および日差変動を検討すると共に、オキシトシン分泌と他の性ホルモン、すなわちエストロゲン、プロゲステロン、テストステロンならびに LH および FSH との関連を検討した結果について述べる。

実 験 方 法

対象は正常月経周期を有する健常女子22例（対象例1～22）ならびに健常男子51例（対象例23～73）および性腺機能低下を来した男子3例（対象例74～76）であった。性腺機能低下症の3例のうち対象例74（83才）は両側睾丸摘出のためテストステロンを補充中の症例であった。対象例75（18

才)は睾丸腫瘍で放射線治療による性腺機能低下を,対象例76(18才)は脳腫瘍による下垂体前葉機能低下のため性腺機能低下を来した症例であった。これらの対象例について以下にのべる実験を行った。

(1) 血漿オキシトシン値の正常値:女子22例では卵胞期(月経開始後7日)に,さらにこの内10例では黄体期(月経開始前7日)に,および健常男子についてそれぞれ早朝空腹時に採血し,血漿オキシトシン値を測定した。

(2) 血漿オキシトシン値の日内変動:女子10例(19~23才)中6例(対象例1~6)は卵胞期に,残りの4例(対象例7~10)は黄体期に,10,15,18,20,22,0,2,4,6および8時に採血し血漿オキシトシン値を測定した。男子14例(対象例23~36)中3例については10,15,18,20,22,0,2,4,6および8時に採血し,7例については覚醒活動時すなわち8,10,15,18,20および22時に採血し,残りの4例については夜間睡眠時すなわち22,0,2,4および6時にそれぞれ採血し,いずれも血漿オキシトシン値を測定した。睡眠時の採血には翼状針を用いた。

(3) 血漿オキシトシン値の日差変動:月経周期が28日の3例(対象例11~13)(2例は20才および1例は41才)について月経開始より次の月経終了まで隔日早朝空腹時に採血し,血漿オキシトシン値,血漿LHおよびFSH値を測定した。男子7例(対象例37~43)(27~28才)について1年間に亘り週1回,早朝空腹時に採血し,血漿オキシトシン,LH,FSHおよびテストステロン値を測定した。

男子の日差変動の検討に当っては,1年を春(3~5月),夏(6~8月),秋(9~11月)および冬(12~2月)に4分し,更に気温が20℃以上であった高温期(5~9月)および10℃以下であった低温期(12~2月)に分け,血漿オキシトシン値の季節的変動の有無および気温による分泌動態について検討した

(4) 性ホルモン投与による血漿オキシトシン値の変動

a) エストラジオール投与群:卵胞期の健常女子5例(対象例14~18)および男子4例(対象例44~47)において早朝空腹時安静臥床の上採血したのち,エストラジオール・プロピオネート5mgを筋注投与し,投与後30,60,90,120および180分に採血し,血漿オキシトシン,エストラジオールおよびプロゲステロン値を測定した。

b) プロゲステロン投与群:健常男子5例(対象例48~52)において早期空腹時安静臥床の上採血してのちプロゲステロン20mgを筋注投与し,投与後30,60,90,120および180分に採血し,血漿オキシトシンおよびプロゲステロン値を測定した。

c) エストラジオールおよびプロゲステロン併用投与群:卵胞期の健常女子5例(対象例19~22および13)および男子5例(対象例53~57)において早期空腹時安静臥床の上採血したのちエストラジオール・プロピオネート5mgおよびプロゲステロン10mgを同時に筋注投与し,投与後30,60,90,120および180分に採血し,血漿オキシトシン,プロゲステロンおよびエストラジオール値を測定した。

d) テストステロン投与群:健常男子3例(対象例58~60)にテストステロン・プロピオネート125mgを筋注投与後30,60,90,120および180分に採血し,血漿オキシトシン値および血漿テストステロン値を測定した。

e) LH-RH投与群:性腺機能低下を来した男子3例(対象例74~76)にLH-RH 100 μ gを静注し,投与後15,30,60および90分に採血し,血漿オキシトシン,LH,FSHおよびテストステロ

ン値を測定した。

検体は採血後直ちに氷水にて冷却し、冷却遠心分離後、各ホルモン測定まで -20°C に凍結保存した。

オキシトシンの抽出ならびに測定はすでに発表した¹²⁾方法を改良することにより行った¹⁷⁾。

血漿 LH, FSH, エストラジオールおよびプロゲステロン値の測定は第一ラジオアイソトープ研究所の LH, FSH, E_2 およびプロゲステロン Kit を、血漿テストステロン値は CIS の Testo K を使用する radioimmunoassay により測定した。一年間の気温の変化は福島気象台発表のものを使用した。

Fig. 1. Basal plasma oxytocin levels in normal females and males.

結 果

(1) 血漿オキシトシン値の正常値

正常月経周期を有する女子における早朝空腹時の血漿オキシトシン値は、卵胞期で $4.5 \pm 2.6 \text{ pg/ml}$ (以下平均値 $\pm$ 標準誤差を示す)であり、黄体期には $2.1 \pm 1.3 \text{ pg/ml}$ と卵胞期に比較して有意に低値であった ($p < 0.01$) (Fig. 1)。

健常男子における早朝空腹時の血漿オキシトシン値は $3.5 \pm 1.7 \text{ pg/ml}$ であった (Fig. 1)。

健常男子の血漿オキシトシン値は女子の卵胞期に比較して統計的に有意の差を認めなかったが、黄体期に比較して有意に高値であった ($p < 0.02$)。

(2) 血漿オキシトシン値の日内変動

女子における卵胞期の血漿オキシトシン値は10, 15, 18, 20, 22, 0, 2, 4, 6および8時にそれぞれ 3.2 ± 1.4 , 4.6 ± 3.1 , 2.6 ± 1.3 , 2.5 ± 1.3 , 2.6 ± 0.7 , 2.5 ± 0.8 , 2.5 ± 0.7 , 2.6 ± 0.7 , 2.7 ± 0.9 および $3.7 \pm 2.2 \text{ pg/ml}$ であって、覚醒活動時に突発的に高値となる例が見られ、変動が大であった。黄体期の血漿オキシトシン値は10, 15, 18, 20, 22, 0, 2, 4, 6および8時にそれぞれ 1.6 ± 0.7 , 0.9 ± 0.3 , 1.0 ± 0.2 , 0.9 ± 0.6 , 1.4 ± 0.6 , 1.5 ± 0.7 , 1.6 ± 0.4 , 1.5 ± 0.5 , 2.1 ± 1.4 および $1.6 \pm 0.8 \text{ pg/ml}$ であって覚醒活動時には睡眠時に比較してやや低値で、変動は小であった (Fig. 2)。

Fig. 2. Plasma oxytocin levels in normal females for 24 hours.

Fig. 3. Plasma oxytocin levels in normal males for 24 hours.

男子における血漿オキシトシン値は10, 15, 18, 20, 22, 0, 2, 4, 6および8時にそれぞれ 1.9 ± 1.7 , 2.1 ± 1.5 , 2.3 ± 1.3 , 1.7 ± 1.4 , 2.3 ± 1.6 , 3.2 ± 0.8 , 2.9 ± 0.7 , 3.0 ± 0.9 , 3.0 ± 1.1 および 2.1 ± 1.7 pg/ml であって、覚醒活動時には睡眠時に比較してやや低値であった (Fig. 3)。

Fig. 4. Changes of oxytocin, LH and FSH levels in plasma during normal menstrual cycle.

(3) 血漿オキシトシン値の日差変動

a) 月経周期における血漿オキシトシン値の変動

月経周期における血漿オキシトシン値の変動を、LH surge を0日として排卵前と排卵後に分けてFig.4に示した。血漿オキシトシン値は3例共月経開始第1日目に高値、第2～第3日にやや低値でその後次第に高値となって、第8～10日目に降次第に低下し、月経開始前7日から月経開始までが最も低値となる明らかな周期性を示した。

女子3例の血漿LHおよびFSH値は月経開始第15日目に最高値(LH surge)を示し、黄体期に比較して卵泡期にやや高値を示した(Fig.4)。

b) 男子の1年間における血漿オキシトシン, LH, FSHおよびテストステロン値の変動

1年間の血漿オキシトシン, LH, FSHおよびテストステロン値は対象例37では 5.9 ± 6.8 pg/ml, 8.2 ± 1.6 mIU/ml, 5.9 ± 1.4 mIU/ml および 6.98 ± 2.01 ng/ml, 対象例38では 6.9 ± 6.7 pg/ml, 10.3 ± 3.4 mIU/ml, 7.2 ± 2.2 mIU/ml および 7.92 ± 2.32 ng/ml, 対象例39では 3.6 ± 3.7 pg/ml, 18.6 ± 3.7 mIU/ml, 10.0 ± 2.3 mIU/ml および 6.94 ± 1.25 ng/ml, 対象例40では 4.9 ± 4.3 pg/ml, 9.1 ± 2.3 mIU/ml, 5.7 ± 1.7 mIU/ml および 3.70 ± 1.17 ng/ml, 対象例41では 5.2 ± 3.8 pg/ml, 8.8 ± 2.5 mIU/ml, 7.3 ± 2.1 mIU/ml および 6.52 ± 1.38 ng/ml, 対象例42では 4.5 ± 3.2 pg/ml, 12.9 ± 2.2 mIU/ml, 8.3 ± 2.1 mIU/ml および 6.52 ± 1.38 ng/ml, ならびに対象例43では 5.2 ± 4.5 pg/ml, 9.1 ± 2.7 mIU/ml, 5.3 ± 1.2 mIU/ml および 4.90 ± 1.07 ng/ml であった(Fig.5)。

Fig. 5. Changes of plasma oxytocin, LH, FSH and testosterone levels in subject No. 37, 38, 39, 40, 41, 42 and 43.

血漿オキシトシン値は時々著明に上昇し、変動が大であったが、周期性の変動は見られなかった。血漿 LH, FSH およびテストステロン値はオキシトシンに比較して変動が小であって、いずれも周期性の変動は見られなかった。

Table 1. Plasma oxytocin level in the four seasons in 7 normal male subjects.

Subject number	Age	Plasma oxytocin level (Mean $\pm$ SD pg/ml)			
		Mar.-May	Jun.-Aug.	Sep.-Nov.	Dec.-Feb.
37	28	4.2 $\pm$ 1.5	7.7 $\pm$ 10.9	8.4 $\pm$ 7.8	3.9 $\pm$ 3.5
38	29	7.5 $\pm$ 9.0	7.9 $\pm$ 5.4	7.1 $\pm$ 6.5	2.4 $\pm$ 1.2
39	28	3.8 $\pm$ 4.3	4.1 $\pm$ 3.3	4.1 $\pm$ 5.1	2.4 $\pm$ 1.2
40	28	6.4 $\pm$ 6.2	4.6 $\pm$ 4.3	5.4 $\pm$ 3.4	3.4 $\pm$ 2.5
41	28	3.8 $\pm$ 1.3	7.4 $\pm$ 6.0	5.2 $\pm$ 3.2	4.6 $\pm$ 3.3
42	27	4.1 $\pm$ 1.9	4.6 $\pm$ 3.7	6.2 $\pm$ 4.3	3.4 $\pm$ 2.5
43	28	4.1 $\pm$ 2.8	6.9 $\pm$ 5.4	5.7 $\pm$ 5.5	4.4 $\pm$ 3.9

Table 1 は血漿オキシトシン値の7例における季節的変動の平均を示したものである。対象例38, 39, 41, 42および43の5例では夏から秋にかけて、対象例39は春から秋に高値であった。これらの季節による差はいずれも有意ではなかった。7例における春、夏、秋および冬の血漿 LH 値はそれぞれ10.9 $\pm$ 2.2, 11.9 $\pm$ 1.7, 12.0 $\pm$ 1.9および9.6 $\pm$ 2.6 mIU/ml と血漿オキシトシン値と同様、夏から秋にかけてや、高値を示した。また血漿 FSH 値はそれぞれ7.8 $\pm$ 1.8, 7.7 $\pm$ 2.1, 6.9 $\pm$ 0.8および6.0 $\pm$ 1.8 mIU/ml と春に高値を示し、血漿テストステロン値はそれぞれ6.32 $\pm$ 1.66, 4.87 $\pm$ 0.78, 5.30 $\pm$ 0.90および5.93 $\pm$ 1.19 ng/ml と夏に低値で、冬から春にかけて高値であった。季節的変動はいずれも統計的に有意でなかった。

血漿オキシトシン、LH および FSH 値は高温期にそれぞれ5.9 $\pm$ 5.6 pg/ml, 12.3 $\pm$ 4.2 mIU/ml および7.7 $\pm$ 2.6 mIU/ml であり、低温期の4.1 $\pm$ 3.1 pg/ml, 10.3 $\pm$ 4.1 mIU/ml および6.4 $\pm$ 2.3 mIU/ml と比較してわずかに高値であった。高温期の血漿テストステロン値は5.61 $\pm$ 1.68 ng/ml と低温期の6.09 $\pm$ 2.30 ng/ml に比較してや、低値であった。これらの気温による差はいずれも統計的に有意でなかった。

血漿オキシトシン値が平均 $\pm$ 1標準誤差以上の高値となる回数は、低温期に比較して高温期に多かった ($p < 0.001$)。

7例中3例(対象例39, 40および43)において血漿オキシトシン値と血漿 LH 値との間に有意の正の相関が認められた。また1例(対象例43)では負の相関が認められた。血漿オキシトシン値と血漿 FSH 値との間には1例(対象例43)において有意の正の相関を、1例(対象例42)では有意の負の相関を認めた。血漿オキシトシン値と血漿テストステロン値との間には1例(対象例38)で有意の正の相関を、1例(対象例43)では有意の負の相関を認めた。

7例の血漿 LH 値と血漿 FSH 値との間には有意の正の相関を認めたが、血漿 LH 値と血漿テストステロン値との間には相関はなかった。対象例37および38の2例では血漿 FSH 値と血漿テストステロン値との間に有意の正の相関を認めた。

(4) 性ホルモン投与による血漿オキシトシン値の変動と投与ホルモンとの関連

a) エストラジオール投与群

女子5例における血漿オキシトシン値は3.8 $\pm$ 1.9 pg/ml からエストラジオール投与後30, 60, 120, 180および240分にそれぞれ4.9 $\pm$ 3.0, 6.1 $\pm$ 3.6, 6.9 $\pm$ 1.7, 6.4 $\pm$ 2.5および6.4 $\pm$ 1.3 pg/ml

に上昇した (Fig. 6)。投与後120および240分の血漿オキシトシン値はエストラジオール投与前の値に比較して有意に高値であった ($p < 0.05$)。

Fig. 6. Change of plasma oxytocin levels after administration of 5 mg estradiol. Closed and opened circles showed results in females and in males.

Fig. 7. Correlation between oxytocin level and the ratio of estradiol level to progesterone level (E_2/Pr) in plasma. Closed and opened circles showed results in females ($p < 0.02$, $r = 0.4768$, $n = 24$) and in males ($p < 0.001$, $r = 0.6812$, $n = 25$), respectively.

男子5例における血漿オキシトシン値は、 2.7 ± 1.1 pg/ml からエストラジオール投与後30, 60, 120, 180および240分にそれぞれ 4.3 ± 1.5 , 9.5 ± 9.8 , 10.7 ± 9.3 , 6.1 ± 3.9 および 4.2 ± 1.9 pg/ml に120分まで漸次上昇した。1例ではエストラジオール投与後60分に 27.0 pg/ml, 他の1例では120分後に 25.0 pg/ml と特に高値を示した (Fig. 6)。

エストラジオール投与後、採血した各時点における血漿オキシトシン値と血漿エストラジオール値との間に有意の相関を認めなかったが、血漿エストラジオール対血漿プロゲステロン濃度比 (E_2/Pr) との間には Fig. 7 に示す如く女子では $r=0.4768$, $p<0.02$ ($n=24$), および男子では $r=0.6812$, $p<0.001$ ($n=25$) と有意の正の相関を認めた。

Fig. 8. Change of plasma oxytocin levels after administration of 20mg progesterone in males.

b) プロゲステロン投与群

男子5例における血漿オキシトシン値は、 2.7 ± 0.7 pg/ml からプロゲステロン投与後30, 60, 120, 180および240分にそれぞれ 3.4 ± 0.7 , 3.6 ± 0.5 , 2.8 ± 0.9 , 2.9 ± 1.2 および 3.3 ± 0.4 pg/ml と投与後30および60分に軽度には上昇したが、統計上有意でなかった (Fig. 8)。

プロゲステロン単独投与後の血漿オキシトシン値と血漿プロゲステロン値との間に相関を認めなかった。

c) エストラジオールおよびプロゲステロン併用投与群

女子5例における血漿オキシトシン値は、 2.7 ± 1.7 pg/ml からエストラジオールおよびプロゲステロン投与後30, 60, 120, 180および240分にそれぞれ 2.2 ± 1.4 , 2.3 ± 1.0 , 2.6 ± 0.7 , 1.9 ± 0.8 および 2.0 ± 0.7 pg/ml と変化しなかった (Fig. 9)。

男子4例の血漿オキシトシン値は、 1.6 ± 0.4 pg/ml からエストラジオールおよびプロゲステロン投与後30, 60, 120, 180 および 240分にそれぞれ 1.2 ± 0.4 , 1.2 ± 0.9 , 1.2 ± 0.7 , 1.3 ± 0.7 および 1.5 ± 0.9 pg/ml と変化しなかった (Fig. 9)。

Fig. 9. Change of plasma oxytocin levels after administration of 5mg estradiol and 10mg progesterone. Closed and opened circles showed results in females and in males.

Fig. 10. Correlation between oxytocin level and the ratio of estradiol level to progesterone level (E_2/Pr) in plasma. Closed and opened circles showed results in females ($p < 0.05$, $r = 0.4050$, $n = 25$) and in males ($p < 0.05$, $r = 0.4989$, $n = 19$), respectively.

血漿オキシトシン値は、エストラジオールおよびプロゲステロン投与後、採血した全ての時点において、血漿エストラジオール対血漿プロゲステロン濃度比 (E_2/Pr) との間に、女子では $r = 0.4050$, $p < 0.05$ ($n = 25$) および男子では $r = 0.4989$, $p < 0.05$ ($n = 19$) と有意の正の相関を示した (Fig. 10)。

Fig. 11. Changes of plasma oxytocin and testosterone levels after administration of 125mg testosterone in males.

d) テストステロン投与群

健常男子3例の血漿オキシトシン値は、 1.2 ± 0.7 pg/ml からテストステロン投与後30, 60, 90, 120, 150および180分にそれぞれ 1.7 ± 0.4 , 4.9 ± 1.5 ($p < 0.02$), 3.5 ± 1.7 , 6.0 ± 0.9 ($p < 0.01$), 4.9 ± 1.4 ($p < 0.02$) および 5.7 ± 1.1 pg/ml ($p < 0.01$) に上昇した (Fig.11)。

テストステロン投与後の血漿オキシトシン値と血漿テストステロン値との間には、測定した全ての時点において有意の正の相関 ($p < 0.02$, $r = 0.5672$) (Fig.12a) を、またテストステロン投与による血漿オキシトシン値の上昇度と血漿テストステロン値の上昇度との間にも、測定したすべての時点において有意の正の相関 ($p < 0.01$, $r = 0.5992$) (Fig. 12b) を認めた。

e) LH- RH 投与群

対象例74の血漿オキシトシン値は 3.5 pg/ml から LH-RH 投与後15分に 7.5 pg/ml に上昇し、その後30, 60および90分に 4.5 , 2.7 および 2.0 pg/ml と低下した。血漿 LH 値は 121 mIU/ml から LH-RH 投与後15, 30, 60および90分にそれぞれ 200 , 375 , 353 および 328 mIU/ml と過大反応を示した。血漿 FSH 値は 195 mIU/ml から LH-RH 投与後15, 30, 60および90分にそれぞれ 220 , 230 , 323 および 295 mIU/ml と過大反応を示した (Fig.13, 対象例74)。

対象例75の血漿オキシトシン値は 7.8 pg/ml から LH-RH 投与後15, 30, 60および90分にそれぞれ 9.9 , 9.3 , 7.5 および 6.6 pg/ml と、投与後15分に最高値となり、その後漸次低下した。血漿 LH 値は 51 mIU/ml から LH-RH 投与後15, 30, 60および90分にそれぞれ 125 , 140 , 115 および 105 mIU/ml となり、血漿 FSH 値は 105 mIU/ml から LH-RH 投与後15, 30, 60および90分にそれぞれ 130 , 170 , 120 および 140 mIU/ml であった (Fig.13, 対象例75)。

Fig. 12. (a) Correlation between oxytocin and testosterone levels in plasma after administration of 125mg testosterone ($p < 0.02$, $r = 0.5672$, $n = 18$).
 (b) Correlation between elevation of plasma oxytocin (ΔOX) and testosterone (ΔT) levels after administration of 125mg testosterone ($p < 0.01$, $r = 0.5992$, $n = 18$).

Fig. 13. Changes of plasma oxytocin, LH, FSH and testosterone levels after administration of 100μg LH-RH in 3 hypogonadal subjects. No. 74 and 75 were primary, and 76 was secondary.

対象例76の血漿オキシトシン値は3.2pg/mlからLH-RH投与後15, 30, 60および90分にそれぞれ16.1, 5.4, 5.5および5.5pg/mlと、投与後15分に著明に上昇した。血漿LH値は2.6mIU/mlからLH-RH投与後15, 30, 60および90分にそれぞれ8.4, 7.5, 5.6および4.9mIU/mlに上昇し、血漿FSH値は1.9mIU/ml以下からLH-RH投与後15, 30, 60および90分にそれぞれ1.9mIU/ml以下, 1.9mIU/ml以下, 2.0および2.2mIU/mlと、LHおよびFSH共に低反応であった(Fig.13, 対象例76)。

以上3例の血漿テストステロン値はLH-RH投与によって変化しなかった。

考 案

非妊女子および男子における血中オキシトシン値に関しては、その濃度が低値であることおよび測定方法の感度が低いことから、いまだ報告は少い。

本実験の結果、女子の血漿オキシトシン値は月経開始と同時に高値となり、第3日にやや低値となるが、その後漸次上昇し、卵胞期および排卵期に高値となった。ついで排卵後は漸次低下し、黄体期後半に低値となる周期性を有することが明らかとなった。月経周期は視床下部一下垂体—卵巢系によって制御、調節されていることが知られている。これらのことは、オキシトシンはLH-RH又はLHおよびFSH、ならびに性ステロイドホルモンと何らかの関連があることを示唆するものである。しかし、オキシトシン分泌が下垂体前葉ホルモンであるLHおよびFSH、もしくは視床下部のLH-RHとどのような関連を有しているかはいまだ不明である。著者ら¹⁸⁾はすでに健常男子にLH-RHを投与し、LH-RHがオキシトシン分泌を直接刺激する可能性があることを報告した。本実験では性腺機能不全3例にLH-RHを投与した所、原発性性腺機能不全症2例の血漿オキシトシン値は、LH-RH投与後15分に高値となり、その後LHおよびFSHが過大反応を示したにも拘らず低下した。他の1例、すなわち2次性性腺機能不全1例ではLHおよびFSHがLH-RH投与前も低値で、LH-RH投与に対して反応しなかったにも拘らず、血漿オキシトシン含量はLH-RH投与後15分に上昇した。これらの事実は、オキシトシン分泌がLH-RHによって直接、またはLH-RHと関連を有する機序によって刺激される事を示す所見である。

月経周期におけるLHおよびFSHの動態についてはすでにいくつかの報告³⁾¹⁰⁾¹¹⁾²⁰⁾があり諸家の一致した見解が得られている。すなわちLHについては、卵胞期前半の値より卵胞期後半の値が高く、1日以内に急上昇するLH surgeが発来し、黄体期になると血中LHは減少する。FSHについては卵胞早期に上昇し、ついで卵胞期後半に減少し、排卵前期には下降する。またLH surgeに一致して1日以内の中間期上昇が見られ、黄体期に再び低値となり、次回月経開始前に上昇傾向を示し、そのまま卵胞期の早期上昇に移行すると言う。本実験においても月経周期のLHおよびFSHの変動は諸家の報告と一致した。

次にオキシトシン分泌とエストロゲンおよびプロゲステロンとの関連について考察する。本実験では女子のみならず男子においても血漿オキシトシン含量がエストラジオール投与によって上昇したことから、オキシトシン分泌はエストロゲンによって直接刺激されと考えられる。また男子2例においてオキシトシンがエストラジオール投与後、一時的に著明に上昇したことは、男子ではエストロゲンに対するオキシトシン分泌の感受性が高いことの他に、エストロゲンがエストロゲン以外のオキシトシン分泌刺激因子の作用を増大する可能性を示す。すなわちオキシトシン分泌は精神的刺激などの種々の因子によって上昇すると言われているので、オキシトシンが著明に上昇した2例では、エストロゲン以外の何らかの刺激因子が重畳されたのかもしれない。

血漿オキシトシン値はエストラジオールとプロゲステロンの併用投与、ならびにプロゲステロンの単独投与によっても変化しなかった。これはオキシトシン分泌がプロゲステロンによって抑制されるのではなく、卵胞ホルモンによるオキシトシン分泌刺激がプロゲステロンによって抑制されることを示唆する。Robert ら¹⁹⁾は成熟雌山羊のオキシトシン分泌が膣拡張によって刺激されるが、この反応性はプロゲステロンによって抑制され、この時の血中オキシトシン値の低下はプロゲステロンの投与量と相関したと述べている。本実験の結果でもエストラジオール単独投与例の血漿オキシトシン値は血漿エストラジオール値との間に相関が認められなかったが、血漿エストラジオール値対血漿プロゲステロン値比との間に有意の相関が認められた。またエストラジオールおよびプロゲステロンの同時投与によっても血漿オキシトシン値は、血漿エストラジオール値対血漿プロゲステロン値比との間に有意の相関が認められた。これらのことからオキシトシン分泌はエストロゲンおよびプロゲステロンの血中濃度の比によって影響されることが考えられる。

卵胞期および排卵期のオキシトシン分泌亢進は LH-RH およびエストロゲンによって惹起されたと考えられる。本実験においては、LH surge の前日の血漿オキシトシン値を測定し得なかったが、排卵期にエストロゲンは約400 pg/ml に上昇し、これが LH 分泌を 100 mIU/ml 以上に上昇させる⁹⁾ことから、このエストロゲンの上昇がオキシトシンを更に上昇させると推察出来る。

女子のオキシトシンの日内変動は黄体期と卵胞期では多少異なる。すなわちプロゲステロンによってオキシトシン分泌の反応性が抑制されている黄体期ではオキシトシン分泌は日中活動時にも変動が小さく、午後から夜にかけて低値となり、夜間睡眠中に高値となることが知られている^{1) 2)} LH および FSH の日内変動と一致した変動が認められた。卵胞期におけるオキシトシン分泌は覚醒活動時には変動が大きく、平均では睡眠時よりも高値を示す結果であった。このことは卵胞期にはエストロゲンによってオキシトシン分泌の反応性が亢進した状態であることから、覚醒活動時にオキシトシン分泌がエストロゲン以外の因子によって刺激される結果と考えられる。

男子の血漿オキシトシン値は女子の卵胞期における測定値とほぼ同様であったが、周期性は認められなかった。しかし1年間の血漿オキシトシン値と血漿 LH 値との間には7例中3例で有意の正の相関があり、この内1例は血漿 FSH 値との間にも有意の正の相関が見られた。このことは、LH-RH 自体または LH-RH との関連機序によってもオキシトシン分泌が刺激されることを裏づけるものである。

また日差変動を検討した正常男子1例において血漿オキシトシン値と血漿 LH および FSH 値のいずれとも相関がなかったが、血漿オキシトシン値と血漿テストステロン値との間に有意の正の相関が認められた。またテストステロンを投与した場合、血漿オキシトシン値は血漿テストステロン値と正の相関をもって上昇した。すなわちオキシトシン分泌がテストステロンによっても刺激されることを示す。さらに著者ら¹⁸⁾は、すでに血漿テストステロンが比較的高値である男子にテストステロン 10mg を投与した場合、血漿オキシトシン値は、血漿テストステロンがほとんど上昇しなかったにも拘らず、一時的に著明に上昇したことを報告した。このオキシトシンの一時的な上昇は、血漿テストステロン値の上昇によるものではなく、何らかの他の刺激によると考えられる。すなわちテストステロンは、エストロゲンと同様、オキシトシン分泌を直接刺激だけでなく、他の刺激に対するオキシトシン分泌の反応性を増大する作用を有することを示唆するものである。しかし血漿オキシトシン値と血漿 LH および FSH 値との間にそれぞれ有意の正の相関があった1例では、血漿オキシトシン値と血漿テストステロン値との間に有意の負の相関が認められたが、血漿オキシトシン値と血漿テストステロン値との間に有意の正の相関が認められた例は少なかった。これは LH-RH

投与によるテストステロンの上昇, ならびにテストステロンの上昇に対するオキシトシンの反応に時間を要する¹⁸⁾ためと考えられる。

男子におけるオキシトシン分泌は季節別にみると夏から秋にかけてわずかに高値となったが, これは気温の変化に由来すると考えられる。血漿 LH および FSH 値は低温の時期よりも高温の時期にやや高値で, 血漿テストステロン値は高温の時期にやや低値であった。高温の時期に, オキシトシンが性ホルモンの動態とは無関係に一時的に上昇することが多いが, これはこれら性ホルモン以外の因子によると考えられる。著者ら¹⁹⁾はすでにオキシトシン分泌の反応性が水制限によって増大することを報告した。したがって高温の時期には, 脱水・摂水による水・電解質の変動が大きいと考えられることから, 高温の時期にはオキシトシン分泌の反応性が増大した状態にあると考えられる。

本実験の結果, オキシトシン分泌は日中よりも深夜睡眠時にやや高値となることが明らかとなった。Boyar ら²⁾, および Howard ら⁷⁾は思春期の男子においても LH および FSH は深夜睡眠時に高く, 日中覚醒時には低値であるが変動が大きく, 18時以降夜間には低値であると報告している。また Howard ら⁷⁾は男子でテストステロンも同時に測定し, LH の上昇にやや遅れて上昇する日内変動があると述べている。本実験の結果, 男子におけるオキシトシンの日内変動は LH およびテストステロンの変動と一致することから, オキシトシンの分泌は LH-RH 自体もしくは LH-RH の関連機序およびテストステロンによって影響されると考えられる。一方覚醒時のオキシトシンの変動が大きいことから, これら性ホルモン以外の因子がオキシトシン分泌を刺激すると考えられる。すなわち Boyar ら¹⁾²⁾ および Howard ら⁷⁾の実験では, 被検者を覚醒時に座った状態において測定したが, 本実験では覚醒時に通常の活動生活を行っていたため, 活動に由来する種々の刺激が関与したのではないかと考えられる。

本実験においてオキシトシン分泌が視床下部—下垂体—性腺系のホルモン分泌機序と密接な関連を有することを明らかにしたが, オキシトシン分泌機序についてはなお不明の点が多い。すなわちオキシトシンが妊娠の進行と共に上昇する事実は, 性ホルモンとの関連だけでは説明出来ない。また脱水によるオキシトシンの上昇は水・電解質代謝と深く関連を有する vasopressin に伴ったものであるのか, またはオキシトシンが水・電解質代謝に直接影響されるのかいまだ不明といわざるを得ない。

総括並に結語

健常男子および女子における血漿オキシトシン値, 血漿オキシトシン値の日内変動および周期的変動, ならびにオキシトシン分泌におよぼす性ホルモンとの関連について検討し, 次の結果を得た。

(1) 健常女子における早期空腹時の血漿オキシトシン値は卵胞期に 4.5 ± 2.6 pg/ml ($n = 22$) であって, 黄体期の 2.1 ± 1.3 pg/ml ($n = 10$) に比べ有意に高値であった ($p < 0.01$)。

1日の血漿オキシトシン値は黄体期には夜間睡眠時に高値となる日内変動を示したが, 卵胞期には覚醒活動時の変動が大であった。血漿オキシトシン値は月経開始日, 卵胞期および排卵期に高値となり, 黄体期に低値となる周期的な日差変動を示した。

(2) 健常男子における早朝空腹時の血漿オキシトシン値は 3.5 ± 1.7 pg/ml ($n = 51$) であって, 睡眠時に高値を, 覚醒活動時に低値となる日内変動が認められた。覚醒活動時の変動は大であった。1年間における血漿オキシトシン値の変動には明らかな周期性を認めなかったが, 夏期高温時に高値を, 冬期低温時に低値となる傾向を示した。

(3) 血漿オキシトシン値は男女共エストラジオール投与により上昇し、プロゲステロン単独投与またはエストラジオールとプロゲステロンの併用投与では上昇しなかった。血漿オキシトシン値とエストラジオール対プロゲステロン比との間に有意の正の相関が認められた。

男子の血漿オキシトシン値はテストステロン投与によって上昇し、血漿テストステロン値との間に有意の正の相関を認めた。性腺機能低下を伴う男子の血漿オキシトシン値は LH-RH 投与後15分に一過性に上昇した。

以上の結果から、女子の月経周期におけるオキシトシン分泌の変動は、LH-RH、エストロゲンおよびプロゲステロンの分泌状態に由来することが明らかになった。また月経開始日および排卵期に特に高値を示す所から、オキシトシン分泌が月経発来および排卵に何らかの関連を有することが推測される。

男子におけるオキシトシン分泌量は女子における卵胞期とほぼ同程度で、周期性がなく、LH-RH およびテストステロンによって変化すると考えられる。しかしオキシトシン分泌は1年を通じて高温の時期に突発的に上昇することが多く、この上昇機序としてはLH-RH およびテストステロン以外の刺激が考えられる。

オキシトシン分泌の日内変動は LH-RH および性ステロイドホルモンによって生ずると考えられるが、覚醒活動時のオキシトシン分泌は、これらホルモン以外の因子によって刺激されると考えられる。

以上、オキシトシン分泌は視床下部一下垂体一性腺系における分泌機序と深く関連があるが、これ以外の機序によっても影響されると結論出来る。

稿を終えるに臨み、御指導御校閲いただいた福地總逸教授に深謝すると共に、本研究に協力していただいた本教室内分泌研究班、ならびに柏倉昭氏、および桑島喜美子氏に感謝いたします。

本論文の要旨の一部は第50、51および52回日本内分泌学会総会、ならびに第52回日本内分泌学会秋期大会において発表した。

文 献

- 1) Boyar, R., Finkelstein, J., Roffwarg, H., Kapen, S., Weitzman, E. and Hellman, L.: Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N. Engl. J. Med.*, 287: 582-585, 1972.
- 2) Boyar, R.M., Finkelstein, J.W., Roffwarg, H., Kapen, S., Weitzman, E.T. and Hellman, L.: Twenty-four-hour luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretory patterns in gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 37: 522-525, 1973.
- 3) Cargille, C.M., Ross, G.T. and Yoshimi, T.: Daily variation in plasma follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and progesterone in the normal menstrual cycle. *J. Clin. Endocr.*, 29: 12-19, 1969.
- 4) Chard, T., Kitau, M.J. and Landon, J.: The development of a radioimmunoassay for oxytocin: Radioiodination, antibody production and separation techniques. *J. Endocr.*, 46: 269-278, 1970.
- 5) Chard, T., Boyd, N.R.H., Forsling, M.L., McNerlly, A.S. and Landon, J.: The development of a radioimmunoassay for oxytocin. The extraction of oxytocin. The extraction of oxytocin from plasma, and its measurement during parturition.

- in human and goat blood. *J. Endocr.*, 48: 223–234, 1970.
- 6) Gilliland, P.F. and Prout, T.E.: Immunologic studies of octapeptides II. Production and detection of antibodies to oxytocin. *Metabolism*, 14: 918–923, 1965.
- 7) Howard, L.J., Parker, D.C., Siler, T.M. and Yen, S.S.C.: The nocturnal rise of plasma testosterone in pubertal boys. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 38: 710–713, 1974.
- 8) Kumaresan, P., Anandarangam, P.B., Dianzon, W. and Vasica, A.: Plasma oxytocin levels during human pregnancy and labor as determined by radioimmunoassay. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 119: 215–223, 1974.
- 9) 倉地敬一: 視床下部—下垂体—卵巢系の機能検査法, 743–753, 吉村不二夫他, 内分科学, 南山堂, 東京, 1978.
- 10) 南川淳之祐, 青野敏博, 河村憲一, 谷沢修, 倉地敬一: Radioimmunoassay による血清中 FSH, LH の経日的変動から見た排卵障害婦人の間脳下垂体系の病態生理に関する研究。日内泌誌, 48: 396–407, 1972.
- 11) Mishell, D.R., Nakamura, R.M., Crosignani, P.G., Stone, S., Kharma, K., Nagata, Y. and Tharneycroft, I.H.: Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 111: 60–65, 1971.
- 12) 小川さつき, 福地總逸, 三浦 正: 血漿 Oxytocin 含量の Radioimmunoassay。日内泌誌, 54: 107–116, 1978.
- 13) 小川さつき, 高橋重雄, 橋内芳一, 福地總逸, 幡 研一, 斎藤 勝: 周産期における血漿 Oxytocin 含量の動態に関する研究。日本泌誌, 54: 1229–1237, 1978.
- 14) 小川さつき, 橋内芳一, 工藤信一, 水野兼志, 福地總逸: 男子における Oxytocin の分泌に関する研究: Prostaglandin F_{2α} 投与による血漿 Oxytocin の変動。ホと臨床, 27: 1269–1271, 1979.
- 15) 小川さつき, 高橋重雄, 橋内芳一, 工藤信一, 福地總逸: 男子におけるニコチン刺激によるオキシトシン分泌の変動。ホと臨床, 27: 1399–1403, 1979.
- 16) 小川さつき, 工藤信一, 橋内芳一, 福地總逸, 横山 純: 男子におけるオキシトシン分泌に関する研究: 射精時における血漿オキシトシン含量の変動。ホと臨床, 28: 47–49, 1980.
- 17) Ogawa, S., Kudo, S., Kitsunai, Y. and Fukuchi, S.: Increase in oxytocin secretion at ejaculation in male. *Clin. Endocr.*, in press, 1980.
- 18) 小川さつき, 中村一郎, 工藤信一, 橋内芳一, 福地總逸: 健常男子におけるテストステロンならびに LH-RH 投与による血漿オキシトシン含量の動態。ホと臨床, 28: 541–545, 1980.
- 19) Robert, J.S. and Shore, L.: Inhibition by progesterone of oxytocin secretion during vaginal stimulation. *Endocr.*, 87: 812–815, 1970.
- 20) Taymor, M.L., Berger, M.J., Thompson, I.E. and Karam, K.S.: Hormonal factors in human ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 114: 445–453, 1972.
- 21) Du Vigneaud, V.: Hormones of the posterior pituitary gland: oxytocin and vasopressin. In *The Harvey Lectures 1954–1955*. New York Academic Press Inc., 1956.

(特別掲載)