

第 105 回日本精神神経学会総会

教育講演

## ストレス反応の男女差

山田 茂人 (佐賀大学医学部精神医学講座)

ストレス反応は Cannon が提唱した「fight or flight」反応が有名であり、交感神経系の活性化や視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis 系) の変化を指標として長年研究されてきた。最近になってこれらのストレス反応に男女差があることが注目されている。多くの報告で女性のストレス反応が低い傾向にあるばかりでなく、ストレス課題の違いによる男女差が認められている。Taylor は女性におけるストレス反応の抑制は子供の養育を目的とする女性の行動特性の現れであるとして、男性に特徴的な「fight or flight」反応に対して女性特有の「tend and befriend (思いやりと絆)」という概念を提唱している。本稿では Taylor の仮説を紹介すると共にストレス反応の男女差とその意味を明らかにすることを目的とする。

ストレス反応は 1930 年代米国の生理学者 Walter Bradford Cannon が提唱した「fight or flight」反応をもって嚆矢とする。すなわち、動物が脅威に晒された時、脅威に対して戦うか逃げるかの準備のため、交感神経系が活性化され、それに伴う生体の各臓器の機能に変化が起こるといふもので、その後の心身医学の発展の基礎となった概念である。その他、ストレス反応は視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis 系) の重要性が認識され今日に到っている。最近になってこれらのストレス反応に男女差があることが注目されている。本稿ではストレス反応の男女差とその意味を明らかにすることにより、ストレス関連障害に対する理解を深めることを目的とする。

### 1. 唾液中 3-methoxy-4-hydroxyphenylglucol (sMHPG) を指標としたストレス反応

ストレス負荷により交感神経系が活性化され神経終末よりアドレナリンやノルアドレナリン (NA) が放出される。NA の最終代謝産物であ

る MHPG の血漿中のレベルの 20~30% は中枢の NA 神経由来だといわれており、NA 神経活性の末梢の指標として側定されているが、我々は血漿中 MHPG と相関がある唾液中 MHPG (sMHPG) を指標として用いることで簡便で頻回の試料採取を可能とした。これまでの sMHPG を指標としたストレスに関するわれわれの研究を以下に示す。

- a) sMHPG の妥当性を検討するために健診受診者を対象に sMHPG と年齢・血圧・脈拍数との関連を調べた。sMHPG は血圧や脈拍数とは相関が認められず、40 歳以上の女性では年齢と正の相関が認められた<sup>1)</sup>。
- b) 一般人の健康感と交感神経活性の関連を調べるために職場の健診時に一般健康調査票 (GHQ-28) による健康度の自己評価を行い、同時に採取した唾液中の MHPG との関連を見ると、男性 (n=162) では有意な相関はなかったが、女性 (n=108) では GHQ-28 の総得点 ( $r = -.22$ )、社会活動障害

( $r = -.28$ ), 不眠と不安 ( $r = -.21$ ) と有意な負の相関を認めた。すなわち健診を受けた女性において健康感が悪いほど sMHPG が低くなるという結果となった<sup>5)</sup>。

- c) 急性の心理的ストレス負荷に対する交感神経系の反応を調べるために、大学生 20 名 (男性 10 名, 女性 10 名) を対象にホラー映画鑑賞による sMHPG の変化を調べたところ, sMHPG は男性で著しく増加する一方, 女性では sMHPG の増加は軽微であり負荷の終了の 10 分後には基礎値に戻った (未発表データ)。
- d) 不安障害患者 (男性 20 名, 女性 22 名) の外来初診時の sMHPG は健常群に比べ有意に高値を示した。しかし男性では全年齢にわたり患者群で高いものの, 女性では 40 歳以下では健常群とほぼ同程度であり性差を認めなかった<sup>11)</sup>。
- e) 65 歳以上の一般高齢者に自記式のうつ病評価尺度である Beck depression inventory (BDI) を施行し, 同時に採取した唾液中の MHPG を測定すると, 男性では BDI と sMHPG には正の相関が認められ, 一方女性では逆に負の相関傾向が認められ, 両者の関連に男女差が認められた<sup>6)</sup>。

以上の結果はいずれのストレス状態でも女性の sMHPG の増加は男性に比べ少ないか, 逆に低下する傾向が認められた。

## 2. 視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系におけるストレス反応の性差

ストレス反応神経内分泌システムはストレス後の要求の増加に適応してホメオスタシスを維持し, 正常な生理機能を支えるために活性化される。HPA 系は免疫機能, 交感神経-副腎髓質 (SAS), 心臓血管系, 感情, 認知機能など重要な生理機能を制御し, 影響を与える。このシステムの機能亢進は不快な過覚醒や免疫抑制やメラニコリー型うつ病の他, 摂食障害, 強迫性障害, パニック障害, 慢性アルコール症, 薬物退薬状態,

過激な運動, 糖尿病, 被虐待児, 甲状腺機能亢進など多くの病的状態に認められるといわれている。一方, このシステムの機能低下は病的な覚醒低下, 非定型うつ病, 季節性うつ病, 慢性疲労症候群, 線維筋痛症, 慢性ストレスの消失後や産後に認められると報告されている<sup>4)</sup>。

ストレスに対する HPA 軸系の反応の指標としては唾液中 cortisol を用いた研究が多い。心理的ストレスの負荷には様々な方法があるが, その中でも統制の取れない場面での社会的評価に関する課題で最も強いストレス反応が認められる。すなわち人前でのスピーチで唾液中 cortisol は最も上昇しやすく 5 分間のスピーチと 5 分間の計算課題により開始後約 40 分で最高に達するといわれている。この課題による cortisol の増加は女性に比べ男性で有意に高くなる。一方, 課題による男女の cortisol 反応の違いも報告されている。男性では学力テストによるストレスで cortisol の分泌は高くなり, 仲間はずれになるというストレス課題では女性の cortisol 分泌が高くなると報告されている。すなわち, 男性では他人との競争や知的劣等感に関する課題で cortisol が増加し, 女性では社会的拒絶に関する課題で増加する。

## 3. ストレス関連疾患における性差

パニック障害の有病率は女性が男性の 2 倍であり, cortisol 値, ノルアドレナリン値は男性で高くなるが, 女性では変化がない。PTSD の有病率は女性が男性の 2 倍であり, その症状も男性では焦燥・衝動性が見られる一方, 女性では無感覚・回避が見られる。男性では薬物依存の合併が多く, 女性では不安・気分障害が多い。薬物治療では女性のほうが SSRI によく反応する。Cortisol の分泌は女性で低値を示す。ただし PTSD の外傷体験の種類で見た場合, 女性に多い性的・身体的虐待で cortisol の低下が見られることから, この低下が性の要因によるものか外傷体験によるものかは判別できないと報告されている。このようにストレスの種類や疾患による違いはあるが, 総じてストレスに反応して cortisol の分泌の増加

は男性に多い。また、ストレスに対する cortisol 分泌反応は加齢によって増加するといわれているが、加齢の影響は女性が男性の3倍ほど強いと報告されている<sup>4)</sup>。

以上のようにストレスに対する反応は交感神経系であれ HPA axis であれ男性に比べ女性で抑制されており、加齢と共に男性に近くなるとの報告が多い。閉経期の女性に estrogen を投与すると、HPA axis 系の feedback 感受性が高くなるという報告や、心理的ストレスにより男性の MHPG は増加するが、estrogen 投与により低下するとの報告もある。また上述したように女性の不安障害患者の sMHPG は 40 歳過ぎから同年代の女性に比べ高値を示す。以上のことから女性のストレスに対する交感神経系と HPA axis 系の反応の抑制は estrogen によることが示唆される。その意味するところは、交感神経系や HPA axis 系の活性化は長期的には身体にとって侵襲的であり、母体の保護の意味合いもあるのかもしれない。閉経期に estrogen の分泌が低下すると、ストレスに対する交感神経系の活性化の抑制が効かなくなると思われる。女性の更年期障害はこの変化に対する身体感覚の変調として自覚される症状とも理解できる。

#### 4. これまでのストレス研究の問題点

Taylor (2002) によれば 1995 年以前には女性の性周期により研究結果の解釈が複雑になるという理由で、ストレス研究は殆どが男性や雄性動物を対象に行われてきた。当時の女性・雌性動物を使った研究は 17% にすぎなかったという<sup>10)</sup>。Cannon の「fight or flight」反応が余りに自明のこととして受け入れられていて、雌性動物のストレス反応の違いが見過ごされていたことを物語っている。この男性バイアスは薬物開発段階でも大きな問題となり、ある新しく開発された循環器系薬物で女性の死亡事故が相次いだことをきっかけに 1995 年より米国では全ての研究で対象として女性を排除しないよう法令が出された。そのころからストレス研究でも女性および雌性動物が用い

られるようになり、ストレス反応の性差が注目されるようになった。

#### 5. Tend and befriend (Taylor)

Taylor はストレスに対して逃げるか戦うか (fight or flight) という反応は男性に顕著であり、女性はストレスに対して子供を守り (Tend)、女性同士で集まる傾向 (Befriend) にあることを多くの例を紹介している。子ラットを取り出し、その子ラットを撫でて、また巣に戻すことを数回繰り返すと、その子ラットは、巣にそのままおいた場合より身体的によく育つ。この現象は以前から良く知られていたが、なぜ子ラットが良く育つかの理由については様々な議論がなされていた。Meaney (1996) は親子ラットの詳細な観察により次のことを明らかにした。子ラットを取り出し、撫でて元に戻すと、母ラットは帰ってきた子ラットを舌で舐め、グルーミングをし、乳をあげるといった養育行動を活発に行う。子ラットをより成長させるのは母親のストレスによって解発された養育行動であって、子ラットのストレスではなかった<sup>7)</sup>。Reppeti ら (1997) は共働きの夫婦が仕事に疲れて帰宅した時の態度の違いについての子供へのアンケートから次のような結果を得た。母親は帰宅後に子供を抱きしめるなどより優しくなる一方、父親は 1 人であることを望み自分の部屋に行きドアを閉める。父親の行動は言葉を変えれば逃避である<sup>9)</sup>。アルコール・薬物依存は逃避であることはこれまで様々な議論されていて、アルコール・薬物依存が男性に多いのはストレス反応としての flight 反応であると思われる。

Taylor が認めた女性・雌性のストレス時のもう一つの行動の特徴はストレスに際して互いに集まる傾向である。これに関しては雌猿の毛づくろいの頻度はオスに比べて圧倒的に多く余暇の半分以上を占めるという報告や雌ラットを群れて飼育すると寿命が 40% 延びる一方で、雄ラットでは群れでの飼育に比べて単独飼育のほうが長生きするという研究を紹介している<sup>10)</sup>。我々はストレスに際して女性が互いに集まる傾向について検証す

るために佐賀大学医学部病院精神神経科の入院患者の在院日数の男女差を調べた。病棟は解放病棟24床であり、大部屋20床（一室4床）と主に手術目的の合併症を管理している個室4床からなっている。2007～2008年の総数は242例であり、平均在院日数は大部屋の男性が $45.2 \pm 38.2$ 日であり、女性が $65.6 \pm 65.8$ 日で有意に女性が長かった（ $P=0.02$ ）。一方、合併症病床は男性が $30.6 \pm 26.7$ 日で女性が $20.6 \pm 19.2$ 日で有意差はないが男性のほうが長かった。大部屋の入院は多くが比較的軽症の気分障害である。これまでの筆者の経験から開放病棟であれば女性に比べ男性の在院日数が短いのはおそらく大部分の病棟で認められる傾向であると思われる。在院日数に関わる要因は様々であると思われるが、女性の在院日数が長くなるのは女性がストレスに際し集団を好むという Taylor の示唆と矛盾しない。

## 6. Tend and befriend の生物学的背景

ストレスへの反応として団結を促す神経回路が存在している。このシステムは空腹、渇き、性行動など社会的接近行動を制御している oxytocin であるとされている<sup>2)</sup>。Oxytocin は広く社会関係や活動（性行動、仲間意識など）に深く関係しており、ある種のストレスに対する反応として分泌される。Oxytocin は雌性ラットのストレス時に分泌されてストレスを減弱し<sup>8)</sup>、養育行動を増強する<sup>3)</sup>。逆に oxytocin 受容体拮抗薬は養育行動を抑制する<sup>12)</sup>。さらに estrogen は oxytocin の効果を増強することから女性においてこれらの行動が顕著に現れることが示唆される。

## 7. Tend and befriend の位置づけ

Taylor が提唱した Tend and befriend は Bowlby (1969) が提唱した Attachment (愛着行動) に近い概念である<sup>1)</sup>。Attachment は脅威にさらされた時に安心を得るための接近、好きな人のそばに居たいという接近の維持、孤立した時の不安などについて母子関係から編み出された概念であり、fight or flight 反応と対立する傾向と

して述べられている。ほぼ同じ内容が Tend and befriend に含まれるが、Taylor は Attachment を男女のストレス反応の違いとして捉えた点に特徴がある。すなわちヒトがストレスに晒されたときの反応は戦うか逃げるかという反応ばかりでなく子供を守り、仲間と集まるという反応もあることが強調されている。前者は男性に多く認められ、後者は女性に多いが、程度の差はあれ男性にも養育行動が認められる一方、女性にも攻撃性があるのは自明のことである。Taylor の主張は fight or flight 反応があまりに普遍的なドグマとして人間理解のキーワードとなっていることであり、それが世の中は脅威に満ちた殺伐とした競争社会であるという考えをあおる結果になっていることに異議を唱えている。ストレスに際してヒトは仲間を思いやり、仲間との絆を強める反応を示すという考えは、現代の行き過ぎた競争社会における人間理解に新たな地平を見出す糸口になるのかもしれない。

## 文 献

- 1) Bowlby, J.: Attachment and loss. Vol. 1: Attachment, 2nd ed. New York: Basic Books, 1982 (new printing, 1999, with a foreword by Schore, A. N., originally published in 1969)
- 2) Carter, C.S.: Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. Psychoneuroendocrinology, 23; 779-818, 1998
- 3) Kendrick, K.M., Keverne, E.B.: Effects of intracerebroventricular infusion of naltrexone and phentolamine on central and peripheral oxytocin release and on maternal behavior induced by vaginocervical stimulation in the ewe. Brain Res, 505; 329-332, 1989
- 4) Kudielka, B.M., Kirschbaum, C.: Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. Biol Psychol, 69; 113-132, 2005
- 5) Li, G.Y., Ueki, H., Yamamoto, Y., et al.: Association between the scores on the general health questionnaire-28 and the saliva levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in normal volunteers. Biol Psychol, 73; 209-211, 2006

- 6) Li, G.Y., Watanabe, I., Kunitake, Y., et al.: Relationship between saliva level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and mental health in the elderly general population. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62; 562-567, 2008
- 7) Meaney, M.J., Diorio, J., Francis, D., et al.: Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Dev Neurosci*, 18; 49-72, 1996
- 8) Nelson, E.E., Panksepp, J.: Brain substrates of infant-mother attachment: Contribution of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Behav Rev*, 22; 437-452, 1998
- 9) Repetti, R.L., Wood, J.: Effects of daily stress at work on mothers, interactions with preschoolers. *J Family Psychology*, 11; 90-108, 1997
- 10) Taylor, S.E.: *The tending instinct: how nurturing is essential to who we are and how we live.* Henry Holt and Company, New York, 2002
- 11) Yamada, S., Yamauchi, K., Yajima, J., et al.: Saliva level of free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) as a biological index of anxiety disorders. *Psychiatry Res*, 93; 217-223, 2000
- 12) Witt, D.M., Carter, C.S., Walton, D.M.: Central and peripheral effects of oxytocin administration in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Pharmacol Biochem Behav*, 37; 63-69, 1990
-