

臨床研究における毛髪コルチゾールの有用性と限界

臨床心理学コース	地頭江 悠 太
臨床心理学コース	日 比 麻記子
株式会社あすか製薬メディカル	保 房 佳 孝
臨床心理学コース	滝 沢 龍

The usefulness and limitations of hair cortisol in clinical research

Yuta JITOE, Makiko HIBI, Yoshitaka HOBO, Ryu TAKIZAWA

Hair cortisol has attracted recent attention as an index to measure chronic stress. This review introduces the usefulness of hair cortisol, which has been used in various research themes including trauma, adverse experiences, resilience and the effectiveness of psychological interventions. On the other hand, it points out the limitations of hair cortisol, which includes inconsistency of results and interpretations between studies. For overcoming the limitations, the non-linear, two-stages timeline hypothesis is considered to be useful. There is not a simple correlation with hair cortisol and chronic stress. Hair cortisol concentrations increase in the initial phase of stress, and then attenuate gradually with increasing chronicity. Therefore, it is important not to distinguish between higher versus lower hair cortisol concentrations levels, but to target deviations from the norm.

目 次

1. はじめに
2. 毛髪コルチゾールとは
3. 臨床研究における毛髪コルチゾール研究の概観
 - A. 社会的状況がもたらす心身への影響について
 - B. 逆境体験の指標として
 - C. PTSDの指標として
 - D. レジリエンスとの関連について
 - E. 介入研究の効果指標として
4. 考察
 - A. 非線形の2段階のタイムライン
 - B. サンプル収集の難しさ
5. おわりに
6. 引用文献

1. はじめに

慢性的な心理社会的ストレスは、自律神経系や内分泌系、免疫系などを介して心身の健康に多大な影響を及ぼす。身体面では心身症として現れ、頭痛、高血症、過敏性腸症候群、高血糖・糖尿病、甲状腺機能亢進症など、あらゆる箇所に影響を及ぼす。精神面ではうつ、不眠、不安などに繋がり、アルコール依存やギャンブル依存、暴力などの行動面での問題も指摘されている。

そのため、慢性ストレスを把握し、それが及ぼす心身の影響に対する研究も非常に多くなされてきた。よく用いられてきたのは、PSS（知覚ストレス評価票）やGHQ（精神健康調査票）などの中長期的な期間を対象とした心理指標である。しかしながら、このような質問紙による自己報告法にはさまざまな問題点が指摘されてきた¹⁾。回答の際にはある程度の内省力が必要になるため、アレキシサイミア傾向（自らの感情を自覚・認知することが難しい傾向）を有するものではストレスを評価することが難しい。また、社会的望ましさ（その人が自分のことを良く見せようとする傾向）や、神経症傾向（自分の状態を過大に評価する傾向）などがあると、状態を客観的に把握することが難しくなってしまう。さらに、自身の意図で得点をコントロールすることが可能であるため、テストとしての信頼性や説得力が十分ではない場合もある。

自己報告法の心理指標を補完・代替する目的で生理指標も多く用いられている。生理指標は主観的な情報に依らない分、より客観的に解析できるという点で多く利用されてきた。特にコルチゾールはストレス状況を反映するものとして捉えられてきた。従来よく用いられていたのは血液と唾液から採取するコルチゾールである。唾液コルチゾールと血液コルチゾールは相関が高く、かつ唾液は血液とは異なり非侵襲的に採取で

きることから、ストレスを研究する上で有効とされてきた。しかしながらこれらのコルチゾールにも問題点があった。血液は採取に注射を必要とするなど、侵襲性が高いという問題がある。その点、唾液は口から採取できるため、非採取者の負担は少なくて済む。とはいえ、朝から夜にかけて低下する大きな日内変動があるために、正確なコルチゾール量を唾液から採取する場合には、朝から夜にかけて何度も採取する必要がある。もし中長期のストレス状況を測定したい場合には、それを数日から数ヶ月にかけて実施することになるため、その実施は現実的ではなくなってしまう²⁾。

そんな中注目されたのが毛髪コルチゾールである。毛髪は1ヶ月に1cm伸び、その成分は変動が少ないことから、ストレスの記録媒体とされ、慢性的なストレスを把握するのに適していた。研究上の必要性や採取する技術の向上もあって、2000年代後半から研究に用いられることが増えてきた。職場環境などの日常的な慢性ストレスはもちろんのことPTSDやそれに関わるトラウマなど、強く長い影響を及ぼすストレスを捉える上でも用いられている。別の側面として毛髪コルチゾールの量が少ないことがポジティブな側面とも関連があることを示す研究も存在する。さらに心理介入における中長期的な効果を測定する上でも毛髪コルチゾールの利用が試みられている。

本論考の目的は、臨床研究において用いられる毛髪コルチゾールを整理しながら、その有用性と限界について考察を加えることである。研究領域は多岐にわたるものの、全てにおいて有意義な結果が出ているわけではなく、研究間では矛盾した結果になることも多い。そうした知見を整理しながら、現時点での限界を乗り越えるためのヒントについて論じていく。

2. 毛髪コルチゾールとは

改めて毛髪コルチゾールについて整理したい。毛髪コルチゾールはその名前の通り毛髪から採取できるコルチゾールのことである。コルチゾールとはHPA（視床下部－下垂体－副腎系）のストレス応答ホルモンであり³⁾、ストレスがかかると、視床下部、下垂体、副腎皮質へと刺激が及び、コルチゾールが分泌される。コルチゾールはストレスに対処するために、脈拍や血圧を上昇させて脳を覚醒させる、肝臓で糖を生成させて血糖値を上昇させる、過剰な免疫反応としての炎症を抑えるなどの働きをする。一方でこれらの作用が強すぎるとうつ病などの精神疾患や生活習慣病につなが

る恐れもある。ストレスに対して分泌されることから、ストレスを表す指標としてコルチゾールは利用されてきた。従来は血液や尿、唾液から採取されることが多かったが、近年では、毛髪コルチゾールが注目を浴びている⁴⁾。もとはスポーツ選手のステロイドなどの薬物使用の判別のために毛髪は使用されていたが⁵⁾、ステロイドホルモンの一種であるコルチゾールの抽出に応用され⁶⁾、それ以降慢性ストレスを対象とする研究において多く使用されてきた。

髪の毛は1ヶ月間で1cm伸びるため、髪の毛が成長するごとにコルチゾールが蓄積されていくことになる。これを利用して、例えば毛髪を採取して頭皮に近い3cmを分析すれば過去3ヶ月間のストレス状況について分析することができる。髪の毛にはその部分が生成された時期に受けていたストレスの記録媒体としての役割を持つ。

それ以外にも利点は多い。唾液や血液と異なり、採取したサンプルの成分変化が少ないため、冷蔵保管などをする必要がなく、保管が容易である。また、後頭部から毛髪をハサミで切り取るだけで採取できるため、注射を必要とする血液と比べても侵襲性が低い。加えて毛髪の解析方法も進化しており、従来の先行研究では10mg（100本程度）の毛髪を必要としていたが、新たに開発されたLC-MS/MSによる方法⁷⁾では10本程度の髪の毛だけで解析が可能になるなど、侵襲性はとても低くなっている。さらに唾液や血液のコルチゾールとは異なり、概日リズム・アルコール消費・避妊具の使用・急性ストレスなどの一般的な交絡因子の影響を受けにくいという特徴もあるなど、他のバイオマーカーと比べて利点が多く存在する⁸⁾。

毛髪コルチゾールの利用にはいくつかの注意点もある。毛髪の生成に時間がかかる分、血液や唾液と比べて時間解像度が低い。そのためストレスイベントの直後などに採取してもその反応を見ることはできない。研究対象が急性ストレスであれば唾液や血液からの採取の方が望ましい。また、後頭部からの採取が必要なため、他の誰かに採取してもらう必要があり、自分一人での採取ができない。研究結果は一貫していないものの、季節変動も毛髪コルチゾールに分泌に影響を及ぼすとされている⁹⁾。加えて、ウォッシュアウト効果と呼ばれるものがある。髪の毛はシャンプーや染料、パーマに含まれる化学物質、日光、熱などを継続的に受け続けることで、コルチゾールの含有量が変化してしまう可能性がある。そのため、髪の毛が生成されてから時間が経つほどに、つまり頭皮からの距離が伸び

るごとに含まれるコルチゾールの妥当性が減ってしまう。Dettenborn et al.¹⁰⁾ は、採取した毛髪の頭皮から6～9 cmにおいてウォッシュアウト効果が確認できたことから、研究において週及的に言及できるのは6ヶ月までだとしている。

3. 臨床研究における毛髪コルチゾールの概観

毛髪コルチゾールが臨床研究においてどのように用いられているかをそれぞれ研究テーマごとに整理したい。

A. 社会的状況がもたらす心身への影響について

個人を取り巻く社会的環境がもたらす慢性ストレスの影響を測定するツールとして毛髪コルチゾールが利用されている。そのような社会的環境の一つとして、労働条件に関する研究結果がいくつか報告されている。宮内¹¹⁾ は、労働条件によるストレスの違いを明らかにするため、看護師から毛髪コルチゾールを採取した。その結果、昼間のみ仕事をする人よりも夜間も含めて仕事をしている人の方が、さらには3交代制勤務よりも、夜勤時間の長い2交代制勤務で仕事をしている人の方がコルチゾール濃度が高かった。ここから、夜間勤務に従事する人はホルモン環境が大きく乱れていて生体の恒常性が影響を受けているとし、自己評価による体調管理に依存するのではなく、ホルモン濃度測定による勤務の可否の判断が必要と結論づけている。Manenschijn et al.¹²⁾ は、夜間勤務を含む交代勤務者と日勤勤務者から毛髪コルチゾールを採取した。その結果、交代勤務者の方がコルチゾール濃度が高いことが、特に40歳未満の若年労働者において確認できた。加えて毛髪コルチゾールとBMIに正の相関がみられたことから、交代勤務が心血管疾患のリスクにつながると結論づけている。

失業がもたらす影響をみる上でも毛髪コルチゾールは用いられている。Dettenborn et al.¹³⁾ は失業者と就業者を対象に、失業とそれに伴う経済的緊張がどのような影響をもたらすかについて調べた。知覚ストレスと幸福感という主観的尺度と共に、毛髪コルチゾールにおいても失業者が慢性的なストレス状況にさらされていることが確認できた。さらにLawes et al.¹⁴⁾ は失業以前から縦断的に毛髪コルチゾールを採取して、失業後よりも失業前の方が毛髪コルチゾールの値が有意に高くなることを確認した。ここから、失業するかどうかという未来に対して不確実な状況の方が、失業そ

のもののよりもストレスになりうると結論づけている。

一方で、常に一貫した結果が得られているわけではないことに注意が必要である。Schaafsma et al.¹⁵⁾ は、職場環境のストレスを対象として毛髪コルチゾール測定した縦断研究・横断研究に対してスコーピングレビューを行い、考察を加えている。その中で、努力-報酬の不均衡と毛髪コルチゾールの関係がそれぞれの研究間で異なっていることを指摘している。努力-報酬不均衡モデルは「努力しているにも関わらず報われていない状態」とされ、慢性的な職業性ストレスとされている¹⁶⁾。そのため単純に考えれば努力-報酬の不均衡が強いほど毛髪コルチゾールが高まると予想できる。しかしながら実際の研究では、Herr et al.¹⁷⁾ の調査では両者の間に正の相関関係がみられたのに対し、Penz et al.¹⁸⁾ では毛髪コルチゾールが高いほど不均衡が小さくなるという負の相関関係がみられた。また、Herr et al.¹⁹⁾ とGidlow et al.²⁰⁾ では、両者に統計的に有意な関係はみられなかったとしている。このような状況に対して、それぞれの研究においてサンプルのサイズや属性が異なることやデータを測定した時期が異なることなどが理由として挙げられている。

B. 逆境体験の指標として

虐待や家庭内暴力、事故、戦争、自然災害などの逆境体験は、HPA軸の活動に影響を与える。またその影響は中長期に渡って及ぶものであることから、それを反映する指標として毛髪が用いられることが増えている。

逆境体験が慢性的なストレスだと考えれば、毛髪コルチゾールと正の相関があると予想できるが実際はそんなに単純ではない。Bryson et al.²¹⁾ は、逆境体験と毛髪コルチゾールを測定した28の研究についてメタ分析を実施した。その結果、逆境と毛髪コルチゾールには小さいながらも有意な正の相関関係が認められた。さらに、混合モデリングの結果、4つの研究が負の効果（逆境が多いほど毛髪コルチゾールが低くなる）を持つクラスに含まれ、残りの24の研究は正の効果（逆境が多いほど毛髪コルチゾールが高くなる）を持つクラスに含まれた。このように、逆境体験はHPA軸の亢進にも低下にもつながるという結果になっている。

Wong et al.²²⁾ は若年成人232人に対して、ACE（虐待や家庭内暴力などの幼少期の逆境体験）と毛髪コルチゾール、血清中の炎症バイオマーカーを採取し、その関係を検討した。分析の結果、ACEへの暴露が高いほど低度の炎症につながるという有意な予測が示さ

れたが、毛髪コルチゾールはACEとは有意な関係はみられなかった。このような状態に対して、サンプルの男女間の不釣り合いをあげている。本研究では、十分な頭髪を採取できなかったという理由から、男性の44%が分析から除外されることになり、最終的には男性は全体の34.48%と男女間で偏りが生じることになった。虐待を受けた女性のコルチゾールは有意に低いという結果²³⁾も踏まえて、性別の偏りにより有意な差に繋がらなかったとしている。ちなみにこの研究では性別は共変量に含まれていなかった。

C. PTSDの指標として

PTSD研究においても毛髪コルチゾールは多く用いられている。大きな、もしくは持続した心的外傷となるストレスによって生じるという疾患の特性上、慢性ストレスを反映するとされる毛髪コルチゾールとの相性が良いことが挙げられる。しかしながら、研究結果やそれに対する解釈の仕方はあまり一致していない。

Steudte et al.²⁴⁾では、心的外傷を受けた人の毛髪コルチゾールは、PTSD発症の有無に関わらず、心的外傷を受けていない健康な人よりも有意に低いという結果になった。さらにこのような毛髪コルチゾール量の減少は、トラウマ体験の数と頻度が多いこと、トラウマを追ってからの期間が長いこと、および侵入症状がより重篤であることと関連していることがわかった。この研究における心的外傷は、重大事故・自然災害・性的暴行・身体的暴行・生命を脅かす病気・その他の心的外傷となる出来事（親近者の突然の死または自殺など）が含まれていた。

Schumacher et al.²⁵⁾は、心的外傷を受けた軍人から毛髪コルチゾールを採取して解析を行なった。心的外傷を受けた軍人はPTSD発症の有無に関わらず、心的外傷を受けた軍人よりも毛髪コルチゾール量が有意に高かった。さらに、毛髪コルチゾールの量が心的外傷を受けてPTSDを発症した軍人とそうでない軍人の間で有意な差がなく、PTSDの症状の重症度とも相関がなかったことから、毛髪コルチゾール量はPTSDではなく心的外傷を受けたことの指標であることを示唆していると結論づけている。この結果は、前述のSteudte et al.²⁶⁾の結果とは毛髪コルチゾールの高低という点では真逆のものであるが、PTSD発症の有無では有意な差がみられないという点では同じである。

Malisiova et al.²⁷⁾は、22件の研究に対してシステムチックレビューを行い、精神疾患と毛髪コルチゾールの関連を精査した。その結果、全体としてはPTSD患

者は対照群と比べて、毛髪コルチゾールの値が低い傾向にあるものの、一貫した結果は出ていないという結論に至った。

D. レジリエンスとの関連について

毛髪コルチゾールは慢性ストレスを反映することから、毛髪コルチゾールの値が低いことがポジティブで健康的な指標として用いることもできる。Aizpurua-Perez et al.²⁸⁾は、レジリエンスをコルチゾールの関係についてシステマティックレビューを行い検討している。あらゆる媒体からの採取を含めて比較検討したところ、レビューに含まれた35件のうち、唾液は15件、毛髪は12件と、毛髪が唾液と同程度に利用されていることがわかった。12件の毛髪コルチゾールを用いた研究のうち、6件でレジリエンスと負の相関関係になることがわかった。しかしながら1件では正の相関関係がみられ、残りの5件では有意な関係はみられないという結果になった。

Liwen et al.²⁹⁾は、8件の研究のメタ分析からレジリエンスの得点が高いほど毛髪コルチゾール濃度が低くなるという逆相関の関係にあることを確認し、レジリエンスのバイオマーカーとしての毛髪コルチゾールの有用性を示した。毛髪コルチゾール濃度を測定することで、レジリエンスが低い可能性がある人を早期に特定し、介入できるようになると提案している。また、6件の研究において、レジリエンスと知覚ストレスが逆相関の関係にあることから、レジリエンスが高いほど、ストレスに対する認識が低くなることにも言及している。いくつかの研究において、主観的ストレスと毛髪コルチゾールの間には相関関係がないことが示されているが、レジリエンスを媒介することによって説明できるようになる可能性がある。

E. 介入研究の効果指標として

毛髪コルチゾールは介入研究における効果指標としても用いられている。特に毛髪コルチゾールは中長期的なストレスレベルの変化を示すものであることから、中長期に及ぶ臨床的介入との相性が良い。Romero-Gonzalez et al.³⁰⁾は、妊婦に対するCBT介入のランダム化比較試験において、8週間の介入の前後でコルチゾールが減少したことを毛髪を用いて示した。またIglesias et al.³¹⁾は、公募で集めた37人の健康な被験者に対して10週間のストレス管理プログラムを実施し、その結果を毛髪コルチゾールの減少という形で示した。またこの研究では唾液も採取していたが、唾

液ではコルチゾールの減少を確認できなかったことから、長期的介入における毛髪コルチゾールの優位性についても言及している。

一方で、毛髪コルチゾールによって結果を確認できなかった研究もある。Fendel et al.³²⁾ は研修医を対象とした8週間のマインドフルネス介入を実施し、主観的ストレスの減少は確認できたものの、毛髪コルチゾールの減少は確認できなかった。Laufer et al.³³⁾ は、うつ病患者に対して、認知行動療法をベースとしたインターネット上での介入プログラムを7週間実施した。その前後で毛髪コルチゾールを採取したものの、有意な変化は確認できなかった。

Olivia et al.³⁴⁾ は、コルチゾールの値を下げるための56件の介入研究に対してメタ分析を実施し、マインドフルネス、瞑想、リラクゼーションなどのストレスマネジメント介入によってコルチゾールの値を下げられることが、唾液と血液から確認できたと結論づけている。しかしながら毛髪コルチゾールについては言及がなかった。それは、毛髪コルチゾールを用いた介入研究が3件しかなかったために、全体の解析には含めることができなかったためである。他のバイオマーカーよりも優れている点があるとしても、研究の量が不十分であるために議論の俎上に載せられないという現状がある。

4. 考察

本論考では、臨床研究における毛髪コルチゾールの有用性と限界について整理するため、これまでの毛髪コルチゾール研究をそのテーマごとに整理し概観してきた。個人を取り巻く社会環境や心的外傷の影響、レジリエンスなどの個人の内的資質との関連、心理的介入の効果指標など、研究テーマは多岐に渡るが、それぞれの研究領域において矛盾する結果や矛盾する解釈が多くみられることが確認できた。このような事態が生じる理由について考察を加え、乗り越えるための新たな視点について検討したい。

A. 非線形の2段階のタイムライン

まず考えられるのが、慢性ストレスと毛髪コルチゾール量の関係が直線的でないことである。心的外傷に関する毛髪コルチゾール研究の知見に一貫性がないことに関して、Steudte-Schmiedgen et al.³⁵⁾ は、心的外傷後の初期段階ではコルチゾール分泌が増加し、慢性化が進むにつれて徐々に減少するという、コルチゾー

ールの内分泌変化の非線形の2段階のタイムラインの存在を仮定している。本来コルチゾールの分泌は生体防御反応であり、ストレスの初期においては上昇することで、交感神経を刺激して体の緊張状態を保持したり、脈拍や血圧を上昇させて脳を覚醒させたりするなどの役割を持つ。あまりにも濃度が高くなると今度は、脳のネガティブフィードバック機構によって分泌が抑制されるようにできている。この機構がストレスを受け続けることにより壊れてしまい、コルチゾールが慢性的に高くなり、うつ病や不眠などの精神疾患やストレス関連症状の一因になると言われている³⁶⁾。一方でネガティブフィードバック機構が強く作用しすぎてしまう状態になることで、コルチゾールの過剰な抑制に繋がってしまうこともあり、これが2段階のタイムラインにおける後半での減少のメカニズムであるとSteudte-Schmiedgen et al. は説明している³⁷⁾。

コルチゾールの非線形の2段階タイムラインを仮定すれば、PTSDや心的外傷、または逆境に関する研究における矛盾する結果に対して説明を加えることができる。コルチゾールが高くなればストレスイベントからあまり時間の経過していない初期のストレス状態であることを示し、反対にコルチゾールが低くなればストレスイベントからある程度の時間が経過したために慢性的なストレス状態であると解釈できる。

実際に逆境体験と毛髪コルチゾールに関するメタ分析を実施したBryson et al.³⁸⁾ は、逆境を経験した時期によってコルチゾールの反応が異なるという仮説を提唱している。幼少期に逆境体験を経験した人は、幼少期に経験しなかった人に比べて、有意な負の相関関係にあった。逆に成人期に経験した最近の逆境は、有意に高いコルチゾール値と関連していた。もっとも、両群において研究の数に大きな差があること（「幼少期に経験」は22件に対し「成人期に経験」は5件）や、対象とする逆境体験に偏りがあること（「幼少期に経験」は20件が虐待で2件が自然災害なのに対し、「成人期に経験」はあらゆる形態の逆境を含んでいた）などの研究上の課題もある。とはいえ、大きなストレスを受けた日から毛髪を採取するまでの期間の長短によってコルチゾールの反応の仕方に違いが生じるという仮説は、毛髪コルチゾールの臨床研究への活用において重要な示唆を与える。

さらに、Schindler-Gmelch et al.³⁹⁾ は、PTSDと毛髪コルチゾールの関係についてのシステムティックレビューの中で、非線形の2段階タイムライン仮説をさらに拡張する仮説を提唱している。強いストレス状態

が数年から数十年という長い期間持続した場合には、コルチゾール分泌の低下が起こらず、高い状態が維持されていたという研究結果⁴⁰⁾を踏まえて、ベースラインとしてのコルチゾールの低下に加えて、ストレスに対するコルチゾール分泌の振れ幅が大きくなっていくという洞状 (sinus_shaped) のタイムラインを提唱した。

これらを踏まえると、コルチゾールの解釈がかなり多義的になってくる。低いコルチゾール値が検出されたとして、それがストレス因が取り除かれたことによる正常なコルチゾールの減少であるとも、持続的なストレスによるコルチゾールの機能不全であるとも考えられる。同様に、高いコルチゾール値が検出されたとして、それがストレスに対する正常な反応であるとも、ストレスに晒され続けたことによりコルチゾールのベースラインが低くなっている人の過剰分泌であるとも考えることができる。もはやコルチゾールが高いこと・低いこと自体に意味を付与することは適切ではないと言える。

このような状況において毛髪コルチゾールをどのように用いることが有効なのかについて、Schumacher et al.⁴¹⁾は重要な視点を提供している。軍人のトラウマと毛髪コルチゾールの関連を調査した研究の中で、トラウマ経験を有する軍人はそうでない軍人よりも有意に毛髪コルチゾール値が高いという結果になったが、先行研究には逆にコルチゾール値が低くなるという結果もあった⁴²⁾。ここから、毛髪コルチゾールレベルの高低を区別するのではなく、標準からの逸脱をターゲットにすることは、興味深い代替方法論的アプローチとなる可能性がある、と提唱している。累積されたコルチゾールの過剰発現と過少発現という両方向の出力は、そのどちらもがHPA軸機能の調節不全、ひいてはトラウマ関連のストレスの指標として解釈でき、標準値からの両方向への逸脱こそが不適応であることを示唆するとしている。毛髪コルチゾールが高いか低いかよりも、標準からどれほど離れているかについて検討することで、ホルモン分泌機能の異常として認識することができ、それは中長期にわたる慢性ストレスの影響であると捉えることができると考えられる。

加えて、毛髪コルチゾールだけでトラウマや逆境体験について知ることには限界があるということも踏まえる必要がある。トラウマを受けてからどの時点でコルチゾールが増加から減少に転じるのかは、トラウマ自体の大きさや持続性、ストレスへの脆弱性などの個人の資質などさまざまな要因によって左右されるが、毛髪コルチゾールからはそれらについて言及すること

は原理的に難しい。だとすれば、それらの情報を補完するために他の心理指標などとテストバッテリーを組んで把握していくが必要になる。

B. サンプル収集の難しさ

毛髪からコルチゾールを採取するためには、ある程度の長さの本数が必要になる。そのため特に男性においては採取が難しくなることがあり、結果的に女性に偏ってしまうことが多い。コルチゾールの量には男女差があることも指摘されている⁴³⁾。各研究において男女の割合が異なってしまうために一貫した結果が出ないということが生じてしまう。また、染髪などの影響を受けることから、それらを除外項目として設定してしまうこともある。そのためにどうしても採取できるサンプル数が少なくなってしまうという問題もある。

Stalder et al.⁴⁴⁾は66の研究を対象としてメタ分析を実施し、毛髪コルチゾールの特徴や考慮すべき共変量についての検討をおこなっている。毛髪コルチゾールは年齢、性別、洗髪の頻度、ヘアトリートメント、経口避妊薬において統計的な有意差（有意傾向含む）があるとされたが、それぞれの毛髪コルチゾールとの関連性はかなり弱いため、解析の際に共変量として加えるなどの統計的調整によって十分に対処可能であると結論づけている。こうした先行研究の知見に照らして、得られるサンプル数を最大化させていくことが大切である。

5. おわりに

本論考では、毛髪コルチゾールが臨床研究においてどのように用いられ、どのように解釈されているのかについて論じてきた。心身の健康に影響を及ぼす慢性ストレスに対して、毛髪コルチゾールはその特性上、これまで用いられてきたさまざまな指標の限界を乗り越えていけるポテンシャルを秘めていると考えられる。一方で先行研究を概観すると一貫した結果が出ておらず、十分に有用な指標とは言い難い現状があるのも確かである。そんな中で近年の研究では、それぞれの研究間での矛盾する結果を統合する理論が生まれつつある。「ストレスが高まればコルチゾールも増加する」という単純な図式ではなく、「ストレスの初期においてはコルチゾールは増加し、慢性化することによって減少に転じる」という2段階のタイムラインは、今後の毛髪コルチゾール研究において重要な示唆を与える。加えて、単に「コルチゾールが高いか低い

か」ではなく、「標準からどれくらい逸脱しているか」という視点で検討することで、慢性ストレスからの影響の実態をより正確に捉えられるようになる可能性がある。

6. 引用文献

- 1) 井澤修平・城月健太郎・菅谷渚・小川奈美子・鈴木克彦・野村忍 2007. 「唾液を用いたストレス評価―採取及び測定手順と各唾液中物質の特徴―」『日本補完代替医療学会誌』 第4巻, 第3号, pp. 91-101.
- 2) 菅谷渚・井澤修平・野村収作 2021. 「新しいストレス評価手法としての毛髪・爪コルチゾールの妥当性」『心身医学』 第61巻, 第6号, pp. 496-505.
- 3) Jos A Bosch, Christopher Ring, Eco J C de Geus, Enno C I Veerman, Arie V Nieuw Amerongen. 2002. "Stress and secretory immunity." *Int Rev Neurobiol* 52: 213-53.
- 4) 井澤修平・三木圭一 2017. 「毛髪・爪試料を利用した慢性的・蓄積的なストレスホルモン分泌の評価：産業ストレス研究における展望」『産業ストレス研究』 第24巻, 第2号, pp. 213-218.
- 5) Kintz P. 2003. "Testing for anabolic steroids in hair: a review." *Leg Med (Tokyo)* 5: 29-33.
- 6) Jean-Sébastien Raul, Vincent Cirimele, Bertrand Ludes, Pascal Kintz. 2004. "Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair." *Clinical Biochemistry* 37: 1105-1111.
- 7) Hobo Y, Nishikawa J, Miyashiro Y, Fujikata A. 2020. "Measurement of steroid hormones by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with small amounts of hair." *Steroids* 164: 108732.
- 8) Koumantarou Malisiova E, Mourikis I, Darviri C, Nicolaidis NC, Zervas IM, Papageorgiou C, Chrousos GP. 2021. "Hair cortisol concentrations in mental disorders: A systematic review." *Physiol Behav* 1; 229: 113244.
- 9) Jessica G. Abell, Tobias Stalder, Jane E. Ferrie, Martin J. Shipley, Clemens Kirschbaum, Mika Kivimäki, Meena Kumari. 2016. "Assessing cortisol from hair samples in a large observational cohort: The Whitehall II study." *Psychoneuroendocrinology* 73: 148-156.
- 10) Dettenborn L, Tietze A, Bruckner F, Kirschbaum C. 2010. "Higher cortisol content in hair among long-term unemployed individuals compared to controls." *Psychoneuroendocrinology* 35; 9: 1404-1409.
- 11) 宮内文久 2020. 「毛髪に含まれるコルチゾール濃度を指標とした3交代勤務と2交代勤務のストレス度の比較」『日本職業・災害医学会会誌』第68巻, 第1号, pp. 71-76.
- 12) Manenschiijn L, van Kruysbergen RG, de Jong FH, Koper JW, van Rossum EF. 2011. "Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index." *J Clin Endocrinol Metab* 96; 11: E1862-5.
- 13) Dettenborn L. Ibid.
- 14) Lawes M, Hetschko C, Schöb R, Stephan G, Eid M. 2022. "Unemployment and hair cortisol as a biomarker of chronic stress." *Scientific Reports* 12: 21573.
- 15) Schaafsma FG, Hulsege G, de Jong MA, Overvliet J, van Rossum EFC, Nieuwenhuijsen K. 2021. "The potential of using hair cortisol to measure chronic stress in occupational healthcare: a scoping review." *J Occup Health* 63; 1: e12189.
- 16) Siegrist, J. 1996. "Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions." *Journal of Occupational Health Psychology* 1; 1: 27 - 41.
- 17) Herr RM, Almer C, Loerbroks A, Barrech A, Elfantel I, Siegrist J, Gündel H, Angerer P, Li J. 2018. "Associations of work stress with hair cortisol concentrations - initial findings from a prospective study." *Psychoneuroendocrinology* 89: 134-137.
- 18) Penz M, Siegrist J, Wekenborg MK, Rothe N, Walther A, Kirschbaum C. 2019. "Effort-reward imbalance at work is associated with hair cortisol concentrations: Prospective evidence from the Dresden Burnout Study." *Psychoneuroendocrinology* 109: 104399.
- 19) Herr RM, Barrech A, Gündel H, Lang J, Quinete NS, Angerer P, Li J. 2017. "Effects of psychosocial work characteristics on hair cortisol - findings from a post-trial study." *Stress* 20; 4: 363-370.
- 20) Gidlow CJ, Randall J, Gillman J, Silk S, Jones MV. 2016. "Hair cortisol and self-reported stress in healthy, working adults." *Psychoneuroendocrinology* 63: 163-169.
- 21) Bryson HE, Price AM, Goldfeld S, Mensah F. 2021. "Associations between social adversity and young children's hair cortisol: A systematic review." *Psychoneuroendocrinology* 127: 105176.
- 22) Wong KE, Wade TJ, Moore J, Marcellus A, Molnar DS, O'Leary DD, MacNeil AJ. 2022. "Examining the relationships between adverse childhood experiences (ACEs), cortisol, and inflammation among young adults." *Brain Behav Immun Health* 20; 25: 100516.
- 23) Trickett PK, Noll JG, Susman EJ, Shenk CE, Putnam FW. 2010. "Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse." *Dev Psychopathol* 22; 1: 165-175.
- 24) Susann Steudte, Clemens Kirschbaum, Wei Gao, Nina Alexander, Sabine Schönfeld, Jürgen Hoyer, Tobias Stalder, 2013. "Hair Cortisol as a Biomarker of Traumatization in Healthy Individuals and Posttraumatic Stress Disorder Patients." *Biological Psychiatry* 74; 9: 639-646.
- 25) Sarah Schumacher, Sinha Engel, Hannah Klusmann, Helen Niemeyer, Annika Küster, Sebastian Burchert, Nadine Skoluda, Heinrich Rau, Urs M. Nater, Gerd-Dieter Willmund, Christine Knaevelsrud, 2022. "Trauma-related but not PTSD-related increases in hair cortisol concentrations in military personnel." *Journal of Psychiatric Research* 150: 17-20.
- 26) Susann Steudte. Ibid.
- 27) Koumantarou Malisiova E. Ibid.
- 28) Aizpurua-Perez I, Arregi A, Labaka A, Martinez-Villar A, Perez-Tejada J. 2023. "Psychological resilience and cortisol levels in adults: A systematic review." *Am J Hum Biol* 35; 12: e23954.
- 29) Xiang L, Zeng X, Luo Y, Tan S, Wang F, Mao X. 2024. "The association between psychological resilience and hair cortisol concentration in adults: A systematic review and meta-analysis." *Int J Psychiatry Med* 59; 2: 182-198.
- 30) Romero-Gonzalez B, Puertas-Gonzalez JA, Strivens-Vilchez H, Gonzalez-Perez R, Peralta-Ramirez MI. 2020. "Effects of cognitive-behavioural therapy for stress management on stress and hair cortisol levels in pregnant women: A randomised controlled trial." *J Psychosom*

(指導教員 滝沢龍准教授)

- Res 135: 110162.
- 31) Iglesias S, Jacobsen D, Gonzalez D, Azzara S, Repetto EM, Jamardo J, Gómez SG, Mesch V, Berg G, Fabre B. 2015. "Hair cortisol: A new tool for evaluating stress in programs of stress management." *Life Sci* 15; 141: 188-192.
 - 32) Fendel JC, Aeschbach VM, Schmidt S, Göritz AS. 2021 "The impact of a tailored mindfulness-based program for resident physicians on distress and the quality of care: A randomised controlled trial." *J Intern Med* 290; 6: 1233-1248.
 - 33) Laufer S, Schulze L, Engel S, Klusmann H, Skoluda N, Nater UM, Knaevelsrud C, Schumacher S. 2023. "The effect of an internet-based intervention for depression on cortisol and alpha-amylase." *Psychoneuroendocrinology* 152: 106082.
 - 34) Rogerson O, Wilding S, Prudenzi A, O'Connor DB. 2024. "Effectiveness of stress management interventions to change cortisol levels: a systematic review and meta-analysis." *Psychoneuroendocrinology* 159: 106415.
 - 35) Steudte-Schmiedgen S, Kirschbaum C, Alexander N, Stalder T. 2016. "An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder: Insight from recent hair cortisol findings." *Neurosci Biobehav Rev* 69: 124-135.
 - 36) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. 2002. "Neurobiology of depression." *Neuron* 34; 1: 13-25.
 - 37) Steudte-Schmiedgen S. Ibid.
 - 38) Bryson HE. Ibid. s
 - 39) Schindler-Gmelch L, Capito K, Steudte-Schmiedgen S, Kirschbaum C, Berking M. 2024. "Hair Cortisol Research in Posttraumatic Stress Disorder - 10 Years of Insights and Open Questions. A Systematic Review." *Curr Neuropsychopharmacol* 22; 10: 1697-1719.
 - 40) Yirmiya K, Motsan S, Zagoory-Sharon O, Schonblum A, Koren L, Feldman R. 2023. "Continuity of psychopathology v. resilience across the transition to adolescence: role of hair cortisol and sensitive caregiving." *Psychological Medicine* 53; 10: 4487-4498.
 - 41) Sarah Schumacher, Sinha Engel, Hannah Klusmann, Helen Niemeyer, Annika Küster, Sebastian Burchert, Nadine Skoluda, Heinrich Rau, Urs M. Nater, Gerd-Dieter Willmund, Christine Knaevelsrud. 2022. "Trauma-related but not PTSD-related increases in hair cortisol concentrations in military personnel." *Journal of Psychiatric Research* 150: 17-20.
 - 42) Buchmüller, T., Lembcke, H., Busch, J., Kumsta, R., Wolf, O. T., & Leyendecker, B. 2020. "Exploring hair steroid concentrations in asylum seekers, internally displaced refugees, and immigrants." *Stress* 23; 5: 538-545.
 - 43) S. M. Staufenbiel, B. W. J. H. Penninx, Y. B. de Rijke, E. L. T. van den Akker, E. F. C. van Rossum. 2015. "Determinants of hair cortisol and hair cortisone concentrations in adults." *Psychoneuroendocrinology* 60: 182-194.
 - 44) Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, Alexander N, Klucken T, Vater A, Wichmann S, Kirschbaum C, Miller R. 2017. "Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis." *Psychoneuroendocrinology* 77: 261-274.