F．健康危険情報
なし

G．研究発表
1. 論文発表
中野有美，古川壽亮，杉浦真弓，尾崎康彦，北折珠央，大林伸太郎．抑うつを伴う不育症患者のストレスと認知行動療法による改善 日本周産期新生児学会雑誌 2009 Dec. 45 巻 4 号 p1162-4
2. 学会発表
1) 中野有美，古川壽亮，杉浦真弓，尾崎康彦，北折珠央，大林伸太郎．抑うつを伴う不育症者のストレス 第 45 回日本周産期・新生児医学会　ワークショップ 12 不育症の新たな原因探索と治療, 2009 July.
2) 中野有美，古川壽亮，杉浦真弓，抑うつを伴う不育症患者に対する精神療法，第 9 回日本認知療法学会, 2009 Oct.

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中野有美, 古川壽亮, 杉浦真弓, 尾崎康彦, 北折珠央, 大林伸太郎	抑うつを伴う不育症患者のストレスと認知行動療法による改善	日本周産期新生児学会雑誌	45巻4号	p1162-4	2009

分担研究報告 11

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題：不育症夫婦のストレスとメンタルヘルスについての臨床研究

研究分担者　丸山　哲夫　慶應義塾大学産婦人科学専任講師

研究要旨
不育症の問題は、本人のメンタルヘスルだけでなく、夫婦の関係にも影響を及ぼす。しかし、患者夫婦は自発的に援助を求めてこない場合が多く、実際に医療介入を行うのは難しい現状がある。これまでにわれわれが施行した調査結果をもとに、どのような働きかけを夫婦が求めているのかを検討したうえで、医療現場の限られた環境の中で効率的で有効な介入を模索した結果、「不育症学級」を診療の一環として組み込む形にした。同時に、夫婦におけるメンタルヘルスの評価法として、日本語版 perinatal grief scale (PGS)を作成し、その標準化と妥当性の検討を行った。この PGS 等を活用した不育症夫婦のメンタルヘルスのアセスメントを通じて、「不育症学級」の有効性について調査と解析を開始した。

A．研究目的

【1】これまでのわれわれの研究から、不育症に対して夫婦間で感じ方に差があること、不育症診療の負担が夫婦のメンタルヘルスに負に影響を及ぼすことなどが明らかになった。また、メンタルサポートの援助希求が少なくないこと、不育症に関する知識や今後の見通しについての情報が不足していると感じていることなどから、「不育症学級」を開催し、そこで上記の知識面とメンタル面の介入を行い、その介入の夫婦への効果を検討することを目的とした。【2】流産、死産を含めた周産期の妊娠ロス（pregnancy loss）後のメンタルヘスルの指標として、抑うつ、不安とともにグリーフ（悲嘆反応）が 3 本柱として一般的であるが、我が国にはこのグリーフの程度を測る適切な尺度が存在しなかったため、この領域でもっとも使用されている Perinatal grief scale (PGS)の日本語版を作成し、臨床に役立てることを目的とした。

B．研究方法

【1】不育症外来の初診患者を中心に研究参加の同意を得た上で、「不育症学級」の情報を提供した。我々の計画した「不育症学級」は 2 部構成となっており、前半に不育症に関する知識と今後の見通しについての分かりやすい講義をし、後半に不育症特有のメンタルヘルスに関する情報提供をもとに、参加者間で今までの経験を分かち合い、今後の妊娠に対してどのようにとらえればいいのかについて考える時間とした。この学級にはこのようなグループワークの経験を持つ不妊カウンセラーがコーディネーターとして複数参加している。この介入の評価として参加前と後にメンタルヘルスの指標である抑うつ（BDI, K6)、不安（STAI)、グリーフ(PGS)に関する質問紙を用いて評価するとともに、「不育症学級」参加者に対しては内容の満足度に関するアンケートを行っている。同時に「不育症学級」に参加しない人（非介入群）に関しても初診時とその 2 カ月後の同内容の質問紙を記入してもらい、両群を比較することとした。【2】 Native speaker との back translation を繰り返し、日本語版を作成した。単発流産後、反復流産後の患者に回答してもらい、各項目の妥当性を統計学的に検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は【1】【2】ともに慶應義塾大学倫理委員会の承認を得て、対象者に説明をし、同意を得たうえで実施している。

C．研究結果

【1】現在までに不育症学級を 3 回施行し、9

組の夫婦が参加している。2010年の前半まで継続し、より多くの夫婦をリクルートしたうえで、介入群、非介入群の抑うつ、不安、グリーフ（悲嘆反応）を中心としたメンタルヘルスの経時的変化を比較評価する。また、介入群の「不育症学級」参加後のアンケートをもとに、その内容と、メンタルサポートとしての効果を評価する。現在までに参加した夫婦の感想では「原因を調べ、治療をしてもらおうと思って受診したが、原因不明がこれだけあることを知っただけで意味があった」「夫婦の感じ方の違いに気付いて楽になった」「このような悩みが自分たちだけでないことがわかってよかった」など参加の意義を表す言葉があがっている。【2】PGSではrangeは78～91に入ることが多く、91点以上が強いグリーフの程度を示すとしている。当施設の不育症外来初診患者の中で最後の流産から1年以内の男女からの回答では女性25名のrangeは46-128で、mean scoreは89.7、78点以上が15/25人、91点以上の強いグリーフの程度を示唆するのは12/25人(48%)であった。一方男性10名の回答ではrangeは46-95でmean scoreは73.4点、78点以上は4/10人で91点以上は2/10人(20%)であった。さらに回答数を増やしPGSの妥当性の検討する方針である。

D．考察

現時点では不育症学級の受講は患者夫婦の自発的な意志による。ただし、本研究における知見が集積し不育症学級のより良い在り方が確立されていく過程において、受講夫婦をランダム化して不育症学級の妥当性を検証する研究計画も想定している。また、PGSについては、抑うつ（BDI, K6)や不安（STAI)とのパラメーターとの関連から検討し、必要に応じて適宜修正していく可能性も残す。

本研究班による研究も含め、今後の不育症研究が進んでいくなかで、確たるEBMに必ずしも基づかない検査や治療は淘汰されていく可能性が考えられる。その結果、無治療で次回の妊娠に臨む不育症カップルが増えていくことが予想される。そのようなカップルのメンタルヘルスに対するアセスメント並びに次回妊娠・生児獲得を目指す際のメンタルサポートの重要性が、今後益々増していくと思われる。PGSは、そのアセスメントの一方法として、また、「不育症学級」はメンタルサポートのひとつとして位置付けられる。

E．結論

「不育症学級」を組み込んだ不育症診療を立ち上げて、その在り方を模索し評価・検討を開始した。また、不育症特有のメンタルヘルスを評価する指標として、日本語版perinatal grief scale (PGS)を作成し、その標準化と妥当性の検討を行っている。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) Maruyama T; Therapeutic Strategies for Implantation Failure due to Endometrial Dysfunction. J. Mamm. Ova Res. 2009; 26, 129-133.

2) Arase T, Uchida H, Kajitani T, Ono M, Tamaki K, Oda H, Nishikawa S, Kagami M, Nagashima T, Masuda H, Asada H, Yoshimura Y, Maruyama T; The UDP-glucose recepter P2RY14 triggers innate mucosal immunity in the female reproductive tract by inducing IL-8. J Immunol. 2009; 182, 7074-7084.

2. 学会発表

1) 各務真紀，小泉智恵，笠原麻里，小澤伸晃，塚原優己，久保隆彦，左合治彦，北川道弘，名取道也，丸山哲夫，吉村泰典；不安・抑うつ傾向の高い妊産婦の背景因子と支援の必要性について．第61回　日本産科婦人科学会．京都府京都市・国立京都国際会館．2009.4.3－4.5.

2) 齋藤　滋，田中忠夫，藤井知行，杉

俊隆，丸山哲夫；本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究．第45回　日本周産期・新生児医学会．愛知県名古屋市・名古屋国際会議場．2009.7.12 - 7.14.

3) 千代田達幸，丸山哲夫，小田英之，各務真紀，西川明花，内田　浩，田中　守，青木大輔，吉村泰典；複数の合併症を発症した抗リン脂質抗体症候群妊婦の一例．第117回日本産科婦人科学会関東連合地方部会．東京都千代田区・都市センターホール．2009.6.14.

4) 杉浦真弓，青木耕治，藤井知行，藤田富雄，川口里恵，丸山哲夫，小澤伸晃，杉　俊隆，竹下俊行，齋藤　滋；染色体転座をもつ反復流産患者の次回生児獲得率-他施設共同研究．第53回　日本人類遺伝学会．神奈川県横浜市・パシフィコ横浜会議センター．2009.9.27 - 9.30.

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
朝日新聞（2009年11月13日朝刊）の第一面にて、「繰り返し流産16人に1人」の見出しで以下の紹介：
「・・・しかし、不育症で悩むカップルは多かった。慶應大の丸山哲夫講師は専門外来を受診した150組の心への影響を調べた。77組の夫婦のうち、女性の33人（43%）、男性の11人（14%）に抑うつ傾向が見られた。その原因として、長期の医療機関受診や高額な治療費などを挙げた。・・・」

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maruyama T	Therapeutic Strategies for Implantation Failure due to Endometrial Dysfunction	Journal of Mammalian Ova Research	26	129-133	2009
Arase T, Uchida H, Kajitani T, Ono M, Tamaki K, Oda H, Nishikawa S, Kagami M, Nagashima T, Masuda H, Asada H, Yoshimura Y, Maruyama T	UDP-glucose recepter P2RY14 triggers innate mucosal immunity in the female reproductive tract by inducing IL-8	Journal of Immunology	182	7074-7084	2009

分担研究報告 12

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題：不育症女性に対する精神的支援に関する研究
～不育症女性の顕在性不安～

研究分担者　中塚幹也　岡山大学大学院保健学研究科　教授
岡山県不妊専門相談センター「不妊・不育とこころの相談室」責任者

研究要旨
不育症の女性では，繰り返される流死産経験が精神的状態に影響する可能性がある．このため，岡山大学病院不育症外来を受診し同意の得られた不育症女性75名に対して，MAS:Manifest Anxiety Scaleを用いて，顕在性不安を評価した．
MAS得点から，不安障害領域に属する女性は6名（8.0%），うつ病領域に属する女性は3名（6.2%）存在していた．流死産回数と生児の有無との関連をみたところ，流死産4回以上の中で，生児あり群は生児なし群に比較して有意に高得点であり，不安障害，うつ病の合併を念頭に支援することが必要であると考えられた．

A．研究目的

不育症の女性では，繰り返される流死産経験が精神的状態に影響する可能性がある．また，その後も次回の妊娠に対して不安を抱えている場合が多いことも予測される．本研究では，不育症外来受診者の抑うつ傾向と顕在性不安を評価し，その支援に関して検討した．

B．研究方法

2008年5月～2009年6月に岡山大学病院産科婦人科不育症外来を受診し，同意の得られた不育症女性75名を対象とし，自己記入式質問紙調査を施行した．顕在性不安の評価には，J. Taylor の顕在性不安尺度（MAS:Manifest Anxiety Scale）の日本語版を用いた．

尚，研究への参加，中止は自由意思であり，不参加や中止により，いかなる不利益も受けないことを説明し，同意のもと行った．回収したデータは本研究にのみ使用した．

C．研究結果

対象の年齢は，33.1±4.1（mean±S.D.）［21～41］歳，既往流死産回数は2.9±1.5［1～7］回，うち，生児を獲得していた女性は16名（21.3%）であった．

MAS得点は，15.8±6.1［2～35］であり，不安障害領域になる22点以上の者が6名（8.0%），うつ病領域になる27点以上の者が3名（6.2%）存在した．

MAS得点と年齢については，弱い相関が認められ（r=0.2，p<0.05），年代別にMAS得点を比較すると，20代（n=12）は19.7±6.5，30代（n=59）は15.1±5.8，40代（n=4）は13.3±6.6であり，20代は30代に比較して，有意に高かった（p<0.05）．また，対象を高齢妊娠・出産の区切りとなる35歳で2群に分けてMAS得点を比較すると，34歳以下の群（n=48）は15.9±6.0，35歳以上の群（n=27）は15.5±6.5であり，両群間に差は認められなかった．

MAS得点と流死産回数については，弱い相関が認められ（r=0.2，p<0.04），習慣性流産とされる流死産回数3回で対象を2群に分けてMAS得点を比較すると，流死産回数3回以下の群（n=57）は15.2±5.1，4回以上の群（n=18）は17.6±8.6であり，両群間に差は認められなかった．

生児の有無について対象の2群に分けてMAS得点を比較すると，生児なし群（n=59）は14.9±5.8，あり群は18.8±6.5であり，両群間に有意差は認められなかった．

これをふまえて，流死産回数と生児の有無で計4群に分けてMAS得点を比較すると，流死産3回以下かつ生児なし群（n=45）は14.8±5.2，流死産3回以下かつ生児あり群（n=12）は16.7±4.6，流死産4回以上かつ生児なし群（n=14）は15.4±7.7，流死産4回以上かつ生

児あり群（n=4）は 25.3±7.9 であり，流死産4回以上の中で，生児あり群は生児なし群に比較して有意に高かった（p<0.02）．

D．考察

不育症外来を受診している女性の中には，不安障害領域やうつ病領域に入る者がおり，流死産後，数ヶ月の間に紹介され当院を受診している今回の対象は，うつ病発症のリスクが高いと考えられる．

また，MAS 得点は，流死産回数 4 回以上の対象において，生児あり群は生児なし群に比較して有意に高かったが，流死産 4 回以上かつ生児ありの女性は，全員が生児獲得後に流死産を経験していた．このことから，必ずしも子どもがいることで精神的な問題が緩和されているとは限らず，また，問題なく出産した後に流死産を繰り返したことで，自分の身体の変化を感じ，不安が増強されている可能性が考えられた．

E．結論

本研究より，不育症外来の受診者に対して，MAS は性格的な不安傾向を把握する上では，有効であると考えられた．また，この不安傾向には，年齢や妊娠歴が影響する可能性が示唆された．

現在，これらの顕在性不安も含め，精神的ストレスと各種の内分泌学的検査データ，免疫学的検査データとの関連を検討するため，潜在性高プロラクチン血症，NK 活性，Th1/Th2 比などとの関連を検討中である．

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

江見弥生，莎如拉，松田美和，清水恵子，小谷早葉子，菊池由加子，鎌田泰彦，平松祐司，中塚幹也．不育症症例における初診時の顕在性不安の検討．岡山県母性衛生 26（印刷中）．

2. 学会発表

1) 菊池由加子，松田美和，清水恵子，小谷早葉子，鎌田泰彦，平松祐司，中塚幹也．不育症における先天性子宮形態異常と妊娠予後．第 45 回日本周産期・新生児医学会 2009 年 7 月 12～14 日．

2) 中野裕子，菊池由加子，佐々木愛子，松田美和，小谷早葉子，清水恵子，鎌田泰彦，中塚幹也，平松祐司．抗凝固療法が奏功せず治療に苦慮した不育症の 1 例．第 62 回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会 2009 年 9 月 26～27 日．

3) 江見弥生，佐々木愛子，松田美和，秦久美子，大谷友夏，中塚幹也．不育症当事者の思い－ピアサポートグループへの入会時アンケートより－．第 50 回母性衛生学会 2009 年 9 月 27～28 日．

4) 難波沙由里，矢冨茜，久下さくら，三谷久美子，奥村永里子，江見弥生，中塚幹也．不育症のヘパリン治療：医療スタッフによる注射と自己注射との負担の比較．第 50 回母性衛生学会 2009 年 9 月 27～28 日．

5) 矢冨茜，久下さくら，三谷久美子，奥村永里子，難波沙由里，米藤由貴，江見弥生，中塚幹也．流死産時の環境，医療スタッフの対応とその後の不育症女性の心理．第 50 回母性衛生学会 2009 年 9 月 27～28 日．

6) 後藤由佳，奥田博之，中塚幹也．女性の心拍変動と神経症との関連．第 62 回日本自律神経学会 2009 年 11 月 5～6 日．

7) 江見弥生，莎如拉，松田美和，清水恵子，小谷早葉子，菊池由加子，鎌田泰彦，平松祐司，中塚幹也．不育症症例における初診時の顕在性不安の検討．第 26 回岡山県母性衛生学会 2009 年 11 月 7 日．

8) 江見弥生，莎如拉，松田美和，菊池由加子，小谷早葉子，清水恵子，佐々木愛子，鎌田泰彦，中塚幹也．不育症女性の抑うつ傾向と顕在性不安の評価．第 54 回日本生殖医学会 2009 年 11 月 21～23 日．

9) 田淵和宏，中塚幹也，清水恵子，莎如拉，松田美和，菊池由加子，小谷早葉子，Chebib Chekir，佐々木愛子，鎌田泰彦，平松祐司．不育症症例における潜在性高プロラクチン血症の検討．第 54 回日本生殖医学会 2009 年 11 月 21～23 日．

10) 岡崎倫子，中塚幹也，菊池由加子，田淵和宏，莎如拉，松田美和，小谷早葉子，清水恵子，Chebib Chekir，佐々木愛子，鎌田

泰彦，平松祐司．不育症症例におけるアッシャーマン症候群の検討．第54回日本生殖医学会 2009年11月21～23日．

11) 田淵和宏，菊池由加子，江見弥生，シェキル・シェビブ，サルラ，小谷早葉子，清水恵子，松田美和，佐々木愛子，鎌田泰彦，平松祐司，中塚幹也．不育症女性における免疫学的検査異常と気分プロフィール．第24回日本生殖免疫学会 2009年11月27～28日．

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む．）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

山陽新聞

発行所
山陽新聞社
岡山市北区柳町２－１－１
新聞製作センター
岡山市北区新屋敷町１－１－18

1面

2009年(平成21年)6月29日　月曜日

流産、死産を繰り返す「不育症」の女性の約４割が、病院の対応に不満を持っているという調査結果を、岡山大大学院の中塚幹也教授（看護学分野）らが28日までにまとめた。医療スタッフの配慮に欠けた言動が、流産、死産で傷ついた女性の精神状態をさらに悪化させている実態が浮かび上がったといえ、中塚教授は「次の妊娠に向けた意欲をそぐ一因」と指摘している。（民直弘）＝22面に関連記事

流産、死産繰り返す「不育症」の女性

病院対応に４割不満

岡山大大学院教授ら調査

配慮欠くスタッフも

不育症は、血液が固まりやすくなる凝固異常のため胎盤の血管が詰まることで起きたり、子宮の形態異常や染色体異常が原因。患者数など詳しい実態は分かっていない。

調査は厚生労働省の科学研究の一環。中塚教授と岡山大を今春卒業した助産師の矢富茜さんが、同大病院不育症専門外来を２００８年７～10月に受診した１０９人を対象にアンケートを行った。

結果は、病院の環境について回答した78人のうち、「良くなかった」としたのが32人（41％）。多かった理由（複数回答）は「大声で泣ける部屋を使えなかった」（60人）、死産を心理的に受け入れられない時期に「（別の人の元気な）赤ちゃんの泣き声が聞こえてきた」（19人）－などだった。

不愉快に感じた医療スタッフの対応（複数回答）は「看護師、助産師が『悲しいときは我慢しないで』などと声をかけてくれなかった」（67人）、医師から「『早く忘れなさい』と言われた」（12人）が多かった。中には、スタッフから「よくあること」と言われたり、泣くのをやめるよう注意された人も。

中塚教授は「不育症女性の85％は適切な検査と治療で出産できるようになるのに、立ち直れないまま治療をあきらめてしまう人も多い」とみている。

さらに妊娠に関する心理状態を点数化（最高１００点）して調査したところ、初めて妊娠したうれしさは平均80点だが、流産、死産を１回経験した後の妊娠は63点、２回経験後は53点と低下した。矢富さんは「再び子どもを亡くす不安から、本来なら喜びたい気持ちを必死に抑え込んでいる」と分析している。

死産は全国で年間約３万件（厚労省調べ）を数え、妊娠経験のある女性の約４割が生涯に流産を経験するというデータもある。

山陽新聞　22面
2009年(平成21年)6月29日　月曜日

「不育症」女性

心の傷抱え退院

余裕ない現場　ケア広がらず

流産や死産で悲しみに暮れ、ケアを受けることなく、心に深い傷を抱えたまま退院―。不育症に関する岡山大の調査で、病院に不満を感じる女性の実態が28日までに明らかになった。わが子の死に直面した母親の立ち直りを支えるグリーフ（悲嘆）ケアに取り組む医療機関は、全国でも数少ないとみられている。（1面関連）

グリーフケアが広がらない背景の一つには、医療現場の過酷な労働環境や高い訴訟リスクから、分娩をやめる病院などが増え、お産が特定の施設に集中している現状がある。

1993年からケアを行っている神奈川県立こども医療センター（横浜市）の猪谷泰史副院長は「（多くの医療機関では）急増する分娩をこなすのが精いっぱい。ケアまでとても手が回らないだろう」と説明する。

別の原因について、岡山大病院周産母子センター（岡山市北区鹿田町）の秦久美子副看護師長は「子どもの死が、その後の女性の人生にどれほど影響を与えるか考えられてこなかった」と指摘する。

わが子を失った現実に目を背け心にふたをすると、抑え込んだ悲しみは、うつ病や食欲不振、不眠などに形を変えて現れる。悲しみにきちんと向き合い、涙を流して感情を表に出すことが再起への第一歩とされる。

岡山大病院は2006年からグリーフケアに取り組んでいる。流産、死産の場合、家族だけで過ごせる部屋を可能な限り用意。母親は息絶えた赤ちゃんを入浴させたり、手作りしたベビー服を着せたり…。望むだけ子どもと過ごすことができる。

ケアを受けた女性からは「悲しいけれど、別れを受け入れることができた気がする」「（医療スタッフが）一緒に泣いてくれて、慰められた」などの声が寄せられた。

ケアを始めたばかりのころ、手探りで、どう接すればいいか分からず、もどかしかったーという秦副看護師長。「ただそばにいて悲しみを共有する姿勢、お母さんが前を向いて歩き出せるように手助けしたいと思う意識が大切。そのことに気付いた。ケアを特別難しく考える必要はない」と話す。

ケア開始後の調査では、スタッフの78％が「負担にならない」と答えたという。

不育症調査に当たった岡山大大学院の中塚幹也教授は「医療スタッフは流産、死産した女性に対し、腫れ物に触るような態度を取る傾向があるが、逆に孤独感を深めてしまう。女性の気持ちに寄り添い、悲しみを受け止める姿勢が求められる」と訴えている。（民直弘）

山陰新聞
2009年(平成21年)8月3日 月曜日

最新の治療法紹介

岡山大で不育症講演会

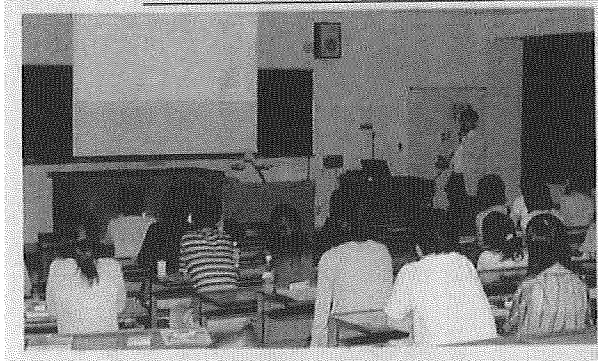
不妊症や、流産・死産を繰り返す「不育症」などをテーマとした講演会が2日、岡山市北区鹿田町の岡山大鹿田キャンパスであり、約80人が最新の治療法について学んだ。

医療スタッフでつくる「生殖医療サポーターの会OKAYAMA」のメンバーが、科学的根拠に基づいたバランスの良い食事の摂取が、不妊防止の一つとして大切と強調。県不妊専門相談センターの担当者が、公的機関や病院に設けられた相談窓口の積極的な活用を訴えた。

岡山大大学院の中塚幹也教授は、血液の流れが悪くなることで流産を繰り返す患者に対し、アスピリンなどの投与によって血が固まるのを防ぐ治療法を紹介し、「不育症の女性が子どもを持つまでには幾つものハードルがあるが、適切な医療を受けられるかどうかが重要」と指摘した。

講演会は、岡山大病院内に開設されている県不妊専門相談センターなどが主催し、今年が5回目。

(河内慎太郎)



不妊症や不育症などをテーマとした講演会

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中塚幹也	卵巣凍結保存の境界線	篠原駿一郎, 石橋孝明 編	よく生き、よく死ぬ、ための生命倫理学	ナカニシヤ出版	京都	2009	68-90
中塚幹也	多様な性をめぐって：性別はどうやって決まるのでしょうか？	岡山県教育庁人権・同和教育課	人権教育指導資料VI	岡山県教育庁人権・同和教育課	岡山	2009	106
中塚幹也	妊産褥婦の診察と検査／妊娠の診断と妊婦管理	石原理, 柴原浩章, 三上幹男, 板倉敦夫	講義録 産科婦人科学	メジカルビュー社	東京	2010	
中塚幹也	ジェンダーとセクシュアリティ	石原理, 柴原浩章, 三上幹男, 板倉敦夫	講義録 産科婦人科学	メジカルビュー社	東京	2010	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
江見弥生, 莎如拉, 松田美和, 清水恵子, 小谷早葉子, 菊池由加子, 鎌田泰彦, 平松祐司, 中塚幹也	不育症症例における初診時の顕在性不安の検討	岡山県母性衛生	26 号		(印刷中)

Yuka Goto, Hiroyuki Okuda, Mikiya Nakatsuka	Autonomic response in women with psychosomatic symptoms: short-term frequency, domain analysis of heart rate variability in ergometer loading	Journal of the Japan Society of Neurovegetative Research	46(4)	341-348	2009
中塚 幹也	新連載 性同一性障害の生徒の問題に向き合う 第1回　性同一性障害をめぐる社会的変遷	中学保健ニュース 高校保健ニュース	第1445号付録	2～3	2009年（平成21年）10月18日発行
中塚 幹也	第2回　思春期における性同一性障害の子ども	中学保健ニュース 高校保健ニュース	第1446号付録	2～3	2009年（平成21年）10月28日発行
中塚 幹也	第3回　学校保健の中でできる取り組み	中学保健ニュース 高校保健ニュース	第1447号付録	2～3	2009年（平成21年）11月8日発行
中塚 幹也，平松祐司	性同一性障害と思春期	産婦人科治療	99（6）	589-593	2009
中塚 幹也	特集　社会に向けて発信する岡大医療系キャンパス 「妊娠中からの母子支援」即戦力育成プログラム：なぜ，今，助産師キャリア支援なのか？	岡山医学会雑誌	121	177-181	2009

Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, Ishii K, Sasaki A, Oishi T, Sato T, Okahisa Y, Matsumoto Y, Namba Y, Kimata Y, Kuroda S.	Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	33(7)	1241-1244	2009
吉田真奈美, 溝口祥代, 山下真由, 中塚幹也	妊婦における食の安全性，葉酸，水銀の摂取に関する認識	母性衛生	50 (4)		2009
中塚幹也	流産，死産を繰り返す「不育症」の女性 病院対応に4割不満	山陽新聞	6月29日 朝刊	第1面 第22面	2009
中塚幹也	最新の治療法紹介　岡山大で不育症講演会	山陽新聞	8月3日 朝刊	第22面	2009

分担研究報告 13

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題：母体ストレスと着床に関する検討

研究分担者　下屋　浩一郎　川崎医科大学産科婦人科学教授
勝山　博信　川崎医科大学公衆衛生学教授
森本　兼曩　大阪大学医学部環境医学教授

研究要旨
母体のストレスによって妊娠中の様々な合併症のリスクが増加することが報告されている。自然流産あるいは不育症においても着床時期の母体のストレス量が流産すなわち着床障害と関連する可能性が考えられる。体外受精・胚移植における着床率と妊娠早期の母体ストレスとの関連について質問票や唾液中ストレスマーカーによって明らかにし、着床率改善のための情報を得ることを目的とし、さらにその成果から流産と妊娠初期の母体ストレスとの関連について検討することを目指した。体外受精・胚移植治療中の不妊症患者においては多数が抑うつ傾向にある。しかしながら SDS、GHQ28 の質問票の結果と着床との間には相関は見られなかった。 唾液中コルチゾール値は着床成功群で有意に低値を示し、アミラーゼは有意に高値を示した。クロモグラニンA/蛋白比には有意差は認められなかった。 着床前および着床期では、着床成功群で唾液中コルチゾール値が低かったが、アミラーゼは有意に高値を示した。クロモグラニンA/蛋白には有意差は認められなかった。一方、黄体後期にはいずれのマーカーにおいても差は認められなかった。唾液中のストレスマーカーの測定は不育症・不妊症症例においても有効なツールとなる可能性がある。

A．研究目的

母体のストレスによって妊娠中の様々な合併症のリスクが増加することが報告されている。自然流産あるいは不育症においても着床時期の母体のストレス量が流産すなわち着床障害と関連する可能性が考えられる。しかしながら、これを検討することは現実的には困難である。不妊治療とりわけ体外受精・胚移植においては着床時期が明確であることからこの検討が容易である。さらに不妊治療においても母体のストレスと治療成績との関連は重要な情報となり得る。しかしながら妊娠初期の流産と母体ストレスの関連や体外受精・胚移植の際の母体ストレスと着床率に関する検討は少ない。本研究では体外受精・胚移植における着床率と妊娠早期の母体ストレスとの関連について質問票や唾液中ストレスマーカーによって明らかにし、着床率改善のための情報を得ることを目的とし、さらにその成果から流産と妊娠初期の母体ストレスとの関連について検討することを目指した。

B．研究方法

【研究対象】不妊専門クリニックにおいて体外受精・胚移植（顕微授精、凍結卵移植を含む）を受ける患者
【研究期間】平成２１年１月～平成２１年１０月
【評価項目】
＜患者背景＞年齢、労働、喫煙など
＜検査項目＞
１．質問表によるストレス解析
２．唾液中のストレス量の定量化
唾液中のコルチゾール、クロモグラニンA、アミラーゼの測定
＜妊娠の帰結＞着床成功率
唾液採取は採卵日より１日おきにサリベットを用いて唾液を採取し、次回月経開始または妊娠反応確認時点までとした。採取した検体は次回外来受診まで冷所にて保存し、質問表は自宅にて記入し、外来受診時に回収した。検体は、遠心分離にて唾液を回収後、スピッツに移して凍結保存し、ストレスマーカー（コルチゾール、クロモグラニンA、アミラーゼ）の測定を行った。妊娠成立群

と不成立群の患者背景を比較し、質問表によるストレス度評価との比較検討を行った。また、両群におけるストレスマーカー測定値の違いを経時的変化とともに比較検討した。

（倫理面への配慮）

（1） 被験者に理解を求め同意を得る方法

本人の署名入りのインフォームドコンセントの文書を保存する。研究者の連絡先を書いた文書を調査対象者に渡す。説明文書と同意書は別に添付した。

（2）被験者の受ける利益と損失

本研究では介入試験を行わず、被験者の利益および損失ともに生じる可能性はない。

（3）人権及びプライバシーへの配慮

本試験にかかわる者は、参加する全ての被験者のプライバシーを保護するため、以下の事項に配慮する。また、業務上被験者のプライバシーを知り得る者はその秘匿を保持する。

（4）倫理委員会の承認

本研究にあたって川崎医科大学・川崎医科大学附属病院倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

検討症例は46例（体外受精18例、凍結胚移植28例）で平均年齢33.4歳（25～39歳）であった。着床例は12例 、妊娠継続例は8例であった。患者年齢、治療内容、労働時間、ストレス自覚の有無、喫煙、飲酒などには着床成功群と非成功群との間で差は認められなかった。また、質問票によるストレス度および健康指標度については SDS の平均スコアーが着床成功群で39.5、非成功群で39.2と有意差は認められず、GHQの平均スコアーも着床成功群で5.6、非成功群で5.1と有意差は認められなかった。また、抑うつ傾向にある症例が24例（52%）と高頻度に認められた。抑うつ群と正常群の2群で検討しても着床率に有意差は認められなかった。また、包括的健康度評価法 GHQ-28 で健康不良群と正常群の2群で検討しても着床率に有意差は認められなかった。一方、唾液中のストレスマーカーについてはコルチゾールが着床成功群で 0.21±0.3μg/dL、非成功群で0.29±0.3μg/dL と着床成功群で有意に低値であった。また、アミラーゼは 82.4±81.6 と 66.5±79.1 と着床成功群で有意に高値であった。クロモグラニンA/蛋白比は着床成功群で低い傾向にあったが有意差は認められなかった。着床成功群においてコルチゾール値が低値となるのは着床前、および着床期においては有意差をもって認められたが、黄体期後期には有意差は認められなかった。アミラーゼの高値も2群で検討しても着床率に有意差は認められなかった。

D．考察

不妊症患者において唾液中ストレスマーカーを測定することにより、医師―患者関係や質問票からはとらえきれないストレスを客観的に評価し、早期からストレスに対する対応が可能となる可能性が考えられる。測定するストレスマーカーとしてはコルチゾールが有用と考えられる。本研究結果から 不妊治療において患者のストレスが着床と関連する可能性が示唆された。このことは妊娠初期（着床期）流産と母体ストレスが深く関連する可能性を示唆している。流産・習慣流産に対する予防・治療に母体ストレス評価と対応が重要である可能性を示唆している。今後はさらに患者のストレスケア（カウンセリング等）を行い、ストレスマーカーの変化、着床への影響を検討していく必要があると考えられる。

E．結論

体外受精・胚移植治療中の不妊症患者においては多数が抑うつ傾向にある。しかしながら SDS、GHQ28 の質問票の結果と着床との間には相関は見られなかった。 唾液中コルチゾール値は着床成功群で有意に低値を示し、アミラーゼは有意に高値を示した。クロモグラニンA/蛋白比には有意差は認められなかった。 着床前および着床期では、着床成功群で唾液中コルチゾール値が低かったが、アミラーゼは有意に高値を示した。クロモグラニンA/蛋白には有意差は認められなかった。一方、黄体後期にはいずれのマーカーにおいても差は認められなかった。唾液中のストレスマーカーの測定は不育症・不妊症症例において有効なツールとなる可能性がある。

F．健康危険情報

特になし