

## 分担研究報告 11

## 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 慶應義塾大学産科婦人科学専任講師

### 研究要旨

不育症患者に対するメンタルヘルスクアは、次の妊娠に対する前向きな気持ちを助け、妊娠成功率を改善するとされている tender loving care にも繋がると考えられる。外来診療の限られた環境の中で有効なメンタルヘルスクアのあり方を検証するために、夫婦単位での患者参加を特色とする「不育症学級」を開催することとした。心理指標によりその介入効果を非参加者と比較検討するとともに、参加者には参加後の感想を聞いた。

調査の結果、悲嘆反応や抑うつ傾向の強い女性が参加する傾向が認められた。その不安や悲嘆反応は、不育症学級への参加により有意に軽減された。夫婦でともに問題に向き合う時間を共有できたことへの肯定的な意見も多く聞かれた。

同時に、流産後の悲嘆反応を図るための心理指標である Perinatal Grief Scale (PGS) の日本語版を作成し、その標準化と妥当性の検討を行った。

### A. 研究目的

【1】不育症の問題は、女性患者のメンタルヘルスだけでなく、夫婦の関係にも影響を及ぼす。夫婦関係の悪化は次の妊娠に対する前向きな気持ちも損なう可能性がある。自発的に援助を求めない患者夫婦に対する有効な介入方法として、我々は「不育症学級」を企画し、夫婦単位での参加を呼び掛けた。その効果を検討することにより、不育症学級の有効性を明らかに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) 後の心理指標として、抑うつ、不安とともにグリーフ(悲嘆反応)が一般的であるが、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。そこで、この領域で最も使用されている Perinatal Grief Scale (PGS)(Toedter, et al. Am J Orthopsychiatry 1988)の日本語版を作成し、臨床への普及を図るべく、その妥当性の検証を目的とした。

### B. 研究方法

【1】初診時に不育症学級について案内し、興味を示した夫婦に研究参加について説明をし、同意を得た患者に対して第 1 回目のアンケート(I)の記入を依頼した。アンケートの内容は流産回数などの患者背景に加え、抑うつの心理指標(BDI, K6)、不安の心理指標(STAI)、悲嘆反応についての心理指標(PGS)を用いた。同じ内容のアンケート(II)を同時に手渡し、不

育症学級参加時はその後 1 ヶ月後、非参加時は初診から 2 ヶ月後の記入を依頼した。アンケート(I)、(II)の両方を記入した男女を不育症学級参加群と非参加群に分けて(I)、(II)の心理指標の得点差を比較した。また、不育症参加者には参加後にその感想をアンケートした。

不育症学級の内容は、①不育症に関する知識、②不育症のメンタルヘルス(各約一時間)である。メンタルヘルスクアのレクチャーの内容は、流産後に感じるグリーフ(悲嘆反応)、夫婦の感じ方の違い、流産とストレス、などについて説明し、ストレスや不安をなくそうとすることは難しいためうまく付き合うことを一番のメッセージとしている。さらに、レクチャーの後、患者同士の自由な意見交換の時間を設けた。

【2】初診時に回収した PGS の得点を年齢、流産回数、流産からの期間、育児希望年数、生児の有無など患者背景も併せ、日本語版の内的整合性につき解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学の倫理委員会にて承認を得ており、この研究参加に際しては担当者が研究について説明し、この匿名性の確保、中途拒否の自由、非参加において一切の不利益を得ないことなどを明言し、同意書を得てからの研究参加とした。アンケートを記入せず不育症学級参加を希望する場合も参加を許可した。

### C. 研究結果

【1】Iのみ回答した女性(n=52),と男性(n=37)のPGS,STAI,BDI,K6それぞれの心理指標の得点をみるとすべての項目で男性より女性の方が有意に高かった(表1)。これは2008年度に我々が報告した調査と同様の結果となった。

2009年10月~2010年12月の期間に「不育症学級」を全9回開催した。夫婦51人(23組男女+女性のみ5人)の参加者があった。女性の平均年齢は36.7歳(範囲29-45)、男性の平均年齢は38.2歳(29-52)、平均流産回数は2.7回(2-5)、流産からの平均期間は8.6ヶ月(0-36)、平均育児希望の期間3.7年(1-10)であった。

不育症学級参加群の女性(n=19)は初診時と参加後一ヶ月の心理指標の得点において、PGS,STAI-S,K6が有意に低下していたが、非参加群(n=11)はどの項目も有意な低下を認めなかった。男性では参加群(n=12)は初診時と参加後1ヶ月の心理指標ではSTAI-Sにて有意な低下を認めたが、非参加群(n=11)では有意な変化を認めなかった。(表2)

両群の年齢、流産回数、流産からの期間など患者背景に特に有意差はなかったが、不育症参加群の女性は非参加群の女性に比べ、初診時のPGS,K6が有意に高かった。

不育症学級参加者に対して、参加後に全9問1~4評点の36点満点でのアンケートにより不育症学級について評価してもらったところ、前半のレクチャーに対しては平均29.0点、後半のレクチャーに対しては平均28.5点(各質問平均3.22点、3.17点)と肯定的な評価が多かった。「レクチャーを受けて不育症の不安を減らすのに役に立ちましたか?」という質問に対して、前半の講義も後半のメンタルヘルスのレクチャーもともに94%が「大いに役立った」または「まあまあ役だった」としている。また、「全体としてあなたが受けたレクチャーに満足していますか?」という質問に対し、前半は96%が後半は94%が「とても満足」か「だいたい満足」を選んでいる。

前半の講義に関する自由記入の感想では、「不育症の全体像がつかめてよかった」、「原因や治療などわかりやすく説明していただいたので、今後の検査の目的を理解することができた」、「ゆっくり質問する時間があってよかった」といった声が多く、メンタルヘルスに関するレクチャーでは、「同じ悩みを持つ人の話が聞いて自分だけじゃないんだと思えてよかった」、「メンタル面もフォローしてくれる病院と思うと安

心して通院できる」、「悲しむ妻とどう接していいかわからなかったので聞いてよかった」といった意見が多かった。

【2】PGS日本語版を初診時に答えた女性(n=52)の平均スコアは89.1±22.3で、男性(n=37)の平均は66.0±18.3であった。男女の平均点には有意差( $P<0.001$ )があった。91点以上は強い悲嘆反応を示すが、女性は全体の44.2%、男性は10.8%であった。すべての項目をみると、Cronbachの $\alpha$ 信頼係数は.82であった。原著では全33項目をActive grief, Difficulty coping, Despairの3項目の質問(各11問づつ)に分けているが、それぞれの項目の内的整合性は、 $\alpha=.68, .85, .84$ であった。PGSの得点と流産回数、流産からの期間、育児希望の期間などに有意差は認めなかったが、子供がいる群は4名ではあるが、いない群に比べて有意にPGSの得点が低かった。PGSが91点以上の群は以下の群に比べて、BDI,K6,STAI-S,STAI,Tすべての項目において有意に得点が高かった。

### D. 考察

今回(I),(II)のアンケートを共に回収できた人数が少なかった点、患者それぞれ初診から2ヶ月後にすでに検査結果を聞いている人もいればいない人もいるなど、個々の患者によって状況が異なるため、一概に心理状態を比較できない点など、課題は残る。その点を考慮して、これら参加群、非参加群の妊娠転帰や妊娠中の不安について、今後観察していく必要がある。不育症学級を日常の臨床に導入する際は、マンパワーやコストの点も問題となるので、この点も今後の課題である。

PGS日本語版の妥当性について今後さらに症例数を増やす必要があり、更には1回の流産後や死産、新生児死亡後の症例も増やし検討する必要があるが、今回の調査の範囲内では、当初の目的の妥当性は証明できたと考える。

### E. 結論

今回の調査では、より悲嘆反応が強く、抑うつ的な女性が不育症学級に参加する傾向にあり、参加したことにより、有意に悲嘆、抑うつ、不安が軽減されることが分かった。学級参加者への感想も合わせると、不育症に関する正しい知識とともに、メンタルヘルスに関する知識を得ること、またメンタルヘルスケアにも心を配っている医療機関の姿勢そのものが、患者夫婦に安心感を与えている可能性がある。ま

た、夫婦単位での不育症学級への参加を促すことにより、多くの患者が夫婦で参加することとなり、夫婦への介入という形がとれた。患者夫婦にとっては、夫婦で参加することにより、とかく女性のみが向き合うことを求められる生殖・不育症の問題に、夫婦共に向き合って気持ちを共有することが可能となる。その結果、お互いを思いやり、次の妊娠に向けて前向きな気持ちを夫婦で持つことができる。本研究により、不育症診療における夫婦参加型の不育症学級の意義と重要性が示された。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ono M, Kajitani T, Uchida H, Arase T, Oda H, Nishikawa-Uchida S, Masuda H, Nagashima T, Yoshimura Y, Maruyama T: OCT4 expression in human uterine myometrial stem/progenitor cells. *Hum Reprod*. 2010; 25(8), 2059-2067.
- 2) Maruyama T, Masuda H, Ono M, Kajitani T, Yoshimura Y: Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. *Reproduction*. 2010; 140, 11-22.
- 3) Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, Arase T, Oda H, Uchida H, Asada H, Ito M, Yoshimura Y, Maruyama T, Okano H: Stem Cell-Like Properties of the Endometrial Side Population: Implication in Endometrial Regeneration. *PLoS ONE*. 2010; 5(4), e10387.
- 4) Maruyama T: Stem/progenitor cells and the regeneration potentials the human uterus. *Reprod Med Biol*. 2010; 9, 9-16.
- 5) 丸山哲夫: 子宮における幹細胞 産婦人科の実際 2010;59(9):1381-1387.
- 6) 丸山哲夫: ヒト子宮における幹細胞. *日本生殖内分泌学会雑誌* 2010; 15, 25-27.

##### 2. 学会発表

- 1) [セミナー]Tetsuo Maruyama; Human uterine stem/progenitor cells. Program in Developmental biology, Baylor College of Medicine(BCM). October 21, 2010, Huston,

USA

- 2) Tetsuo Maruyama, Kaoru Miyazaki, Hideyuki Oda, Sayaka Nishikawa-Uchida, Hiroshi Uchida, Yasunori Yoshimura; Significance of close and continuous monitoring of follicle development in the management of pregnancy-seeking patients with premature ovarian failure. American Society for Reproductive Medicine(ASRM). October 23-27, 2010, Denver, USA
- 3) [招請講演]Tetsuo Maruyama; Involvement of UDP-glucose and its receptor P2RY14 in mucosal innate immunity in the female reproductive tract. International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR). August 28-29, 2010, Osaka, Japan
- 4) Masanori Ono, Tetsuo Maruyama, Takashi Kajitani, Hiroshi Uchida, Hideyuki Oda, Sayaka Nishikawa-Uchida, Kaoru Miyazaki, Takashi Nagashima, Hirotaka Masuda, Hideyuki Okano, Yumi Matsuzaki, Yasunori Yoshimura; Prospective isolation and functional analysis of stem/progenitor cells from the human uterine myometrium. 8th International Society for Stem Cell Research (ISSCR). June 16-19, 2010, San Francisco, CA USA
- 5) [招請講演]Tetsuo Maruyama; Somatic Stem Cells in the myometrium and its putative implication in myoma formation. 26th European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE) June 27-30, 2010, Rome, Italy
- 6) 各務真紀, 小泉智恵, 三井真理, 丸山哲夫, 吉村泰典: 生殖補助医療による妊娠後, 嚴重な心身管理を要した摂食障害合併妊娠の一例. 第 55 回日本生殖医学会(徳島県徳島市・あわぎんホール)2010 年 11 月 11 日-12 日
- 7) 西川明花, 丸山哲夫, 宮崎 薫, 小田英之, 各務真紀, 内田 浩, 吉村泰典: 抗リン脂質抗体陽性不育症患者に対する抗血栓療法についての検討. 第 55 回日本生殖医学会(徳島県徳島市・あわぎんホール)2010 年 11 月 11 日-12 日
- 8) [ランチョンセミナー]丸山哲夫: 難治性不妊への対応-早発卵巣不全-. 第 28 回日本受

精着床学会総会(神奈川県横浜市・パンフィ  
コ横浜)2010年7月28日-29日

- 9) [シンポジウム]丸山哲夫:産婦人科医療と  
再生医療ソース-ヒト子宮由来幹細胞-第46  
回日本周産期・新生児医学会(兵庫県神戸  
市・神戸国際会議場)2010年7月11日-13  
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

【表 1】

	女性 n=52	男性 n=37	有意差
PGS	89.0(22.3)	66.0(18.3)	$P<0.001$
STAI-S	50.3(9.8)	44.6(9.7)	$P<0.01$
STAI-T	48.1(9.7)	42.9(8.0)	$P<0.01$
BDI	12.9(7.6)	6.2(5.3)	$P<0.001$
K-6	13.3(5.0)	9.5(4.3)	$P<0.001$

【表 2】

女性	不育症学級参加 (n=19)			不育症学級参加なし (n=11)		
	前(初診時)	後(1ヶ月後)	有意差	初診	2ヶ月後	有意差
PGS	98.4(18.5)	84.5(20.0)	$p<0.01$	79.2(28.9)	82.0(21.9)	<i>n.s.</i>
STAI-S	54.4(9.3)	49.0(10.6)	$p<0.01$	47.3(10.6)	44.3(9.1)	<i>n.s.</i>
STAI-T	52.3(9.5)	48.5(12.0)	<i>n.s.</i>	44.7(10.2)	43.4(9.3)	<i>n.s.</i>
BDI	14.4(9.1)	12.8(7.7)	<i>n.s.</i>	9.8(3.2)	9.1(4.6)	<i>n.s.</i>
K6	15.1(5.9)	11.8(3.8)	$p<0.01$	10.6(3.0)	8.9(2.5)	<i>n.s.</i>

男性	不育症学級参加 (n=12)			不育症学級参加なし (n=11)		
	前(初診時)	後(1ヶ月後)	有意差	初診	2ヶ月後	有意差
PGS	71.8(21.6)	67.5(9.7)	<i>n.s.</i>	71.1(16.5)	66.6(10.8)	<i>n.s.</i>
STAI-S	45.5(11.5)	39.7(8.6)	$p<0.05$	45.5(11.5)	41.2(7.7)	<i>n.s.</i>
STAI-T	41.9(7.0)	43.2(7.2)	<i>n.s.</i>	45.2(8.7)	41.1(8.2)	<i>n.s.</i>
BDI	7.9(4.9)	6.8(4.5)	<i>n.s.</i>	5.1(4.9)	5.6(4.9)	<i>n.s.</i>
K6	9.8(3.3)	9.0(2.3)	<i>n.s.</i>	10.2(5.9)	8.3(1.9)	<i>n.s.</i>

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
丸山哲夫	不育症:子宮奇形	日本生殖医学会	生殖医療ガイドブック2010	金原出版株式会社	東京都	2010	281-285

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
Ono M, Kajitani T, Uchida H, Arase T, Oda H, Nishikawa-Uchida S, Masuda H, Nagashima T, Yoshimura Y, <u>Maruyama T</u>	OCT4 expression in human uterine myometrial stem/progenitor cells.	Hum Reprod	25(8)	2059-2067	2010
<u>Maruyama T</u> , Masuda H, Ono M, Kajitani T, Yoshimura Y	Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology.	Reproduction	140	11-22	2010
Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, Arase T, Oda H, Uchida H, Asada H, Ito M, Yoshimura Y, <u>Maruyama T</u> , Okano H	Stem Cell-Like Properties of the Endometrial Side Population: Implication in Endometrial Regeneration.	PLoS ONE	5(4)	e10387	2010
<u>Maruyama T</u>	Stem/progenitor cells and the regeneration potentials the human uterus.	Reprod Med Biol	9	9-16	2010
丸山哲夫	子宮における幹細胞.	産婦人科の実際	59(9)	1381-1387	2010
丸山哲夫	ヒト子宮における幹細胞.	日本生殖内分泌学会雑誌	15	25-27	2010

## 分担研究報告 12



## 分担課題: 不育症女性の妊娠による束縛感と不安

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

不育症女性の妊娠中の束縛感と不安などを明らかにすることにより、精神的支援のあり方を検討することを目的に研究を行った。198名の妊婦(正常群132名, 不育症群66名)を対象とし、妊娠初期(10週前後)と妊娠中期(18-24週)に自己記入式質問紙調査を行なった。「妊娠への不安」は初期に不育症群の方が正常群に比較して有意に高値であった。「束縛感がある」は中期に不育症群の方が有意に高値であり、正常群は初期から中期に有意に低下したが、不育症群は有意な低下はなかった。「行動制限」は、初期、中期ともに不育症群では有意に高率であった。STAIの状態不安と特性不安は、両群間に有意差は認められなかった。花沢氏一般不安合計得点では初期に、16項目のうち4項目では初期、中期ともに不育症群は有意に高値であった。母性不安合計得点は、不育症群は初期に正常群に比較して有意に高値であり、妊娠経過領域は初期、中期ともに有意に高値であり、分娩の予想領域では初期に有意に高値であった。容姿の変化領域でのみ、有意に低値であった。生児の有無別では、母性不安の夫との関係領域で初期、中期ともに生児有り群の方が、無し群に比較して有意に高値であり、同様に、「私と夫の関係に満足」で生児有り群の方が無し群に比較しての有意に低値であった。流産回数別にみると、3回以上群が2回以下群に比較して「妊娠へのうれしさ」、PAIが有意に低値あり「夫、実父母、姑舅との関係に満足」では有意に低値であった。

不育症女性の妊娠中の不安や束縛感は強く持続しており、それは、自身の身体症状として表れたり家族関係にも影響を及ぼしたりしていた。このような心理や背景を理解した上での支援が求められる。

### A. 研究目的

不育症女性は繰り返す流産による悲しみから、妊娠中も精神的ストレスを多く抱えながら過ごすことになる。今回、不育症患者の不安、束縛感、自尊感情、胎児への愛着形成などを明らかにし、今後の支援の示唆を得ることを目的として研究した。

### B. 研究方法

2009年8月～2010年6月にA市の2病院で健診を受け、同意が得られ、母児ともに合併症の認められない妊婦198名(正常群132名, 不育症群66名)に対して、妊娠初期、中期に、属性、妊婦の気持ちや行動制限などの自己記入式質

問紙調査を行い、回収箱にて回収した。また、STAI、花沢氏妊娠期用不安尺度、Rosenbergの自尊感情尺度、PAI(胎児愛着尺度)なども使用した。

(倫理面への配慮)

岡山大学大学院保健学研究科看護学分野倫理委員会承認後、対象者に対し研究の趣旨、プライバシーの保護、調査の協力を辞退しても不利益が生じないことを口頭と書面で説明し同意を得た。尚、収集したデータは鍵付きの保管庫にて管理を行った。

### C. 研究結果

年齢は正常群  $30.3 \pm 5.2$  (mean  $\pm$  SD) 歳, 不育症群  $33.5 \pm 3.9$  歳, 既往流産回数は, 各  $0.6 \pm 0.9$  回,  $2.7 \pm 1.6$  回であった. 不育症群では, 不妊治療歴が 45.5% で, 低用量アスピリンの内服は 96.8% が行い, 52.0% がヘパリン注射治療中であった.

「妊娠に対する心の準備」, 「妊娠のうれしさ」は, 正常群と不育症群では, 有意差は認められなかった. 「妊娠に対する不安」では, 不育症群が正常群に比較して有意に高値であった. 妊娠に対する「束縛感がある」では, 中期に不育症群が正常群に比較して有意に高値であった. 正常群では初期から中期にかけて有意に低下するが, 不育症群では有意な低下は認められない. 妊娠による「行動を制限している」は初期, 中期ともに不育症群が正常群に比較して有意に高率であった. STAI の状態不安, 特性不安ともに両群間別, 時期別でも有意差は認められなかった. 状態不安の「高不安」は初期の不育症群に見られた. 花沢氏一般不安の合計得点では, 初期に不育症群が正常群に比較して有意に高値であり, 16 項目のうち 4 項目では, 初期, 中期ともに不育症群が正常群に比較して有意に高値であった. 花沢氏母性不安の合計得点では, 初期は不育症群の方が正常群より有意に高値であり, 妊娠の経過領域で不育症群の方が初期, 中期ともに有意に高値であり, 分娩の予想領域では不育症群の方が初期に有意に高値であった. 一方, 容姿の変化領域では, 初期に不育症群の方が有意に低値であった. PAI といとおしさは, 正常群と不育症群の間で有意差は認められなかった. PAI は, 両群ともに中期にかけて有意に増加した. 自尊感情は, 合計得点では有意差は認められなかったが, 2 項目で不育症群の方が有意に高値であった.

生児の有無との関連では, 「妊娠に対する心の準備」では, 生児の無い場合は, 不育症群が正常群に比較して有意に高値であった. 「妊娠に対する不安」は, 生児の有無に関わらず, 不育症群が正常群に比較して有意に高値であった. 「束縛感がある」, 「行動を制限している」, STAI の状態不安, 特性不安, 一般不安はいずれも時期別, 不育症の有無別, 生児の有無別で有意差は認められなかった. 状態不安の「高不安」は初期の不育症群の生児無し群に見られた. 母性不安では, 分娩の予想領域で, 生児無し群が初期に有意に高値であった. 夫との関係領域では不育症群の生児

有り群が初期, 中期ともに有意に高値となっていたのに対応して, 「夫の關係に満足」では不育症群の生児有り群が有意に低値であり, 同様の結果だった. PAI は中期に, 不育症群の生児なし群が有意に高値となっていた.

流産回数との関連では, 不育症群の流産回数 3 回以上群が, 2 回以下群に比較して初期に有意に「妊娠のうれしさ」, PAI がともに低値であり, 状態不安の「高不安」のレベルであった. また, 「夫, 両親, 姑舅との關係の満足」が有意に低値であった.

### D. 考察

不育症女性は, 妊娠への不安を持ち, それでも生児を望む気持ちと葛藤しながら, 「妊娠への心の準備」をしている. また, 不育症女性は, 流産の喪失体験を繰り返すことから, 流産回数が増加することにより, 妊娠自体を新たな不安, 恐怖と感じ, 「妊娠に対するうれしさ」が抑制されている. 「妊娠に対する不安」では, 生児の有無, 流産回数に関わらず, 不育症群では, 有意に高値であった. 支援者は, 「子どもがいるから」, 「まだ 2 回の流産だから」等の先入観を持って接することは適切ではない. 妊娠による束縛感を感じ, 行動を制限しながら, 妊娠中を過ごしている不育症妊婦へは, 精神的な束縛感の原因となっている疑問, 不安に丁寧に答え, それらを緩和する支援が必要である. 初期の不育症群, 不育症群の生児の無い群, 流産回数 3 回以上群等の STAI の状態不安の高不安群に属するハイリスク妊婦への配慮も重要である. 特性不安では有意差が認められなかったため, 不育症女性の不安は, 繰り返す流産により引き起こされていると考えられる. 一般不安では, 不育症妊婦は妊娠中, 常に不安を抱えており, 発汗等の身体症状も出現していることが認められた. 母性不安では, 不育症妊婦は妊娠継続と, 胎児の発育への不安が主であり, 自分の容姿の変化よりも赤ちゃんへの意識が高くなっていた. 今後は, 妊娠に続く出産, 育児への意識を少しずつもてるような支援が必要である. 不育症女性の生児あり群では, 初期, 中期ともに, 夫との関係領域の不安が高値であり, そのことと関連して, 夫との関係満足度が低値であった. これについては今後の研究課題である. 流産回数 3 回以上群では, うれしさ, PAI が低値で, STAI 状態不安が「高不安」となっており, 「夫, 両親, 姑舅との關係の満足」の満足度も低値

であった。不育症妊婦のなかでも、特に、流産回数が多くなっている場合は周囲への理解を得たり、良好なコミュニケーションのために、夫婦や家族でのカウンセリングも有用と思われる。自尊感情合計得点では、すべてにおいて、検討したが、有意差は認められなかった。不育症患者は、流産を繰り返し、生児を出産することがイメージできず、自分のアイデンティティが揺らぐことを経験したり、自分の体を責める気持ちを持ったりすることで、自尊感情が損なわれるのではないかと危惧していたが、今回の調査においては、不育症妊婦において必ずしも自尊感情の低下は見られなかった。

#### E. 結論

不育症女性の抱える不安は、妊娠中、高いレベルで持続しており、胎児への愛着形成を抑制したり、自身の身体症状として表れたり、家族関係にも影響を及ぼしていた。その不安は、個人特性から引き起こされたのではなく、流産、死産を繰り返すことによるストレスが要因であると考えられる。このような心理や背景を理解した上で、個別性を踏まえた、本人をはじめとする家族をも含めた支援が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 秦久美子. 不育症女性の妊娠による束縛感と不安. 岡山大学大学院保健学研究科博士前期課程論文(指導 中塚幹也)
- 2) 中塚幹也. 妊産褥婦の診察と検査／妊娠の診断と妊婦管理. 講義録産科婦人科学, 石原理, 柴原浩章, 三上幹男, 板倉敦夫編, メジカルビュー社, 東京, 2010年2月.
- 3) 中塚幹也. ジェンダーとセクシュアリティ. 講義録産科婦人科学, 石原理, 柴原浩章, 三上幹男, 板倉敦夫編, メジカルビュー社, 東京, 2010年2月.
- 4) Mikiya Nakatsuka. Endocrine treatment of transsexuals: assessment of cardiovascular risk factors. Expert Rev. Endocrinol. Metab. 5(3) 319-322, 2010
- 5) 中村恵子, 小野晴美, 芳賀真子, 中塚幹也. 岡大式の教育資材を用いた不育症患者に対する

へパリン自己注射指導の有用性の検討. 看護研究集録平成21年度 69-74, 2010

- 6) 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):568-574, 2010
  - 7) 小寺菜見子, 大田有貴子, 塩田萌, 中塚幹也. 不妊症に対する高校生と大学生の意識調査. 岡山県母性衛生. 第26号:43-44, 2010.
  - 8) 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. 第26号:45-46, 2010.
  - 9) 中塚幹也. LPS, AGEs 刺激による一酸化窒素(NO)産生酵素誘導とプロテアーゼインヒビター. Surgery Frontier 17(3):111-116, 2010.
  - 10) 江見弥生, 藤原順子, 中塚幹也. 不育症女性の抑うつ傾向と顕在性不安の検討:K6, MASを使用して. 日本不妊カウンセリング学会誌 9(1):43-44, 2010.
  - 11) 石丸文穂, 藤原順子, 江見弥生, 中塚幹也. 不妊専門相談センターによる遠隔地の出張相談. 日本不妊カウンセリング学会誌 9(1):77-78, 2010.
  - 12) 杉 俊隆, 中塚幹也(ライター 狩生聖子)知って得する!新「名医の最新治療」Vol.156 不育症. 週刊朝日 115(51)通巻 5037号 104-106, 2010年11月12日. 新「名医」の最新治療2011:その病気はこうやって治せ!朝日新聞出版, 東京.
  - 13) 不育症患者 1割 気分障害疑い. 山陽新聞. 2010年11月29日朝刊
- ##### 2. 学会発表
- 1) 清水恵子, 鎌田泰彦, 田淵和宏, 菊池由加子, 松田美和, シェキルシェビブ, 中塚幹也, 平松祐司. 子宮内膜症の診断における腹腔内貯留駅の有用性の検討. 第31回の日本エンドメトリオース学会. 2010年1月16-17日, 京都市.
  - 2) 鎌田泰彦, 清水恵子, 田淵和宏, 菊池由加子, 松田美和, シェキルシェビブ, 中塚幹也, 平松祐司. 子宮内膜症病変における活性化血小板の存在様式に関する検討. 第31回の日本エンドメトリオース学会. 2010年1月16-17日, 京都市.

- 3) 中塚幹也「将来の妊娠のために:生殖機能温存の実際」岡山県不妊専門相談センター. 第5回不妊・不育ところの研修会 2010年3月26日. 岡山市.
- 4) 内藤一郎, 大貫秀策, 中橋いずみ, 斎藤健司, 稲垣純子, 百田龍輔, 中塚幹也, 二宮義文, 大塚愛二. マウス子宮基底膜を構成するIV型コラーゲン $\alpha$ 鎖の免疫組織学的解析. 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会. 2010年3月28-30日. 岩手県.
- 5) 後藤 由佳, 奥田 博之, 中塚 幹也. 更年期女性における心拍変動-エルゴメーター負荷を用いた短時間測定法による月経及びホルモン補充療法(HRT)との関連-. 第63回日本自律神経学会. 2010年10月22~23日. 横浜.
- 6) 枝園忠彦, 中塚幹也, 西山慶子, 増田紘子, 野上智弘, 池田宏国, 平 成人, 土井原博義. 「生殖器癌における妊孕性治療」薬物療法を受ける乳癌患者に対する生殖機能相談支援システムの構築. 第48回癌治療学会 パネルディスカッション.
- 7) 秦久美子, 久世恵美子, 中塚幹也. 不育症女性の妊娠による不安と束縛感. 第51回日本母性衛生学会. 2010年11月5-6日. 金沢.
- 8) 江見弥生, 中塚幹也. 不育症女性の背景と顕在性不安と抑うつ傾向の関連. 第51回日本母性衛生学会. 2010年11月5-6日. 金沢.
- 9) 小寺菜見子, 塩田萌, 中塚幹也. 不妊症に対する高校生と大学生の意識. 第51回日本母性衛生学会. 2010年11月5-6日. 金沢.
- 10) 中村恵子, 中塚幹也. 不育症妊婦に対するヘパリン自己注射指導における岡大式教育資料の有用性. 第51回日本母性衛生学会. 2010年11月5-6日. 金沢.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
特になし

不育症患者

# 1割気分障害疑い

岡山大学院 「精神的ケア必要」  
グループ調査



江見弥生助教

流産や死産を繰り返す「不育症」の患者のうち1割余りがうつ状態など気分・不安障害の疑いがあることが岡山大学院保健学研究科の江見弥生助教らのグループの調査で分

かった。第1子出産後、に不育症になった人がより不安傾向が強いかも判明、精神的ケアの必要性をあらためて浮き彫りにした。

厚生労働省の不育症に関する研究の分担研究の一つ。2008年5月～10年1月に岡山大病院産科婦人科の不育症外来を初めて受

診した女性91人(21～43歳、流産2～7回)に調査した。気分・不安障害患者のスクリーニング(ふるい分け)に使う「K6」と、不安の強さを測定する「潜在性不安尺度(MAS)」という質問回答を点数化する二つの調査法を使用した。

MASでは、軽うつ状態やパニック障害など含む不安障害領域と判断する22点以上が10人(11・0%)、うつ病領域とされる27点以上は3人(3・3%)いた。

一方、K6では、50%以上が気分・不安障害に該当するとされる9点以上が22人(24・2%)。両調査で点数の高い人は共通し、相関関係が認められた。流産回数が増える不安が強まる傾向もみられる。特に第1子を産んだ後に4回以上流産した人(4人)

が両調査とも最も点数が高く、同じ4回以上の流産を経験し子どもがいない人を上回った。

結果について江見助教は「以前は無事産めただけにギャップが大きく、自分の体の変化などに大きな不安を抱いているのではないかと。子どもがいることが必ずしも不安の緩和にはつながらっていない」と指摘する。

同病院では「岡山県不妊専門相談センター」が不育症の相談に乗るほか、流産した女性に対して、子どもとお別れする時間や場を設けるなど悲しみを緩和するグループケアを実施しているが、医療機関での取り組みはまだ少ないという。

江見助教は「多くの人は話を聞いてあげるとのケアをすれば心の回復はみられる。医療者が関心を持ち、患者が安心して悲しみを打ち明けられる環境をつくるのが大切」と話している。(阿部光希)

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	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
Mikiya Nakatsuka	Endocrine treatment of transsexuals: assessment of cardiovascular risk factors.	Expert Rev. Endocrinol. Metab.	5(3)	319-322	2010
中村恵子 小野晴美 芳賀真子 中塚幹也	岡大式の教育資材を用いた不育症患者に対するヘパリン自己注射指導の有用性の検討	看護研究集録 平成21年度		69-74	2010
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)	568-574	2010
小寺菜見子, 大田有貴子, 塩田萌, 中塚幹也	不妊症に対する高校生と大学生の意識調査	岡山県母性衛生	26	43-44	2010
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	45-46	2010
中塚幹也	LPS, AGEs 刺激による一酸化窒素(NO)産生酵素誘導とプロテアーゼインヒビター	Surgery Frontier	17(3)	111-116	2010
江見弥生, 藤原順子, 中塚幹也	不育症女性の抑うつ傾向と顕在性不安の検討: K6, MASを使用して	日本不妊カウンセリング学会誌	9(1)	43-44	2010
石丸文穂, 藤原順子, 江見弥生, 中塚幹也	不妊専門相談センターによる遠隔地の出張相談	日本不妊カウンセリング学会誌	9(1)	77-78	2010
杉 俊隆, 中塚幹也 (ライター 狩生聖子)	知って得する! 新「名医の最新治療」Vol.156 不育症	週刊朝日	115(51) 通巻 5037号	104-106	2010

## 分担研究報告 13

## 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

### 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。前年度までの検討により体外受精・胚移植において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、クロモグラニンA/蛋白比には差が認められないことが明らかとなり、本年度はその検討をさらに進め、唾液中のストレスマーカ一の測定は不育症・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ことが、明らかとなった。

### 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。不妊治療とリわけ体外受精・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。前年度の結果をもとに症例を蓄積し、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22年10月～平成23年1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

現在、さらに症例数を追加して検討中であるが、唾液中のストレスマーカーについては着床前および着床期においてコルチゾールが着床成功群で有意に低値であった。また、アミラーゼは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

体外受精・胚移植症例を用いた検討であるが、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。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。

#### E. 結論

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

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Temporal and Spatial Expression of Tumor-Associated Antigen RCAS1 in Pregnant Mouse Uterus. Tskitishvili E, Nakamura H, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T, Tomimatsu T, Shimoya K. Am J Reprod Immunol. 2010 Feb;63(2):137-43.

- 2) Oxidative stress-induced S100B protein from placenta and amnion affects soluble Endoglin release from endothelial cells. Tskitishvili E, Sharentuya N, Temma-Asano K, Mimura K, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Fukuda H, Kimura T, Tomimatsu T, Shimoya K. Mol Hum Reprod. 2010 Mar;16(3):188-99.
- 3) Human C-reactive protein enhances vulnerability of immature rats to hypoxic-ischemic brain damage: a preliminary study. Kinugasa-Taniguchi Y, Tomimatsu T, Mimura K, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y, Kimura T. Reprod Sci. 2010 May;17(5):419-25.
- 4) Maternal blood serum and plasma human tumor-associated antigen RCAS1 during the course of uncomplicated pregnancies: a prospective study. Tskitishvili E, Sharentuya N, Tsubouchi H, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Shimoya K, Tomimatsu T, Kimura T. Am J Reprod Immunol. 2010 Sep;64(3):218-24.
- 5) The effect of tumor-associated protein RCAS1 gene silencing on blood pressure and urinary protein excretion in pregnant mouse: a pilot study. Tskitishvili E, Nakamura H, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Shimoya K, Tomimatsu T, Kimura T. Am J Obstet Gynecol. 2010 Oct;203(4):364.e6-364.e12.
- 6) The change of the salivary stress marker concentrations during pregnancy—Maternal depressive status suppress the changes of those levels. Hiroaki Tsubouchi, Yuichiro Nakai, Masahiro Toda, Kanehisa Morimoto, Yang Sil Chang, Norichika Ushioda, Shoji Kaku, Takafumi Nakamura, Tadashi Kimura, Koichiro Shimoya. J Obstet Gynaecol Res. 2010 in press
- 7) Effects of 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), a major lipid peroxidation-derived aldehyde, and N-acetyl-cysteine(NAC) on the cyclooxygenase (COX)-2 expression in human uterine myometrium Kumiko Temma-Asano, Ekaterine Tskitishvili, Takeshi Kanagawa, Takuji Tomimatsu, Tateki Tsutsui, Tadashi Kimura, Yang Sil Chang, Takafumi Nakamura, Yuichiro Nakai, Koichiro Shimoya. Obstet Gynecol Invest 2010 in press

- 8) 外来診療マニュアル 周産期 流産・習慣流,  
下屋浩一郎, 石田剛, 張良実, 潮田至央, 郭  
翔志, 中村隆文, 中井祐一郎 産婦人科の実  
際 59 巻 11 号 Page1775-1780(2010.10)
- 9) これだけは知っておきたい胎児の診断と治療  
胎児 well-being 下屋浩一郎, 石田剛, 張良実,  
潮田至央, 郭翔志, 中村隆文, 中井祐一郎 産  
婦人科治療 101 巻 5 号 Page 526-532  
(2010.11)
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

## 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
Tskitishvili E, Nakamura H, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T, Tomimatsu T, <u>Shimoya K.</u>	Temporal and Spatial Expression of Tumor-Associated Antigen RCAS1 in Pregnant Mouse Uterus.	Am J Reprod Immunol.	63(2)	137-43	2010
Tskitishvili E, Sharentuya N, Temma-Asano K, Mimura K, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Fukuda H, Kimura T, Tomimatsu T, <u>Shimoya K.</u>	Oxidative stress-induced S100B protein from placenta and amnion affects soluble Endoglin release from endothelial cells.	Mol Hum Reprod.	16(3)	188-99	2010
Kinugasa-Taniguchi Y, Tomimatsu T, Mimura K, Kanagawa T, <u>Shimoya K.</u> , Murata Y, Kimura T.	Human C-reactive protein enhances vulnerability of immature rats to hypoxic-ischemic brain damage: a preliminary study	Reprod Sci.	17(5)	419-25	2010
Tskitishvili E, Sharentuya N, Tsubouchi H, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, <u>Shimoya K.</u> , Tomimatsu T, Kimura T.	Maternal blood serum and plasma human tumor-associated antigen RCAS1 during the course of uncomplicated pregnancies: a prospective study.	Am J Reprod Immunol.	64(3)	218-24	2010
Tskitishvili E, Nakamura H, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, <u>Shimoya K.</u> , Tomimatsu T, Kimura T.	The effect of tumor-associated protein RCAS1 gene silencing on blood pressure and urinary protein excretion in pregnant mouse: a pilot study.	Am J Obstet Gynecol.	203(4)	364.e6-364.e1 2	2010

Hiroaki Tsubouchi, Yuichiro Nakai, Masahiro Toda, Kanehisa Morimoto, Yang Sil Chang, Norichika Ushioda, Shoji Kaku, Takafumi Nakamura, Tadashi Kimura, Koichiro Shimoya.	The change of the salivary stress marker concentrations during pregnancy –Maternal depressive status suppress the changes of those levels.	J Obstet Gynaecol Res.			in press
Kumiko Temma-Asano, Ekaterine Tskitishvili, Takeshi Kanagawa, Takuji Tomimatsu, Tateki Tsutsui, Tadashi Kimura, Yang Sil Chang, Takafumi Nakamura, Yuichiro Nakai, Koichiro Shimoya	Effects of 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), a major lipid peroxidation-derived aldehyde, and N-acetyl-cysteine(NAC) on the cyclooxygenase (COX)-2 expression in human uterine myometrium	Obstet Gynecol Invest			in press
下屋浩一郎, 石田剛, 張良実, 潮田至央, 郭翔志, 中村隆文, 中井祐一郎	外来診療マニュアル 周産期 流産・習慣流産	産婦人科の 実際	59 巻 11 号	1775-1780	2010
下屋浩一郎, 石田剛, 張良実, 潮田至央, 郭翔志, 中村隆文, 中井祐一郎	これだけは知っておきたい胎 児の診断と治療 胎児 well-being	産婦人科治療	101 巻 5 号	526-532	2010