

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 長坂 貴顕

本研究では抑うつ状態（精神的ストレス）が流産発生に与える影響について解明することを目的として、1：不育症患者における抑うつと次回妊娠帰結の関係、2：流産マウスモデルにおける精神的ストレスの影響の2つの課題について検討を行った。

1. 不育症患者における抑うつと次回妊娠帰結の関係

東京大学医学部附属病院女性診療科・産科の不育症専門外来を2010年から2015年の期間に初診した不育症女性を対象に後方視的検討を行った。K6質問紙表は気分障害の評価に広く使用されており、6つの質問項目についてその程度を記載する形式で、15点/30点以上のスコアを示す集団の約半数が何らかの気分障害や不安障害を有することが報告されている。不育症専門外来では初診時に一般的な不育症の原因に関する説明を含めたカウンセリングを行う。その後4-6週の期間で不育症原因検索のスクリーニングを実施した後、その結果に基づいて次回妊娠における対応を決定する。何らかの不育症原因因子が見出された場合にはそれに応じた治療介入を行った上で次回妊娠に臨む。一方で特定の原因因子が見出されない場合には、次回妊娠中は自然経過観察を行うこととした。K6による抑うつ状態の評価を初診時および次回妊娠に向けた方針に関する説明を受けた後の2回行った。また、初診時に採血を行い血清コルチゾール濃度を測定した。コルチゾールはマウスにおけるコルチコステロンと同様に精神的ストレスマーカーとしての意義を持つ。K6のスコアとコルチゾールの関係、K6スコアと不育症外来受診後最初の妊娠における予後との関連について解析を行った。観察期間中に2回のK6スコア評価が行われ、不育症外来受診後の妊娠帰結が確認できた164例を対象にして検討した。2回のK6スコアについて、初診時（1回目）には気分障害・不安障害の可能性が高いとされる15点以上の割合が32%であったのに対して、不育症外来での原因検査、次回妊娠への方針決定後（2回目）では15%に減少しており、1回目と2回目の間で64%の例でスコアの改善が認められた。1回目K6が15点未満を低ストレス群（114例）、15点以上を高ストレス群（50例）に分け、1回目と2回目の間のスコアの改善点数と妊娠予後の関連について調べた。低ストレス群ではスコアの改善と妊娠予後の間に有意な関連を見出せなかった。一方で高ストレス群では改善点数が高いほど次回妊娠での流産率が低下する（ロジスティック回帰分析、 $p=0.05$ ）傾向にあった。この高ストレス群をさらに、原因因子に対して何らかの治療介入を行った治療介入群、特定の原因因子がなく自然経過を行った群に分けてサブ解析を行ったところ自然経過群では改善点数が高いほど有意に流産率が低下する（ $p=0.02$ ）ということが確認された。以上より、初診時にK6スコアにて強い精神的ストレス状態を示しており、専門外来受診後もK6の点数改

善が乏しい女性では、コルチゾール値が高く、その後の妊娠において流産頻度が高いことが示唆された。

抑うつを生じる精神的ストレスは流産率を上昇する因子となる。マウスモデルでは精神的ストレスに伴う流産発生の背景には免疫学的システムの変化が存在することが示唆された。臨床データに基づく解析では不育症女性では抑うつ状態が改善しない場合にはその後の妊娠においてさらなる流産が誘発される可能性があることを確認した。

2. 流産マウスモデルにおける精神的ストレスの影響

DBA/2J雄とCBA/J雌の交配では一般的なマウス交配と比較して高頻度に流産を生じることが知られている。この易流産性交配モデルに対して、身体的拘束ストレス負荷を行い流産率の変化について検討した。身体的拘束は妊娠5.5日から連日4時間/日で3日間拘束器具内にマウスを入れることで身体的拘束ストレスを与え、妊娠13.5日に流産発生率を検討した。マウスにおいてコルチコステロンは精神的ストレスに反応して血清中濃度が上昇するため、精神的ストレスに対するバイオマーカーとして利用される。本研究における身体的拘束ストレス中の血清コルチコステロン値の変化を調べたところ、拘束開始直後より上昇がみられ4時間の拘束時間中持続的に高値を示した。そして拘束終了後には拘束前と同じレベルにまで速やかに低下することが確認できた。流産率の結果では、個体別の全流産胎仔数に対する流産胎仔数の割合は、拘束ストレス群 $34.1 \pm 20.1\%$ 、コントロール群 $25.0 \pm 14.2\%$ で、拘束ストレス群で流産率の有意な増加($p=0.042$)を確認した。以上の結果より、流産マウスモデルに対する身体的拘束のストレスはコルチコステロンの上昇を生じ、さらに流産発生率を増加させることが明らかとなった。

以上、本研究における不育症女性の臨床データおよびマウスモデルを用いた検討の結果では精神的ストレスが流産を誘発する因子となることが示唆された。本研究の内容は流産の原因因子として精神的ストレスをとらえるという不育症の病態理解、治療戦略に対して新たな視点をもたらすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。