

ISSN 1881-9028

# 日本IVF学会雑誌

Vol.18 No.2

2015

JSAR

Japan Society of Assisted Reproduction



# 論文集

## 論文

— 原著 —

2 種類の培養方法による培養成績の比較 .....	2
角本 知世, 緒方 洋美, 岩崎 利郎, 阿部 礼奈, 城 綾乃, 山田 聡, 緒方 誠司, 水澤 友利, 岡本 恵理, 松本 由紀子, 苔口 昭次, 塩谷 雅英 英ウィメンズクリニック	

— 原著 —

胚移植不成功の防止策と心理的サポート ～低反応レベルレーザー活性化治療 (LLLT) の効果とストレスコーピング .....	6
松浦 大創, 長谷川 英里, 河村 愛, 高木 梢, 外川 景子, 藤本 朋子, 福手 麻千衣, 田中 いずみ, 古橋 華代, 林 茂子, 西田 明美, 川地 美穂, 井上 万規子, 黒田 加代子, 市川 渚, 小川 奈津, 野尻 由香, 野村 昌男, 北川 武司, 古井 憲司 医療法人愛育会 クリニックママ	

## 2種類の培養方法による培養成績の比較

角本 知世, 緒方 洋美, 岩崎 利郎, 阿部 礼奈, 城 綾乃, 山田 聡, 緒方 誠司,  
水澤 友利, 岡本 恵理, 松本 由紀子, 苔口 昭次, 塩谷 雅英

英ウィメンズクリニック 〒650-0021 兵庫県神戸市中央区三宮町1-1-2 三宮セントラルビル2・7・8階

**要旨:** 現在, ヒト胚の培養液として様々な種類のもが開発・販売されているが, 臨床施設にて前方視的かつ無作為に検討を行ったデータはまだ少ないと言える。今回我々は, 採卵後に同意の得られた症例に対して, 回収した卵子を無作為にA群(Universal IVF Medium/global/Oil for Embryo Culture)とB群(ORIGIO Sequential Fert/ORIGIO Sequential Cleav/ORIGIO Sequential Blast/Liquid Paraffin)に分け, 受精率, 分割率, 胚盤胞発生率, 良好胚率および妊娠率について前方視的に検討を行った。両群間で受精率, 分割率, 胚盤胞発生率および良好胚率は有意差を認めなかった。全ての胚は胚盤胞まで培養し全胚凍結とした。凍結融解胚移植後の生産率はA群で21.7%(5/23), B群で54.2%(13/24)とB群で有意に高率であった。

**キーワード:** 培養液, 単一胚移植, ヒアルロン酸

### 緒言

近年, 我が国では多胎妊娠による母体と児へのリスク<sup>1)</sup>を予防するため, 単一胚移植が主流となり, 移植方法は単一胚移植でより高い妊娠率が得られる胚盤胞移植を選択するという報告も多い<sup>2)</sup>。単一胚移植においてより良い成績を得るために重要な点の一つは如何にして良好な胚を育てるかであり, そのために各施設で培養液<sup>3)</sup>や培養方法<sup>4)</sup>で様々な工夫がされている。

胚の需要に合わせて受精から3日目までの初期胚培養とその後胚盤胞期までの後期胚培養とで培養液の組成を変える, 連続型培養液(sequential media)の歴史はGardnerらがヒト卵管液と子宮内腔液では, ピルビン酸, 乳酸, グルコースの濃度が異なり, 体内での環境の変化に伴い胚のエネルギー代謝が初期培養と後期培養で異なることを明らかにしたことに始まる。Gardnerらは受精後から8細胞期までの初期胚はピルビン酸や乳酸を主なエネルギー源としているが, 8細胞期以降では胚のエネルギー代謝が変化し, グルコースが主なエネルギー源となることを報告している<sup>5)</sup>。それに対し, Biggersらは胚自身が必要とする栄養素を選択・吸収し, 利用するという考えのもと, 受精以降同一組成で胚盤胞期まで培養を行うsingle step mediaを提案し, sequential mediaと同等の培養成績が得られたと報告した<sup>6)</sup>。現在sequential mediaとsingle step mediaのどちらが優れているかという点について決着が得られ

ておらず, 我が国では両者が用いられているのが現状である。sequentialかsingle stepかという議論とは別に, 近年培養液にヒアルロン酸を添加することの有用性が報告され, このヒアルロン酸を含有した培養液を用いる事で着床率が向上したとの報告<sup>7)</sup>がある。これらの背景のもとにORIGIO社はEarle's Balanced Salt Solution (EBSS)をベースにし, 受精用・初期胚培養用・胚盤胞培養用に, 細胞ステージに合わせてヒアルロン酸の添加濃度を最適化したsequential mediaを新たに開発した(ORIGIO Japan K. K., Yokohama, Japan)。そこで我々は, 胚盤胞培養におけるsingle step mediumとヒアルロン酸添加sequential mediaの有効性を比較検討したのでここに報告する。

### 対象と方法

2013年6月から10月の期間で調節卵巣刺激後に採卵を行い, 7個以上の卵子が回収できた体外受精(IVF)または顕微授精(ICSI)施行の当院初回採卵症例を検討対象とした。採卵後に医師から本研究について説明し, 54人に同意を得た。当院のプロトコールでは, 複数個の胚が得られた場合一部は初期胚での凍結をお勧めしているが, 本研究の対象患者に対しては, 各群で培養を継続する胚に不均等が生じないようにするため, 初期胚凍結を行わず全て胚盤胞凍結となることを説明し同意を得た。

受付 2015年1月15日/受理 2015年5月11日

責任著者: 角本 知世 e-mail [sumimoto@hanabusaclinic.com]

経腔超音波ガイド下にて採卵を実施後、回収した卵を Universal IVF Medium (ORIGIO, Denmark) にて3-5時間の前培養を行い、2群に分けて培養を行った。Day1以降single step mediumを使用した当院の従来の培養方法をA群、新規sequential media (ORIGIO社)をB群とした。IVF症例は前培養終了後、施行数が均等になるように無作為に2群に分けて媒精を行い、ICSI症例はICSI施行後に同様に2群に分けて培養した。施行卵数が奇数であった場合はA群での培養とした。A群では媒精またはICSI(Day0)から採卵後1日目(Day1)までを Universal IVF Medium, Day1からDay6までは1.0%HSA (LifeGlobal, Canada)を添加したglobal (LifeGlobal)を用いて培養し、Day2で一度培養液の交換を行った。またカバーオイルにはOil for Embryo Culture (Irvine Scientific, U.S.A.)を用いた。B群ではDay0からDay1までをORIGIO Sequential Fert(ORIGIO), Day1からDay2までをORIGIO Sequential Cleav (ORIGIO), Day2からDay6をORIGIO Sequential Blast (ORIGIO), カバーオイルにLiquid Paraffin(ORIGIO)を用いた(表1)。

受精判定は媒精またはICSI後18～20時間後に行い、観察時に1度目の培養液の交換を行った。分割期胚の胚観察はDay2の午後に培養液交換と同時に行い、その後Day6まで培養を行った。胚盤胞での凍結はDay5で行い、その時点で胚盤胞への発生が見られない胚については翌日まで培養した。卵子、胚は37℃, 5.5%CO<sub>2</sub>, 5.0%O<sub>2</sub>, 89.5%N<sub>2</sub>の気相条件下で培養を行った。分割期胚の評価はVeeckの分類を用いて行い、Day2時グレード1, 2の4cellおよびグレード3以上の5cell以上の胚を良好胚とした。胚盤胞はGardnerの分類を用いて、胚の発生段階をグレード1-6, 内細胞塊形態をA-C, 栄養外胚葉細胞形態をA-Cに分類し、グレード3BB以上を良好胚とした。胚盤胞への発生を認めた胚はグレードを評価した後全て凍結保存を行った。

移植は凍結融解胚移植周期に凍結時のグレードが良好な胚盤胞を1つ選択し、全ての症例で移植2日または3日前にSEET法<sup>8,9)</sup>を行った。融解後の培養、移植はA

群の胚にglobal (+ Oil for Embryo Culture), B群にORIGIO Sequential Blast (+ Liquid Paraffin)を用いた。臨床妊娠は経腔超音波検査にて胎嚢を確認できた場合を陽性とした。

検討項目は受精率, 分割率, 良好分割期胚率, 胚盤胞発生率, 良好胚盤胞率, 妊娠率および流産率とした。各項目において統計学的有意差検定はχ<sup>2</sup>乗検定およびSutudent' st検定を用い、P<0.05をもって統計学的に有意差ありとした。

## 結果

同意を得た54症例のうち、1例は培養途中に初期胚凍結を希望され、3症例は当日rescue-ICSI施行<sup>10)</sup>となったため対象外とし、検討対象は50症例となった。この50症例の平均年齢は33.4±3.9歳であった。ART手技別ではIVF 39症例, ICSI 11症例で、それぞれの平均年齢は33.3±3.6歳, 34.1±5.0歳であった。

A群およびB群の受精率はそれぞれ75.9% (245/323), 73.0%(222/304), 分割率は88.6%(217/245), 87.4% (194/222), 分割期胚あたりの良好胚率は53.9% (117/217), 49.5%(96/194)であった。Day5における胚盤胞発生率はそれぞれ53.0% (115/217), 51.5% (100/194), 胚盤胞あたりの良好胚率は49.6%(57/115), 51.0% (51/100)であった。これら全ての項目において有意差は認めず(表2-1), ART手技別で検討した場合も同様の結果であった(表2-2, 2-3)。50症例のうち1症例は胚盤胞への発生を認めず凍結中止となった。

対象の49症例の初回凍結融解胚移植の移植周期は各群24症例ずつであった(表3)。1症例は前医治療歴と年齢により2個移植を行ったため対象外とした。A群およびB群の臨床妊娠率は45.8% (11/24), 58.3% (14/24), 心拍陽性率は33.3%(8/24), 58.3%(14/24), 流産率は20.8% (5/24), 4.2% (1/24)であった。これら全ての項目で有意差を認めなかったものの、心拍陽性率はB群で高い傾向(P=0.08)にあった。その後の生産

表1 培養の流れ

	A群	B群
Day0-Day1	Universal IVF Medium (ORIGIO)	Sequential Fert (ORIGIO)
Day1-Day2	global (LifeGlobal)	Sequential Cleav (ORIGIO)
Day2-Day5,6	global (LifeGlobal)	Sequential Blast (ORIGIO)
カバーオイル	Oil for Embryo Culture (Irvine Scientific)	Liquid Paraffin (ORIGIO)

表 2-1 A 群と B 群の培養成績の比較 (全体)

	A 群	B 群	有意差
施行卵あたりの受精率	75.9 % (245/323)	73.0 % (222/304)	NS
受精卵あたりの分割率	88.6 % (217/245)	87.4 % (194/222)	NS
分割期胚あたりの良好胚率	53.9 % (117/217)	49.5 % (96/194)	NS
Day5 胚盤胞発生率	53.0 % (115/217)	51.5 % (100/194)	NS
胚盤胞あたりの良好胚率	49.6 % (57/115)	51.0 % (51/100)	NS
Day5, 6 胚盤胞発生率	61.3 % (133/217)	60.8 % (118/194)	NS

表 2-2 A 群と B 群の培養成績の比較 (IVF)

	A 群	B 群	有意差
施行卵あたりの受精率	76.9 % (196/255)	74.7 % (180/241)	NS
受精卵あたりの 3PN 胚率	7.1 % (14/196)	10.0 % (18/180)	NS
受精卵あたりの分割率	88.8 % (174/196)	85.6 % (154/180)	NS
分割期胚あたりの良好胚率	52.3 % (91/174)	48.7 % (75/154)	NS
Day5 胚盤胞発生率	54.6 % (95/174)	57.1 % (88/154)	NS
胚盤胞あたりの良好胚率	49.5 % (47/95)	51.1 % (45/88)	NS
Day5, 6 胚盤胞発生率	63.2 % (110/174)	63.6 % (98/154)	NS

表 2-3 A 群と B 群の培養成績の比較 (ICSI)

	A 群	B 群	有意差
受精率	72.1 % (49/68)	66.7 % (42/63)	NS
受精卵あたりの分割率	87.8 % (43/49)	95.2 % (40/42)	NS
分割期胚あたりの良好胚率	60.5 % (26/43)	52.5 % (21/40)	NS
Day5 胚盤胞発生率	46.5 % (20/43)	30.0 % (12/40)	NS
胚盤胞あたりの良好胚率	50.0 % (10/20)	50.0 % (6/12)	NS
Day5, 6 胚盤胞発生率	53.5 % (23/43)	50.0 % (20/40)	NS

表 3 凍結融解胚移植あたりの妊娠率および生産率

	A 群	B 群	有意差
症例数	24	24	
ET 時の母体年齢 (歳)	33.8 ± 3.7	33.2 ± 4.2	NS
融解後一部変性率	0.0 % (0/24)	0.0 % (0/24)	NS
臨床妊娠率	45.8 % (11/24)	58.3 % (14/24)	NS
心拍陽性率	33.3 % (8/24)	58.3 % (14/24)	NS
流産率	20.8 % (5/24)	4.2 % (1/24)	NS
生産率	21.7 % (5/23)	54.2 % (* <sup>1</sup> 13/24)	<i>P</i> < 0.05
児の異常率	20.0 % (** <sup>2</sup> 1/5)	0.0 % (0/13)	NS
分娩週数 (週)	39.0 ± 1.4	39.5 ± 1.3	NS
出生時体重 (g)	2796.4 ± 508.3	3132.3 ± 412.9	NS

※ 1 死産 1 例を含む (臍帯因子疑い)

※ 2 気胸 (詳細不明)

率はA群で21.7%(5/23), B群で54.2%(13/24)でB群において有意に高率となったがB群の1症例は臍帯因子による死産であった。A群の1症例は現時点で予後の報告がないため対象外とした。児の異常はA群で1症例(気胸, 詳細不明)であった。また児の出生時体重はA群で2796.4±508.3g, B群で3132.3±412.9gで有意差を認めなかった。

## 考 察

比較検討した培養成績の全ての項目において両群間に差を認めなかったが、凍結融解胚移植後の生産率は、ヒアルロン酸含有培養液であるB群で有意に高率であった。B群の培養液に含まれるヒアルロン酸は、細胞間の接着を高め、子宮内膜に存在するCD44に接着するはたらきがある<sup>11)</sup>ことから、着床に関与している可能性が考えられている<sup>12)</sup>。培養液の組成や各主含有成分の濃度に関しては、公表されていないことが多いため要因を特定することは難しいが、培養液に添加されたヒアルロン酸が着床率から心拍陽性率、生産率に好影響を及ぼした可能性は否定できない。

近年、移植方法として胚盤胞移植が盛んに行われるようになり、その結果体外での培養期間が5日から6日と長くなっている。このように胚を長期間体外で培養する必要があることから、培養環境が胚に与える影響は自ずと大きくなっている。現在、sequential mediaとsingle step mediaあわせ様々な胚培養液が開発・販売されており<sup>13)</sup>、胚培養液の選択肢は広がっている。胚培養液の選択にあたっては、単に胚の培養成績のみならず、胚移植後の妊娠率・生産率にまで影響を及ぼす可能性があることを念頭におき、安全性の確認を怠ることなく、自施設の環境に適合した培養液を選択することが重要である。

## 参 考 文 献

- 1) Pinborg, A.: IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. Hum. Reprod. Update, 11: 575-593, 2005.
- 2) Zech, N.H., Lejeune, B., Puissant, F., Vanderzwalmen, S., Zech, H., Vanderzwalmen, P.: Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5. Fertil. Steril., 88: 244-246, 2007.
- 3) 糸井史陽・福永憲隆・永井利佳・北坂浩也・吉村友邦・田村総子・北村久美子・園原めぐみ・立木 都・佐野美保・羽柴良樹・浅田義正: 良好胚および良好胚盤胞を得るための当院での取り組み—どのような基準で培養液を選択すべきか—. 日受精着床会誌, 27: 173-177, 2010.
- 4) 福永憲隆・永井利佳・北坂浩也・吉村友邦・糸井史陽・田村総子・北村久美子・園原めぐみ・立木 都・佐野美保・羽柴良樹・浅田義正: 良好胚および良好胚盤胞を得るための当院での

取り組み—良好胚を得るためのインキュベーターの選択—. 日受精着床会誌, 27: 59-62, 2010.

- 5) Gardner, D.K., Lane, M.: Culture and selection of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF? Hum. Reprod. Update, 3: 367-382, 1997.
- 6) Biggers, J.D., Racowsky, C.: The development of fertilized human ova to the blastocyst stage in KSOM(AA) medium.: is a two-step protocol necessary? Reprod. Biomed. Online, 5: 133-140, 2002.
- 7) Urman, B., Yakin, K., Ata, B., Isiklar, A., Balaban, B.: Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfers: a prospective randomized study. Fertil. Steril., 90: 604-612, 2008.
- 8) Goto, S., Kadowaki, T., Hashimoto, H., Kokeyuchi, S., Shiotani, M.: Stimulation of endometrium embryo transfer (SEET): injection of embryo culture supernatant into the uterine cavity before blastocyst transfer can improve implantation and pregnancy rates. Fertil. Steril., 88: 1339-1343, 2007.
- 9) Goto, S., Kadowaki, T., Hashimoto, H., Kokeyuchi, S., Shiotani, M.: Stimulation of endometrium embryo transfer can improve implantation and pregnancy rates for patients undergoing assisted reproductive technology for the first time with a high-grade blastocyst. Fertil. Steril., 92: 1264-1268, 2009.
- 10) 後藤優介・緒方洋美・古橋孝祐・片田雄也・角本知世・梶原綾乃・十倉陽子・山田 聡・緒方誠司・水澤友利・松本由紀子・岡本恵理・苔口昭次・塩谷雅英: 受精障害に対する Rescue ICSIの臨床的有効性の検討。日受精着床会誌, 31: 10-14, 2014.
- 11) Behzad, F., Seif, M.W., Campbell, S., Aplin, J.D.: Expression of two isoforms of CD44 in human endometrium. Biol. Reprod., 51: 739-747, 1994.
- 12) Bontekoe, S., Blake, D., Heineman, M.J., Williams, E.C., Johnson, N.: Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. Cochrane Database Syst Rev., 7: CD007421, 2010.
- 13) Angus, S., Grunert, G.M., Dunn, R.C., Valdes, C.T., Schenk, L.M., Mangal, R.K.: No advantage of using the sequential GIII media versus the single media Global. Fertil. Steril., 86: S229, 2006.

## 胚移植不成功の防止策と心理的サポート ～低反応レベルレーザー活性化治療 (LLLT) の 効果とストレスコーピング

松浦 大創, 長谷川 英里, 河村 愛, 高木 梢, 外川 景子, 藤本 朋子, 福手 麻千衣,  
田中 いずみ, 古橋 華代, 林 茂子, 西田 明美, 川地 美穂, 井上 万規子, 黒田 加代子,  
市川 渚, 小川 奈津, 野尻 由香, 野村 昌男, 北川 武司, 古井 憲司

医療法人愛育会 クリニックママ 〒503-0807 岐阜県大垣市今宿 3-34-1

要 旨： 1回目の凍結融解胚移植 (T-BT) を施行するも妊娠に至らなかった胚移植不成功患者を対象に、再度T-BTを施行する際にLLLTを施行したLLLT群の臨床成績 (妊娠率), LLLT施行前後の心身症状の把握と改善効果, 心理ストレス状態に及ぼす影響について検討した. 心理ストレス状態は, 「問題焦点型」, 「情動焦点型」, 「回避・逃避型」の3つの下位尺度, 14項目の質問で構成されている尾関ら (1993) のコーピング尺度を用いた. その結果, LLLT群は非LLLT群と比較して有意に高い妊娠率であった. また, 冷え症の改善, 肩こり・腰痛の緩和など, 妊娠以外の効果が認められた. LLLTを施行し, 妊娠に至らない胚移植不成功患者の心理状態は, 「情動焦点型」, 「回避・逃避型」に有意に偏重する傾向が認められた. 胚移植不成功患者の救済として, T-BTを計画する時にLLLTを施行することは有効であり, また, カウンセリングの中で患者のストレスコーピングに対応することが必要である.

キーワード：胚移植不成功, IVF-ET, 低反応レベルレーザー活性化治療 (LLLT), ストレスコーピング, カウンセリング

### 緒 言

不妊治療領域において, 10年以上前からレーザーが使用され, 幾度も体外受精を施行するも妊娠・出産に至らない胚移植反復不成功例への対応が求められており, 統合医療の1つとして低反応レベルレーザー活性化治療 (low reactive level laser treatment: LLLT) の効果が期待されている. 不妊治療における先行研究では, 大城ら<sup>1)</sup>はLLLTを難治不妊治療患者に適応した. その後, 井田ら<sup>2)</sup>はLLLT施行後に採卵数, 成熟卵子数, 受精率の有意な改善などを報告し, また, LLLT施行後の患者満足度が高いことも報告している<sup>3)</sup>.

このような先行研究から, 胚移植不成功患者に対するLLLTの施行により, 胚移植反復不成功 (胚移植を3回施行するも妊娠に至らない) を防止できる可能性, またLLLTによる患者満足度が高いことから, 患者のストレスケアにも良い影響を及ぼす可能性も考えられる. 特に胚移植不成功患者の心理状態は, 長期の治療のため精神的に疲弊していることも懸念されるため, 心理的ケアは軽視できない.

Lazarus と Folkmanら<sup>4)</sup>は心理的ストレス理論において, 「ストレスを処理しようとして意識的に行われる認知的努力 (行動および思考)」をコーピング (対処法) として定義づけた. 尾関ら<sup>5)</sup>は, コーピングを「問題焦点型」 (情報収集や再検討などの問題解決に直接関与する行動), 「情動焦点型」 (ストレスにより引き起こされる情動反応に焦点をあてて気持ちを調節する行動), 「回避・逃避型」 (不快な出来事から逃避し否定的に解釈する行動) の3つに分類し定義づけた. 「問題焦点型」, 「情動焦点型」を積極的対処法とし, 「回避・逃避型」を消極的対処法と定義づけている. 「回避・逃避型」による対処方法 (感情的な痛みを伴う状況から, 回避する対処法) は不妊症患者のストレスおよび精神的な苦痛の増加との関連があることが報告されている<sup>6,7)</sup>. 我々の先行研究において, 治療期間別ストレス要因に対するコーピングの相違では, 問題焦点型および情動焦点型には有意差は認められなかったが, 回避・逃避型では1年未満および1年以上2年未満と2年以上との間に有意差 ( $P < 0.05$ ) が認められた<sup>8)</sup>. このことから, 治療期間の長期化によりストレス対処方法が「回避・逃避型」に偏

受付 2015年 3月25日 / 受理 2015年 5月30日

責任著者：松浦 大創 e-mail [ daizouclimama@chorus.ocn.ne.jp ]

重することが明らかとなった。

患者自らが不妊治療におけるストレスに対処することは、治療を継続する上で必要不可欠と考えられているが、不妊症患者が治療過程のストレスにどのように自ら対処（コーピング）し治療を継続していくかを支援する体制は十分とは言えない。そこで我々は、胚移植不成功を防止する目的で、治療が長期期間に及んでいる胚移植不成功患者を対象に、LLLT施行後の臨床成績、LLLT施行前後の心身症状の把握と改善効果、治療継続に伴う心理的ストレス状態に及ぼす影響と治療継続意欲を検討した。

## 対象と方法

2011年12月から2013年12月までに、過去にLLLTを施行せずにホルモン補充療法(hormone replacement therapy: HRT)において、1個の良好胚盤胞(3BB以上)を凍結融解胚移植(thawed blastocyst transfer: T-BT)したにもかかわらず、妊娠に至らなかった患者が、再度、ホルモン補充療法(HRT)による1個の良好胚盤胞移植(2回目T-BT)を計画した患者に対し、エストラーナ貼付開始時期から胚移植前日までの期間、週1回(1回/W)を目安に、LLLTを施行した患者(LLLT群: n=52)を対象とした。また、同様の条件下で2009年4月から2012年12月までに、LLLTを施行せずに再度、1個の良好胚盤胞移植(2回目T-BT)を計画した患者を非LLLT群(n=48)とした。そして、LLLT群(n=52)と非LLLT群(n=48)が妊娠率に及ぼす影響を比較検討した(検討1)。LLLT施行内容は、施行前に医師あるいは看護師、体外受精コーディネーターにより十分に説明(有効性、禁忌事項、副作用など)を行い、医師の許可を得られた患者のみにLLLTを施行した。LLLTの施行は以下の手順に従って行った。①仰臥位でLLLTは頸、肩のストレッチを行いながら左右の星状神経節周辺にレーザーを約15秒から20秒間照射し、甲状腺への照射は避けた。②同様の状態で胸、背部のストレッチを行いながら照射を繰り返した。③子宮、左右卵巣周辺は、1か所に約1分から1分30秒間とし、場所を変え合計約4分から6分間照射した。治療時間は約20分とし、LLLTの施行は看護師が行った。レーザー装置は、日本医用科学レーザー研究所製OhLase—HT 2001(波長830 nm, 出力60 mW)を使用した。

LLLT施行前後の心身症状の把握と改善効果について、LLLT施行患者(n=52)に対し、LLLT施行前に当院独自の質問紙を用いて「冷え症」、「肩こり」、「頭痛」、「精神的な疲労感」、「痛みの有無」などの心身症状の把握をし、

LLLT施行前後の心身的症状変化を検討した(検討2)。

治療継続に伴う心理的ストレス状態に及ぼす影響と治療継続意欲について、リットカート法である尾関ら<sup>5)</sup>のストレスコーピング尺度(14の質問項目)を基に、質問紙として当院独自のコーピング尺度<sup>6)</sup>を配布し、自由記述型により「不妊治療で最もストレスを感じていること」を記載するように求めた。ストレスコーピングは3つの下位尺度を「問題焦点型」(質問項目番号:1, 7, 9, 11, 12から構成され15点満点)、「情動焦点型」(質問項目番号:3, 5, 14から構成され9点満点)、「回避・逃避型」(質問項目番号:2, 4, 6, 8, 10, 13から構成され18点満点)で構成されている。また、2010年11月から2011年5月までに、体外受精施行前にコーピング尺度を実施した患者のうち、他院を含め治療期間が1年未満であり、かつ出産歴、流産歴のない患者をIVF施行前群(n=29)として、3回目凍結融解胚移植を計画する胚移植不成功群(n=8)とのストレスコーピングを比較検討した(検討3)。質問紙はLLLT施行前に回答してもらい、担当看護師が回収した。倫理的な配慮として、「コーピングに無理に回答する必要性はない」こと、「回答内容を学会などに報告することがある」趣旨を記載し、予め同意書を配布し回収した。

本研究は当院の倫理委員会による倫理承認を得ている。統計処理は一次元ANOVA解析を行い、結果をJMP IN software program (SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いて統計分析した。平均値の有意差検定にはカイ2乗検定、あるいはt検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

## 結果

検討1の臨床的妊娠率は、LLLT群(53.8%)では非LLLT群(31.3%)よりも有意に高率であった(図1)。LLLT群(n=52)は年齢(Mean ± SD)36.2 ± 4.9歳、子宮内膜の厚さ(Mean ± SD)10.3 ± 2.5 mm、LLLT回数3.0 ± 1.0であり、一方、非LLLT群(n=48)は年齢(Mean ± SD)36.3 ± 4.2歳、子宮内膜の厚さ(Mean ± SD)11.0 ± 2.4 mmであった。

検討2のLLLTを2回以上施行した後の心身状態の改善については、「特に変化なし」65.4%(34/52)、「体が温くなる」26.9%(14/52)、「腰痛・肩こりなどが楽になった」7.7%(4/52)であった。年齢(Mean ± SD)36.2 ± 4.9歳であった(図2)。

検討3のIVF施行前群(n=29)におけるストレス要因は、治療結果(27.6%, n=8)、治療時間(27.6%, n=8)、年齢(17.2%, n=5)、他者との比較(10.3%, n=3)、家

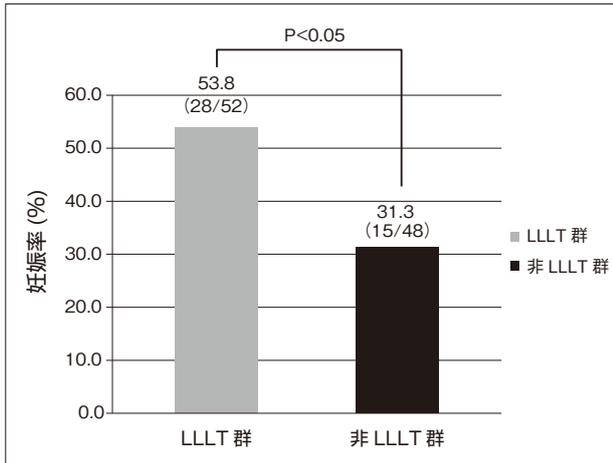


図1 2回目凍結融解胚移植(2回目 T-BT) 計画時ににおける LLLT 群と非 LLLT 群が妊娠率に及ぼす影響  
P < 0.05 : 有意差あり

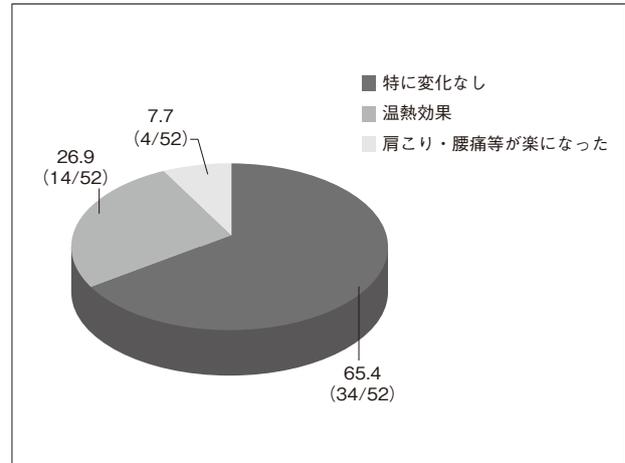


図2 LLLT を 2 回以上施行した後の心身状態の改善

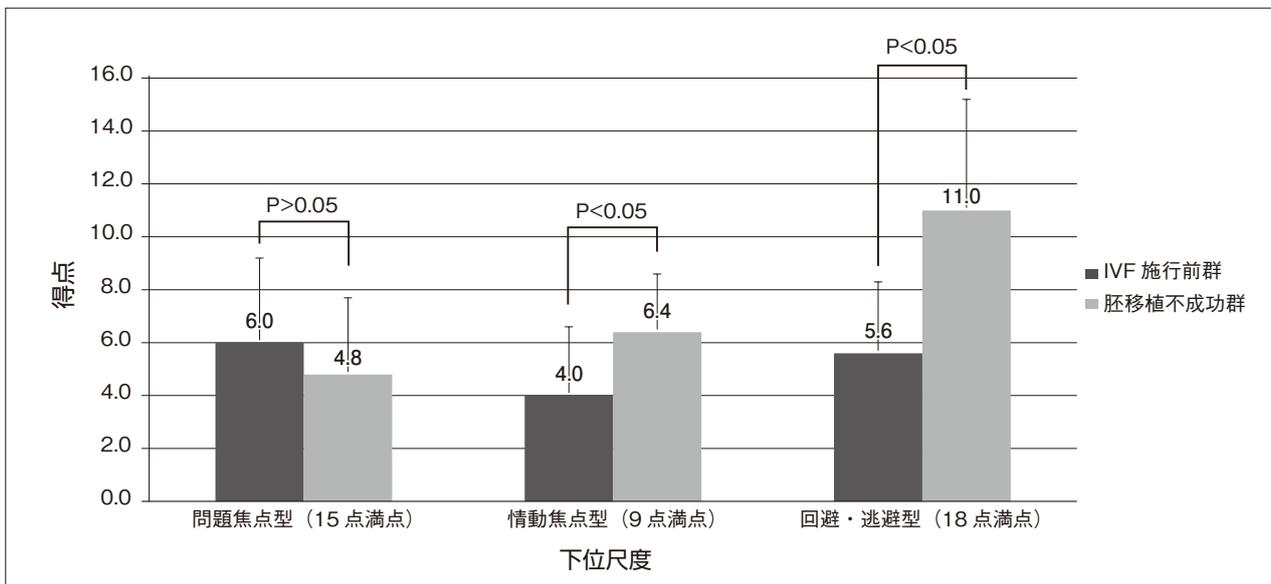


図3 IVF 施行前群と胚移植不成功群(3回目凍結融解胚移植計画時) とのコーピングの比較  
P < 0.05 : 有意差あり

族問題(6.9%, n=2), 治療内容(6.9%, n=2), 既往歴(3.4%, n=1)であった。一方, 胚移植不成功患者群(n=8)では, 治療結果(62.5%, n=5), 他者との比較(12.5%, n=1), 家族問題(12.5%, n=1), 治療費(12.5%, n=1)であった。IVF 施行前群(n=29)は, 年齢(Mean ± SD) 33.4 ± 5.9 歳, 治療期間(Mean ± SD) 6.2 ± 3.5 か月であった。胚移植不成功群(n=8)は, 年齢(Mean ± SD) 39.8 ± 2.4 歳, 治療期間(Mean ± SD) 32.5 ± 20.3 か月であった。IVF 施行前群および胚移植不成功患者群ともにストレス要因の1位は治療結果であった。ストレス要因の分類は以下の通りである。治療結果とは「妊娠の有無, 月経の到来」など。治療時間

とは「仕事と治療の両立, 通院時間, 待ち時間」など。治療内容とは「注射の痛み, 薬の副作用への不安」など。治療費とは「経済的負担」。年齢とは「自身の年齢」。家族問題とは「夫婦間での話し合いや夫婦生活, 将来の事」。既往歴とは「子宮内膜症, 子宮筋腫など妊娠に関わる症状への不安」。他者との比較とは「妊婦が羨ましい」。

胚移植不成功群(3回目凍結融解胚移植を計画)(n=8)では, IVF 施行前群(n=29)よりも有意に「情動焦点型」, 「回避・逃避型」によりストレスを対処する傾向が認められた(図3)。また, LLLT を施行したにもかかわらず, 2回目凍結融解胚移植でも妊娠に至らなかった胚移植不成功群患者(3回目の凍結融解胚移植を計画)は,

LLLTを「継続希望する」(87.5%, n=7), 「継続希望しない」(0.0%, n=0), 「分からない」(12.5%, n=1)であり, 胚移植不成功後もLLLTの治療に対し積極的に考える傾向が認められた。

## 考 察

検討1では, LLLTを施行せずに凍結融解胚移植(T-BT)を施行し, 妊娠陰性患者が次周期のT-BT(2回目T-BT)を施行する前に初回のLLLTを施行した場合, LLLT群(n=52)は非LLLT群(n=48)と比較し妊娠率は有意に高率であった。このことからLLLTを施行することにより, 胚移植不成功患者の妊娠率を改善できる可能性が示唆された。

検討2では, LLLT施行後の体調の変化として温熱効果「体が温かくなった」(26.9%)が認められたことから, LLLTは冷え症対策としての有効性が示唆された。

検討3では, 2回目の凍結融解胚移植を施行し, 妊娠に至らなかった場合の心理状態を検討した。2回目の凍結融解胚移植不成功により, 患者のストレスは1回目の凍結融解胚移植不成功よりも大きくなっている可能性がある。2度の胚移植不成功と長期の不妊治療により, 治療を断念する心理状況も懸念させる。そこで, 対照群として不妊治療に期待を寄せ, 長期の治療によるストレスを受けていないIVF施行前患者(n=29)と, LLLTを施行したにもかかわらず2回目の凍結融解胚移植不成功患者(3回目凍結融解胚移植を計画中)(n=8)とのストレス要因とストレスコーピングに及ぼす影響について比較検討した。LLLTを施行し妊娠に至らない胚移植不成功患者のストレスコーピングは, 「情動焦点型」および「回避・逃避型」に偏重する傾向が認められた。鹿井ら<sup>9)</sup>は, 情動焦点型優先のコーピングを多く使いやすい人は, 「不安」や「うつ気分」を呈しやすいことを明らかにし, 回避・逃避型優先的なコーピングは, 「抑うつ」に対する防衛効果がある可能性を報告している。2回目凍結融解胚移植不成功群(3回目の凍結融解胚移植を計画中)(n=8)は, 自身を励ますことによりストレスに対処(情動型のコーピング)し, また, 妊娠不成立の現状を仕方がないものとして受け止め, 深く考え過ぎないように努めるように対処(回避・逃避型のコーピング)することが推察された。さらに, LLLT施行の継続を希望する積極的な治療姿勢が認められことから, 治療により生じるストレス(特に治療結果)に上手く対処している可能性も考えられた。胚移植不成功患者に対し, 治療継続の意志を確認し, 適切なストレス対処を行なっているか否かのカウンセリングが大切である。カウンセリ

ング実践の在り方としては, 胚移植不成功患者に対し, LLLT施行中などに看護師・鍼灸師によるカウンセリングも必要である。カウンセリングの中で, 患者の治療に対する疑問や不安を傾聴し, 患者を孤立させない「思いやりの医療」が望まれる。

今後, 更に研究データを集積し, LLLTの効果と活用方法を検討するとともに, 胚移植不成功患者に対するカウンセリングにも努める。

## 参 考 文 献

- 1) 大城俊夫・井上正人・小林善宗: 難治性不妊治療患者に対する低反応レベルレーザー治療. 産婦人科学会東京地方部会誌, 49: 389-392, 1998.
- 2) 井田守・小川久仁子・松本寛史・樽井幸与・大垣彩・水野里志・姫野隆雄・杉原研吾・春木篤・福田愛作・森本義晴: 反復IVF不成功例に対する低反応レベルレーザー治療(LLLT)の試み. 日受精着床会誌, 28: 55-57, 2011.
- 3) 小川久仁子・井田守・松本寛史・辻川朱美・上津ノリ子・水野里志・姫野隆雄・福田愛作・森本義晴: 不妊症に対する低反応レベルレーザー治療(LLLT)に関するアンケート調査. 日受精着床会誌, 28: 256-260, 2011.
- 4) Lazarus, R.S., Folkman, S.: Stress, Appraisal, and Coping. Springer, New York., 1984.
- 5) 尾関友佳子: 大学生用ストレス自己評価尺度の改訂—トランスアクション分析に向けて—. 久留米大学大学院比較文化研究科年報, 1: 95-114, 1993.
- 6) Schmidt, L., Holstein, B.E., Christensen, U., Boivin, J.: Communication and coping as predictors of fertility problem stress: cohort study of 816 participants who did not achieve a delivery after 12 months of fertility treatment. Hum. Reprod., 20: 3248-3256, 2005.
- 7) Peterson, B.D., Newton, C.R., Rosen, K.H., Skaggs, G.E.: Gender differences in how men and women who are referred for IVF cope with infertility stress. Hum. Reprod., 21: 2443-2449, 2006.
- 8) 松浦大創・古井憲司・北川武司・野村昌男・藤田智久・野尻由香・林奈津・足立樹・小早菜月・布川翔太・黒田加代子・和田信吾: 体外受精施行前に女性患者が抱える問題把握および心理的支援の検討. 日受精着床会誌, 29: 164-168, 2012.
- 9) Shikai, N., Uji, M., Chen, Z., Hiramura, H., Tanaka, N., Shono, M., Kitamura, T.: The role of coping styles and self-efficacy in the development of dysphoric mood among nursing students. J. Psychopathol. Behav. Assess., 29: 241-248, 2007.