

## 加齢に伴う妊娠時偶発合併症に関する研究

はじめに

女性の高学歴化，社会進出にともなって結婚年齢が遅れる傾向にある。よって，女性の出産年齢は高齢化し，それによって生じる各疾患環境因子が妊娠によりどのように影響され母児に影響を与えるかについてまず，初年度は以下の項目について文献検索を行い各々の文献のフォーマットを作成し，それぞれの項目毎に加齢に伴う妊娠の影響についてまとめてみた。

### 1) 物質代謝に対する年齢的負荷要因

糖，脂質，蛋白質代謝を中心とした疾患（糖尿病，GDM，肥満，高脂血症など）

### 2) 内分泌疾患に対する年齢的負荷要因

（副腎，甲状腺，下垂体，副甲状腺など）

### 3) 心，血管系疾患に対する年齢的負荷要因

### 4) 腎，自己免疫疾患に対する年齢的負荷要因

（高血圧，SLE，リュウマチ，慢性腎炎）

### 5) 悪性腫瘍，良性腫瘍に対する年齢的負荷要因

（婦人科，その他）

### 6) 脳神経疾患に対する年齢的負荷要因

（癲癇，モヤモヤ病，出血など）

### 7) 環境因子の年齢的負荷要因

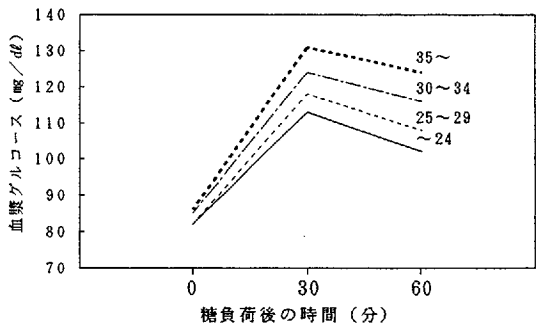
1. 生活様式（仕事の種類）
2. 嗜好品（タバコ，アルコール）

### 1 物質代謝に対する年齢的負荷要因

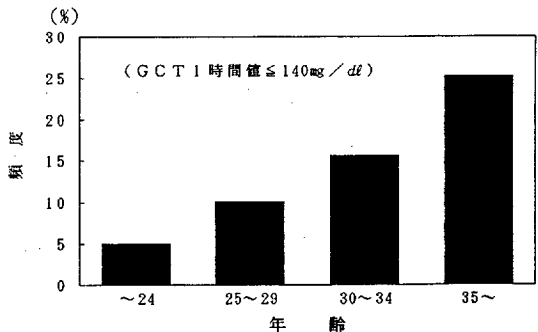
#### 【糖代謝と加齢】

糖尿病が成人病であり，その発生率が加齢とともに増加することは衆知の事実であり，これは加齢による耐糖能の低下に起因する。この耐糖能の低下は高齢者だけに特徴的ではなく，妊娠可能な若い年齢層でも認められている。豊田らは，妊娠初期・中期の身長，体重のマッチした803例に50g糖の経口負荷試験を実施し，5歳の年齢階層で

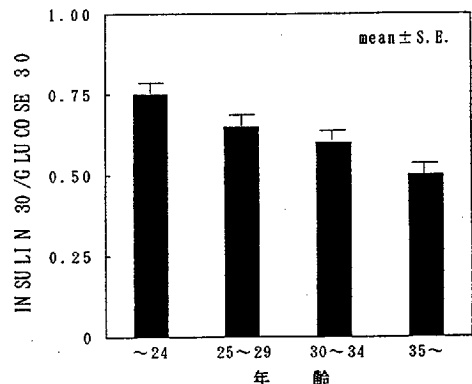
みると明らかに負荷後の血糖値は加齢ともない上昇した。しかも，耐糖能の異常と考えられる負荷1時間後の血糖値が140mg/dl以上となった症例の頻度は，～24歳：5%，25～29歳：10%，30



GCT施行時の血漿グルコース値に与える加齢の影響



GCT異常者の頻度に与える加齢の影響



GCT施行時のインスリン/グルコース比 (30分値) に与える加齢の影響

～34歳：18%，35歳～：26%と明らかに増加した。また、負荷30分後のインシュリン／血糖比も2～4歳：0.76，25～29歳：0.68，30～34歳：0.63，35歳～：0.5と加齢にともないインシュリン分泌能は低下した。

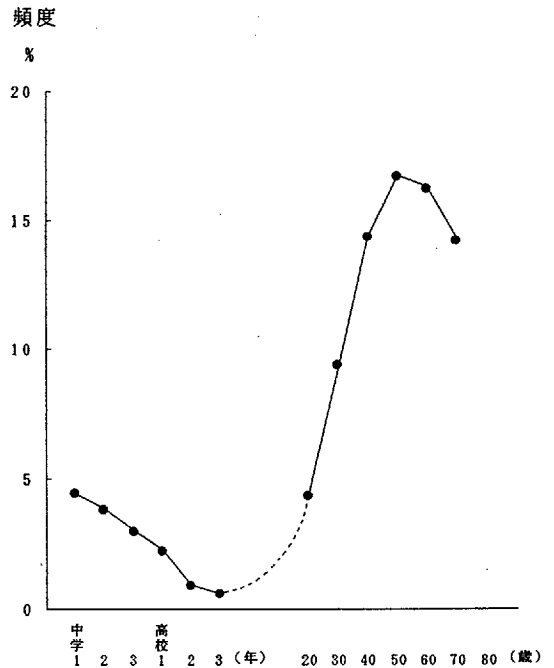
高齢妊娠のリスク因子の中でも糖尿病は明らかに高齢妊娠に高率に認められる。Yasinらの報告では、糖尿病の発症率は40歳以上の27%は39歳以下の6%に比較して有意に高率であった。(p<0.0001) Kirzらの報告では、35歳以上の780名の6.2%に糖尿病を合併し、20～25歳の2517名の1.3%より有意に高率であった。(p<0.05)

糖代謝が加齢により障害を受けていることは明らかであるが、何歳をその境界とすべきかは種々の報告で異なる。今回の調査では少なくとも35歳以上を糖代謝の負荷のかかるリスクとしても問題はないと考えられる。

【肥満と加齢】

我が国の食生活の向上に伴うエネルギーの過剰摂取や運動量の減少に伴う肥満が近年増加している。肥満が成人病の発症リスク因子であり、死亡率を上昇させていることは明白であるが、妊娠にも悪影響を及ぼし、産科合併症(妊娠中毒症、IUGR、胎児仮死)の誘発ならびに難産(微弱陣痛、難産道CPD、遷延分娩)を引き起こし手術分娩を増加させている。しかも、Abitbolが指摘するように、妊娠はアルドステロン分泌過剰、成長ホルモンなどのホルモン分泌と新陳代謝亢進、摂取中枢刺激による過食により脂肪蓄積を起こし、その結果肥満となりやすい。

肥満の本態である体脂肪量は年齢とともに変化する。脂肪比(体重に対する脂肪量の割合)は乳児期に上昇し、その後減少し、思春期から再び上昇する。森のBroca指数で+20%以上を肥満とした頻度の宮崎県の調査によれば、中学1年生の5%から高校3年生まで減少しボトムとなり、20歳を過ぎると急激に上昇し、50歳でピークとなった。また、仲地のKaup指数28以上を肥満とした妊娠の



調査では、肥満の頻度は20～29歳：16%，30～39歳：24%，40歳以上：53%と加齢にともない有意に上昇していた。(p<0.05) これらの報告からは、40歳以上が妊娠でも非妊娠でも肥満のハイリスクと考えられた。

【脂質代謝と加齢】

閉経期と中高年婦人における脂質代謝、特に高脂血症は動脈硬化ひいては虚血性心疾患・脳疾患との関連が注目されている。即ち、婦人の虚血性心疾患の発症頻度は女性ホルモンの維持される閉経期までは男性に比較して少ないが、その後は男性と同様の頻度となるといわれ、加齢ならびにホルモン状態との関係がさらに検討される必要がある。

飯沼によれば、コレステロールは日本動脈硬化学会の設定した治療開始基準値である 220mg/dl を越えるのは50歳代以上であるが、経年的に上昇し、40歳代では25歳代に比較し有意に上昇していた。この加齢による上昇はLDL-コレステロール、トリグリセライドでも同様の傾向をとり、40歳代は25歳代に比較し有意に高値であった。

また、糖尿病の死因となる血管障害、動脈硬化、白内障などの成人病の原因と考えられている過酸化脂質は年齢とともに男女とも上昇するが、31～50歳では女性は男性より有意に低値であり、女性ホルモンの抗酸化作用に基づくと思われる。疾患でみると糖尿病患者は正常人より高く、しかも血管障害を有する糖尿病は有さない糖尿病より有意に高い値をとった。妊娠となれば過酸化脂質は上昇し、しかも妊娠中毒症ではさらに有意に上昇していた。このことから、加齢による脂質代謝の異常が強く示唆される。しかし、何歳からハイリスクと考えるのかは今後の検討を要し、現段階では設定することはできない。

## 2 内分泌疾患に対する年齢的負荷要因

### 1) 視床下部\*下垂体系と加齢

#### A, 加齢による変化

##### (1) 視床下部

加齢ラットにおいては視床下部の機能的、構造的な変化が認められているが、人においては、加齢による視床下部の神経内分泌機能の変化について、hypothalamic releasing hormonesに対する下垂体前葉の反応の観察、また、hypothalamic-neurohypophysial function についてはosmoならびに baro-receptor刺激後の血中ADHの測定により、さらには各種target organの hormoneに対する feedback regulationの変化などよりも検討されてきているが結論はでていない。一方、nonendocrine hypothalamic functionである体温調節、sensation of thirst、血圧コントロールなどにおいても加齢による影響が想定されているものの明らかにはされていない。

##### (2) 下垂体後葉

形態学的にはADHの合成と分泌をコントロールするhypothalamic-neurohypophysial pathwayに加齢による変化はないとされるが、高齢者においては paraventricularおよびsupraoptic nucleiにおいてADH合成の増加で特徴づけられる細胞

性変化が認められている。この所見は高齢者におけるhypothalamic ADH contentの増加、血中ADHの上昇などの事実とよく一致している。またRoweらは高齢者においては basalならびにosmoreceptor-mediated ADHは増加しているもののbaroreceptor-mediated ADHは減少しているとの報告をしている。

### (3) 下垂体前葉

高齢者の前葉に関しては若年者のそれに比しやや小さいとされ、patchy fibrosis, focal necrosis, vasucular alteration, iron deposition, microadenoma formationなどが観察されている。細胞化学的手法により加齢により前葉における各種物質の含有量の差について検討が加えられているが、PRL, GH, TSHは変化が無く、FSHは増加し、一方LHは減少している。

#### B, 加齢による変化と妊娠

以上、視床下部\*下垂体機能と加齢について述べたが、いまだコンセンサスの得られていないものが多い。

近年、勤労婦人の増加、高学歴化、経済的因子、晩婚、再婚の増加等により30～40歳婦人の妊娠が増加する傾向にあり、これに関連し加齢により妊孕力の低下した婦人が不妊専門医を訪れる機会も多い。すなわちこの年代においては、視床下部-下垂体-卵巣系に加齢による変化が想定され、たとえ個人の性周期および各種内分泌パラメーターが正常域にあってもInfertility workup、排卵誘発が必要になることがある。

Hyperprolactinemiaを有する婦人が、加齢に伴いNo tumorigenesis→Microadenoma→macroadenomaへと変化していく可能性がある。妊娠中はTumorが増大するリスクがあり、mass effectの出現も考慮しなくてはならない。

### 2) 甲状腺疾患合併症妊婦における加齢の影響

#### A. 加齢による変化

##### (1) 甲状腺の形態的、機能的変化:

甲状腺の組織学的変化として加齢とともにFi-

brosisの増加、濾泡内細胞数の低下と縮小、顕微鏡学的結節の増加がみられる。そして機能的にも年齢的変動をしめし、臍帯血中のFree-T3(F T 3)は成人に比べ低値をとるが、出生後はすみやかに増加し、24hrで頂値となり、以後漸減する。思春期前期までは成人に比べ、有意の高値をしめし、それ以後は加齢とともに漸減し、高齢者では成人よりも低値となる。その原因の1つにT 4分泌率が加齢とともに減少することが知られている。

## (2) 各種病態と加齢

### ① 甲状腺機能亢進症：

女性は男性より5倍多く、20～40歳代に最も多い。若年者と老人では多少検査値の相異があり、老人ではT 3が上昇しないことが多く、その原因として末梢でのT 4 - T 3変換が減少することがその一因とされている。

### ② 甲状腺機能低下症：

発生頻度は1～4%であり、その症状が非特異的であるため、とくに老人では症状の出現を認めにくく、若年者に比べて重症化したり、myxedema comaに陥り易い。

## (3) 甲状腺疾患合併症妊娠の留意点

甲状腺疾患の中、妊娠合併頻度が高く嚴重な母児管理を必要とするものに甲状腺機能亢進症(大部分はBasedow氏病)、甲状腺機能低下症あるいは橋本氏病がある。甲状腺機能亢進症は生殖可能年齢域である20～40歳代の婦人に好発し(女性は男性の5倍以上)、妊娠との合併頻度は0.1～0.2% (Burrow)、0.09～0.29% (望月)とされている。また子宮内胎児発育遅延、流早産や妊娠中毒症の合併も増加する。診断はF T 3、F T 4の異常高値とT S Hの低値、T S H receptor抗体陽性(90%)が特徴的であるが、これらは妊娠経過とともにその動態が変化し、症状の軽減、増悪を見るため注意する。すなわち、妊娠初期に増加するH C Gが甲状腺を刺激し、F T 3、F T 4を増加させるが、妊娠末期ではalbuminの減少とともにこれらは低下する。また、胎盤からのestrogenの

産生によりT B Gが増加するため、T 3、T 4が増加する。このように検査値の妊娠経過による変化とこれを反映して母体症状は妊娠初期には増悪、中、後期には軽快、産褥期には増悪と複雑に変化するため診断は容易ではない。また、T B I Iは容易に胎盤を通過し、妊娠末期のT B I Iが50%以上を示すものでは、新生児に一過性甲状腺機能亢進状態となるので注意する。

一方、甲状腺機能低下症(橋本氏病や甲状腺部分切除後)では無排卵、無月経となることが多く、妊よう性が低いため、妊娠と合併する頻度が低く、全甲状腺疾患合併妊娠の中でも、約8%に過ぎず臨床的に問題となる場合がすくない。

### (まとめ)

甲状腺疾患は生殖年齢である20～40歳に多いが、本来妊娠前からのコントロールが不良のものや、診断のついてないものでは妊娠しずらく、その意味では妊娠と合併したものでは加齢と関係なく内分泌環境が良好であり、嚴重な管理下では妊娠経過も比較的順調に経過することが多いと考えられた。

## 3) 副腎疾患と加齢

副腎系の合併としてはCushing症候群がよく知られているが、その原因として非妊婦においては下垂体A C T H産生による副腎過形成(Cushing disease)が70%であるのに対して、妊婦においては副腎の腺腫が51%と約半数を占めるとされている。性差については男性：女性は1：3～8と報告によって異なるが一般に女性において多く、また好発年齢は20～40歳代とされ、出産年齢層に好発する疾患と考えられている。さらに非妊婦における平均年齢についてみると33～34歳と産科領域では比較的高年齢層に属すると考えられる。しかしながらCushing症候群では月経異常を伴うことが多いため(70～90%)、妊婦における合併は比較的稀であると考えられている。

妊娠予後に関しては流早産が61%と多く、また高血圧(87%)、妊婦糖尿病(61%)、などの合

TABLE 3

Age-adjusted rate ratio of coronary heart disease by levels of parity among 119,963 US women aged 30 ~55 years. free from coronary heart disease in 1976. and followed for six years.

Pariry	No. of cases*	Person-years	Rate ratio	95 confidence interval
Nuliparous	28	50,469	1.2	0.8~1.8
1	25	54,685	1.1	0.7~1.7
2	63	193,093	0.9	0.7~1.3
3	76	185,899	1.0 §	
4	55	110,857	1.1	0.6~1.5
5	52	96,500	1.0	0.7~1.4

\*Number of cases does not total 308 because of missing data.

Overall  $\chi$  for trend = -0.4 P = 0.4.

Nulliparous vs. parous women, rate ratio = 1.2 (95% confidence interval 0.8~1.8).

§ Reference category.

表 1

TABLE 4

Age-adjusted rate ratio of coronary heart disease by age at first birth among 119,963 US women aged 30~55 years. free from coronary heart disease in 1976. and followed for six years.

Age(years)at First birth	No. of cases*	Person-years	Rate ratio	95 confidence interval
≤19	3	6,671	1.3	0.4~4.0
20~22	42	145,708	0.9	0.6~1.2
23~25	108	257,170	1.0	
26~29	82	151,206	1.1	0.8~1.5
30+	35	77,091	0.8	0.5~1.2

\*Number of cases does not total 308 because of missing data and the exclusion of the 28 nulliparous women.

Overall  $\chi$  for trend = -0.2 P = 0.4.

§ Reference category.

表 2

併も多いと報告されており、母体の加齢との関係について今後検討を加える必要があると考えられる。

原発性アルドステロン症に関しては妊婦との合併が極めて稀であるとされているため、十分な検討は行うことが困難であった。しかし鉱質コルチコイドの動態に関しては正常非妊婦における報告で、血漿中アルドステロン濃度は年齢とともに減少することが報告されており、非妊時においてはその値は卵胞期と比べ黄体期に高いとされ、また妊婦における値は非妊婦卵胞期のその10倍以上とされている。またアルドステロンに関連して血漿レニン活性についても年齢と伴に減少すると報告されている。その原因に関しては、Na摂取量の変化などによる反応性のためでなく、年齢による分泌能の変化と考えられる。

### 3 加齢がおよぼす心疾患合併妊婦への影響

現在のところ、加齢が心疾患妊婦におよぼす影響についての報告は多くない。その原因として以下のことが考えられる。

妊婦可能な年齢の範囲内では、心疾患そのものの病態の質は加齢により変化しない。重症な心疾患を伴った妊婦の継続は許可しない、許可しても若年者でしかもその後の妊娠は許可しないのが現在の臨床的な考え方である。このような理由により、加齢と心疾患合併妊娠との関係を研究することは、その対象が制限されるため十分な成果を上げられずにいる。

その中で唯一、加齢がその発症に関連していることが明らかな冠動脈疾患と、過去の妊娠歴との関係を研究した報告がある。

#### 文献 1

方法・対象：心疾患のない既婚で30～55歳の婦人 119,963人に対し、6年間郵送によるアンケートで冠動脈疾患の発生について追跡調査を行った。結果：致命的でない心筋梗塞が 242例、冠動脈疾患による死亡が66例であった。妊娠歴との関係は、

未経産婦が経産婦より冠動脈疾患罹患の危険が高く（表1）初回分娩年齢と冠動脈疾患罹患との間には相関がなかった（表2）。

#### 文献 2

方法・対象：急性心筋梗塞で入院した55歳未満の婦人と、コントロールとして24歳から54歳の正常婦人を対象として、インタビューで既往妊娠歴について調査した。結果：出産児数および流産、人工妊娠中絶と心筋梗塞の危険性との間には相関がなかった（表3）。初産年齢が若い程心筋梗塞の危険性が高かった。未経産婦は初産年齢が20歳未満の婦人に比較し心筋梗塞の危険度は高いが、初産年齢20歳以上の婦人とは差がない（表4）。

上記二つの文献に共通する結論は以下の二つである。初産年齢が高いからといって冠動脈疾患の罹患危険性が増すことはない。このことは、結婚年齢の上昇に伴い初産年齢の高齢化が予測されるわが国の現状では、傾聴に値する知見と思われる。未経産婦が経産婦に比較し冠動脈疾患に罹患する危険が高いという点が第2の共通した結論である。しかし、だからといって分娩が冠動脈発症の危険因子とは断定できない。分娩後の生活様式の変化が肉体に与える影響が、分娩そのものが与える影響より小さいとは思えないからである。

1. G. A. Golditz "A Prospective Study of Age at Menarche, Parity, Age at First Birth, and Coronary Heart Disease in Women." Am. J. Epidemiology.
2. C. La Vecchia "Menstrual and Reproductive Factors and the Risk of Myocardial Infarction in Women under Fifty-five Years of Age." Am. J. Obstet. and Gynecol.

### 4 腎、自己免疫疾患に対する年齢的負荷要因 高血圧、SLE、慢性腎炎等

40歳以上の高齢妊娠の予後は不良であるがその原因は高齢になるにつれて内科合併症として高血圧、糖尿病等が増加するためである。これらの内

Table III. Distribution of 202 women with acute myocardial infarction and 374 control subjects according to number of livebirths and abortions

	Myocardial infarction	Control	Relative risks estimates (95%CI) *
No. of livebirths			
0	35	123	1
1-2	129	156	1.85 (1.15~2.96)
≥3	38	95	0.75 (0.40~1.39)
No. of miscarriages			
0	147	293	1
1	37	54	1.03 (0.69~1.74)
≥2	18	27	1.08 (0.56~2.06)
No. of induced abortions			
0	181	331	1
≥1	21	43	0.96 (0.54~1.70)

CI=Confidence interval.

\*Mantel-Haenszel estimates adjusted for age in quinquennia.  
Reference category.

表 3

Table IV, Distribution of 202 women with acute myocardial infarction and 379 control subjects according to age at first pregnancy and at first and last livebirth

	Myocardial infarction	Control	Relative risks estimates (95%CI) *
Age at first pregnancy (yr)			
<20	24	28	2.31 (1.10~4.86)
20~24	76	132	1.52 (0.89~2.59)
≥25	73	106	1.53 (0.86~2.82)
Nulligravidas	29	108	1
X (trend)			3.30 (p=0.07)
Age at first livebirth (yr)			
<20	21	23	2.31 (1.10~4.87)
20~24	71	117	1.47 (0.89~2.44)
≥25	75	111	1.39 (0.80~2.41)
Nulliparns	35	123	1
X (trend)			3.99 (p=0.05)
Age at first livebirth (yr)			
<25	39	43	2.14 (1.15~3.97)
25~29	47	87	1.09 (0.60~1.98)
≥30	81	121	1.50 (0.75~2.24)
Nulliparns	35	123	1
X (trend)			4.15 (p=0.04)

CI=Confidence interval.

\*Mantel-Haenszel estimates adjusted for age in quinquennia.  
Reference category.

表 4



科合併症により産科合併症として妊娠中毒症、早産、低出生体重児、胎児仮死が高率となり、帝切率、周産期死亡率共に高値となる。40歳以上で内科合併症のない群では経産が多く中毒症、子癇、胎児仮死、帝切率は対象群と不変であった。初産婦では内科合併症がなくとも、中毒症、胎児仮死、帝切率は高値であった。40歳以上でも合併がなく初産婦であれば対象群と母児共に予後は大差ないが初産婦および合併症（高血圧、DM）を有することが40歳以上の高齢妊娠の予後を不良にしているといえる。

ここで高血圧合併妊娠について検討したところ、妊娠初期に拡張期圧100～120mmHg以上の群では半数以上に中毒症が発症し、その母児の予後は、早産率、IUGR発症率周産期死亡率とも極めて高率であるが、中毒症を発症しなかった群では対照群と差は認められなかった。すなわち高血圧合併妊娠の予後は中毒症発症の有無によるところが多いといえる。

#### 5 「悪性腫瘍・良性腫瘍に対する年齢的負荷要因」 宮崎医大 池之上 克

診断された女性の118人に1人は妊娠の可能性があると報告しており<sup>1)</sup>、妊娠偶発合併症として癌も忘れてはいけない疾患である。一般に妊娠が癌の進行をはやめることはないので治療的流産は必要ないが、治療しないと癌は進行する可能性があるため、医者は胎児の生存能力の獲得を待って治療を始める必要があると思われる。

Hedlley はCINの頻度は1/300妊娠で、invasive cancerの10倍の頻度としている<sup>2)</sup>。Clarkらは35歳以下のcervical cancer一般に予後が悪いといわれるのでその実態を検討した際、1983～1989年に初めてinvasive cervical cancerと診断された137人のうち35歳以下は36例で、そのうち診断から1年以内に妊娠したものは16人(39%)いた(36歳以上の群では0)と報告した<sup>3)</sup>。妊娠中の細胞診の異常の出現率は生殖可能年齢婦人で

の出現率とパラレルである。CINの場合はコルポスコピーで管理していくことが多いが、cornizationは出血や早産の危険が多いので危険とされる。cornizationによる周産期死亡はわずか(4.7%)だが、数週間後に羊水感染のためIUDを起こした症例もある<sup>4)</sup>。Pastnerらはmild dysplasiaと診断された55人の妊婦をフォローした結果、分娩後まで悪化を認めず、妊娠中の頻回の細胞診やコルポスコピーを疑問視している<sup>5)</sup>。妊娠の0.02～0.4%にinvasive cervical cancerが合併するという報告があるが、malignancyのnatural historyは、妊娠によっては影響されないようである。治療は非妊娠時と同様であるが、治療が遅れた場合の新生児の死亡率は26～27週で32.7%、34～35週で2.7%であり、それは新生児の肺成熟に関係している<sup>6)</sup>。

卵巣腫瘍は茎捻転、産道の障害を起こす可能性があり、重要な妊娠合併症の一つである。Beischerらは164例の卵巣腫瘍合併妊娠について2.4%が悪性であったこと<sup>6)</sup>、Boothらは12%に茎捻転を認めたと報告している<sup>7)</sup>。一般に卵巣癌は、経産回数が少ないほど、また流産回数が少ないほどリスクは高く、初回分娩が35歳未満と35歳以上の群では後者で危険度が高いとされている<sup>8)</sup>。卵巣癌合併妊娠においてもmalignancyのnatural historyは妊娠に影響されず、治療は非妊娠時と同様とされている。

一般に乳癌は、経産回数が少ないほうがそのリスクが高いといわれている。Parazziniは自然、人工流産は乳癌発生率には影響を与えないとし<sup>9)</sup>、Tuliniusは初産年齢が35歳以上の場合、65歳までの乳癌発生に関与していると述べている<sup>10)</sup>。乳癌合併妊娠、分娩後1年以内の乳癌は非妊娠時と比較して予後が悪いといわれるが、Petrekは56人の乳癌合併妊娠、分娩後1年以内の乳癌は非妊娠時と比較して予後が悪いといわれるが、Petrekは56人の乳癌合併妊娠、分娩後1年以内の原発性乳癌患者について同年齢層で同じ期間、同施設で治

療を受けた非妊婦人と比較検討し、その生存率は両者で有意差はなかったとしている。治療的流産を行っても予後には変わりはないが、化学療法や放射線治療が胎児に及ぼす影響を考えると1st. trimester では流産を行なったほうがよいかもしれない<sup>11)</sup>。

急性白血病の発生率は約5/10万人だが、妊娠中は1/75,000と少ない。妊娠中に白血病が発症した場合、積極的な治療をすることでfetal survivalは80~95%となっている。化学療法に関してZuazu<sup>12)</sup>らをはじめ、多くは1st. trimesterでの治療は避けたほうが良いが、それによって流産や胎児奇形が増加することはなく、治療可能としている。しかしながら未熟児、SFDの発生は多いようである<sup>13)</sup>。母親の白血病の治療が子供に与える影響は、Avilesらによる43人の経過観察(3~19年間)の結果、肉体的、神経学的、精神的、血液学的、免疫学的、細胞遺伝学的に異常は認めていない<sup>14)</sup>。ALLは小児癌のうち最も頻度が高いが、Kayeらは出生時の母親の年齢(35歳以上)、父親の年齢、母親の高学歴、すぐ上の兄弟との年齢差が5歳以上の場合に、その発生率は統計学的に有意に高かったとしている<sup>15)</sup>。Zackらは分娩時の笑気麻酔の使用頻度が高いことを指摘しているが、それまで小児白血病のリスクファクターとされていた男児、巨大児、母親の高年齢との関与は認めていない<sup>16)</sup>。

アメリカでの原発性脳腫瘍の発生率は1/44,000との報告があるが、これは非妊時とは差がない。妊娠中に発生しうる頭蓋内腫瘍は30種類以上あるが、meningioma, glioma, acoustic neuroma, pituitary tumorで85%以上をしめる。

消化器癌(gastrointestinal cancer)合併妊娠の頻度は1/100,000妊娠で、発生部位は直腸が最も多い。妊娠は腫瘍の増大に影響しないとされ、予後は、診断や治療の遅れに関係している。腫瘍の妊娠に対する影響は大部分は間接的なものである。

## 参考文献

- 1) Vital Statistics Report, No. 18. Annual summary for the United States, 1979. Washington, DC: US Department of Health and Human Services. 1980: 1.
- 2) Headley DW, et al: Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. J. Histochem Cytochem 31: 1333~1335, 1983.
- 3) Clark MA, et al: Cervical cancer: Women aged 35 and younger compared to women aged and older. Am. J Clin Oncol 14: 352~356, 1991.
- 4) Hanningan EV: Cervical cancer in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 33: 837~845, 1990.
- 5) Pastsner B, et al: Management of low-grade cervical dysplasia during pregnancy. South Med J 83: 1405~1412.
- 6) Beischer NA, et al: Growth and malignancy of ovarian tumors in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynecol 11: 208, 1971.
- 7) Booth Rt: Ovarian tumors in pregnancy Gynecol. 21: 189, 1963
- 8) Negri E, et al: Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Int. J. Cancer: 49, 50~56, 1991.
- 9) Parazzini F, et al: Spontaneous and induced abortions and risk of breast cancer. Int. J. Cancer: 48, 816~820, 1991.
- 10) Tulinius H, et al: Reproductive factors and breast cancer risk in Iceland. A second cohort study. Int. J. Cancer: 46, 972~975, 1990.
- 11) Petrek JA, et al: Prognosis of pregnancy

associated breast cancer. *Cancer*: 67, 869~872, 1991.

- 12) Zuazu J, et al: Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer*: 67, 703~709, 1991.
- 13) Aviles A, et al: Long-term follow up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med and Pediatr Oncol.*: 16, 3, 1988.
- 14) Aviles A, et al: Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: Current status of 43 children. *Am J Hematol.* 36, 243~248, 1991.
- 15) Kaye SA, et al: Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 68: 1351~1355, 1991.
- 16) Zack M et al: Maternal and perinatal risk factors for childhood leukemia. *Cancer research* 51: 3696~3701, 1991.

### 脳神経系疾患に対する年齢的負荷

#### 1) てんかん

まずてんかんの患者男女おのおの 100人の結婚の状況と妊孕能についてみると、結婚率は男59%、女83%で後者で有意に高かった。男性の場合20歳以前に発症した場合結婚率は低い。その原因として socioeconomical と hyposexuality が考えられる (*Epilepsia* 21; 261, 1980)。

次にてんかん患者の児の congenital abnormality についてみると、発生率は control 群で 5.6% であるのに対して、てんかん群では 13.8% と有意に高い (*Brit. Med J* 2; 442, 1973)。

その奇形のうち harelip や cleft palate は control 群 0.15~0.27% に対しててんかん群は 0.7~9.1% と高い (*Hum Genet* 36; 173, 1977)。

またてんかん患者 (♂ 979, ♀ 1093) の子供と

先天性心疾患との関係についてみると 2461人の生児のうち 18人 (♂ 8人, ♀ 10人) に認められた。しかしこの値は異常に高いとは言えない。

次にてんかん患者の服用する薬剤の児に及ぼす影響をみると、phenytoin は phenobarbiton に比して大である。更に両者を併用すると奇形の発生率は高まる。

最後にてんかんと年齢的負荷についてみると両者の関係について論じた報告はみられなかった。即ちてんかんの期間や発作の頻度と先天奇形の発症率には相関はみられず、重要なことは anticonvulsant drugs の種類と服用期間が奇形の発生に重大な関連を有している。

#### 2) Cerebral Vascular Disease

(non-hemorrhage)

妊娠に偶発する非出血性の脳血管疾患は脳動脈

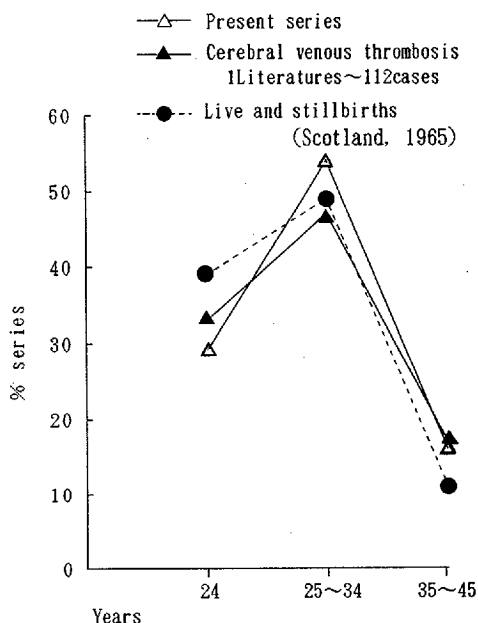


FIG 1.—Age-specific distribution of strokes associated with childbirth compared with age distribution of pregnant women (Scotland). Sources of information: Annual Report of the Registrar General for Scotland (1965); Institute of Neurological Sciences, Glasgow; Blok and Baran (1952); Bosbes and McBeath (1954); Burt, Donnelly, and Whiener (1951); Cairns and McLin (1942); Carroll, Leak, and Lee (1966); Davidson (1945); Pishman, Cowen, and Sibermann (1957); Hunt (1917); Hyland (1950); Joseph (1942); Kendall (1948); King (1950); Kock and Schreuder (1951); Krayenbuhl (1954); Lemmi and Little (1960); Lorincz and Moore (1962); McNairn (1948); Murrin and Shoehan (1941); Martin (1941); Prakash and Singh (1960); Richards (1965); Sinclair (1902); Stansfield (1942); Stevens (1954, 1958); Stevens and Ammerman (1959); Symonds (1940).

の occlusion と脳静脈の thrombosis に分けられる。しかも両者で疾患の70%以上を占める (Brit Med J 3; 214, 1968)。

発症率はCross等は動脈性が1/20000, 静脈性が1/1666であると報告している。

発症時期は分娩後と妊娠後半期が多く, 分娩後は初めの10日間に多発する。その場合 cerebral venous thrombosis が最も多い。

症状は動静脈によって異なり, 静脈性は初発時の死亡率が動脈性により高いが, 生存していれば回復は静脈性の方が急速でかつ完全である。

死亡率は約30%で, 母体29%, 児25%である (J Obstet Gynecol Brit Commun 77; 312, 1970)。

最後に aging との関係についてみると, まず妊婦は非妊婦より発症率は高い。しかも35歳以下で高率である (Fig 1.2)。なおデータ上35歳以上で発症率が低下するように見えるのは妊孕率の低下によると考えることができる。

### 3) Cerebral Vascular Disease (hemorrhage)

まず出血性の vascular disease は Arteriovenous malformation (AVM) と Aneurysm に分けられる。これらの疾患と妊娠との関連性については, 妊娠することで AVM の growth を助長, あるいは妊娠

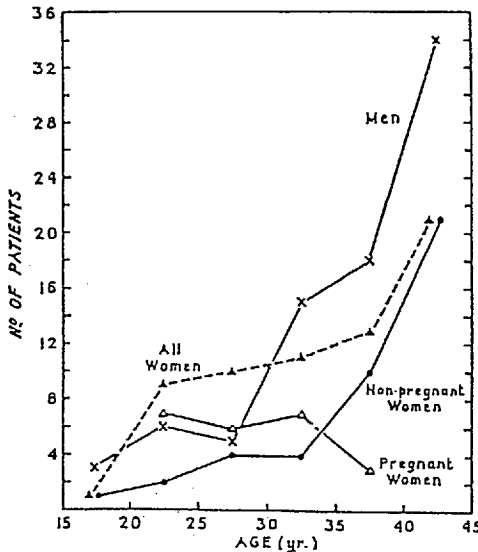


FIG. 2 - Age-specific Incidence of Ischaemic carotid strokes in Glasgow areas of 146 patients aged 15-45.

による循環動態の変化や mechanical な影響を無視できないとしている。

次に症状の重症度についてみると, Aneurysm は AVM の6倍程度の出血の危険を伴うとしている。

Aneurysm の治療法としては手術が最良である。手術後は経膈分娩やオキシトシンによる分娩誘発, 増強も可能であるとしている。

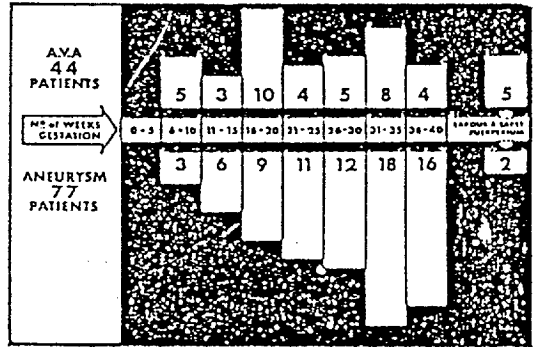


FIG. 3. Composite graph relating time of gestation against number of patients with subarachnoid hemorrhage in pregnancy in 44 patients with arteriovenous anomalies and 77 patients with aneurysms. (In addition to the present series, data include cases from Amin; Fliegner, et al.; Cannell and Botterell; and other isolated reports.)

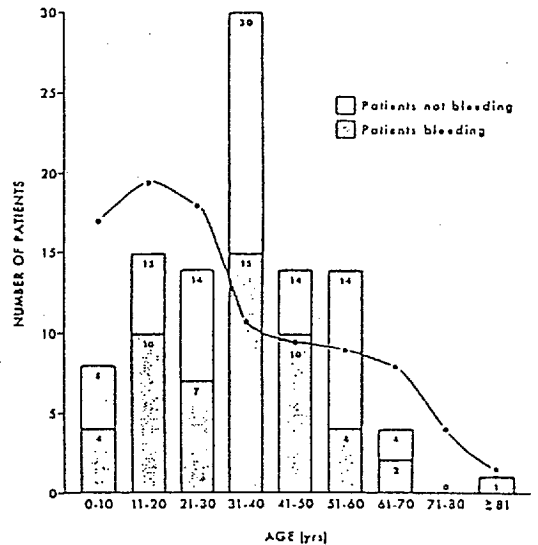


FIG. 4. Histogram showing patient distribution by decade. Superimposed as a continuous line is the age distribution  $\times 10^2$  from the patient catchment area served. The mean, median, and the mode are all in the fourth decade. This decade dominance is even more marked when corrected for the age distribution. Similarly, the slight bimodal tendency in the second decade is cancelled out when it is observed that this is the highest point in the age distribution.

最後にAVM及びAneurysmとagingについて言及する。

Table 1はAVMとAneurysmを年齢、分娩回数、出血時期、母児の予後等について示している。年齢をみるとAVMは15~20歳に高く、Aneurysmは25~37歳に多発している。

Fig 3はArteriovenous abnormality(AVA)と

Aneurysmのage distributionをみているが、AVMは40歳までの中で16~20歳、31~35歳で高値を示すが、全体としては年齢に大きなかたよりはみられない。一方Aneurysmは加齢と共に増加している。Fig 4はAVMのage distributionをみているが、mean, median共に31~40歳でpeakを示している。

Table 1. Summary of Data on Patients with Subarachnoid Hemorrhage in Pregnancy\*

Data	AV anomaly	Aneurysm
Age	15~20 years	25~37 years
Parity	Primipara	Multipara; previous pregnancy and cerebral accident
Time of hemorrhage	Most common at 15~20 Weeks; occurs in labor and early puerperium	Most common at 30 ~40 weeks; rare in labor or early puerperium
Prognosis for mother	More likely to have early recurrence of bleeding than average patient with AV anomaly; likely to have late recurrent hemorrhage in the same pregnancy; likely to bleed with subsequent pregnancies; fatality unlikely	Likely to rebleed early; fatality frequent
Prognosis for infant	Worse than average in present pregnancy; poor in subsequent pregnancies if mother is untreated; worse than average if mother treated	Average if mother survives; poor in untreated mother and normal in treated mother

## 社会的環境が及ぼす年齢的負荷要因

### 1. 生活様式(仕事の種類)

仕事、職種の妊娠への影響を検討した研究では、就労の有無と職種別に対象群を決め、流産率、分娩週数、出生体重(低出生体重児率)、奇形の有無、周産期死亡率、新生児予後を検討したものがほとんどである。

たとえば、Sweden, Orebro市の1980年からの約3年間、4701人のプロスペクティブスタディでは、

有職者と主婦とでは、流産率、周産期死亡率、奇形、低出生体重児分娩率、早産率とも差はなかった。9種類の職種(OL, 保母, 小学校教師, ソーシャワーカー, 看護婦, 看護助手, サービス業, ウェイトレス, 農業・工業)に分類したが、看護助手に流産と周産期死亡率が多い傾向にあったが、その他は、職種との間で産科事象に有意な差はなかった。

一方、Montreal hospitalでの1982から2年間

のレトロスペクティブスタディでは、産科合併症と職種とのいくつかの関係がうかび上がっている。発生率の高い職種は以下のようなものである。

自然流産 ; nursing aides, sales occupations, food and beverage service.

死産 ; agriculture and horticulture, leatherwork, certain sales occupations.

先天奇形 ; child care, certain service occupation, manufacture of metal and electrical goods.

低出生体重児 ; chambermaids, cleaners, janitors, employed in the manufacture of food and drink, metal and electrical goods, and clothing.

また、職種でもその職業のもつ妊娠に対する危険因子を念頭において調査したスタディがいくつかみられる。たとえば、研修中に妊娠した女医レジデントと同期卒業の男性医師の妻とでは、流産、子宮外妊娠、死産率、早産、SFD率には両者に有意差はなかった。しかし、切迫早産、妊娠中毒症は有意に女医レジデントの方に多かったという。この研究者は、研修中のストレスを念頭においてスタディをおこなっている。

歯科医師、歯科助手、歯科技師の3種類での周産期死亡率、奇形率、低出生体重児出生率は群間に差はなかった。

職業での差は、重いものをもったり、立上がったたりという物理的な労働条件と、心理的なストレスがあるが、もう一つ重要な因子は有害物質への暴露の危険の問題がある。

トロントの Motherisk programは医療関係と一般を対象とした、妊娠、授乳期間での薬剤、化学物質、放射能、感染に対する出生前カウンセリングサービスを行なっているユニークな団体であるが、本邦では、胎児への様々な物質の影響をコンサルトできるこの種の専門団体はない現状である。

日本で妊娠・分娩と職業との関係を検討した研究を今回3つ調べた。北海道大学、防衛医大、群

馬県衛生環境部保健予防課の研究である。

北大の調査は、14,598例のレトロスペクティブスタディであるが、月経不順、流早産、妊娠糖尿病、吸引分娩、骨盤位分娩、SGA、新生児仮死の頻度は勤労婦人で有意に高かった。職種別では、看護婦、一般事務に有意に流早産率が高かった。

防衛医大の調査はやはりレトロスペクティブスタディであるが、年齢別に分類した調査を行なっている。勤労婦人と主婦では、ほとんど産科異常の頻度に差はなかったが、年齢が高くなるほど妊娠合併症、新生児合併症が高頻度となった。

群馬県衛生環境部保健予防課の調査は、生活環境の様々な事象と低体重出生の発生を検討しているが、睡眠時間、偏食の有無、母子手帳交付時期、妊婦健診回数、妊娠中の保健指導の有無、月経歴との関連などが低体重出生児に対する危険因子として浮び上がった。

## 2 嗜好品 (アルコール・タバコ)

### 1. アルコール

男女雇用機会均等法により女性の社会進出はめざましいものがあり、女性の意識行動嗜好が変わってきていることは確かである。アルコール摂取に関してもいうに及ばないがアルコールと妊娠に関しては種々の問題があるので十分注意が必要である。

まず、1973年に Jones Smithらは母親の慢性アルコール症と子供の形態異常と知能障害の関連性を認め胎児性アルコール症候群と名付けクローズアップされてきた。

本症候群の臨床像は母親が妊娠早期に相当量の飲用していることが前提となるが、1) 知能障害を含む中枢神経系の機能障害 2) 子宮内胎児発育遅延症さらに出生後の発育も悪く catch up growth もみられない場合が多い 3) 特有な顔貌 4) 大小奇形 の合併の4つのカテゴリーに要約できる。

本症候群の成因については1) 妊娠早期におけ

る母体のアルコールの多量摂取すなわちエタノールの胎児形性 2) 代謝産物であるアセトアルデヒドの催奇形成 3) アルコール中毒のための母体栄養状態が劣悪なのか 4) ビタミンB<sub>1</sub>や葉酸の欠乏によるものか議論があるが臍帯血中のアルコール濃度などから胎盤を容易に通過するエタノールの直接作用が現在では考えられている。急性アルコール中毒(妊娠早期)飲酒量と関係については慢性アルコール中毒の母体にほとんどみられまたアルコール摂取量が多いほど典型的な胎児アルコール症候群が出生している。

本症候群の脳病理所見は剖検例から小頭症、水頭症、無脳症、二分脊椎、無嗅脳、脳梁欠損、延髄、脊髄空洞症、Dandy Walker症候群、孔脳症で大腦表面の脳回が消失し平坦化してそこに異所性の神経膠細胞層で覆われている特徴的な所見がありその異常の時期を小脳、脳幹の発達に対する影響は45日以前より、大腦の異常は85日までに起こっているとされ、これらの症状はアルコール摂取量と中枢神経系の奇形の出現は高いとされている。本症候群の頻度は典型症例は1~2人/1000人軽微な臨床像を有するものでは3~5人/1000人で慢性アルコール症の妊婦から生まれる児の1/3は本症候群となり17%は周産期死亡しているとclarrenらは報じているが我国でも女性の意識行動、嗜好が変わってきている最近、従来のこれに近づくと考えられる。

年齢的負荷要因は直接的な関連はないにしても20歳~40歳の妊娠可能な年代の女性の飲酒の増加、特にキッチンドリンカーなど慢性アルコール中毒への進展するおそれのある行動も増えているといわれている最近、今後年齢との関連もでてくる可能性もあると思う。

## 2. 喫煙

一般的な社会環境の流れとしてタバコの害に対する考えが大きくなってきている。その中において女性のそれも同様でとくに妊婦の禁煙率の上昇、喫煙率の減少が目立ってきている。米国での1974

~1985年までの調査でも教育の程度の高いもの程喫煙率は低く、女性に比べ男性の方が喫煙率は低い。しかし高学歴者の場合、妊娠による禁煙率は低く、低学歴者の方が妊娠によってタバコをやめる場合が多いようである。いずれにせよアルコールに比べ喫煙の方が妊娠には悪いというイメージが強いようである。いずれにせよタバコの胎児への有害性はこのようにいわれているのでアルコールと同様我国では女性の社会進出にともなって喫煙率が増加する可能性は十分にある。

いまから30年程前、妊婦の喫煙が低体重児出生に関係があると報告され、喫煙本数と低体重児出生率との間にも相関関係がみられる。非喫煙者に比べて2500g以下の児の出生率は喫煙本数の少ないもので50%ヘビースモーカーで130%の増加がみられる。また禁煙は母親の体重、身長、出産回数、経済状態、妊娠歴、出生児の性別よりも出生体重のより重要な決定因子と考えられている。

喫煙を行う妊婦に未熟児出生率の増加がみられるとともにこのような母親から生まれてくる子供達は妊娠週数に関係なく低出生体重児の傾向がみられ体重以外にも身長、胸囲、頭位などで標準以下の値を示している。これは喫煙が及ぼす出生体重への影響は母親の食欲や体重減少が原因となるといわれているが、それは一酸化炭素のHbとの結合は母体に比べ胎児に強くその濃度の低下速度は胎児の場合遅いため、低酸素状態が長期続く報告もある。さらに興味があるのは意識の問題であるが妊娠によって禁煙するとそれまでに发育遅延であったものがその後正常値にcatch upすることである。

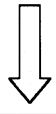
また、アルコールとは異なったり中枢神経障害、顔面などの異常はなくただ小さいことの場合が多い。

胎児性アルコール症候群に合わせ、母親の行動が妊娠に悪影響を及ぼすことを明確に表すため胎児性タバコ症候群という言葉が提唱されているが今後より多くの人々の目を引くことになるだろう。

このように直接加齢とは余り関係ないとしても 注意を引くための努力が必要であろう。  
タバコの害に対し我々は児を守るためには人々の

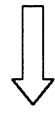
佐藤和雄, 相良祐輔, 千葉喜英  
中林正雄, 池之上克, 佐藤郁夫





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

女性の高学歴化, 社会進出にともなって結婚年齢が遅れる傾向にある。よって, 女性の出産年齢は高齢化し, それによって生じる各疾患環境因子が妊娠によりどのように影響され母児に影響を与えるかについてまず, 初年度は以下の項目について文献検索を行い各々の文献のフォーマットを作成し, それぞれの項目毎に加齢に伴う妊娠の影響についてまとめてみた。

1) 物質代謝に対する年齢的負荷要因

糖, 脂質, 蛋白代謝を中心とした疾患(糖尿病, GDM, 肥満, 高脂血症など)

2) 内分泌疾患に対する年齢的負荷要因

(副腎, 甲状腺, 下垂体, 副甲状腺など)

3) 心, 血管系疾患に対する年齢的負荷要因

4) 腎, 自己免疫疾患に対する年齢的負荷要因

(高血圧, SLE, リュウマチ, 慢性腎炎)

5) 悪性腫瘍, 良性腫瘍に対する年齢的負荷要因

(婦人科, その他)

6) 脳神経疾患に対する年齢的負荷要因(癲癇, モヤモヤ病, 出血など)

7) 環境因子の年齢的負荷要因

1. 生活様式(仕事の種類)

2. 嗜好品(タバコ, アルコール)