

2) 高齢妊娠における胎児異常のリスク評価指針の策定

昨今における結婚および出産年齢の高齢化は、出生数の減少とあまって、大きな社会的問題になっている。そこで、本年度は高齢妊娠における胎児異常のリスク評価指針の策定を目的として、加齢に伴う胎児異常のリスクについて文献検索を行ったので報告する。

1. Genetic risk

1. 高齢妊娠と染色体異常

染色体異常には数的異常と構造異常があり、数的異常には異数体と倍数体がある。このうち母体年齢が関係するのはtrisomy やmonosomyといった異数体である。

卵子の形成過程における減数分裂は胎生期に始まり、出生時には第1減数分裂の複糸期にある。この状態は排卵まで維持され、排卵とともに第1減数分裂は再開され、受精時に第2減数分裂が行われる。したがって、母体が20歳の時に排卵された卵子は20年間第1減数分裂の状態にあり、40歳の時に排卵された卵子は40年間第1減数分裂を続けたことになる。そのため、高齢妊娠では卵子あるいは紡錘糸の老化を招き、不分離率が高くなる。また、染色体の不分離は全ての染色体に生じる可能性があり、重複トリソミーなどにもなり得る。

Hultenら(1)は、21-trisomyに認められる染色体の不分離の機序および母体年齢が及ぼす影響についてreviewを行い、母体のoocytesに存在するdoubleあるいはtripleのchiasma bivalents 21が染色体の不分離に関与すること、母体の加齢によってoocytes内の染色体coilingが障害され、これがchiasma形成の指令およびbivalentの可動性に重要な役割を担っていると報告している。

図1は、染色体異常と母体年齢の関係を21-trisomyについて検討したものである。30歳未満の母

体における21-trisomyの出生率は、出生1,000に対して約1であるが、30歳を越えると出生率は上昇しはじめ、35歳では2-3、40歳では10、45歳では30となる(2)。

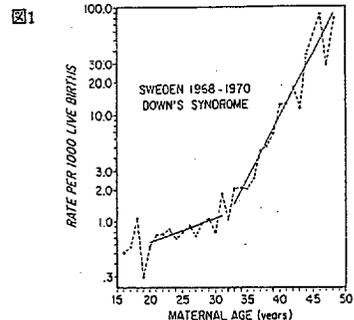


図1 1968-1970年スウェーデンのダウン症候群の出生率。破線は観察された出生率を示し、実線は2つの年齢範囲で1次指数回帰式から算出された値を示す。母体年齢は出産時の年齢である。

21-trisomyにおける過剰染色体が両親のいずれに由来するかは、染色体Q異形成分析によって、また最近ではDNA probeを用いたhybridization (3)を用いて同定することができる。一般の細胞遺伝学的立場では、21-trisomyの症例で母親の染色体の不分離が起こる確率は75-80%と云われている。最近、Shermanら(3)は、21-trisomyの104例とその両親を対象に、DNAをマーカーとした分析を行っている。このなかで、100例が解析可能であり、そのうち94例(94%)が母親由来であったと報告している。また、これらの異常の大半は第1減数分裂での染色体不分離によることが示されている。

また、Ohamaら(4)は、人工流産児を用いて、妊娠初期胎児の染色体異常率を母体の年齢別に示し(表1)、この時期においても高齢妊娠におけるtrisomyの割合は高いと云う。彼らはさらに、この時期以後の自然淘汰率を求めると、母体年齢には関係なくほぼ一致していることから、高齢妊娠で21-trisomyの出生率が高いのは胎内における自

(表1)

Table 7. Frequency of chromosome abnormalities in 1335 karyotyped induced abortions by maternal age group

Maternal age	No. of karyotyped specimens	Chromosome abnormalities			
		Trisomies		Total	
		No.	(%)	No.	(%)
24	293	5	(1.7)	10	(3.4)
25-29	336	8	(2.4)	12	(3.6)
30-34	334	7	(2.1)	12	(3.6)
35-39	279	20	(7.2)	26	(9.3)
40+	113	21	(18.6)	26	(23.0)
Total	1335	61	(4.5)	86	(6.3)

然淘汰率の低下によるものではなく、異常妊卵が生ずる率が高いためであると結論している。

では、現在、染色体・DNA・代謝疾患の診断が妊娠のfirst-trimester でどのくらいの精度で可能であろうか。Sachs ら(5)は、染色体診断、DNA診断、代謝についての診断の適応があると考えられた1,034人のfirst-trimester の妊婦を対象に検討している。検体採取は絨毛採取法を用い、頸管培養陽性例では経腹的羊水採取を行った。その結果、1,034人中99.7%の正診率であったと報告している。合併症については、絨毛採取例における流産率は5.1%であり、対象の半数以上が36歳以上であったことを考慮すれば、自然流産と比較した場合必ずしも多いわけではないと云う。

2. 高齢妊娠と染色体異常以外の先天異常

先天異常は、染色体異常や遺伝子異常などの遺伝的要因及び胎内環境要因によって発生するが、多くは遺伝的あるいは環境要因の相互作用によって発生し、これに対して母体年齢がどのように関与するかは必ずしも明確でない。しかし、これまでに報告された疫学調査によると、ある種の先天異常の発生には母体年齢がかなり関係しているよ

(表2)

母の分娩年齢による先天異常の頻度 (対出産1,000)

奇形の種類	総数	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45<	平均
無脳児	2,661	9.8	3.7	7.2	7.7	8.3	9.7	5.5	8.1
二分脊樑	3,488	11.5	11.3	9.7	10.1	12.5	12.5	16.4	10.7
脳水腫	2,533	18.0	7.2	6.9	7.6	9.6	15.2	24.5	7.7
小頭症	285	1.1	0.3	0.8	0.9	1.1	13.0	**	0.9
心奇形	4,610	17.2	17.8	16.9	16.8	23.3	27.5	50.1	18.1
兔唇・口蓋裂	2,714	10.4	10.8	10.9	9.9	11.5	16.3	**	10.8
軟骨形成不全	103	**	0.4	0.4	0.2	0.7	1.2	**	0.4
内反足	3,144	14.3	13.7	11.2	11.3	12.4	14.3	17.9	12.4
ダウン症	981	2.0	1.7	1.9	3.4	11.2	32.6	39.4	3.9
肛門閉塞	372	1.5	1.6	1.4	1.4	1.6	1.4	**	1.5
全奇形	35,300	113.6	107.6	99.0	101.3	126.1	168.8	259.1	107.5

** 5例以下

うである。表2は、1950-1962年においてNew York市を除く同州で調査された各種形態異常の母体年齢別罹患率を示したものである。心奇形・水頭症・兔唇・口蓋裂は、母体年齢が40歳以上になると罹患率は高くなること分かる(6)。

(表3)

TABLE 1. Adjusted odds ratios for isolated cases

	Isolated cleft palate		Isolated cleft lip + palate		Controls (n=5,000)
	N	OR (95% CI)	N	OR (95% CI)	
Child sex					
Female	109	1.0	119	1.0	2449
Male	64	0.56(0.41, 0.77)	216	1.8(1.5, 2.4)	2551
Racial race					
White, nonhispanic	101	1.0	199	1.0	2776
White, hispanic	25	0.77(0.45, 1.3)	72	0.89(0.55, 1.2)	1084
Black, nonhispanic	11	0.77(0.41, 1.5)	12	0.49(0.21, 0.74)	389
Asian, nonhispanic	17	1.3(0.66, 2.6)	23	0.89(0.46, 1.4)	398
Other, nonhispanic	15	2.8(0.65, 12.5)	24	1.1(0.68, 1.9)	285
Other, hispanic	2	1.5(0.75, 3.0)	0	—	20
Maternal age					
<20	16	1.5(0.79, 2.7)	33	1.4(0.91, 2.2)	471
20-24	45	1.3(0.85, 2.0)	95	1.5(1.1, 2.0)	1294
25-29	49	1.0	91	1.0	1667
30-34	43	1.4(0.89, 2.1)	66	1.1(0.77, 1.5)	1116
35-39	19	1.3(0.75, 2.4)	39	1.9(1.2, 2.9)	380
>39	5	2.7(1.0, 7.4)	8	2.3(0.98, 5.2)	82
Plurality					
Single	104	1.0	325	1.0	4885
Multiple	6	1.3(0.52, 3.2)	6	0.89(0.34, 1.8)	115
No. previous births					
0	66	1.0	142	1.0	2146
1	60	1.0(0.84, 1.8)	90	0.95(0.72, 1.3)	1917
2	28	1.5(0.80, 2.1)	56	1.2(0.87, 1.7)	721
3+	19	1.2(0.68, 2.2)	36	1.0(0.68, 1.6)	311
Maternal birthplace					
California	82	1.0	155	1.0	2351
U.S. (excludes CA)	42	0.93(0.63, 1.4)	78	0.91(0.68, 1.2)	1254
Mexico	9	0.62(0.27, 1.4)	38	1.3(0.80, 2.1)	466
Other	36	0.87(0.49, 1.5)	60	0.96(0.65, 1.5)	864

*Odds ratio was simultaneously adjusted for the influence of other variables in the table.

一方、Shawら(7)は、口蓋奇形例に特定して母体年齢との関係を検討している。即ち、口唇裂と口蓋裂の2群に各々どのような危険因子が存在するかを明らかにすることを目的として、case-control studyを行った。その結果、口蓋奇形例508例(口蓋裂173例、口唇裂335例)の出産数1,000に対する発生率は、口蓋裂0.383・口唇裂0.741であり、危険因子として性差・人種差・母体年齢が抽出され、母体年齢に関しては、25-29歳群に比して、口唇裂は35歳以上の高齢妊娠で2倍、口唇裂は39歳以上で3倍の発生率であったと云う(表3)。しかし、この意見に反論する報告もある。Bairdら(8)は、576,815例の新生児に認められた26,859例の原因不明の43種の先天異常について調査したところ、母体年齢の上昇に伴って罹患率が上昇する疾患は認められなかったと云う。

しかし、多くの研究者が高齢妊娠と先天異常の関連を支持しているという事実を踏まえれば、35歳あるいは40歳以上の高齢妊娠の場合、超音波検査による詳細な観察、羊水や絨毛検査による胎児染色体検査を実施したほうがよいであろう。

II. Medical risk

母体の加齢に伴う医学的リスクについては、胎盤の加齢といった胎児おびその付属物の異常が、加齢に伴って独立して生じ、これを介して胎児のリスクが高まる状況も想定できるが、母体のリスクに関わる間接的なリスクとして捉えることが一般的であろう。

1. 高年初産のリスク

Berkowitz ら(9)は、母体年齢が20歳以上で同一病院で妊娠、分娩管理を行った症例 3,917例を対象として、妊娠中・分娩時の異常、児の予後について年齢層別に検討し、高齢妊娠のリスクを報告している。35歳の高齢妊娠では、未熟児の出生率は軽度の上昇、帝王切開率は有意に高く、妊娠中および分娩中の合併症の発生頻度は既に30歳以上で有意に上昇していた。児については、30歳以上では集中管理を要した率が高かったが、その他の要因では有意な差を認めなかった。この結果から、児の予後については高年初産が危険因子であるとは云えないが、母体の合併症率、帝王切開率が上昇したのは、加齢による内科疾患を含めた有病率の上昇が関与している事が示唆されたと云う。

2. 肥満

肥満妊婦はハイリスクであると云われている。Rahaman ら(10)は、肥満妊婦の中にもリスクの高い群とそうでない群があり、後者に対して不必要な医療介入をしているのではないかという仮説の基に次のような検討を行っている。BMI(body mass index)30を基準として肥満群と対照群に分類し、胎児の予後の指標には、周産期死亡率およびApgar score を用いた。周産期死亡率は肥満群が3.67%、対照群が0.33%であった。肥満群のなかで特に周産期死亡率が高かったのは糖尿病合併21.4%、妊娠中毒症合併10.8%であった。Apgar score は、肥満群が1分7点未満の率が有意に高かったが、5分は有意な差を認めなかった。この結果から、肥満妊婦のなかでも、高齢妊娠、妊娠中毒症合併、糖尿病合併の症例は嚴重な管理が必要であるが、

肥満妊婦で合併症がない症例は、胎児の予後に関してハイリスクではないと結論し、肥満群の個別化を提言している。しかし、周産期死亡率に関わるリスク因子についての検討が不十分であるため、今後の課題として残しておくことが望ましいと思われる。

3. 糖尿病と妊娠中毒症

Garnerら(11)は、加齢に伴って頻度が増す糖尿病合併妊娠における妊娠中毒症の合併率を検討している。その結果、糖尿病合併妊娠では、妊娠中毒症の合併を正常妊娠の2倍認め、Whiteの分類に伴ってその重症度の頻度は増加すると云う。また、本症に妊娠中毒症合併する要因には母体年齢、糖尿病のコントロール状態の指標としての血糖値は関与しないと報告している。双方の因果を生化学的に考察すれば、糖尿病合併妊娠では血管内皮細胞におけるPGI₂産生が低下することが報告されており、この血管内皮細胞機能低下が胎盤に存在するため妊娠中毒症に連動する可能性が考えられる。

一方、妊娠糖尿病(GDM)に関するスクリーニング方式の実際については、必ずしも一定の見解が得られていないのが現状である。母児双方における高い罹病率からみれば、GDMはスクリーニングとともに長期に亙る追跡が肝要である疾患である。高齢妊娠の増加といった世界的な周産期医療の変貌を踏まえれば、妊娠における糖代謝異常についての研究が更に行われることが必要であろう。

4. 胎盤の加齢

Hunaiti ら(12)は、ヒト胎盤内におけるacidic glutathione S-transferase のアイソザイムを精製し、その酵素活性に及ぼす母体年齢の影響を検討している。その結果、母体年齢は胎盤のglutathione S-transferase の活性に影響を与えなかったと云う。この研究は、ラット脳における本酵素活性が加齢に伴って増加することから母体年齢による比較を行ったようであるが、視点を変えて高齢妊娠と胎盤の加齢に関する研究が望まれる。

III. Accidental risk

1. 常位胎盤早期剝離

Eriksen ら(13)は、常位胎盤早期剝離における危険因子の抽出についてcase-control studyを行っている。危険因子には、初産婦か否か、年齢、社会階級、立ち仕事、喫煙、先天奇形、羊水穿刺、SGA児、妊娠中毒症、妊娠初期の出血、妊娠中期の出血の有無を設定した。その結果、妊娠初期・中期における出血、羊水穿刺、先天奇形、妊娠中の喫煙および起立・歩行状態の多い仕事は、高率に常位胎盤早期剝離を合併すると云う。

2. 喫煙および飲酒

Lumley ら(14)は、喫煙および飲酒が胎児に与える影響についてタスマニア人約15,000人を対象に検討している。妊娠中の飲酒は2杯/日迄ならば有害な影響は認めなかった。一方、喫煙は社会的経済的地位、分娩回数、母体年齢、アルコール摂取に関係なく児の予後に悪影響を与えることが改めて明らかとなった。また、低出生体重児の発生には喫煙と社会階層、母体年齢が相互に関係していることが分かった。

一方、Ericson ら(15)は、喫煙が出生体重や周産期死亡率に寄与する影響を調べるためにprospective study を行っている。Swedenにおける国家規模のデータバンクであるNational Board of Healthを用いて、311,681例を対象とした。その結果、出産

体重の平均値は非喫煙者 3,541g, 1日10本未満の喫煙者 3,359g, 1日10本以上の喫煙者 3,293gであり、死産率および周産期死亡率と喫煙本数との間には正の相関があった。しかし、Swedenでは喫煙率は母体年齢とともに減少する(図2)と報告している。

IV. Emergency risk

近年、35歳以上の高年初産が増加しているが、その転帰に関する報告は少ない。そこで、Jonas ら(16)は、高年初産の周産期における合併症と転帰を明らかにすることを目的として検討した。対象は、1986-1988年の間にSouth Australia で出産し、出生体重 400g 以上あるいは出産週数20週以降の児で、Pregnancy Outcome Unit of the South Australian Health Commissionに届けられた58,725例のなかから18,416例の初産を抽出した。このうちの単胎例から、35歳以上の515例と20-24歳の4,175例の2群(高年群と若年群と略す)を選択した。その結果、居住地については都市部に高年群が多かったこと、病院での出生率は高年群では地方病院での出産が少なかったこと、高年群では未婚者は少ないが離婚経験があるものが多いこと、内科および産科的問題点については高年群が内科的合併症が4-5倍、産科合併症2-4倍多かったこと(表4)、陣痛発来と分娩様式に

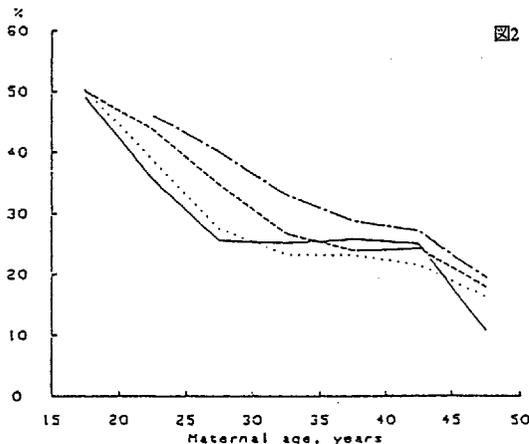


Fig. 2. Percentage of smokers among women according to age and parity. ———, Parity 1; parity 2; - - - - - parity 3; - · - · - · - parity 4+.

(表4)

	Primigravid women 35 years or more (n=515)	Primigravid women 20-29 years (n=4175)	Statistical test
Medical condition	94(18.2%)	327(7.8%)	X=59.6; P<0.001
Essential hypertension	6(1.2%)	9(0.2%)	
Infertility	24(4.7%)	39(0.9%)	
Thyroid dysfunction	7(1.3%)	11(0.3%)	
Infections of the genitourinary tract	8(1.5%)	12(0.3%)	
Obstetric complication	192(37.3%)	1193(28.4%)	X=26.5; P<0.001
Antepartum haemorrhage	27(5.2%)	108(2.6%)	
Pregnancy hypertension	90(17.5%)	554(13.3%)	
Suspected intrauterine growth retardation	34(6.6%)	138(3.3%)	
Abnormal glucose tolerance test	14(2.7%)	35(0.8%)	
Preterm rupture of membranes	34(6.6%)	151(3.6%)	

Specific characteristics included only where p<0.05.

については高年群が骨盤位が2倍、自然陣痛発来が少なく、帝王切開と鉗子分娩が多かったこと、分娩時合併症は高年群に多く胎児仮死に有意差があったこと、胎児・新生児の特徴については、高年群には低出生体重児・早産児・形態異常児(特に

心臓)・染色体異常が多かったにもかかわらず周産期死亡率には有意差がなかったことから、高年群には若年群よりも高率に様々な異常がみられるが、現代の周産期管理のもとでは、高年初産の大部分に良好な転帰が期待できると云っている。

V. Management

1. 染色体異常と形態異常のスクリーニング

① 妊娠初期

経頸管的絨毛採取 (CVS)の信頼性と安全性について、Fergusonら(17)は次のように報告している。適応や手技、施行者の経験、器具の差などの違いを除外するため、単一施設で2人の人間が同一の手技と検査法を用いて、絨毛採取と羊水穿刺を行った。対象は、CVSが430例、羊水穿刺が430例であった。適応は全て単胎で、高齢妊娠に限定した。CVSは妊娠9-12週で施行され、16ゲージポリエチレンカテーテルを用いた。採取成功とは10mg以上の絨毛が採取された場合とした。羊水穿刺は超音波ガイド下に22ゲージ針を用いて行った。妊娠の追跡データは出生体重、分娩週数、児性別、妊娠合併症、胎児奇形について行った。その結果、失敗率はCVSで10例、羊水穿刺で2例であった($p < 0.05$)。羊水穿刺は1例を除いて全て1回で採取は成功した。CVSは61例(14.5%)が2回で、5例(1.2%)が3回目に採取された($p < 0.001$)。培養の失敗率は、CVSで12例で、羊水穿刺で0例であった($p < 0.01$)。Pregnancy lossはCVSで11例、羊水穿刺で6例で有意差はなかった。早産率に有意差はなく、平均出生体重はCVS例で $3,499 \pm 597$ gm、羊水穿刺例で $3,408 \pm 654$ gmであり、CVS群で有意に重かった($p < 0.05$)。このことから、CVSは羊水穿刺に比し培養失敗率が高いが、経験豊富な施行者によって行われればCVSも羊水穿刺もpregnancy lossは差がない。従って、CVSは羊水穿刺と同様に安全な手技であると結論している。

一方、これに反する報告もある。これは、妊娠初期のCVSと中期の羊水穿刺の違いについて、イ

ギリス・イタリア・オランダ・フィンランド・デンマーク・スイス・ドイツにおける計31施設の共同研究である。対象は、胎児が超音波で生存が確認され、CVSと羊水穿刺の双方で疾患が診断可能であり、どちらの手技が患者によいかを知らない症例とした。登録時に無作為にCVSと羊水穿刺を決定し、採取手技の方法、検査結果、妊娠の転帰のデータを収集した。また、検査室では検査手技の情報、検査細胞数、検査結果をデータ収集した。その結果、CVS1,609症例、羊水穿刺1,592例が集積された。性器出血は経頸管CVSに7%、経腹CVSに2%に、羊水穿刺に1%以上で認めた。羊水流出は頸管CVSで5例に、羊水穿刺で9例に認められた。生児獲得率はCVSで有意に低かった($p < 0.01$)。これは妊娠28週未満の胎児死亡が多いことが理由である。胎児新生児転帰はCVSで妊娠20週未満で中絶する例が多かった(表5)。胎児

(表5)

TABLE IV—PREGNANCY OUTCOME

	No(%) in allocated groups	
	CVS (n=1609)	Amnio (n=1592)
Spontaneous fetal death before 28 wk*	145(9)	92(6)
Neither CVS nor Amnio done	59	67
Identified after CVS or Amnio	86	25
Termination of pregnancy for chromosomal anomaly	43(3)	28(2)
Termination of pregnancy for other reason	16(1)	13(1)
Neither CVS nor Amnio done	4	12
After CVS or Amnio	12	1
Stillbirth	7(0)	7(0)
Neonatal death	8(0)	3(0)
Known postneonatal death	1(0)	1(0)
Liveborn, survivor	1389(86)	1448(91)

*Miscarriage or fetal death on ultrasound.

奇形は両群で質、量ともに有意差はなかった。また施設間や手技間で有意差はなかった。モザイクではない染色体異常はCVSで3.9%、羊水穿刺で2.7%であった。モザイクはCVSで1.6%、羊水穿刺で1.5%であった。母体細胞のcontaminationはCVSで3例、羊水穿刺で2例認められた。この事実は、羊水穿刺に比しCVSは妊娠の成功の機会を4.6%減ずることを示している。これは、20週以前の胎児死亡と染色体異常の中絶によるものである。このことから、CVSは羊水穿刺に比しリスクが高く、安易に羊水穿刺の代用として用いることができる検査ではないため、その適応を十分に考

慮すべきであると云っている(18)。

② 妊娠中期

妊娠中期における21-trisomyと神経管欠損の出生前診断のスクリーニング法としての母体血清の生化学的検査について、21-trisomyでは、母体年齢とAFPを指標とした時の検出率30%に対して、hCGを組み合わせると55%、さらに尿中E₃(uE₃)を加えると61%の検出率となる。神経管欠損では、母体血清中のAFPを指標とした場合偽陽性率3.3%で検出率88%（無脳児）、79%（二分脊椎）であり、さらに超音波検査による大横径を加えると二分脊椎の場合でも偽陽性率2.8%で検出率90%となると云われている(19)(20)。このように、母体年齢、母体血清中のhCG・AFP・uE₃を組み合わせることが、スクリーニングという意味では、上記の疾患では有用である。

Chamberlainらも(21)、妊娠中期の高齢妊娠を対象に、同様の支持をしている。彼らは、過去の臨床統計の総括を行い、先天奇形の診断法として、形態異常は母体 α -fetoprotein(AFP)のスクリーニングと超音波検査、染色体異常は羊水穿刺あるいは臍帯穿刺による検査を用いて検討を行い、形態異常の診断を目的とした母体AFP値でスクリーニングは偽陽性例が多いため、実際に用いられていることは少ない。それに比して超音波検査は正診率が高い。21-trisomyの診断のうち、高齢妊娠の適応で行った羊水穿刺によるものは40%にしか過ぎず、残りは羊水穿刺検査の適応となるtriple biochemistry(hCG, AFP, uE₃)の異常によるものである。そして、形態異常の検査は超音波検査が有用であるが、21-trisomyの出生前診断をより効率よく行うためには、母体年齢の適応による羊水穿刺だけでなく、生化学検査を組み合わせることが肝要であると云う。

しかし、large scale populationを対象とした、高齢妊娠と障害児をもうける危険性との関連に関するBairdら(8)の報告に従えば、母体年齢が高くなることに伴って、原因不明のbirth defectの発

現率は高くない。したがって、母体が35歳以上であるならば染色体検査を行い、糖尿病や血液型不適合などの合併症がないならば、加齢に伴うリスクの上昇はないという報告があることも念頭に置いておく必要がある。

2. 双胎での羊水穿刺の危険性

高齢妊娠の増加に伴って、多胎妊娠の頻度が増えることが予測される。単胎における羊水穿刺後の流産の危険性についてはよく知られているが、双胎における結果については現在まで明らかにはなっていない。Pruggmayer(22)らは、双胎における羊水穿刺後の流産の危険性について検討している。対象症例は33例で、母体年齢は35歳以上で羊水穿刺の適応は染色体異常の検索で羊水穿刺施行時には超音波断層法上で胎児に異常は認められていなかった。羊水穿刺を施行しなかった群の自然流産率と比較した結果、33例中、3例(9.1%)が妊娠28週までに自然流産、早産に至り、妊娠20週で区切ると2例(6.1%)であった。これは単胎の場合の流産率1.7%の3.6倍に相当した。一般的に、双胎妊娠が妊娠16週以後に流産になる頻度は4.5%であり、今回の症例を妊娠20週で区切ってみると、流産率は1.6%高い結果であった。この結果は、双胎妊娠における羊水穿刺のリスクを、施行前に患者と慎重に話し合う必要があることを示唆している。双胎妊娠の遺伝的異常の頻度が高いことは周知の事実であるが、元来、流早産率も高く患者への説明にはこれらの結果を踏まえて慎重に行うべきであると思われる。

3. 検査の受け入れ状況

Evansら(23)は、米国における妊娠中の侵襲的診断手段の受け入れ状況を明らかにするために、学歴、総所得、職業、genetic riskに関する認識について、アンケート調査を行っている。対象として410組を選び、genetic riskをどの様と考え、実際にどの検査方法を選択するか調査した。この結果、社会的・経済的地位や学歴が高いほど、また両親の年齢が高いほど侵襲的な診断方法でも

受け入れる傾向が高いと云う。

4. 帝王切開率

1970年代アメリカにおいて帝王切開分娩率が上昇しており、幾多の要因が関与していると考えられる。その要因のひとつとして母体年齢の上昇が考えられる。Gordonら(24)は、母体年齢自体が帝王切開率の上昇にどのように関与しているかどうかを評価した。対象は、5歳以上の症例 2,985例であり、出産証明書より完全な情報が得られたもののみを対象にした。対照として同時期、同地域で分娩した20歳から29歳までの 6,140症例を用いた。妊娠の合併症として、糖尿病、ヘルペス、妊娠中毒症、分娩時の合併症として、促進分娩、CPD、遷延分娩、骨盤位、前期破水、胎児仮死などを調査した。各々の要因について高年齢群と低年齢群で帝切率を比較した。帝切については、ヘルペスと妊娠中毒症で高年齢群が高率であったが、その他では高年齢群と低年齢群に差はなかった(全体としては、高年齢群50.0%、低年齢群51.8%)。しかし、合併症を有さない初産婦については、高年齢群で2倍の帝切率を示した(14.3% : 6%)。

このことから、帝王切開の直接の適応が明かな症例については、高年齢群と低年齢群で帝切率に有意な差がないにもかかわらず、直接の適応のない高齢初産婦の帝王率が高率なことより、高齢そのものが分娩方法の決定に影響を与えていることが示唆され、高年齢初産婦で不必要な帝王切開が行われている可能性があると言っている。

5. 妊娠糖尿病の対策

高齢妊娠では、糖尿病合併妊娠の頻度は上昇する。この対策として、Rosennら(25)は、前回妊娠時に糖尿病合併妊娠として教育及び治療を受けた患者は、次の妊娠では、その経験がない患者と比較して予後がよいという仮説を設定し、case-control study を行った。その結果、前回妊娠時に糖尿病合併妊娠として教育及び治療を受けた患者は、次の妊娠では、前回妊娠時および教育や治

療の経験がない患者と比較して、妊娠初期の血糖コントロールが良好であり予後が改善されると云う。

6. IVF

Dawsonら(26)は、IVF(in-vitro fertilisation)による品胎を予防する目的で、IVFの方法について前方視的検討を加えた。1987年1月から1988年7月(phase-1)、1988年8月から1989年12月(phase-2)、1990年以降(phase-3)に分類し、IVFの方法別による妊娠率、品胎率について検討した。phase-1では3 embryos を、phase-2では2 embryos を移植した。phase-3ではリスク因子のない症例に3 embryos を移植した。その結果、phase-1,2 および3における妊娠率はそれぞれ37%、36%および39%で有意差は認めなかった。phase-1,2 および3における双胎率はそれぞれ18%、25%および32%と増加したが、品胎率は11%、7%および1%と減少した(表6)。このことから、彼らは、IVFは2 embryos の移植を行うべきであると結論している。

(表6)

PREGNANCY RATES

	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Treatment cycles	460	783	569
Embryo	303	622	428
Pregnancies	112(37%)	224(36%)	167(39%)
Singletons	60(54%)	117(52%)	87(52%)
Twins	20(18%)	56(25%)	53(32%)
Triplets	11(11%)	13(7%)	2(1%)
Multiple pregnancy rate	29%	32%	33%
Mean no embryos transferred	2.6	2.4	2.2
Implantation rate (ultrasound sacs)	20%	22%	25%

*Pregnancies not listed were miscarriages or ectopic pregnancies.

参考文献

- (1)Hulten MA. The Origin of Aneuploidy: Bivalent Instability and the Maternal Age: Effect in Trisomy 21 Down Syndrome. Am J Med Genetics supp 17:160-1,1990
- (2)Hook EB, Lindsjo A. Down syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish study: Comparison with

- results from a New York State study. *Am J Hum Genet* 30:19-27, 1978
- (3) Sherman SL, Takaesu N, Freeman SB et al. Trisomy 21: Association between Reduced Recombination and Nondisjunction. *Am Soci Hum Genet* 49: 608-620, 1991
- (4) Ohama K, Kusumi I, Fujiwara A. Chromosome abnormalities in 1355 induced abortuses. *Hiroshima J Med Sci* 35:135-41, 1986
- (5) Sachs ES, Jahoda MGJ, Kleijer WJ. Impact of first-trimester chromosome, DNA, and metabolic studies on pregnancies an high genetic risk: Experience with 1,000 cases. *Am J Med Genet* 29:293-303, 1988
- (6) Miham JS and Gittelsohn AM. Parental age and malformations. *Hum Biol* 37:13-8, 1965
- (7) Shaw GM, Croen LA, Curry CJ. Isolated Oral Cleft Malformations: Associations With Maternal and Infant Characteristics in a California Population. *Teratology* 43:225-228, 1991
- (8) Baird PA, Sadovnick AD, Yec IML. Matrenal age and birth defects: a population study. *Lancet* 337:527-30, 1991
- (9) Berkowitz GS and Skovron ML. Derayed childbearing and outcome of pregnancy. *New Engl J Med* 332:659-664, 1990
- (10) Rahaman J, Narayansingh GV, Roopnarinesingh S. Fetal outcome among obese partrients. *Int J Gynecol Obstet* 31:227-30, 1990
- (11) Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK et al. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gyhecol* 163:505-8, 1990
- (12) Hunaiti AA and Irshaid FI. Studies on human placental glutathione S-transferase. Multiplicity and mother age influence. *Arch Int de Physiologie et de Biochimie.* 98:331-8, 1990
- (13) Eriksen G, Wohler M, Ersbak V. et al. Placental abruption. A casecontrol investigation. *Brit J Obstet Gynaecol* 98:448-452, 1991
- (14) Lumley MAJ, Correy JF, Newman NW et al. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Fetal Outcome in Tasmania 1981-82. *Aust NZ J Obstet Gynaec* 25:33-40, 1985
- (15) Ericson A, Gunnarskog J, Kallen B. Surveillance of smoking during pregnancy in Sweden, 1983-1987. *Acta Obstet Gynecol Scand* 70:111-117, 1991
- (16) Jonas O, Chan A, Roder D et al. Pregnancy outcomes in primigravid women aged 35 years and over in South Australia, 1986-1988. *Med J Aust* 154:246-9, 1991
- (17) Ferguson JE II, Vick DJ, Joan S et al. Transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis: A comparison of reliability, culture findings, and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:926-31, 1990
- (18) Medical research council European trial of chorion villus sampling. MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. *Lancet* 337:1491-9, 1991
- (19) Cuckle HS, Phil D, Wald NJ. Biochemical screening. *Current Opinion in Obstet Gynecol* 2:246-252, 1990
- (20) Crossley JA, Aitken DA, Connor JM. Prenatal screening for chromosome abnormaliities using maternal serum chorionic gonadotrophin, alphafetoprotein, and age. *Prenatal Diagnosis* 11:83-101, 1991
- (21) Chamberlain G. Detection and Management of Congenital Abnormalities II. *Brit Med J* 302:1013-6, 1991
- (22) Pruggmayer M, Bartels I, Rauskolb R et

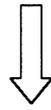
- diagnostic procedures. Int J Gynecol Obstet 31:25-8, 1990
- (24) Gordon D, Milberg J, Daling J et al. Advanced maternal age as a risk factor for cesarean delivery.
- (25) Rosenn B, Miodovnik M, Mimouni F et al. Patient Experience in a Diabetic Program Project Improves Subsequent Pregnancy al. Abortrisiko nach genetischer Amniozentese im II. Trimenon bei Zwillingschwangerschaften. Geburtsh. u. Frauenheit. 50:810-812, 1990
- (23) Evans MI, Bottoms BF, Critchfield GC et al. Parental perception of genetic risk: correlation with choice of prenatal Outcome. Obstetrics and Gynecology 77:87-91, 1991
- (26) Dawson KJ, Rutherford AJ, Margara RA et al. Reducing triplet pregnancies following in-vitro fertilisation. Lancet 337: 1543-4, 1991

中野仁雄, 前田博敬



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



昨今における結婚および出産年齢の高齢化は、出生数の減少とあいまって、大きな社会的問題になっている。そこで、本年度は高齢妊娠における胎児異常のリスク評価指針の策定を目的として、加齢に伴う胎児異常のリスクについて文献検索を行ったので報告する。