

加齢に伴う妊娠合併症に関する研究

はじめに

女性の社会における役割は大きく変わりつつあり、birth controlの普及、女性の職場への進出などの昨今の傾向は、結婚および出産に影響を及ぼし、出生数の減少と結婚出産年齢の高齢化をもたらしている。高年妊娠、高年出産では合併症が増加することが知られている。集計されたdataに基づき、加齢に伴う妊娠合併症、特に早産、妊娠後期出血、分娩様式、IUGR、先天異常、周産期死亡率などを解析した。

I. 調査結果

A. 母体合併症

1. 流早産

母体の高齢化とともに流早産が増加すると言われているが、その実態を明らかにするため prospective および retrospective study を行った。

登録された症例の中から転医、人工妊娠中絶などの調査不能例を除いた初産婦1958名、経産婦2332名の各年代毎の妊婦数と流早産率を(表1、2)に示した。

初産婦では25~29歳に44%の妊娠がみられ、28歳にピークがみられた。流産率(全例が登録されていないため値は少ない)は、年齢に増加とともに上昇し40歳以上では20%にもみられた。流産率増加のcritical ageをみる目的で各年代毎の流産率を求めたが、20~23歳では少なく(表では0%)、38歳より増加傾向がみられ43歳以上では高率に(表では100%)流産例が認められた。一般に高齢化と共に排卵時での卵の異常の頻度が多くなり、そのために流産率が上昇すると考えられ、初産婦では38歳がそのturning pointと考えられる。一方、早産率は30歳代を底とし両翼に上昇する傾向が認められている。すなわち、20~

表1. 初産婦における年齢別の流早産率

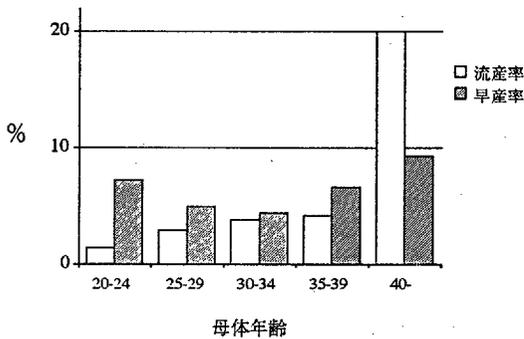
母体年齢	症例数	流産率(%)	早産率(%)
20	21	0	9.5
21	36	0	8.3
22	38	0	10.5
23	57	0	5.3
24	81	3.2	6.2
25	153	1.7	5.2
26	155	0	8.4
27	179	1.7	2.8
28	185	4.5	4.3
29	182	5.9	4.9
30	184	1.5	5.4
31	143	3.6	3.5
32	87	6.5	4.6
33	77	3.3	6.5
34	73	7.1	1.4
35	77	5.3	11.7
36	73	0	2.7
37	51	0	5.9
38	25	11.1	8
39	27	11.1	3.7
40	28	0	0
41	9	0	11.1
42	6	0	33.3
43	8	100	25
44	1	100	0
45	1	0	0
46	1	100	0

表2. 経産婦における年齢別の流早産率

母体年齢	症例数	流産率(%)	早産率(%)
20	5	0	0
21	10	0	0
22	18	0	0
23	25	7.7	4
24	38	0	10.5
25	50	0	10
26	89	0	12.4
27	103	2.6	2.9
28	157	0	6.4
29	177	1.3	5.1
30	230	0	4.8
31	216	0	4.6
32	243	1.1	4.1
33	180	4.4	5
34	148	1.3	4.7
35	193	0	7.8
36	130	0	3.8
37	113	0	5.3
38	93	3.3	10.8
39	60	0	10
40	42	14.3	2.4
41	24	0	4.2
42	13	0	0
43	9	0	22.2
44	6	0	0
45	1	0	0
46	0	0	0

24歳では7.3%であるが30~34歳では4.4%となり40~44歳では9.3%と増加していた(図1)。し

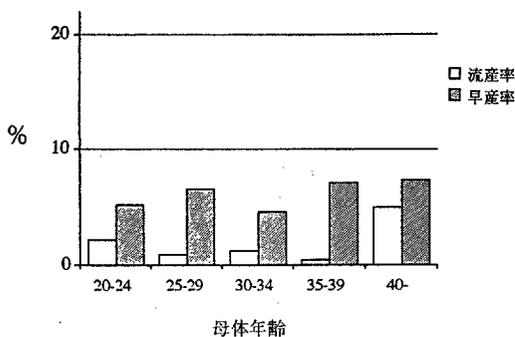
図1. 初産婦の年齢別にみた流早産率



かしながら、いずれも有意差はなかった。一歳毎に早産率を検討したが(表1)、それでは41歳より早産率の増加が認められたがその原因は前置胎盤、胎盤早期剥離などでありいわゆる一般的な子宮収縮にともなう早産ではなかった。(なお早産は最近多くの施設で36週に対し積極的な治療を行っていないことより36週未満とした。)

次に経産婦の2332名の検討を行った。年齢構成は初産婦に較べ若干高齢化し30~34歳に44%の妊婦がみられピークは32歳に認められた(表2)。流産率は40歳以上に5.0%と高率に認められ、そのcritical ageは40歳と考えられる。また、早産率は初産婦で認められたような傾向は認められず、40歳以上では7.4%と35~39歳の7.1%と変わらなかった(図2)。各年齢毎にみても44

図2. 経産婦の年齢別にみた流早産率



歳以上で7名全員が成熟児を出産していた。従って経産婦においては妊婦の高齢化と共に早産率の上昇は認められないと結論づけられる。

流早産の治療率も検討したが、初経産とも各年代における差異は認められなかった。

2. 胞状奇胎

胞状奇胎の発生数は妊孕年代に多いことが知られているが、発生率で見ると若年層および35歳以上の高齢層に発生率が高く、特に40歳以上の年代における奇胎発生率は著しく高いことが知られている。Retrospective study、Prospective studyの検討において胞状奇胎の登録は一例もなく、今回の検討から管理方針を出すことはできなかった。一般的には、加齢は胞状奇胎発生の危険因子であることが知られているので、高齢妊婦においては妊娠初期より胞状奇胎を念頭に置き、早期発見に努めることが重要である。

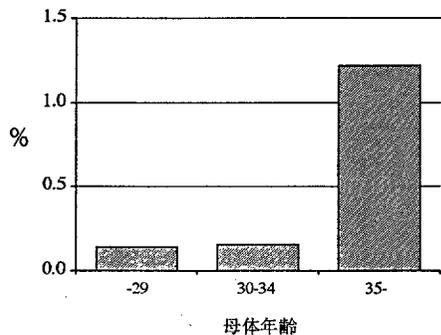
3. 妊娠後期出血

一般に高年妊娠群では対照群に比較してその頻度が増加するという報告が多い。

(1) 前置胎盤

前置胎盤2770例のretrospective studyの検討では0.97%(27/2770)で、経産婦では1.3%と初産婦の0.6%に比べて約2倍の頻度であった。母体の既往歴、合併症との関連はなかったが、加齢にともなってその頻度は増加し、35歳以上の頻

図3. 年齢別にみた前置胎盤の頻度



度は2.1%であった。

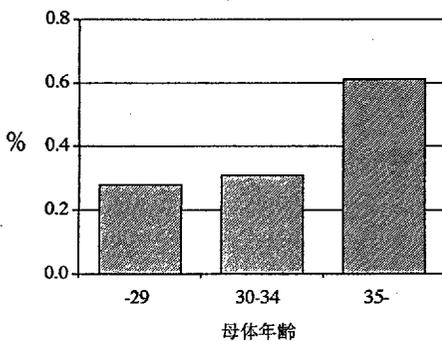
今回の prospective study では前置胎盤は1680例中6例、0.35%で29歳以下0.14%、30~34歳0.16%、35歳以上1.22%と例数が少なく有意差はみられなかったが加齢ともなって増加する傾向がうかがわれた(図3)。

(2) 常位胎盤早期剥離

常位胎盤早期剥離の retrospective study での頻度は2765例中25例、0.9%であり、経産婦は0.87%(13/1498)、初産婦は0.94%(12/1276)でその頻度に差はみられなかった。年齢との関連では29歳以下、30~34歳、35歳以上での頻度はそれぞれ0.46%(5/1097)、0.92%(9/978)、1.60%(11/689)と加齢に伴って増加する傾向が窺われた。

今回の prospective study での常位胎盤早期剥離の頻度は0.35%で例数も少なく、29歳以下2/709(0.28%)、30~34歳2/643(0.31%)、35歳以上2/328(0.61%)と明らかな加齢との関連は見られなかった。(図4)

図4. 年齢別にみた胎盤早剥の頻度

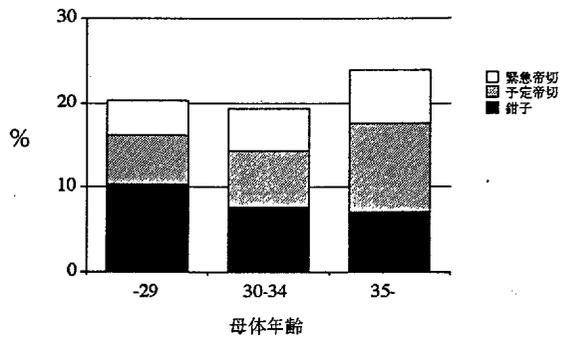


4. 分娩様式

産科手術(吸引鉗子、帝切)の頻度は29歳以上が143/709(20.2%)、30~34歳124/643(19.3%)、35歳以上78/328(23.8%)と加齢に伴う明らかな関連は今回の prospective study では見られなかった。帝王切開率をみても、35

歳以上では16.7%で、29歳以下の9.8%、30~34歳での11.7%に比べると有意差はないものの頻度は高くなる傾向にあった。そのうち緊急帝切は29歳以下4.0%、30~34歳で5.0%、35歳以上で6.3%と、予定帝切は29歳以下5.7%、30~34歳で6.7%、35歳以上で10.4%であり、特に予定帝切の頻度の上昇が認められた。しかしながら、微弱陣痛、分娩停止、軟産道強靱、胎児仮死の頻度にも加齢との明らかな関連は見られなかった。(図5)

図5. 加齢と産科手術の頻度



5. 母体死亡

Retrospective study での data を再検討してみたが、母体死亡は3374件中1例のみで、統計学的解析はできなかった。加齢に伴い母体死亡が増加するという報告は多数見られるが、その原因として加齢による心・循環疾患、呼吸疾患、代謝疾患、腎疾患などの母体合併症の増加が重要視されている。そこで、母体死亡の危険因子となりうる産科的因子や内科的合併症の頻度や、心・血管系に悪影響を及ぼす喫煙率が加齢に伴い影響を受けるか否かを検討した。前置胎盤、胎盤早期剥離、妊娠中毒症、帝切、喫煙率、妊娠糖尿病など、母体死亡の危険因子となり得る分娩時合併症、妊娠中の産科的、内科的合併症は加齢に伴い増加することが明らかとなり、35歳前後を変曲点として差し支えないと考えられた。

Prospective studyの検討で、母体死亡は1678例中1例も認められなかった。母体死亡の危険因子に関する同様の検討を行った。Retrospective studyにおいて、各種合併症の増加の変曲点は約35歳であったので、年齢群を20～24、25～29、30～34、35～の4群に分けて表3のごとく因子について検討した。その結果、多くの因子においてretrospective studyと同様に、高齢群では各種合併症の頻度が有意に高いことが確認された。また、腎炎、糖尿病、高血圧などの内科疾患の既往が高齢群では高率であることも明らかとなり、これら妊娠合併症や内科合併症の増加が母体死亡の危険因子となることが推察された。なお、母体死亡の重要な因子である羊水塞栓、肺塞栓は今回の調査中に発生は認められなかった。

表3 各年齢群における危険因子の合併頻度

件数	20-24歳	25-29歳	30-34歳	35歳以上	総数
	129例	580例	643例	326例	
産科的因子					
分娩時異常出血	19.4	16.1	17.9	15.6	
重症妊娠中毒症	0.87	1.31	1.19	1.36	
肺塞栓	0	0	0	0	
羊水塞栓	0	0	0	0	
分娩前出血					
前置胎盤	0	0.19*	0.17*	1.38**	a, b; p<0.05
早剥	0.88	0.19	0.34	0.69	
帝切(予定)	3.51*	6.81	7.47	11.54*	a; p<0.01
(緊急)	4.39	4.54	5.25	7.34	
妊娠糖尿病	0*	1.86*	1.52*	4.75***	a, b, c; p<0.05
既往疾患					
腎炎	2.61	0.93	0.66	2.02	
糖尿病	0.87	0.56	0.83	1.68	
本態性高血圧	0.87	0	0.33	0.67	

すべて%にて示してある
有意差の検定はカイ2乗検定にて行った

B. 胎児及び新生児合併症

1. 胎児子宮内発育—IUGRと巨大児

前方視的に収集された妊婦の年齢と体重、身長、頭囲の計測が胎週数別に妊婦の年齢に影響されるか否かについて検討した。また、妊娠合併症や新生児の出生体重に影響を及ぼすその他の因子の影響が妊婦の年齢により相違があるか否かを検討分析した。

方法：厚生省研究班「ハイリスク妊娠に関する研究」で平成5年12月までに登録された妊婦をデータベースとして分娩時母親の年齢を20～24歳、25～29歳、30～34歳、35～39歳、40歳以上の分類し、早期産頻度、低出生体重児発生頻度、在胎週数別新生児計測値の影響などについて比較した。在胎37週未満の症例については、仁志田の胎児発育曲線を用いてSFDとし、37週以上の症例については出生体重2500g未満のものをSFDとし、IUGRと同義とした。また、出生体重4000g以上を巨大児としてその発生数を比較した。

表4 母体年齢別新生児体重および低出生体重児発生頻度

年齢	20-24		25-29		30-34		35-39		40-	
	初産	経産	初産	経産	初産	経産	初産	経産	初産	経産
症例数	70	45	300	226	201	388	67	189	13	21
平均体重(g)	2922	3122	2991	3128	2978	3115	3014	3087	2918	3071
低出生体重児の発生頻度(%)	14.3	2.2	7.7	4.9	9.5	5.4	4.5	2.1	15.4	4.8

結果：表4に初産、経産別の母体年齢別に見た平均体重、低出生体重児の頻度を示す。低出生体重児の頻度は初産経産を合わせると、35～39歳で2.7%と最も低かった。初産のみでは35～39歳で4.5%と最も低かった。経産では21～24歳で2.2%、35～39歳で2.1%と低かったが、経産では最高でも30～34歳の5.4%で全体に低値であった。いずれの頻度も昨年度の後方視的研究での結果に比べて低値であり、本邦の平均値(5～6%)に近くなっている。表5に早期産児、巨大児、

表5 早期産児、巨大児、IUGRの頻度(母体年齢別)

母体年齢(歳)	例数	早期産児(%)		巨大児(%)		IUGR(%)	
		例数	%	例数	%	例数	%
20-24	115	6	5.2	3	2.6	8	7.0
25-29	526	27	5.1	8	1.5	19	3.6
30-34	589	24	4.1	8	1.4	27	4.6
35-39	256	12	4.7	4	1.6	10	3.9
40-	34	2	5.9	0	0	2	5.9

IUGRの実数および頻度を示す。巨大児は初産経産を合わせると20～24歳で最も頻度が高く、2.6%であった。また、高齢化とともに頻度が減少しており、従来の所見と異なるものであった。IUGRの頻度も初産経産を合わせて検討したが、20～24歳で7.0%と最も頻度が高いが、25～39歳までは年齢層で大きな変化は見られなかった。

次に新生児の計測値を比較したものを表6に示す。在胎週数での比較を試みたが、37週未満の症例は少なく母体年齢で階層分類すると各群はさらに少数になるので、37週以上の症例のみ検討した。37週以上の症例には43週以上のものは見られなかった。母体年齢別に体重、身長、頭囲を比較したが、一定の傾向は見られなかった。

表6 新生児の身長、体重、頭囲の計測値
(母体年齢別)(在胎37週～)

母体年齢(歳)	例数	体重(g)		身長(cm)		頭囲(cm)	
		平均	cm	平均	cm	平均	cm
20～24	109	3068	398	49.2	2.1	32.9	3.4
25～29	498	3101	372	49.3	2.1	33.3	1.5
30～34	565	3105	373	49.4	2.0	33.4	2.4
35～39	244	3102	411	49.2	2.0	33.5	1.2
40～	32	3097	347	48.8	1.8	34.0	1.2

さらに、母体年齢によって発症率が異なる母体合併症および新生児の体重に影響の大きい新生児の先天異常、染色体異常症例を除いて、新生児の出生体重を検討した(表7)。母体年齢による変化としては40歳以上の初産でやや平均体重の減少が見られるがこれは例数が少なく、全体としては加齢の影響は認められなかった。

表7 母体年齢別新生児体重(母体合併症及び、先天異常例を除外した場合)

年齢	21～24		25～29		30～34		35～39		40～	
	初産	経産	初産	経産	初産	経産	初産	経産	初産	経産
症例数	35	32	146	143	86	203	22	96	6	14
平均体重(g)	2978	3140	3044	3093	2923	3106	3009	3100	2882	3016

次に喫煙、飲酒関連を検討した(表8)。喫煙歴、飲酒歴の記載のある症例が比較的少ないた

め、35歳以上と35歳未満の2群に分類して加齢の影響を検討した。先と同様、母体合併症や先天異常、染色体異常のあるものは除外した。35歳未満では喫煙歴、飲酒歴の有無による新生児の平均体重の変化は認められなかったが、35歳以上の症例では喫煙群に新生児の平均体重の低下が見られた。飲酒歴についてはこのような変化は認められなかった。

表8 喫煙及び飲酒と加齢による新生児体重の変化
(母体合併症及び、先天異常例は除外)

	母体年齢	平均体重(g)	例数	平均体重(g)	例数
喫煙歴	35歳以上	2894	9	3149	77
	35歳未満	3151	39	3076	422
飲酒歴	35歳以上	3196	12	3133	63
	35歳未満	3242	33	3069	418

まとめ: 今回の検討では、25～29歳の妊婦を基準とした場合、40歳以上を除けば加齢に伴う低出生体重児、早期産児、IUGR、巨大児の増加は認められなかった。40歳以上の初産では出生体重が他と比較して少なかったが、例数も少なく結論はできない。前年度の報告と合わせて、母体の加齢による出生体重への影響は合併症を除けばほとんどないと考えられる。なお、前回の後方視的検討に比べ、今回の前方視的検討では低出生体重児の頻度が低く、妊娠早期から十分な産科管理を受けている症例では新生児の予後が良好であることが示唆された。

2. 奇形および染色体異常

retrospective dataにおけると同様に、(1)母体年齢別の先天異常児出産頻度、(2)母体年齢別の出生前診断(羊水穿刺又は絨毛採取による)実施頻度と実施例における異常頻度について prospective dataを解析した。

(1) 1487分娩例中、染色体異常を含む種々の先天異常児数は21例(1.41%)であった(表9)。母体年齢別の罹患率をみると24歳以下で3.6%とや

表 9. 母体年齢別先天異常児出産頻度

母体年齢	分娩数	先天異常児数	罹患率%
～24才	111	4	3.6
25～29	511	5	0.98
30～34	578	6	1.04
35才～	287	6	2.09
合計	1487	21	1.41

や高率であった。染色体異常は当然のことながらトリソミー児で、21トリソミーが2例、18トリソミーが2例であったが、これらの母体年齢はすべて35歳以上であった。結果として、retrospective dataでは35歳以上で先天異常児が高率であることが明らかになった。文献検索では先天異常の種類によって母体の加齢により負荷が加わるとするものと、変化しないとするものがみられるが、今回の結果からも明らかに加齢とともに先天異常児出産率そのものが高くなる傾向は認められなかった。しかしながら、トリソミー型の染色体異常児出産頻度に関しては周知のように母体加齢とともに高頻度となることが今回の結果からも窺われた。

(2) 出生前診断実施頻度は35歳以上で21.5% (63/293) と34歳以下の1～2%と比べ著しく高率であった (表10)。しかし、検査実施症例中の異

表 10. 母体年齢別出生前診断実施頻度と異常頻度

母体年齢	分娩数	実施症例数 (%)	異常児数 (%)
～24才	114	0 (0)	0/0 (0)
25～29	535	6 (1.12)	2/6 (33.3)
30～34	590	10 (1.69)	2/10 (20.0)
35才～	293	63 (21.50)	6/63 (9.5)
合計	1532	79 (5.16)	10/79 (12.7)

常児検出率は35歳以上の9.5% (6/63) に比べ、34歳以下では20～30%台と高率であった。これ

は retrospective data とほぼ同じ傾向であった。今回の調査では出生前診断の適応について調査できなかったため、異常児検出率が34歳以下で異常に高いことを理解するに至らなかった。しかし、35歳以上では高齢妊娠が多くを占めていると思われるが、35歳以上の妊婦のうち約80%には出生前診断が施行されておらず、この現状をどう評価するかが問題である。参考資料として名古屋市立大学において実施された高齢妊娠に対する出生前診断 (羊水穿刺) の成績を示す。図6は母体年齢別症例数であるが、37歳、38歳周辺にピークを認める。図7は母体年齢別にみた染色体異常児検出頻度であるが、加齢につれて指数関数的に上昇しているのが判る。

図6. 羊水検査の年齢別症例数 (名古屋市立大学産婦人科)

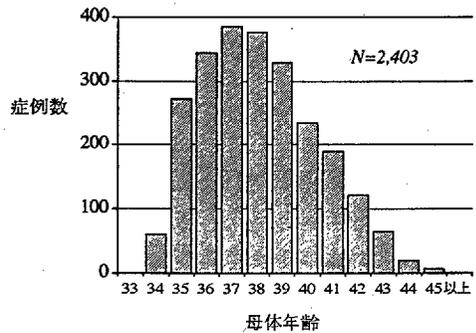
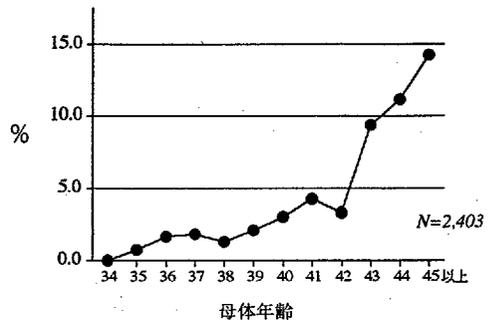


図7. 羊水検査の年齢別の染色体異常検出頻度

(名古屋市立大学産婦人科)



3. 周産期死亡率

Retrospective studyでは周産期死亡率、早期新生児死亡率、新生児死亡率は統計学的には有意差はなかったが加齢と共に上昇する傾向がみられた。特に高血圧症妊婦における周産期死亡率をみると高血圧症のある場合は31.7と無い場合の14.8に比べ高率であった。母体年齢を34歳以下と35歳以上にわけてみたところ、35歳以上の高血圧症がある場合には50.0と著しく高率になっていたが、35歳以上でも高血圧症がない場合には周産期死亡率の上昇はみられなかった。これをみる限りでは母体年齢よりも高血圧症の影響が大きいと思われた。

今回行なわれたprospective studyでの母体年齢別にみた周産期死亡率を表11に示す。統計学的には有意差はなかったが加齢と共に上昇する傾向がみられた。このほかに、喫煙の有無、糖尿病、その他の合併症、里帰り分娩、経産回数などで周産期死亡率、早期新生児死亡率、新生児死亡率を調査したが、加齢に伴う明かな関連は今回のprospective studyでは認められなかった。

表 11. 周産期死亡率

~24才	15.5	(2/129)
25~29	5.2	(3/580)
30~34	6.2	(4/643)
35才~	9.1	(3/328)
All ages	7.1	(12/1680)

(括弧内症例数)

II. まとめ

奇形および染色体異常以外は、流産率、妊娠後期出血、母体死亡、児の子宮内発育などにおいては加齢とは明らかな関連は見いだせなかった。しかしながら、前置胎盤、胎盤早期剥離、妊娠中毒症、帝王切、喫煙率、妊娠糖尿病など母体死亡の

危険因子となり得る分娩時合併症、妊娠中の産科的、内科的合併症は加齢に伴い増加することが明らかとなった。これらの増加の時期は35歳前後であるとして差し支えないと考えられ、加齢に伴う合併症の発生頻度の上昇が高齢妊娠における大きな問題点であることがわかった。また、妊娠早期から十分な産科管理を受けている症例では新生児の予後が良好であることが示唆され、母体年齢よりも母体合併症の影響が大きいと思われた。このことから、高齢妊娠においては妊娠初期から定期的に健診を受けるように指導することが重要であると考えられた。

III. 高齢妊娠に対する管理方針

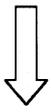
1. 高齢妊娠に対しては妊娠初期から十分な産科管理を受けるように指導する。
2. 妊娠前に合併症のあることがわかったならば必要な治療を受けることによって予後が改善されることもあり得るので、合併症を有する高齢婦人に対しては妊娠前にcounselingを行う。
3. 高齢妊娠では妊娠中毒症、妊娠糖尿病、前置胎盤、胎盤早期剥離、子宮内発育遅延などの各種合併症の予防や早期発見に努め、適切な管理を行う。
4. 高齢妊婦では各種内科疾患の合併に留意し、合併症を持つ妊婦に対しては適切な管理を行う。
5. 高齢妊婦に対する羊水穿刺などによる出生前診断をルーチン化することは現実的ではないが、少なくとも超音波とか母体血清(α -フエトプロテインに代表される)検査による胎児異常のマススクリーニングの導入を真剣に考慮すべきものと思われる。
6. 手術分娩が必要となる可能性も銘記しておく必要がある。

7. 正期産が望ましいが、分娩前に母体や胎児の異常を認めなければ、標準的な産科的管理をあえて変更する必要はない。

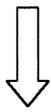
おわりに

今回の調査では加齢に伴う合併症の発生頻度の上昇が高齢妊娠における大きな問題点であることが明らかになった。high risk pregnancy の概念が言われて久しいが、今回の調査での成果は高

齢妊娠においては合併症に対するスクリーニングをより積極的に行うことにより low risk group から high risk group への抽出を行えば、高齢妊娠といえども一般妊婦と同様の良好な結果を得られるようになることが示唆された点である。高齢婦人が妊娠する場合、高齢婦人の妊娠に対する不安を除いてやることが今後産科医師として大切な責務となるであろう。



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

女性の社会における役割は大きく変わりつつあり、birth control の普及、女性の職場への進出などの昨今の傾向は、結婚および出産に影響を及ぼし、出生数の減少と結婚出産年齢の高齢化をもたらしている。高年妊娠、高年出産では合併症が増加することが知られている。集計された data に基づき、加齢に伴う妊娠合併症、特に早産、妊娠後期出血、分娩様式、IUGR、先天異常、周産期死亡率などを解析した。