

第3回「不妊に悩む方への特定治療支援事業
等のあり方に関する検討会」

**年齢と妊娠・出産に伴う
合併症のリスク評価について**

徳島大学大学院産科婦人科学分野

苛原 稔

(共同研究者)

国際医療福祉大学産婦人科

長崎大学産婦人科

松田義雄

増崎英明

I . 年齢と妊娠合併症に関する報告

- 前置胎盤, 胎盤早期剥離の発生頻度は高齢妊娠において上昇し, ARTの影響による可能性がある. しかし, リスクファクター(ART, 経妊回数など)を除いても, 34歳以上では前置胎盤の発生頻度が上昇する. (Zhang, Am J ObGyn, 1993).
- 若年妊娠では, 喫煙率, 飲酒率の上昇, 教育歴の低下により, 早産, 児の体重低下につながることを示されている. しかし, これらのリスクファクターを除いても, 同様の結果であり, 若年妊娠で早産や低体重出生児が多いのは, 子宮の未熟な発達, 血流不全により, 臨床的感染の増加, プロスタグランシン産生の増加との関連が示唆される (Fraser, N Engl J Med, 1995)
- 胎盤早期剥離は, 加齢とともに生じる血管内皮障害の影響により, 妊娠の高齢化と関連する(Cleary-Goldman, ObGyn, 2005).

Ⅱ. 目的

- 日本では、社会環境の変化に伴い、高齢妊娠の割合が増加しており、ハイリスク妊娠増加の一因として考えられる。
- 若年妊娠においてもリスクを伴うことが報告されているが、産科合併症と母体年齢の関連については不明な点も多い。
- 日本産科婦人科学会周産期委員会の大規模データベースを用いて、主な産科合併症における母体年齢の関連性について検討を行った。

Ⅲ. 対象と方法

- 日本産科婦人科学会周産期委員会に登録されたDB
(全国の主要な周産期医療施設)
- 2001-2010年の10年間分の単胎である575,927例を対象
- 頻度の高い産科合併症として8疾患を選択
- 「Cochran-Armitageの傾向検定」により産科合併症の発症頻度と年齢の相関について、直線的な変化をするかを検討した.

対象とした8疾患

- 早産（結果的に37週未満で分娩）
- 前期破水（37週未満）
- 絨毛膜羊膜炎
- 切迫早産（37週未満で分娩）
- 子宮頸管無力症
- 前置胎盤
- 常位胎盤早期剥離
- 妊娠高血圧症候群

Cochran-Armitageの傾向検定

「Cochran-Armitageの傾向検定」

直線性	発症率が直線的に変化するかどうかの検定
異質性（ズレ）	直線では説明できない部分があるかどうかの検定
全体の傾向	年齢層によって発症率が変化するかどうかの検定

* 結果の解釈は,

直線性の検定結果が有意, 異質性の検定結果が有意でない

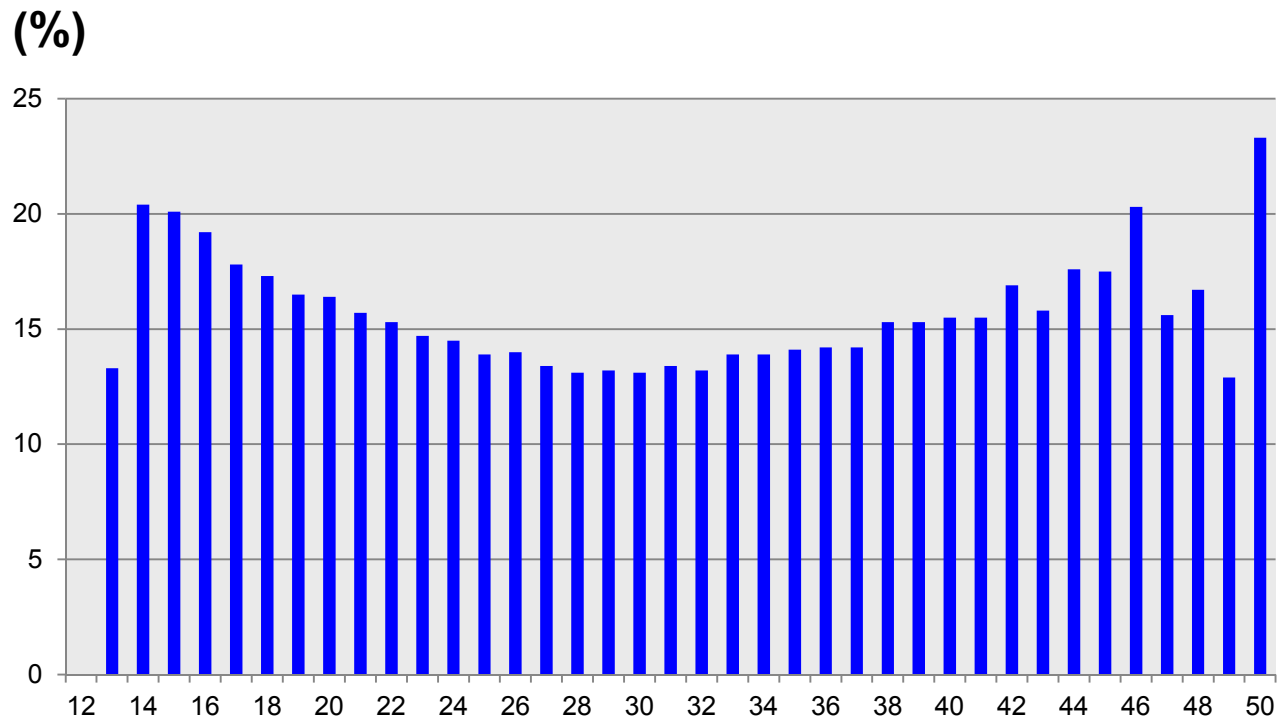
→年齢層によって発症率が直線的に変化している

直線性の検定結果が有意, 異質性の検定結果が有意

→年齢層によって発症率が変化しているが, 直線的ではない

IV. 結果

1. 早産 (n=80,587)



Cochran-Armitage

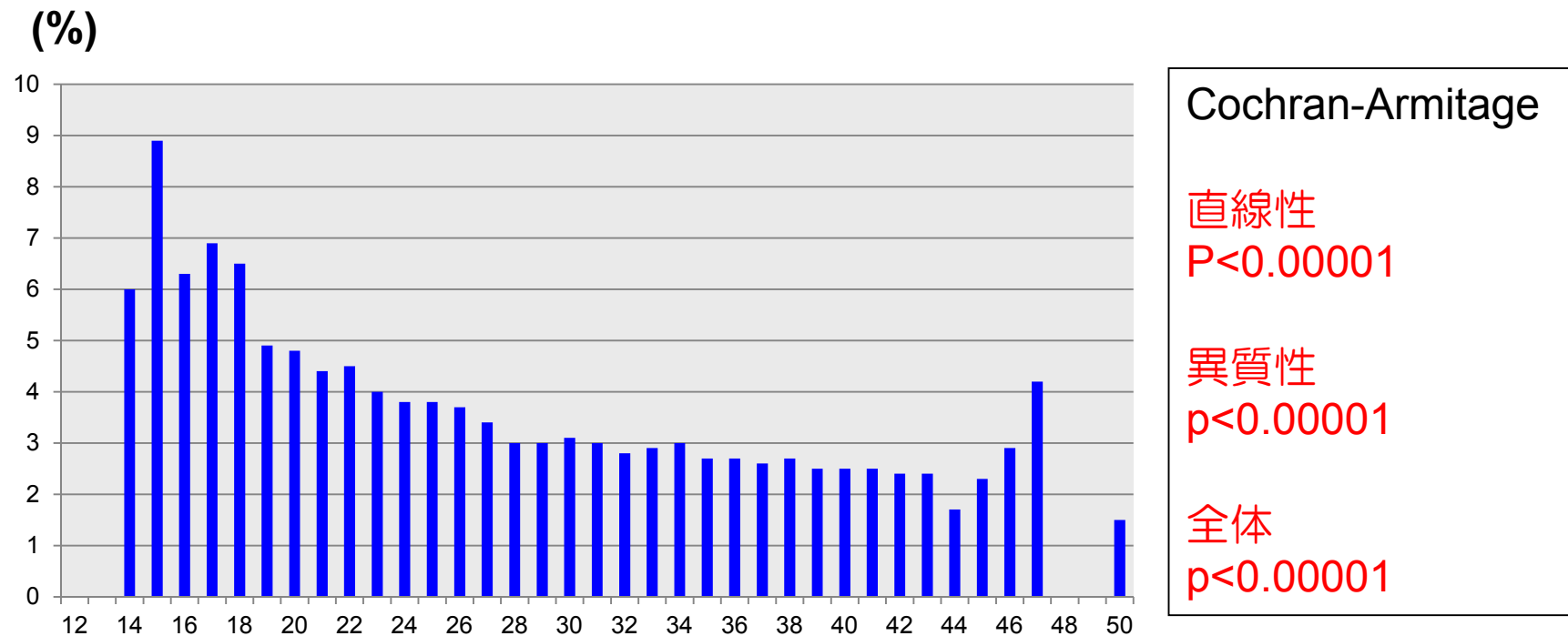
直線性
P=0.0073

異質性
p<0.00001

全体
p<0.00001

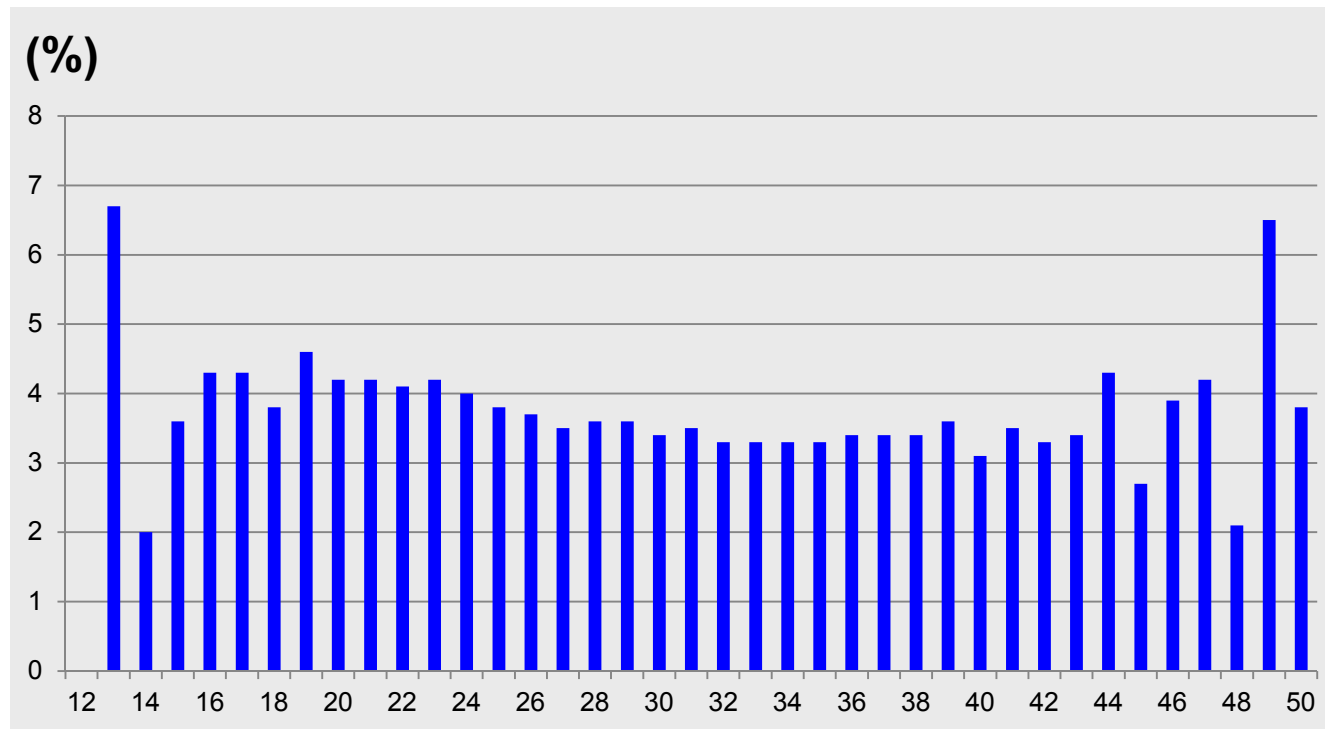
- 結果的に早産した症例は、25~35で最も少なかった

2. 切迫早産 (n=17,951)



切迫早産は若年者に多く、加齢に伴い減少する傾向にある

3. 前期破水 (n=20,253)



Cochran-Armitage

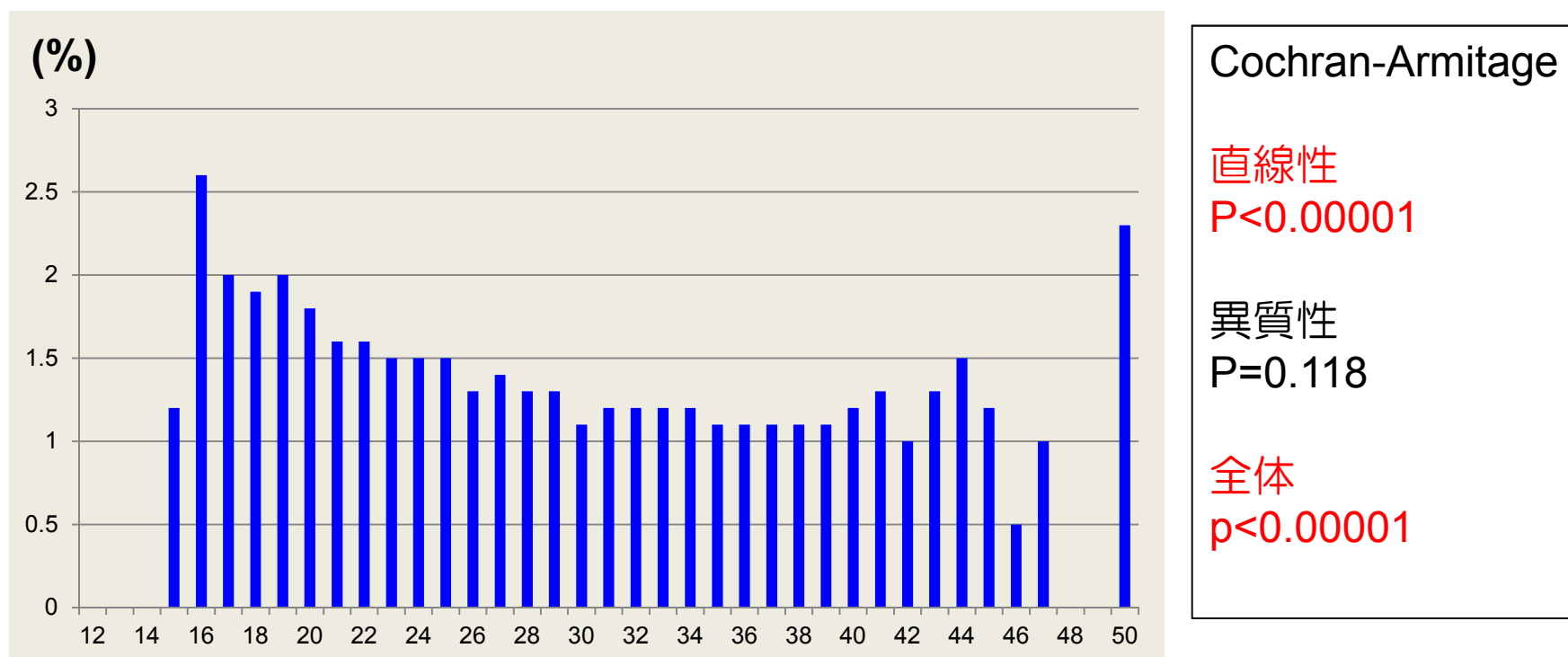
直線性
P<0.00001

異質性
P=0.084

全体
p<0.00001

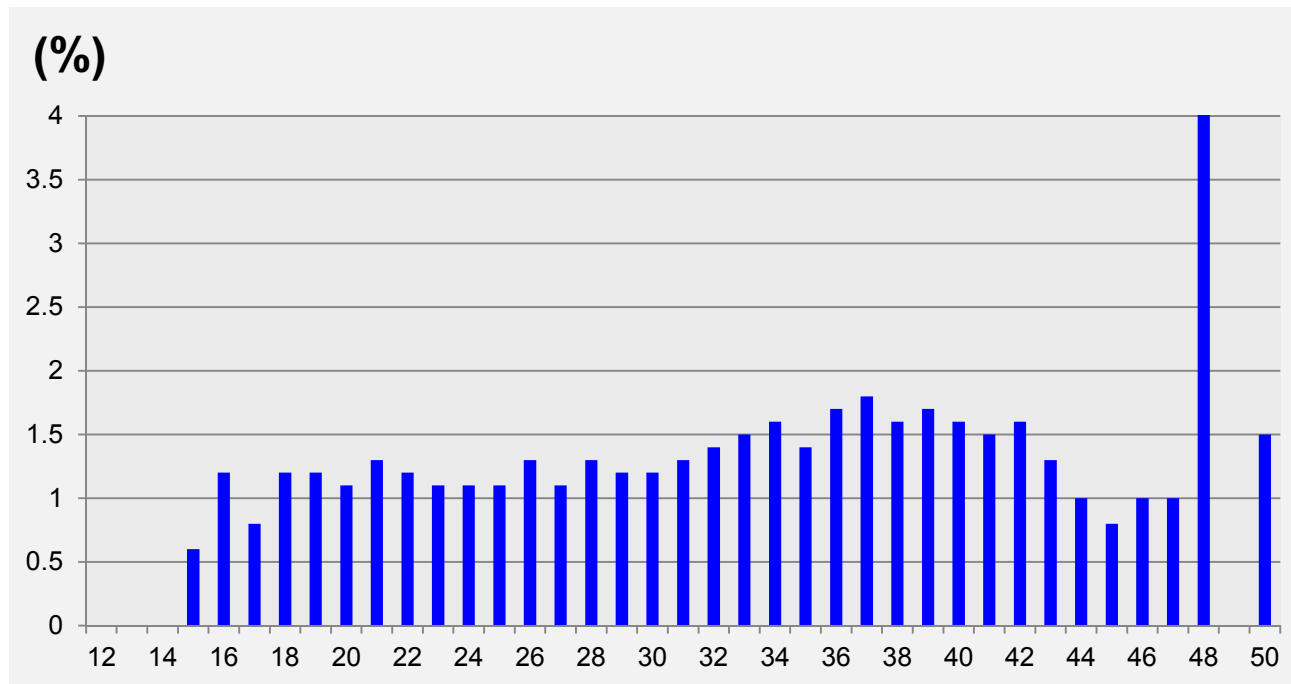
前期破水は加齢に伴い減少する傾向にある

4. 絨毛羊膜炎 (n=7,230)



絨毛羊膜炎は加齢に伴い減少する傾向にある

5. 頸管無力症 (n=7,905)



Cochran-Armitage

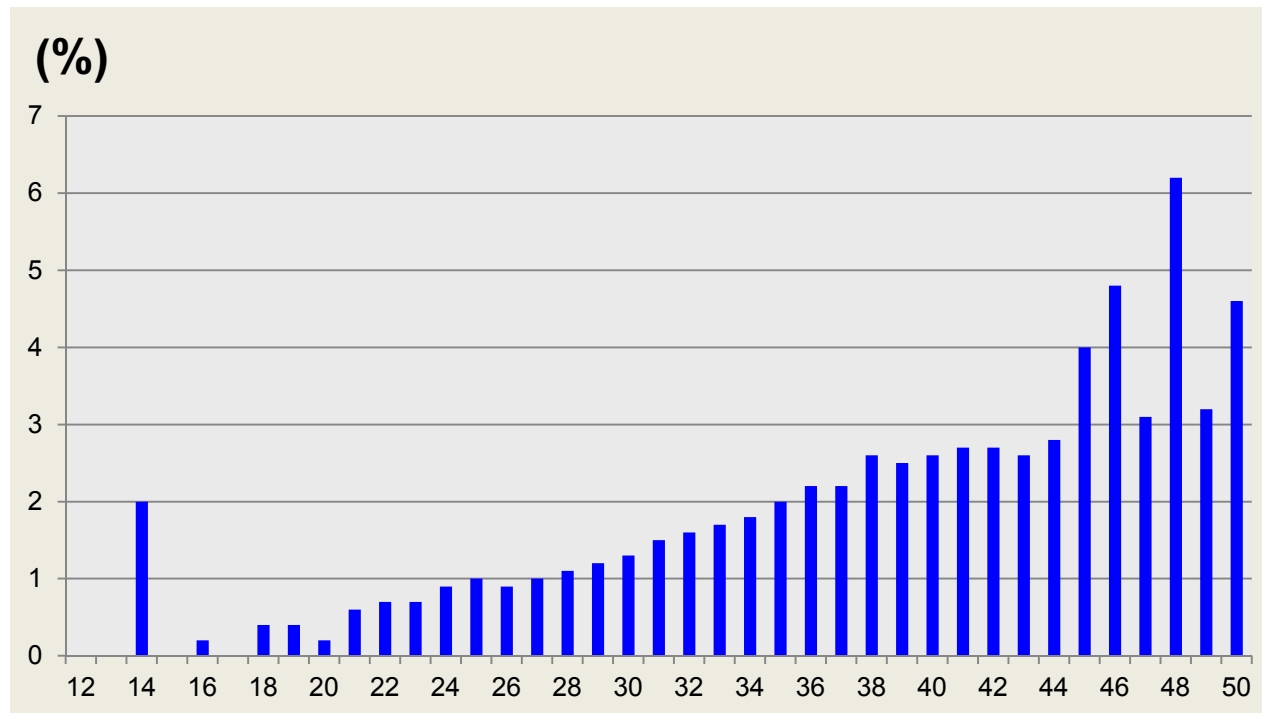
直線性
P<0.00001

異質性
P=0.0288

全体
p<0.00001

頸管無力症は加齢に伴い増加する傾向にある

6. 前置胎盤 (n=8,876)



Cochran-Armitage

直線性

$P < 0.00001$

異質性

$P = 0.023$

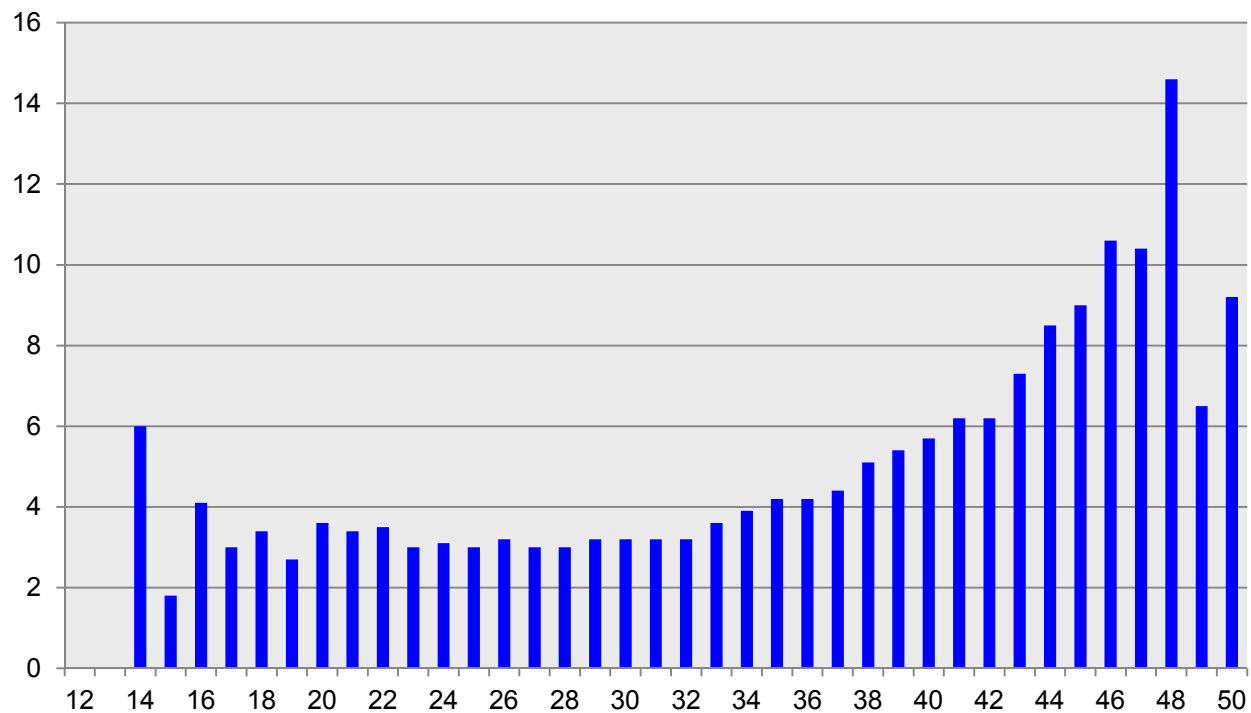
全体

$p < 0.00001$

前置胎盤は加齢に伴い増加する傾向にある

7. 妊娠高血圧症候群 (n=21,262)

(%)



Cochran-Armitage

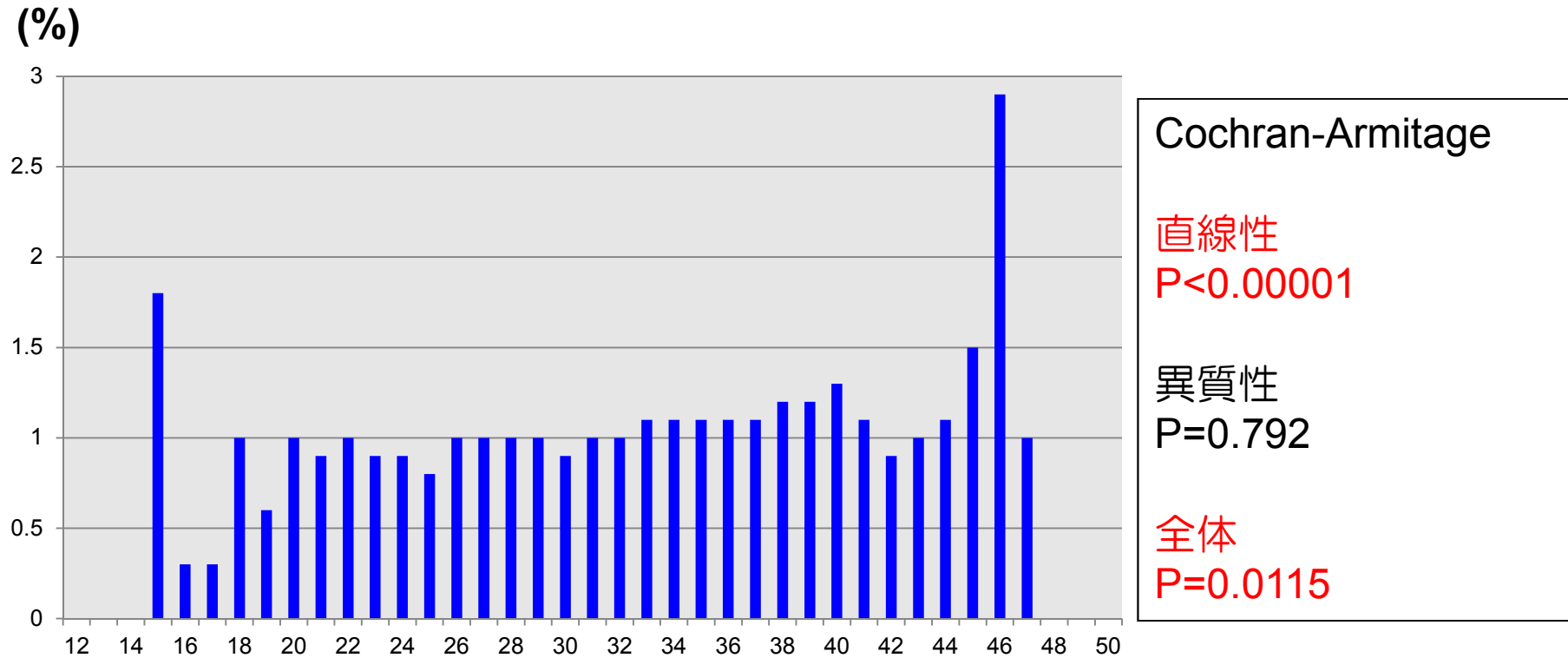
直線性
 $P < 0.00001$

異質性
 $p < 0.00001$

全体
 $p < 0.00001$

妊娠高血圧症候群は加齢に伴い増加し、
特に40歳を超えると急激に増加する傾向にある

8. 胎盤早期剥離 (n=5,893)

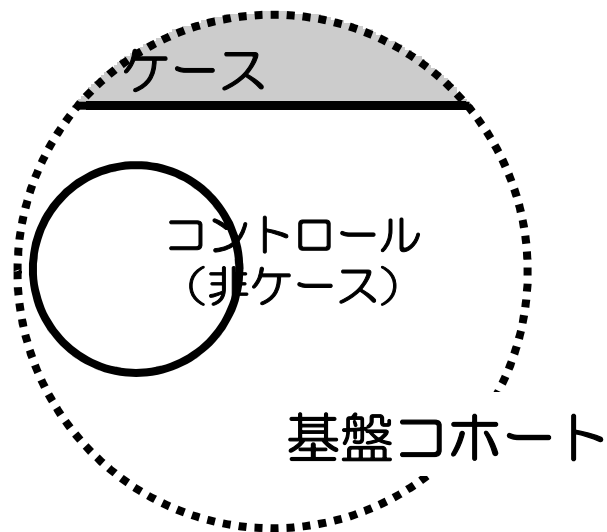


胎盤早期剥離は加齢に伴い増加する傾向にある

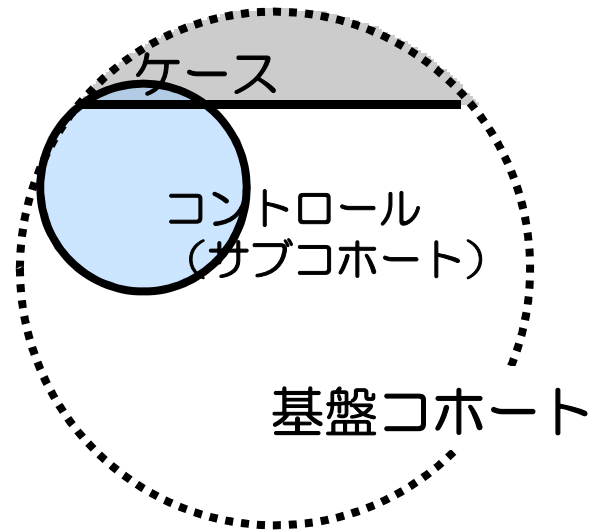
9. ケースコホート研究

2001～2005年の218,855例の症例より、サブコホートとして3,749例を無作為に選択し、多変量解析による年齢のリスク比(RR)を算出した。なお、RRの算出に当たっては、20-34歳を基準とし $p < 0.05$ で統計学的に有意差ありとした。

＜コホート内ケースコントロール研究＞



＜ケースコホート研究＞



ケースと非ケースの両方から
コントロールを抽出する

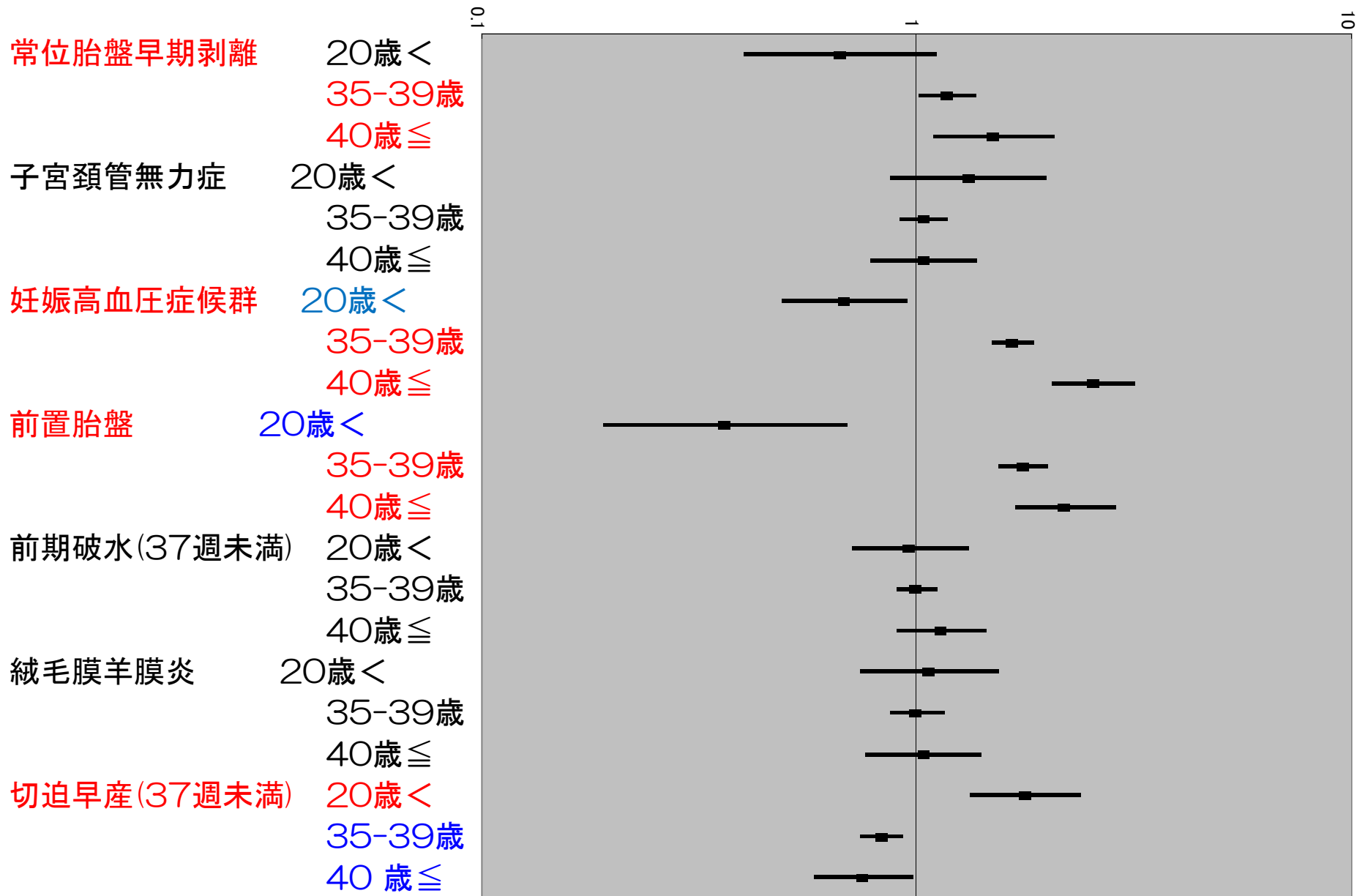
ケースコホート研究：年齢別リスク比

産科合併症	症例数	20歳未満		20-34歳	35-39歳		40歳以上	
		RR	95% CI	RR	RR	95% CI	RR	95% CI
妊娠高血圧症候群	7,371	0.68	0.49-0.95	1.0	1.66	1.49-1.85	2.55	2.04-3.18
前期破水 (37週未満)	6,902	0.96	0.71-1.31	1.0	1.0	0.90-1.11	1.14	0.90-1.45
切迫早産	5,681	1.78	1.32-2.38	1.0	0.83	0.74-0.93	0.75	0.58-0.98
子宮頸管無力症	2,943	1.32	0.87-1.99	1.0	1.04	0.91-1.18	1.04	0.78-1.38
絨毛膜羊膜炎	2,508	1.07	0.74-1.54	1.0	1.0	0.87-1.16	1.04	0.76-1.41
前置胎盤	2,367	0.36	0.19-0.69	1.0	1.76	1.54-2.00	2.19	1.68-2.86
常位胎盤早期剥離	1,770	0.67	0.40-1.11	1.0	1.18	1.01-1.37	1.5	1.09-2.07

RR：相対リスク 95%CI：95%信頼限界

(20-34歳を相対リスク1として算出)

多変量解析による年齢のリスク比 (20-34歳をRR:1とする)



10. 30歳を相対リスク1とした場合の年齢別リスク比 妊娠高血圧症候群(2001~2010)

年齢	症例数	RR	95% CI
39	15,106	1.65	1.15-2.15
40	10,847	1.72	1.18-2.26
41	7,212	1.86	1.32-2.38
42	4,281	1.86	1.32-2.49
43	2,381	2.18	1.41-2.97
44	1,158	2.56	1.64-3.52
45	480	2.68	1.72-3.69

RR: 相対リスク 95%CI: 95%信頼限界

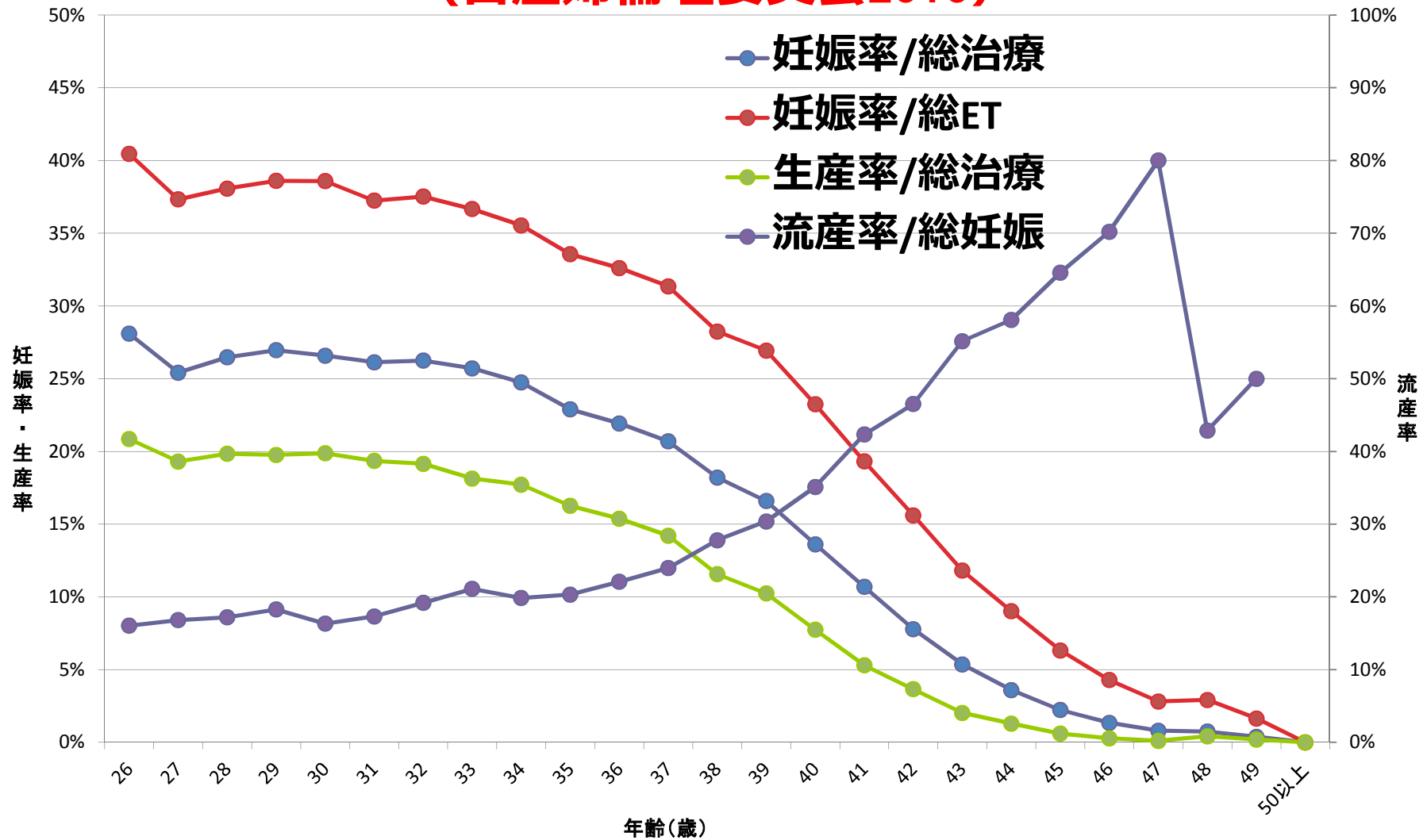
11. 30歳を相対リスク1とした場合の年齢別リスク比 切迫早産(2001~2010)

年齢	症例数	RR	95% CI
39	15,097	0.82	0.61-1.01
40	10,830	0.83	0.63-1.01
41	7,209	0.81	0.59-1.00
42	4,275	0.79	0.54-1.01
43	2,380	0.78	0.53-1.02
44	1,158	0.57	0.00-1.12
45	480	0.75	0.45-1.02

RR: 相対リスク 95%CI: 95%信頼限界

12.ARTによる妊娠率・生産率・流産率

(日産婦倫理委員会2010)



V. まとめと考察

- 結果的に早産した症例は25～35歳で最も少なかった。
- 前置胎盤、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群は加齢とともに直線的に上昇し、加齢そのものが影響する疾患と考えられた。
- 特に妊娠高血圧症候群は、40歳以上の高齢妊娠で急峻に発症が増加することが判明した。これは40歳以上では血管障害疾患（高血圧など）の増加することと関連すると考えられた。
- 子宮内感染が想定される前期破水や絨毛膜羊膜炎、切迫早産は若年者に多く、加齢とともに減少する傾向がみられた。これは子宮の未熟性、性生活の活動性及び感染症の増加との関連が考えられた。
- 妊娠高血圧症候群と前置胎盤は、5歳毎のまとめでは20～34歳に比較して40歳以上で2倍以上の相対リスクがあり、1歳毎にみると特に妊娠高血圧症候群では、43歳以上で2倍以上の相対リスクを示した

.