

# 高 齢 妊 娠

日本赤十字社和歌山医療センター 第二産婦人科部

吉田 隆昭 Takaaki Yoshida

## はじめに

近年、女性の社会における役割の推移や価値観の変化から結婚、出産に対する考え方やライフスタイルが変化し、晩婚化や妊娠、出産年齢の上昇が認められている。また加齢に伴う妊孕性の低下により不妊治療を必要とするケースが増加し、不妊治療患者の高齢化が認められている。また生殖補助医療（ART：assisted reproductive technology）の進歩により、これまでには生理的には困難であった女性の妊娠や出産が可能となったことも高齢妊娠、出産の増加の一因となっている。

高齢妊娠、出産では流産、染色体異常、妊娠高血圧症候群、早産、低出生体重などの産科異常のリスクが上昇したり、高血圧症や糖尿病などの生活習慣病や子宮筋腫などの加齢に伴い増加する疾患を合併する率が増加したりすることから、高齢妊娠、出産の増加は周産期医療の見地からは大きな問題である。

## 高齢出産の実態

「高齢出産」とは国際産科婦人科連合（FIGO）では、初産婦が35歳以上、経産婦は40歳以上と定義されている。日本産科婦人科学会では35歳以上の初産婦を「高齢初産」と定義しているが「高齢経産」の定義はない。

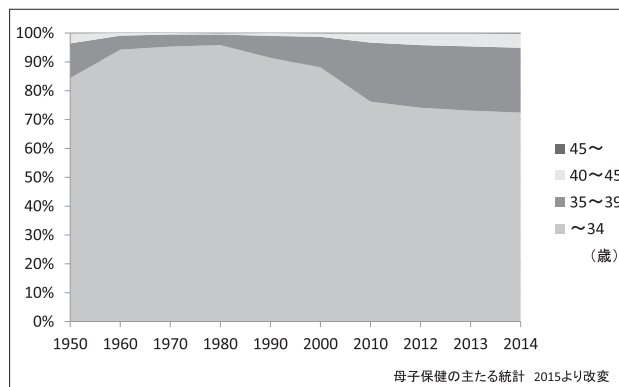
（平成28年8月24日受付）（平成28年9月12日受理）  
連絡先：（〒640-8558）

和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
第二産婦人科部

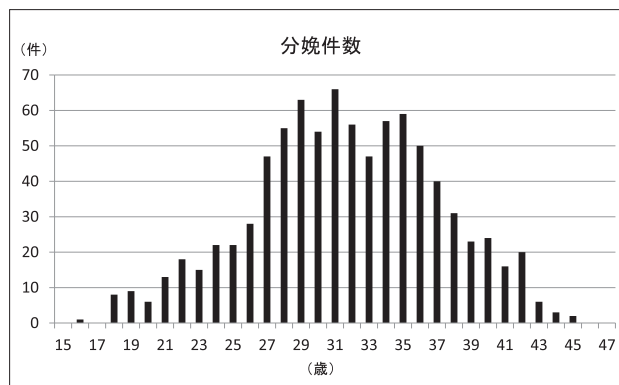
吉田 隆昭

全分娩数に対する35歳以上の妊婦の割合は増加傾向で、「母子保健の主たる統計，2015」<sup>1)</sup>によればわが国における全出産数に対する35歳以上の妊婦の割合は1960～1980年までは4.7～5.8%程度であったが、1990年には8.6%、2000年には11.9%となり2014年には27.6%となっている。1990年までは40歳以上の割合は1%以下であったが2014年には5%を超えている（図1）。当科においても2015年には35歳以上の妊婦の割合は32%（図2）となり2000年（15%）に比べ倍以上となっている（図3，4）。

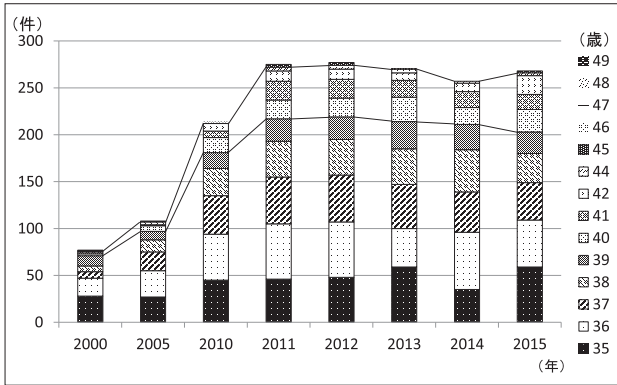
近年、女性の高学歴化と社会進出に伴い就労率が増加し、晩婚化が進み挙児希望年齢が上昇したことにより高齢妊娠の増加を来しているものと思われる。日本女性の平均初婚年齢は1980



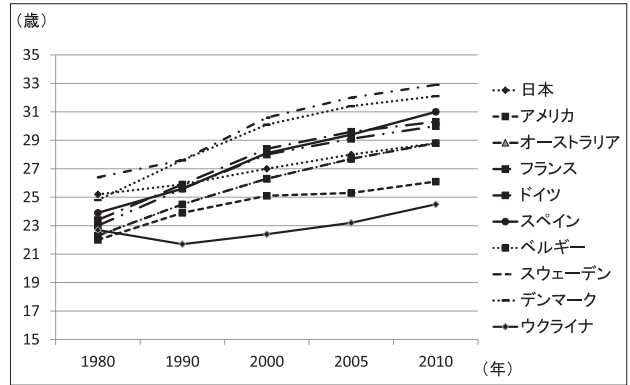
【図1】母体年齢別出生割合



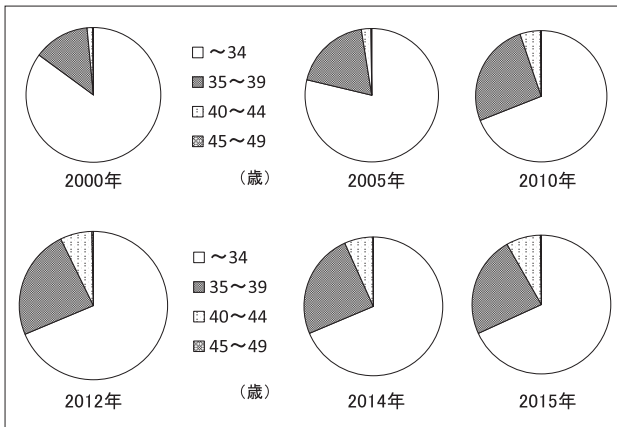
【図2】当院における年齢別分娩件数（2015年）



【図3】当院における高齢出産数の推移

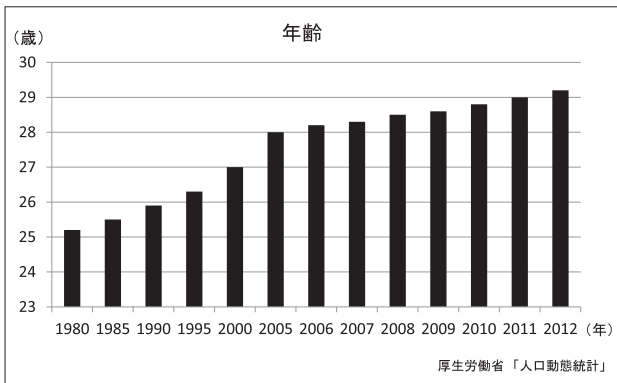


【図6】諸外国における平均初婚年齢



【図4】当院における高齢出産の比率

年では 25.2 歳であったが 2010 年には 28.8 歳と上昇している (図 5)。これは他の先進国でも同様の傾向を認めている<sup>1)</sup>(図 6)。また本来加齢に伴い妊孕能は低下をしていくが、ART 技術の進歩により著しく高齢女性の妊孕性を向上させたことも妊娠の高齢化に拍車をかけていると考えられる。

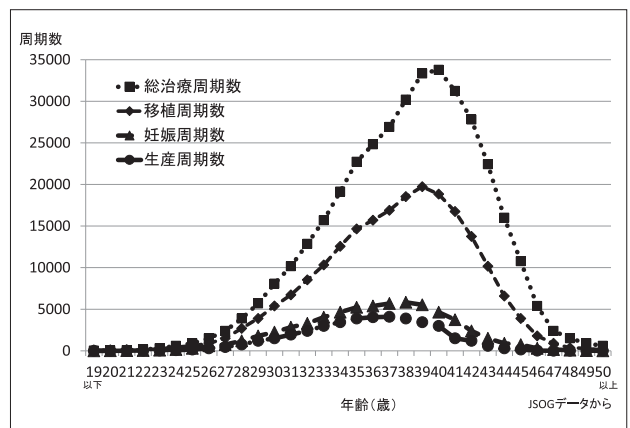


【図5】平均初婚年齢 (妻)

### 女性の加齢と妊孕性

女性に関して自然周期における妊孕能は 20 歳代後半からすでに下降傾向にあるとされる<sup>2)</sup>。ちなみに男性に関しては 40 歳以上で下降傾向になるとされている。35 歳の女性が妊娠して生児を獲得する確率は 20 歳代女性の約 1/2 といわれ、これは加齢に伴い卵子が老化して正常な減数分裂ができなくなり、染色体異常 (異数体) を持つ卵子が増加することが主な原因である。

日本産科婦人科学会の統計によれば ART 総治療周期の中央値は 37 歳にあり、胚移植周期数は 36 歳、妊娠周期数は 35 歳、生産分娩数は 34 歳と各々の中央値は 1 歳ずつ若い (図 7)。



【図7】ART治療周期数 2013

このことから、治療効率は若い人ほど高く高齢年齢ほど低いことがわかる。20 歳代は総治療あたり約 28% の妊娠率であるが、30 歳代前半は緩やかな減少を示し 30 歳代後半からは急速に妊娠率は減少し 41 歳では 10% 以下となり 45

歳では1%を下回る。これらは全て卵子の老化が原因と考えられる。

しかし凍結融解胚移植や顕微授精などの技術の開発、普及により、生理的には妊娠、分娩が困難であった女性の妊娠や出産が可能となったことも高齢妊娠、分娩の増加の一因となっていることは確かである。

## 高齢妊娠と胎児異常

自然流産の頻度は10~15%であるが、臨床的な妊娠確定前の化学流産や着床障害も含めるとさらに多くなる。一般に流産時期が早ければ早いほど受精卵の異常によるものが多い。自然流産、子宮内胎児死亡の最大の原因は胎児染色体異常であり、常染色体のトリソミーが50~60%を占めX染色体のモノソミーが10~20%、倍数体が10~20%、構造異常が5%程度認められ、これは受精卵が自然淘汰されていることになる。前項での記述の通り加齢に伴い卵子の染色体異常が増加することから流産の率も高くなる。20歳代は約10%の自然流産率であるが、30歳代から増加し40歳代から著増し46歳では約80%となる。

染色体異常の種類によっては流産や子宮内胎児死亡には至らず生児を得る場合もある。生児においても加齢とともに染色体異常の頻度が高くなる。その率は30歳までは0.2%程度であるが35歳で0.5%、40歳で1.5%、45歳では4.8%となる。増加する染色体異常は常染色体トリソミー(21, 18, 13トリソミーなど)や性染色体トリソミーのうち47XXX(トリプルX症候群)、47XXY(クラインフェルター症候群)である。

染色体異常以外の胎児異常(心奇形や内反足、先天性横隔膜ヘルニアなど)も母体年齢の高齢化に伴い増加する<sup>3)</sup>。また染色体異常、母体の合併症のない原因不明の子宮内胎児死亡の発生も増加する<sup>4)</sup>。低出生体重児やSGA(small for gestational age)も高齢妊娠に多く、2014年

における単胎で出生した2,500g未満の児の割合は全年齢で8.3%であるが35~39歳で9.0%、40~44歳で10.8%、45~49歳で14.3%と高頻度となっていく<sup>1)</sup>。

## 妊娠偶発合併症

年齢とともに内科的慢性疾患、すなわち生活習慣病や子宮筋腫、子宮頸癌、乳癌などの腫瘍合併妊娠が多くなる。

### 1. 高血圧合併妊娠

高血圧合併妊娠の頻度は増加傾向にあり、妊婦の高齢化、加齢による肥満が原因とされる<sup>5)</sup>。厚生労働省の国民健康栄養調査報告<sup>6)</sup>をみてもBMIの増加は30歳代から40歳代にかけて著明である。高血圧合併妊娠では加重型妊娠高血圧腎症を発症しやすく肺水腫、高血圧性脳症、脳内出血、急性腎不全など母体の重篤な合併症の危険度が高まり母体死亡の10~15%がこれらに起因するとされる。また常位胎盤早期剥離、SGAや周産期死亡の率も高く帝王切開率も高くなる。

### 2. 耐糖能異常合併妊娠

年齢とともに耐糖能は劣化するため耐糖能異常合併妊娠の率は増加する。2型糖尿病は遺伝的素因が基本にあり、後天的な要因である運動不足、高脂肪食による肥満やストレス、加齢などが加わりインスリン分泌能が低下し糖尿病を発症する。加齢による肥満のため2型糖尿病だけでなく妊娠糖尿病(GDM: gestational diabetes mellitus)も発症しやすいと推測される。GDMの頻度は35歳以上の場合20歳代に比し約4~5倍であるとされる<sup>7)</sup>。GDM既往女性は将来、高率に糖尿病を発症し、その率はGDM非既往女性の7.43倍とされる<sup>8)</sup>。

耐糖能異常合併妊娠では妊娠高血圧症候群発症や巨大児のための分娩遅延による帝王切開率が増加する。また新生児に低血糖症、多血症や高ビリルビン血症を起こす頻度が高く

なる。妊娠前の血糖管理が不良の場合は先天奇形発症のリスクが増加する。

### 3. 腫瘍合併妊娠

子宮筋腫は30歳以上で20%、40歳以上では40%以上の女性に存在するといわれる<sup>9)</sup>。妊娠中に子宮筋腫が合併する頻度は0.5~3%程度とされているが<sup>10)</sup>年齢とともに上昇する。子宮筋腫合併妊娠では流産、常位胎盤早期剥離、胎位異常、微弱陣痛、弛緩出血、産褥熱などが起こりやすい。

妊娠に合併する悪性腫瘍の中では子宮頸癌が最も多い。子宮頸部異形成、子宮頸癌の発生は若年化しており頸癌合併妊娠は今後もさらに増加していくことが予想される。妊娠初期に細胞診、コルポ診、狙い組織診で異形成、上皮内癌と診断された場合には妊娠継続は可能で分娩後に再評価を行う。浸潤癌が否定できない場合は円錐切除を行い精査を行う事になるが、術中の多量出血、流産、絨毛羊膜炎からの破水を起こす頻度が高くなる。浸潤癌合併の場合は、できるだけ早期に妊娠を帰結し非妊娠時と同様の治療を開始しなければならない。

乳癌は日本女性の罹患率が1位の癌であり、その率は増加の一途をたどっている。30歳代後半から増加し始め40歳代後半でピークとなるが、20歳代でも発生することがある<sup>11)</sup>。妊娠合併の予後不良例はリンパ節転移が多いものであり、治癒率向上には早期発見が重要になる。しかし妊娠中に乳房全体の大きさ、重量は2倍、血流・リンパ流は非妊時の180%に増加するため、視触診を中心とした方法だけでは診断が遅延しやすくなる。このため超音波検査などを併用した検診も提案されているが確立された方法はない<sup>12)</sup>。

## 妊娠合併症

高齢妊娠では前置胎盤、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群(PIH: pregnancy induced hypertension)の発症リスクが上昇し帝王切開率が高くなる。妊娠中は血液凝固能亢進、線溶能低下、血小板活性化などの理由によって静脈血栓塞栓症(VTE: venous thromboembolism)を生じやすくなっている。帝王切開では手術操作による総腸骨静脈領域における血管の損傷、術後の臥床による血液うっ滞により、さらにVTEや肺血栓塞栓症(PTE: pulmonary thromboembolism)が増加する。

### 1. 前置胎盤

前置胎盤の発症メカニズムは解明されていないが、頸管への着床阻害メカニズム<sup>13)</sup>の破綻が加齢とともに起こりやすくなっている可能性がある。またARTによる妊娠では前置胎盤の発症率が高くなる<sup>14)</sup>。子宮下部は筋層が薄く収縮力が弱いため、前置胎盤では胎盤剥離後の止血が困難となり出血多量によりDICに陥りやすい。

### 2. 妊娠高血圧症候群(PIH)

PIHは常位胎盤早期剥離やHELLP症候群と関連があり、適切な治療が遅れた場合は子癇、高血圧脳症、脳内出血、DIC、胎児機能不全、子宮内胎児死亡の可能性が高くなる。PIHの死亡率は25歳以下では5.5~8.5%であるが高齢妊娠では9.9~18.6%と有意に高値であり、その死因は高血圧、子癇による脳血管病変が40%を占めている<sup>15)</sup>。

### 3. 常位胎盤早期剥離

高齢妊娠では常位胎盤早期剥離のリスクは1.2倍と報告されている<sup>16)</sup>。胎児が娩出される前に胎盤が剥離するため、胎盤機能不全による胎児機能不全や子宮内胎児死亡を起こす。また母体DICを発症するため急速墜娩、母体の全身管理が必要となる。

## 高齢妊娠と難産

年齢とともに軟産道の弾力性、伸展性が不良となり吸引分娩、会陰裂傷、頸管裂傷の頻度が高くなる。また子宮筋の有効な収縮が少なくなり微弱陣痛となりやすくなる。35歳を過ぎると分娩第1期が30時間以上となる頻度は明らかに高くなり、分娩第2期が2時間以上となる頻度は35歳以上では20歳代の2倍以上となるという報告もある<sup>17)</sup>。そのため分娩誘発、促進や帝王切開の頻度が高くなる<sup>18)</sup>。

## おわりに

女性の社会環境、ART技術の向上から、今後も妊婦の高齢化は進み、ハイリスク妊娠を取り扱う機会も多くなることが予想される。リスクを評価し慎重かつ厳重に管理、対応することが重要である。妊娠、出産、育児における社会環境が改善され、高齢化に歯止めがかかることを期待したい。

## 引用文献

- 1) 母子衛生研究会：母子保健の主たる統計。母子保健事業団。東京：2015。
- 2) Dunson DB, et al : Hum Reprod 2002 ; 17 : 1339-1403
- 3) Holler LM et al : Maternal age and malformations in singleton births. Obste Gynecol 2000 ; 96 : 701-706
- 4) Yogev Y et al: Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. Am J Obstet Gynecol 2010 ; 203 : 551-558
- 5) 正岡直樹ほか：高年妊娠が母体に与える影響。周産期医 2013 ; 43 : 837-841
- 6) 平成25年国民健康・栄養調査報告 The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2013. 厚生労働省：2015
- 7) Williams Obstetrics 22 edition. Appleton & Lange : 2005
- 8) Bellamy L et al : Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009 ; 373 : 1773-1779
- 9) Hendricksson ME, Kempson RL : Surgical Pathology of Uterine Corpus. Philadelphia. WB. Saunders : 1980
- 10) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：妊婦から子宮筋腫合併妊娠の予後等について問われた時の説明は？。産婦人科診療ガイドライン産科編。日本産科婦人科学会。2008 ; 133-134
- 11) がんの統計 '14 CANCER STATISTICS IN JAPAN-2014 : 公益財団法人 研究振興財団：2015
- 12) 妊娠中における乳がん検診：土橋一慶，赤川元，菊谷真理子。産婦人科の実際。2015 ; 64 : 1578-1585
- 13) Haraguchi H et al : MicroRNA-200a locally attenuates progesterone signaling in the cervix preventing embryo implantation. Mol Endocrinol 2014 ; 28 : 1108-1117
- 14) Ishihara S et al : Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome : an analysis of 277,042 single embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. Fertil Steril 2014 ; 101 : 128-133
- 15) Mackay P, Berg CJ, Atrash HK : Pregnancy related mortality from preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol. 2001 ; 97 : 533-538

- 16) Masuda Y et al : comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa : case-conhort study. J Obstet Gynecol Res 2011 ; 37 : 538-546
- 17) 椋棒正昌, 市村隆也, 柴田和男 : 高年妊娠の管理. 産と婦. 1997 ; 51 : 945-954
- 18) 佐藤多代, 岡村州博 : 加齢と難産. 産婦の実際. 2001 ; 50 : 1991-1995