

## 高齢出産は先天異常を増やすか？ 生殖補助医療先天異常データの分析

岡本悦司

### Will older age pregnancies increase the risk of birth defects?: An analysis on assisted-reproductive technology (ART)-related birth defects data

Etsuji Okamoto

キーワード：生殖補助医療、高齢出産、先天異常、出生前診断、人工妊娠中絶

#### 要旨

晩婚化の影響で高齢出産が増加している。母の平均年齢は2016年2月初めて32歳の大台にのり、40年前と比べて平均年齢は5歳上昇した。出産の高齢化は、妊娠の困難による不妊治療の増加、そしてそれに付随して出生前診断の需要を高める。また、低体重児割合や、先天異常や様々な障害の出現率は、生殖補助医療による出生児では自然出産の児に比べて37%増加する、というメタアナリシス結果も公表された。生殖補助医療の先天異常に関する日本産婦人科学会の公表データより、高齢出産の増加と生殖補助医療ならびに先天異常（染色体異常とその他）の出現率との関連について記述疫学的アプローチを試みた。その結果、生殖補助医療による出生児の先天異常出現率は染色体異常を除けば母年齢による影響は明瞭ではなく、出現率の高さは出産の高齢化ではなく生殖補助医療そのものに起因する、と考えられた。

#### 目的

出産の高齢化が進行している。人口動態統計によると出産時の母年齢は1973年には27.3歳が2016年2月には32歳の大台にのり、40年あまりで平均年齢は5歳近く上昇している（図1）。出産年齢の高齢化と低体重児割合の増加が近年の知的障害児

の出現率に関連している、と指摘されている<sup>1)</sup>。出産の高齢化は、また別の問題も起こしている。ひとつは不妊に対する生殖補助医療（assisted reproductive technology, ART）の需要増大、そして新型出生前診断の出現に伴う倫理的問題である。さらには先天異常の出現割合の増加をもたらすのではないかとこの生殖補助医療の安全性も懸念される。

体外受精（in-vitro fertilization, IVF）や顕微受精（intracytoplasmic sperm insertion, ICSI）といったARTによる出生児数は年々増加し、産婦人科学会が公表するART dataによると2014年には47,322人が出生した。これは同年の出生数1,003,539人の4.7%に相当する。わが国のART先

#### 【著者連絡先】

〒620-0886 京都府福知山市字堀3370  
福知山公立大学地域経営学部医療福祉マネジメント学科  
岡本悦司  
TEL：0773-24-7100 FAX：0773-24-7170  
E-mail：okamoto-etsuji@fukuchiyama.ac.jp

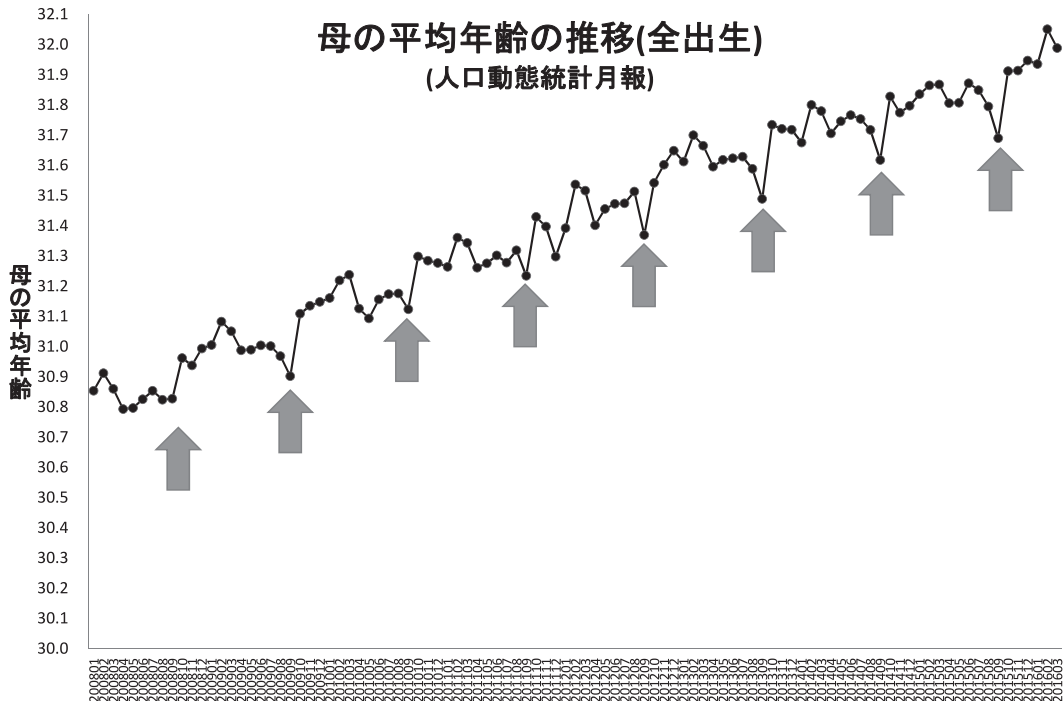


図1 母平均年齢の推移  
※毎年9月頃に平均年齢の一時的な低下(矢印)が観察されるも、その原因は不明

進国と考えられ、その傾向は今後も続くと思われられる。

一方、ARTの安全性についても、計124,468児を対象とした46のRCT（無作為割付比較試験）のメタアナリシス結果が2012年に公表された<sup>2)</sup>。その結果、ART出生児は自然出生児に比較して先天異常の発生率が1.37倍（95%CI：1.26～1.48）になることが示されたが、IVFとICSIの間では発生率に差はなかった。ICSIは精子に妊孕力に問題がある時に用いられるが、最近になって、ICSIで出生した男児は成人後も精子に障害の出現する頻度が高いことが報告されている<sup>3)</sup>。

またダウン症（21トリソミー）等の染色体異常は出産の高齢化に伴って増加することが知られているが、新型出生前診断（non-invasive prenatal testing, NIPT）コンソーシアムによる結果も、陽性率が加齢に伴って指数関数的に増加することを

示している（図2）。しかし、染色体異常以外の先天異常も加齢に伴って増加するかは明確でなかった。

日本産婦人科学会は1999年より、ARTの全症例を認定医療機関より収集して年報として公表する他、2004年より先天異常の全症例についてART databookとして公表するようになった[<http://plaza.umin.ac.jp/jsog-art/>]。大木は、2004～2010年のデータを分析し「染色体異常とその他の先天異常の一部については加齢による増加がみられるが、その他の先天異常全般については加齢による増加は認められない」と結論した<sup>4)</sup>。

大木の分析後も、ART件数は増加しており追加の先天異常の報告数も蓄積されたことから、その後の2011～14年の4年間データについて分析を行った。

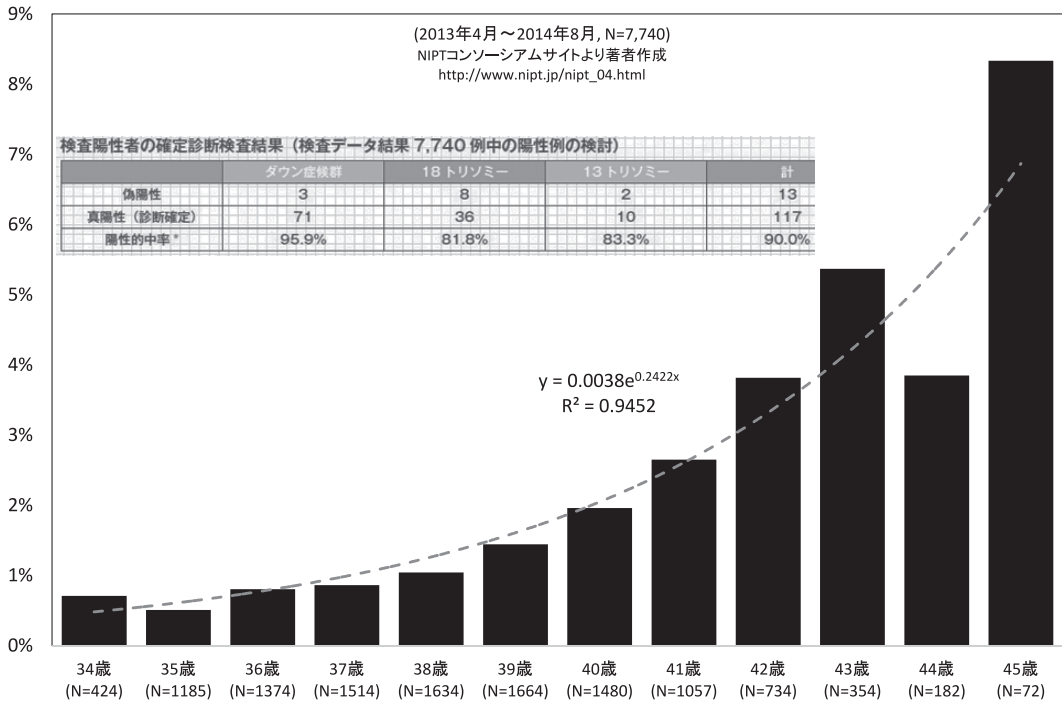


図2 母年齢別新型出生前診断 (NIPT) 陽性率

### 方法

ART databook より 2011 年から 14 年までの 4 年間のデータを調査項目によって集計した。

ART databook は学会登録施設 (2016 年 7 月 31 日現在 608 施設) で ART を受けて妊娠した例について、先天異常の存在が判明した全例を、生産だけでなく、死産、中絶ならびに早期新生児死亡 (出生 1 週間以内の死亡) までも網羅的に収集している。

調査項目は以下の通り。

母体年齢、治療方法、胚盤胞移植の有無、妊娠の予後 (早期新生児死亡の有無)、出産・流死産の発生した週数、胎児数、児の性、先天異常 (染色体異常含む) の名称そして ICD10

なお先天異常が発見された経緯や方法は調査項目に含まれていない。しかしながら、生産だけでなく流死産ならびに中絶も含まれていることから、何らかの出生前診断 (超音波法、羊水穿刺、

母体血液検査等) によって判明した例と推察される。

### 結果

ART databook の 2011 ~ 14 年の 4 年間分のデータ概要は (表 1) の通り。4 年間で 136 万周期近くの治療が試みられ、うち 29% にあたる 226,205 周期が妊娠にいたった。最終的に 160,255 人が出生した。この間の出生数 (日本人のみ) は 412 万 1392 人であり、約 3.9% が ART により出生したことになる。

妊娠にいたった 226,205 周期より先天異常が発見された 3,312 人が ART databook に報告されている。先天異常は生産だけでなく、流死産も含めており、生産のみに限ると、160,255 人の出生児のうち 2,627 人 (1.64%) が何らかの先天異常を有していた (うち 71 人は出生後 1 週間以内に死亡)。

4 年間という期間であるが、その間に先天異常

表1 ART databookの概要

	2011年	2012年	2013年	2014年	計
治療周期総数	269,659	326,426	368,764	393,745	1,358,594
新鮮胚	71,422	82,108	89,950	92,269	335,749
凍結胚	95,764	119,089	141,335	157,229	513,417
ICSI	102,473	125,229	137,479	144,247	509,428
移植周期数(A)	158,166	186,698	209,563	225,828	780,255
妊娠周期数(B)	45,663	53,756	60,236	66,550	226,205
妊娠率(B/A)	28.87%	28.79%	28.74%	29.47%	28.99%
生産周期数	31,166	36,504	41,216	46,008	118,390
流産数	11,752	13,933	15,667	17,862	45,281
出生児数(D)	32,426	37,953	42,554	47,322	160,255
新鮮胚	4,546	4,740	4,776	5,025	19,087
凍結胚	22,465	27,715	32,148	36,595	118,923
ICSI	5,415	5,498	5,630	5,702	22,245
先天異常数(E)	595	744	931	1,042	3,312
うち生産数(F)	473	598	733	823	2,627
発生率(E/B)	1.30%	1.38%	1.55%	1.57%	1.46%
発生率(F/D)	1.46%	1.58%	1.72%	1.74%	1.64%
うち早期新生児死亡	15	13	25	18	71

ICSI:顕微受精(intracytoplasmic sperm insertion)

の発生率は徐々に上昇しており2014年には1.74%であった。

### 1) 年齢別妊娠率

IVFやICSIにより受精した受精卵は、子宮内に移植される。その結果、妊娠にいたった割合を妊娠率として年齢別に比較した(図3)。妊娠率は30台前半までは40%程度だが、35歳をすぎると急激に低下し40代後半では数%にまで落ち込む。ARTは高齢出産でニーズが高まるが、ARTをもってしても加齢による妊孕力の低下は補えないことがわかる。

### 2) 年齢別流産率

妊娠が成立しても、生産にいたることなく流産(並びに死産)することもある。妊娠数に対する流産数の割合を流産率として年齢別に比較した(図4)。ここでも35歳くらいまでは一定しているが、35歳をすぎると急激に上昇し40代後半では妊娠しても約7割は流産することがわかる(49歳以降は妊娠数そのものが少ないため率のブレが大きい)。

### 3) 年齢別先天異常発生率

ART databookは生産だけでなく、流産に終わったケースも先天異常が発見された例は収集していることから、妊娠数に対する先天異常の割合を年齢別にだした(図5)。なお、先天異常のうち

染色体異常(ICD10:Q9)は除いた。20歳以下や50歳以上といった例数の少ない年齢を除くと、年齢による先天異常発生率に明確な傾向は見いだ

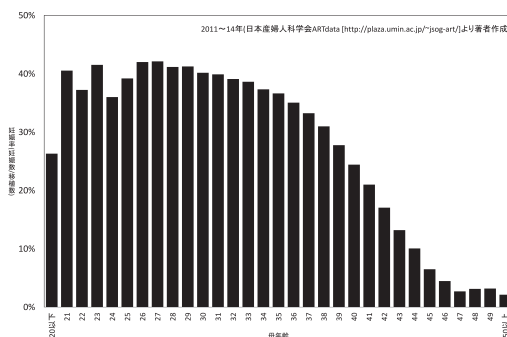


図3 生殖補助医療における年齢別妊娠率 (妊娠数/移植数)

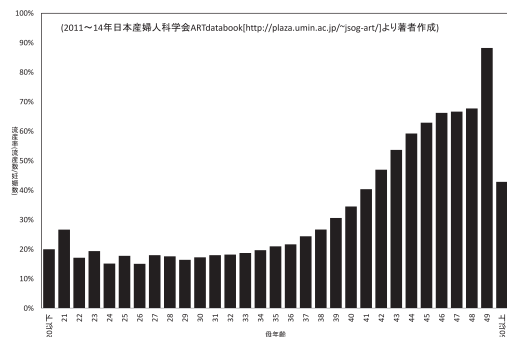


図4 生殖補助医療における年齢別流産率 (流産数/妊娠数)

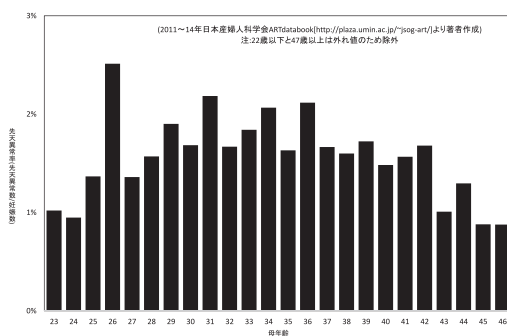


図5 生殖補助医療における年齢別先天異常(除く染色体異常)率 (先天異常有(流産産含む)数/妊娠数)

し難く、むしろ高齢になると発生率はやや減少するかのようである。少なくとも妊娠率や流産率のように染色体異常を除く先天異常の発生率は、年齢とともに上昇するという傾向はみられない。

#### 4) 年齢別染色体異常発生率

先天異常のICD10より染色体異常に限定して発生率を年齢別にだした(図6)。染色体異常とは新型出生前診断(NIPT)で検出可能とされる、21、18、13トリソミーに限定した。ここでは(図2)のみられた年齢による上昇効果がみられる。しかしながら、発生率を比較すると(図2)では40代3~4%の発生率だったのが、(図6)では高くても1%未満におさまっている。

#### 5) 先天異常のICD中分類別中絶割合

ART databookは生産だけでなく流産及び中絶の例も収集していることから、先天異常の種類によって中絶割合が異なるか、比較した(表2)。

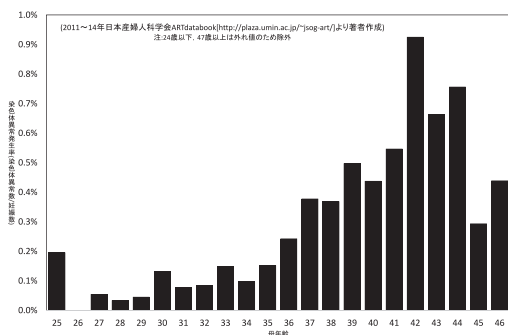


図6 染色体異常発生率  
(染色体異常数/妊娠数)

表2 ICD中分類別中絶割合

日本産婦人科学会ARTdata (2011~14年)				
ICD10分類	生産	中絶	計	中絶割合
Q0神経系の先天奇形	118	119	237	50.2%
Q1眼, 耳, 顔面及び頸部の先天奇形	160	2	162	1.2%
Q2循環器系の先天奇形	995	15	1010	1.5%
Q3呼吸器系の先天奇形	246	3	249	1.2%
Q4消化管の先天奇形	135	1	136	0.7%
Q5生殖器の先天奇形	146	146	0.0%	
Q6腎尿路系の先天奇形	377	18	395	4.6%
Q7四肢の先天奇形	162	39	201	19.4%
Q8その他の先天奇形	175	55	230	23.9%
Q9染色体異常, 他に分類されないもの	351	328	679	48.3%
総計	2865	580	3445	16.8%

ICD分類は重複カウントあり

先天異常でも障害の種類によって中絶割合は大きく異なり、神経系(Q0)及び染色体異常(Q9)では約半数が中絶されていたが、その他の先天異常では割合は小さかった。

#### 考 察

ARTが急増した最近4年間における、ART後の先天異常の発生率と母年齢との関連を分析した。

ARTにもかかわらず、妊娠率、流産率ともに母年齢と密接な関連がみられた。35歳を超えた頃より妊娠率は低下し、逆に流産率は上昇する傾向が観察された。最近のARTの急増は高齢出産の増加を反映しているが、ARTをもってしても高齢化に伴う妊娠出産の困難を克服するには限界があることを示している。

ダウン症等の染色体異常の発生率は高齢出産で増加する、という傾向も裏付けられた。しかしながら、発生率の値は、NIPTコンソーシアムの公表する確定診断結果よりはるかに低いものであった。その原因については不明である。また染色体異常を除く先天異常については、母年齢と発生率との間に明確な関連は見いだされなかった。これは大木による先行分析の結論とも一致する。

今回の分析で注目されるのは、先天異常の種類別の中絶割合の大きな差異である。染色体異常ならびに神経系の先天異常の場合、約半数が中絶されているが、その他の先天異常では少なく、消化器や生殖器の先天異常では中絶の割合はきわめて小さい。もし先天異常の有無や種類がわからなければ、中絶割合は先天異常の種類によって差が出るとは考えにくい。超音波、羊水穿刺や母体血検査等の出生前診断によって先天異常の有無と種類が事前にわかり、それが選択的な中絶につながっている、という事実を間接的に示す結果であった(染色体や神経系の異常、は羊水穿刺や母体血検査で出生前に判明することが多い。またARTの対象は高齢出産が多いことから、妊娠後に出生前診断を受けている割合も高いと想像される)。

より重要なことは、16.4%というART出生児の

先天異常の発生率をどうみるか、であろう。比較には一般人口の先天異常発生率が必要となるが、比較可能なデータは乏しい。

比較すべき対照としては、まず障害の有病率に関する調査が考えられるが、障害の原因は先天異常だけでなく、事故や病気による後天的なものも大半を占める。また先天異常による障害も、その後の治療によって回復もしくは改善することもある。

それらをふまえた上で、障害に関するデータと比較すると、まず障害児を監護する者に支給される特別児童扶養手当が考えられる。特別児童扶養手当の対象児童数は232,396人（2014年）であったが、これは同年の0～19歳人口約2,223万8,000人の約0.1%すなわち千人当たり1人に相当する。ただし、特別児童扶養手当の受給にあたっては所得制限があり、親が一定以上の所得を有していると受給できないため、この割合は過少評価の可能性がある。もうひとつ、厚生労働省が2011年12月時点で実施した「生活のしづらさ調査」によると0～9歳の在宅身体障害児は約39800人と推計され、これは同世代人口約1052万人の約0.37%に相当する<sup>5)</sup>。

ART出生児の先天異常の発生率1.64%はこれらの数値と比較すると高いが、ART databookは、たとえば合指症といった軽微な先天異常も全て収集している点を考慮しなければならない。少なくともこれらの結果は、ART出生児の先天異常発生率は自然出生児の1.37倍とするメタアナリシス結果と矛盾はない。1.37倍という外国の結果が、わが国にもあてはまるのか、は今後観察が必要と思われる。

少なくとも、今後も先天異常の報告数が増加するとしたら、それは高齢出産の増加の直接の結果ではなく、出産高齢化に伴うARTそのものの増加の結果であると考えられる。ARTをもってしても、高齢出産の低い妊娠率、高流産率といった問題は克服が困難であり、ARTに過度に期待することなく、若い年齢のうちに妊娠・出産を完結されるよう啓発することが、少子化対策としても有効であろう。

## 謝 辞

本研究は厚生労働科学研究健康安全・危機管理対策総合研究事業「保健医療福祉計画策定のためのデータウェアハウス構築に関する研究（H27-健危-一般-001）（研究代表者：岡本悦司）」の成果物である。

## 文 献

- 1) 岡本悦司. 知的障害児の増加と出生時体重ならびに母年齢との関連, 厚生 の 指 標 61 卷 12 号 1～7 頁 (2014)
- 2) Wen J. et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 97 (6) : 1331-1337  
[[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)00287-7/pdf](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)00287-7/pdf)].
- 3) Belva F, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Human Reproduction*  
[<http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2016/10/05/humrep.dew245.full.pdf>]
- 4) Ooki S. Maternal age and birth defects after the use of assisted reproductive technology in Japan 2004-2010. *International J of Women's Health* 2013 ; 5 : 65-77.  
[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581291/pdf/ijwh-5-065.pdf>]
- 5) 国民の福祉と介護の動向2016/2017. 厚生 の 指 標 63 卷 10 号 133 頁, 282 頁.

Will older age pregnancies increase the risk of birth defects?:  
An analysis on assisted-reproductive technology (ART)-related birth defects data

Etsuji Okamoto

(University of Fukuchiyama)

Key Words : assisted reproductive technology (ART), old maternal age pregnancies, birth defects, pre-natal screening, artificial abortions.

Pregnancies at older maternal age are increasing in Japan due to delayed marriage, women's active labor participation, etc.. The average maternal age increased by nearly five years in last 40 years and reached 32 years old in 2016. The increase of the demand for older pregnancies prompted the increased demand for assisted reproductive technology (ART) due to difficulties of impregnation. However, a meta-analysis on RCTs investigating the safety of ART concluded that the incidence of birth defects would increase by 1.37 fold in comparison with natural births. Japan Society of Obstetrics and Gynecology collects data on birth defects in all ART cases since 2004 and makes the microdata publicly available. The author analyzed the data with a descriptive epidemiological approach and concluded that maternal age were not related to the incidence of non-chromosomal birth defects at least. If the observed incidence of birth defects were higher in ART-born children, it would be attributable to the ART itself, rather than maternal age.

Health Science and Health Care 16 (2) : 91 – 97, 2016