はじめに
医学の進歩により，疾患自体の予後が改善してきたことを背景に，かつては妊娠できなかった症例でも妊娠に至る報告が増えている。1963年にのは，腎移植後の妊娠が，そして1989年には先天性心疾患に対する修復術Fontan術後の妊娠例が報告されている。

時を同じくして，「周産期医療」は飛躍的に進歩していった。周産期死亡の指標において，世界トップレベルの医療が今日に至るまで30年近く維持され続けていているのは驚異であり，医療関係者の昼夜を問わぬ努力の成果ともいえる。

改めていうまでもなく，「合併症妊娠」とは内科的・外科的な疾病を有しているために，妊娠成立や継続が難しく，流産に至る頻度が多い疾患である。一方，切迫早産(PTL)や妊娠高血圧症候群(PH)に代表される疾患群は，妊娠特有の病気で「産科合併症」と称されるが，これら2つの疾患単位は密接に連関している。つまり，お互いにかかわりあって，多くの内容が一定の関係に従って結合し，ひとつの全体を構成しているといえる。「合併症妊娠」では，ローリスク症例に比べ，「産科合併症」の増加を介して，母児の予後不良に繋がることが容易に想像される。また，「合併症妊娠」では，他の背景因子に影響されて「産科合併症」の増加に繋がる場合がある。

本教育講演では，「合併症妊娠」と「産科合併症」の連関を中心に，合併症妊娠の管理にまつわる現状と今後の問題点につき，概説していく。

妊娠のリスクを共有する
背景因子のリスク比を提示するにあたり，日本産科婦人科学会周産期委員会による周産期登録データベース（周産期DB）約24万例を基に，臨床医学では適染が少ないが統計学の分野では頻用されているケース・コホート研究の手法を用いて解析した結果を示すする。""
表1 両研究デザインの特徴の比較（文献8）

<table>
<thead>
<tr>
<th>認知度</th>
<th>コホート内ケース・コントロール研究</th>
<th>コース・コホート研究</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>認知度が低い</td>
<td>仮定は既存の研究に基づいている</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

という大きな利点がある。ところが、コホート内ケース・コントロール研究においては、コントロールの抽出にバイアスが入る多くの危険がある。すなわち、この研究方法において、イベント発生例が很多な群、非発生例がコントロール群となり、いずれの群でも例えばPIHの既往は同じ割合のはずであるが、もしコントロールの抽出過程で、合併症状を有するすべての例を除外した「完全に健康な」非ケース例から抽出すると、PIHやこれに関連する要因は、見かけ上、リスク因子にみえてしまうのである。

また、コホート内ケース・コントロール研究では、直接リスクを推定することができないので、オッズ比を算出する、「稀な事象発生の仮定（rare-disease assumption）」のもと、リスク比（RR）の近似値としているが、事象発生頻度が稀でない時には、リスク比を直接評価することが知られている。妊娠中の主要疾患は必ずしも稀なものばかりでなく、その発生頻度が5%以上のものもあり、コホート内ケース・コントロール研究ではリスク因子の影響を過小評価してしまう可能性がでてくる。一方、コース・コホート研究では「稀な事象発生の仮定」を必要とせず、直接的にRRが推定できる。

コホート内ケース・コントロール研究では、ケース発生に応じて非ケースの中から抽出する作業が必要となる。一方、コース・コホート研究では、コントロール抽出はケース発生と独立に行え、部分コホートを指定するだけでよい。この特徴は、あるひとつの基線コホートから多数の健康事象について、リスク因子を検討する場合には大きな利点となる。コホート内ケース・コントロール研究では、検討対象の事象ごとに非ケース例は異なるため、各事象発生に応じてコントロール抽出が必要となる。10事象を検討するには10種類の非ケースからなるコントロール群の抽出が必要になる。コース・コホート研究では、基線コホート全体から抽出したひとつの部分コホートを、全事象で共通のコントロール群とすればよいことになる。

この手法を用いて、一般の人にも分かりやすいように、産科合併症が発症しやすい要因を考察した（表2）1）。縦軸には主な産科合併症を列挙し、横軸には年齢群毎のRRの差を示す。本法により、主に年齢、喫煙、不妊治療、妊娠回数に加え、合併症の有無と、産科合併症の明らかな関連が証明された。そして、これらはリスクを医療従事者と妊娠婦で誤解されることなく、うまく共有することが必要である。

合併症妊娠と産科合併症との関連

（1）合併症妊娠における早産ならびに産科合併症の頻度

東京女子医科大学における単胎6,202分娩の概要を示す（図1）。合併症妊娠と産科合併症の分類は、周産期DBでの分類を用いている。それぞれ15疾患、8疾患について検討した。これらの症例から、母体治療例を除くと、合併症妊娠の有無で分類して、正常群の「初産、不妊治療なし、喫煙なし、20〜34歳」と設定した。その結果、正常群1,167例、正常群以外の合併症なし妊娠群2,293
【図1】 東京女子医科大学母子総合医療センター分娩統計

例、合併症妊娠2,741例となった。
正常群における産科合併症の発症頻度を対照として、各合併症妊娠における産科合併症の頻度を比較すると、合併症妊娠のうち、7疾患において、産科合併症の頻度が有意に増加することがわかり、一方、産科合併症のうち、合併症妊娠と連関
【表3】対照群における産科合併症の頻度と疾患別のオッズ比

<table>
<thead>
<tr>
<th>症例数</th>
<th>妊娠高血圧症候群</th>
<th>切迫早産（37週未満）</th>
<th>前期破水（37週未満）</th>
<th>子宮内感染</th>
<th>羊水過小</th>
<th>羊水過多</th>
<th>預防無力産</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>なし</td>
<td>1,167</td>
<td>32</td>
<td>32</td>
<td>22</td>
<td>2</td>
<td>19</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>糖尿病</td>
<td>603</td>
<td>1.94</td>
<td>(1.24 ~ 3.02)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>4.2</td>
</tr>
<tr>
<td>子宮筋症</td>
<td>417</td>
<td>1.92</td>
<td>(1.14 ~ 3.22)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>(1.5 ~ 11.72)</td>
</tr>
<tr>
<td>心疾患</td>
<td>383</td>
<td>0.33</td>
<td>(0.12 ~ 0.92)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>甲状腺疾患</td>
<td>238</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>呼吸器疾患</td>
<td>177</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>腎疾患</td>
<td>181</td>
<td>4.35</td>
<td>(2.06 ~ 7.06)</td>
<td></td>
<td>2.92</td>
<td>5.3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>自己免疫疾患</td>
<td>180</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>2.43</td>
<td>(1.31 ~ 4.51)</td>
<td>(2.91 ~ 9.65)</td>
</tr>
<tr>
<td>精神疾患</td>
<td>126</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>付属器疾患</td>
<td>127</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>中枢疾患</td>
<td>104</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>血液疾患</td>
<td>73</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>消化器疾患</td>
<td>52</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>本態性高血圧</td>
<td>45</td>
<td>11.91</td>
<td>(7.29 ~ 19.47)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>7.96 (2.27 ~ 27.9)</td>
</tr>
<tr>
<td>骨・筋肉疾患</td>
<td>44</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>肝疾患</td>
<td>40</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

【図2】合併症妊娠別にみた産科合併症の頻度

するの5疾患であった（表3、図2）。腎疾患では、PIHとPTLの発生が多く、自己免疫疾患ではPTLと前期破水の有意の増加が示された。PIHでは、有意に増加する合併症妊娠が多くみられ、合併症妊娠との関が強いで合併症合併症であると思われた。本態性高血圧に至っては、PIH発症のオッズ比は11.9となった。これらの合併症妊娠に比べ、心疾患ではPIHの発生は有意に少なく、対照群の約1/3であった。

東京女子医科大学の症例で、合併症妊娠におけるPTLやPIHの発症頻度を海外の報告と比較した10〜12。PTLでは、心疾患、糖尿病いずれも自験例の3〜5倍の高率であり、PIHにおいても、同様に高率であった。自験例がいずれも低率である理由として、PTLでは、わが国における低頻度、良好な血糖管理13、PIHでは、顕性化する前の母体適応での外来14、良好な血糖管理15などが反映している可能性が考えられた。

（2）早産の頻度とリスク因子

15の合併症妊娠における分娩時の早産頻度を、対照群と比較した（図3）。下線で示した10疾患が対照群と比べて有意に分娩仮数が早収縮症で、中でも腎疾患と本態性高血圧では15.8週、35.4週であった。一方、他の5疾患では有意な差は認められなかった。

また、32週未満の早産を灰色で、32〜36週の早
産を黒で示すと、星印で示す7つの疾患で、対照群(1.6%, 6.1%)に比べ、有意にその頻度は増加した(図4)。
次いで、心疾患、腎移植後妊娠、糖尿病合併妊娠を例にとって、35週未満で分娩に至るリスク因子を検討した。心疾患では、心筋症、妊娠前のNYHA Class II、悪心の悪化/心不全の出現、PIH、腎移植後妊娠では高血圧(妊娠前)、蛋白尿(分娩前)(≥0.3g/日)、血清クレアチニン(≥1.5mg/dL)(分娩前)、そして、糖尿病合併妊娠では、血管病変の存在、Preeclampsia/superimposed preeclampsiaが、有意な項目となった。

(3) 胎児機能不全
合併症妊娠における胎児心拍数モニタリング所見を検討するために、形態異常児を除く、32週以降の症例で、分娩前1時間の所見を検討した。合併症妊娠、産科合併症の有無により症例を4つの群に分け、モニタリング所見は、reassuring, early deceleration (ED), prolonged deceleration (PD), late deceleration (LD), severe variable deceleration (SVD), mild variable deceleration (MVD)に分類した。

対照群における各所見の頻度をみてみると、reassuring 53.5%, ED 2.3%, PD 2.8%, LD 5.2%, SVD 8.1%, MVD 26.8% となったが、これらの頻
度は4つの群での差はみられなかった（図5）。

（4）児の短期・長期予後

形態異常児を除くと、正常群1,145例、正常群以外の合併症妊娠なし群2,186例、合併症妊娠群2,691例となった。

周産期死亡率と脳性麻痺発症率は、全体では9.3と2.9であったが、正常群と比べると、周産期死亡率は、正常群以外の合併症妊娠群、合併症妊娠群では正規群に比べ、有意に多かったが、脳性麻痺の発症率に差はみられなかった（表4）。

37週未満の症例における生産児の予後不良例（新生児死亡、乳児期以降の死亡と脳性麻痺）に関与する因子の多重解析で検討したところ、合併症妊娠の有無は関与せず、分娩時の妊娠週数とステロイド投与の二因子が有意な因子となった。つまり、分娩時の妊娠週数が進むほど、またステロイド投与がなされた症例で予後良好となることが分かった。過数による層別解析でも、34週満で

はステロイド投与により予後不良例が71～77％減少することが見られた。ステロイド投与の効果は合併症妊娠の存在に影響されないと考えられた。

（5）基礎疾患の予後

糖尿病網膜症を例にとることである、基礎疾患が妊娠によってどう影響されるかを検討した結果、1型糖尿病68例と2型糖尿病25例の計93例を対象に、妊娠前を基準として調査期間中に眼あるいは両眼で福田分類が悪化したもの4を悪化群とすると、1型で14％、2型で24％の計17％が悪化した。そして、不変群と悪化群の差を検討したところ、悪化群では糖尿病の罹病期間が長く、HbA1c値が高く、第2三相期における収縮期血圧が高いことが示された。この成績、最近の海外からの報告とほぼ同様であるが、当院における20年前の成績と比べると段階の進歩であり、血糖の厳密な管理の成果と思われた。

血管病変を有する糖尿病合併妊娠の長期予後にについて、当院での5年間における48例をみてみると、妊娠中の悪化は5例（10.4％）、そのうち1例だけが分娩後にも進化していた。対照群の設定が難しいため、判定的なことはいえないものの、海外からの報告でも、非妊娠の対照群と比べて差はなく、アルブミンが悪化する頻度も同様であった。

腎移植後妊娠においても、腎移植15年後の腎機能保持率は56.5％で、非妊娠群での55.7％と差はみられていなかった。以上より、妊娠により、基礎疾患の状態を一時的に悪化させるが、その変化は一過性であり、基礎疾患の状態が軽症の段階で厳密な管理下であれば、自然歴を大きく変えないと考えられた。

次世代への伝達

医療の進歩により、小児期からキャリーオーバーする症例が確実に増加している。それに伴って、challenge caseも増加するので、関連各科との

【表4】児の短期・長期予後

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>全体</th>
<th>正常群</th>
<th>正常群以外の合併症妊娠なし</th>
<th>合併症妊娠</th>
<th>p值</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>症例数</td>
<td>6,022</td>
<td>1,145</td>
<td>2,186</td>
<td>2,691</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>死産</td>
<td>48</td>
<td>2</td>
<td>26</td>
<td>20</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>早期新生児死亡</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>5</td>
<td>3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>周産期死亡率</td>
<td>93</td>
<td>1.8</td>
<td>14.2</td>
<td>8.6</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>後期新生児死亡</td>
<td>8</td>
<td>1</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>乳児死亡</td>
<td>5</td>
<td>1</td>
<td>3</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>脳性麻痺</td>
<td>17</td>
<td>1</td>
<td>6</td>
<td>9</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>脳性麻痺発症率</td>
<td>29</td>
<td>0.9</td>
<td>28</td>
<td>34</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

周産期死亡率 vs.正常群：0.0011
脳性麻痺発症率 vs.正常群：0.46
密な情報伝達は益々必要になる。

合併症妊娠における妊娠継続に、児を娩出しても新生児管理に委ねる双方のリスクを考慮した結果、妊娠37週前に児を娩出する症例が多くなってきている。しかしながら、34〜36週の早産児を指し示す“late preterm birth”では、出生後の短期成長、長期成長いずれの点でも、種々の問題が明らかになったが(21〜26)。具体的な方策はまだ確立されていない27。交絡因子の排除は十分ではないが、わが国の現状を明らかにするためには、実現性が高いコホート研究、すなわちnationwide cohort studyの遂行が強く望まれる。

ま と め

合併症妊娠をモデルに周産期医療のあるべき理想像を示す(図6)。

合併症のない女性でも、妊娠により母児のmortality、morbidityは軽度に説し、合併症があれば、妊娠は母児双方に対して、さらに、mortality、morbidityを増加させる。しかも次世代にまたそのリスクを背負うことになる。しかし、われわれ産婦人科専門医による適切な管理により、このmortality、morbidityを下げることができる。次世代のリスクも少なくなり、いい状態で次世代へと繋がっていく。「周産期医療」はこのようなライフサイクルの継続の根幹に位置している。われわれには、集学的治療の中心となって、常にメッセージジャーネルはなく名アレンジャーとしての役割が強く要求されるのである。

謝 辞

発表の場を与えていただきました第64回日本産科婦人科学会学術講演会学術部会長、岡山大学医学部産婦人科学講義司教授を始め関係の諸先生方に厚く御礼申し上げます。ならびに座長の努力をお取りいただく北里大学医学部産婦人科海野信也教授に深謝いたします。また、東京女子医科大学産婦人科同門会に御礼申し上げます。

文 献

8) 林 邦彦. 周産期登録データベースを利用したリスク因子探索のための疫学研究デザイン 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「わが国における新しい妊娠健診体制構築のための研究」(主任研究者 松田義雄)平成20年
度総括・分担研究報告書 平成21年19-26
9) 松田義雄. 母子健康手帳の改訂に向けた産科合併症の特徴に関する研究(リスク因子の決定)厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「わが国における新しい妊娠健診体制構築のための研究」(主任研究者 松田義雄)平成21年度総括・分担研究報告書 平成22年19-45
16) 牧野康男. シンポジウム「ハイリスク妊娠・分娩の管理」(2)合併症妊娠の管理方法－分娩のタイミングと母児の長期予後に関する検討－. 日産婦誌 2008; 60: 1701-1711
18) 戸田淳子, 加藤 聡, 佐中義由実, 北野滋彦. 糖尿病妊娠婦における細胞症と全身因子の関連についての検討. 平成23年12月第17回日本糖尿病学会
22) Hiebhard JU. Respiratory morbidity in late preterm births. JAMA 2010; 304: 419-425
23) Talge NM. Late preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. Pediatrics 2010; 126: 1124-1132
25) Bannerman CG. Late preterm birth: can it be reduced? Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 459-460