

総 説

女性年齢による妊孕力の変化

大川 彦宏^{1), 2), 3), 4)}, 大川 欣栄^{1), 3)}, 有村賢一郎^{1) 3)}
 森田 哲夫^{1), 3)}, 河野 康志⁴⁾, 橋原 久司⁴⁾

大川産婦人科・高砂¹⁾, 大分県立病院産婦人科²⁾

大川産婦人科病院³⁾, 大分大学病院産婦人科⁴⁾

Key Words : 晩婚少子化, 高齢初産, 妊孕性,
 不妊症, 生涯卵子数, 卵巣予備能,

Ovarian reservation, Basal FSH, AMH, AFC

〔緒言：晩婚少子化時代の背景〕

日本の総人口及び人口構造の推移と見通し

図1に、内閣府平成30年版少子化社会対策白書より抜粋した、我が国の総人口及び人口構造の推移と見通しに関するグラフを示す。

このグラフによると、我が国の総人口は、2017

(平成29)年で1億2,671万人となっている。年少人口(0~15歳未満)の割合は12.3%、生産年齢人口(15~64歳)の割合は60.0%、高齢者人口(65歳以上)の割合は27.7%である。年少人口と生産年齢人口の割合は世界的にみて、最も少なく(国連推定)、高齢者人口の割合は最も多い。

2065年時点で中位推計より、総人口は8,808万人と現在の7割へと減少する見通しである。また、年少人口は898万人と、全人口の約10%となる。生産年齢人口の割合も51.4%と減少し、高齢

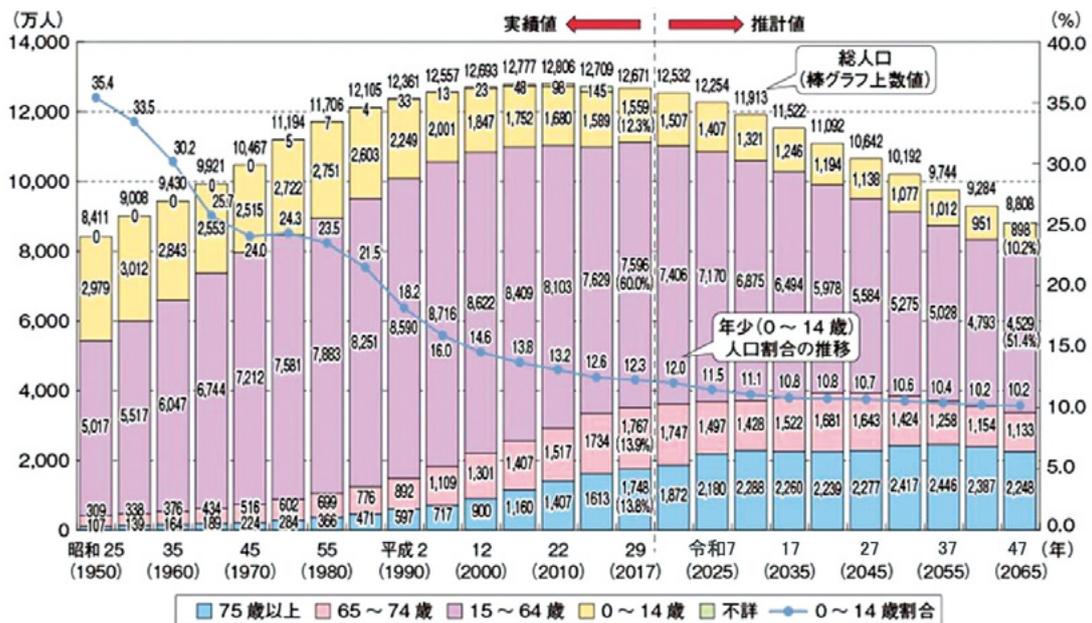


図1 我が国の総人口及び人口構造の推移と見通し

(平成29年10月1日の確定値) 内閣府平成30年版少子化社会対策白書

者人口は大幅増の38.4%となる^{1) 2)}。

数十年後には、更に少子高齢化が進み、生産・労働力の不足、年金医療制度の問題などにより日本の経済状況が悪化し、国民の生活水準、日本の国際的地位は低下していくことが推測される。我々は、次の世代の為にも、少子化対策に取り組まねばならない。

移民による人口増加は、少子化の対策になる？

一方、少子高齢化が進む日本にとって、移民の受け入れに関する議論は避けては通れない問題である。外国人労働者の受け入れを拡大するため、入管難民法などの改正案が国会で成立され、2021年4月1日から施行される。施行後、5年後には累計で最大34万5,000人の受け入れが見込まれている。

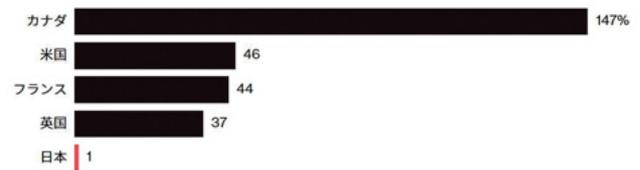
2018年にスイス IMD（国際経営開発研究所）が、63ヶ国を対象に調査した「移民受け入れによる高度なスキルを持つ人材を引きつける力」の比較によると、日本は29位にとどまった。スイスが

首位、米国は12位で、アジアではシンガポール、香港、マレーシアや台湾が日本を上回った³⁾ (図2)。

また、米調査会社ギャラップは、移住したいと考える世界中の成人が希望通りの国に移った場合、日本の人口はわずか1%しか増えないと予想している。

移民による人口増加を予想

世界の移住自由化が実現した場合、日本の人口増加はわずか1%



出所：米調査会社ギャラップ
備考：潜在的純移民指数 (PNMI)

図2 移民による人口増加を予想³⁾

米調査会社ギャラップは、移住したいと考える世界中の成人が希望通りの国に移った場合、日本の人口は1%増えると予想した。同社は2015年から17年まで152ヶ国の45万人を対象にアンケートを実施。移住による潜在的人口増加を算出した結果、カナダは147%、米国は46%とそれぞれ大幅増が見込まれた。

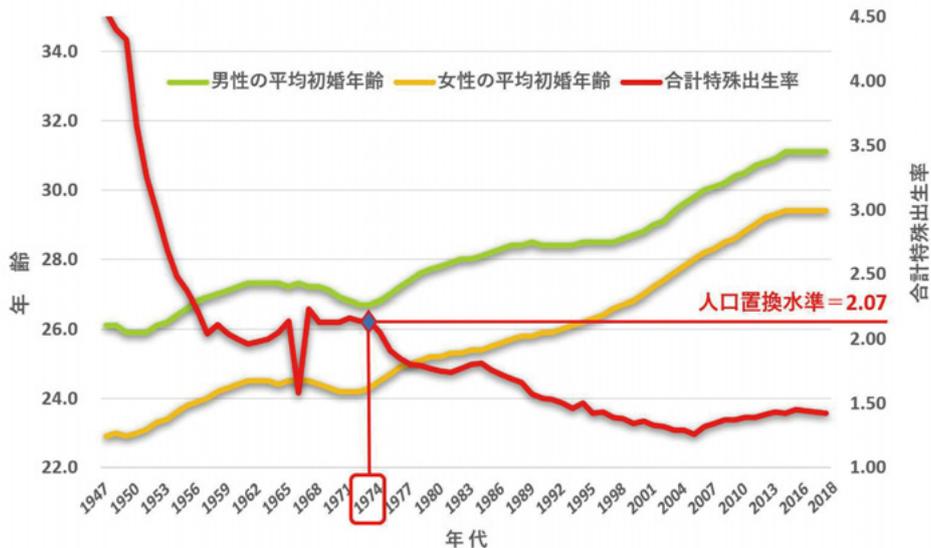


図3 1947～2018年平均初婚年齢上昇と合計特殊出生率低下との関係

(厚生労働省2019年6月7日に発表した2018年人口動態統計などの資料より製作)
合計特殊出生率は2015年(1.45)、2016年(1.44)、2017年(1.43)、2018年(1.42)、と3年連続で低下した。2018年の出生数は91万8397人で3年連続で過去最少を更新し、死亡数は戦後最多の136万2482人だった。人口減少はさらに加速している。

これらの予想は、移民受け入れだけでは、少子高齢化による生産・労働力の低下、年金医療制度などの問題を解決することはできないことを意味している。

80年代以降の少子化の要因〈晩婚化・晩産化・非婚化〉

女性の就業率は年々増加し、女性の社会的地位、経済力の上昇より、経済的に結婚するメリットが減ったことが、独身女性の増加や晩婚化の要因となっているのかもしれない。結婚時期に関しては、生育適齢期を意識する女性は少なくなっている。出産・育児により生じる経済的負担から、30歳を過ぎ、ある程度収入が増えてから妊娠を望む場合や、そもそも挙児を望まないというケースも少なくない。

合計特殊出生率は「一人の女性が一生のうちに出生する子供の平均数」を示している。単純計算ではこの値が2.0なら、夫婦2人から子供が2人生まれることになり、その世代の人口は維持されることとなる。しかし実際には次の世代を出生出来る年齢までにさまざまな原因で人数が減少する。実際にわが国において人口維持に必要な合計特殊出生率（人口置換水準）2.07以上が必要とされている（平成27年、国立社会保障・人口問題研究所）。

1974年には合計特殊出生率は2.05と人口置換水準を下回っており、以降40年以上もの間、人口置換水準を下回り続けている。日本の人口の減少傾向はほぼ不可逆な現象になっている（図3）。

「加齢による妊孕性の低下」

女性の年齢と妊孕性の関係に関する報告は数多くある。しかし近年、妊娠に関する知識が解明され、妊娠を増進あるいは回避する方法が一般に普

及したことで、本来の自然の状態における妊孕性を知ることが困難になる。そこで、避妊法や不妊治療が確立されていない数世紀前の調査分も含めた結婚女性の年齢と出産数の関連を調べた研究を参照した^{4) 5)}。図4のように結婚女性の妊孕力は20~25歳をピークとし、その後減少する。35~40歳より急減し、45歳の妊孕性はほぼ休止状態である。一方、現代女性の平均寿命も健康年齢も以前の倍に伸びたにも拘わらず、妊孕力の年齢はそれほど伸びていない。

現代女性の妊孕力低下、不妊症増加の原因

近年女性の妊孕力について、平均寿命の増加、健康年齢の増進、生殖可能年齢の微増により、本

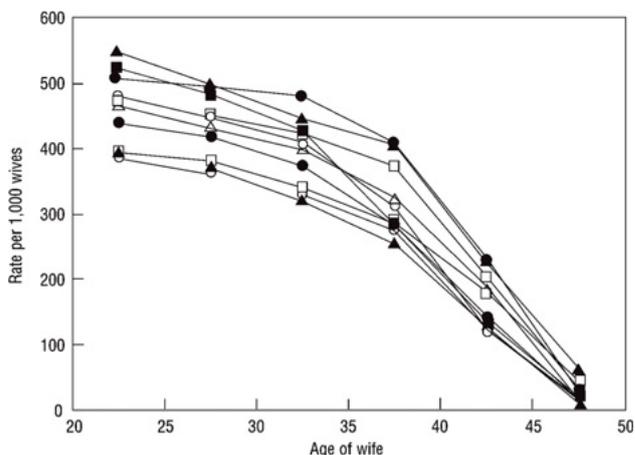


図4 100年以上前の女性の年齢による妊孕力の変化
百年から数百年前結婚女性の妊孕力は20~25歳にピークとし、その後減少、35~40歳は急減、40歳以後は激減し、45歳以後の妊孕性はほぼ休止状態です。

Marital fertility rates by 5-year age groups. The ten populations (in descending order at age 20-24 years) are Hutterites, marriages in 1921-1930 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born 1600-1649 (■); Canada, marriages in 1700-1730 (●); Normandy marriages in 1760-1790 (○); Hutterites, marriages before 1921 (□); Tunis, marriages of Europeans 1840-1859 (△); Normandy, marriages in 1674-1742 (●); Norway, marriages in 1874-1876 (□); Iran, village marriages in 1940-1950 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born before 1600 (○).

来は妊孕性に有益に働くはずであるが、先に述べられているように結婚、妊娠出産の高齢化より自然妊娠の力は劇的に減少している。その主な理由は高齢化に伴う卵巣予備能 (Ovarian reserve) の低下である。卵巣予備能低下とは、潜在的卵巣内卵子の数の減少、老化による染色体異常の増加、卵子の受精可能な状態への成熟困難、ホルモン産生の低下である。

もう一つの原因は、年齢が増加すると、卵管炎、子宮筋腫、子宮内膜症等に罹患する確率が増加する。クラミジア卵管炎により卵管が癒着、閉鎖する可能性がある。また、子宮筋腫が増大すると、特に粘膜下筋腫であった場合、子宮腔内に突出して着床や成長を障害する可能性がある。子宮内膜症が悪化すると癒着や生殖器の動きの制限により卵管の通過性が悪くなり、更に子宮内膜症が進行すると、骨盤内環境の悪化が胚の成長や着床を障害することなどが指摘されている。

現代女性の生涯月経回数の増加とそれに伴う妊孕力低下、不妊症増加の可能性

妊孕力の低下は高齢化との揺るがない因果関係を示す一方、現代女性の生涯月経回数が増加することによる妊孕力低下との関係がフォーカスされるようになった。

百年以上前の女性は初婚が早く、多産で、8, 9人の子どもを産むことも珍しくなかった。妊娠中授乳中の1年半から2年の間は、月経の周期はなかった。Torben Pedersenらは妊娠マウスの卵胞に関する研究において、妊娠中の卵胞発育の速度は通常月経周期中と同じだが、卵胞発育の数は月経周期中より少ないと述べている⁶⁾。百年以上前の女性の合計特殊出生率は現代女性の5倍以上であり、妊娠産褥の合計期間が長いこと、その間の卵胞の活性化 (= 卵胞の枯渇) が少なく、卵

子の温存に繋がっていた可能性がある。一方、現代の女性は晩婚晩産より出産回数は少なくなったため、生涯月経回数は約400回と激増している。月経回数の増加による卵子の消費が増えるため、卵巣予備能の低下を招く可能性がある。また、女性ホルモンに依存する子宮筋腫、子宮内膜症 (子宮腺筋症) において、月経回数の増加により症状が進行し、より妊孕力低下、不妊症増加になると推察される。仮説ではあるが、現代の女性に見られる月経回数の増加は妊孕力低下、不妊症増加の一因とも考えられる。

女性の年齢が増加すると不妊症の治療は困難になる

不妊症の治療はタイミング療法、人工授精よりも体外受精 (ART) が格段効果的な治療法であり、難治性不妊症には最も確かな治療法となる。しかし、高齢になると、たとえ体外受精や顕微授精などの生殖補助医療を行っても妊娠率・生産率は低下する。35歳から挙児の確率は20%を切る、40歳から10%以下になる。流産率も40歳以後に急速に増加する⁷⁾ (図5)。

ART治療を受ける最も多い年齢層は39~42歳である。しかし、ART治療により挙児 (生産周期数) できる最も多い年齢層は36~38歳である。つまり、多くの患者さんが更に3年早くART治療を受ければ、より良い成績が期待される⁷⁾ (図6)。

「ヒト生涯卵子数の推移

—胎生期から更年期までの卵巣予備能]

1. 組織学的卵子数の定量研究

WallaceとKelsey氏は1951年~2008年に発表された8つの組織学的卵子数の定量研究を集約した (表1)、計325個の卵巣において受胎から更年期までの各年齢と卵胞数との関係を (図7) のよ

ART妊娠率・生産率・流産率 2016

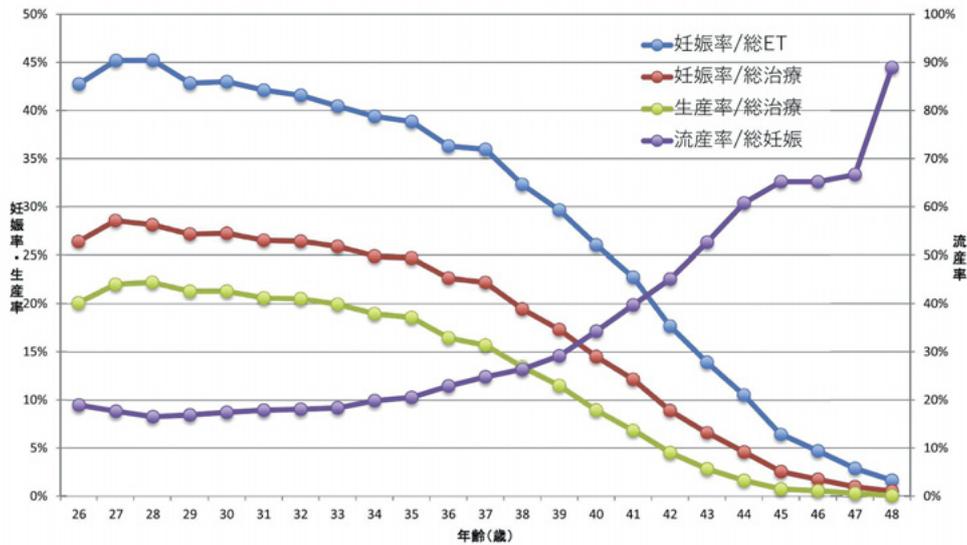


図5 2016年全国 ART の妊娠率，生産率，流産率の年齢別推移

平成29年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 委員長齊藤英和

ART (Assisted Reproductive Technologies: 生殖補助医療) 一般的は体外受精，顕微授精のことを指している。

ART治療周期数 2016

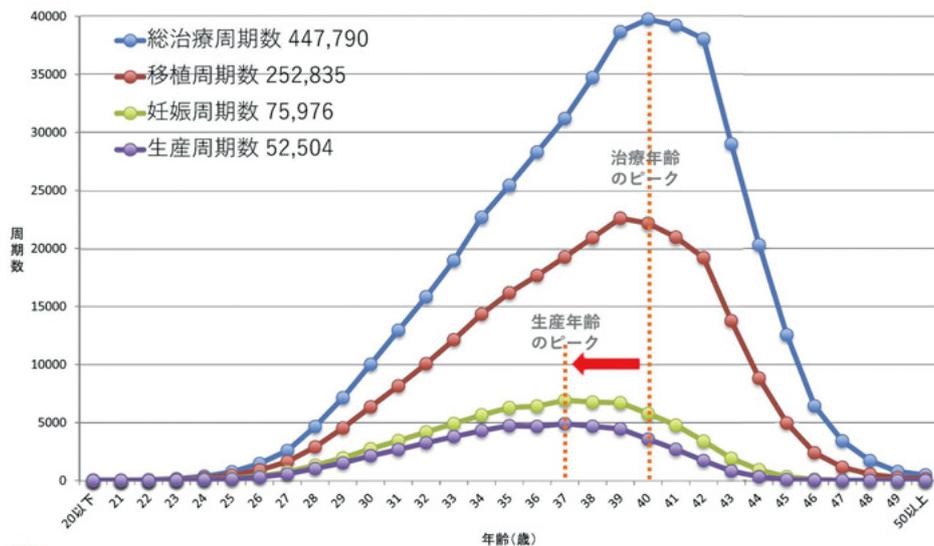


図6 2016年全国 ART の治療周期の年齢別推移

治療年齢のピーク (40才) は生産 (挙児) 年齢のピーク (37才) より3年遅れる。

(2016年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績。平成29年度倫理委員会登録・調査小委員会報告 委員長齊藤英和)

表1 Wallace らが報告した8つの組織学的卵子数の定量研究を集約した。

研究		統計				
No.	第一作者	年代	卵巣数	平均年齢	最大年齢	中間年齢
1	Bendsen	2006	11	-0.6	-0.6	-0.6
2	Baker	1963	11	-0.6	7.0	-0.2
3	Forabosco	2007	15	-0.5	0.5	-0.3
4	Block	1953	19	-0.2	0.0	0.0
5	Hansen	2008	122	0.1	51.0	38.0
6	Block	1951	86	6.0	44.0	28.0
7	Gougeon	1987	52	25.0	46.0	39.5
8	Richardson	1987	9	45.0	51.0	46.0
全体			325	-0.6	51.0	32.0

年齢は年を単位とする。年代は研究論文出版の年代。
doi:10.1371/journal.pone.0008772.t001 文献 8) より改編

う卵子数と年齢の相関図として示している。(卵胞は1個ずつ卵子を容れているので、卵胞数=卵子数となる。) 8)

2. 生涯卵子の数の推移

ヒトの胎生4週頃に卵黄嚢壁の上皮細胞下に原始生殖細胞が出現する。その後、生殖堤に移動し、女性では卵祖細胞(oogonium)となり、12週を過ぎると卵祖細胞は細胞分裂を開始し、一次卵母細胞となる。原始生殖細胞の数は約2,000であるが、胎生18~20週頃には卵祖細胞と一次卵母細胞の数は600万~700万とピークに達する。それ以後の細胞生理的死滅(apoptosis)により減少し、出生時には約100万~200万、思春期には20

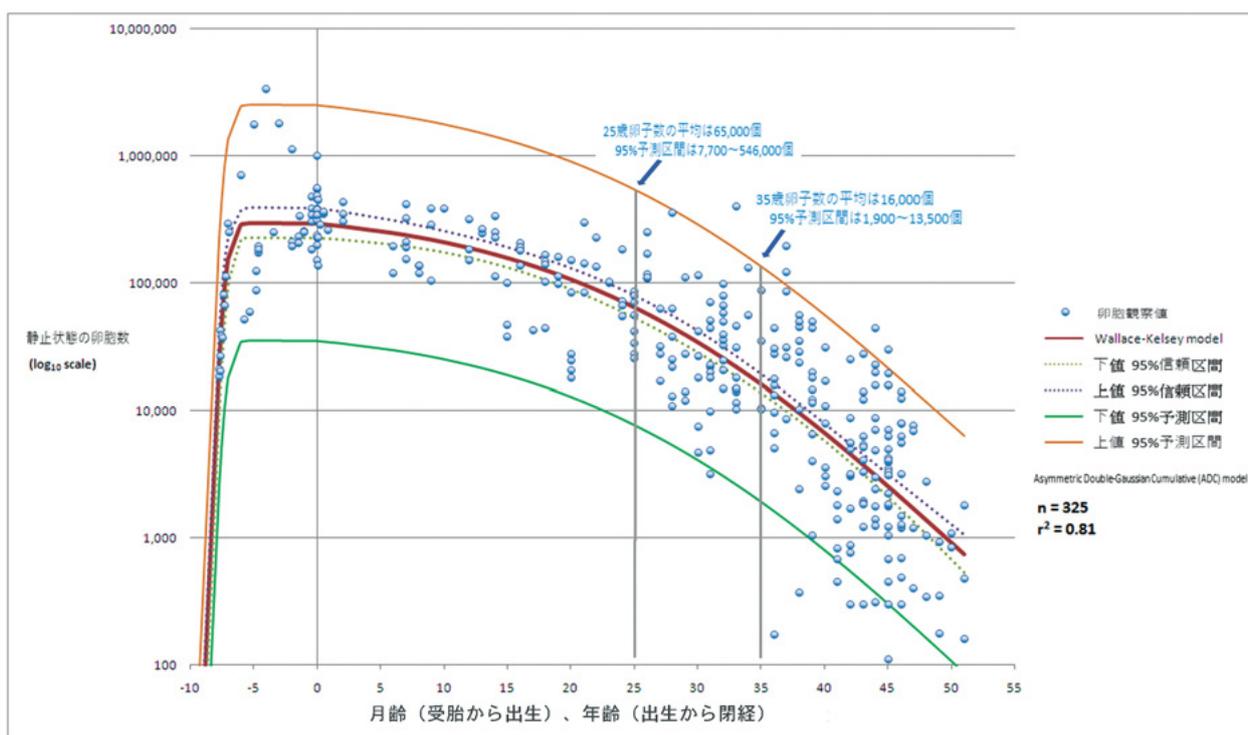


図7 ヒトの胎生期から更年期まで、卵子数と年齢の相関

1 Wallace と Kelsey 氏は1951年~2008年発表された8つ組織学的卵子数の定量研究を集約した(表1)。各年齢層の卵巣総合計数は325個。更に受胎から更年期までの各年齢を20種の定量回帰分析し、その中最も高い相関($r^2=0.81$)は(図7)のようにLog修正後の卵子数と年齢の相関図。(卵胞は1個ずつ卵子を容れているので、卵胞数=卵子数) 25歳卵子数の平均は65,000個、95%予測区間は7,700~546,000個。35歳卵子数の平均は16,000個、95%予測区間は1,900~13,500個。文献8)より改編

万～30万となる⁸⁾。初潮以後、周期的な排卵を始め生殖期に入る。その後、閉経までに卵胞は閉鎖していき、ほとんどの卵胞は失われてしまう。特に30歳後半から40歳すぎには、卵子数は1～2万と急速に減少し、妊孕性も激減する。閉経を迎える50～51歳に残っている卵胞は、約1,000に過ぎない⁹⁾。従って、晩婚、初産の高齢化は妊娠率の減少、少子化に直接結びつくこととなる。その他、遺伝子疾患、自己免疫疾患などに見られる早発卵巣不全 (Premature ovarian failure) の症例において、出生時の卵胞数が少なく、卵胞閉鎖も加速することで知られている^{10) 11)}。また、子宮内膜症、子宮筋腫、骨盤内感染症、自己免疫疾患、卵巣手術、化学療法、放射線療法、卵巣血流障害などのリスク症例において組織学的卵子数の定量研究によると、卵巣内の卵子数は年齢とともに減少するが、これらのリスクを伴うとより卵胞の喪失は加速し、妊孕性は激減する¹²⁾。

図7からわかるとおり、同じ年齢の女性でも卵子数は数倍から数十倍のばらつきがある。例えば、25歳卵子数の平均は65,000個、95%予測区間は「7,700～546,000個」になる。35歳卵子数の平均は16,000個、95%予測区間は「1,900～13,500個」になる。しかし、若い年齢の卵子数は少なく、年上年齢の卵子数が多いこともよく見られる。従って、卵子数を評価するには、年齢以外に補助的な指標が必要で、それが卵巣予備能の検査であると言える⁸⁾。

「卵巣予備能の検査」

卵巣予備能は卵巣内に保有する卵母細胞(卵胞、卵子)の数を示し、卵巣年齢とも言われている。卵巣予備能を評価するのは年齢は重要な因子であるが、次に、血液中ホルモンのFSH(卵胞刺激ホルモン)、inhibin B(インヒビンB)、AMH(抗

ミュラー管ホルモン)及び超音波検査の卵巣の大きさとAFC(前胞状卵胞数)が卵巣予備能、特に卵母細胞の数を予測するのに重要な役割を果たしている¹³⁾。

卵巣予備能の検査は、医学的生殖補助技術(ART)が求められる時期と方法、卵子凍結、提供卵子での妊娠など、さまざまな選択の判断材料の一つになると言える(表2)。

現在卵巣予備能検査(表3)は主にBasal FSH, AFC, AMHが使われており、女性の妊孕力を評価し、卵巣予備能の不可逆的衰退過程を検知することができる。臨床においては、排卵誘発剤の選択や、ARTにおける卵巣刺激の反応性を予測した刺激法の選択、OHSSに対する予測と回避方法の決定、など重大な役割を果たしている。しかし、各検査方法にはそれぞれ利点と限界があり、患者さんの妊孕力を出来る限り正確にかつ客観的

表2 卵巣予備能検査を適応する具体的事例

卵巣予備能検査を適応する具体的事例
不妊症の評価/治療を受けている女性
生殖補助技術における卵巣刺激プロトコル、投薬の個別化
早発性卵巣機能不全または早発性閉経の既往歴
多嚢胞性卵巣症候群
選択的(社会的)卵子凍結を検討している女性
卵子の提供者
性腺毒性の治療を受ける前後に受胎能力の保全
生殖年齢の女性に対する卵巣手術を受ける前
顆粒膜細胞腫の診断と再発のサーベイランス
閉経期前後の女性
BRCA-1またはFMR1遺伝子変異を持つ女性
BRCA-1 : breast cancer susceptibility gene 乳がん遺伝子-1
FMR1 : fragile X mental retardation 1脆弱X精神遅滞1
Ovarian reserve testing: a user's guide Reshef & David
140 American Journal of Obstetrics & Gynecology AUGUST 2017

文献13) Ovarian reserve testing: a user's guide より改編

表3 現在用いられている主な卵巣予備能検査の比較

主な卵巣予備能検査の比較：FSH (follicle-stimulating hormone 卵巣刺激ホルモン), AFC (antral follicular count 前卵胞卵胞数), AMH (antimullerian hormone 抗ミュラー管ホルモン)

Test	Basal FSH	AFC	AMH
始まった年代	1988	1997	2002
検査の時期	月経周期2-5日目	月経周期2-5日目	随時
卵巣年齢を検知する時期	遅い	早い	最も早い
月経周期内変化	大	大	小
月経周期間変化	大	小	小
検査方法	血液検査	経膈超音波断層法	血液検査
利点 ART 時卵巣刺激の反応性 OHSS に対する	普及している検査 予測精度が中程度 予測出来ない	結果がすぐに出る 予測精度が高い 予測精度が高い	信頼度が高い 予測精度が高い 予測精度が高い
ART 卵巣刺激時 Poor response 予測するためのカットオフ値	>8~20 IU/L	AFC <5~7 (両側)	AMH <0.7~1.3 ng/mL
限界	感度が劣る 月経周期内, 周期間の変 化が大きい, 不安定	施設間, 検査人員, 超音波 器械により値のばらつきが 見られる	測定値は個人差が大きく, 過 信は禁物。自然妊娠の予測は 限定的で, 年齢に依存する。

OHSS : ovarian hyperstimulation syndrome. 卵巣過刺激症候群

ART : Assisted Reproductive Technology 生殖補助技術医療, 一般的に体外受精, 顕微授精を指している。

参考文献

卵巣予備能の評価 邨瀬 智彦 岩瀬 明 106 臨産72巻4号・増刊号

Contemporary ovarian reserve tests. Am J Obstet Gynecol 2017.

Volume 16, Feb, 2012 news letter, Insight, ANTI-MULLERIAN HORMONE — A MARKER FOR OVARIAN FUNCTION
Dr Lal PathLabs

に把握するため, 検査方法の原理と特色を理解し 役立つものだと考える。
柔軟に応用することが重要である¹³⁾。

参考文献

- 1) 我が国の総人口及び人口構造の推移と見通し (平成29年10月1日の確定値), 内閣府30年版少子化社会対策白書。
- 2) 日本の将来推計人口 (平成29年推計) 国立社会保障・人口問題研究所平成29 (2017) 年4月10日に公表結果。
- 3) 片沼麻里加, Isabel Reynolds, 2018年12月14日10:48 JST Bloomberg online.
- 4) J Menken, J Trussell, U Larsen: Age and infertility, Science 26 Sep 1986 : Vol. 233, Issue 4771, pp. 1389-1394.
- 5) Kimberly Liu, Allison Case : Advanced Reproductive Age and Fertility, JOGC November 2011 Volume 33, Issue11, Pages 1165-1175.
- 6) Torben Pedersen And Hannah Peters: Follicle growth and cell dynamics in the mouse ovary during pregnancy, Fertility And Sterility, Vol. 22, No. 1, Janu-

【結 語】

本来ヒトは生物学的にできるだけ多くの遺伝子を次世代に残す本能があり, 必ずしも数十年後の日本の人口の減少と高年老化を防ぐ為に子供を産むのではない。近年の少子化の原因として, 社会と人生の価値観の変化に伴い, 生涯独身・晩婚・晩産の女性が増加したことがあげられる。

本文では女性における加齢に伴う妊孕力変化について現時点での知見をまとめ, 卵巣予備能検査の有用性を提示した。妊孕力の知識と生殖の情報を正確に把握し, 生育適齢期を意識することは, 結婚と仕事, 妊活と出産という女性の人生設計に

- ary 1971.
- 7) 2016年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績, 平成29年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 委員長齊藤英和。
 - 8) W. Hamish B. Wallace, Thomas W. Kelsey : Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause, PLoS ONE, www. plosone. org 9 January 2010, Volume 5, Issue 1, e8772.
 - 9) 久具宏司 : 卵子の老化 (加齢婦人の卵子), FUJI Infertility & Menopause News, 2013. 8, Vol. 16.
 - 10) Simpson, J.L. Genetic programming in ovarian development and oogenesis. in: R.A.Lobo, J. Kelsey, R. Marcus (Eds.) Menopause: biology and pathobiology. Academic Press, San Diego (CA) ; 2000 : 77 – 94.
 - 11) Limor Man, Jovana Lekovich, Zev Rosenwaks, and Jeannine Gerhardt: Fragile X-Associated Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency from Molecular Mechanisms to Clinical Manifestations. Front Mol Neurosci. 2017 : 10 : 290.
 - 12) Committee Opinion No. 589 (ACOB & ASRM) : Female age-related fertility decline, Fertility and Sterility, March 2014 Volume101, Issue 3, Pages 633 – 634.
 - 13) Reshef Tal, David B. Seifer: Ovarian reserve testing: a user's guide, AJOG, August 2017 Volume 217, Issue 2, Pages 129 – 140.