

子宮内膜症かつ/または生殖補助医療を行った女性における妊娠転帰：集団コホート研究

Human Reproduction, Vol.37, No.10, pp. 2350-2358, 2022

Advance Access Publication on August 26, 2022 <https://doi.org/10.1093/humrep/deac186>

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Gynaecology*

Pregnancy outcomes in women with endometriosis and/or ART use: a population-based cohort study

Ibinabo Ibiebele ^{1,2,*}, Tanya Nippita^{1,2,3}, Rodney Baber^{1,3}, and Siranda Torvaldsen^{1,2,4}

¹The University of Sydney Northern Clinical School, Women and Babies Research, Sydney, New South Wales, Australia ²Northern Sydney Local Health District, Kolling Institute, Sydney, New South Wales, Australia ³Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal North Shore Hospital, Sydney, New South Wales, Australia ⁴School of Population Health, UNSW, Sydney, New South Wales, Australia

*Correspondence address. Women and Babies Research, Royal North Shore Hospital, Douglas Building, Sydney, St Leonards, New South Wales 2065, Australia. Tel: +61-2-9462-9814; E-mail: ibinabo.ibiebele@sydney.edu.au  <https://orcid.org/0000-0001-6024-2958>

Submitted on September 21, 2021; resubmitted on August 04, 2022; editorial decision on August 10, 2022

◇ Abstract

STUDY QUESTION

ART使用または不使用の子宮内膜症と好ましくない妊娠転帰の間にはどのような関係があるか。

SUMMARY ANSWER

子宮内膜症とARTはどちらも早産、分娩前異常出血、前置胎盤、計画分娩(帝王切開または分娩誘発)のリスク上昇と関連がある。

WHAT IS KNOWN ALREADY

子宮内膜症と好ましくない妊娠転帰の間には否定的な発見がされてきたが、多くの研究でARTについて考慮されてこなかった。

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION

2006-2015年の妊婦578221人による集団コホート研究であり、4つのグループ(子宮内膜症なし/ARTなし、子宮内膜症なし/ARTあり、子宮内膜症あり/ARTなし、子宮内膜症あり/ARTあり)で妊娠転帰を比較した。

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS

全ての参加女性はオーストラリアのNew South Wales州に住み、15-45歳、少なくとも妊娠期間20週、出生体重400gの単胎妊娠であった。病院と連携し、妊娠/出産、死亡率のデータを利用した。調整リスク比と99%信頼区間を評価し、社会人工学的要因、妊娠要因を修正するために修正ポアソン回帰、ロバスト誤差分散が使用された。

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE

子宮内膜症がなく ART なしで妊娠した女性と比較すると、子宮内膜症または ART がそれぞれ独立して、また組み合わせあって影響することで全てのグループにおいて早産(<37 週) [内膜症なし/ART あり(aRR 1.85,99%CI 1.46-2.34), 内膜症あり/ART なし(aRR 1.24,99%CI 1.06-1.44), 内膜症あり/ART あり(aRR 1.93,99%CI 1.11-3.35)], 分娩前異常出血 [内膜症なし/ART あり(aRR 1.99,99%CI 1.39-2.85), 内膜症あり/ART なし(aRR 1.31,99%CI 1.03-1.67), 内膜症あり/ART あり(aRR 2.69,99%CI 1.30-5.56)] のリスクが上昇した。前置胎盤 [内膜症なし/ART あり(aRR 2.26,99%CI 1.42-3.60), 内膜症あり/ART なし(aRR 1.66,99%CI 1.18-2.33)], 計画分娩 [内膜症なし/ART あり(aRR 1.08,99%CI 1.03-1.14), 内膜症あり/ART なし(aRR 1.11,99%CI 1.07-1.14)] は子宮内膜症または ART がそれぞれ独立して影響することでリスクが上昇した。胎盤早期剥離 [内膜症なし/ART あり(aRR 2.36,99%CI 1.12-4.98)], 母体死亡率 [内膜症なし/ART あり(aRR 1.67,99%CI 1.07-2.62)], 低出生体重児(<2500g) [内膜症なし/ART あり(aRR 1.45,99%CI 1.09-1.93)] は ART によってのみリスクが上昇した。LGA 児 [内膜症あり/ART なし(aRR 0.83,99%CI 0.73-0.94)] に関しては内膜症によってリスクが低下した。

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION

子宮内膜症は過小診断されやすく、病院での診断歴がある子宮内膜症はより症候的で深刻な病態である可能性がある。より深刻な病態の子宮内膜症が妊娠に影響を与えるとすれば、人口レベルにすると今回の結果は過大評価であるかもしれない。今回の研究成果における子宮内膜症のステージや類型学を評価することは不可能である。

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS

これらの結果によると ART で妊娠したものも含め子宮内膜症のある女性は高リスクグループであるため、妊娠中の適切な観察とマネージメントが必要とされる。

◇ Introduction

子宮内膜症は内膜組織が子宮外に存在することによって特徴づけられる慢性炎症性疾患である。症状は様々であるが、一般的に慢性骨盤痛と不妊は含まれることが多い。子宮内膜症の診断は外科的評価と組織学的証明を通して行われることが多く、その結果不十分な診断となることが多い。有病率は母集団や使用される方法論により様々である。最近では病院人口では 1-2%と報告されており、オーストラリアのコホート研究では 44 歳までの累積罹患率は 6%とされている。内膜症関連の不妊の原因は明らかではないが、骨盤の解剖学的構造の変形、腹膜機能の変化、排卵障害、着床障害、また子宮内膜症の配偶子や胚への影響など、いくつかのメカニズムが報告されている。

子宮内膜症と好ましくない妊娠転帰の間には相反する発見がされている。例えば、いくつかの研究では子宮内膜症がある女性では早産、妊娠高血圧、SGA 児(在胎不当過小児)のリスクが上昇するとしている。しかし、集団コホート研究を含む多くの研究で ART の影響が考慮されてこなかった。子宮内膜症をもつ女性は妊娠しにくいことが多く、ART を用いた治療を受ける可能性が高いためこの 2 つの関係は重要である。

この研究の狙いは子宮内膜症に ART 使用/不使用が組み合わさることと、好ましくない妊娠転帰との関連を調べることである。我々は子宮内膜症よりも ART のほうがより好ましくない妊娠転帰のリスク上昇に関与すると仮説を立てる。

◇ Materials and methods

Study population and data sources

対象はオーストラリアの NSW 在住の 15-45 歳の女性、少なくとも妊娠期間 20 週、出生体重 400g の単胎妊娠、研究期間は 2006-2015 年で出産転帰(死産 or 生児出生)は問わなかった。病院と連携し妊娠/出産/死亡データを利用した。病院のデータは公共/個人/日帰り施設を含むすべての病院での分娩情報を持つ NWS Admitted Patient Data collection から入手された。医療記録は診断に関しては ICD10-AM, 治療に関しては ACHI を用いてコード化された。妊娠/出産データは NWS Perinatal Data collection, 国税調査による人口統計から得られ、家庭、公共や個人病院で発生した全ての生児と 20 週以上出生体重 400g 以上の死産に関する妊婦と幼児の情報が収集された。死亡データに関しては、NSW における登録された全ての死亡の人口動態統計を持つ NSW Register or Birth, Death and Marriages から得られた。0.5%未満の偽陽性や偽陰性など単一レベルのデータの確率的連携は NSW Centre for Health Record Linkage によって行われた。

Exposure and outcome measures

暴露は子宮内膜症と出産 12 か月前の ART であり、病院データを用いて同定した。妊娠中/妊娠後に初めて子宮内膜症と診断された女性、子宮腺筋症のみの女性は除外された。子宮内膜症と ART 使用は病院で正確に記録され、妊娠/出産データはそれぞれ陽性的中率 97%/75%であった。病院と妊娠/出産データの連動は出生前の期間または出産前 12 か月以内に ART や IVF を行った妊婦を識別するために使用された。連動データを使用した ART 使用を確実に識別する方法は他の集団研究でもしようされている。

母体転帰は病院や出産データから得られ、妊娠高血圧症、前置胎盤、胎盤早期剥離、分娩前/後出血、計画分娩(分娩誘発や帝王切開)、母体死亡、出産後 42 日以内の母体再入院や分娩時の入院期間などが含まれた。母体死亡は病院や出産データから合成の尺度で検証され、分娩入院中に起こった脳血管系アクシデント、輸血や心筋症など深刻な好ましくない転帰を示した。

児の転帰は出産データから得られ、早産(<33 週と <37 週)、低出生体重(<2500g)、SGA(出生体重<3 パーセントイルと<10 パーセントイル)、LGA(出生体重>90 パーセントイル)、1分/5分の Apgar score 低値、NICU 入院や特別な看護ケアを要する、周産期死亡などが含まれた。37 週未満の早産はさらに自然と計画に分類される。計画早産は 37 週未満の分娩誘発や帝王切開での分娩と定義された。周産期死亡には死産(少なくとも 20 週出生体重 400g の胎児死亡)と新生児死亡(生後 28 日以内の生児死亡)が含まれた。

Covariates

共変量には母体年齢、喫煙歴、出生国、社会経済的地位、距離、出産歴、既往帝王切開、併存疾患(高血圧、糖尿病、その他慢性疾患、子宮内膜症関連の入院回数)、分娩施設のレベル、新生児が生まれた年/性別、妊娠管理が含まれた。社会経済的地位や距離は母体の郵便番号や Australian Bureau of Statistics Index of Relative Socio-Economic Disadvantage, Accessibility and Remoteness index of Australia をそれぞれ用いて判定された。併存疾患は妊娠 4 年前の病院データを用いて確定されたその他の慢性疾患には心臓、腎臓、甲状腺、喘息、COPD、精神、自己免疫疾患が含まれた。

Statistical analysis

研究集団を曝露の組み合わせに基づき 4 つの群に分割した。要約統計量は研究集団を特徴づけるために使用し、各群の違いについては、カテゴリー変数に関しては χ^2 検定または Fisher の正確確率検定により評価し、正規分布に従う連続変数に関しては Student's T 検定により評価した。曝露群と母体および児の転帰との関連を評価するために、ロバスト標準誤差をもつ修正 Poisson 回帰を使用し、修正リスク比 (aRR) と 99%信頼区間を結果に示した。多変量モデルにおける共変量は、二変量モデルにおいて有意水準 $\alpha < 0.05$ を基準に関連するものを選択した。結果が偽陽性である可能性を低減するために、対照の数により統計学的有意水準は $\alpha < 0.01$ に設定した。ART の種類による関連性の違いを判別するために、サブグループ解析は IVF に限定して行った。

ARTを媒介効果 (mediator) として、母体および児の転帰に対する子宮内膜症の直接および間接効果を定量化するために、反事実モデル (counterfactual framework) を用いた媒介分析を二次分析として行った。母体/妊娠因子を交絡因子として含んだ CAUSALMED statement を用いて causal mediation regression model を実装した。全ての解析は SAS 9.4 を用いて行った。

◇ Results

2006-2015年の間に適格な単胎妊娠は578221例であった。そのうち6542例(1.1%)はART治療を行ったが子宮内膜症は無かった。13406例(2.3%)は子宮内膜症と診断されていたがART治療を行わず、1351例(0.27%)は子宮内膜症と診断されておりART治療を行った。研究集団の特徴はTable Iに示されている。ART群(Group2,4)とnon-ART群(Group1,3)では違いが見られた。ART群の女性はより高齢、喫煙歴なし、裕福、主要都市在住、未産婦、そして妊娠管理を個人の参加病院で受けているという傾向があった(Table I)。子宮内膜症のある女性では、妊娠前4年間で同様の子宮内膜症関連の入院数があった [Group4(中央値2,IQR1-2,幅1-15), Group3(中央値1,IQR1-2,幅1-15)]。

好ましくない妊娠転帰の有病率は子宮内膜症が無く、ART使用の無い女性で最も低く、子宮内膜症があり、ART使用もある女性で最も高かった(Table II)。子宮内膜症がなくARTなしで妊娠した女性と比較すると、子宮内膜症またはARTがそれぞれ独立して、また組み合わせあって影響することで分娩前異常出血 [内膜症なし/ARTあり(aRR 1.99,99%CI 1.39-2.85), 内膜症あり/ARTなし(aRR 1.31,99%CI 1.03-1.67), 内膜症あり/ARTあり(aRR 2.69,99%CI 1.30-5.56)] のリスクが上昇した(Table III)。また、前置胎盤 [内膜症なし/ARTあり(aRR 2.26,99%CI 1.42-3.60), 内膜症あり/ARTなし(aRR 1.66,99%CI 1.18-2.33)], 計画分娩 [内膜症なし/ARTあり(aRR 1.08,99%CI 1.03-1.14), 内膜症あり/ARTなし(aRR 1.11,99%CI 1.07-1.14)] は子宮内膜症またはARTがそれぞれ独立して影響することでリスクが上昇した。胎盤早期剥離 [内膜症なし/ARTあり(aRR 2.36,99%CI 1.12-4.98)], 母体死亡率 [内膜症なし/ARTあり(aRR 1.67,99%CI 1.07-2.62)] はARTによってのみリスクが上昇した。統計学的に有意とは言えないが、結果から子宮内膜症があり、またART使用もある女性において前置胎盤 [内膜症あり/ARTあり(aRR 2.55,99%CI 0.90-7.20)] と母体死亡 [内膜症あり/ARTあり(aRR 1.68,99%CI 0.60-4.72)] のリスクが上昇していることも示唆される。全体を通して、好ましくない妊娠転帰への影響は、子宮内膜症よりもART使用のほうが大きい。ほとんどの結果は統計学的有意に到達しなかった。Group4(内膜症あり/ARTあり)における調整リスク比は子宮内膜症とARTの相加効果を示している。ART群をIVFのみに限定したサブグループ解析でも同様の結果が得られた。媒介解析によると、子宮内膜症の前置胎盤、分娩前出血、計画分娩への影響はそれぞれ3.3%、3.9%、1.6%がART使用に媒介されていた。

子宮内膜症またはARTがそれぞれ独立して、また組み合わせあって影響することで、早産(<37週) [内膜症なし/ARTあり(aRR 1.85,99%CI 1.46-2.34), 内膜症あり/ARTなし(aRR 1.24,99%CI 1.06-1.44), 内膜症あり/ARTあり(aRR 1.93,99%CI 1.11-3.35)] のリスクが上昇した(Table IV)。早産リスクへの影響は子宮内膜症(aRR 1.24,99%CI 1.06-1.44)よりもART(aRR 1.85,99%CI 1.46-2.34)のほうが大きかった。低出生体重児(<2500g)はARTによってのみリスクが上昇し(aRR 1.45,99%CI 1.09-1.93)、LGA児は子宮内膜症がありART使用の無い女性でリスクが低下した(aRR 0.83,99%CI 0.73-0.94)(Table IV)。ART群をIVFのみに限定したサブグループ解析でも同様の結果が得られた。媒介解析によると、子宮内膜症の早産への影響は4.2%がART使用に媒介されていた。

◇ Discussion

Main findings

我々は前置胎盤、分娩前出血、計画分娩、早産は独立して子宮内膜症、ARTと関連していることを発見した。胎盤早期剥離、低出生体重児、母体死亡はARTとのみ関連していた。多くの好ましくない妊娠転帰におい

て、子宮内膜症よりも ART のほうが影響が大きかった。さらに、子宮内膜症があり ART 治療を行った女性では相加効果が見られた。しかしながら、グループサイズが小さいため多くの結果は統計学的有意にまで至らなかった。

我々は子宮内膜症のある女性と同様に ART 治療を行った女性においても前置胎盤のリスクが上昇することを発見したが、統計学的有意に至らなかった。これらの発見は ART 治療を行った女性のうち子宮内膜症のない例と比べて内膜症のある例で前置胎盤のリスクが上昇したという発見に一致する。さらに、最近のフランスのコホート研究が自然妊娠において子宮内膜症と関連して前置胎盤のオッズが上昇すると発表した。これらの見解の背景にあるメカニズムはすべてが明らかではないが、ART に関連する要因が暗示されている。子宮内膜症では子宮蠕動が乱れることが示唆されており、それが着床部位に影響し前置胎盤のリスクが上昇する可能性がある。

我々は子宮内膜症と ART が、個別にまた組み合わせさせて、独立して分娩前出血のリスク上昇に関与していることを発見した。この発見は子宮内膜症の無い女性と比較し、子宮内膜症ある女性で分娩前出血のオッズが上昇することを発見した5つの研究のメタアナリシスに部分的に支持される。しかし、ART で妊娠した女性のサブグループにおけるさらなる解析で、子宮内膜症と分娩前出血の間に関連がないことが分かった。可能性として着床時期周囲の最適な子宮内膜機能や要因などが示唆される。

子宮内膜症と ART の両方で独立して計画分娩(帝王切開または分娩誘発)のリスクが上昇することが分かったが、これは子宮内膜症群と ART 群で前置胎盤の割合が高くなっていることを反映している。メタアナリシスで子宮内膜症のある自然妊娠女性において帝王切開のオッズが上昇したと報告された。しかし、ART を行った女性においては子宮内膜症と帝王切開の関係について相反する発見がされた。さらに、別の研究では子宮内膜症と分娩誘発の間に関連を発見できなかったが、そこでは ART に関して言及されていなかった。

ART と同様に子宮内膜症でも早産のリスクが上昇することが分かった。これは自然妊娠と ART 妊娠の両方において子宮内膜症の無い女性と比べて子宮内膜症のある女性で早産のリスクが上昇することを発見した9つのコホート研究(5つの集団コホート研究を含む)と一致する。不妊の根本的な要因と ART が好ましくない妊娠転帰に関与する一方で、子宮内膜症と早産の間の考えうる経路として炎症が示唆されている。

非 ART 群で子宮内膜症と胎盤早期剥離は関連がないと発見し、これは2つのメタアナリシスと同様であった。また ART 群でリスクが上昇することを発見し、これは Nordic birth registry data を使用した研究と同様であった。ART/自然単胎妊娠を含む36研究のメタアナリシスと同様に、ART 群で低出生体重児リスクが上昇することを発見した。ART により出産に際した入院中に母体死亡のリスクが上昇することを発見した。死亡に至る最も頻度の高い原因は出血であった。これらの発見は ART で妊娠した女性(3.1%)はそうでない女性(1.1%)と比較して深刻な母体死亡の確率が上昇すると報告した巨大なコホート研究と同じ結果である。子宮内膜症例では LGA 児のリスクが低下することを発見したが、これは韓国の大きな集団研究と同様の結果であった。これはこの妊娠女性集団における観察のレベルの上昇を反映しうる。死産と新生児死亡は稀な転帰であり、子宮内膜症や ART との間に統計学的有意性は認められなかった。

Strength and limitations

子宮内膜症の妊娠転帰における影響を研究するにあたって重要な問題の1つは、子宮内膜症の影響と ART の影響を切り離すことである。ART は暴露と転帰の間に生じ双方に関与するため媒介になることが議論になりうる。この大きな集団研究は子宮内膜症と ART の影響を個別にそして組み合わせで評価することを可能にした。

しかし、規定通りに収集されたデータを使用することは臨床的な情報が得られないことを意味する。子宮内膜症のステージや類型学的な情報がなく、そのため ART 群と非 ART 群の間にステージや類型学的差があったかどうか、潜在的な差がどのような影響を与えるのか評価することが不可能であった。計画分娩となった理由などの重要な情報も得られなかった。新鮮胚と凍結/融解胚またはオーシスト移植の間で診断、治療コードが

差別化されておらず、そのためこれらの妊娠転帰への影響が評価できなかった。妊娠と関連付けて ART のタイミングを決定したデータを使用したため、ART 治療後に自然妊娠した例を誤判別している可能性がある。これは結果に無効となるようなバイアスをかける。

子宮内膜症は過小診断されやすく、病院での診断歴がある子宮内膜症はより症候性で深刻な病態である可能性がある。より深刻な病態の子宮内膜症が軽度のものよりも妊娠に影響を与える可能性が高く、結果として人口レベルにすると今回の結果は過大評価であるかもしれない。また選択バイアスも存在し、子宮内膜症や関連する疾患の治療へのアクセスの格差、不妊女性の ART 治療へのアクセスの格差がそれをもたらす。子宮内膜症のある女性は妊娠すること、また 20 週以上まで妊娠を維持することが難しいことがあるが、今回の研究ではこれらの女性の経験を捉えていない。

◇ Conclusion

子宮内膜症と ART はどちらも独立して早産、分娩前異常出血、前置胎盤、計画分娩(帝王切開または分娩誘発)のリスクを上昇させ、一方で ART は単独で胎盤早期剥離、低出生体重児、母体死亡のリスクを上昇させる。これらの結果によると ART で妊娠したものも含め子宮内膜症のある女性は高リスクグループであるため、妊娠中の適切な観察とマネージメントが必要とされると言える。

Table 1. Characteristics of the study population by Endometriosis (Endo) and ART use subgroups

Characteristics	Group 1 No Endo + No ART N = 556 922 n (%)	Group 2 No Endo + ART N = 6542 n (%)	Group 3 Endo + No ART N = 13 406 n (%)	Group 4 Endo + ART N = 1351 n (%)
Maternal age, years: mean (SD)	29.7 (5.7)	35.3 (4.4)	32.0 (5.1)	35.0 (4.2)
Smoking	66 989 (12.0)	126 (1.9)	1085 (8.1)	25 (1.9)
Maternal country of birth				
Australia	355 893 (63.9)	4429 (67.7)	10 267 (76.6)	980 (72.5)
Socioeconomic status	N = 556 753	N = 6536	N = 13 403	N = 1350
1 (most disadvantaged)	69 786 (12.5)	248 (3.8)	1 173 (8.8)	66 (4.9)
2	76 475 (13.7)	392 (6.0)	1 593 (11.9)	85 (6.3)
3	139 161 (25.0)	951 (14.6)	3 446 (25.7)	231 (17.1)
4	128 462 (23.1)	1 634 (25.0)	3 189 (23.8)	360 (26.7)
5 (least disadvantaged)	142 869 (25.7)	3 311 (50.7)	4 002 (29.9)	608 (45.0)
Remoteness	N = 556 345	N = 6529	N = 13 385	N = 1348
Major cities	451 614 (81.2)	6058 (92.8)	11 013 (82.3)	1231 (91.3)
Inner regional	81 563 (14.7)	396 (6.1)	1 952 (14.6)	102 (7.6)
Outer regional	20 573 (3.7)	67 (1.0)	371 (2.8)	15 (1.1)
Remote and very remote	2 595 (0.5)	8 (0.1)	49 (0.4)	—
Parity	N = 555 968	N = 6534	N = 13 387	N = 1351
0	357 574 (64.3)	5378 (82.3)	9738 (72.7)	1 149 (85.1)
1	113 759 (20.5)	932 (14.3)	2 596 (19.4)	174 (12.9)
≥2	84 635 (15.2)	224 (3.4)	1 053 (7.9)	28 (2.1)
Previous caesarean delivery*	N = 192 572	N = 1100	N = 3511	N = 195
Yes	49 793 (25.9)	456 (41.5)	1 215 (34.6)	74 (38.0)
Pre-existing hypertension**	6718 (1.2)	116 (1.8)	206 (1.5)	17 (1.3)
Pre-existing diabetes**	4572 (0.8)	102 (1.6)	212 (1.6)	18 (1.3)
Chronic conditions***^	31 915 (5.7)	353 (5.4)	1 257 (9.4)	87 (6.4)
Birth facility level				
Non-tertiary, Public	259 923 (46.7)	940 (14.4)	4 142 (30.9)	153 (11.3)
Tertiary, Public	170 613 (30.6)	1 691 (25.9)	3 200 (23.9)	258 (19.1)
Private	126 386 (22.7)	3 911 (59.8)	6 064 (45.2)	940 (69.6)
Year of birth				
2006–2011	329 549 (59.2)	3 270 (50.0)	7 421 (55.4)	680 (50.3)
2012–2016	227 373 (40.8)	3 272 (50.0)	5 985 (44.6)	671 (49.7)
Baby sex				
Male	286 504 (51.4)	3 437 (52.5)	6 979 (52.1)	730 (54.0)
Female	270 210 (48.5)	3 101 (47.4)	6 421 (47.9)	621 (46.0)
Indeterminate or Unknown	208 (0.0)	—	6 (0.0)	—
Model of care~	N = 505 361	N = 6254	N = 12 612	N = 1303
Private obstetrician	164 142 (32.5)	4 683 (74.9)	7 433 (58.9)	1 086 (83.4)
Hospital-based medical	119 069 (23.6)	639 (10.2)	2 000 (15.9)	90 (6.9)
General practitioner	88 281 (17.5)	362 (5.8)	1 394 (11.1)	57 (4.4)
Hospital-based midwives	203 659 (40.3)	874 (14.0)	2 934 (23.3)	108 (8.3)
Independent midwife	1 411 (0.3)	6 (0.1)	23 (0.2)	—
Not applicable	13 233 (2.6)	91 (1.5)	236 (1.9)	11 (0.8)

*Denominator = multiparous women.

**Condition recorded in hospital admission in the 4 years prior to pregnancy.

^Includes cardiac, renal, thyroid, asthma and chronic obstructive pulmonary disease, psychiatric and autoimmune conditions.

~Categories are not mutually exclusive.

Values of five or less redacted for privacy reasons.

Table II: Maternal and infant outcomes by Endometriosis (Endo) and ART use subgroups.

Outcomes	Group 1 No Endo + No ART N = 556 922 n (%)	Group 2 No Endo + ART N = 6542 n (%)	Group 3 Endo + No ART N = 13 406 n (%)	Group 4 Endo + ART N = 1351 n (%)
Maternal outcomes				
Pregnancy hypertension	50 231 (9.0)	766 (11.7)	1378 (10.3)	149 (11.0)
Placenta praevia	4378 (0.8)	183 (2.8)	307 (2.3)	59 (4.4)
Placental abruption	2805 (0.5)	49 (0.8)	100 (0.8)	11 (0.8)
Antepartum haemorrhage	14 308 (2.6)	265 (4.1)	477 (3.6)	64 (4.7)
Planned birth (IOL or CS)	289 695 (52.0)	4643 (71.0)	8554 (63.8)	939 (69.5)
Postpartum haemorrhage	51 505 (9.3)	611 (9.3)	1165 (8.7)	122 (9.0)
Maternal morbidity*	11 762 (2.1)	178 (2.7)	336 (2.5)	46 (3.4)
Maternal readmission within 42 days post-birth	20 676 (3.7)	286 (4.4)	641 (4.8)	57 (4.2)
Length of hospital stay for birth admission	Median 4 IQR 2–5	Median 5 IQR 4–6	Median 4 IQR 3–5	Median 5 IQR 4–6
Infant outcomes				
Preterm birth				
<33 weeks	8046 (1.4)	218 (3.3)	278 (2.1)	49 (3.6)
<37 weeks	34 357 (6.2)	695 (10.6)	1092 (8.2)	171 (12.7)
Spontaneous	15 575 (2.9)	385 (6.2)	581 (4.5)	93 (7.3)
Planned	18 773 (3.5)	310 (5.0)	509 (4.0)	78 (6.2)
Birthweight	N = 556 506	N = 6534	N = 13 397	N = 1348
Less than 2500 g	29 254 (5.3)	503 (7.7)	809 (6.0)	121 (9.0)
Small for gestational age	N = 553 593	N = 6485	N = 13 315	N = 1331
<3rd percentile	17 314 (3.1)	137 (2.1)	330 (2.5)	31 (2.3)
<10th percentile	60 518 (10.9)	580 (8.9)	1241 (9.3)	123 (9.2)
Large for gestational age	N = 553 593	N = 6485	N = 13 315	N = 1331
>90th percentile	48 194 (8.7)	661 (10.2)	1157 (8.7)	115 (8.6)
Apgar score at 1 min	N = 555 754	N = 6538	N = 13 397	N = 1351
Less than 4	14 779 (2.7)	220 (3.4)	416 (3.1)	59 (4.4)
Apgar score at 5 min	N = 555 848	N = 6538	N = 13 398	N = 1351
Less than 7	12 335 (2.2)	207 (3.2)	342 (2.6)	53 (3.9)
NICU/SCN admission	80 578 (14.6)	979 (15.1)	2061 (15.5)	235 (17.6)
Perinatal mortality (per 1000 births)	4389 (7.9)	81 (12.4)	123 (9.2)	27 (20.0)
Stillbirth (per 1000 births)	3339 (6.0)	57 (8.7)	88 (6.6)	19 (14.1)
Neonatal death (per 1000 live births)	1050 (1.9)	24 (3.7)	35 (2.6)	8 (6.0)

*Validated composite outcome measure.

IOL, Induction of labour; CS, caesarean section; IQR, Interquartile range; NICU/SCN, neonatal intensive care unit/special care nursery.

Table III Association between Endometriosis (Endo) status, ART use and maternal outcomes.

Maternal outcomes	Group 1 No Endo + No ART N = 556 922 aRR (99% CI)	Group 2 No Endo + ART N = 6542 aRR (99% CI)	Group 3 Endo + No ART N = 13 406 aRR (99% CI)	Group 4 Endo + ART N = 1351 aRR (99% CI)
Pregnancy hypertension	Ref	0.92 (0.70–1.20)	1.01 (0.87–1.18)	0.87 (0.42–1.79)
Placenta praevia	Ref	2.26 (1.42–3.60)	1.66 (1.18–2.33)	2.55 (0.90–7.20)
Placental abruption	Ref	2.36 (1.12–4.98)	1.36 (0.81–2.29)	1.12 (0.09–14.7)
Antepartum haemorrhage	Ref	1.99 (1.39–2.85)	1.31 (1.03–1.67)	2.69 (1.30–5.56)
Planned birth (IOL or CS)	Ref	1.08 (1.03–1.14)	1.11 (1.07–1.14)	1.07 (0.95–1.21)
Postpartum haemorrhage	Ref	1.28 (0.99–1.66)	0.90 (0.76–1.07)	1.13 (0.60–2.15)
Maternal morbidity*	Ref	1.67 (1.07–2.62)	1.06 (0.79–1.43)	1.68 (0.60–4.72)
Maternal readmission within 42 days post-birth	Ref	1.24 (0.83–1.86)	1.15 (0.91–1.45)	1.40 (0.57–3.42)

Endo, endometriosis; IOL, induction of labour; CS, caesarean section; Ref, reference.

Adjusted risk ratios (aRRs) are presented for Groups 2 to 4 compared to Group 1 (no endometriosis and no ART use).

Modified Poisson with robust variance models adjusted for: maternal age, year of birth, smoking, maternal country of birth, SES, remoteness, parity, previous CS, pre-existing hypertension, pre-existing diabetes and chronic conditions.

*Validated composite outcome.

Table IV Association between Endometriosis status, ART use and infant outcomes.

Infant outcomes	Group 1 No Endo + No ART N = 556 922 aRR (99% CI)	Group 2 No Endo + ART N = 6542 aRR (99% CI)	Group 3 Endo + No ART N = 13 406 aRR (99% CI)	Group 4 Endo + ART N = 1351 aRR (99% CI)
Preterm birth (<33 weeks)	Ref	1.76 (1.04–2.98)	1.38 (1.00–1.89)	1.72 (0.48–6.17)
Preterm birth (<37 weeks)	Ref	1.85 (1.46–2.34)	1.24 (1.06–1.44)	1.93 (1.11–3.35)
Spontaneous	Ref	1.81 (1.25–2.62)	1.23 (0.98–1.55)	2.51 (1.22–5.15)
Planned	Ref	1.91 (1.39–2.62)	1.25 (1.01–1.55)	1.48 (0.60–3.65)
Low birthweight (<2500 g)*	Ref	1.45 (1.09–1.93)	0.92 (0.75–1.14)	1.54 (0.70–3.39)
SGA (<3rd percentile)	Ref	0.73 (0.36–1.50)	0.93 (0.68–1.27)	1.00 (0.23–4.37)
SGA (<10th percentile)	Ref	0.74 (0.52–1.06)	0.93 (0.80–1.10)	0.94 (0.44–1.98)
LGA (>90th percentile)	Ref	1.00 (0.82–1.22)	0.83 (0.73–0.94)	0.79 (0.47–1.33)
Apgar score (<4 at 1 min)*	Ref	1.13 (0.73–1.74)	0.85 (0.66–1.08)	0.78 (0.29–2.11)
Apgar score (<7 at 5 min)*	Ref	1.13 (0.71–1.80)	0.81 (0.62–1.06)	0.83 (0.33–2.12)
NICU/SCN admission**	Ref	0.87 (0.72–1.05)	0.98 (0.88–1.09)	1.19 (0.82–1.72)
Perinatal mortality*	Ref	0.85 (0.44–1.65)	0.91 (0.67–1.24)	0.83 (0.46–1.48)
Stillbirth*	Ref	0.81 (0.40–1.66)	0.77 (0.52–1.13)	1.11 (0.59–2.09)
Neonatal death**	Ref	–	–	–

Ref, reference; NICU/SCN, neonatal intensive care unit/special care nursery; LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age.

Adjusted risk ratios (aRRs) are presented for Groups 2 to 4 compared to Group 1 (no endometriosis and no ART use).

Modified Poisson with robust variance models adjusted for: maternal age, year of birth, smoking, maternal country of birth, SES, remoteness, parity, previous CS, pre-existing hypertension, pre-existing diabetes and chronic conditions.

Chronic conditions include pre-existing cardiac, renal, thyroid, asthma and chronic obstructive pulmonary disease, psychiatric and autoimmune conditions.

*Additionally adjusted for gestational age at birth.

**Denominator excludes stillbirths.