



## Systematic Review

# Assisted Reproductive Technique and Abnormal Cord Insertion: A Systematic Review and Meta-Analysis

Shinya Matsuzaki <sup>1,2,\*</sup>, Yutaka Ueda <sup>2,\*</sup>, Satoko Matsuzaki <sup>3</sup>, Yoshikazu Nagase <sup>4</sup>, Mamoru Kakuda <sup>2</sup>, Misooja Lee <sup>5</sup>, Michihide Maeda <sup>1</sup>, Hiroki Kurahashi <sup>1</sup>, Harue Hayashida <sup>1</sup>, Tsuyoshi Hisa <sup>1</sup>, Seiji Mabuchi <sup>1</sup> and Shoji Kamiura <sup>1</sup>

## 生殖補助医療と臍帯付着部異常：系統的レビューとメタ分析

**Abstract:** Abnormal cord insertion (ACI) is associated with adverse obstetric outcomes; however, the relationship between ACI and assisted reproductive technology (ART) has not been examined in a meta-analysis. This study examines the association between ACI and ART, and delivery outcomes of women with ACI. A systematic review was conducted, and 16 studies (1990–2021) met the inclusion criteria. In the unadjusted pooled analysis ( $n = 10$ ), ART was correlated with a higher rate of velamentous cord insertion (VCI) (odds ratio (OR) 2.14, 95% confidence interval (CI) 1.64–2.79), marginal cord insertion ( $n = 6$ ; OR 1.58, 95%CI 1.26–1.99), and vasa previa ( $n = 1$ ; OR 10.96, 95%CI 2.94–40.89). Nevertheless, the VCI rate was similar among the different ART types (blastocyst *versus* cleavage-stage transfer and frozen *versus* fresh embryo transfer). Regarding the cesarean delivery (CD) rate, women with VCI were more likely to have elective ( $n = 3$ ; OR 1.13, 95%CI 1.04–1.22) and emergent CD ( $n = 5$ ; OR 1.93, 95%CI 1.82–2.03). In conclusion, ART may be correlated with an increased prevalence of ACI. However, most studies could not exclude confounding factors; thus, further studies are warranted to characterize ART as a risk factor for ACI. In women with ACI, elective and emergent CD rates are high.

**抄録:** 臍帯付着部異常 (ACI: abnormal cord insertion) は産科の有害転帰と関連しているが、ACI と生殖補助医療 (ART) との関係はメタアナリシスでは検討されていない。本研究では、ACI と ART、および ACI を有する女性の分娩転帰との関連を検討した。システマティックレビューを実施し、16 の研究 (1990~2021 年) が組み入れ基準を満たした。未調整のプール解析 ( $n = 10$ ) では、ART は、臍帯卵膜付着 (VCI) (オッズ比 (OR) 2.14、95%CI 1.64–2.79)、臍帯辺縁付着 (MCI) ( $n = 6$ ; OR 1.58、95%CI 1.26–1.99)、および前置血管 ( $n = 1$ ; OR 10.96、95%CI 2.94–40.89) と高率に相関していた。ただし VCI 率は、異なる ART タイプ (胚盤胞移植と分割期移植、凍結胚移植と新鮮胚移植) 間で同様であった。帝王切開分娩率に関しては、VCI を有する女性は、選択的帝王切開術 ( $n = 3$ 、OR 1.13、95%CI 1.04–1.22) および緊急帝王切開術 ( $n = 5$ 、OR 1.93、95%CI 1.82–2.03) を受ける可能性が高かった。結論として、ART は ACI の有病率の増加と相関している可能性がある。しかし、ほとんどの研究では交絡因子を除外することができなかった。そのため ACI の危険因子としての ART の特性を明らかにするためにさらなる研究が求められる。ACI を有する女性では、選択的および緊急帝王切開率が高いとされている。

## 1. Introduction

ACI は、MCI 群と VCI 群の 2 つに大別される。VCI は、臍帯挿入部位の膜状の臍帯血管を特徴とし、その推定有病率は約 1% と報告されている。いくつかの研究から、VCI は早産、帝王切開分娩率の増加、単一臍帯動脈などの産科的有害転帰の増加と関連していることが示されている。とはいえ、MCI と産科転帰との関連を調べた先行研究の結果は一貫していない。全体として、VCI とは対照的に、産科転帰に対する MCI の影響は大きくないようである。

ACI、特に VCI 症例が及ぼす産科転帰への悪影響の背景には、臍帯血管の周囲に Wharton ゼリーがないことが考えられる。Wharton ゼリーの欠如と臨床的に重大な胎盤病理との関連性が報告されており、無防備な血管は圧迫や破裂を起こしやすく、母体や胎児の罹患率を増加させる。したがって、ACI の危険因子、および ACI が原因で産科に有害な転帰が生じる危険性を認識することは、母体および胎児の不良な転帰を予測するのに役立つ可能性がある。

前置血管を含む ACI の危険因子を認識することは、そのような病態を有する患者の出生前診断に役立つ可能性がある。しかし、ACI の危険因子は、特に前置血管を有する患者においては、十分に研究されていない。生殖補助医療 (ART) は、前置血管を含む ACI の危険因子として報告されているが、ACI の有病率に対する ART の効果は、メタアナリシスでは明らかにされていない。注目すべきことに、ART は、前置胎盤や前置胎盤を伴わない癒着胎盤スペクトラム障害 (PASD) など、いくつかの胎盤障害の有病率の増加と関連している。興味深いことに、最近のシステマティックレビューでは、前置胎盤や PASD のリスクは ART の種類によって異なることが判明している。例えば、凍結胚移植は新鮮胚移植よりも PASD の発生率が高い。我々は、ACI のリスクは ART 妊娠の種類によって異なる可能性があると考え、このような ART の種類による ACI のリスクの違いは、ACI 発症の根底にあるメカニズムの解明に役立つかもしれない。

VCIの中で最も産科有害転帰に関連する変異型は前置血管であり、これは内子宮口から2cm以内を走行する無防備な臍帯血管を特徴とし、低置胎盤とVCIの組み合わせは前置血管の高リスク状態として認識されている。前置血管の推定有病率は約0.05%と報告されており、未診断の前置血管は非常に高い胎児死亡率と関連しており、その割合は44%に達する。したがって、前置血管の出生前診断は、胎児の罹患率と死亡率を改善するために不可欠である。これまでの研究で、ARTを用いて妊娠した女性では前置血管の有病率が高い(約0.3~0.5%)ようであることが判明している。しかしながら、ART妊娠と自然妊娠の前置血管の割合を調べた比較研究は乏しい。低置胎盤率に対するVCIの影響も不明である。そこで本研究では、ARTとACIの関係を検討することを目的とした。ACIは有害な分娩転帰と関連する可能性があるため、ACIと分娩転帰の関係も検討した。

## 2. Materials and Methods

### 2.1. 系統的文献レビューのアプローチ

ACIの有病率に対するARTの効果を明らかにするため、系統的レビューを行った。対象とした結果は以下の通りである。

- ①ACIの有病率に対するARTの効果
- ②ARTの種類別に検討したACIの有病率に対するARTの効果
- ③分娩転帰に対するACIの効果

### 2.2. 適格基準、情報源、検索戦略

研究のスクリーニングは、タイトルと抄録を閲覧することで行った。すべての抄録は、著者によってスクリーニングされ、ARTとACIとの関連を検討した研究が特定された。

### 2.3. 研究の選択

ACIの有病率に対するARTの効果(本研究の主要目的)を明らかにするため、以下の基準を満たす研究を対象とした:

- ①実験群(ART妊娠)と対照群(非ART妊娠)を比較した比較研究
- ②ARTで妊娠した妊婦における前置血管を含むACI基準であること
- ③ART群におけるACI女性数が明確に特定されていること

適格な研究のうち、VCI群と対照群を比較することで、興味深い結果(本研究の副次的目的または感度分析)を検討した比較研究をさらに決定した。除外基準は以下の通りである

- ①ACI患者数を明確に特定するための情報が不十分なもの
- ②英語で書かれていない論文
- ③学会抄録、レビュー、システムティックレビュー、メタアナリシス

### 2.4. データ抽出

すべての情報は筆頭著者(Sh. M.)が抽出した。筆頭著者名、出版年、研究場所、症例総数、対照群と実験群の数、関心のある結果を記録した。解析に含まれるデータは、レビュー著者(M. L.)によって検証された。

### 2.5. 結果指標の解析とバイアスリスクの評価

本研究の第一の目的は、ACIの発生率に対するARTの効果を調べることであった。ACIは分娩時の有害転帰と関連する可能性があるため、ACIを有する女性の分娩転帰とACIを有しない女性の分娩転帰を比較し、副次アウトカムとした。感度分析では、低置胎盤率に対するVCIの影響を検討した。低置胎盤に関する具体的な解析が不足しているため、異常胎盤の有病率に対するVCIの影響を検討した。また、選択的帝王切開術と緊急帝王切開術の発生率に影響する患者背景を調べるため、感度分析を行った。もう一つの感度分析では、双胎妊娠の女性のみを対象とした研究を除外した。ACIと分娩転帰、ART、前置静脈瘤との関係の考察を深めるために、登録されたプロトコールにいくつかの解析が追加された。登録された研究におけるバイアスのリスクは、以前に実施されたように、非無作為化介入研究におけるバイアスのリスクツールを用いて評価された。

### 2.6. メタ解析計画

適格な研究から情報を収集し、対象アウトカムのハザードを値の95%信頼区間(CI)を用いて算出し、これらのアウトカムのオッズ比(OR)を算出した。組み入れられた研究間の異質性は、 $I^2$  統計学的検定を用いて決定し、全変動の割合を定量化した。メタアナリシスも実施し、RevManバージョン5.4.1ソフトウェア(Cochrane Collaboration、コペンハーゲン、デンマーク)を用いてすべてのグラフを作成した。研究間の異質性は $I^2$  値を用いて評価し、固定効果分析またはランダム効果分析を行った(補足表S1)[24]。作成された画像では、色のついた枠の大きさが研究の重みを表している。黒い水平線は研究結果の95%CIを表し、線の両端はCIの境界を表す。黒い菱形は、研究結果の組み合わせを表す。

### 2.7. 統計解析

両群間のベースライン人口統計の差は、適宜、フィッシャーの正確検定またはカイ二乗検定を用いて解析した。すべての統計解析は両側仮説に基づき、 $p$  値 $<0.05$ を統計的に有意とみなした。すべての解析にStatistical Package for Social Sciences version 28.0(SPSS, IBM, Armonk, NY, USA)を使用した。

## 3. Results

### 3.1. 研究の選択

研究の選択様式をFigure1.に示す。全体として1463件の研究が調査され、16件の研究(ART妊娠37,128件、非ART妊娠1,597,784件)が記述分析の包含基準を満たした。Ebbingらが報告した2つの研究は、重複するデータ(同じデータベース)を使用

していたため、転帰は両者で異なっていた。そのため、ART が VCI 率に及ぼす影響の分析と、分娩転帰と患者特性の分析は、先行研究を用いた。

### 3.2. 研究の特徴

対象となった 16 件の研究のメタデータを補足表 S3 にまとめた。適格な研究 ( $n=16$ ) のうち、発表年は 1990 年から 2021 年の間であり、すべての研究は後方視的研究であった。前向き研究やランダム化比較試験は確認されていない。2 件の研究は双胎妊娠のみを対象としていた。その中で 適格な研究 ( $n=16$ ) のうち、約半数はヨーロッパ ( $n=7$ , 43.8%) のもので、次いで日本 ( $n=3$ , 18.8%)、米国 ( $n=3$ , 18.8%)、カナダ ( $n=2$ , 12.5%)、中国 ( $n=1$ , 6.3%) のものであった。

#### 3.2.1. 主要アウトカムについての研究数

ART と ACI の関係を調べた研究を特定するために系統的な文献検索を行ったところ、11 件の適格な研究が見つかった。これらの研究 ( $n=11$ ) のうち、10 件は ART と VCI の影響を検討し、6 件は ART と MCI の関係を検討し、1 件は ART と前置血管との関連を検討した。

異なるタイプの ART 間で VCI の発生率を比較した研究は 4 件であった。これらの研究のうち (一部は重複している)、3 件は胚盤胞移植と分割期移植の VCI 率を比較し、2 件は凍結胚移植と新鮮胚移植の VCI 率への影響を比較し、1 件は着床前遺伝学的検査 (PGT) の VCI 率への影響を調べた。

#### 3.2.2. 副次的アウトカムについての研究

6 件の適格な研究が同定され、各アウトカムを検討した研究数は以下の通りである。

- (i) 帝王切開術の発生率 (VCI,  $n=4$ , MCI,  $n=2$ )
- (ii) 選択的帝王切開術の発生率 (VCI,  $n=3$ , MCI,  $n=1$ )
- (iii) 緊急帝王切開術の発生率 (VCI,  $n=5$ , MCI,  $n=1$ )
- (iv) 器械分娩率 (VCI,  $n=4$ , MCI,  $n=2$ )
- (v) 分娩後出血率は明らかにされていない

#### 3.2.3. 感度分析についての研究数

以下の研究は、VCI を持つ女性と持たない女性で、各患者の背景を比較したものである。特に以下の項目について検討した。

- (a) (i)前置胎盤の割合 ( $n=4$ ) と (ii)PASD の割合 ( $n=2$ ) を評価することによる異常胎盤の有無
- (b) 選択的帝王切開術の適応を推定するための患者背景として、(i)正常分娩例の割合 ( $n=6$ )、(ii)既往帝王切開術の割合 ( $n=3$ )、(iii)胎児発育不全の割合 ( $n=1$ ) を評価する。緊急帝王切開術の適応を明らかにした研究はない。

VCI の有無による分娩転帰を比較した研究では、胎児の状態が安定しない場合や分娩停止などの帝王切開術の適応を検討したものはなかった。

### 3.3. 主要アウトカム ART と ACI の関係

#### 3.3.1. VCI 発生率に対する ART の効果

10 件の後方視的研究を用いて、ART が VCI 発生率に及ぼす影響を調べるためにメタアナリシスを行った (Table1)。異質性が大きいため、ランダム効果分析を行った。未調整のプール解析 ( $n=10$ ) では、ART による妊娠は、非 ART 妊娠と比較して VCI 率の上昇と関連していた (Figure2)。3 件の研究では、多変量解析を用いて VCI 発生率に対する ART の効果を判定した。調整後のプール解析では、ART は VCI 発生率の上昇と相関していた。

感度分析では、双胎妊娠の女性のみを対象とした研究は除外した。この未調整のプール解析 ( $n=8$ ) では、ART 妊娠の女性は非 ART 妊娠の女性に比べて VCI を有する可能性が高かった。

#### 3.3.2. MCI 発生率に対する ART の影響

MCI 有病率に対する ART の影響を調査した研究は 6 件あった。研究間でかなりの異質性が検出されたため、ランダム効果分析を行った。非調整分析 ( $n=6$ ) では、ART 妊娠は非 ART 妊娠と比較して MCI 有病率の増加と関連していた (Figure2)。多変量解析を用いて ART 妊娠と MCI 発生率の関係を調べた研究が 2 件ある (Table1)。調整後のプール解析 ( $n=2$ ) では、ART で妊娠した女性では、ART 以外で妊娠した女性と比較して、MCI の発生率が有意に高いことが観察された。

感度分析では、双胎妊娠のみを対象とした研究は除外した。未調整のプール解析 ( $n=4$ ) では、ART 妊娠は非 ART 妊娠と比較して高い MCI 率と相関していた。

#### 3.3.3. 前置血管の発生率に対する ART の影響

前置血管の発生率に対する ART の影響は、1 つの報告でのみ研究されている。この研究では、ART による妊娠は前置血管の発生率の高さと有意に関連していた。ART が前置血管の有病率に及ぼす影響を調べるために多変量解析を行った研究はない。

### 3.4. 主要アウトカム: 異なる種類の ART が ACI 発生率に及ぼす影響

#### 3.4.1. 胚盤胞移植と開裂期移植の比較

比較対象となった 3 つの研究では、胚盤胞移植と分割期移植の VCI 発生率への影響を比較しているが、MCI と前置血管を比較した研究はない。古屋らは、胚盤胞移植は分割期移植に比べて VCI 発生率が高いことを示したが、Volodarsky らは逆の結果を報告した。さらに、Sacha らが報告した研究では、VCI 発生率は胚盤胞移植と分割期移植の間に有意差はなかった。非調整プールラ

ランダム効果分析では、両移植間で VCI 率に有意差は認められなかった(Figure3)。調整プール解析では、単変量解析と同様の結果が示された。

### 3.4.2. 凍結胚移植と新鮮胚移植の比較

凍結 ET と新鮮 ET の VCI 率を 2 つの研究で比較した(Table2)。凍結胚移植と新鮮胚移植の VCI 発生率は、調整前解析と調整後解析の両方で同程度であった。

### 3.4.3. VCI に対する PGT の影響

PGT が VCI の頻度に及ぼす影響については、1 件の研究で検討され、PGT を受けた ART 妊婦と受けなかった ART 妊婦の VCI 発生率は同程度であった。

## 3.5. 副次アウトカム: ACI 女性の分娩成績

### 3.5.1. VCI は選択的および緊急帝王切開術の両方の割合増加と関連する

帝王切開および器械分娩の割合に対する VCI の影響を検討した(Table3)。帝王切開率( $n=4$ )については、研究間に異質性がなかったため、固定効果分析を用いた。未調整のプール解析では、VCI を有する女性は帝王切開術が多かった(Figure4)。ART 妊娠した VCI 症例における帝王切開施行率に関する具体的なデータは、対象となった研究では得られなかった。さらなる分析のために、選択的帝王切開術と緊急帝王切開術の発生率に対する VCI の影響を調べた。

選択的帝王切開術と緊急帝王切開術に対する VCI の影響を分析するために、研究間で異質性を認めなかったため、固定効果分析を実施した。未調整のプール解析では、VCI は待機的帝王切開術の割合増加と関連していた。同様に、緊急帝王切開術の検討においても、VCI を持つ女性は持たない女性より帝王切開率が有意に高かった。

### 3.5.3. ACI を有する女性では器械分娩は増加しなかった

器械分娩率に対する VCI の影響は、4 つの研究で明らかにされた(Table3)。未調整の固定効果分析では、器械分娩率は VCI の有無にかかわらず同程度であった。同様に、未調整のプール解析では、MCI は MCI を合併しない妊娠と比較して、器械分娩率の増加とは関連していないことが示された。

## 3.6. 感度分析: 患者背景と産科合併症

### 3.6.1. 胎盤異常

低置胎盤に関する具体的なデータは、対象となった研究では得られなかった。前置胎盤の発生率に対する VCI の効果を検討した研究は 4 件あった(Table4)。研究間に異質性は認められなかったため、固定効果モデルを使用した。プールされた調整前解析では、VCI を有する女性は VCI を有さない女性よりも前置胎盤になる可能性が高く(Figure5)、調整後解析でも同様の結果が観察された(Figure5)。PASD に対する VCI の影響に関する非調整分析では、VCI を有する患者は VCI を有しない患者よりも PASD を有する可能性が高かった。VCI を伴う ART 妊娠に関する具体的なデータは、対象となった研究では得られなかった。

### 3.6.2. 患者の特徴

我々は、VCI を有する女性が、VCI を有さない女性に比べて帝王切開率が高い理由を探ることを目的とした。年齢に関しては、プールされたランダム効果分析(Figure6)では、VCI を持つ女性と持たない女性との間に有意差はなかった。感度分析では、双胎妊娠のみを対象とした研究を除外し、固定効果分析を行った。感度分析の結果は、一次分析の結果と同様であった。無作為効果分析を用いて、VCI を有する女性と有さない女性との間で無配偶率を比較した。このプール解析では、VCI を有する女性は、VCI を有さない女性よりも、未経産である可能性が高かった。

### 3.6.3. 選択的帝王切開術の適応

選択的帝王切開術の適応について、VCI の有無を比較した研究はない。胎盤異常以外の選択的帝王切開術の主な適応は、既往帝王切開後妊娠、胎位異常、多胎妊娠であるため、これらの因子を検討した。VCI を有する女性における選択的帝王切開術の割合がそうでない女性に比べて高いことを評価するために、既往帝王切開後妊娠率と胎位異常率の割合が決定された。研究間の異質性が中等度であったため、ランダム効果分析を行った。VCI を有する女性と有さない女性との間で、既往帝王切開後妊娠の割合は同程度であった。VCI を有する女性と有さない女性との間で胎児奇形率を比較した研究は 1 件のみであった。Ebbing らは、後者の女性よりも前者の女性の方が胎児発育不全の有病率が有意に高かったと報告している。多胎妊娠の帝王切開の割合は、対象となった研究では入手できなかった。

### 3.6.4. 緊急帝王切開術の適応

ACI の女性において、胎児の状態が安定しない場合や分娩停止などの緊急帝王切開術の適応について検討した研究はない。

## 4. 考察

### 4.1. 主要所見

本研究の主な知見は以下の通りである

- ①ART は、前置血管を含む ACI の有病率の上昇と関連する。
- ②ACI は、選択的および緊急 CD の両方の割合の上昇と関連するが、器械分娩の割合とは関連しない。

③VCIを有する女性は、VCIを有しない女性と比較して、異常胎盤を有する可能性が高い。ARTとVCIの有病率の高さとの関係に関するメタアナリシスは他に類を見ないが、ARTによるVCIの発生率増加の根底にあるメカニズムは完全には解明されていない。

## 4.2. 既存文献との比較

### 4.2.1. ARTとACIの関連

過去数十年間、先行研究ではARTがMCIおよびVCIの割合増加と関連することが見出されているが、これらの関連はメタアナリシスでは否定されていない。矢内原らは、自然妊娠(n=1453)とART妊娠(n=157)の女性間で胎盤と臍帯の大きさを比較した。胎盤の大きさや重さ、臍帯の長さには、これらの妊娠の間に差はなかった。Jauniauらは、自然妊娠(n=50)とART妊娠(n=50)を比較して、胎盤の病理学的特徴を検討した。著者らは、ART妊娠はVCIとMCIの割合の増加と関連していることを見出したが、胎盤重量は2群間で有意差はなかった。

これまでの知見に基づき、以下の2つの仮説がVCI発生機序の解明に役立つと考えられる。それはトロフォトロピズム仮説と極性仮説である。トロフォトロピズム仮説は、VCIの発生を説明するのにしばしば用いられ、それによると、妊娠初期の胎盤は、妊娠週数が進むにつれて、より血管の多い部位に移動し、血液供給がより良好になるというものである。極性仮説では、ACI発症の基礎となるメカニズムは以下のように説明される。胚が着床基部に接触しない場合(着床時の胚盤胞の転位が起こる場合)、臍帯血管は胎盤と臍帯挿入部位の間を広がって子宮内膜に到達する必要がある。そのように胎盤が子宮内腔で広がることで、臍帯血管の広がりやACIにつながる可能性がある。

本研究のメタアナリシスでは、ARTはACIの発生率の増加と関連しており、トロフォトロピズム理論を支持している。胚盤胞の着床に必要な生物学的作用の正確な時系列的順序が、ARTの複数の段階で破壊されるため、ACIの割合が増加する可能性がある。ART妊娠の有病率は増加傾向にあり、ACIは有害な産科転帰と関連していることから、ARTにより誘発されたACIの根底にあるメカニズムを解明する必要がある。このような研究は、ARTにより誘発されたACIを減少させる可能性があると考えられる。

ARTは前置静脈瘤の危険因子として広く認識されているが、われわれの系統的レビューでは、ARTと非ART妊娠の前置血管発生率を比較した研究は1件のみであった。最近の後方視的研究は、検索対象外であったため、このシステマティックレビューには含まれなかったが、この研究では、20週のスクリーニングで検出された前置血管のある女性とない女性の患者背景を比較している。この研究結果を用いて、前置血管の割合に対するARTのオッズ比を計算したところ、ARTによる妊娠は、ARTを行わない妊娠と比較して、前置血管の割合が増加することがわかった。利用可能な研究が乏しいため、ARTが前置血管の有病率に及ぼす影響を検討するためにさらなる研究が必要である。

前置血管(I型)を引き起こす主な組み合わせの1つは、低位胎盤を伴うVCIである(Figure 7A)。われわれの研究では、VCIを有する女性はそうでない女性よりも前置胎盤を有する可能性が高いことがわかった。以前のメタアナリシスでは、ART妊娠は非ART妊娠よりも前置胎盤の割合が高いことが報告されている。とはいえ、ART妊娠では非ART妊娠に比べて低位胎盤の発生率が有意に高いことを示した研究は1件のみであった。

低位胎盤に関する具体的なデータは乏しいが、我々は、VCIを有する女性とARTで妊娠した女性の両方が、通常妊娠した女性よりも低位胎盤の割合が高い可能性があるという仮説を立てた(Figure 7B)。これらのメタアナリシスの結果に基づき、ART妊娠でI型前置血管の割合が増加する可能性のある機序をFigure 7に示す。

われわれのメタアナリシスでは、ARTと胎盤異常(分葉性胎盤など)との関連は検討されていないため、このような調査がII型前置血管の背景にある機序のさらなる解明に役立つ可能性がある。

### 4.2.2. ARTタイプによるACIリスク

メタアナリシスでは、ARTの種類(胚盤胞移植と分割期移植、凍結胚移植と新鮮胚移植、PGTの有無)は、ACI発生率の増加と相関しなかった。とはいえ、ARTの種類によるVCIの影響を調べた研究は限られているため、この解析は検出力不足であることを認識することが重要である。注目すべきは、胚盤胞移植と分割期移植のVCI率を比較した3つの研究の結果に一貫性がないことである。この不一致は以下のことに起因すると思われる

①凍結胚移植と新鮮ETの割合の違い ②子宮内膜の厚さの違い ③対象集団の違い(年齢、未婚率、人種など)である。

限られた検査数を補うために、患者背景が一致した多数の女性を含む、異なるタイプのARTにおけるVCI率に焦点を当てた前向きまたは後向き研究が正当化される。

### 4.2.3. ACIが帝王切開率に及ぼす影響

これまでの研究では、VCIを有する女性における選択的帝王切開率の上昇に焦点を当てた研究はない。しかし、交絡因子の影響を排除するために、VCIと選択的帝王切開術の割合との関連性を調べるために多変量解析を行った研究はない。一般に、選択的帝王切開術の主な適応は、既往帝王切後妊娠、胎位異常、多胎妊娠である。したがって、交絡因子が帝王切開率の増加に影響している可能性がある。我々は、VCIと選択的帝王切開術の割合との関連を調べるために、患者の特性を調整した解析が正当化されると考える。

これまでの研究で、VCIは緊急帝王切開術の割合の増加と関連していることが判明している。これらの研究では、選択的帝王切開術および緊急帝王切開術の割合が増加する理由については検討されていないが、VCIを有する女性は、しばしば分娩中の胎児心拍異常、特に変動性一過性徐脈を有し、これらすべてが緊急帝王切開術の割合を増加させる可能性がある。臍帯血管のWhartonゼリーの欠如は、分娩時の圧迫から臍帯血管が保護されていないことを示す。この状態は複数の変動性一過性徐脈の発生を引き起こし、これらの胎児心拍異常は緊急帝王切開術の増加につながる。注目すべきことに、長谷川らは、子宮下部3分の1のVCIが分娩中の胎児心拍異常の増加と関連していることを報告している。

VCIと緊急帝王切開術の割合の増加の関係は、明らかなものになってきているが、VCIの緊急帝王切開術の割合によるリスク分類は、まだ十分に研究されていない。さらに、限られた研究しかないが、MCIは緊急帝王切開術の割合増加と関連する可能性がある。我々は、ACIの分類を緊急帝王切開術に応じて分類する今後の研究が有用であると考えます。

#### 4.2.4. VCIと胎盤異常の関係

我々の知る限り、VCIを有する女性がVCIを有さない女性よりも前置胎盤を有しやすいかどうかをメタ解析で明らかにしたのは、本研究が初めてである。VCIと前置胎盤の関係を論じるには、長谷川が提唱した以下の仮説が不可欠である。

①臍帯が子宮下部に向かって斜めに配置され、その結果、臍帯に隣接して胎盤が発達することが、前置胎盤と関連している可能性がある。

②子宮下部壁からの血液供給が不十分なために胎盤が萎縮変化するため、子宮下部に臍帯がある女性では、子宮中部から上部に臍帯がある女性よりも、保護されていない異常血管が長くなる。

この研究結果は、長谷川氏の仮説を支持するものである。

#### 4.3. 長所と限界

我々の知る限り、本研究は、分娩転帰に対するVCIの影響と同様に、ACIの発生率に対するARTの影響に焦点を当てた最初の研究である。我々は、ART妊娠が非ART妊娠と比較してACI発生率の上昇と関連していることを明らかにした。また、ACIを有する女性は、選択的および緊急帝王切開術の両方の割合が高かったが、器械分娩の割合は高くなかった。これらの結果は、臨床医がACIを有する女性を管理するのに役立つと考えられる。とはいえ、この研究にはいくつかの限界があった。

第1に、対象となった研究はすべて後方視的であった。したがって、選択バイアスなどの測定不能なバイアスが存在する可能性がある。その他の懸念事項は以下の通りである。

①診断基準とACIの定義が研究によって異なる可能性があること

②選択的帝王切開術と緊急帝王切開術の適応、および器械分娩が研究によって異なる可能性があること

③対象とした研究の数が限られており、関連する転帰を調べるには適していないこと

これらの要因は、本研究にかなりのバイアスをもたらした可能性があり、また適格な研究間にかなりの異質性が存在した可能性もある。したがって、これらの要因は本研究における限界点として認識する必要がある。

第2に、VCIの有病率に対するARTの効果は、交絡因子を除外して決定することはできなかった。したがって、交絡因子を除外することが不可欠である。しかし、ほとんどの研究は、患者背景を調整した多変量解析を実施していない。したがって、われわれの解析では、ACIの危険因子としてARTを挙げることはできない。

第3に、帝王切開術の適応を検討する際、母体年齢の高さ、無産率の高さ、前置胎盤、帝王切開術の既往、胎位異常など、様々な産科的因子が帝王切開率の上昇と関連しているが、すべての研究がこれらの産科的因子を調整した多変量解析を行っていないため、交絡因子を除外してVCIを帝王切開の適応の1つとして説明することはできない。さらに、帝王切開術の既往、胎位異常、多胎妊娠が選択的帝王切開術の適応であるかどうかを明らかにした研究はない。本研究の結果を解釈する際には、これらの限界を考慮すべきである。

第4に、ARTはACI発症率の上昇と関連しているが、基礎的な研究がないため、そのメカニズムはまだ不明である。本研究の結果の信憑性を高めるためには、このメカニズムを検討する今後の研究が必要である。

第5に、VCIと異常分娩の転帰との関係を調べるために、登録されたプロトコールに記載されていない転帰をいくつか引用したため、システムティックレビューにバイアスが生じた可能性がある。これも本研究の限界として認識する必要がある。

最後に、分娩転帰に対するMCIの影響を調べた研究は限られている。さらに、MCIの重症度はどの研究でも決定されていない。胎盤辺縁と臍帯挿入部位までの長さでMCIの影響について検討する必要がある。これらを総合すると、本研究の結果を解釈する際には、これらの限界を考慮すべきである。

### 5. 結論

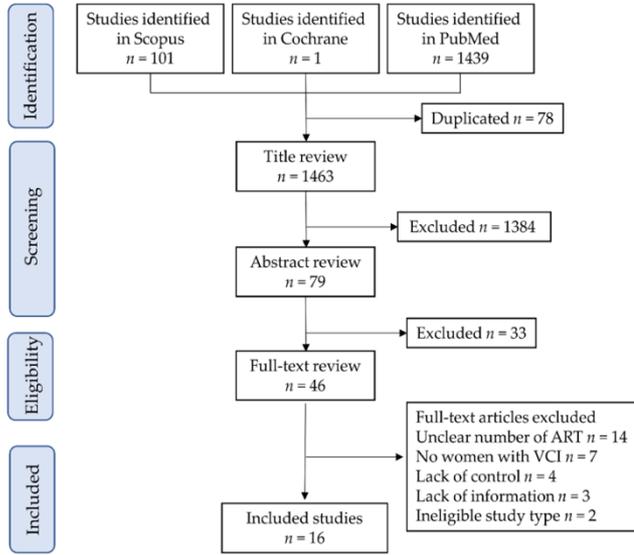
#### 5.1. 実臨床への示唆

ACIは帝王切開術、特に緊急帝王切開率の増加と関連しているが、緊急帝王切開率増加の原因は不明である。原因を解明することで、帝王切開率を下げることもできるかもしれない。特に、MCIとVCIのどのタイプが帝王切開術のより高いリスクと関連しているのか(例えば、子宮下部分への臍帯挿入と子宮上部分への臍帯挿入、臍帯付着部から胎盤縁までの距離)については、依然として不明である。これらの検査は、臨床医が分娩中にACIを有する女性を管理するのに役立つであろう。

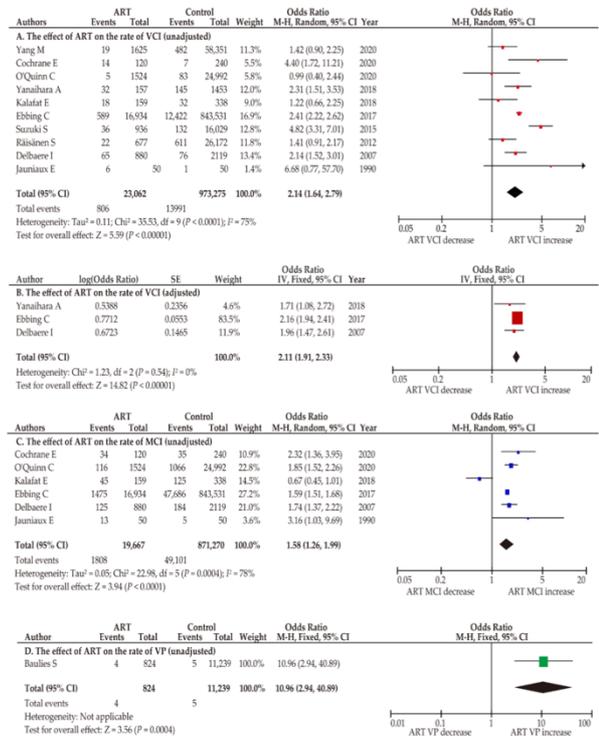
#### 5.2. 臨床研究への示唆

今回のメタアナリシスでは、ARTはACIの発生率上昇と関連している可能性があり、ACIは選択的帝王切開術および緊急帝王切開率上昇と相関していた。対象となった研究の数はまだ限られており、また先行研究のほとんどが交絡因子を除外できていないため、本研究の結果を引用するには細心の注意が必要である。したがって、多変量解析を用いてこれらの結果を検討し、解析における共因子に関する懸念を解決するために、今後の研究が正当化される。というのも、ARTとACIの関係の解析における共因子に関する懸念を解決するためである。また、これらの関係を検討する前向き研究も有用であると考えます。

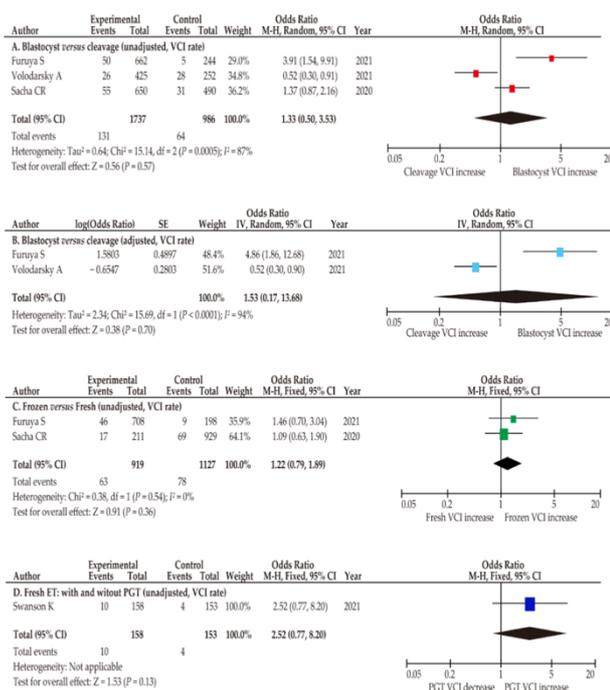
ARTとVCIの関係を検討する基礎研究は、ARTにより誘発されたVCIを予防するために興味深いかもしれない。また、これらのメカニズムの解明は、自然妊娠におけるVCI発症のメカニズムを明らかにする可能性も秘めている。



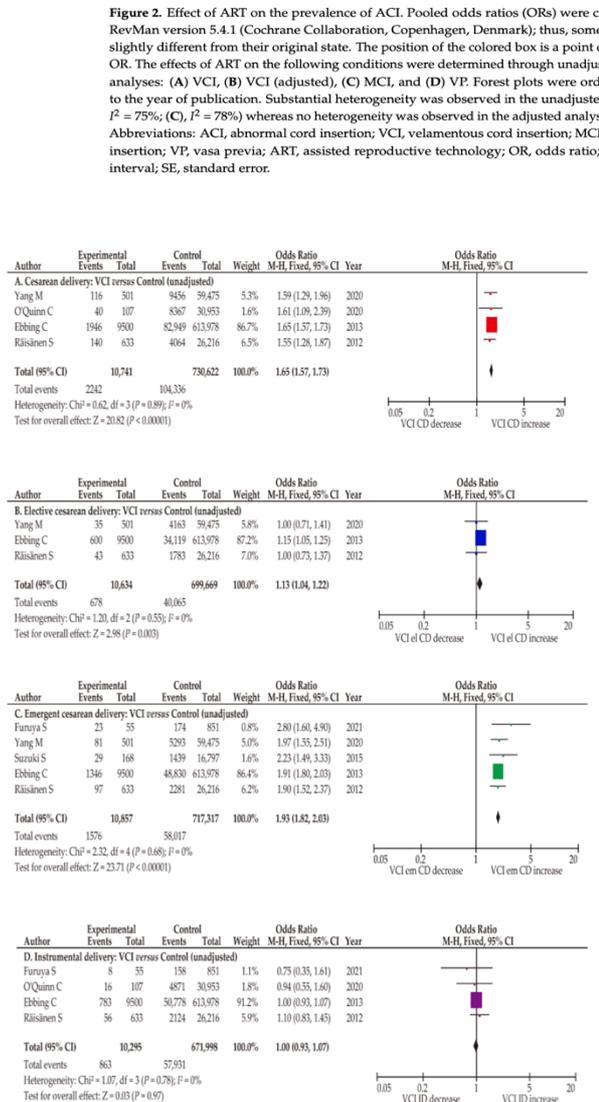
**Figure 1.** Study selection scheme of the systematic literature search. Abbreviations: ART, assisted reproductive technology; and VCI, velamentous cord insertion.



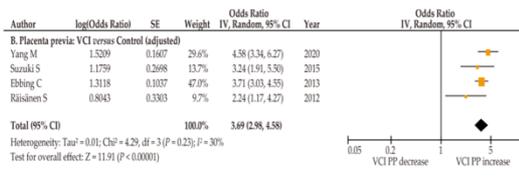
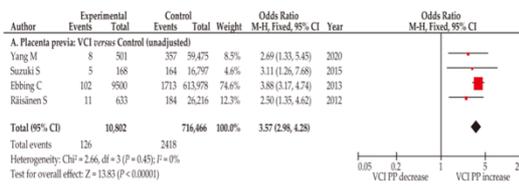
**Figure 2.** Effect of ART on the prevalence of ACI. Pooled odds ratios (ORs) were calculated using RevMan version 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark); thus, some values may be slightly different from their original state. The effect of the colored box is a point of the estimated OR. The effects of ART on the following conditions were determined through unadjusted or adjusted analyses: (A) VCI, (B) VCI (adjusted), (C) MCI, and (D) VP. Forest plots were ordered according to the year of publication. Substantial heterogeneity was observed in the unadjusted analyses (A),  $I^2 = 75\%$ ; (C),  $I^2 = 78\%$  whereas no heterogeneity was observed in the adjusted analysis (B),  $I^2 = 0\%$ . Abbreviations: ACI, abnormal cord insertion; VCI, velamentous cord insertion; MCI, marginal cord insertion; VP, vasa previa; ART, assisted reproductive technology; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SE, standard error.



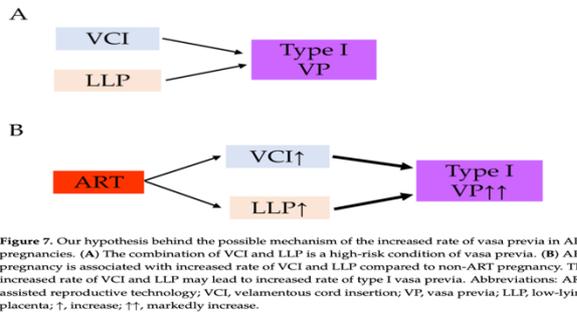
**Figure 3.** Risk of VCI according to ART type. Pooled odds ratios (ORs) were calculated using RevMan version 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Thus, some values may be slightly different from their original state. The following comparisons were performed to determine VCI risk: (A,B) blastocyst transfer versus cleavage stage transfer (A, unadjusted; B, adjusted), (C) frozen ET versus fresh ET, and (D) frozen ET with versus without PGT. Forest plots were arranged according to the year of publication. Substantial heterogeneity was observed in the analysis of (A,B),  $I^2 = 87\%$ ; (C),  $I^2 = 94\%$ , whereas no heterogeneity was observed in analysis of (D),  $I^2 = 0\%$ . Abbreviations: VCI, velamentous cord insertion; ART, assisted reproductive technology; blastocyst, blastocyst transfer; cleavage stage transfer; frozen ET, frozen embryo transfer; fresh ET, fresh embryo transfer; PGT, preimplantation genetic testing; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SE, standard error.



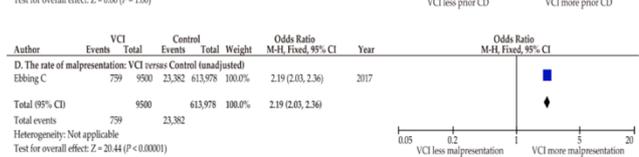
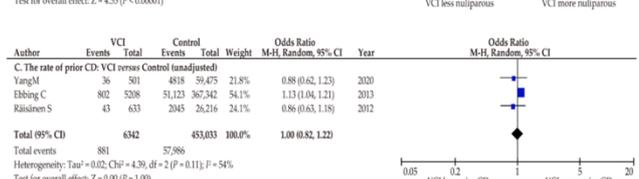
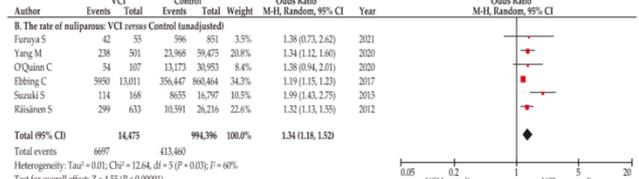
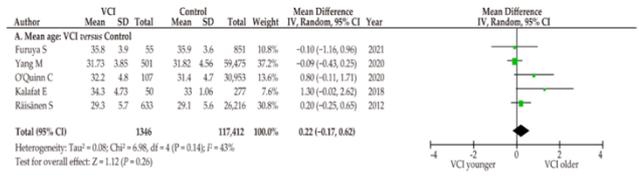
**Figure 4.** Effect of VCI on the rate of CD. Pooled odds ratios (ORs) were calculated using RevMan version 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Thus, some values may be slightly different from their original state. The effect of VCI on the rate of CD was examined. No heterogeneity was observed during the unadjusted analysis (A-D),  $I^2 = 0\%$ , and fixed-effect analyses were performed. (A) Comparison of CD rates between women with and without VCI, (B) comparison of elective CD rates between women with and without VCI, (C) comparison of emergent CD rates between women with and without VCI, and (D) comparison of instrumental delivery rates between women with and without VCI. Abbreviations: VCI, velamentous cord insertion; ART, assisted reproductive technology; CD, cesarean delivery; el CD, elective cesarean delivery; em CD, emergent cesarean delivery; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SE, standard error.



**Figure 5.** Effect of VCI on the prevalence of abnormal placentation. Pooled odds ratios (ORs) were calculated using RevMan version 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Thus, some values may be slightly different from the original values. The effect of VCI on the incidence of abnormal placentation was determined. No heterogeneity was observed during the unadjusted analysis ((A,C)  $I^2 = 0\%$ ), and fixed-effects analyses were performed. Moderate heterogeneity was observed in the adjusted analysis ((B),  $I^2 = 30\%$ ), and a random-effect analysis was conducted. (A,B) Comparison of rates of placenta previa between women with and without VCI; (C) comparison of the prevalence of PASD between women with and without VCI. Abbreviations: VCI, velamentous cord insertion; PP, placenta previa; PASD, placenta accreta spectrum disorder; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SE, standard error.



**Figure 7.** Our hypothesis behind the possible mechanism of the increased rate of vasa previa in ART pregnancies. (A) The combination of VCI and LLP is a high-risk condition of vasa previa. (B) ART pregnancy is associated with increased rate of VCI and LLP compared to non-ART pregnancy. The increased rate of VCI and LLP may lead to increased rate of type I vasa previa. Abbreviations: ART, assisted reproductive technology; VCI, velamentous cord insertion; VP, vasa previa; LLP, low-lying placenta; ↑, increase; ↑↑, markedly increase.



**Figure 6.** Differences in patient characteristics between women with and without VCI. Pooled ORs were calculated using RevMan version 5.4.1. (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Thus, some values may be slightly different from their original state. Because of moderate heterogeneity (A,  $I^2 = 43\%$ ; C,  $I^2 = 54\%$ ) and substantial heterogeneity (B,  $I^2 = 60\%$ ), random-effect analyses were applied. (A) Mean age; (B) rate of nulliparity; (C) rate of prior CD; and (D) rate of fetal malpresentation. Abbreviations: VCI, velamentous cord insertion; CD, cesarean delivery; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SE, standard error.

3.6.3. Indications for Elective CD

No studies have clarified an indication for elective CD through a comparison of women with and without VCI. As the major indications for elective CD except for abnormal placentation are prior CD, fetal malpresentation, and multiple gestation, these factors were explored. The rates of prior CD and fetal malpresentation were determined to assess

**Table 1.** The association between ART and ACI.

Author	Year	ART No.	ART ACI	Cont No.	Cont ACI	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<b>VCI</b>							
Yang M [29]	2020	1625	19	58,351	482	1.41 (0.89–2.23)	–
Cochrane E [30]	2020	120	14	240	7	4.40 (1.72–11.21)	–
O'Quinn C [7]	2020	1524	5	24,992	83	0.99 (0.40–2.44)	–
Yanaiharu A # [31]	2018	157	32	1453	145	2.31 (1.51–3.53)	1.72 (1.08–2.72)
Kalafat E * [32]	2018	159	18	338	32	1.22 (0.66–2.25)	–
Ebbing C [33]	2017	16,934	589	843,531	12,422	2.41 (2.22–2.62)	2.16 (1.94–2.41)
Suzuki S [34]	2015	936	36	16,029	132	4.82 (3.31–7.01)	–
Räisänen S [36]	2012	677	22	26,172	611	1.41 (0.91–2.17)	–
Delbaere I * [37]	2007	880	65	2119	76	2.14 (1.52–3.01)	1.96 (1.47–2.61)
Jauiniau E [39]	1990	50	6	50	1	6.68 (0.77–57.70)	–
<b>MCI</b>							
Cochrane E [30]	2020	120	34	240	35	2.32 (1.36–3.95)	–
O'Quinn C [7]	2020	1524	116	24,992	1066	1.85 (1.52–2.26)	–
Kalafat E * [32]	2018	159	45	338	125	0.67 (0.45–1.01)	–
Ebbing C [33]	2017	16,934	1475	843,531	47,686	1.59 (1.51–1.68)	1.43 (1.34–1.53)
Delbaere I * [37]	2007	880	125	2119	184	1.74 (1.37–2.22)	1.29 (1.05–1.59)
Jauiniau E [39]	1990	50	13	50	5	3.16 (1.03–9.69)	–
<b>VP</b>							
Baulies S [38]	2007	824	4	11,239	5	10.96 (2.94–40.89)	–

\* All cases were twin pregnancies. # All embryos were frozen and transferred on day 5 (blastocyst stage). We calculated ORs using RevMan version 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark), and some values were inferred by the authors; thus, certain values in the table were slightly different from the original values. Abbreviations: No., number of included cases; ART, assisted reproductive technology; ACI, abnormal cord insertion; ART ACI, the number of women with ACI in ART group; Cont ACI, the number of women with ACI in control group; VCI, velamentous cord insertion; MCI, marginal cord insertion; VP, vasa previa; Cont No., number of women in control group; OR, odds ratio; CI, confidence interval; –, not applicable.

**Table 2.** Risk of VCI according to ART type.

Author	Year	Exp No.	Exp Events	Cont No.	Cont Events	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<b>Blastocyst versus Cleavage</b>							
Furuya S [25]	2021	662	50	244	5	3.91 (1.54–9.91)	4.86 (1.86–12.68)
Volodarsky A [27]	2021	425	26	252	28	0.52 (0.30–0.91)	0.5 (0.3–0.9)
Sacha CR [28]	2020	650	55	490	31	1.37 (0.87–2.16)	–
<b>Frozen ET versus Fresh ET</b>							
Furuya S [25]	2021	708	46	198	9	1.46 (0.70–3.04)	1.58 (0.79–3.55)
Sacha CR [28]	2020	211	17	929	69	1.09 (0.63–1.90)	–
<b>Frozen ET with versus without PGT</b>							
Swanson K [26]	2021	158	10	153	4	2.52 (0.77–8.20)	–

We calculated ORs using RevMan version 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark), and some values were inferred by the authors; thus, certain numbers in the table may be slightly different from the original values. Abbreviations: ART, assisted reproductive technology; VCI, velamentous cord insertion; Exp No., number of experimental groups; Exp events, number of events in experimental group; Cont number, number of women in the control group; Cont events, number of events in control group; Crude OR, crude odds ratio; Adjusted OR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; Blastocyst, blastocyst transfer; Cleavage, cleavage-stage transfer; Frozen ET, frozen embryo transfer; Fresh ET, fresh embryo transfer; PGT, preimplantation genetic testing; –, not applicable.

**Table 3.** Effect of VCI on delivery outcomes.

Author	Year	Control No.	Control Events	VCI No.	VCI Events	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
<b>CD (all)</b>							
Yang M [29]	2020	59,475	9456	501	116	1.59 (1.29–1.96)	–
O’Quinn C [7]	2020	30,953	8367	107	40	1.61 (1.09–2.39)	–
Ebbing C [35]	2013	613,978	82,949	9500	1946	1.65 (1.57–1.73)	1.54 (1.47–1.62)
Räisänen S [36]	2012	26,216	4064	633	140	1.55 (1.28–1.87)	–
<b>Elective CD</b>							
Yang M [29]	2020	59,475	4163	501	35	1.00 (0.71–1.41)	–
Ebbing C [35]	2013	613,978	34,119	9500	600	1.15 (1.05–1.25)	1.11 (1.02–1.22)
Räisänen S [36]	2012	26,216	1783	633	43	1.00 (0.73–1.37)	–
<b>Emergent CD</b>							
Furuya S [25]	2021	851	174	55	23	2.80 (1.60–4.90)	–
Yang M [29]	2020	59,475	5293	501	81	1.97 (1.55–2.51)	–
Suzuki S [34]	2015	16,797	1439	168	29	2.23 (1.49–3.33)	–
Ebbing C [35]	2013	613,978	48,830	9500	1346	1.91 (1.80–2.03)	1.80 (1.69–1.91)
Räisänen S [36]	2012	26,216	2281	633	97	1.90 (1.52–2.37)	–
<b>Instrumental delivery</b>							
Furuya S [25]	2021	851	158	55	8	0.75 (0.35–1.61)	–
O’Quinn C [7]	2020	30,953	4871	107	16	0.94 (0.55–1.60)	–
Ebbing C [35]	2013	613,978	50,778	9500	783	1.00 (0.93–1.07)	0.90 (0.83–0.97)
Räisänen S [36]	2012	26,216	2124	633	56	1.10 (0.83–1.45)	–

ORs were calculated using RevMan version 5.4.1, and some values were inferred by the authors. Thus, certain values in the table were slightly different from the original values. Abbreviations: CD, cesarean delivery; Control No., number of women in the control group; Control events, number of events in the control group; VCI No., number of women with velamentous cord insertion; VCI events, number of events in the velamentous cord insertion group; Crude OR, crude odds ratio; Adjusted OR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; –, not applicable.

**Table 4.** Effect of VCI on the rate of abnormal placentation and malpresentation.

Author	Year	Cont No.	Cont Events	VCI No.	VCI Events	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<b>Previa</b>							
Yang M [29]	2020	59,475	357	501	8	2.69 (1.33–5.45)	4.58 (3.34–6.27)
Suzuki S [34]	2015	16,797	164	168	5	3.11 (1.26–7.68)	3.24 (0.91–5.5)
Ebbing C [35]	2013	613,978	1713	9500	102	3.88 (3.17–4.74)	3.71 (3.03–4.55)
Räisänen S [36]	2012	26,216	184	633	11	2.50 (1.35–4.62)	2.24 (1.17–4.27)
<b>PASD</b>							
Furuya S [25]	2021	851	16	55	4	4.09 (1.32–12.69)	–
Suzuki S [34]	2015	16,797	97	168	3	3.13 (0.98–9.98)	–

We calculated ORs using RevMan version 5.4.1, and some values were inferred by the authors; thus, certain values in the table were slightly different from the original values. Abbreviations: Cont No., number of women in the control group; Cont events, number of events in the control group; VCI No., number of women with velamentous cord insertion; VCI events, number of events in the velamentous cord insertion group; Crude OR, crude odds ratio; Adjusted OR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; PASD, placenta accreta spectrum of disorder; –, not applicable.

**Table 5.** Effect of VCI on the rate of adverse obstetric outcomes.

Author	Year	Cont No.	VCI No.	Cont Age	VCI Age	Cont Nuli	VCI Nuli	Control mal	Vci mal	Control Prior CD	VCI Prior CD
Furuya S [25]	2021	851	55	35.9 ± 3.6	35.8 ± 3.9	596	42	–	–	–	–
Yang M [29]	2020	59,475	501	31.82 ± 4.56	31.73 ± 3.85	23,968	238	–	–	4818	36
O’Quinn C [7]	2020	30,953	107	31.4 ± 4.7	32.2 ± 4.8	13,173	54	–	–	–	–
Kalafat E * [32]	2018	277	50	33 ± 1.06 <sup>C</sup>	34.3 ± 4.73 <sup>C</sup>	–	–	–	–	–	–
Ebbing C <sup>+</sup> [33]	2017	860,464	13,011	–	–	356,447	5950	–	–	–	–
Suzuki S [34]	2015	16,797	168	–	–	8655	114	–	–	–	–
Ebbing C <sup>+</sup> [35]	2013	613,978	9500	–	–	256,136	4292	23,382	759	A	B
Räisänen S [36]	2012	26,216	633	29.1 ± 5.6	29.3 ± 5.7	10,591	299	–	–	43	2045

\* All cases were twin pregnancies. <sup>+</sup> Used the same database. We calculated ORs using RevMan version 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark), and some values were inferred by the authors, meaning that they may be different from their original state. A, 51,123/36,7342; B, 802/5208; C, converted median values to mean values with standard deviation using the statistical algorithms reported by Hozo et al. [40]. Abbreviations: No., number of included cases; VCI, velamentous cord insertion; Cont, control; Cont Nuli. The number of nulliparous women in the control group; VCI Nuli, the number of nulliparous women in the velamentous cord insertion group; Control mal, the number of malpresentations in the control group; VCI mal, the number of malpresentations in the velamentous cord insertion group; –, not applicable.