

The Influence Of Intrauterine Pressure On Embryo Retention In A Catheter After Embryo Transfer

Małgorzata Kozikowska, et al. Sci Rep. 2019 Aug 19;9(1):11969. doi: [10.1038/s41598-019-48077-5](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48077-5)

「胚移植時のチューブ内への胚の戻りの原因（子宮モデルを用いて）」

目的：胚の保持の正確なメカニズムは説明されていない。圧力センサーとビデオレコーダーを備えた透明子宮モデルを用いて、胚移植中のカテーテル内胚滞留のメカニズムを調べる。

結果：ET中の子宮腔内の圧力変化が胚を含む移植液の分布に影響を与えることが示された。

特定の条件下では、移植液はカテーテル内で逆流し、胚のカテーテル内滞留につながる可能性がある。

（背景）

胚移植（ET）は、体外受精（IVF）を受ける患者の妊娠率を左右する重要なステップであると認識されてきた。しかし今日まで、栄養補給、卵巣刺激、胚培養条件、子宮内膜スクラッチ、黄体期サポートなど、体外受精の他の段階がETよりも注目されてきた。子宮腔内に胚を安全に設置することは、最適な妊娠率を得るために不可欠であることは間違いないが、胚が処置後も子宮腔内に留まるという保証はない。胚はカテーテル内、子宮頸管上、腔鏡上で発見されている。カテーテル内胚滞留（ER）は一般的な現象であり、経験豊富な術者でも遭遇する。ERの正確なメカニズムは説明されていないが、現在のカテーテルのデザインは特定の状況下でERを助長する可能性があるかと推測される。一方、子宮腔内の環境、特に周期的な平滑筋収縮に起因する圧力の変化は、ERにおいて重要である可能性がある。

ERの発生率の高さと治療成績への影響の可能性を考慮すると、この問題の原因を理解することは極めて重要である。そこで本研究では、子宮腔内の圧力変化がERに及ぼす影響について研究している。

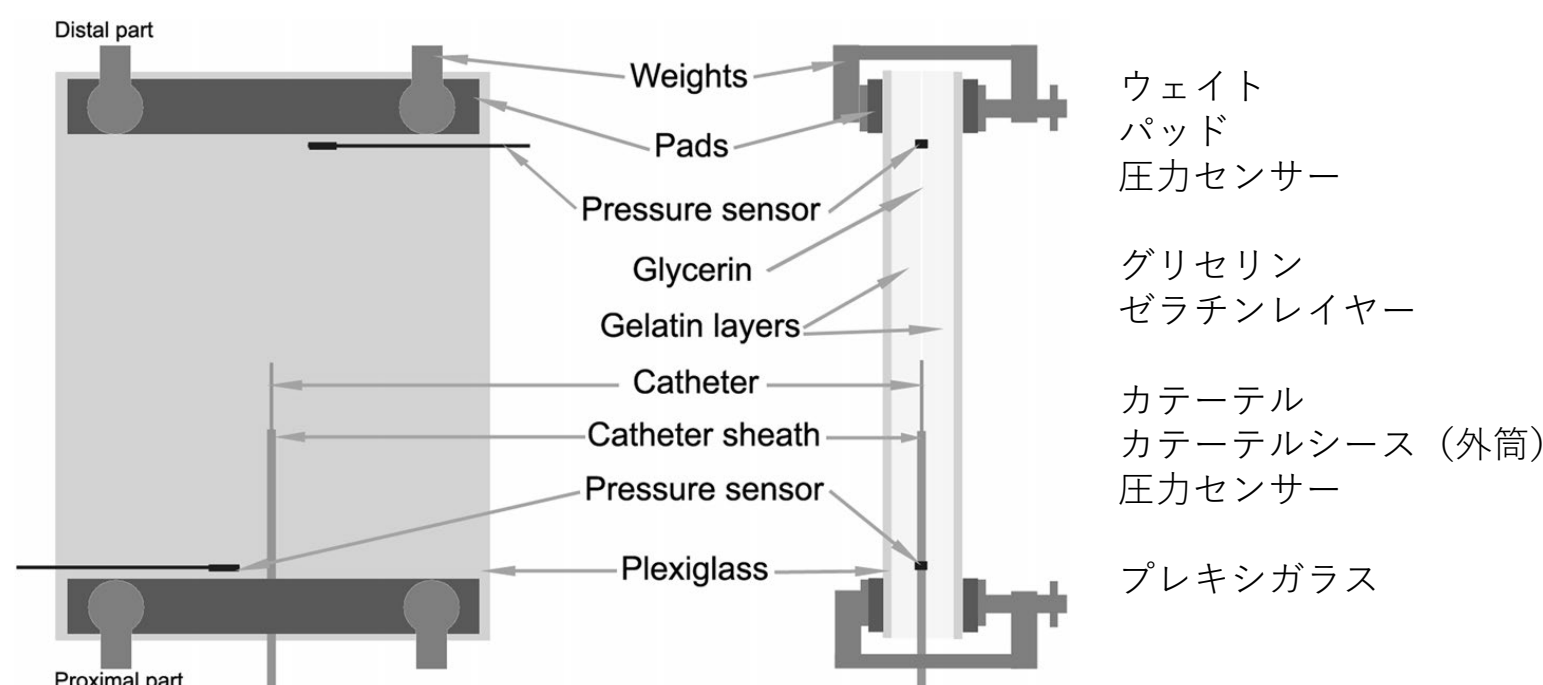
（目的・方法）

圧力センサーとビデオレコーダーを備えた透明子宮モデルを用いて、胚移植時にカテーテル内に胚が滞留するメカニズムを解明することを目的とし、胚移植手技を10回ずつ実施。

ETのシミュレーションのための実験セットは、子宮腔モデル、ETカテーテル、2つの圧力センサーと圧力変換器、圧力制御ユニット、データ収集システム、圧力制御装置、データ収集システム、ビデオカメラ。子宮腔モデルは、5mmのゼラチン層で覆われた2枚のプレキシガラス板で構成。インスリンシリンジ（1ml）をカテーテルに接続し、空気と胚培養液（G-IVF、Vitrolife社製）を、ルーチンの臨床プロトコールに基づいて注入した。図3に示すように、ETカテーテルと2つの圧力センサーを子宮模型内に配置した。

子宮モデル内の圧力は、重りを用いて実験的要件に応じて調整した（図3）。基本圧は35mmHg、最大圧は70mmHgに設定した。これは、周期の初期黄体期に子宮腔内で記録された圧力値に対応する。(a)子宮模型の近位部と遠位部で35mmHgの等圧、(b)子宮模型の近位部(70mmHg)よりも遠位部(35mmHg)の方が低圧、(c)子宮模型の近位部(35mmHg)よりも遠位部(70mmHg)の方が高圧。模擬子宮移植は、医師が日常診療に従って行った。医師は子宮模型からカテーテルを抜くまでプランジャーに指をかけたままであり、実験中も子宮模型の傾きは変えなかった。子宮腔模型内を移行した液体が伝播する様子をビデオカメラで記録し、ETは各圧力条件について10回繰り返した。移送された液体がER部位に到達する能力を評価し、以下のER部位を考慮した：内側カテーテルとカテーテル外筒の間の空間、カテーテル外筒の表面、および内側カテーテルの表面。

図3 胚移植シミュレーションのための実験セットアップの概略



(結果)

各圧力条件についてETを10回繰り返した結果、移植手技の違いによらず一定の所見が得られた。

図1 子宮腔モデル内での伝達荷重の伝播

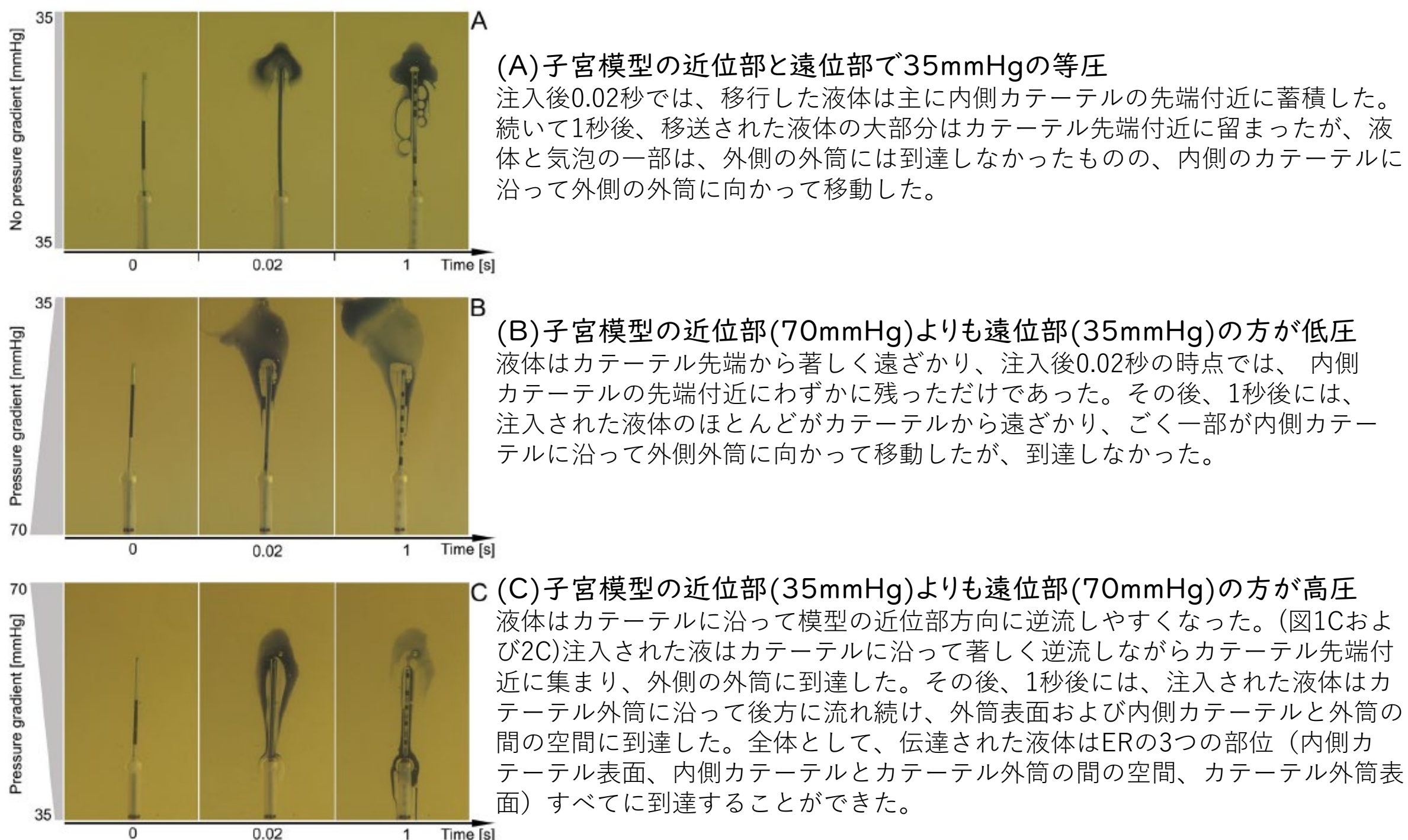
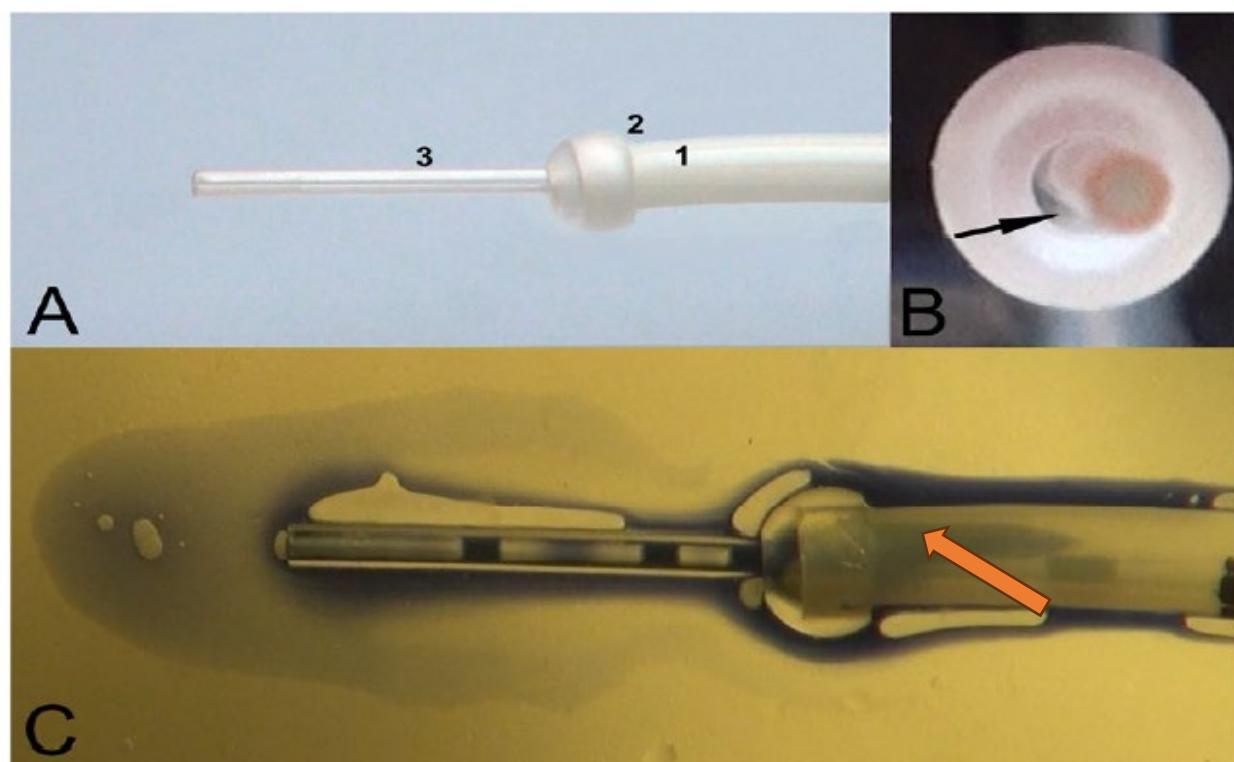


図2 胚移植中の胚滞留部位と液体伝播



(A) 胚滞留部位を発生頻度の高い順に示す
1-内側カテーテルとカテーテル外筒の間の空間
2-カテーテル外筒の表面
3-内側カテーテルの表面

(B) 胚移植カテーテルの前面図
矢印は内側カテーテルとカテーテル外筒の間の空間を示す。

(C) カテーテルに向かう圧力勾配力を持つ子宮腔モデル内での液体注入の伝播。矢印は、内側カテーテルとカテーテル外筒の間の空間における逆流した液体を示す。

(考察)

本研究の結果は、ET中の子宮腔内の圧力変化が移植培養液の分布に影響を与える可能性を示している。ある条件下では、注入された液体はカテーテルに沿って逆流し、胚のカテーテル内滞留につながる可能性がある。

子宮腔内の圧力は変動する。子宮の明瞭な部位間の圧力の変動は、常に圧力の高い部位から低い部位へと向かう圧力勾配力を引き起こす。圧力勾配力は、子宮内の体液を移動させる役割を担っている（例えば月経時）。子宮収縮が黄体期初期にも起こることを考慮すると、圧力勾配力はET中の子宮腔内の移動負荷の分布に影響を与える可能性がある。

本研究で適用した実験モデルは、変化する圧力条件下でのETをシミュレートすることを可能にした。その結果、カテーテルに向かう圧力勾配力は、伝達された荷重がカテーテル外筒表面および内側カテーテルと外筒の間の空間に向かってカテーテルに沿って逆戻りしやすいため、ERのリスクが最も高いことがわかった（図1Cおよび2C）。今回の観察（未発表データ）によると、カテーテル内でERが発生する最も一般的な部位は、内カテーテルとカテーテル外筒の間の空間（80%）、カテーテル外筒表面（12%）、内カテーテル表面（8%）である（図2）。これら3つのER部位は、圧力勾配の力がカテーテルに向けられた場合、すべて注入された液体が到達することができる。一方、圧力勾配がない場合、あるいは圧力勾配がカテーテルから遠ざかる方向にある場合、移送された液体は内カテーテル表面にしか到達できなかった（図1A,B）。

本研究の主な限界は、実験モデルが液体分布のみを評価しているため、ET後に胚が保持される正確な場所を確認できない可能性があることである。さらに、子宮腔の形状は完全に平坦ではなく、子宮腔内の圧力分布は研究されたものよりも複雑である可能性がある。

さらに、胚がカテーテルの内側や外側の外筒に付着するためには、接着剤として血液や粘液が必要である。子宮頸管組織には粘液が分泌されており、カテーテルの外側の外筒が子宮頸管の開口部を通過する際に粘液や血液で包まれることがある。その結果、内側のカテーテルが外側の外筒を通過する際に粘液で覆われたり詰まったりすることがある。粘液は胚の移植を妨げ、胚が粘液に付着して子宮に移植されないことがある。しかし、外側の外筒と内側のカテーテルの間の空間に胚を閉じ込めるためには、血液も粘液も必要ない。さらに、ET中のカテーテルに沿った液の逆流は、その後のカテーテル抜去時に胚が子宮頸部または膣に移動する素因となりうる。

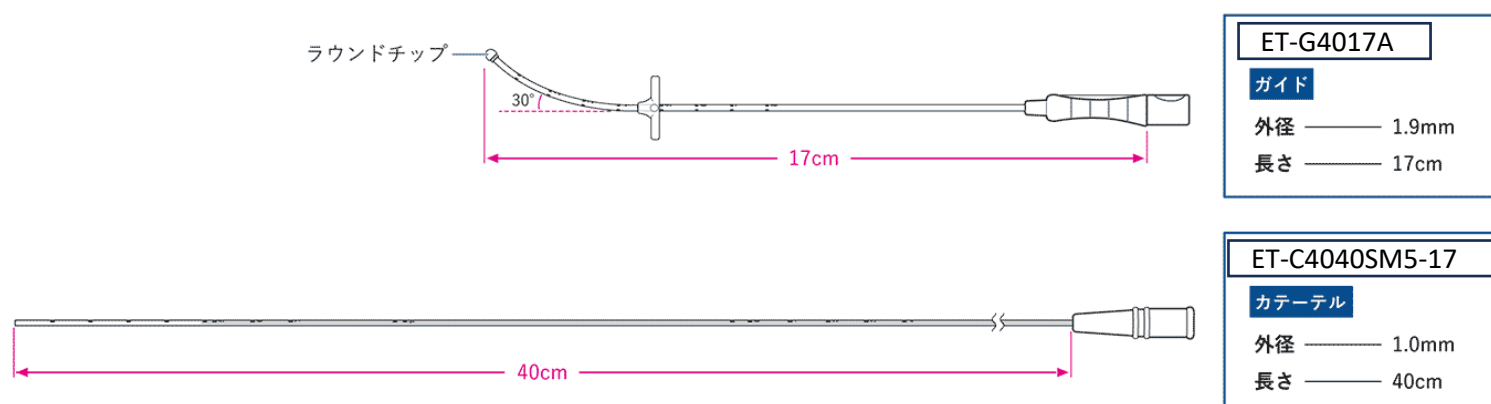
本研究の結果を考慮すると、子宮腔内の圧力を変化させるような子宮収縮がなく、子宮が弛緩しているときにETを行うことが望ましい。体外受精-ET後の妊娠率は、子宮収縮の頻度が高くなるにつれて段階的に低下する。ET患者では、自然収縮に加えて、子宮は移植カテーテルの経頸管通過や、場合によってはテナキュラムの使用から生じる強い収縮刺激にさらされる。その他の過度の子宮収縮を抑制する方法としては、患者のストレスを下げる、筋弛緩剤、鍼治療、オキシトシン拮抗剤などを使用することなどが挙げられる。本研究の結果から、胚を子宮腔内に注入する前にカテーテルの外筒を抜去することで、ERの発生率を低下させることができると考えられる。しかし、仮にそうであったとしても、カテーテルの外筒は胚が子宮頸管方向へ移動するのを阻止する一種のブロックであるため、外筒を取り除くと子宮頸管への胚の沈着の発生率が高まる可能性があることに留意すべきである。

ERの発生率が比較的高いことから、ET後にカテーテルを培養液で洗浄し、停留胚の有無を確認することは、ルーチンの検査手順であるべきである。（さらに、最近のエビデンスによると、経膣超音波ガイドによるETは、移植あたりの妊娠率を有意に増加させる。軟らかいカテーテルは、硬いカテーテルに比べて治療成績を改善するようであり、ET培地にヒアルロン酸を含めると、着床の成功率を高める。）

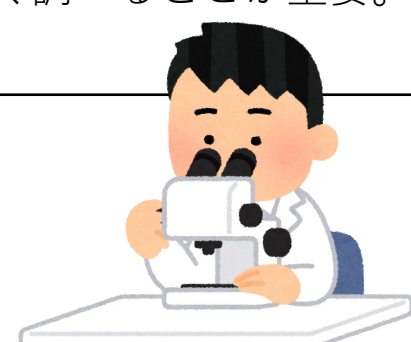
(結論)

本研究の結果により、子宮内の圧の変化が移植時のチューブ内への胚の戻りの原因の一つであることが分かった。戻り胚のリスクを最小化するために、子宮がリラックスした状態で胚移植を行うことを勧めるのは妥当である。加えて、ETカテーテルをERのリスクをなくすか、有意に減少させるものに設計し直すことが賢明かもしれない。

当院で使用しているETカテーテル（フレスポ）



（医師は）外側外筒を胚移植実施前にはある程度引き抜くことを意識し、（ラボは）その上でも一定頻度は胚の戻りが起きることを前提に移植チューブに戻り胚がないか、くまなく調べるのが重要。



参考資料

Effects of embryo retention during embryo transfer on IVF outcomes

Journal of Assisted Reproduction and Genetics (2022) 39:1065–1068

「胚移植をやり直した時の妊娠成績について」

目的：胚移植（ET）周期における戻り胚（ER）率（子宮内に注入したはずの胚がカテーテル内に残っている率）と妊娠成績への影響を大規模データベースで調査すること。

デザイン：マッチドレトロスペクティブコホート研究

対象：2008年1月～2018年12月までの合計15,321回の胚移植周期。

主な結果評価項目：ER率、着床率、臨床妊娠率、子宮外妊娠率、生児出生率。

結果：ERの全体的な発生率は1.4%（213/15321）だった。

新鮮胚移植と凍結融解胚移植ではER率に差はなかった。（ $p=0.54$ ）

ERグループのケースの188/213（88%）を、564の非ERケースにマッチングした。

妊娠転帰は、ERサイクルと非ERサイクル間で類似していた。

臨床妊娠率（31.3%対36.1%、 $P=0.29$ ）、着床率（26.2%対31.3%、 $P=0.2$ ）、

出生率（20.3%対24%、 $P=0.53$ ）、子宮外妊娠率（0.5%対0.4%、 $P=0.18$ ）、および流産率（10.7%対11.3%、 $P=0.53$ ）に差はなかった。

結論：ER率が臨床妊娠率、着床率、および出生率を含む妊娠成績に影響を与えない事を示唆している。

戻り胚について、妊娠転帰に影響がないため、患者も医師も心配する必要はない。

（結果）

研究期間全体のER発生率は1.4%（213/15,321）

2008年～2018年までの各年において、ERの発生率は1.0～2.0%の範囲で変動（全体の発生率と比べて有意差なし）

【移植した胚のステージによるER発生率】

胚盤胞移植 1.4%（120/8318）

分割期移植 1.3%（89/6766） 有意差なし（ $P=0.55$ ）

【移植周期の種類によるER発生率】

新鮮胚移植 1.3%（138/10,122）

凍結胚移植 1.5%（75/4986） 有意差なし（ $P=0.54$ ）

【移植胚の個数によるER発生率】

移植胚 1 個 1.4%（142/10,059）

移植胚 2 個以上 1.4%（71/5028） 有意差なし（ $P=0.99$ ）

（考察）今回の研究でERが比較的低かった（1.4%）のは、ETの過程で戻り胚が減るような移植方法として、胚を注入後、子宮から取り出す前にカテーテルを回転させることを日常的に行っているからかもしれない。このため、カテーテルに対する陰圧が少なくなり、ERが少なくなったのかもしれない。

（結論）胚操作の増加は、胚へのリスクを引き起こす可能性があるが、ERが移植後の臨床妊娠率、着床率、生児出生率などの成績に影響を与えないことが示唆された。ERが生児出生の可能性を低下させないという点で、患者や治療チームは心配する必要はない。

* 当院のER発生率 * 2019.1.1-2024.12.31の集計

2019.1.1～2024.12.31の間で戻り胚のあった症例

embET	17件
BLET	55件
総移植数	8303件
ER率（全体）	0.87%

	戻り件数	妊娠件数	妊娠率
2019.1.1～2019.12.31	11	4	36.4%
2020.1.1～2020.12.31	14	3	21.4%
2021.1.1～2021.12.31	8	1	12.5%
2022.1.1～2022.12.31	11	5	45.5%
2023.1.1～2023.12.31	13	6	46.2%
2024.1.1～2024.12.31	15	6	40.0%
	72	25	34.7%

【気になったこと】

6068、15622、8786 2stepET 2回とも戻りあり

6930 違う周期で戻りあり

戻りやすい患者さんの子宮には何か特徴があるのか・・・

当院の移植した胚のステージによるER発生率

胚盤胞移植	0.76%（47/6159）	有意差なし（ $P=0.52$ ）
分割期移植	0.84%（6/597）	胚盤胞でも分割期でも戻り胚率変わらない

当院の移植胚の個数によるER発生率

移植 1 個	0.68%（45/6582）	有意差あり（ $P<0.05$ ）
移植 2 個以上	1.40%（24/1713）	当院では、2個ETのほうが戻り胚が起きやすい

当院のチューブ別のER発生率

ファイコン	0.37%（22/5886）	有意差あり（ $P<0.05$ ）
フレスポ	1.84%（50/2719）	フレスポのほうが戻り率高い