

氏名・(本籍)	尾野 夏紀 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第1009号
学位授与の日付	令和1年9月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	A novel three-dimensional/four-dimensional ultrasound analysis of the effect of the transfer position in in vitro fertilization and embryo transfer on the pregnancy rate (体外受精・胚移植における 3D/4D 超音波解析による移植部位と妊娠率の検討)
論文審査委員	(主査) 大森 泰文 教授 (副査) 橋本 学 教授 高橋 勉 教授

学位論文内容要旨

A novel three-dimensional/four-dimensional ultrasound analysis of the effect of the transfer position in in vitro fertilization and embryo transfer on the pregnancy rate
(体外受精・胚移植における 3D/4D 超音波解析による移植部位と妊娠率の検討)

申請者氏名 尾野夏紀

研究目的

現在不妊症に対して世界中で行われている In vitro fertilization and embryo transfer(IVF-ET) は、採取した配偶子を体外で受精させ、培養した胚を子宮内に移植する生殖補助技術である。近年の晩婚化や女性の社会進出などに伴い、本邦では現在約 20 人に 1 人が生殖補助医療による出生児である。IVF-ET において、胚移植は最も重要な最終ステップであり、体外受精治療が始まって以来移植手技は変遷を遂げてきた。

近年、胚移植における超音波検査の高い有用性・可能性が示唆され、より正確で効果的な子宮内移植部位の検討が報告されはじめている。現在胚移植部位の同定において 3D・4D 超音波が導入されはじめているが、子宮腔内の立体的スペースにおける至適移植部位はコンセンサスが得られておらず、決め手となるパラメータはいまだ確立されていない。

今回我々は、子宮内胚移植部位の評価において 3D・4D 経腔超音波を用い、新しい計測として 3D 超音波のみで評価可能な冠状断での左右卵管角間の中央から胚までの距離(TDL: transfer distance of lateral position)、水平断での子宮内膜の中央から胚までの距離(TDFB: transfer distance of front/back position)を同定し、これらの計測項目と妊娠率との関係を検討した。

研究方法

2016 年 5 月～2016 年 12 月に秋田大学医学部附属病院で体外受精・胚移植を施行した、良好胚移植症例(胚グレード 4 BB 以上) 105 周期を対象とした。本研究は院内倫理委員会の承認を得た上で、全ての患者においてインフォームドコンセントを得て行った。

移植した胚と共に子宮腔内に注入された air bubble の位置を胚の位置とし、胚移植時に、Volson E10 経腔超音波断層プローブを使用し、3D・4D モードで胚移植部位を同定した。

1.子宮内膜厚、2.子宮内膜体積、3.子宮底部から胚までの距離(TDF: transfer distance from fundus)を実測したほか、新しい評価項目として 4.左右卵管角間の中央から胚までの距離(TDL)、5.子宮内膜の中央から胚までの距離(TDFB)を定め、妊娠群・非妊娠群を比較検討した。TDL、TDFB は、子宮の大きさに個人差があるため、客観的評価を行うため%表示とし、両側卵管角間の中央・子宮内膜厚の中央を 0%、両端を 100%とした。統計処理は SPSS を用いて行った。

研究成績

症例は 105 周期、妊娠例 25 周期、非妊娠例 80 周期で、妊娠率は 23.8%であった。症例の年齢、不妊の分類(原発性、続発性)、不妊期間、不妊原因(卵管因子、男性因子、内膜症、PCOS、混合、原因不明)、移植の分類(新鮮胚、解凍胚)のすべての項目で、妊娠群・非妊娠群において有意差を認めなかった。TDL 値は妊娠群で有意に中央から離れていた(26.9±16.3% vs 18.0±16.0%, P=0.011)。子宮内膜厚、子宮内膜体積、TDF、TDFB は妊娠・非妊娠群に有意差を認めなかった。子宮内膜厚と子宮内膜体積に正の相関を認めた(R=0.672, P<0.0001)。

結論

今回の検討は、IVF-ET 時の胚移植部位の評価を、子宮内膜厚、子宮内膜体積、子宮底部から胚までの距離に加え、最適な移植部位を決定するためのさらなるパラメータとして、左右卵管角間の中央から胚までの距離(TDL)、子宮内膜の中央から胚までの距離(TDFB)を初めて設定、検討した研究である。

既報を考慮すると、子宮内膜中央により近い部位に移植する方が妊娠率が高いと考えられるが、移植部位が子宮内膜中央から側方へずれた症例が有意に妊娠しており、既報に反する結果となった。このことから、2D 超音波検査では側方の移植部位のずれはわかりにくい、3D 超音波での実際の計測でもばらつきがあるということが分かった。また、側方の移植位置のずれは妊娠率に影響しない可能性があると考えられた。

今回の研究では、前提として胚の移動を考慮していないため、経時的な胚の位置の測定がより正確な移植位置となりうる。しかし、頻回の経腔的な測定は物理的刺激により子宮の不自然な収縮を生じ、臨床成績に影響があることが懸念され、今回の検討では施行していない。

移植時の胚の位置を確認することにおいて、現状の 2D 超音波ガイド下での移植手技はある程度支持できると考えられるが、移植至適部位を確立するためには、3D・4D 超音波解析を用いたより正確な胚移植部位の評価が、更なる妊娠率の向上に寄与すると考えられる。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 大森泰文

申請者： 尾野夏紀

論文題名： A novel three-dimensional / four-dimensional ultrasound analysis of the effect of the transfer position in in vitro fertilization and embryo transfer on the pregnancy rate
(和訳) 体外受精・胚移植における3D/4D超音波解析による移植部位と妊娠率の検討

要旨

体外受精・胚移植 (*in vitro* fertilization and embryo transfer: IVF-ET) の施行に際し、子宮内移植部位を特定するために2次元超音波検査が広く行われている。この検査では子宮の矢状断面が描出され、子宮の上下軸に沿った底部から胚移植部位までの距離 (TDF) を求めることはできるが、2次元である故に左右軸や前後軸の情報を得ることができない。今回、著者は3D/4D経腔超音波検査装置を用いて、矢状断面に加えて冠状断面および水平断面を同時に描出することで、105周期の症例における①子宮内膜厚、②子宮内膜体積、③TDF、④子宮左右軸に沿った左右卵管角間の中央から胚までの距離 (TDL) ⑤子宮前後軸に沿った子宮内膜の中央から胚までの距離 (TDFB) を計測し、これらと妊娠率との関連を検討した。その結果、妊娠群は非妊娠群に比べてTDLが有意に大きいことを見出すに至った。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

今回、3D/4D経腔超音波検査装置を用いて検討したことにより、従来法ではなし得なかったTDLおよびTDFBの計測に成功することができ、3D法の優位性を明確に示した。また、現在までIVF-ETにおける至適胚移植部位に関するコンセンサスは得られておらず、脆弱な

エビデンスを基に「子宮内膜中央領域」を以って至適部位とみなしていたが、本研究の結果は中央よりやや離れた領域に至適部位があることを強固なエビデンスを基に示した。これは非常に新しい知見として高く評価される。

2) 重要性

今回、妊娠群が非妊娠群に比べてTDLが有意に大きいことが明らかとなった。したがって、移植部位を内膜中央より軽度側方にずらす措置がIVTの成功率を高める方策になり得る。現在、TDFを制御することは可能であるが、IVT-ET装置の性能および特性上、TDLやTDFBを制御することは不可能である。しかしながら、本研究の結果は、より高性能なIVT-ET装置の開発を推進する強い動機づけとなるであろう。

3) 研究方法の正確性

研究対象がヒトであり個人の特性が強く影響する研究であるが、多数(105周期)の症例を対象としており、データの信頼性は担保されている。また、子宮サイズの個人差はTDLやTDFBのデータに不必要なばらつきを与える。著者は、これを回避するために、TDLやTDFBを正しく評価するために%表示を採用した。これは的確な判断である。さらに、恣意的な評価を避けた議論が展開されており、論理展開に無理がない。データの統計学的解析およびその解釈も正しく行われている。

4) 表現の明瞭さ

研究の背景と目的、研究方法、結果の記載と図表の提示方法は簡潔明瞭で理解しやすい。また、考察も論理的に組み立てられているとともに、本研究において解明できなかった点や解釈が困難な点など、今後の課題に関しても丁寧に説明されており、全体として説得力のある表現となっている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。