

ジュール、治療に関する説明は医師より行われるが、必ずしも提供者やその配偶者が理解していない場合もあるため、医師の診察後に医師から受けた説明を理解しているか確認し、場合によっては追加や補足の説明を行い提供者や配偶者が十分理解できるように援助する。また、施設の紹介として理念や方針、治療の限界、医療スタッフの役割や構成などに加え、自院の治療成績や一般的な治療成績などの情報を提供し相談を受ける。具体的な説明の内容としては、

(a) 提供者が受ける排卵誘発法や採卵法、それらに伴うリスクや副作用。さらに副作用や合併症が起こった場合の保証について

(b) 治療のスケジュール、費用負担について

(c) 日常生活の注意点

(d) カウンセラーの紹介

(e) 提供をした場合の親子関係

(2) 治療時

① 排卵誘発および採卵法に関する確認を行い、治療に当たっては医師の指示のもとにその介助にあたる。

② 治療開始後の日常生活上の注意点、副作用に関する自己管理法

③ 治療時における精神的サポートや相談

治療に対する不安や苦痛に対して提供者やその配偶者の悩みを聞き、ま

た提供を受ける夫婦が希望していることを十分に考慮し、医師をはじめとした他のスタッフと相談の上、円滑に治療が行えるように精神的なサポートを行う。また各段階において提供者とその配偶者が円滑に決断できるように十分な情報提供と、客観的な助言を行い支援する。

(3) 治療後

① 採卵後の副作用や合併症が起こっていた場合の対処法についての説明

② 提供を受けた者やその子との関係の確認

客体3：提供により生まれる子

将来、配偶子の提供により生まれた子が出自の知る権利を希望した場合に備え、治療情報の厳格な管理が必要とされる。

コーディネーションを行うのに 必要な能力

1. Back Ground

生殖医療をコーディネーションする者は専門的教育を受け、知識・技術・人格共に患者から信頼され、治療に関する相談を安心して行える存在である必要がある。それには、常に患者が受けている医療行為を理解し、医師や患者にとって身近にいる存在が望ましい。したがって看護師、助産師、保健師などの看護職が望ましい。

2. 必要とされる知識・能力

①生殖医療に関する医学的知識（生殖内分泌、各種検査、排卵誘発法、体外受精・胚移植、顕微授精、TESE、精子・胚・卵子凍結、配偶子提供の方法など）

②検査、治療の介助を含めた患者のケアの関する知識

③ 倫理、法律、リスクマネジメント、カウンセリング、心理学等の知識

④ チーム医療における各職種間の調整能力

3. 必要とされる経験

看護職として5年以上の経験があり、かつ生殖医療に3年以上の実務経験のあるもの。

4. 必要と思われる教育内容

別添の表に示す教育内容が必要と思われる。

既存制度（資格）との関連

1. 看護職

生殖医療に関する知識・経験が豊富である。また検査や治療の看護を通して、患者にとってわかりやすく、かつ自分達のライフスタイルや価値観を考慮した上で治療を受けられるように十分な情報提供と相談を行い、患者の自己決定に対して支援のできる身近な存在である。さらにすべての過程における心理的援助技術に関しても基本的要件を満たしている。また医療

施設内の各職種間の調整に加え、専門的なカウンセリングの必要な患者に関しては心理カウンセラーへの橋渡しをする役割を担う。

2. 医師

生殖医療に関する知識・経験が豊富であるが、検査、診断、治療への時間的比重が大きく、さらにこれらに関する情報提供にさける時間が短い。このため患者の相談を受けたり、心のケアを十分に行えない可能性がある。

3. 胚培養士（臨床検査技師）

生殖医療に関する知識や経験は豊富ではあるが、基本的に看護の知識は無く、心理的援助技術に関しても十分とはいえない。

今後考え得る資格制度

1. 日本看護協会認定「不妊認定看護師制度」

日本看護協会の認定する不妊看護認定看護師のカリキュラムが生殖医療コーディネーターをして必要とされる教育を網羅しており、Back Groundとしてもふさわしいため、不妊看護認定看護師の資格を得たものか、それに準ずる教育を受けたものが適当と考えられ、これらを利用することも考えられる。

本認定制度は平成14年度より開始予定。

2. 日本生殖医療研究協会が1998年

より看護職、臨床検査技師、エンブリオロジスト、不妊の当事者らが、IVFコーディネーターや不妊カウンセラーとして認定されている。

またその他の民間組織や研究会も同様の認定を行っているところもあり、今後それらの研修プログラム等を検討知ることにより認定の方法として考えることもできよう。

E. 結論

1. 生殖医療の実施にあたっては医療の提供者側と患者側との間、及び医療従事者間の間をコミュニケーションを図り、患者が安心して治療を受けられるようコーディネーションする職種が必要である。
2. この職種には、役割から看護職があたることが望ましい。
3. 生殖医療コーディネーター（仮称）資格認定制度（案）を以下のように提言する。

[目的]生殖医療に従事するものはすべて医療内容に精通していることに加え、当該技術における個人情報の重要性、記録の重要性等について深い知識と高い倫理観を持っていなければならない。また心理的なサポートにおいては必要に応じて第三者（従事する医療機関外）としての生殖医療に精通した精神科医、臨床心理士などに患者が速やかに助言を受けられるように

しなければならない。以上より、生殖医療を施行するにあたっては、医師、看護師、検査に携わる技師、生殖補助医療に携わる専門技術者、さらに治療を受けるものに対する心理的支援を行う専門職等の多くのスタッフの役割が円滑に機能することが重要である。特に生殖医療の検査・治療における説明（情報提供）と相談、患者教育、精神的なサポートを行い医師と患者間の調整を行い、また検査や治療を円滑に行うために各スタッフとのコミュニケーションを取りチーム内の意思統一を図るという専門職の育成が必要である。

[期待される役割]

- (1)検査や治療内容に関する情報提供
- (2)検査や治療に対する看護、介助
- (3)検査・治療等のスケジュール管理
- (4)検査・治療等の結果の管理、および患者に対する情報提供
- (5)患者および家族の心理的、肉体的不安等に対するサポート

[認定を受けられる要件]

看護職（看護師、助産師、保健師）の有資格者で5年以上の実務経験があり、生殖医療に3年以上従事し、別に定める資格を取得したもの。

[資格認定方法]

資格認定を管理する機関が定める所定の研修を受けた後に認定審査（書類審査および筆記試験）を受験する。

[認定審査]

年2回（書類審査および筆記試験）

[資格更新]

資格取得後5年毎に更新を行う。

その間に所定の生殖医療関連学会および講習会*に出席し、所定の出席回数(5回以上)、と業績（学会発表、論文などによる単位数）を満たす必要がある。

*この中には例えば、日本不妊学会お

よび当該地方部会、日本受精着床学会、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会、日本哺乳動物卵子学会、日本看護協会主催講習会等が挙げられる。

F. 研究発表及び G. 知的所有権の取得状況

特に無し。

別添資料：生殖医療コーディネーターに必要と思われる教育内容

教科目	内容
履修内容	
1.リプロダクティブヘルス理論	1)性・生殖と人権(プライバシー、インフォームドコンセント、守秘) 2)性・生殖と人口問題 3)性・生殖と母子保健 4)性と社会・法律(憲法、民法、母体保護法など)
2.生殖の基礎知識	生殖器、性機能、性周期、妊娠の成立
3.不妊症 女性不妊 男性不妊	1)不妊の疫学、原因、検査(一般・特殊) 2)一般不妊治療・高度生殖医療(ART) 3)不妊治療に必要な免疫の知識、遺伝の知識 4)治療上の問題(OHSS、多胎)
4.不妊当事者の背景	1)不妊をとりまく心理・社会的側面(母性神話、父性神話、少子化、家族と夫婦関係) 2)不妊をとりまく経済的側面 3)不妊をとりまく倫理的側面
5.コーディネーター概論	1)不妊治療におけるコーディネーターの役割 2)不妊治療を受ける当事者の心理社会的特徴 3)不妊治療における当事者の自己決定 4)初診時、検査時、治療時、妊娠判定時における当事者への援助 5)不妊学級、電話相談、面談による不妊相談 6)不妊治療後の妊娠成立後の援助(妊娠、分娩、産褥期)
6.チームアプローチ	1)医療におけるコーディネーターの役割 専門医師、研究者、エンブリオロジスト、遺伝カウンセラー 心理カウンセラー、生殖医療コーディネーター等の相互関係
7.危機理論	1)不妊当事者の危機、介入
8.ストレスコーピング	1)不妊当事者のストレスの特徴ストレスコーピング理論、介入方法
9.カウンセリング概論	1)カウンセリングとは 2)カウンセリングの原則 3)カウンセリング技法

10.不妊治療の今後の課題	1)着床前診断・出生前診断・遺伝相談・配偶者・非配偶者の問題等（代理母、ドナー）
実習 1.カウンセリング技法 2.施設見学 3.臨床実習	ロールプレイング 例：不妊の検査への不安 不妊治療への自己決定 家族(夫、親)関係調整の場面 妊娠反応が陰性だった時 不妊治療の継続に迷った時 不妊相談センター等 不妊専門クリニック、大学病院等の外来・病棟

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

（分担）総合研究報告書

生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究
—生殖補助医療の実態及びその在り方に関する研究—

生殖補助医療実施施設基準

分担研究者 矢内原 巧 昭和大学名誉教授

（研究要旨）わが国で体外受精・胚移植法による妊娠・出産例が初めて報告されてからすでに15年が経過し、本法は不妊症治療の中心的役割を担う位置を確立しつつあるといえる。しかしこれまでわが国において体外受精施設の設備および人的資源の整備については、個々の施設の自主規制に任されてきた。しかしこれまで大過なく運営されてきた大きな理由は、産婦人科領域において一般的に認められ実施施設登録制度を持つ学術団体がいち早く生殖補助医療の応用指針を公表したことの他に、体外受精法・顕微授精法が、ある程度確立した培養技術を用い、婚姻した夫婦間の成熟した配偶子（精子・卵子）のみを用いて施行されていたため、技術的・倫理的に問題となる点が少なかったことにある。しかしながら近年の生殖科学の急速な発展により、着床前遺伝子診断技術、第三者の配偶子や子宮を利用した不妊治療、未成熟卵子・未成熟精子の利用、あるいは余剰胚を用いたクローン技術の応用による疾患の治療といった技術が実際に臨床応用可能となってきた。そのため臨床応用にあたっては高度な技術と共に高い倫理観に裏付けられた一定の規定に基づいて行われる必要があり、これらの技術を行う施設が備えるべき条件を明示することは緊急の課題となっている。本研究では、アメリカ・イギリス・フランス・ドイツ等の諸外国における生殖補助医療施設が有すべき条件を定めた複数の報告を参考とし、前述した高度生殖補助医療技術を行う施設が備えるべき基準を検討した。

研究協力者

吉村 泰典	慶應義塾大学医学部 産婦人科教授
田原 隆三	昭和大学医学部 産婦人科助教授
岩崎 信爾	昭和大学医学部 産婦人科講師
柴原 浩章	自治医科大学産婦人科 助教授

A. 研究目的

わが国で体外受精胚移植法による妊娠・出産例が初めて報告されてからすでに15年が経過し、本法による出生児数が毎年10,000人、全出生の1%を数えるようになったことから考慮しても、本法は不妊症治療の中心的役割を担う位置を確立しつつあるといえる¹⁾。これまでわが国において体外受精施設の設備および人的資源の整備については、個々の施設の自主規制に任されてきた。このシステムがこれまで大過なく運営されてきた大きな理由は、日本産科婦人科学会がいち早く生殖補助医療の応用指針を公表したことの他に、体外受精法・顕微授精法が、ある程度確立した培養技術を用い、婚姻した夫婦間の成熟した配偶子(精子・卵子)のみを用いて施行されていたため、技術的・倫理的に問題となる点が少なかったことにある。

しかしながら近年の生殖科学の急速な発展により、着床前遺伝子診断技術、第三者の配偶子や子宮を利用した不妊治療、未成熟卵子・未成熟精子の利用、あるいは余剰胚を用いたクローン技術の応用による疾患の治療といった技術が実際に臨床応用可能となってきた。このような高度生殖補助医療技術は、胎児の選別、親子関係の変化、胚の細胞生物学的あるいは遺伝学的改変を来す可能性をも包含している。そのため臨床応用にあたっては高度な技術と共に高い倫理観に裏付けられた一定の規定に基づいて行われる必要があり、これらの技術を行う施設が備えるべき条件を明示することは緊急の課題となっている。従って着床前遺伝子診断、提供者の配偶子・胚を用いた治療、クローン技術を応用した臨床研究など高度生殖補助医療技術を行う施設が有すべき条件は、配偶子・胚に有害な影響を与えないための施設・設備といった、単にハード面のみにとどまらず、国・学会が定めた規定の遵守を目的とした有効な規制を可能とする、適正な専門資格の設定をその骨子とする従事者の資格面での整備がより重要である。

本研究では、アメリカ・イギリス・フランス・ドイツ等の諸外国における生殖補助医療施設が有すべき条件を

定めた複数の報告を参考とし、将来技術的に可能となってくると考えられる、前述した高度生殖補助医療技術を行う施設が備えるべき基準を検討した。

B. 研究方法

アメリカ・イギリス・フランス・ドイツ等の諸外国における生殖補助医療施設が有すべき条件を定めた複数の報告を参考として検討した。

C. 研究結果

I 施設基準

生殖補助医療を行う施設においては、配偶子や胚に対して有害な影響を与えないための基準が設けられるべきである。この基準は配偶子や胚の提供による生殖補助医療を行う施設においても遵守されるべきである。

(1) 体外受精培養室・前室 (IVF ラボ)

IVF ラボとは採卵された卵子の観察、媒精、顕微授精手技、精子処理や胚操作等のいわゆる IVF - ET (体外受精・胚移植) の胚取扱室を指す。ART (生殖補助医療) において安定した成績を収めるためにラボが果たす役割は非常に重要である。培養環境は配偶子、胚に直接影響を及ぼし、また運用における機能面からもラボの設計、配置には細やかな配慮が必要であり、さらに運用後のクオリティーコントロールも重

要である。

a. 衛生環境

①培養環境は高温、多湿であり、培養液は栄養価が高く、細菌や真菌類が増殖しやすい。そのため無菌的操作が行える環境が必要である。

②手術室並みの清浄度と無塵状態を保たなければならない。

③培養室内では無菌衣、帽子、マスクを用意しておき、入室時には必ず着用する。

④培養室・培養前室ともに不使用時には、紫外線を点灯し殺菌する。

⑤定期的に手術室のクリーン度検定の寒天培地シャーレを用いて、落下細菌試験を行い、空気の清潔度を確認することが望ましい。

⑥少なくとも1週間に1回は定期的に清掃を行うべきである。清掃の際、洗剤は用いず、水で湿らせた布で床面を含めたすべての部分のふき掃除をする。

b. 空気

①施設を作る前に、ラボ内と外の揮発性有機化学物質の濃度を測定しておくべきである。

②ラボ全体の空気を浄化する為、活性炭フィルターなどを使用することも考慮する。

③外部からの雑菌の進入を防ぐため、除菌フィルターを設置し空気を流入させ内部を陽圧に保つ。通常、毎時

7-15回の空気換気をしつつ陽圧(少なくとも0.10~0.20インチ水圧)とする方法がよい。

④ラボ内の空気は密閉された供給源と環流管のもと、100%ラボ外の空気を化学的および物理的フィルターに通したものをを用いるのが理想である。

c. 広さ

①採卵件数にもよるが、2名の胚培養士が平均1日1~2症例のIVFを処理するならば、少なくとも15~18m²程度のスペースは確保すべきである。

②ラボは安全な労働環境とART研究室の手技のクオリティを保証するために、十分な広さと適切な環境を確保しなければならない。この基準はART手技を成功させるため必要な無菌環境を規定するだけでなく、従業者の労働環境を保証できる。

③採卵する場所のできるだけ近くに設置する。採卵された卵は手術室と壁で隔てた位置にあるクリーンベンチ内の実体顕微鏡下で詳細かつ迅速に検鏡できるように設計することが望ましい。

④器具類は全て培養室の壁面に沿って配置し、中央部分はフリースペースとするのが望ましい。

⑤配管や機器の設置の際は、メンテナンスや修理作業をラボの外側で行えるような設計にして、極力業務の支障にならないように配慮する。

⑥あらかじめ、避難経路が確保された設計にする。

d. 出入り口

①ラボの出入り口が採卵室(手術室を利用してれば手術室)と共有で1箇所の場合、不備を生じるので、できれば採卵室とは別にラボに出入り口があるほうが良い。

②培養室前室にはエアカーテンを設置し二重扉とする。

③ドアは施錠できるようにする。

e. 照明

①ラボの室内は自然光(太陽光)を避け、室内照明だけとすることが望ましい。

②胚への影響をコントロールするため、自然光、蛍光灯、顕微鏡からの紫外線を遮断する。

③顕微鏡には紫外線カットフィルターを取り付ける。

④ハンドリングチェンバーや顕微授精装置のフードに紫外線カットフィルムを貼る。

⑤室内光量は、顕微授精の針の取り付けや卵、胚の移動に支障がない程度に少し下げるべきである。

f. 温度・湿度

①室内の温度、湿度は、作業員が最も能率よく仕事ができる条件に設定する。一般に卵、胚培養温度は37℃が用いられ、培養器から出し入れするディッシュも同様の環境が望ましいとの

考えから、ラボの室温を 30℃あるいはそれ以上に保つべきとする考えもあるが、これは作業能率の低下をもたらす危険があり、逆効果と考えられる。但し、必要に応じてラボ内の温度は 30-35℃に、湿度は 40%以下に調節可能であることが望ましい。

g. 振動・音響

- ①音響は（作業工事現場のようなものを別とすれば）なんら問題ない。
- ②顕微授精を行う際には、除振台を設置する等の配慮が必要である。
- ③クリニックが交通量の多い道路に隣接しているような場合には最初から強固な架台を用意しておく必要がある。

h. クリーンベンチ

- ①配偶子や胚の操作、培養液の調整などはすべてクリーンベンチ内で行う。
- ②不使用时には 70%アルコール消毒、UV 照射を必ず行う。
- ③チャンバー内に設置するものは必要最少限とし、実体顕微鏡、ウォームプレート、ヒートブロック以外はなるべく恒常的におかないようにする。

i. インキュベーター

- ①使用者はあらかじめ使用説明書をよく読み、調節や補正の方法に習熟しておく必要がある。使用前に内側の棚を全て取り外し、その内部の構造をよく確認しておく
- ②必ず 2 台以上設置する。

③インキュベーター内は雑菌が繁殖しやすい環境にあり、定期的に清掃、消毒が必要である。

④温度、湿度、酸素濃度などを一定の時間を決めて毎日点検する。チェックリストはインキュベーターの扉に貼っておいて記入しやすくしておくことが望ましい。

⑤年に 1・2 回は業者による徹底点検を行うようにするのが望ましい。

⑥不慮の事故（故障、停電など）の際の対応のほか、胚発育の環境の面からも扉の開閉は最小限にすべきである。

⑦ART 症例の数：設置インキュベーターの数の比は一概にはいえないが、原則として、その比は最小限に抑えられるべきであり、1 台のインキュベーターに対して 4 症例の比率になることが望ましい。

j. 倒立位相差顕微鏡・顕微授精用装置

①顕微授精を行うため、倒立位相差顕微鏡とマニピュレーターの設置が必要である。

②テレビモニターシステムを付属すれば、モニターを見ながら操作することが出来るためなお良い。

k. 液体窒素容器

①火事や停電の時には液体窒素の場所をすぐに移動させなければならない。そのため、あらかじめ建物の出口の近くに液体窒素用の保存スペースを確保しておくべき。

②あらかじめ液体窒素の運搬が比較的簡単にできるようにルートを設定して火事などに備える。

1. その他

①ヒト、動物、そして危険をとまなう化学物質を扱うにあたり、すべての国、自治体が定める規制に従わなければならない。

②実体顕微鏡、生物顕微鏡、凍結用プログラムフリーザーを配置する。

③壁面からの揮発性物質をなくすため、床はビニール、壁はタイル、または非揮発性塗料で塗装する。

④壁や天井は極力配管による貫通を少なくする。

(2) 採卵・移植室、回復室

①採卵室は手術室に準じた設備とする。

②麻酔器、救急時の蘇生器、バイタルサイン確認のための酸素分圧モニター、心電図モニターを常備しておくことが必要である。

③超音波装置、低圧吸引ポンプ、内視鏡診断設備などを設置する。

④培養室の近傍に設置し卵や胚の受け渡しができるようにする。

(3) 採精室

①プライベートを重視した清潔な環境が必要である。

②採精室は音響遮断で広すぎないようにし、手洗い場を設置する。

③どのように採精をするかわかるよう、部屋の中にわかりやすい指示書を置いておく。

④採精室は調精室と受け渡し窓で結ばれ、ベルなどを準備し、患者が採精を終えてカップをドアの前においたことを知らせるようにする。そうすることにより、患者が精液を自分の手で持って行かずに済む。

(4) 基礎研究室

①ARTは発展途上の学問であり、未知領域の研究、実験には公的病院、大学研究施設、農学、畜産学など多くの研究者の協力が今後とも必要になってくる。したがって、大学病院など高次ART施設では、技術研修医や新人の技術訓練、あるいは研究施設として、臨床で用いるラボとは別に基礎実験用の研究室設備を持ち、ARTにおける先端施設としての役割を果たす義務がある。

②基礎実験室内は無菌、無塵で安定した室温を保つことが重要で、直射日光、高温・多湿、ほこりなどの立ちやすい場所、および振動や衝撃のある場所は避けるべきである。

③主に必要な実験室内設備について(表1)に示した。臨床用ラボとの相違点として顕微授精用マイクロピペット作製装置、FISH用蛍光顕微鏡装置、PCR用装置一式などが挙げられる。

(表1) 基礎研究室室内設備

クリーンベンチ

1. CO₂ (O₂) 培養器
2. 双眼実体顕微鏡
3. 倒立位相差顕微鏡
4. 生物顕微鏡
5. 顕微授精用装置一式
6. 顕微授精用マイクロピペット
作製装置
7. 胚凍結保存用装置一式
8. FISH用蛍光顕微鏡装置
9. PCR用装置一式
10. マルチブロックヒーター
11. 超純水製造装置
12. 遠心分離機
13. 冷凍冷蔵庫
14. pHメーター
15. オートクレーブ

(5) 最小限必要な機器

1. クリーンベンチ
2. CO₂ (N₂-O₂-CO₂) 培養器
3. 実体顕微鏡
4. 生物顕微鏡
5. 顕微授精装置一式
倒立顕微鏡
ステージ恒温プレート
マイクロマニピュレーター一式
6. プログラムフリーザー
7. 液体窒素容器
8. 精子算定盤 (またはコンピューター
一精液分析装置)
9. 遠心分離器
10. 冷蔵庫

11. ディスポーザブル器具
(注射器など)

II 倫理委員会の設置

精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療を施行するために、医療機関は倫理委員会を設置することが必要である。医療機関において、生殖補助医療を受けるための不妊症夫婦の医学的適応や適切な手続の下にヒト精子・卵子・胚が提供されていることを担保するために、厳格な審査を行う倫理委員会を設置する。

(1) 医療機関の倫理委員会は、次の各号に掲げる業務を行うものとする。

①配偶子・胚提供による生殖補助医療について審査を行い、その適否、留意事項、改善事項等について、その医療機関の長に対し意見を提出するとともに、当該審査の過程の記録を作成し、これを保管すること。

②生殖補助医療の進行状況及び結果について報告を受け、必要に応じて調査を行い、その留意事項、改善事項等について医療機関の長に対し意見を提出すること。

(2) 医療機関の倫理委員会は次の各号に掲げる要件を満たすものとする。

①生殖補助医療の医学的妥当性及び倫理的妥当性を総合的に審査できるよう、生物学、医学及び法律に関する専門家、カウンセラー、生命倫理に関

する意見を述べるにふさわしい識見を有する者ならびに一般の国民の立場で意見を述べられる者から構成されていること。

②委員のうち二名以上は、医療機関の関係者以外の者が含まれていること。

③委員のうち二名以上は、女性が含まれていること。

④倫理審査委員会の活動の自由及び独立が保障されるよう適切な運営手続が定められているものであること。

⑤倫理審査委員会の構成、組織及び運営ならびに議事の内容の公開その他生殖医療計画の審査に必要な手続に関する規則が定められ、公開されていること。

Ⅲ 高次 ART 施設に必要なスタッフ

遺伝子診断、および配偶子提供等を含む高次の生殖補助医療を行う施設においては、患者および提供者の個人情報情報を厳重に保管し、治療の記録を厳重に保管し、配偶子および胚を適正かつ慎重に扱うという目的のため、責任者のみならず当該医療に従事する者全員が、高い倫理観と責任感を持つことが必須である。その上で、実際に高次生殖補助医療にたずさわる臨床医師、看護スタッフ、カウンセラー、そして実際に胚を取り扱う培養室スタッフのすべてが、下記に述べる一定以上の技術水準を満たしていなければ

ならない。

(1) 実施責任者（1名）

医師の資格を持つ責任者は、当該施設で施行される高次生殖医療技術にたずさわる全ての個人について、決められた書式に従って適当な機関に報告する義務があるとともに、変更があった場合には遅滞なく報告しなければならない。また責任者は下記の事に関して最終的な責任を負う。

①当該施設で実際の高次生殖補助技術にたずさわるすべての従事者の倫理観、資格、経験が当該技術を行うのに適切な基準を満たしていること。

②当該施設で行う高次生殖補助技術に必要な機具、器材を遅滞なく供給すること。

③当該施設で取り扱う配偶子、胚の保存、破棄に関して適切な同意書を患者と取り交わし、また記録として保存すること。

④当該施設で施行する高次生殖補助技術の水準を維持するために必要な研修を実際に当該医療にたずさわる従事者すべてに義務づけること。

⑤当該施設および当該医療にたずさわる従事者すべてが、当該医療を施行するために条件を満たしていることを定期的に評価し、また報告すること。

(2) 実施医師（数名）

実際の患者の治療にたずさわる実施医師は全て、その登録の際に産婦人

科領域における主なる学会*の認定医であるとともに、適切な生殖補助医療実施施設で通算5年以上実際の生殖補助医療に従事した経験を持つものとする。さらに、登録の時点で別に定める生殖補助医療あるいは遺伝学に関する学会**に5年以上在籍したものでなければならない。

実施医師は、国またはそれに準ずる機関が定める高次生殖補助医療技術にかかわる規定を誠実に遵守しなければならない。また実施医師は、新しい治療技術およびそれにかかわる倫理諸問題に対する高い知識を維持するため、定期的に関連学術集会に出席しなければならない。

**例えば日本産科婦人科学会*、日本不妊学会、日本受精着床学会、日本哺乳動物卵子学会、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会、臨床遺伝学会など

(3) 配偶子・胚取り扱いにたずさわる技術者

高次生殖医療施設で実際の配偶子・胚の取り扱いを行う全ての技術者は、医師、看護婦、臨床検査技師、または胚培養士のいずれかの資格をもつもので、適当な生殖補助医療施設で1年間以上の実務経験のあるものに限る。

① 配偶子・胚取り扱い責任者

配偶子・胚取り扱い責任者はその登録にあたって、施設内における配偶

子・胚の取り扱い(配偶子・胚の培養・保存、記録の保管)を適切に施行するために十分な期間の実務経験と、配偶子・胚提供・遺伝子検査の意義と重要性を理解できるために十分な知識をもつ必要があるため、胚培養士の資格***をもち、適切な生殖補助医療施設において3年間以上の実務経験を有するものとする。

配偶子・胚取り扱い責任者は、国またはそれに準ずる機関が定める高次生殖補助医療技術にかかわる規定を誠実に遵守しなければならない。また配偶子・胚取り扱い責任者は、新しい治療技術およびそれにかかわる倫理諸問題に対する高い知識を維持するため、定期的に関連学術集会に出席しなければならない。

***胚培養士認定(例えばすでに発足している日本哺乳動物卵子学会認定生殖補助医療胚培養士資格審査)については別に示す。

② 配偶子・胚取り扱い協力者

高次生殖医療施設で実際の配偶子・胚の取り扱いを行う責任者以外の全ての技術者は、医師、看護婦、臨床検査技師、または胚培養士のいずれかの資格をもつもので、適切な生殖補助医療施設で1年間以上の実務経験があるものに限る。

(4) その他

高次生殖補助技術に従事する看護

従事者は、当該技術における個人情報の重要性、記録の重要性等について深い知識と高い倫理観を持っていなければならない。また高次生殖補助技術を行う施設では、必要に応じて精神治療の資格を持っている医師、心理カウンセラー、遺伝カウンセラーなどに患者が速やかに助言を受けられるような制度が強く望まれる。

参考文献

(1)厚生労働省監修。厚生労働白書、平成13年版、(株)ぎょうせい、東京、pp300

F. 研究発表及び G. 知的所有権の取得状況

特になし。

厚生科学研究費補助金(子供家庭総合研究事業)
(分担)総合研究報告書

生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究
—生殖補助医療の適用に関する研究—

分担研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科教授

(研究要旨)本研究では、現在わが国においても急速に普及しつつある生殖補助医療の適用・運用に関する指針を作成することを目的とした。卵管性不妊に対しては、低侵襲的なFTが極めて有効であり、体外受精の前に第一義に試みられるべき治療法であると考えられた。ゴナドトロピン療法の適応として副作用の発生しやすい多嚢胞性卵巣症候群には、FSH 低用量漸増療法とFSH-GnRH 律動投与法が副作用の発現率が低く、安全かつ有効な治療法であると考えられた。不妊原因の一つとして近年増加傾向のみられる子宮内膜症においては、腹腔鏡手術が応用されるべきであるが、腹腔鏡検査に先立ちより低侵襲な経膈注水腹腔鏡検査を導入することにより、卵管病変や機能を評価することが可能であった。造精機能障害の男性においては、顕微授精が有効な治療法であるが、精子濃度が 10^6 /ml以下の症例では7.6%にY染色体のAZFc領域に微小欠失が確認され、顕微授精により男子が出産された場合、その微小欠失が遺伝することが明らかとなり、Y染色体長腕上の微小欠失の検査を行うべきであると考えられた。

A. 研究目的

体外受精・胚移植は元来卵管性不妊症のため開発された医療技術であったが、近年は原因不明不妊や男性不妊に対しても応用されるようになってきている。しかしながら、これら生殖補助医療技術が必ずしも適正に運用されていると言えない状況もみられるようになってきている。本研究では、現在わが国においても急速に普及しつつある生殖補助医療の適用・運用に関する指針を作成することを目的とした。そこで、まず本研究では卵管性不妊の場合の診断法および卵管鏡下卵管形成術(falloposcopic tuboplasty;FT)や体外受精の適用に関するガイドラインを作成する。男性不妊症・原因不明不妊症の場合には、配偶者間人工授精・腹腔鏡検査の施行の有無および施行回数や体外受精・顕微授精の応用に関するガイドラインを作成する。排卵障害による不妊婦人に対するゴナドトロピン療法に関しては、とくに副作用軽減の

ための新しい排卵誘発法の有効性について検討する。さらに、排卵障害に関する排卵誘発法の選択に関するガイドラインも作成する。また、無精子症および重症乏精子症を原因とする男性不妊症患者では、Y染色体長腕上での微小欠失の有無を検索した。同時に、男性不妊症患者に対し生殖補助医療を応用する際にこれら遺伝子異常の検査を実施していくかについての基準を作製することを目的とした。

B. 研究方法

(1)卵管性不妊症に対する治療指針-卵管鏡下卵管形成(FT)と体外受精の選択

子宮卵管造影・通気・通水・子宮鏡下選択的卵管通水によって卵管留水症や通過障害と診断された患者に対し、卵管形成を目的に経頸管FT(TCFT)及び経卵管采FT(TFFD)を施行し、通過成績及び妊娠予後を検討した。その結果をもとに、卵管性不妊の取り扱い基準を作製し

た。

(2)男性不妊症に対する生殖補助医療技術の応用に対するガイドライン

男性不妊症に対して、生殖補助医療技術(ART)としての人工授精(AIH)、体外受精・胚移植(IVF-ET)、卵細胞質内精子注入法(ICSI)などの治療法を選択するための取り扱い基準を作製した。

(3)ゴナドトロピン療法における副作用軽減の工夫

視床下部性排卵障害及び多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者を対象に、FSH低用量維持療法(FSH低用量療法)とFSH—GnRH律動投与療法(FSH—GnRH療法)を施行し、排卵障害患者に対する排卵誘発法の取り扱い基準を作製した。

(4)子宮内膜症への生殖補助医療(ART)の適応

子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術である適応基準を作製すると同時に、より低侵襲な経膈注水腹腔鏡検査の有用性について検討した。

(5)男性不妊症における精子形成関連遺伝子の意義

患者の末梢血、臍帯血及び精子を採取してDNAを分離してPCRを用いてY染色体長腕のAZFc領域の遺伝子を中心に増幅を行い、その領域での欠失の有無を検討した。さらに、無精子症および乏精子症患者におけるY染色体長腕上の微小欠失の診断の手順について検討した。

C. 研究結果・D. 考察

(1)卵管性不妊症に対する治療指針-卵管鏡下卵管形成と体外受精の選択

卵管性不妊患者に対する新しい低侵襲な治療法として、開発された卵管鏡下卵管形成(falloposcopic tuboplasty:FT)法の治療効果を、通過性回復に関する成績および治療後の妊孕性を評価することで不妊治療における有効性と位置付けについて総括した。FT法の方法として、カテーテルを子宮頸管から挿入して、子宮

側卵管口にアプローチする原法のtranscervical FTすなわちTCFTと、新たに開発したカテーテル長10cmを超える遠位部末梢側の病変の治療に対して腹腔鏡的に卵管采からFTを行うtransfimbrial FTすなわちTFFTの2法を開発し、治療として実施した。406名757卵管の治療成績は、卵管別では術中に通過性回復が得られたものが89.0%で、少なくとも片方の卵管が通過性回復を生じた患者別成績は95.8%に及んだ。1回治療後に再開塞を生じた例は6%であり、再度FT法の適応とした。治療後に自然妊娠または人工授精によって妊娠に至った例は73例に達した。妊娠率が、治療後経過期間は各症例で異なるが2年以上経過した症例のうち妊娠例は、全治療症例のうち24.5%、FT成功例のうち30.3%であった。妊娠例における年齢構成は、妊娠例と非妊娠例では年齢および不妊期間には、有意な差を認めなかった。

病変部位に関しては、間質部病変を少なくともどちらかの卵管に有している例を合計すると、妊娠例で74.9%におよび、極めて高い頻度で間質部に病変を生じており、本治療にとって有用性の高い適応であることを示した。また、妊娠例、非妊娠例で、各病変部位の分布に傾向の差を認めなかった。この理由としてTFFTの開発によって、膨大部病変の治療効果が向上した要素が考えられた。妊娠例におけるFT治療時に確認された病変部位の総計では、間質部が最も多く、また治療効果の面からも有効であることを示した。卵管病変の原因として、クラミジア感染症が指摘されているが、TCFT症例では35.8%、TFFTを必要とした症例では42.9%がクラミジア抗体陽性であり、統計的に有意とはいえないが、卵管遠位末梢部の病変を有する症例にクラミジア感染症の既往の多い傾向を示した。FT治療後に妊娠が成立するまでの期間が平均7.3ヶ月であり、治療後1年以内の経過で成立した症例は妊娠症例のうちの86.7%を占めた。

卵管通過障害を認める不妊治療として、低侵襲な TCFT を第一選択とし、卵管周囲癒着および卵管留水症に代表される末梢域の通過障害に対しては TFFT を選択することは極めて有効性が高い。治療経過として TCFT 治療後 1 年を超える経過で不妊である場合は、体外受精もしくは腹腔鏡などの他の治療法への移行を考慮すべきであると思われる。

(2) 男性不妊症に対する生殖補助医療技術の応用に対するガイドライン

1. 男性不妊症の例の取り扱い

精液検査異常例は人工授精(AIH)の適応となる。精子濃度が 5×10^6 /ml 未満または運動率が 10% 未満では適応としない。これより劣悪な精液所見例では運動性良好精子回収法を行って体外受精(IVF)での培精精子濃度が得られる場合には IVF を選択し、そうでない場合には顕微授精(ICSI)を選択する。AIH の有効性の判定は原則として 7 回実施して行い、無効時は IVF を選択する。IVF は 4 回実施し有効性を評価する。IVF での受精障害例には ICSI を選択する。ICSI は 5 回実施して有効性を評価する。ICSI での受精障害例には現在治療法がなく、少なくとも 2 回は ICSI を試みてよい。

2. 不動精子例の取り扱い

不動精子しか回収できない例には少なくとも 4 回精液採取を反復して行い運動精子を得る。それが無効時には精巣精子回収法(TESE)の適応となる。

3. 無精子症例の取り扱い

閉塞性か非閉塞性かの診断が泌尿器科医におって行わなければならない。

① 閉塞性の場合

精路再建手術の適応がある場合にはこれを実施する。実施が困難あるいは術後に十分な精子が得られない場合には経皮下精巣上体穿刺法(PESA)を実施し、無効時には精巣上体精子回収法(MESA)、さらに無効時には精巣精子回収法(TESE)を考慮する。手術適応がない場合には PESA より開始する。TESE で運動精子

が得られない場合、希望があれば AID を行ってもよい。

② 非閉塞性の場合

泌尿器科医が精子回収の可能性を評価する。しかし、施術前の評価は困難なことが多く、精巣生検を実施する際には同時に ART を計画してもよい。治療を受ける夫が染色体と造精機能関連遺伝子の検査を受けることは遺伝学的見地から重要である。AID は「精子の提供を受けなければ妊娠できない夫婦でかつ卵管不妊の原因を持たない夫婦」に限定されるべきで、無精子症例において「TESE によって精子が採取できなかったか、または採取される見込みがないと考えられる」場合に AID の適応となる。

(3) ゴナドトロピン療法における副作用軽減の工夫

ゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発法は、排卵障害による不妊婦人の治療法として有効性が高い反面、効果の高いゴナドトロピン療法を行った場合、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)、多胎妊娠の副作用を高率に引き起こすことが知られている。これらの副作用を軽減するためにゴナドトロピン療法の投与方法を工夫し、その検討結果をもとに安全性を考慮したゴナドトロピンによる排卵誘発法のガイドラインの作成を試みた。対象を視床下部性排卵障害および PCOS 患者に分け、それぞれに FSH 低用量漸増療法(FSH 低用量法)、FSH-GnRH パルス療法(FSH-GnRH 療法)を行い、通常の FSH 療法(通常法)と比較検討した。その結果、視床下部性排卵障害および PCOS 患者のいずれの場合も、排卵率、妊娠率は 3 法の間には有意差はなくいずれも良好であった。平均発育卵胞数、OHSS 発生率は FSH-GnRH 療法 < 低用量法 < 通常法の順であり、FSH-GnRH 療法と低用量法は通常法に比較して有意に低かった。なお、FSH-GnRH 療法は、低用量法よりも OHSS 発生率が有意に低く、3 法の中で副作用が最も軽度であった。OHSS の発生は、視床下部性排卵障害患者よりも PCOS 患者において高率であ

った。また、FSH-GnRH療法と低用量法の妊娠例のすべてが単胎妊娠であったのに対し、従来法では高率に多胎妊娠が発生した。治療日数は、通常法とFSH-GnRH療法の違いはなかったが、低用量法では有意に長かった。以上より、低用量法とFSH-GnRH療法は通常法に匹敵する効果を有し、多胎妊娠やOHSSの副作用を軽減する有用な方法であることが明らかになった。

FSH-GnRH療法は副作用の頻度は最も低く通院日数も少ないが、現在のところ保険適応がないので、治療日数が長く、またPCOSなどのハイリスク例では副作用予防効果が十分ではない点が問題であるが、現実的には保険診療の枠内で行える低用量法を選択することになる。FSH-GnRH療法はハイリスクなPCOSの治療において必要性が高く、将来健保収載されれば低用量法に代わる治療法になると思われる。

以上の結果より、ゴナドトロピンによる排卵誘発法のガイドラインとして、視床下部性の排卵障害ではまず通常法を行い、複数の卵胞発育があれば低用量法を行う。PCOSでは通常法は危険なのでまず低用量法を行い、ハイリスクの症例はFSH-GnRH療法を用いることが望ましいと考えられる。なお、1日も早いFSH-GnRH療法の保険適応が望まれる。

(4)子宮内膜症への生殖補助医療(ART)の適応

不妊症の原因検索において、腹腔鏡検査が実施されるがその際に子宮内膜症が発見されることは多い。また子宮内膜症の診断確定や進行期評価のために腹腔鏡検査が実施される。従来の子宮内膜症の治療指針としては、①腹腔鏡検査による診断、ステージの確定について、②GnRHないしダナゾールによる薬物療法がおこなわれ、③要すれば開腹手術が実施されるのが一般的であった。最終的にはARTが実施され、その成績は他の適応と同等ないし良好であることが明らかになっている。腹腔鏡下手術は、入院期間の短縮化が図れ、術後早期の社会復帰が可能となるため、従来開腹手術となっ

ていた子宮内膜症の治療に適応されている。

ダグラス窩から挿入したスコープで、骨盤内を観察する経腔注水腹腔鏡検査は、子宮内膜症による微細な卵管采の変化や卵管周囲の微細な癒着、繊維性の癒着などの卵管の多彩な情報を得ることができる。特に軽度子宮内膜症では、腹腔鏡検査に先立ちより低侵襲な経腔注水腹腔鏡検査を導入することにより、卵管采の微細な構造や卵管機能を評価することが可能となり、子宮内膜症における卵管因子の解明に有効と考えられ、その後の妊娠率を評価する上で重要である。原因不明と考えられていた不妊症の一部は、このような腹腔内の微細な変化が大きな意味を持つものとも考えられ、腹腔内環境の変化とともにARTの適応を考慮するときの判断材料となる可能性を残すものと言える。ただし、卵管機能障害の顕著な症例では、手術ないし薬物療法による妊娠成績は不良であり、早期のART適応が望まれる。その成績は他の適応と同等ないし良好であることが明らかになっている。

(5)男性不妊症における精子形成関連遺伝子の意義

①無精子症及び重症乏精子症患者 197名の末梢血DNAを解析した結果、15名(7.6%)にAZFc領域に欠失を同定した。患者を精子濃度にて分類して検討したところ欠失を認めた患者全員は、精子濃度が $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下であることを示した。一方、正常男性(精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上)30名を検討した結果、全く欠失は認めなかった。

②末梢血のDNAに微小欠失の認められた男性の精子における微小欠失の有無を検討した結果、Y染色体のある精子において同様の欠失が存在することが判明した。

③微小欠失を認めた不妊症男性において顕微授精を施行し男児を出産した3例について微小欠失の有無を検討した。それらの男児の臍帯血及び末梢血を検討した結果、3名すべてに欠失を認めた。さらに、その内1例は父親より