

図2. インターネット登録画面（妊娠から出産後まで）

ART/UMIN - Microsoft Internet Explorer

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(I) ツール(T) ヘルプ(H)

アドレス(AD) FWART-UMIN\_2ネット.htm

### ART / 2007年個別調査票 (妊娠から出産後まで)

UMIN ID: nakan-joc / 登録名: 日本産科婦人科学会事務局 / Authority: Administrator

この色の項目は、空欄では登録が完了しません。【必須入力】

2007年データ	999999 日本産科婦人科学会事務局
患者識別No.	123456東京
治療開始時の年齢	33歳
妊娠の有無	<input type="radio"/> 1なし <input type="radio"/> 2臨床妊娠(OS以上) (移植日: )
OSの数 (必須)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2不明
確認された胎児数 (必須)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2不明
妊娠の経緯 (必須)	<input type="checkbox"/> 1 自然(2週未満) <input type="checkbox"/> 2 子宮外妊娠 <input type="checkbox"/> 3 内外同時妊娠 <input type="checkbox"/> 4 人工妊娠中絶(理由: ) <input type="checkbox"/> 5 生産 <input type="checkbox"/> 6 死産 <input type="checkbox"/> 7 不明 <input type="checkbox"/> 7 産科手術 ( <input type="checkbox"/> 胎心停止 <input type="checkbox"/> 胎心維持 )
出産児数	* 妊娠の経緯で「生産」【死産】を選択した場合のみが必須です。 <input type="radio"/> 1 人(性別: (出生日: 年/月/日) ) <input type="radio"/> 2 不明
分娩様式	<input type="radio"/> 1 経産 <input type="radio"/> 2 剖切 <input type="radio"/> 3 経産および剖切 <input type="radio"/> 4 不明
産科合併症	<input type="radio"/> 1 なし <input type="radio"/> 2 あり <input type="radio"/> 3 不明

ART/UMIN - Microsoft Internet Explorer

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(I) ツール(T) ヘルプ(H)

アドレス(AD) FWART-UMIN\_2ネット.htm

産科合併症  3 不明

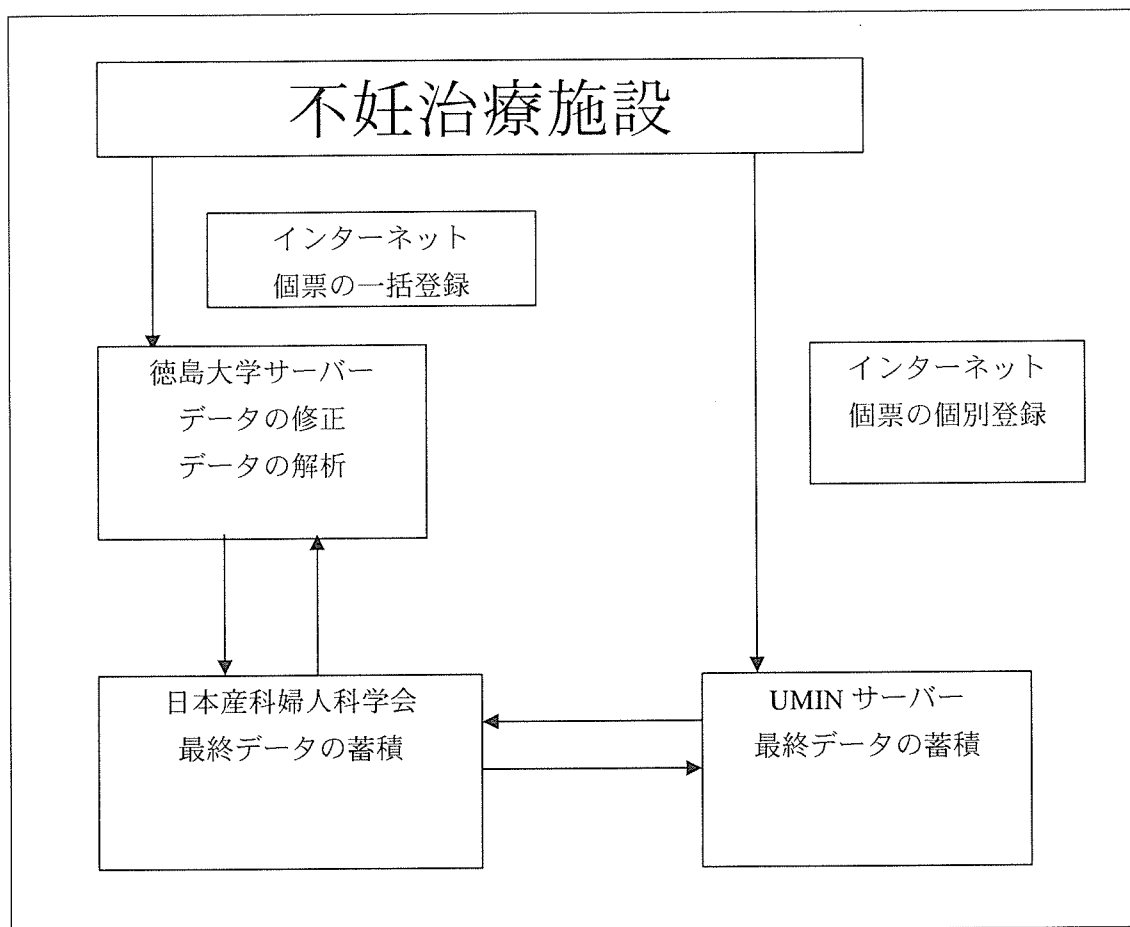
### 児の所見

	性別	出生児の在胎週数	出生時の体重	児の状況			生後、児の予後		
				生産 死産	一卵性 多胎	先天異常の状況	7日 未満	28日 未満	死亡月日 (西暦)
1 clear	<input type="radio"/> 1男 <input type="radio"/> 2女 <input type="radio"/> 3不明	<input type="radio"/> 1 週 <input type="radio"/> 2 不明	<input type="radio"/> 1 不明 <input type="radio"/> 2 不明	<input type="radio"/> 1 生産 <input type="radio"/> 2 死産 <input type="radio"/> 3 不明	<input type="radio"/> 1 Yes <input type="radio"/> 2 No <input type="radio"/> 3 不明		<input type="radio"/> 1 生存 <input type="radio"/> 2 死亡 <input type="radio"/> 3 不明	<input type="radio"/> 1 生存 <input type="radio"/> 2 死亡 <input type="radio"/> 3 不明	年/月/日
2 clear	<input type="radio"/> 1男 <input type="radio"/> 2女 <input type="radio"/> 3不明	<input type="radio"/> 1 週 <input type="radio"/> 2 不明	<input type="radio"/> 1 不明 <input type="radio"/> 2 不明	<input type="radio"/> 1 生産 <input type="radio"/> 2 死産 <input type="radio"/> 3 不明	<input type="radio"/> 1 Yes <input type="radio"/> 2 No <input type="radio"/> 3 不明		<input type="radio"/> 1 生存 <input type="radio"/> 2 死亡 <input type="radio"/> 3 不明	<input type="radio"/> 1 生存 <input type="radio"/> 2 死亡 <input type="radio"/> 3 不明	年/月/日
3 clear	<input type="radio"/> 1男 <input type="radio"/> 2女 <input type="radio"/> 3不明	<input type="radio"/> 1 週 <input type="radio"/> 2 不明	<input type="radio"/> 1 不明 <input type="radio"/> 2 不明	<input type="radio"/> 1 生産 <input type="radio"/> 2 死産 <input type="radio"/> 3 不明	<input type="radio"/> 1 Yes <input type="radio"/> 2 No <input type="radio"/> 3 不明		<input type="radio"/> 1 生存 <input type="radio"/> 2 死亡 <input type="radio"/> 3 不明	<input type="radio"/> 1 生存 <input type="radio"/> 2 死亡 <input type="radio"/> 3 不明	年/月/日
4 clear	<input type="radio"/> 1男 <input type="radio"/> 2女 <input type="radio"/> 3不明	<input type="radio"/> 1 週 <input type="radio"/> 2 不明	<input type="radio"/> 1 不明 <input type="radio"/> 2 不明	<input type="radio"/> 1 生産 <input type="radio"/> 2 死産 <input type="radio"/> 3 不明	<input type="radio"/> 1 Yes <input type="radio"/> 2 No <input type="radio"/> 3 不明		<input type="radio"/> 1 生存 <input type="radio"/> 2 死亡 <input type="radio"/> 3 不明	<input type="radio"/> 1 生存 <input type="radio"/> 2 死亡 <input type="radio"/> 3 不明	年/月/日

注: 出生児数に相当する数の児の所見を記入してください。

次へ進む

図 3. インターネット登録システム



## 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)

### 分担研究報告書

#### 生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む統合的運用システムに関する研究 多胎妊娠発生に関する研究

分担研究者 苛原 稔 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学 教授

#### 研究要旨

近年、不妊治療の技術の進歩はめざましく、不妊治療の成績は飛躍的に向上した。一方で多胎妊娠、特に3胎以上の超多胎妊娠は今も発生し問題となっている。今回、2003年から2005年の3年間に発生した3胎以上の多胎妊娠に関するアンケート調査を全国の主な不妊治療施設に対して実施した。3年間の推移をみると、3胎以上の多胎妊娠の発生数はほぼ一定であった。3胎以上の全体では体外受精、顕微授精(66.0%)が、4胎以上では排卵誘発(21.8%)が主要な発生原因であった。減数手術は、3胎以上の42.7%、4胎以上の80%に施行されていた。経過中に自然減数した症例、および減数手術を受けた症例では、在胎週数が長く母体合併症の発生率は低かった。

今後、3胎を減らすために、体外受精、顕微授精で多胎のリスクの高い症例に対して移植胚数を2個以下に制限することが必要と思われ、また、排卵誘発では多発排卵を防ぐ排卵誘発法とキャンセル基準の普及が急務であると考えられる。

#### 共同研究者

松崎利也 (徳島大学大学院女性医学講師)

田中尚子 (徳島大学大学院女性医学)

岩佐 武 (徳島大学大学院女性医学)

#### A. 研究目的

近年の不妊治療の技術の進歩はめざましく、性腺刺激ホルモンを使用した排卵誘発治療や、体外受精-胚移植を中心とした生殖補助医療技術の進歩によって、不妊治療の成績は飛躍的に向上した。しかし、1960年代半ばから多胎妊娠率は徐々に上昇し始め、ゴナドトロピン製剤が健康保険採用になった1970年代半ばに加速され、IVF-ETの導入が始まった1980年代後半から急速に上昇している。特徴的なことは、自然では頻度の少ない3胎以上の超多胎児の出生率が急速に上昇していることであり、不妊症診療の一般化によるものと考えられる。多胎妊娠は、母体の合併症や早産、未熟児出生などの医学的な問題だけでなく、患者およ

び家族への精神的、経済的負担やその他の社会的問題を引き起こしており、早急に解決すべき問題である。

これまで、不妊治療による多胎妊娠の発生の現状を把握する目的で、1994年～1996年(矢内原巧ら、平成8年度厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」)、1997年～1999年(青野敏博ら、平成11年度厚生科学研究「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方」)、2000年～2002年(苛原 稔ら、平成15年度厚生労働省成育医療研究委託事業「不妊治療による3胎以上の多胎妊娠の発生とその転帰の全国調査」)の3回にわたって不妊治療による3胎以上の多胎妊娠発生状況に関する全国調査が行なわれてきた。今回我々は、その後の

3年間の状況を把握し、問題点を検討することを目的に、2003年～2005年の3年間における、不妊治療による3胎以上の多胎妊娠の発生状況とその転帰についてアンケート調査を実施した。

## B. 研究方法

日本産科婦人科学会の「体外受精-胚移植、およびGIFTの臨床実施に関する登録」に登録されている全国の主な不妊治療施設645施設に対し、無記名のアンケート調査を行った。

調査対象期間は2003年1月1日～2005年12月31日までの3年間で、対象施設で成立した自然妊娠を含む3胎以上の妊娠症例の発生数および膜性診断、妊娠の転帰、減数手術施行の有無、児の転帰などを調査した。

今回のアンケート調査結果を集計、検討するとともに、過去3回の調査結果と比較した。

## C. 研究結果

アンケート調査を実施した645施設中、215施設(33.3%)より回答を得た。3胎以上の多胎妊娠の発生数は、2003年が191例、2004年が162例、2005年が211例であった。4胎以上に限ると、2003年が16例、2004年が17例、2005年が22例であった(図1)。

3胎以上の多胎妊娠の発生原因は、体外受精、顕微授精によるものが66%、排卵誘発によるものが31.0%であったが、4胎以上に限ると、体外受精、顕微授精によるものが21.8%、排卵誘発によるものが78.2%であった(図2)。

3胎以上の多胎妊娠全体に占める、4胎以上の妊娠の割合を過去の3つの報告と比較すると、体外受精、顕微授精では減少傾向にあったが、排卵誘発法では一定の割合のまま推移していた(図3)。

排卵誘発における3胎以上の多胎妊娠の発生原因の内訳は、ゴナドトロピン療法が76%、クロミフェン療法が24%であった(図

4)。また、体外受精、顕微授精における3胎以上の多胎妊娠の多くは、3個以内の胚移植により成立していたが、4胎以上では4-5個の胚移植により成立した症例も含まれていた(図5)。

3胎以上の多胎妊娠に対する減数手術施行率は、3年間の合計では42.7%(241/564)で、2003年は40.3%(77/191)、2004年は41.4%(67/162)、46%(97/211)であった(図6,7)。4胎以上の多胎妊娠では、80%(44/55)に減数手術が施行されていた(図7)。減数手術施行例では、主に2胎への減数が行なわれていた(図8)。

分娩時の胎数が3胎および4胎の症例は単胎、双胎の症例に比べ在胎週数が短く、母体合併症および新生児合併症の発生率が高かった。単胎、双胎は、自然減数の症例と減数手術を施行した症例の間に差を認めなかった(表1,2)。

## D. 考察

最近3年間における3胎以上の多胎妊娠の発生数の推移はほぼ一定であり、多胎妊娠の発生数自体は増加していないものと考えられる。3胎以上の多胎妊娠全体の発生原因は、体外受精、顕微授精によるものが多かったが、4胎以上に限ると、排卵誘発によるものが大部分を占めていた。3胎以上の多胎妊娠全体に占める、4胎以上の妊娠の割合を前回の調査結果と比較すると、体外受精、顕微授精では4胎以上の妊娠の占める割合が減少傾向にあったが、排卵誘発では変化が無かった。このことから体外受精、顕微授精では移植胚数の3個以内の制限が定着し4胎以上の多胎妊娠の発生が少なくなっていることがうかがわれた。一方、排卵誘発では依然として多発排卵が予防できていないと推察される。今後3胎以上の多胎妊娠の発生を減少させるためには、生殖補助医療では、移植胚数の上限を原則として2個に制限すること、排卵誘発では発育卵胞数の少ない排卵誘発とキャンセル

基準の普及をすすめる必要があると考えられる。

3胎以上の多胎妊娠全体に対する減数手術施行率は前回とほぼ同率で、特に4胎以上では高率に施行されていた。減数手術を施行した場合、早産のリスクや母体合併症を減少させることができることから、3胎以上の多胎妊娠が発生した場合に減数手術が多用されているものと考えられる。しかし、母体の心理的問題や、減数児の選択などの倫理的問題などの解決が困難な問題があり、減数手術は緊急避難的な選択肢と位置付けるべきである。

#### E. 結論

今後の不妊診療では、妊娠率の向上とともに、多胎妊娠の発生の防止が重要な課題であると考えられる。体外受精、顕微授精

では症例を選択した上で、移植胚数を減少すること、排卵誘発では多発排卵の防止とキャンセル基準を普及することが必要と考えられる。さらに、減数手術に関しては、問題の根本的解決策ではないことに留意する必要がある。

#### F. 参考文献

- 1) 矢内原巧 平成8年度厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」報告書：3-12, 1997
- 2) 青野敏博 平成11年度厚生科学研究「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方」報告書：799-806, 1998
- 3) 苛原 稔 平成15年度厚生労働省成育医療研究「不妊治療による3胎以上の多胎妊娠の発生とその転帰の全国調査」報告集：291-295, 2003

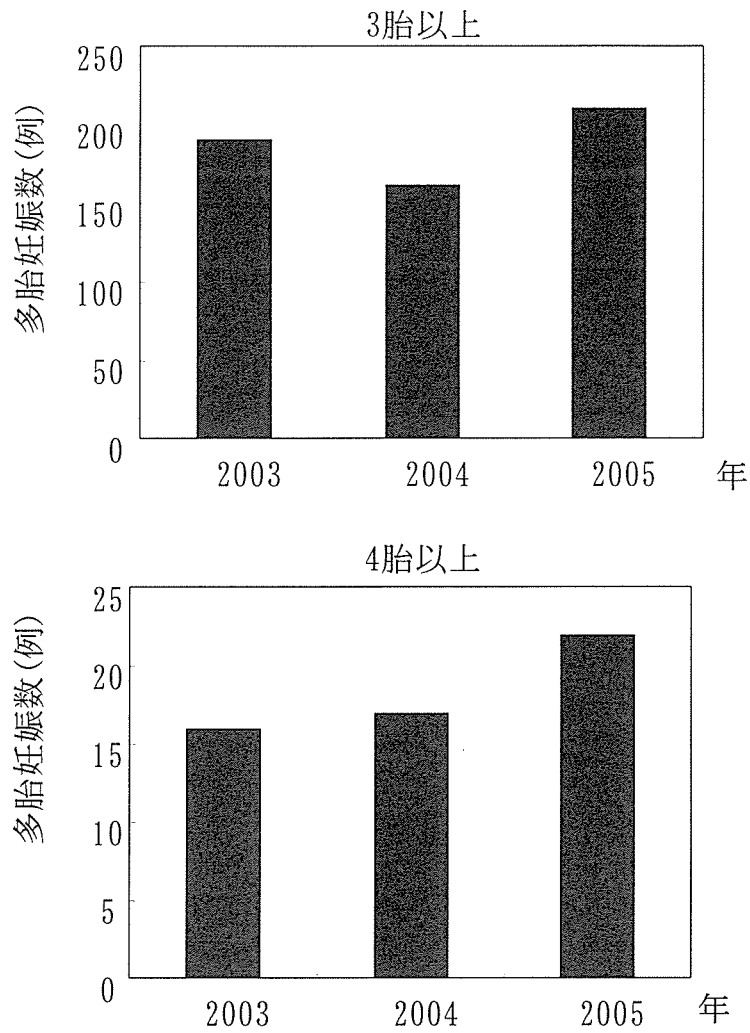


図1 年度別の3胎以上および4胎以上の多胎妊娠の発生数の変化

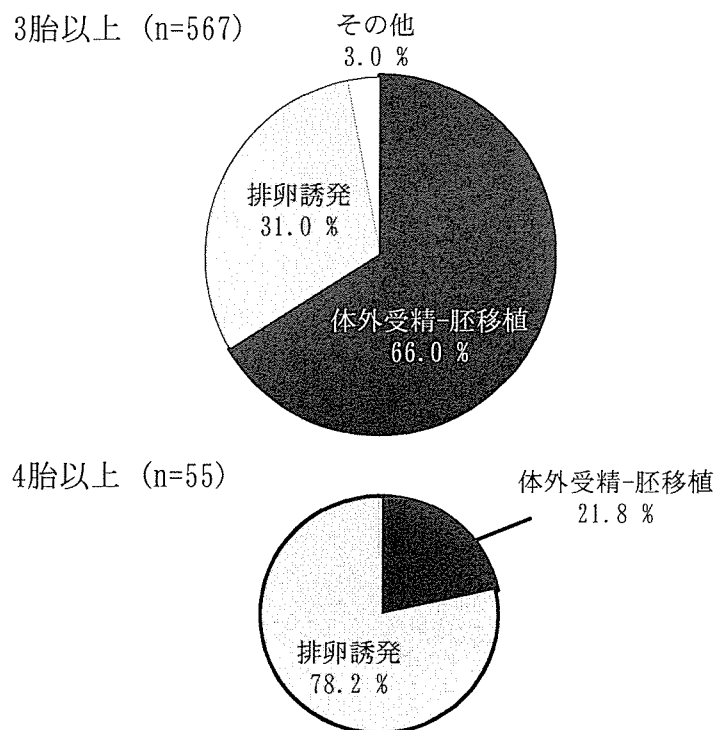


図2 3胎以上および4胎以上の多胎妊娠の発生原因

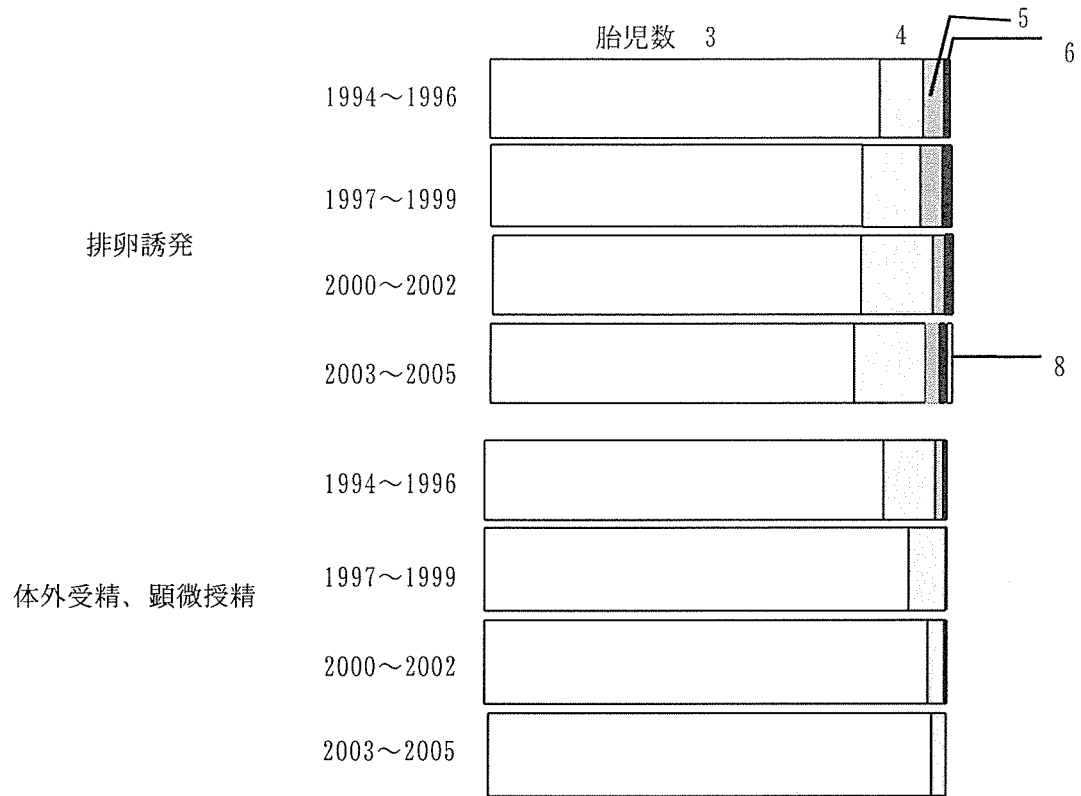


図3 3胎以上の多胎妊娠における胎児数の内訳の推移

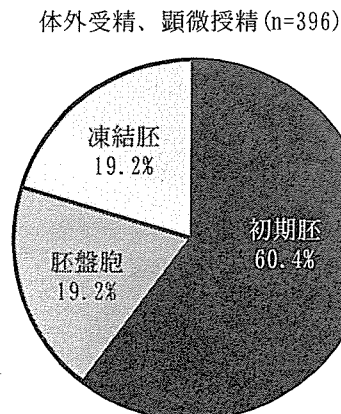
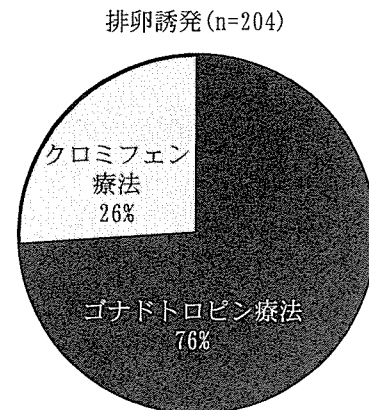


図4 排卵誘発および体外受精、顕微授精における3胎以上の多胎妊娠の発生原因の内訳

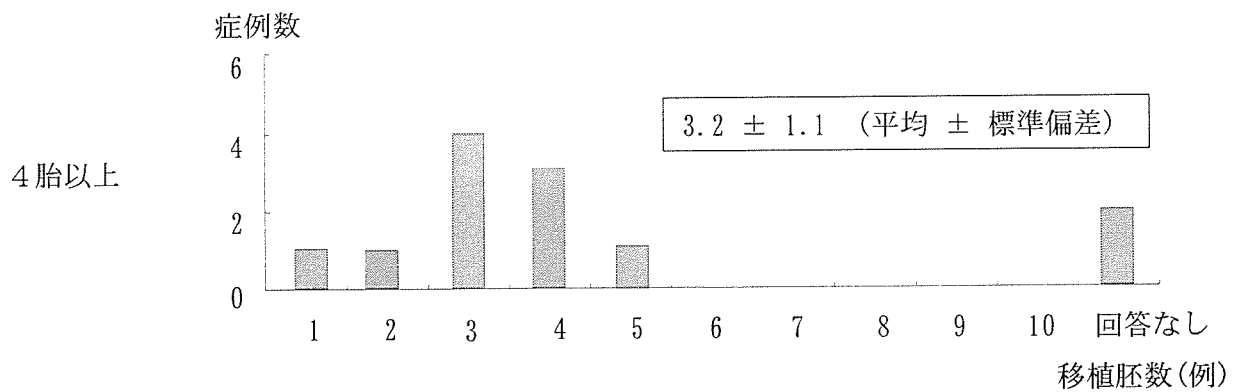
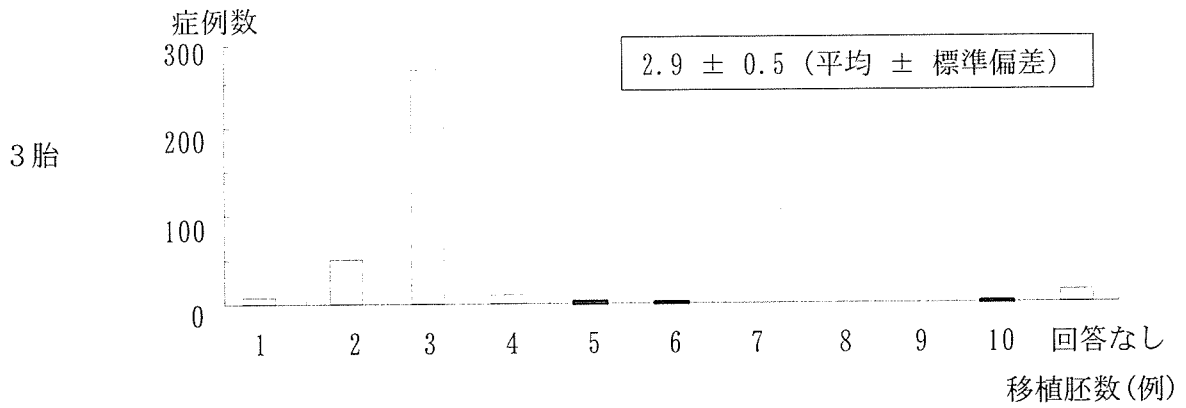


図5 体外受精、顕微授精により発生した3胎以上および4胎以上の多胎妊娠における移植胚数の分布

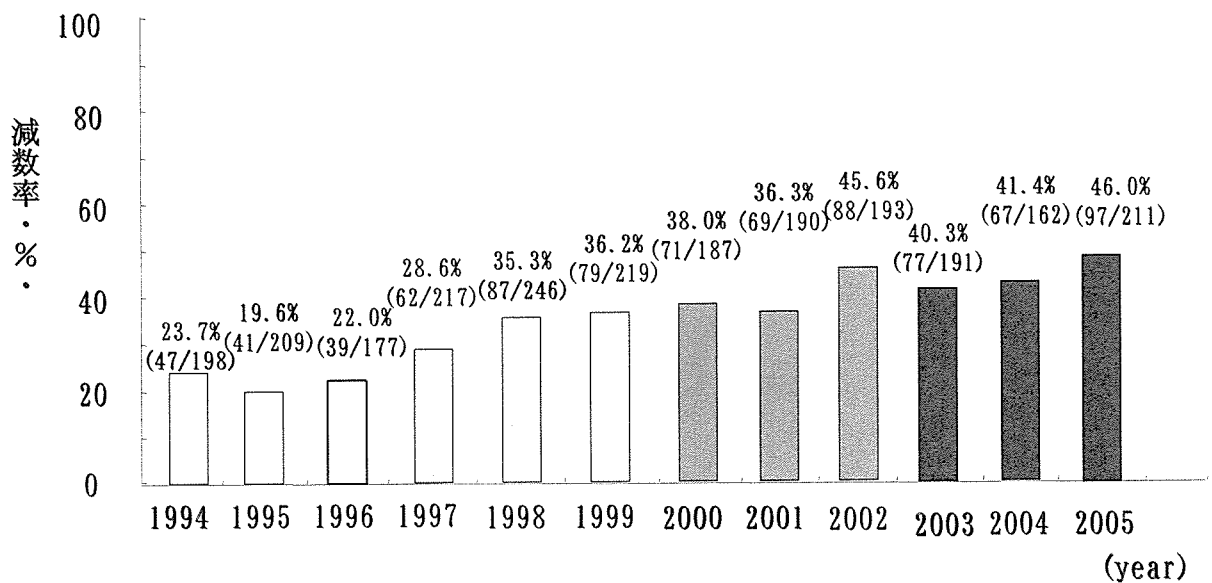


図6 3胎以上の多胎妊娠に対する減数手術施行率の年次推移



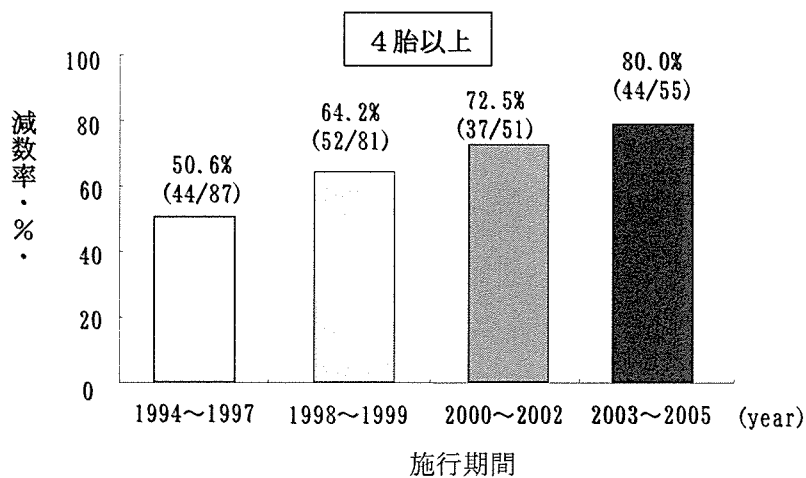
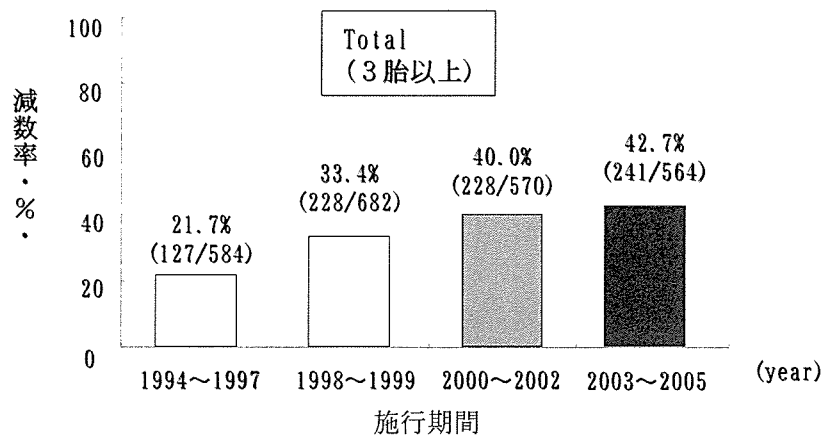


図7 3胎以上および4胎以上の多胎妊娠に対する減数手術施行率の推移

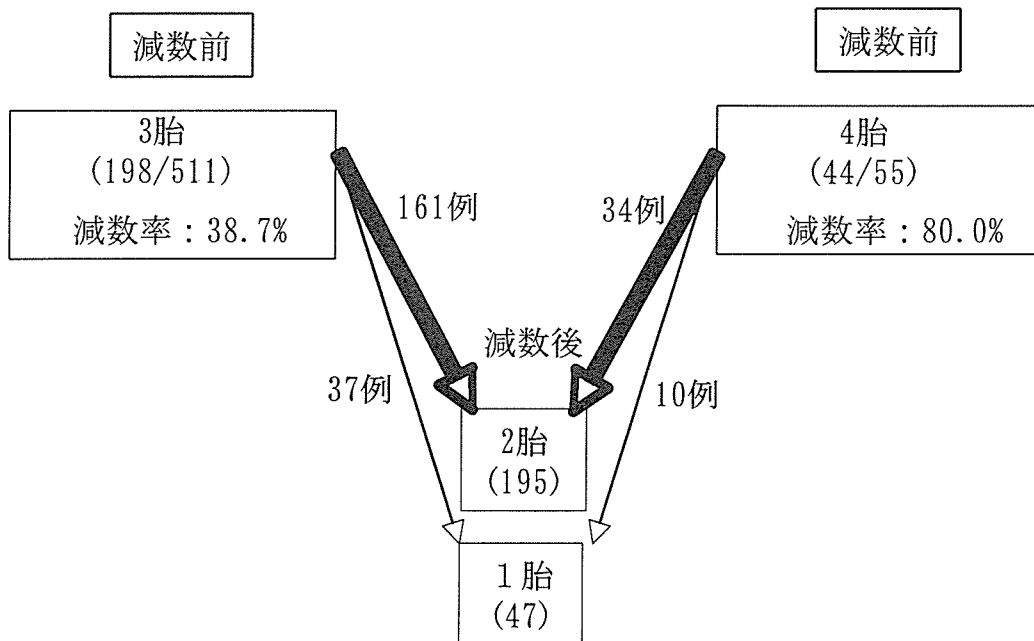


図8 減数手術施行例における減数の状況

表 1 母体の転帰

(平均±標準偏差)

初診時の胎児数	分娩時の胎児数	胎児消失 (週)	自然流産	母体の合併症	分娩週数
4	3 (n=1)	9.0	0% (0/1)	100% (2/2)	33.0
3	3 (n=191)	26.2 ± 9.3	0% (0/191)	71.7% (137/191)	32.2 ± 3.2 (19-37)
3	2 (n=35)	10.1 ± 6.3	0% (0/35)	37.1% (13/35)	35.2 ± 3.1 (22-38)
3	1 (n=15)	15.5 ± 10.6	0% (0/15)	13.3% (2/15)	38.5 ± 1.4 (36-40)
妊娠合併症	切迫流早産 139、妊娠高血圧症候群・中毒症 14、妊娠糖尿病 1、TTTS 8、前置胎盤 3、羊水過多 1、羊水過少 1、HELLP症候群 3、OHSS 2、IUGR 2、前期破水 2、血小板減少 1、脳梗塞 1、甲状腺機能亢進症 1、PROM 1、マロリーワイス症候群 1、肝機能障害 1、腎機能低下 1、無顆粒球症 1、頸管無力症 1、myomectomy後 1				

減数手術施行例	減数手術後の胎児数	減数後の胎児消失	減数後の自然流産	母体の合併症	分娩週数
	2 (n=123)	0 % (0/123)	0 % (0/123)	43.9% (54/123)	35.2 ± 3.1 weeks (19-39)
	1 (n=36)	13.9 % (5/36)	0 % (0/36)	22.2 % (8/36)	36.9 ± 4.3 weeks (22-41)
	総計 (n=159)	3.1 % (5/159)	0 % (0/159)	39.0 % (62/159)	35.6 ± 3.5 weeks (19-41)
妊娠合併症	切迫流早産 1、妊娠高血圧症候群・中毒症 12、頸管無力症 3、胎盤早期剥離 2、PROM 2、羊水過多 1、前期破 1、IUGR 1、汎下垂体性機能低下症 1、巨大子宮筋腫 1、羊膜絨毛膜炎1、早産 1、筋腫合併妊娠 1				

表 2 新生児の転帰

(平均±標準偏差)

初診時における胎児数	分娩時の胎児数	出生体重	新生児の合併症	新生児死亡	脳性麻痺	新生児入院
4	3 (n=1)	1778g (1526-1994)	0% (0/3)	0% (0/1)	0% (0/4)	100% (0/3)
3	3 (n=191)	1587.6±478.1g (148-2696)	7.5% (43/573)	1.7% (10/573)	0.64% (3/468)	60.3% (344/573)
3	2 (n=35)	2186±497.7g (452-3094)	7.1% (5/70)	1.4% (1/70)	0% (0/79)	21.4% (15/70)
3	1 (n=15)	2833±296.0g (2415-3372)	6.6% (1/15)	0% (0/15)	0% (0/16)	13.3% (2/15)
児合併症	RDS 13、低出生体重児 6、LBW 6、一過性多呼吸 3、死産 3、超低体重児呼吸窮迫症候群 3、動脈管開症 3、極低出生体重児 3、副耳 2、心室中隔欠損 2、低体重児 2、未熟児網膜症 1、くる病 1、心肥大 1、左心低形成 1、大脳皮質形成異常に伴う大田原症候群 1、VSD 1、右足指3本短い 1、PVL 1、ICH 1、右気胸チアノーゼ 1、呼吸障害 1、二分脊椎 1					

減数手術施行例	分娩時の胎児数	出生体重	新生児の合併症	新生児死亡	脳性麻痺	新生児入院
	2胎へ減数 (n=123)	2087.3± 511.9g (40-3100)	4.5 % (11/246)	0.8 % (2/246)	0 % (0/194)	68.3% (84/123)
	1胎へ減数 う (n=36)	2579.1± 693.9g (560-3490)	2.8% (1/36)	2.8 % (1/36)	0 % (0/27)	1.4 % (5/36)
	合計 (n=157)	2145.2± 564.3g (40-3490)	4.3 % (12/282)	1.1 % (3/282)	0 % (0/221)	56.0% (89/159)
児合併症	早産児 2、低出生体重児 2、停留睾丸 2、小顎症 1、軟口蓋裂 1、鎖肛 1、耳介低置 1、四肢内反 1、単一臍帯動脈 1、動脈管開存症1、紙様児 1、趾爪欠損 1、右小耳症 1					

## 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)

平成 18 年度分担研究報告書

### 生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む統合的運用システムに関する研究

#### —胚培養技術の安全管理ガイドラインに関する研究—

分担研究者 柳田 薫 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授

(研究要旨) 胚培養士は生殖補助医療の核心と考えられる領域を担当する重要なスタッフである。胚培養士の資格あるいは認定は任意学術団体が認定しているのが現状で、不妊治療を行っている施設には様々な教育背景を持つ胚培養士が存在しているのが実状である。そこで、胚培養士の質を一定レベル以上に維持し、ひいては胚培養士の質を向上させるために、胚培養士が研修して修得しなければならない知識、技術をガイドラインとして規定した。また、胚培養士によって生殖補助医療が実施される培養室について、安定した良好な臨床成績を維持するために、培養室管理ガイドラインも規定した。胚培養士の研修内容に関しては、胚培養士は配偶子や胚の培養、媒精、凍結保存、顕微授精など生殖補助医療のすべてをカバーする知識と技術が要求される。培養室の維持、機器の取り扱い、精液処理、採卵(検卵)および卵子処理、媒精(IVF)と受精の評価、顕微授精(ICSI)、培養・胚の評価・胚移植、凍結保存法、アシステッドハッチング(AHA)、精巣精子回収法による精子の調整、生殖生物学の知識、生殖医学の知識などについての修得項目をガイドラインとして示した。培養室維持管理に関しては、培養室の広さ、就業する胚培養士の人数、培養室に設置される機器(特にインキュベーターとクリーンベンチ)の管理、データ管理、危機管理についてのガイドラインを提示した。

#### [研究協力者]

片寄治男(福島県立医科大学医学部産婦人科講師)

笠井 剛(山梨大学医学部産婦人科講師)

渡邊英明(田園都市レディースクリニック 認定生殖補助医療胚培養士)

藤倉洋子(国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター認定生殖補助医療胚培養士)

はじめに

最新のデータによると、体外受精(IVF)や顕微授精(ここでは現在主として実施されている卵細胞質内精子注入法(ICSI)を指すものとする)が、日本全国で 627 施設(平成 16 年)で延べ約 83,000 件の採卵が実施されているところである<sup>1)</sup>。各施設ではハードウェアとして、生殖補助医療を実施するのに

必要な培養室、検査室、採卵室、胚移植室などを設置し、また、従事するスタッフとして専門の医師、専属の看護師、胚培養士、不妊カウンセラー、不妊コーディネーターをそろえているところである。生殖補助医療を実施するにあたり、望ましい施設のガイドラインおよび従事するスタッフのガイドラインを平成 17 年度の本研究で作成した<sup>2)</sup>。体外受精や顕微授精などの生殖補助医療では、医師が治療計画を行い採卵する。そして胚培養士が配偶子を適切に処理して、胚を得、それを医師が子宮に移植する。つまり、胚培養士は生殖補助医療の核心と考えられる領域を担当する重要なスタッフである。適切な研修を受けた胚培養士が就業していればよいが、胚培養士の資格あるいは認定は国家資格ではなく、任意学術団体(日本哺乳動物

卵子学会<sup>3)</sup>、日本臨床エンブリオロジスト学会<sup>4)</sup>が認定しているのが現状である。さらには、生殖補助医療の実施に必要なスタッフとして胚培養士がいることが規定されているわけでもない。よって、現在、本邦で不妊治療を行っている施設には様々な教育背景を持つ胚培養士が存在しているのが実状である。そこで、胚培養士の質を一定レベル以上に維持し、ひいては胚培養士の質を向上させるために、胚培養士が研修して修得しなければならない知識、技術をガイドラインとして規定することを目的とした。また、胚培養士によって生殖補助医療が実施される培養室についても、具備すべき要件や管理基準も設定されていないのが現状である。よって、安定した良好な臨床成績を維持するために、培養室管理ガイドラインも規定することを目的とした。

#### A. 胚培養士の研修内容に関するガイドライン

胚培養士によって培養室で行われる処理・操作には以下のものがある。

- 精液分析
- 運動性良好精子回収法
- 人工授精の準備
- 精子培養
- 採卵後の検卵
- 卵子の評価
- 卵子前培養
- 体外受精の媒精
- 顕微授精(卵細胞質内精子注入法)
- 受精卵培養
- 受精卵の評価
- 胚移植の準備
- 配偶子・胚の凍結保存
- アシステッドハッチング
- 未熟卵子の成熟培養
- 着床前遺伝子診断(PGD)

これらの項目は手技的に高度なもの(未熟卵子の成熟培養、着床前遺伝子診断など)が含まれるが、知識としてはいずれも必須なものである。それらをふまえて胚培養士が身につけなければならない(研

修しなければならない)知識・手技を「研修のためのガイドライン」として作成した。本文末に掲載した。

#### B. 培養室維持管理に関するガイドライン

培養室では配偶子そのものが処理の対象となる。また、近年、精子に付着した外来 DNA 断片が受精の際に卵子内に持ち込まれ、その結果、遺伝子改変受精卵が作成できることが研究報告されており、培養室内では配偶子や胚の遺伝的資質に対して影響を与えないことが重要となる。もちろん、ここに従事する胚培養士にとっても快適な環境でなければならない。これらのことを踏まえた適切な培養室環境を考える必要がある。しかし、培養室が具備すべき要件や管理基準は個々の施設の基準で設定されており、異なっているのが現状である。本研究では安定した良好な臨床成績を維持するための培養室管理ガイドラインを提示した。

##### 1 培養室環境について

###### 1) 広さ

おおよそ2名の配偶子・胚の取扱いに携わる胚培養士が平均1日1~2症例のIVFを処理する場合、少なくとも15~18 m<sup>2</sup>程度の室内面積が必要と考えられている<sup>5)</sup>。

###### 2) 胚培養士の人数

IVFの実施数にみあった適正な胚培養士数については、経験上胚培養士あたり50~100の採卵件数が適当であると言われてきた。アメリカでのデータからは(在籍している胚培養士数)= $0.47+(1$ 年間の胚移植件数/88.5)<sup>6)</sup>あるいは(在籍している胚培養士数)= $2.92+(1$ 年間のIVF件数 $\times 0.002)$ <sup>7)</sup>などと計算されており、前述の数値とほぼ一致する。前者のデータを表1に示した。これらをふまえて、合理的と思われる従事する胚培養士当たりの年間IVF実施件数を表2に示した。基本的には、胚培養士が二人でダブルチェックを行うことを考えると、最低でも2名の胚培養士が従事することが望まれる。

IVF 実施件数*	胚培養士の人数
100	1.6
250	3.3
400	5.0
1000	11.7

表 1 IVF 実施件数と従事する胚培養士数の関係

\*1 年間の胚移植件数

(McCulloh DH et al 2000)

胚培養士の人数	IVF 件数(年間)
1	～50
2	～150
3	～200
4	～300
5	～400
6	～500
12	～1000
23	～2000

表 2 IVF 件数をふまえた合理的な胚培養士の人数

### 3)前室など

培養室外の塵埃や感染因子を培養室内に持ち込まれるのを防ぐために前室、エアシャワーが設置されていることが望ましい。培養室エリアは施錠できることが必須である。培養室への入室には術衣への着替え、帽子とマスクの着用、および手洗いも必須である。

### 4)清浄度

培養室における日本医療福祉設備協会規格を表 3 に示した。培養室の清浄度はクラスⅡが望ましく、その設定が不可能なときにはクラスⅢ(陽圧仕様を除く)は必須と考える。クラスⅡとは清潔区域で、該当する部署としては手術室などであり、陽圧仕様で微生物濃度が 200CFU/m<sup>3</sup> 以下と規定される。クラスⅢとは準清潔区域で、該当する部署としては ICU, NICU, 分娩室などであり、陽圧仕様で微生物濃度が 200-500CFU/m<sup>3</sup> と規定され、陽圧仕様(0.1～0.2 インチ水圧)が要求される。既存の施設を陽圧仕様に改造する場合、大規模な改修が必要になることを考え、「陽圧仕様」は望ましい項目と捉えた。室内は独立した空調設備(HEPA フィルター装備が望ましい、不可の場合には HEPA フィルターを装備した小型の空気清浄機(毎時 7～15 回の空気換気が行える)を室内に設置することが必須と考えられる。また、室外から塵埃を持ち込まないように配慮する。

### 5)室温

室温は胚培養士が快適に仕事をする事ができる 24℃～27℃(変動幅は±1℃)に設定する。

### 6)照明

照明は自然光(太陽光)を避けて室内照明だけとし、照度調整ができることが望ましい。室内に窓がある場合は、太陽光を遮断するように工夫する。

清浄度クラス	名称	該当室	室内圧	微生物濃度
I	高度清潔区域	バイオクリーン手術室など	陽圧	10 CFU/m <sup>3</sup> 以下
II	清潔区域	手術室	陽圧	200CFU/m <sup>3</sup> 以下
III	準清潔区域	ICU, NICU, 分娩室	陽圧	200-500 CFU/m <sup>3</sup>
IV	一般清潔区域	一般病室、診察室、材料部など	等圧	(500 CFU/m <sup>3</sup> 以下)
V	汚染管理区 拡散防止区域	細菌検査室など トイレなど	陰圧 陰圧	(500 CFU/m <sup>3</sup> 以下)

表 3 病院空調設備の設計・管理指針による清浄度クラス

(HEAS-02-日本医療福祉設備協会規格 2004 年改訂草案)

## 7)清掃

培養室の床掃除を毎日行う。この場合、水で湿らせた布で床を拭き掃除する。

---

空調設備  
紫外線照射  
小型の空気清浄器  
手洗い  
培養室内の落下細菌検査  
実体顕微鏡  
位相差顕微鏡  
ICSI システム  
混合ガスインキュベーター  
クリーンベンチ  
遠心分離機  
化学天秤  
pH メーター  
ガス濃度測定器  
浸透圧計

---

表 4 培養室に設置される機器

## 2 培養室に設置される機器について

培養室は生殖補助医療の核心となる領域の処理を行う場所である。表 4 に示すような種々の機器が設置される。特に胚培養士の研修内容に関するガイドラインの項で述べた処理・操作に必要な機器が設置されなければならない。詳細は他の書に譲るが、以下に示す機器および設備は設置が必須と考えられる。

- ① インキュベーター(炭酸、あるいは混合ガス)
- ② バックアップインキュベーター
- ③ ガス濃度測定器(炭酸ガス、酸素ガス)
- ④ クリーンベンチ
- ⑤ 実体顕微鏡
- ⑥ 顕微授精システム一式
- ⑦ 非常用電源

## 3 培養室業務の品質管理と品質保証

培養室の品質管理(QC:Quality Control)とは、最適な条件下で培養室が機能しているかを常に監視するプログラムである。設置されている機器や使用されている消耗品、さらには従事している胚培養士の技術、およびプロトコールなどが対象である。品質保証(QA: Quality Assurance)とは、検体採取、検体の処理、処理の結果の報告、従事中のミスやトラブルが発生した時の対処法なども含めた、培養室の運営に関する全てをマニュアル化して培養室業務のクオリティを維持管理するものである。QC の基盤の上に QA が存在することから両者は一体と考えられ、これらは培養室の機能を維持するために必要不可欠のものである。培養室の管理法についてはこの項では、培養室業務の管理に関するガイドラインについて述べる。

QC の対象となるものは全ての器具の正しい操作はもちろん、スタッフの適切な教育及び訓練、検体採取と処理の手順、適切な技術の遂行、作業マニュアルと指針、記録とデータ集計がある。

機器については取り扱い説明書に記載されている管理法を忠実に実行することが重要である。機器の中では、その中で直接配偶子を扱うものとしてインキュベーターとクリーンベンチが重要であり、その管理について述べる。点検業務の要点を表 5 に示した。

### 1) 機器の管理

#### a.インキュベーターの管理

インキュベーターは卵子、胚、精子が長期培養される機器であり、その管理・メンテナンスは治療成績を左右するほど重要である。以下の点に留意する必要がある。

- ①温度、湿度の設定: 一般的に  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.3^{\circ}\text{C}$  に設定
- ② $\text{CO}_2$  濃度、 $\text{O}_2$  濃度の設定
- ③コンタミネーションの予防

コンタミネーションはもっとも避けなければならないことであり、使用前には十分な手指の手洗いは必須である。一定の適切な培養環境を維持管理するには、毎日のインキュベーター内の温度、湿度、ガス濃度( $\text{CO}_2$  濃度、 $\text{O}_2$  濃度)の設定を確認する。温度は庫内に検定済みの温度計を設置し業務開始時に測定する。温度の表示値と測定値を比べ、

点検・清掃に関する項目	使用毎	毎日	週1回	月1回	年1回
クリーンベンチ内の消毒用エタノール清拭	○				
培養室の清掃		○			
インキュベーターのガス濃度測定		○			
インキュベーターの内の温度測定		○			
インキュベーターのガスボンベのガスレベル確認		○			
ヒートプレート、ヒートステージの温度測定		○			
液体窒素保存タンクの液量確認		○			
培養液を用いた pH チェック			○		
インキュベーター内の加湿水の交換			○		
インキュベーター内の洗浄、滅菌				○	
インキュベーター内のフィルター交換					○
インキュベーターガスライン内のフィルター交換					○
業者によるインキュベーターの保守点検					○

表5 培養室内の主要な機器の点検業務

必要に応じて校正を行なう。ガス濃度についてもガス測定機器を用いて業務開始時に庫内の真のガス濃度を測定する。デジタル表示値と差がある場合は校正する。ガス測定機器の校正はマニュアルに従う。また、CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> センサーは消耗品なので、必要時に交換する。培養液を用いた pH のチェックを週1回実施する。また、庫内の加湿水の交換を週1回実施する。1週間以上の水の留置は真菌などのコンタミネーションの原因となる。さらに、インキュベーターの内部の洗浄と滅菌を月1回実施する。年1回はインキュベーター内のフィルター交換、ガスライン内のフィルター交換、業者による保守点検等を行う必要がある。

#### b. クリーンベンチ管理

配偶子・胚操作を可能な限り清潔な環境で行なうためにクリーンベンチが使用される。したがって以下の点に留意すべきである。

- ①使用する前に必ず手洗いを行なう。
- ②使用前後は必ずクリーンベンチ内を消毒用エタノールで拭く。

- ③クリーンベンチ内を常に清潔に保つ。クリーンベンチ内には必要なもの以外は置かない。
- ④HEPA フィルターは消耗時に交換する。

#### c. 顕微鏡

レンズが汚れた場合は、レンズクリーナー等を用いて汚れを除去する。業者による定期点検を1年に1回行なう必要がある。

#### d. 凍結保存タンク

胚・精子用の凍結保存タンクは施錠できる部屋に設置し、各タンクの蓋にも鍵を付ける。胚と精子はそれぞれ別のタンクに保存することが望ましい。液体窒素の残量確認は週2~3回行い、不足したらその都度液体窒素を補う。

#### e. クオリティコントロールのための機器

- ①温度計
- ②pH メーター
- ③浸透圧計
- ④湿度計
- ⑤ガス濃度計



## 2)データ管理

治療成績等を検討し、今後の治療成績の向上のためにデータの管理が必要である。

### a.培養室環境

室温、湿度、薬用保冷库温度（入室時、退室時）等

### b.培養環境（インキュベーター）

温度、CO<sub>2</sub>濃度、O<sub>2</sub>濃度、pH、ポンベ等  
インキュベーターの洗浄・滅菌、加温水交換等

### c.凍結保存タンク

液体窒素残量等

### d.精液検査・人工授精

各検査項目

### e.ART(体外受精、顕微授精など)

卵巣刺激法、既往歴、精液所見、受精状況、分割状況、胚移植状況、凍結状況、使用培養液（Lotや種類）、使用器具、妊娠の有無、妊娠例の追跡調査等。成績については表6に示した検証を年2回行う。

検証項目	基準値
受精率	IVF>60%, ICSI>70%
多精子受精率	<10%
ICSI後の胚変性率	<15%
胚分割率	>85%
凍結保存胚生存率	>80%
着床率	20%

表6 ARTの成績に関して検証すべき項目とその基準値

## 3)培養室の危機管理

### a.検体取り違い防止

配偶子、胚の取り違い等の事故を予防するためにも、ミスを起こさない体制をつくるのが重要である。以下の対策を実施する必要がある。

#### ①業務マニュアル作成

#### ②ダブルチェック体制の確立

#### ③リスクマネジメント：インシデント報告、アクシデント報告の実施

### b.停電時の対策

非常用電源の設置

### c.機器のバックアップ

マニピュレーター、インキュベーターなどの機器類、ガスボンベ、培養液など不測の事態に備え可能な限りバックアップを準備しておく。

## 引用文献

- 1) 平成17倫理委員会 登録・調査小委員会報告(平成16年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および平成18年6月における登録施設名)、日本産科婦人科学会誌、58:1554-1579, 2006.
- 2) 柳田 薫: 生殖補助医療体系における設備、人的資源のガイドラインに関する研究, 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む統合的運用システムに関する研究(主任研究者: 吉村泰典)、平成17年度分担研究報告書 p20-34, 2006.3
- 3) 遠藤 克, 柳田 薫, 香山 浩二, 吉村 泰典, 野田 洋一, 井上 正人: わが国における生殖補助医療胚培養士の現状. J.Mamm.Ova.Res., 23: 176-183, 2006.
- 4) 荒木康久: エンブリオロジストの役割と資格、コメディカル ART マニュアル(編集:森崇英他)、pp61-63、永井書店、2006.
- 5) 斎藤英和: 実施医療施設及び提供医療施設における施設・設備・機器の基準、「精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療制度の整備に関する報告書」、厚生労働省、2003.
- 6) McCulloh DH, 2000 Survey of 1999 Compensation, Reproductive Laboratory Technology Professional Group and Reproductive Biology Professional Group of the American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, 2000.
- 7) Boone WR, Higdon HL. Time and staffing issues as they relate to assisted reproductive technology (ART) laboratories in the US. Bull Am Assoc Bioanalysts 2003; 47:1-7

## ●胚培養士が修得すべき知識と技術のガイドライン

胚培養士の業務に必要な知識と技術を挙げた。それぞれの項目に対してその重要性をレベル A、レベル B、レベル C として表現した。

研修レベル	レベルの内容
A	レベル A: 基本的目標で、必ず達成することが必要である。
B	レベル B: 必要な達成目標であり、達成することが望ましい。
C	レベル C: 高度な目標で、指導者のもとで体験することが望ましい。あるいは達成することが望ましい。

研修 レベル	研修項目	
	A.生殖補助医療の技術と知識	
	1. 培養室	
	a. 培養室一般	
B	1) 培養室で用いられる空気清浄度の基準の概要を説明できる。	
A	2) 適切な手洗い法を行うことができる。	
B	3) 落下細菌検査の実施法を説明できる。	
A	4) 培養室に適切な室温の調節ができる。	
B	5) 空気清浄度の管理ができる。	
C	6) 落下細菌検査ができる。	
A	7) 培養室の清掃法を説明できる。	
A	8) 管理データを記録できる。	
	b. 機器の取り扱い	
A	1) インキュベーターの管理法を具体的に説明できる。	
A	2) インキュベーターのガス濃度、温度、湿度を適正に調整できる。	
A	3) インキュベーターの消毒を行うことができる。	
A	4) クリーンベンチの管理法を具体的に説明できる。	
A	5) クリーンベンチの消毒を行うことができる。	
A	6) 実体顕微鏡、位相差顕微鏡、ホフマン(ノマルスキー)装置などが付いている顕微鏡の使用目的を説明できる。	
A	7) 実体顕微鏡、位相差顕微鏡、ホフマン(ノマルスキー)装置などが付いている顕微鏡の調整、清掃(レンズを含む)ができる。	
B	8) 遠心分離器の使用において、回転数と半径から「G」を計算できる。	
A	9) 化学天秤を正しく操作できる。	
A	10) 乾熱滅菌、濾過滅菌、オートクレーブを説明できる。	
	2. 精液処理	
A	1) マクラー精子計算板および血球計算板の構造を説明できる。	
A	2) マクラー精子計算板および血球計算板を用いて精液分析ができる。	
A	3) 奇形率を計測できる。	
B	4) Diff-Quik 染色法を説明できる。	
B	5) Kruger strict criteria の意味を説明できる。	
B	6) バイタルステインを用いて精子生存率を計測できる。	
A	7) スイムアップ法を用いて運動性良好精子を回収できる。	
A	8) Percoll を用いる場合の倫理的な使用条件を説明できる。	
A	9) 密度勾配遠心法(単層法および2層法)で運動性良好精子を回収できる理論を説明できる。	
A	10) 密度勾配遠心法を用いて運動性良好精子を回収できる。	
A	11) ヘパス緩衝培養液の使用法を説明できる。	
B	12) 精巣上体精子回収法で得られたサンプルで精子の有無を評価できる。	
C	13) 精巣上体精子回収法で得られたサンプルから精子を回収することができる。	
C	14) 精巣精子回収法から得られたサンプルから精子の有無を評価することができる。	
C	15) 精巣精子回収法から得られたサンプルから精子を回収することができる。	
B	16) 精液処理のデータを記録できる。	

	<b>3. 採卵（検卵）および卵子処理</b>
A	1) ミネラルオイルの使用目的を説明できる。
A	2) 培養ディッシュを準備後、インキュベーター内のガスで飽和されるまでの時間を説明できる。
A	3) 卵子回収用、および媒精用の培養液を準備できる。
C	4) 卵子回収用、および媒精用の培養液を組成表をもとに作製できる。
A	5) パスツールピペットを適正にスムーズに使用できる。
A	6) パスツールピペットから先端が細い任意の径のピペットを作成できる。
A	7) 回収された卵胞液からすみやかに卵丘細胞・卵複合体を発見し回収できる。
A	8) 卵丘細胞・卵複合体の中に存在する卵子を透見して確認できる。
B	9) 卵丘細胞・卵複合体に付着している凝血塊をすみやかに除去できる。
A	10) 回収された卵丘細胞・卵複合体の成熟度を評価できる。
C	11) 卵丘細胞・卵複合体を回収し培養液中に移動させる操作の中で、見失った卵丘細胞・卵複合体を自力で発見し、回収できる。
B	12) 採卵のデータを記録できる。
	<b>4. 媒精(IVF)と受精の評価</b>
A	1) 媒精に必要な精子濃度を得る精子浮遊液の添加量を計算できる。
A	2) マイクロピペットを正しく使用しすみやかに媒精できる。
A	3) 受精の評価時に、適正な先端径のピペットを用いて適切に卵を裸化できる。
C	4) 裸化卵を回収し培養液中に移動させる操作の中で、見失った卵を自力で発見し、回収できる。
A	5) 受精の評価を正しく行うことができる。
A	6) 受精の判定後、培養液の交換を適切に行うことができる。
A	7) 受精判定の結果を記録できる。
	<b>5. 顕微授精(ICSI)</b>
A	1) マイクロインジェクター、マイクロマニピュレーターを適切に使用できる。
A	2) マイクロピペットの形状の適切性を評価できる。
A	3) マイクロピペットをニードルホルダーに適切に接続できる。
A	4) 精子浮遊液、ヘルス緩衝培養液、PVP 溶液などのドロップを置いた ICSI 用のチャンバーを準備できる。
A	5) 運動性が良好な精子を注入用ピペットにすみやかに吸引できる。
A	6) 精子の不動化を適切に行うことができる。
A	7) 卵保持用ピペットにすみやかに、適切に卵を固定できる。
B	8) 精子をすみやかにかつ適切に(卵を保持してから 1 分間以内に)卵細胞質内に注入できる。
A	9) 受精の評価を正しく行うことができる。
A	10) 受精の判定後、培養液の交換を適切に行うことができる。
A	11) ICSI の実施結果を記録できる。
B	12) 高度乏精子症症例の ICSI ができる