

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究報告書

本邦における胚培養士を対象とした妊孕性温存療法の実施状況調査

泊 博幸 医療法人アイブイエフ詠田クリニック 培養部 部長

鈴木 直 聖マリアンナ医科大学産婦人科学 教授

がん・生殖医療は、配偶子（卵子、精子）、胚（受精卵）そして卵巣組織等の生殖細胞の凍結保存技術が必須であり、生殖医療における中心的技術者となる胚培養士が凍結保存技術を含む本領域で果たすべき役割は大変に大きく重要である。しかし、がん・生殖医療における培養技術のコンセンサスは得られていない実情があることから、妊孕性温存療法の実施において地域や施設間格差の存在が想定される。この地域や施設間格差を解消するためには、本邦におけるがん・生殖医療における胚培養技術の実情を把握し、より有用性の高い妊孕性温存技術の手法を提案することが重要と考えた。そこで本研究班では、本邦のがん・生殖医療における胚培養技術の実情を把握し、技術者である胚培養士の本領域における役割を明確にすると共に、臨床的により有用性の高い妊孕性温存技術の手法を確立し、全国 47 都道府県において均一かつ高水準の妊孕性温存技術を提供できる医療環境の構築に結びつけることを目的として、「本邦における胚培養士を対象とした妊孕性温存療法の実施状況調査」を令和 2 年度に実施した。令和 3 年度には令和 2 年度に実施した調査結果の解析を行い、令和 4 年度は関連学会において本調査結果を報告した。本邦におけるがん・生殖医療での胚培養技術の実情を報告し、技術者である胚培養士の本領域における重要性について共有した。また、凍結保存タンクの管理方法についての実情を報告し、凍結生殖細胞ならびに組織の長期保存のための危機管理に対して啓発した。さらに、本調査結果から得られた課題を踏まえて令和 3 年度に追加調査の実施を立案し、令和 4 年度は二次調査票を作成した。今後は、二次調査を実施し一次調査ならびに二次調査の結果から妊孕性温存療法における凍結生殖細胞ならびに組織の適切な長期温存方法及び運用体制に関わる内容を提言する予定である。

研究分担者ならびに研究協力者

沖津撰（楠原ウイメンズクリニック 培養部）

水野里志（IVF 大阪クリニック 生殖技術部門）

藪内晶子（STEMCELL Technologies）

沖村匡史（加藤レディスクリニック 研究開発部）

菊地裕幸（仙台 ART クリニック 医療技術部）

古山紗也子（聖マリアンナ医科大学 生殖医療センター）

太田邦明（東京労災病院 産科婦人科）

谷口憲（谷口眼科婦人科）

田村功（山口大学 産科婦人科学）

福田雄介（東邦大学 産科婦人科学）

A. 研究目的

本邦のがん・生殖医療における胚培養技術の実情を把握し、技術者である胚培養士の本領域における役割を明確にすると共に、臨床的により有用性の高い妊孕性温存技術の手法を確立し、全国47都道府県において均一かつ高水準の妊孕性温存技術を提供できる医療環境の構築に結びつけることを目的とする。また、本研究の結果をもとに、妊孕性温存療法における凍結生殖細胞ならびに組織の適切な長期温存方法及び運用体制に関わる内容を提言していくことを目的とする。さらに、妊孕性温存技術にとどまらず、生殖医療全般において重要な役割を果たす胚培養士の公的資格化の必要性について提言していくことを目的とする。

B. 研究方法

令和3年度に令和2年度に実施した調査結果の解析を行い、令和4年度は関連学会において研究成果の報告を行った。また、一次調査結果から得られた課題を踏まえて令和4年度に二次調査の実施を立案した。

一次調査「本邦における胚培養士を対象とした妊孕性温存療法の実施状況調査」は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会に申請し、令和3年1月7日に承認（IRB承認番号 第5093号）を得て、令和3年2月26日から令和3年3月24日に実施した。調査対象は、日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設である622施設に勤務している胚培養士1名とした。本調査は、オンライン形式での調査とした。調査内容は、妊孕性温存療法の実施状況と胚培養士の関わり関する調査、生殖細胞および組織の凍結保存に関する調査、凍結生殖細胞ならびに組織の長期保存に関する調査とした。

（倫理面への配慮）

本調査は、回答が研究に用いられることの同意を

質問表の冒頭で取得した後、その後の質問に回答する形式とした。また、同意の撤回は個人の自由であり、回答開始後でもいつでも同意を撤回できる形式とした。また、プライバシーの保護に関しては、オンライン形式での回答および集計となるため、個別にIDとパスワードを割り振ることでアクセス制限を設定し管理した。

C. 研究結果

1. 妊孕性温存療法の実施状況と胚培養士の関わり関する調査：

回収率は、56.6%(352施設/622施設)であった。回答者年齢は、24-82歳と幅広く、胚培養士経験（年）は、平均 14.8 ± 6.8 SD、所属施設の胚培養士数（人）は、平均 4.7 ± 4.9 SDであり、全地域の胚培養士から回答を得た。また、妊孕性温存療法に関してどの程度知識があるかの問いでは、50%との回答が最も多かった。次に、がん患者の妊孕性温存療法として何らかの凍結保存を行っている施設は、200施設56.8%であり、その内日本産科婦人科学会の医学的適応施設は、151施設75.5%であった。がん・生殖医療において培養部門で困っていることは、「凍結更新の連絡が取れない」43.9%、「長期保存管理に不安がある」39.0%の回答が多かった。凍結保存延長更新頻度は、1年毎の施設が多く、更新方法は、「患者に来院してもらう」56.8%、「手紙連絡」54.9%であった。がん・生殖医療全般における胚培養士の役割については、多くの胚培養士が、がん・生殖医療における胚培養士の役割は大変大きいと回答し、技術や専門知識の重要性についての回答が多かった。以上の内容について関連学会において報告した。

2. 生殖細胞および組織の凍結保存に関する調査：

① 未受精卵子の凍結保存および未成熟卵子の体外成熟培養（*In vitro* maturation: IVM）：

回答が得られた 352 施設のうち、36.6%の施設にて妊孕性温存目的の卵子凍結を実施していた。凍結保存は全ての施設でガラス化保存法を用い、90%以上の施設がメーカー推奨のプロトコールで実施していた。一方で、妊孕性温存目的で卵子凍結を実施している 41.1%の施設で融解経験がなかった。また、同時に採取された未成熟卵子に対して、40.0%の施設で GV 期、MI 期のまま凍結保存を行い、53.5%の施設で IVM を行っていた。IVM には、GV 期、MI 期ともに半数以上の施設で採卵から媒精までの培養液を使用していたが、培養時間は様々であった。以上の内容について関連学会において報告した。

② 胚（受精卵）の凍結保存：

回答が得られた 352 施設のうち、がん患者に対して胚凍結を実施している施設は 50.6% (178/352) であった。また、妊孕性温存を目的とした凍結保存を行う際に、一般 ART 患者の胚凍結保存とその基準や実施者を変更していると回答した施設は 23.0% (41/178) であった。凍結時の胚発生ステージは、前核期胚が 15.2% (27/178)、分割期胚が 84.3% (150/178)、胚盤胞が 92.7% (165/178) であった。回答が得られた全ての施設においてガラス化法が用いられており、使用している凍結デバイスは開放型がほとんどであった。凍結、融解のプロトコールは、90%以上の施設がメーカー推奨のプロトコールに準じて実施していた。以上の内容について関連学会において報告した。

③ 精子および精巣内精子の凍結保存：

精子凍結保存を一般 ART 患者で実施している施設が 96.0%に対し、妊孕性温存目的で実施している施設は 65.9%であった。凍結方法は調整精子が 80.2%と多く、その中でもセラムチューブが 83.2%と最も多く用いられていた。また一般患者と違い 5 本以上に分けて凍結している施設が 74.1%と多かった。一方で精巣内精子凍結は実施している施設

(他施設で手術も含む)が 24.7%と少なく自施設で手術から凍結まで行っているのは 14.8%であった。また、精子・精巣内精子の凍結については多くの施設が年齢制限を設定していなかった。以上の内容について関連学会において報告した。

④ 卵巣組織の凍結保存：

回答が得られた 352 施設のうち、がん患者に対する卵巣組織凍結を実施している施設は 10.2% (36/352) であった。その内 83.3% (30/36) が自施設で手術から凍結保存までを行っており、凍結保存/融解方法は 91.7% (33/36) の施設でガラス化凍結法を用いていた。また卵巣組織凍結の手技は全ての施設で胚培養士が行っており (36/36)、52.8% (19/36) の施設で医師が共同で行い、その他専門技術員が関与している施設が 8.3% (3/36) あった。卵巣組織凍結のイメージは、成功率がどの程度かわからない 74.1% (261/352)、トレーニングを行いにくい 52.0% (183/352) などが多かった。又、卵巣組織凍結の手技に求める意見としては、確立したプロトコールの提示 81.0% (285/352)、大規模病院で行うべきでありセンター化を望む 2.0% (7/352) などであった。以上の内容について関連学会において報告した。

3. 凍結生殖細胞ならびに組織の長期保存のための凍結保存タンク管理に関する調査：

液体窒素残量は、72.2%の施設が液面、5.1%が重量、10.5%が液面と重量の両方により監視していた。これに対して 12.2%は、残量の監視なしに補充のみ行っていた。監視頻度は、92.0%が週に 1 回以上監視していることに対して、8 日以上に 1 回が 2.6%、頻度を決めていないが 5.4%であった。最長の間隔は、一ヶ月に 1 回であった。タンクに使用期限を設けている施設は 8.5%で、その期限は、5 年未満が 3.3%、5 年以上～10 年未満が 50%、10 年以上が 46.7%であった。タンクに警報機を付けている施設は 9.7%であった。タンクに異常が

生じた時の対応を決めている施設は45.2%で、その対応内容は、責任者へ報告、予備タンクへの移動、保険への加入、患者から同意を得るであった。以上の内容について関連学会において報告した。

4. 本邦における胚培養士を対象とした妊孕性温存療法の実施状況二次調査：

がん・生殖医療で実施されている胚培養技術の臨床成績ならびに長期検体保存管理方法に関する内容を含めた二次調査票を作成した。二次調査の実施については、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会に臨床試験の変更申請を行い、令和4年12月20日に承認（IRB承認番号 第5093号）を得た。

D. 考察

令和4年度は、「妊孕性温存療法の実施状況と胚培養士の関わりに関する調査」、「生殖細胞および組織の凍結保存に関する調査」、「凍結生殖細胞ならびに組織の長期保存に関する調査」の分析結果をがん・生殖医療領域における関連学会において発表し、がん・生殖医療で実施されている培養技術の詳細ならびに凍結保存タンク管理や凍結延長更新等の長期保存管理の実施状況について情報を周知することができた。これまでに本邦における胚培養士を対象とした妊孕性温存療法の実施状況調査は行われておらず、本邦におけるがん・生殖医療での胚培養技術の実情を報告し、技術者である胚培養士の本領域における役割の重要性について共有できたと考える。また、凍結保存タンクの使用期限の設定や異常感知のためのシステム導入などは、多くの施設において構築されておらず、異常時の手順や対策についても整備されている施設が少ない状況であることを報告できたことは、凍結生殖細胞ならびに組織の長期保存のための危機管理に対する啓発に繋がったと考える。

妊孕性温存療法における適切な長期検体温存方法及び運用体制に関して有益な提言を行うために、

一次調査結果を踏まえて追加調査として、がん・生殖医療において実施されている胚培養技術の臨床成績ならびに長期検体保存管理方法についてさらなる詳細な情報を調査することが必要と考え、二次調査票を作成した。今後、二次調査を実施し一次調査ならびに二次調査の結果分析から妊孕性温存療法における凍結生殖細胞ならびに組織の適切な長期温存方法及び運用体制に関わる内容を提言する予定である。

E. 結論

本調査研究は、がん・生殖医療で実施されている培養技術の詳細を明らかとし、多くの施設で採用されている凍結融解技術の方法やその手順を把握することができた。さらに、凍結保存タンク管理や凍結延長更新等の長期保存管理の実施状況も把握でき、その問題点と課題を明らかにすることができた。

凍結保存タンクのリスク管理に関しては、さらなる詳細な情報を調査し、凍結生殖細胞ならびに組織を安全かつ確実に長期保存するための管理方法についてガイドラインや危機管理マニュアル等の作成が急務となる。今後、本研究班では、本領域の先進国であるベルギー、デンマーク、イスラエル、米国、ドイツ等の取り組みを参考とするための調査を実行する予定としている。

また、胚培養士の役割は、生殖医療全般の技術提供だけでなく、がん・生殖医療においても大変重要であることが示され、また令和4年4月からの生殖補助医療の保険適応において胚培養技術に保険点数加算が得られたことから重要な役割を果たす胚培養士の質的担保という観点からの公的資格化の検討が求められている。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中 (2 編)

2. 学会発表

1) 福田雄介、太田邦明、泊博幸、菊地裕幸、沖津撰、水野里志、沖村匡史、藪内晶子、古山紗也子、谷口憲、田村功、洞下由記、鈴木直. 妊孕性温存療目的とした精子・精巢内精子凍結保存の実施状況～Web による全国調査から～ (厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第63回日本卵子学会学術集会(京都市・Webハイブリッド)、2022年5月28-29日.

2) 沖村匡史、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、藪内晶子、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 妊孕性温存を目的とした受精卵(胚)の凍結保存に関する実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第63回日本卵子学会学術集会(京都市・Webハイブリッド)、2022年5月28-29日.

3) 菊地裕幸、泊博幸、沖津撰、水野里志、沖村匡史、藪内晶子、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 胚培養士を対象とした妊孕性温存療法における未受精卵子凍結保存実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第63回日本卵子学会学術集会(京都市・Webハイブリッド)、2022年5月28-29日.

4) 古山紗也子、洞下由記、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、沖村匡史、藪内晶子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、鈴木直. 本邦の妊孕性温存療法における卵巣組織凍結実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第63回日本卵子学会学術集会(京都市・Webハイブリッド)、2022年5月28-29日.

日.

5) 水野里志、泊博幸、沖津撰、菊地裕幸、沖村匡史、古山紗也子、藪内晶子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 本邦における妊孕性温存療法に使用する凍結保存タンク管理の実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第63回日本卵子学会学術集会(京都市・Webハイブリッド)、2022年5月28-29日.

6) 沖津撰、泊博幸、水野里志、沖村匡史、藪内晶子、菊地裕幸、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 妊孕性温存療法への胚培養士の関わりに関する全国調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第40回日本受精着床学会総会・学術講演会(東京都・Webハイブリッド)、2022年7月28-29日.

7) 菊地裕幸、泊博幸、沖津撰、水野里志、沖村匡史、藪内晶子、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 妊孕性温存療法における未受精卵子凍結保存実施状況の全国調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第40回日本受精着床学会総会・学術講演会(東京都・Webハイブリッド)、2022年7月28-29日.

8) 沖村匡史、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 本邦における妊孕性温存を目的とした受精卵(胚)凍結保存に関する実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第40回日本受精着床学会総会・学術講演会(東京都・Webハイブリッド)、2022年7月28-29日.

9) 水野里志、泊博幸、沖津撰、菊地裕幸、沖村匡史、古山紗也子、藪内晶子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 妊孕性温存療法に使用する凍結保存タンクの管理に関する調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第25回日本IVF学会学術集会(神戸市)、2022年10月15-16日.

10) 洞下由記、古山紗也子、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、沖村匡史、藪内晶子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、鈴木直. 本邦の妊孕性温存療法における卵巣組織凍結実施調査(厚生労働科学研究補助金研究班). 第60回日本癌治療学会学術集会(神戸市・Webハイブリッド)、2022年10月20-22日.

11) 泊博幸、沖津撰、水野里志、藪内晶子、沖村匡史、菊地裕幸、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 本邦における妊孕性温存療法の実施状況と胚培養士の関わりに関する調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第67回日本生殖医学会学術講演会・総会(横浜市)、2022年11月3-4日.

12) 水野里志、泊博幸、沖津撰、菊地裕幸、沖村匡史、古山紗也子、藪内晶子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 妊孕性温存療法に使用する凍結保存タンク管理の実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第67回日本生殖医学会学術講演会・総会(横浜市)、2022年11月3-4日.

13) 古山紗也子、洞下由記、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、沖村匡史、藪内晶子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、鈴木直. 本邦の妊孕性温存療法における卵巣組織凍結実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)

研究班(20EA1004)). 第67回日本生殖医学会学術講演会・総会(横浜市)、2022年11月3-4日.

14) 菊地裕幸、泊博幸、沖津撰、水野里志、沖村匡史、藪内晶子、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 妊孕性温存療法における未受精卵子凍結およびIVM実施状況の全国調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第67回日本生殖医学会学術講演会・総会(横浜市)、2022年11月3-4日.

15) 沖村匡史、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、藪内晶子、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 本邦の妊孕性温存療法としての胚(受精卵)凍結保存に関する実施状況調査報告(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第67回日本生殖医学会学術講演会・総会(横浜市)、2022年11月3-4日.

16) 福田雄介、太田邦明、泊博幸、菊地裕幸、沖津撰、水野里志、沖村匡史、藪内晶子、古山紗也子、谷口憲、田村功、洞下由記、鈴木直. 小児・AYA世代男性がん患者の妊孕性温存療法としての精子・精巣内精子凍結保存～Webアンケートによる全国調査からの実態と問題点～(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第67回日本生殖医学会学術講演会・総会(横浜市)、2022年11月3-4日.

17) 泊博幸、沖津撰、水野里志、藪内晶子、沖村匡史、菊地裕幸、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 本邦における胚培養士を対象とした妊孕性温存療法の実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第28回日本臨床エンブリオロジスト学会学術大会(大阪府)、2023

年1月8日.

18) 沖村匡史、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、藪内晶子、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 胚培養士を対象とした妊孕性温存療法における未受精卵子・受精卵(胚)凍結保存実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第28回日本臨床エンブリオロジスト学会学術大会(大阪府)、2023年1月8日.

19) 古山紗也子、洞下由記、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、沖村匡史、藪内晶子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、鈴木直. 本邦の卵巣組織凍結に関する実態調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第28回日本臨床エンブリオロジスト学会学術大会(大阪府)、2023年1月8日.

20) 泊博幸、沖津撰、水野里志、沖村匡史、菊地裕幸、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. がん・生殖医療における胚培養士の役割と妊孕性温存療法の実態調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第13回日本がん・生殖医療学会学術集会(さいたま市)、2023年2月25-26日.

21) 古山紗也子、洞下由記、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、沖村匡史、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、鈴木直. 本邦の卵巣組織凍結に関する実態調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第13回日本がん・生殖医療学会学術集会(さいたま市)、2023年2月25-26日.

22) 菊地裕幸、泊博幸、沖津撰、水野里志、沖村匡史、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、

福田雄介、洞下由記、鈴木直. 妊孕性温存療法における卵子凍結および未成熟卵子 IVM 実施状況の全国調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第13回日本がん・生殖医療学会学術集会(さいたま市)、2023年2月25-26日.

23) 沖村匡史、泊博幸、沖津撰、水野里志、菊地裕幸、古山紗也子、谷口憲、田村功、太田邦明、福田雄介、洞下由記、鈴木直. 胚培養士を対象とした妊孕性温存療法としての胚(受精卵)凍結保存に関する実施状況調査(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第13回日本がん・生殖医療学会学術集会(さいたま市)、2023年2月25-26日.

24) 福田雄介、太田邦明、泊博幸、菊地裕幸、沖津撰、水野里志、沖村匡史、古山紗也子、谷口憲、田村功、洞下由記、鈴木直. 男性がん患者の妊孕性温存療法の課題を全国調査から考える(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004)). 第13回日本がん・生殖医療学会学術集会(さいたま市)、2023年2月25-26日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし