

排卵誘発剤の二重の壁

効き目と副作用は背中合わせ。不妊治療の排卵誘発剤も例外ではない。最近ではBSE問題から派生して「供給不安」も起きています。

編集部 古川雅子 監修・医療ジャーナリスト 伊藤準也

都内のA病院の産婦人科で8年ほど前に不妊治療を受けていたユウコさん(43、仮名)が、おなかの圧迫感を感じるようになったのは、体外受精を受ける準備として排卵誘発剤のホルモン剤を注射する治療を続けて数日してからだった。

治療を受ける前に、医師からは「過剰な刺激で卵巣が腫れる」「卵巣過剰刺激症候群(OHSS)になる可能性がある」と聞いていたし、本でも副作用のことは十分に調べていた。だから、治療にはつきものだというふうにも思っていた。

それにしても、通常はずすらの卵ぐらゐの卵巣が、夏みかん大に腫れていたとは……。

その時使ったのは「hMG」という排卵誘発剤だった。卵巣の中

の卵胞(卵子が入っている袋)を刺激して発育させるホルモン(FSH)の作用によって卵子がよく育つ。体外受精の場合は複数の卵子を成熟させて採取し、その中から厳選したものを受精させて子宮に移植する。

ユウコさんの担当医の方針は、採卵のときに身体に負担がかかるため、なるべく一気に卵子を採って凍結保存し、数個ずつ小出しに解凍して使うというものだった。

この時は25個の卵子が採れ、「たくさん採れましたよ」と言われると、何となくほめられたような気になってしまい、「多少の苦痛は我慢しなきゃ」と思ったのだった。排卵誘発剤を使用した時に強い刺激を受けた卵巣が大きく腫れる

ことがあり、時には腹部に水が溜まって脱水状態にもなる。これがOHSSだ。症状が重くなると血栓症や呼吸障害を起こすこともあり、死に至るケースもある。厚生労働省の報告では、1994〜2002年までに排卵誘発剤で副作用を起こした人は321人、うち5人が死亡し、後遺症が残った人が20人になるという。

ゼロでない感染リスク

排卵誘発剤には、いくつか種類がある(下の表参照)。いずれも妊娠の可能性を高めてくれる有り難い薬であり、不妊治療とは切り離せない。だが一方で、OHSSや前回紹介した多胎妊娠などを引き起こすことがある。



体外受精によって国内で生まれた子どもの数は、2003年までの累計で11万7589人になった(写真は記事とは直接関係ありません)

転載・二次使用

原料の尿は中国に依存

各国のBSE対策を比較すると、「予防のため」として発生源の尿の使用を禁止した日本の規制は、BSEが多く発生した英国と同様の厳しさである(40ページの表参照)。安全性を第一に考えると、この点は理解できる。

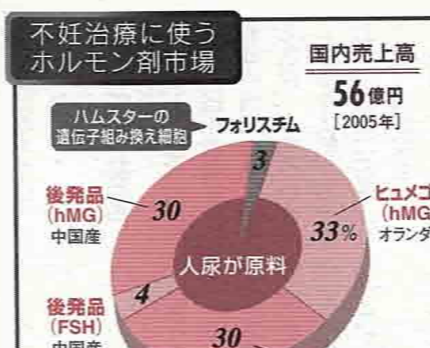
問題は、「尾ひれ」がついたところだ。厚生省の薬事・食品衛生審議会の取り決めで、オランダがヤコブ病の発生日とした05年4月22日以前の採取分については例外と

しているヒュメゴンの場合は、年齢からみてもドナーにはなりえない」と報告している。

された。いまだにヒュメゴンが市場に出回っているのは、古い在庫品なのである。

実は、この日付で区切った科学的根拠はない。この取り決めをした会議に出席した人は、「ヒュメゴンは33%という大きなシェアを占めている製品であることから、市場の混乱を避けるための決着点だった」と振り返る。とすれば、発生日以降の分を禁止しなければならぬ理由が希薄になり、極端な話をすれば「禁止しなくてもよい」ということにはならないか。強力な鋼で防御壁をつくったのに穴が開いているようなものだ。

また、最近では副作用とは別の新たな問題も抱え込んでしまった。卵胞刺激ホルモン剤hMGのうち、日本市場の33%を占める「ヒュメゴン」に、BSE(牛海綿状脳症)



ホルモン剤の種類	
hMG製剤 ヒト閉経ゴナドトロピン。閉経後の女性の尿から抽出した卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体化ホルモン(LH)の合剤。卵巣に直接作用して、卵巣を成熟させる。多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群(OHSS)を起こすことがある。(商品名:ヒュメゴン、パーゴグリーン、HMG「日研」など)	FSH製剤 hMGからLHを取り除いた製剤。使い方はhMGと同じ。多量卵性卵巣の人用いることが多い。(商品名:フェルティノームP、フォルリモンPなど)
遺伝子組み換え型FSH 遺伝子組み換え技術を使って、ハムスターの細胞などにより作られるFSH製剤。(商品名:フォリスチム、ゴナール・エフ)	hCG製剤 ヒト絨毛性ゴナドトロピン。妊婦の尿から抽出した製剤。成熟した卵胞に作用し、排卵を起こさせる。多胎妊娠やOHSSを起こすことがある。(商品名:プレグニール、プロフアンなど)

関西の大学病院の産婦人科医は、「疑わしきは罰したつもり」で終わっているのではないかと批判する。

ヒュメゴン以外にも複数のhMG製剤が市場に出回っている。徐々にそちらに移行していけば、供給は途絶えず問題もない。そう考える人もいるだろう。だが、ヒュメゴン以外の製剤は、すべて中国人の尿を使っている。

生殖内分泌を専門とする吉村泰典(よしかみやすのぶ)慶応義塾大学医学部教授は、「薬自体のリスク」以前に「供給のリスク」を懸念している。いわば排卵誘発剤を取り巻く「二重の壁」である。

「薬の原料を中国だけに依存するのは大きな問題。世界的な流れから見ても、現時点ではたまたま中国でヤコブ病患者の報告がされていなくても、これから発生しないとは限らない。もし発生してしまった時に今回に準じるような措置を取るならば、日本市場から一度にすべてのhMG製剤がなくなるといふ事態も招きかねない」

遺伝子組み換え製剤へ

ヒュメゴンを輸入している国は、実は世界中で日本とイランしかない。卵胞刺激ホルモン剤を尿由来製剤に依存している国は欧米にはない。なぜか。「遺伝子組み換え型FSH」と呼ばれるhMGの先を行く製剤がある。遺伝子組み換え技術でつくったもので、混入物がなくピュアな

との関連性が示唆されている変異型クワイツフェルト・ヤコブ病に感染する可能性がわずかながら指摘され、製造中止に追い込まれたのだ。製造元の日本オルガノンによれば、残りの在庫は半年から1年程度で、在庫がなくなり次第、日本での販売を終了するという。

hMGは閉経した女性の尿を集め、特殊な方法で濾過してつくる。ヒュメゴンはオランダ人の女性から尿を集めていた。修道院の尼さんなどの協力も得ていたという。ところが05年4月、オランダ人のヤコブ病患者が出たため、日本では6月から厚生省の通達でオランダ人の血液や尿による原材料を使った薬剤が使えなくなった。日本オルガノンのクルト・ヘルゲ・リ

成分のため、狙った効果が期待できるといった評判もある。欧米諸国では10年も前から遺伝子組み換え型の製剤に切り替えてきた。

hMG製剤は長く使われてきただけに「使いやすい」という医師がいる一方、以前から「余分なたんぱく質などは除外しきれず、安全性にやや問題がある」「成分にはらつきがある」「原料が尿のため、供給が安定しない」といったデメリットも指摘されてきた。

現在・過去・未来の不妊治療者をサポートするNPO法人「Finné」理事長の松本亜樹子(まつもとあきこ)さんは2年前、ドイツで開かれた不妊患者団体の連合会議に参加した際に欧米の患者団体の代表からこう言われて驚いた。

「えっ、日本はリコンビナント(遺伝子組み換え型)FSHが使えないの? 私たちの間では常識と言ってもいい薬なのに」

日本はホルモン剤の後進国だったんだ。松本さんは、あらためて思い知らされた気がした。

加藤レディスクリニック副院長の寺元章吉(てらもとあきよし)さんは、こう語った。「そもそも、日本で使われている卵胞刺激ホルモン剤のうち、人の尿を使った製剤が97%を占めるといふこと自体がリスク。安全性の面からいえば、ヤコブ病に関しては厳しい態度で臨んで間違いはないでしょう。組み換え型が必ずしもいいとは言いませんが、少なくとも、人類が直面する未知の危険性が考えられる製剤に比べれば安

欧米流は「自分で注射」

全だと思いません」

日本は遺伝子組み換え型F5Hの承認までに、あまりにも長い時間がかかった。「フォリスチム」(日本オルガノン)という遺伝子組み換え型F5H製剤は、海外では96年から販売され、現在では80カ国以上で使われている。にもかかわらず、日本で認可が下りて販売を開始したのは昨年8月だった。10年の遅れである。しかも、体外受精のための排卵刺激に限定されており、健康保険も利かない。

松本さんは、5月19日付で厚労省に対し、遺伝子組み換え型F5Hの効能にヒュメゴン同様、排卵誘発も追加し、保険適用も認めて欲しいと訴える要望書を提出した。ただし、遺伝子組み換え型にも欠点はある。従来のhMG同様、OHSSや多胎妊娠が起きたり、深刻な副作用が出たりする危険性がある。また、海外で成績がよくても、日本人の患者に有用性が高いかどうかは不明だ。「新しい製品ですから当然、使用実績では古くからの薬剤に及びません」(リムクス氏)

遺伝子組み換え型には、生活の質を高めるメリットもあった。不純物がない分、痛みや腫れを起こしにくく、皮下注射ができる。そのため、自分でも注射が手軽にできるのだ。日本ではまだ認められていないが、欧米では「ペン型」の遺伝子組み換え型F5H製剤が



ペン型で自己注射が可能な遺伝子組み換え型F5H製剤の「フォリスチム」(日本オルガノン、上)と「ゴナール・エフ」(セローノ・ジャパン)

主流だ。目盛りを合わせれば、ワンプッシュで適量が注入でき、自分でタイミングや量さえ管理できれば手軽に打つことができる。患者にとっては、毎日注射の負担だけに通院しなければならぬ負担も相当大きい。仕事と不妊治療の両立の負担感に耐えかねて、仕事を手放す人もいるほどだ。4年間にわたって人工授精、体

外受精などを試みた末、1年半前待望の子どもを授かった社団法人勤務のサトコさん(43、仮名)は、「職場の人に『今日はちょっと調子が悪いので休みます』などと言つて、ごまかしながら注射や採卵のために通院していましたが、それが通用するのはせいぜい月に数回ですね。フルタイムで仕事をし

ていて、体外受精のように10日間が合計650万円以下という条件に当てはまれば、年10万円を上限

も毎日通院するのは難しい。仕事の中断か、治療の中断か、いつも天秤にかけながら、気持ちにゆとりがない自分がいました」と振り返る。

体外受精30万〜50万円

日本では、人工授精や体外受精顕微授精などの「生殖補助医療」を受けている患者数は、8万人を軽く超える(00年度の科研究費研究統計より)。すべて自由診療であり、治療行為や薬剤には健康保険が適用されず、自己負担で賄っている。たとえば1回の体外受精には、排卵誘発剤を除いても30万〜50万円の費用がかかるといわれている。そこに上乗せして薬のコストがかかってくる。保険診療と自由診療を組み合わせた「混合診療」が認められない現行制度のもとでは、薬価は下がらない。

広がる施設間格差

副作用やコスト以前の問題もある。冒頭のユウコさんは、その後数年たってから別のBクリニックで治療を受け、驚いた。今度は採卵数は、せいぜい一つか二つ。初回の診察で「薬は最低限しか使いません。いい卵が1個採ればいいんです。少ない卵子でも確実に着床させますよ」と言われ、納得できた。結局は2回目の体外受精で妊娠。幸いにも、二つの施設の治療とともに子どもが誕生したが、A病院では3年以上もかかった。「排卵誘発剤の使い方や採卵の技術にこんなに差があるとは思いませんでした」(ユウコさん)

日本は高度な不妊治療では世界をリードする技術を持つ先進国であり、施設が多すぎる上、施設間の実力にも大きな差があるのが現実だ。薬そのもののリスクを回避できても、薬の「使い方」が悪ければ、元も子もない。「今後は、治療を受ける人の負担を少しでも少なくでき、確実に成果をあげられる技術を持った施設を、患者さん自身が選ぶことも重要になるでしょう」(加藤レディースクリニックの寺元氏)

ヒト尿由来製品に関する各国の規制

- 日本**
血液由来製品とヒト尿由来製品はクローンフェルト・ヤコブ病発生国(英国、フランス、イタリア、アイルランド、オランダ)で採取されたものの使用を禁止
- 英国**
ヤコブ病が内因的に一例以上発生した国由来の尿の使用を禁止
- フランス**
尿由来製品のTSE感染のリスクは問題とはならないと記載
- アメリカ食品医薬品局**
血液由来製品に関するガイダンスはあるが、その中にも尿由来製品に関する記載はない
- ドイツ・イタリア・オランダ**
独自の規制はない
- カナダ**
血液由来製品に関する規制はあるが、尿製品に関する規制はない
- ニュージーランド**
血液由来製品に関する規制はあるが、尿製品に関する規制はない
- 欧州委員会**
尿は感染性が検出されないカテゴリーCに分類されている
- オーストラリア**
EU当局のガイドラインに準拠

厚生省の伝達性海綿状脳症対策調査会の資料より

患者が「より利用しやすいコスト」で「安心」して治療を受けられる環境をつくる。少子化が進む日本に残された宿題は、まだ多い。