

世界が注目する不妊治療

「精子のプロ」と呼ばれる女医が起こした革命

中日新聞記者 杉谷 剛

「子供はまだ?」。そんな周囲からの問いかけに人知れず傷つき、妊娠への焦りばかりが膨らんでいく。不妊治療が長引けば、肉体的、経済的な負担も重くのしかかってくる。いまや十組に一組の夫婦が不妊に苦しんでいる。

不妊とは夫婦が妊娠を望みながら、一年以上子供のできない状態をいつ。不妊の増加に伴い、不妊治療を手がける医療施設は増え続ける。体外受精を行う医療施設は全国に六百以上あり、日本は世界最多といわれる。

生殖医療は卵子の側からの研究が世界的な潮流だ。そのため卵巣機能や排卵のメカニズムなどに関して多くの研究成果が得られてきた。たとえば女性不妊の主な原因の一つである排卵障害については、排卵誘発剤の開発後、妊娠率が飛躍的に向上した。

それに比べ、精子の側からの研究ははるかに遅れている。男性不妊の患者は、精子の数が少なかったり、運動率が悪かったりするが、原因は分からないことの方が多く、根本的な治療法の開発には至っていない。そのため、患者は千差万別であるにもかかわらず、受精しないのなら、人工的に受精させるしかない、最後は顕微授精に頼らざるを得ないのが現状だ。

その男性不妊の臨床現場でいま、大きな「変革」が起きようとしている。主役は男性ではない。八年前、世界に先駆け、個々の精子の受精能力を見分けることに成功した女性医師だ。

元慶大医学部医長で、現在は東京・下町で開業する黒田優佳子、四十一歳。関係者の間で「精子のプロ」と呼ばれる。その研究

成果は海外で、黒田の名前を冠して「クロータ・メソッド(黒田式)」と呼ばれるほど高い評価を受ける。

クロータ・メソッドとはひと言でいえば、精子の機能検査と選別方法のことだ。この方法の登場以前は、個々の精子が受精能力を備えているかどうかを見極めることは不可能であった。黒田はそれに初めて成功したのだ。

この業績により、黒田は勤めていた慶大医学部で、女性初の医長に就任した。しかし四年前、様々な事情で、研究の域にとどまらざるを得なかった大学に見切りをつける。「小さくても自前の施設で、患者のために研究の成果を臨床レベルに発展させよう」。治療現場への導入を目指したのである。

同時に黒田は、もう一つの重要な課題にも取り組んできた。彼女が研究レベルでは解決していた顕微授精の知られざる欠陥 自然妊娠よりも、染色体異常の子供が誕生する確率が高くなるという問題を 臨床の現場でも取り除くべく奮闘を始めたのだ。

重要な患者のプライバイシー

東京・下町のビルの一フロア。中はいくつもの小部屋と廊下に仕切られ、潇洒なホテルのような雰囲気漂う。ここが研究所を兼ねた黒田の不妊治療施設だ。

黒田は身長一五五センチメートルと小柄だが、元日も細胞観察のため休まないというバイタリティーの持ち主。三年前に初めて女兒を産んだが、出産当日まで出勤し、産後四日目に仕事に復帰するという離れ業を演じた。

「患者さんのプライバイシーを守ろうと、設計士にたくさん注文しました」という施設は、入口と出口が別々に離れた一方通行制になっている。患者同士がお互いに顔を合わさないですむという

配慮だ。

黒田の施設で体外受精により妊娠に成功し、昨年、男の子を出産した東京都内の三十九歳の女性は、それより以前に別の病院で治療を受けていた。この女性が振り返る。

「前の病院は診察室と待合室が近くてプライバイシーが保てず、とても嫌でした。先生の説明もあまりなく、ただ指示に従うだけ。半年もすると治療が辛くなり、私の落ち込みや焦りから、夫婦仲も一時、険悪になりました」

プライバイシーだけでなく、黒田が独立に際して重視したのが、患者夫婦と治療方針について徹底的に話し合うカウンセリングだ。

黒田は「不妊治療は精神的、金銭的に夫婦に大変な負荷がかかります。女性は肉体的にも大変。それを乗り切っていくためには十分な質疑応答で、不妊治療の位置づけを明確にする必要があります」と力説する。

カウンセリングを可能にしているのが、クロタ・メソッド、つまり独自の精子検査だ。精子の状態をより正しく把握することで、患者夫婦にあった治療法を提案することが可能になる。ではそのクロタ・メソッドはどのようにして確立されたのか。

国内で初めて体外受精児が誕生したのは一九八三年。当時は「試験管ベビー」と騒がれた。それから二十年を経て、体外受精で生まれる赤ちゃんは右肩上がりが増え続ける。日本産科婦人科学会の報告によると、九九年の出生児数は約一万二千人。新生児のほぼ百人に一人になる計算だ。

国内初の体外受精児が生まれた四年後の八七年、黒田は慶大医学部を卒業。大学関連病院で産婦人科医として働いた。九一年に産婦人科学教室の大学院に再び入学、卒業して博士号を取得した。

染色で先体反応を確認

博士号の決め手になったのは、個々の精子の受精能力をどのようによれば見極めることができるのか、その方法を初めて解き明かした論文だった。卒業の翌年、国際的な男性不妊専門の医学雑誌「アンドロキア」に論文が受理され、同誌や国内外の学会で発表されると、国の内外からメールや手紙で問い合わせが殺到。世界的な評価を受けるまでに時間はかからなかった。男性不妊の研究を飛躍的に前進させる内容だったからだ。

不妊治療には四つの段階がある。まず超音波検査で排卵日を特定し、その日に性交する「タイミング指導」。次が夫から採った精液を排卵日に子宮に注入する「人工授精」。それでもだめな場合、「体外受精」へと進む。

体外受精は精子と卵子を培養液の中で自然に受精させ、一般に受精卵が八細胞くらいに分割したところで子宮に戻す方法。そして最終段階が、顕微鏡下で医師らが一個の精子を卵子に直接注入して受精させ、子宮に戻す「顕微授精」だ。

ここで重要となるのが、精子の受精能力だ。精子は通常、射精後に「先体反応」という一連の反応を起こす。先体反応の起きない精子は受精することはない。

つまり、体外受精を行う際は、先体反応を起こしている精子を用いることが大前提となり、顕微授精では、先体反応がすでに起きている精子を使うことが必要不可欠となる。しかし、実際の治療現場では、先体反応が起きているかどうかを事前に見分け、さらにそれだけを分離することは不可能だった。

それを黒田は、精子を生きたままの状態で、丸ごと染色するという方法をあみ出し、先体反応を確認することに成功した。さ

らに反応が起きているものとそうでないものを分離することも可能にした。これにより受精能力を備えた精子を確実に治療に使うことが可能になり、顕微授精の期待値はぐっと上がるようになった。それだけでなく男性不妊の治療にも多大な効果がもたらされた。

「たとえば全体の精子の数が少なくても、一匹一つの質は高いという患者さんがいます。先体反応のある精子を分離して凍結保存を繰り返し、それらを集めて体外受精に用いれば、数が少なくても妊娠に至る可能性が高くなります」（黒田）
精子が少なくても質がよければ、妊娠の望みがあるということになる。

逆にこれまでの精子検査では、特に問題はないとされてきた患者さんでも、実は精子の質があまりよくないという人もいます。原因がはつきりすれば、患者さんの個別の病態にあった治療計画を立てることができます」（同）

患者夫婦とのカウンセリングで、二人に最も適した治療方法を設計するために、クロタ・メソッドは効果を発揮する。自分たちの状態を正しく知ること、納得して不妊治療に臨めるからだ。

直訴して東大医科研に入所

黒田によって始まったもう一つの変革の芽は、九年前にさかのぼる。

慶大大学院を修了した九五年、黒田は医療研究では日本一といわれる東大医科学研究所に一年間入所した。三十二歳の時だ。所属したのは、脳の神経細胞の分野で第一人者として知られる御子柴克彦教授の研究室。

研究室のテーマは「脳神経細胞の発生・分化におけるカルシウムイ

オンの関与の解明」だった。生命の維持に必要な不可欠なカルシウムイオンは、受精の過程でも重要な役割を果たす。黒田は御子柴のもとで、精子の側から受精のメカニズムを解明したいと心に決めた。そこで医科研への入所を許可してもらおうと、分厚い研究計画書と論文を携え、御子柴を訪ねた。

「入所を認めていただけないのであれば、試験だけでも受けるチャンスを与えて欲しい」

黒田は必死に訴え、数回の面接をへてやっと正式な入所が認められた。

研究室のスタッフは約五十人。黒田のいた受精班は十人弱で、黒田以外は全員、卵子の研究にあたった。ここで彼女は一人、精子の研究に取り組む。ヒトの精子に最も近い性質を持つフタの精子を使いデータをとり続けた。精子を分子レベルで研究することは当時、海外を見渡してもまれだった。

医科研の同僚で、現在、杏林大医学部助手の須賀圭は、

「黒田さんは体力と精神力にまかせて研究に没頭していた。不妊に苦しんでいる患者の待つ現場に、研究成果を届けたいという気持ちがあふれていた」と振り返る。

世界初の精子の選別技術

黒田が御子柴のもとで最終的に目指したのは、顕微授精で使う精子を選別する際、染色体の中にあるDNAに傷のある精子をどついたら取り除けるかということだった。

この「DNA損傷精子」こそが、顕微授精の重大な欠陥、つまり染色体異常の子供の誕生につながる可能性をはらんでいるのである。染色体異常で生まれれば、その後、社会生活を営むうえで、様々なハプティを背負うことになる。なぜ、顕微授精はそのような危

険な可能性をはらんでいるのか。

卵子と精子には「糖鎖」と呼ばれるひげのようなものが生えている。自然に妊娠する場合、卵管の中を泳いできた精子は、卵子とまず糖鎖同士、鍵と鍵穴のような関係で接着する。

ここでDNAに傷のある精子は、かなりの確率で識別され、卵子の中に入ることができず、そのため受精には至らない。トトの生殖メカニズムでは、正常な精子が選ばれるようになっているのである。培養液の中で自然な受精を促す体外受精の場合も、この自然淘汰の仕組みが働く。

しかし、現状の治療現場では、事前にDNA損傷精子を識別して分離することが不可能なため、運動率や形態がよいなどの理由だけで、顕微授精に使う精子が選ばれる。自然な妊娠なら淘汰されるはずのDNA損傷精子が、顕微授精用に使われてしまえば、仮に妊娠して出産へと進んだ場合、染色体異常の子供の誕生につながる可能性は自然妊娠よりも当然、高くなる。

「男性不妊の場合、DNAに傷のある精子は多い傾向にあります。その分だけ、問題のある精子が顕微授精に使われる比率が増えます」(黒田)

黒田が東大医科研でこの問題に取り組んでいるころ、海外の専門家の間では、顕微授精の結果として、染色体異常の子供が生まれるケースが、自然妊娠よりも高い傾向にあるという事は報告されていた。原因としてDNA損傷精子の可能性も指摘されていたが、その危険性を取り除く方法については、依然として未解明のままだった。

黒田は御子柴研究室での二年間で、自ら調整する数種類の特殊な溶液と自作の機器を用いて、試験管の中でDNAに傷のない精子を分離することに成功する。受精能力のある先体反応を起こした精子を分離することに続き、やはり世界で初めてのことだ

った。

染色体異常児かどうかについて、妊娠中に調べるには羊水検査がある。子宮から羊水を採取して調べるのだが、検査自体が流産につながる危険性がまったくないわけではない。なにより羊水検査は、胎児が染色体異常かどうかを調べる検査であって、根本的な治療法ではない。黒田の研究は精子を原因とする染色体異常の危険性を治療初期の段階で限りなくゼロに近づけるという点で、画期的なものだった。

現在も黒田の師である御子柴は「世界的に卵子の研究者は多い一方で、黒田博士のように医師として精子を専門に研究している人はほとんどいない。正常なDNAを持った精子の選別技術が開発されないまま顕微授精がなされてきた中で、黒田博士はこの重要性に着目して技術を開発した」と高く評価している。

医長ポストを捨て独立

九七年四月、東大医科研での二年間の研究を終えた黒田は、母校の慶大医学部で、女性として初めて、産婦人科学教室の医長に就任する。医長は医学部長（教授）、助教授に続くポスト。教授を頂点とするピラミッド型の社会で、黒田は将来を期待された。この三年後に慶大を去ることになるとは、少しも思わなかった。

医長に就任してから、受精能力のある精子を見分ける方法と、DNA損傷精子を取り除く方法を組み合わせることで、より安全性の高い不妊治療を実現させようと、さらに研究を重ねた。同時に臨床の現場で、二つのクロタ・メソッドを使えるように大学側に働きかけた。

しかし、それが実現することはなかった。黒田はこの時のことをあまり語ることはない。権威を誇る大学病院という「白い巨塔」

の中で、初の女性医長となった黒田の前に、さまざまな壁が立ちふさがったのだろ。前出の須賀が言う。

「彼女の有効な手法がいままで、一部の患者さんしか知るところになかったのは残念なことだ。憂慮すべきは、この手法を患者さんに提供する場を、彼女が自ら私財を投じてつくらねばならなかったということだ。当然、大病院で生かすことができれば確実に早く、そしてもっと多くの患者が、この恩恵を受けることができたろ。」

顕微授精における染色体異常の問題は、いまだに一般にはほとんど知られていない。御子柴も「体外受精がこれほど頻繁に行われれば、顕微授精にもなう問題も早晚、社会問題化して取り上げられると思う」と危機感を募らせる。

御子柴は続ける。「広い意味で障害を持った子供の出生頻度を少なくするためにも、不妊治療に携わる医師は対策を打ち、リスクの少ない治療を行う必要がある」と。医療界全体で問題に取り組むべき時がきているのだ。

信用できない「成功率」

黒田は医長ポストに就きながら、自分の目指す生殖医療は大学から独立しなければできないと次第に考えるようになっていた。

慶大産婦人科学教室の同僚で、東京・立川病院産婦人科医長の木村裕幸は黒田のことを「彼女は中途半端なことができない性格。自分の信念を貫くことで、現在を築き上げてきた」と評した。その木村の言葉どおり、黒田は二〇〇〇年三月、学生時代から数えて十九年間に在籍した慶大医学部に辞表を提出、新たな道を歩み始めた。

競争が激しい不妊治療界では、さまざまな問題が起きている。

一部の病院や施設では、タイミング指導や人工授精で、妊娠の可能性が考えられる場合でも、すぐに体外受精や顕微授精を行うところがあるという。

そうして妊娠した場合、本当に体外受精がベストだったのかどうか、それは医師にも患者にも分からない。ただ、その結果として、その病院の体外受精の成功率は上がることになる。業界関係者が明かす。

「人工授精で子供ができる患者に、あえて体外受精や顕微授精を行えば、成功率は上がる。営利目的の病院が増えているということだ。成功率の低い病院の方が信頼できるという笑えない話もある」。

これでは医療施設がPRする妊娠率も、医療の質の高さと必ずしも一致しないというなる。

不妊治療の苦しみはよく、当事者でなければ分からないといわれる。体外受精や顕微授精の成功率は二〇パーセント程度。今度こそと薬にもすがる思いで望むだけに、妊娠反応が出なかったときのショックは大きい。

女性は肉体的な負担も重い。特に排卵誘発剤の副作用は、お腹がはったり口が渴いたりといったものから、吐き気や呼吸障害などの重い症状もある。

黒田の施設とは別の病院で不妊治療中に自然に妊娠、今年一月に女の子を出産した神奈川県内の三十八歳の主婦が語る。

「排卵誘発剤が本当に身体に合わなかったけど、赤ちゃんが欲しいので我慢していました。でも先生とよく話し合うこともできず、結局、無理を重ね体調を崩してしまった。不妊治療ってどんなに辛くても耐えなくてはいけないと、患者が思いこんじゃっているがある」

妊娠はゴールではない

治療を繰り返しても妊娠できないとき、患者は当然、原因を知りたがる。「原因は分かりませんが、あきらめずに頑張ってください」と言えます。医師もいる。食い下がると「そんなに不満なら、他の病院に行ったらどうですか」と言われた患者もいる。

黒田の施設では昨年秋から、自分の患者だけでなく、ロミなどで訪れる希望者にも黒田式の精子検査を行っている。医者任せにならざるを得ない現在の不妊治療。患者がもっと主体的に臨めるようになるには、十分なデータが患者に提供されなければならない。そう考えるからだ。

より安全で高度な不妊治療の実現。黒田は、こう訴える。「不妊治療のゴールは妊娠ではなく、健康な赤ちゃんが生まれ、その子が健康に年を重ねていくこと。本来、私たち医師は、不妊治療で生まれてくる子供たちに、そこまで責任を持つ必要があるのです」
(文中敬称略)