遺伝子組替え技術に基づく医療技術：開発と費用対効果

吉 倉 廣*

医療費のGNPの中で占める割合は次第に上昇しつつある。これは、世界共通の現象である。多くの施策が考えられているが、すべての人々にとって都合のよい解決策は未だ出されていない。

医療技術の進歩は従来不可能であった病を治癒させることを可能にした。同時に、多くの新しい医療技術は困難な病気への取り組みを可能とし、医療費を押し上げる要因となっている。医療費が無限に上昇することが不可能であれば、医療技術革新というものの医療の中での立場もこれから変化しなければならない。すなわち、これからの開発される医療技術は、費用対効果を考慮することなしには有り得ない。この意味で、情報にベースを置く組替えDNA技術は大きな可能性を秘めている。組替えDNA技術が医療分野に広く使われた場合に起きる問題についても考察する。

キーワード：医療費、組替えDNA技術、知的所有権、技術移転

背景

収入に見合った支出をしないと家計が成り立たないと同様、国も稼ぎ（大雑把に言えばGNP）に応じた出費しかできない。医療費についても、我々の家計を維持しつつ、住居費、食費などを犠牲にしても出せる額には限度がある。国の場合も同様である。

しかし、医療は人の命の問題である。使える資金に限度があり、他方、たくさんの病める人がいれば、倫理と経済に関わる緊迫した問題となる。命に関わる基本的人権の問題と、医療費という限られた資源をいかに分配するかという問題である。極端な言い方をすれば、人権と公平さは相容れるかということである。

医療費を適正に保つには、いわゆる無駄な治療を制限したり、費用分担を変えたり、薬価や技術料の再評価をしたり、あるいは、医療とケアを分けたり、可能な限りの範囲で何とかやる必要がある。また、疾病予防を推進する必要もある。しかし、いずれも行き着くところまで行く。一方、医療を必要とする人口は、予防をいくらやってもどんどん減るとは考えにくい。確実に増加するであろう。

過去10年の、疾病別の医療費の上昇を見ると、がん、循環器疾患、代謝疾患など、いずれも、いわゆる高度先進医療技術を必要とする疾患の患者当たりの医療費上昇が著しい。つまり、治療費のかかる病気はますます費用がかかるということである。医療費の上昇が少ないものもある。例えば、感染症、整形外科疾患、呼吸器疾患などである。疾患の間で金のかかりかたに格差がつきつつある。病気を治す技術は進んだが、金がかかることになっ

* 国立感染症研究所エイズ研究センターセンター長
東京大学医学部細菌学講座教授（併任）

表1 Public Financing as a Percentage of Total Health Expenditures

	1960	1970	1975	1980	1985	1987
Norway	77.8	91.6	96.2	98.4	97.2	97.6
Luxembourg	—	—	—	—	89.7	91.6
Sweden	72.6	86.0	90.2	92.1	91.1	90.8
Iceland	40.0	47.4	58.4	82.6	83.0	88.5
Ireland	76.0	77.8	82.5	93.5	87.0	87.0
U. K.	85.2	87.0	91.1	89.8	86.0	86.4
Denmark	88.7	86.3	91.9	85.2	85.1	85.5
New Zealand	80.0	80.3	83.9	83.6	82.1	82.5
Italy	83.1	86.4	86.1	82.4	79.6	79.2
Finland	54.9	72.3	78.7	78.3	77.2	78.6
Germany	67.5	74.1	80.2	79.4	78.0	78.4
Belgium	61.6	87.0	79.6	81.5	76.9	76.9
Greece	57.9	53.9	61.6	84.0	98.2	75.2
France	57.8	78.1	78.9	80.8	79.4	74.8
Canada	43.1	70.3	76.5	75.0	75.9	73.9
Netherlands	33.3	84.3	76.5	78.9	79.0	73.9
Japan	60.4	69.3	72.0	70.8	72.5	73.0
Spain	52.1	54.7	70.4	73.5	71.5	71.5
Australia	52.6	52.6	63.9	61.7	72.3	70.5
Switzerland	61.3	63.9	66.5	65.4	68.5	68.2
Austria	66.7	63.0	69.9	68.8	64.7	67.1
Portugal	—	—	58.9	71.7	71.3	60.7
U. S.	24.7	37.0	42.5	42.4	41.4	41.4
Mean	61.8	71.6	75.5	78.2	78.5	77.1

SOURCE: OECD, Measuring Health Care.

た、ということである（図1）。

臓器移植などは近年導入された医療技術の中でも高額な医療費を必要とする。移植そのものに要する費用に加え、生体が移植された臓器を排除しないための投薬を以後持続し続ける必要があるからである。新しい医療技術は新しい治療分野を作り出し、これにより医療費を押し上げる。

このような状況の中で、医療費全体の中で、特定の疾患に費される費用が膨脹し、他を圧迫する、という状況が少しずつ出始めている。Medicareでカバーされている患者の0.25%を占めるに過ぎない終末期腎障害（end stage renal disease）が、Medicareの出費の13%を占める、という状況はそ

の一例である（R. H. Blank, Rationing Medicine, 1988）。

現在、医療費の非常に大きな部分が社会保障という形で支払われている（表1）。社会保障で支払い得る額に限度があれば、高額を要する医療は、他の人々が享受すべき他の医療を圧迫する。病は病人の個人的問題に留まらなくなったということである。人々は、現在、手に入る最高の医療を受けるべき権利がある、と理解している。基本的人権として理解されている状況もある。高額を要する臓器移植も医療として定着した場合、保険の対象とされるような状況になるであろう。臓器移植

図1 Relation between estimated national total medical expenditure (hospital-based survey) and estimated number of patients (patient survey)

Notes: ■ =total; ● =outpatients; ▲ =inpatients.

A : Malignancies (148-208)

B : Endocrine disorders (240-279)

C : Infectious diseases (001-139)

D : Diseases of the liver (570-573)

The number in parentheses indicates ICD-9 number.

Source : Foundation of Health Statistics : Trend in National Health (Kokumin-Eisei-Doko), 1995.

H. Yoshikura, M. Ohyan and A. Matsuda : The impact of biotechnology products on medical expenditure in liver diseases. In The Economic Aspects of Biotechnologies Related to Human Health, OECD.

Relation between estimated national total medical expenditure (hospital-based survey) and estimated number of patients (patient survey) (continued)

Notes: ■ =total; ● =outpatients; ▲ =inpatients.

E : Cardiovascular diseases (390-459)

F : Diseases of muscular and skeletal systems (710-739)

G : Gastrointestinal diseases (520-579)

H : Diseases of the respiratory system (460-519)

The number in parentheses indicates ICD-9 number.

Source : Foundation of Health Statistics : Trend in National Health (Kokumin-Eisei-Doko), 1995.
H. Yoshikura, M. Ohyané and A. Matsuda : The impact of biotechnology products on medical expenditure in liver diseases. In The Economic Aspects of Biotechnologies Related to Human Health, OECD.

図 2

を、医療費抑制という立場だけで除外するのは、現在のわが国の状況からすれば不可能に近いであろう。

しかし、一つの生命は地球より重い、といって済まされる時代ではなくなりつつある現実がある。国家予算には防衛費など無駄なものがあるから、それを削り医療費に回せという議論はある。しかし、それが現実的な議論とは私には思えない。

従来の医療技術の発展は、多くが高額医療につながった。もしも、今後とも医療技術の発展が、患者を生かしはするが、より金のかかる技術しか生み出さないとすれば、医学の発展は社会的にその意義を失うことになるかも知れない。むしろ、上で述べた状況から、今後の医療技術開発は、医療費の節減をもたらすものでなくてはならない。医療費の抑制を考慮しない医療技術は、医療全体を圧迫するものとして、市場価値も無くなるであろう。

医療費という場合、単にその疾患の治療のための出費というだけでなく、安全性の問題を考慮する必要がある。血友病患者へのHIV汚染血液製剤はその一例である。つまり、医療費は、その技術に支払われる直接の金だけではなく、安全性の確保も考慮し、高いか安いかを判断する必要がある。血友病患者のHIV感染は血液を原料としたところに、薬害を出す可能性を秘めていた。現在は、これらの患者に欠損している抗凝固因子の遺伝子配列は分かっているわけであるから、DNA組換え技術を使用して製品ができ得る。そうしたものには少なくとも血液に混入した病原体による病気を起こす可能性はない。したがって、もし直接の生産費用は高くなっても、組換え製品の方が全体的には安いという計算になり得る。

DNA組換え技術を基盤に置く医療技術革新

DNA組換え技術は、基本的には、情報を基盤とする技術と理解される。臨床への適用における問題など大きな問題はあるが、基本は、ATGCの四文字をどう並べれば目的の製品ができるか、ということである。

例えば、DNAワクチンというものがある。このような単純な手段でうまくいくとは予想もされていなかったわけであるが、遺伝子とそれが動物細胞で発現するのに必要な並びを含むDNA(ATGCの並び)を動物に注射すると、ちゃんとその遺伝子が発現する。例えば、インフルエンザウイルスの表面蛋白をコードする遺伝子のDNAを注射すると、表面蛋白への抗体ができる。つまり、ATGCの4文字をどう並べれば良いかが分かれば、それを人工的に合成し、無限に増やせば良い。これは、原則的には容易であるから、最終製品を得たも同然ということになる。

これは、かなり単純化した議論であるが、DNA

組替え技術には大なり小なり、これに近い議論が成り立つ。あるホルモンの欠損症の患者に、従来は人あるいは動物の臓器や尿からそのホルモンを抽出精製し投与してきたのに対し、遺伝情報そのもの、すなわちDNAを生体に導入しこれを作らせるというのが遺伝子治療の考えの根本である。多数の動物を飼育し、それから臓器を取り出し、工場で抽出し製品にしていた部分を、全部体の中でやってもらおう、というわけであるから、コストは非常に下がり得るはずである(図2)。

医療には動物や人の臓器に由来した製品が多く使われている。糖尿病など典型的な代謝疾患は無論、がんなどに対してもサイトカインのような生体の作る物質が治療に使われ始めている。エリスロポイエチンは透析患者の貧血に用いられ、輸血治療の必要なケースが非常に下がった。また、GCSFは癌治療で白血球の少なくなった患者に多く使用されている(図3)。今後、生体の作る物質による治療法は、高血圧や動脈硬化のような病気にも見につき、応用は広がるであろう。遺伝子治療までいなくても、これらの物質が遺伝子組替え技術により作られれば、次のような経済的利点がある。すなわち、もしもある物質を酵母で作らせる生産ラインを作ったとする。すると、Aという物質を生産していたラインをBという物質の生産ラインにするには酵母へ導入するDNAのみを替えればよいということになる。製品間で共通の設備を使用できる。無論、酵母に作らせた後の製品化のラインは異なるであろうが。

以上は、非常に物事を単純化したときの、組替えDNA技術による医療改革の議論である。物事はそれほど単純ではない、と言われるであろう。しかし、組替えDNA技術は桁違いに安い医療を提供する可能性を持っている。

次に、組替えDNA技術が現在よりもっと医

療の中で占める割合が大きくなった時の問題点を考えてみる。

医療技術の開発が情報を基盤にする場合、知的所有権が問題として脚光を浴びる。原料や生産工程の費用が下がってもパテント使用が製品に大きな割合を占めるに至る問題がある。医療はそもそも病める弱者のためのものである。なるべく安い医療を提供するのが、医の倫理である。しかし、知的所有権の保護なしには、開発への意欲(incentive)がなくなる。実際、新しい医療技術が開発者の利益を踏みにじる形で利用されることも起こるであろう。なぜならば、遺伝子工学の基本設備と知識があればATGCの並びさえ分かれば新製品ができる可能性があるからである。C型肝炎ウイルスやHIVの診断キットの開発にはまさにそのような問題が絡んでいた。

遺伝子治療のようなより新規の技術になると、開発と臨床応用、安全確認に大きな資金と時間をかける必要がある。一方それを“盗んで”使う方は、かなり簡単に実用化できるようになる可能性がある。

前項のようなことから、今後、医療技術の開発に関連して、費用対効果(含安全性)の評価に加え、知的所有権と技術移転が大きな問題となり、国際的な調整が必要になる可能性がある。また、遺伝資源は世界に広く分布している生物の遺伝子にある。したがって、生物多様性条約に絡み、遺伝子資源へのアクセス、利用、開発、所有権(farmer's right)の問題も調整の必要な項目である。

以上の他に技術開発と臨床適用への橋渡しの問題がある。遺伝子組替え技術による治療、特に遺伝子治療については、患者に試行しなければ、最終的な効果判定は不可能である。トランスジェニック動物を使用した疾患モデルでの有効性試験を行うにしても、人体でなければ効果判定はできない。

図 3

安全性についても、人体に試行して初めて分かることもあるであろう。ワクチンについても同様である。

HIVの予防ワクチンを考えてみる。予防であるから未感染者に投与することになる。エイズは人だけの病気であるから、開発したものが有効か否か、人で、しかもかなり多数の人で調べなければならない。例えば、CSW (commercial sex worker) を試行の対象にしたとする。コンドームなどでの感染予防を推進させつつ、正確に予防効果判定するには、非常な困難を伴うことはよく分かるであろう。一方、もしも、エイズの治療ワクチンの候補ができたとする。患者に投与しなければならない。副作用でもっと病状が悪化する心配は拭えない。また、現在ある程度効果があると分かっているAZTやプロテアーゼインヒビター

の治療を止めワクチン投与してよいか、といった問題もある。問題は開発から臨床へどうパイプラインを作るか、ということである。開発に関わる患者の人権と補償、事故が起きた場合に対する医師側の責任と不可抗力の判定の問題、など補償並びに法的な問題の整備は、今後、大きな問題となるであろう。

わが国での遺伝子治療の開発に対し、基礎研究から臨床適用の間のギャップが問題にされ、「臨床研究体制が日本ではなっていない」との批判がある。私自身の考えでは、これは研究体制の不備よりも、むしろ、臨床研究がある意味で不当な非難や訴訟から正当に保護されるスキームが整っていないせいではないか、法的な整備がないせいではないかと考えている。患者と医師の間での厳しい契約関係が結ばれにくく、治療する側は常に不

利な立場に立たされる危険を犯さなければならない事情があるためではないかと考えている。

これは、わが国での医療行為は、常に医師の責任において判断され、患者はある意味では自分で治療を選びそれに責任を取るということが伝統的になされていないことと関係があるのではないかと思う。

最後に、技術革新により増大する医療費の問題は解決するか、という問題がある。費用対効果の高い技術が開発されても、人口は増加し、各人はどこかで病に臥す。つまり、技術革新で医療費の問題が解決することはない。公的資金による医療には限度がある。現在、社会保険の破綻を目の前にし（本当は破綻しておらず、政府が無駄金を使うからだという議論のあることは承知しているが）、医療費の個人負担を増やし、これを定率にするか、定額にするか、収入を計算したものにするか、という差し迫った議論がなされている。どうすればよいのか。治療費を全部政府が負担すること以外、国民の誰もが不満を持たない案はない。すなわち、国民全部が将来必ず訪れる大きな問題を直視できないでいるということである。

私自身は、どのような方策を取るにせよ、患者自身が病気というものを理解することと、患者自身がどう治療を選択するのか、が大きな鍵になるであろうと考えている。もう少しいうと、人々が自分の健康あるいは人生について、それらがどうあるべきか、我々日本人が、健康に関してどのような社会状況を理想と考えるか、にあると思われ

る。

生きているということは、そもそも健康によいことではない。遺伝子診断が進み自分の遺伝子型を調べてもらおうと、自分には随分危険な遺伝子があることを知るようになるであろう。乳がんのリスクファクターがあり、肺がんのリスクファクターもあり、糖尿病の気もあり、こんなことでは到底一生まともに生きていけないと思うようになるだろう。これらの遺伝子を全部治してからでないと健康な生活はできないと思うであろうか。遺伝子診断がたくさんの疾患遺伝子を見つけるようになると、病と健康との境界がぼやけてくるだろう。乳がんのリスクのある遺伝子変異が見つかったということで乳切除をやる、しかもそれを保険でやる、そんな時代を人々は理想とするであろうか。病というものを自分の身内として考えざるを得ないことがはっきりした時代を迎えつつある。

現在、日本では医者が医者良心に従い患者の命のために最善と考える医療を選んでいる。極端に言えば、患者は「医学のことは分からない」といい、自分の命を医者という専門家に任せ切っている。それが、今からはそうはいかなくなるのではないか、患者が治療を選び、それに沿って医者が最善を尽くすという時代になるのではないかと考える。このとき、患者は自分の経済の問題としても医療を考えざるを得ず、非常に厳しい選択を迫られる時代となるのではないかと考えられる。そのときには、本当に安いしかも満足のいく医療技術が望まれ選ばれるようになるであろう。

Innovation of Medical Technology based on Recombinant DNA : Consideration of Cost-Effectiveness

Hiroshi Yoshikura*, M. D.

Abstract

Medical expenditure is occupying larger and larger part of the national budget. The tendency is world wide. Many proposals are made for combatting this problem. None of them satisfied the people.

The progress of medical technology has opened possibility of curing hitherto incurable diseases. As a consequence, it often pushed the medical expenditure upward. As the medical expenditure cannot be allowed to increase indefinitely, the future development of the medical technology has to change accordingly; it has to take cost-effectiveness into consideration. The biotechnology can be considered as an information-based technology, and it has a great potential for providing us inexpensive technologies. Problems arising from the future development of biotechnology will be discussed.

Key Words : Medical expenditure, Recombinant DNA Technology,
Intellectual property rights.

* Director, AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Japan
Professor of Microbiology, The University of Tokyo, School of Medicine.