

## 研究倫理教育の徹底を - 薬理学教育に求められるもの -

はじめに

15年ほど前、被験者にとってはリスクにしかならない「人体実験」的な研究が当然のように行われていることをある学会で知り、驚いた覚えがある。インフォームドコンセントや倫理審査の普及により、そのような研究は最近では減っている。しかし、つい昨年も、患者にとってはほとんどリスクにしかならず、しかも科学的根拠に乏しい薬物投与実験の発表を某学会で聞き、未だにこのような「人体実験」が、おそらく倫理審査も経ずに行われているということに慄然とした。

ナチスが行ったような残虐な実験は今日ではあり得ないとしても、厳しい規制がなければ、倫理性に欠ける研究が密かに行われないという保証はない。事実、金沢大学医学部附属病院の「インフォームドコンセントのない臨床試験」を巡って裁判が続いている。日本の現状を考えると、臨床研究を包括的に規制できる法律を作る必要があるのではないかと思われる。

本稿では、臨床医学研究の倫理的側面を歴史的に振り返り、今日に残された問題点を指摘するとともに、その対策としての九州大学病院の小さな試みを紹介し、薬理学教育に携わる我々が貢献できることを考えたい。

### 1. 戦争と医学

有名な「ヒポクラテスの誓い」(紀元前4世紀)は「治療者としての医師」の倫理の起源といえるが、「研究者としての医師」の倫理が本格的に論じられるようになったのは、クロード・ベルナルの『実験医学序説』(1865年)あたりからであろう。ベルナルは「たとえその結果が科学にとってきわめて有益、すなわち人々の健康に役立つことであっても、被験者にとって害にしかならない実験は決して行ってはならない」と説き、ヒポクラテスの「無加害の原則」を「研究者の」倫理へと拡大している。19世紀になると、臨床医学研究に実験的な方法が多く用いられるようになったが(例えば、ルイ・パスツールによる狂犬病ワクチンの人体実験)、研究の対象となる被験者を守るためには、「ヒポクラテスの誓い」のような「治療者の」倫理規範だけでは不十分なことに、この大学者は気づいたのである。

しかし残念なことに、ベルナルの「素朴な」道徳観だけでは、20世紀の悲劇は防げなかった。20世紀になると臨床研究は巨大化し、しばしば大量の被験者が要求されるようになる。従来の研究では、家族や隣人など研究者の周囲にいる人々が被験者となることが多く、被験者になることの同意は自然な形で得られていたのだと思われる(例えば、華岡青洲による全身麻酔薬の人体実験では、青洲の母と妻が被験者になっている)。しかし、研究が巨大化すると、研究者と被験者の個人的なつながりは希薄となり、多くの被験者は研究者にとって名前も知らない患者「群」となる。そして、ベルナルはすでに気付いていたことだが、被験者個人の直接的な利益にならない研究が増加する。以前は人体実験といえども多くは治療的研究であり、実験の成功は被験者個人の幸福に直結していたが、医学の発展に伴い「最大多数の最大幸福」が求められるようになると、目の前にいる患者の利益より、その背後に控える患者予備群の利益が優先され始める。

20世紀前半、こうして医学研究は大量の被験者を要求していた。そこへ空前の大戦争、第二次世界大戦が勃発する。戦争という極限状態では、人間の尊厳を守り抜くことは極めて困難であり、人権は容易に蹂躪される。医学研究という側面から見ると、第二次世界大戦は、大量かつ容易に被験者を供給する恰好のシステムとして稼働した。また、軍人の利益を追求する「戦場の医学」が、被験者を求めてもいた。ナチスドイツでは、人種政策のプロパガンダを背景に、「いずれ始末される」人間として、強制収容所の囚人達が人道に反する人体実験の犠牲となった。日本では「抗日分子」として捕らえられた人々や戦争捕虜が、細菌戦兵器開発などを目的とする生体実験や生体解剖の犠牲となった。

一方、戦勝国であった米国でも、原爆開発計画(マンハッタン計画)に伴い、放射性物質の人体への影響を調べるため、プルトニウムを静脈注射したり、大量の放射線を人体に照射したりする実験を、一般市民を被験者として行っていたことが今では明らかになっている。広島・長崎への原爆投下を、広義の人体実験ととらえることもできよう。現代の戦争は、医学研究にも多大な影響を及ぼすのである。

### 2. ニュルンベルク綱領からベルモントレポートへ

ナチスドイツの戦争犯罪を裁いたニュルンベルク国際軍事裁判の中で、戦争裁判でありながら被告のほとんどが医師(23名の被告中、20名が医師)という極めて特異な裁判が開かれた(米国第一軍事法廷)。この法廷で、ナチスの医師らによる非人道的行為が裁かれ、ヒトラーの侍医で人体実験の総括責任者であったカール・ブラントを含む7名が絞首刑、5名が終身刑、4名が禁固刑に処せられた。

しかし、この裁判の医学史における最大の意義は、医師の裁判という特異性よりも、人体実験に関する最初の国際的なガイドライン「ニュルンベルク綱領」(1947年)が、判決に伴って作られたことにある。ナチスの残虐な人体実験を裁

くに当たって、人体実験そのものを罪悪とすると医学研究全体を否定することになってしまう。なぜなら、医学の進歩にとって人間を対象とする研究は必須だからである。米国の医学者アンドリュー・アイビー(生理・薬理学)とレオ・アレクサンダー(精神・神経医学)の二人が起草したこの綱領は、医学研究における人体実験の必要性を認めつつ、「容認できる人体実験とは何か」を示した世界初の倫理規範である。

全 10 項目のうち、第 1 項「実験内容の十分な理解にもとづく被験者の自発的な同意が必須であること」と第 9 項「実験を中断させる自由が被験者にあること」の二つは、被験者に決定権を与えており、今日でいうインフォームドコンセントの原型をなすことから、特に注目される。後に世界医師会が採択した「ヘルシンキ宣言」(1964 年)は、人体実験を行うに当たって守るべき具体的な手続きを示したものだが、基本理念はニュルンベルク綱領を踏襲している。

一方、裁判を行った当の米国は、ナチスの非人道的行為を自分自身の問題としてとらえるということとはしなかった。ニュルンベルク綱領に対応するような自国の倫理指針は作らなかった。第二次世界大戦中、米国では医学も軍事研究の一環としてとらえられ、兵器研究とともに国家プロジェクト的な色彩が濃くなっていたが、戦後もその方向が継続された。規制らしい規制もなく、一方、医学研究の国家予算はうなぎ登りに増加したため、臨床研究は精力的に推し進められ、研究者達は「黄金時代」を謳歌する。先に述べたように、マンハッタン計画の一環として放射性物質の人体への影響を調べるプロジェクトに多数の米国民が巻き込まれていたことが後年(1993 年以後)明らかにされたが、当時は一般の人々は知るよしもなかった。

しかし、米国の研究者にとって「古き良き」時代は、ひとりの人物により終止符を打たれることになる。1966 年、ハーバード大学医学部教授であったヘンリー・ピーチャーは、『ニューイングランド医学雑誌』に「倫理と臨床研究」と題する論文を発表する。この論文でピーチャーは、1950~60 年代に米国内で行われた 22 の人体実験を「非人道的」として例示し、告発したのである。この中には、某州立学校の知的障害児らを人為的に肝炎に罹患させて行った研究などが含まれる。

この告発により研究予算が削減されることを恐れた米国国立衛生研究所は、急遽対策を講じ、米国初の本格的な倫理指針『ヒトを対象とする臨床研究』(1966 年)を発表する。このガイドラインでは、施設内倫理審査委員会(IRB)の設置という方法が、おそらく世界で初めて示されたことが注目に値する。倫理審査委員会の設置は、ヘルシンキ宣言にも当時は盛り込まれていなかった。ヘルシンキ宣言が倫理審査という手続きを取り入れたのは、1975 年の改訂からである。

しかし、ガイドラインには強制力がなかったため、有名なタスキギー梅毒研究を始めとする「人体実験」スキャンダルが、以後も相次いで持ち上がる。その結果、ついに医学研究の倫理は連邦議会に持ち込まれ、激しい論争の末、1974 年、医学研究全般にわたる規制を目指す初の法律『国家研究法』がついに成立する。この法のもとに設置された委員会で、臨床研究の倫理基準が検討され、1979 年、『被験者保護のための倫理原則およびガイドライン』(通称「ベルモントレポート」)が発表される。

ベルモントレポートはまず、研究に関する責任の所在を明らかにするため、研究と治療は明確に区別されるべきことを述べる。そして倫理規範は、たった 3 つの原則「人格の尊重」「恩恵」「正義」にまで凝縮され、これらはそれぞれ「インフォームドコンセントの確保」「リスク・ベネフィットの評価」「被験者の公正な選抜」として臨床研究に適用される。ベルモントレポートの原則主義は、多項目から成って煩雑だったそれまでの諸ガイドラインの欠点を克服し、必要かつ十分な判断基準を提示するものとして、極めて高い評価を得て今日に至っている。

### 3. 日本の研究倫理とその問題点

生命倫理における最大のキーワード、インフォームドコンセント(の概念)は、ニュルンベルク綱領によって初めて世界へと発信された。今日、「生命倫理学」は大変広範な対象を扱う学問分野に発展しているが、起源を辿ると戦争中の非人道的人体実験への反省から生まれたと考えることができる(もっとも、生命倫理という言葉が今日の意味で用いられるようになったのは、ずっと後のことである)。その反省の結果、1960~70 年代、欧米では臨床研究に対する法的規制が次第に整備された。

一方、当時の一連の「異議申し立て運動」の高まりの中で、「消費者としての患者」の権利も求められるようになり、これに応じて、医学研究のみならず一般の医療行為へと生命倫理は適用範囲を拡大していった。米国病院協会の『患者の権利章典』(1973 年)、世界医師会の『患者の権利に関するリスボン宣言』(1981 年)はその現れである。

つまり、世界史的な文脈としては、生命倫理は臨床医学研究の倫理に始まり、次いで一般医療の倫理へと拡大されたのである。日常診療よりも危険度の高い臨床研究の方が先に取り上げられたことは、当然の成り行きといえよう。しかし、欧米で臨床研究の法規制が実現するまでの道程は決して容易なものではなかった。米国の国家研究法は、医学界の猛烈な反発により当初は挫折を余儀なくされたが、長い闘いの末にやっと成立に漕ぎ着けることができたのである。

ところが、日本の生命倫理にはそのような歴史的な文脈がない。インフォームドコンセントという概念は、1980年代半ば頃「唐突に」導入された。しかもこれは、あくまで治療上の選択についてのインフォームドコンセントであり、臨床研究における被験者の自己決定権を意味するものではなかった。本来、臨床研究全体を対象とするものであるべきIRBは、日本では治験だけのルールとして、これまた文脈無く、しかも主に外圧によって導入された。

つまり、生命倫理は、日本へはその歴史の前半部分を飛び越して、いきなり一般診療の倫理として海外から突如「伝来」し、より危険度が高い人体実験を対象とする研究倫理は、それ以前に解決済みでなければならなかったにもかかわらず、後回しにされ、未だに取り残されたままなのである。このことは、本来ならば国民の手でしっかり決着をつけるべきであった七三一部隊の責任がうやむやにされてしまい、何の反省もなされなかった日本の戦後史と無関係ではないだろう。生命倫理という言葉はむしろ流行していると言ってもよいくらいだが、日本では生命倫理が本当の意味で定着しているとは言い難い。

今日、日本にも臨床研究に関する倫理指針はもちろん存在する。しかし第一の問題は、それが多数あって、お互いの整合性が無いことである。現在、治験は『医薬品の臨床試験の実施の基準』（厚生労働省）、疫学研究は『疫学研究に関する倫理指針』（文部科学省・厚生労働省）、遺伝子解析研究は『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）に依らねばならず、遺伝子治療や再生医療の研究にもそれぞれ国のガイドラインが存在する。また、学会などが作る様々なガイドラインも別に存在する。

これは、生命倫理に関する問題が持ち上がるたびに、その部分だけ継ぎを当てるがごとく、細切れのガイドラインを作り続けてきた結果である。昨年（2003年）、臨床研究全体を包むものとして『臨床研究に関する倫理指針』（厚生労働省）が公表された。その内容はかなり成熟したものではある。しかし、ガイドラインをさんざん乱発した後に、今さら全体を包もうとしても無理がある。この指針も、これだけを守れば全てをカバーできる倫理基準、もしくは他のガイドラインの上位に立つ基本原則とは、やはり成り得ていない。

このように日本は倫理指針だらけになったが、これら相互のつながりがないため、結局どれに従えばいいのかかわからない。どれにもまたがる研究もある一方、今後どれにも従う必要のない研究も起こりうる。穴だらけ、かつ煩雑である。煩雑なルールは守られない。このような状況も、日本に生命倫理の文脈がないことと無縁ではなからう。

第二に、これらのガイドラインの中で強制力を有するのは治験に関する『医薬品の臨床試験の実施の基準』（いわゆるGCP）だけであり、その他は法的強制力を有していない。ガイドラインを空文としないためには、やはり包括的な規制法が必要である。医学研究の法規制などというと、煩瑣な手続きや他者の干渉を厭わしく思う医師・研究者から大きな反発が予想される。しかしながら、杜撰な研究や非倫理的な研究を淘汰し、優れた研究のみ能率良く推進するためには、やはりだれでも認めるルールに従うことが必要である。手続きが増えて一見回り道に見えるが、長い目で見ると、結局はそちらの方が人間にとって必要かつ有益な研究結果を、確実に、しかも低コストで手にすることにつながる。また日本という国の信頼にもつながる。研究倫理の状況に関しては、今の日本はまだ1970年頃の米国と同じ段階にあるといえる。

今日、日常的に臨床研究を行うような医療機関はIRBを備えているが、倫理審査のあり方にも多くの問題が存在する。本稿では詳述する余裕がないが、特に、審査委員の選び方、第三者性の確保の仕方、明確な審査基準が無いこと、多施設共同研究の倫理審査のあり方など、現在の倫理審査システムには多くの問題が残されている。

なお、なぜかほとんど指摘されない誤解がある。それはIRB（より一般的にいうと倫理審査委員会）と倫理委員会との違いである。もともとこの二つは全く目的を異にしている。IRBは個々の研究の倫理審査を担当する委員会であるが、倫理委員会は、本来は、医療上の決断が困難な場合に意見を求められる委員会なのである。ところが、日本においては、IRBも倫理委員会もほとんど同じ意味に用いられることが多く、どちらも臨床研究の倫理審査を行っている。

九州大学も例外ではなく、臨床試験審査委員会（九州大学病院のいわゆるIRB）が臨床試験を、医学部倫理委員会がその他の研究を受け持つというように、研究の内容によって審査を手分けしているに過ぎない。その他、ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会、ヒトES細胞の樹立及び使用に関する倫理審査専門委員会など、特殊な研究を対象とする委員会があるが、これらは本来、すべてIRBなのである。他の大学も似たり寄ったりではないだろうか。

逆の言い方をすれば、"真の"倫理委員会を設置している医療機関は、日本にはごく少ないのである。これは、臨床の現場から倫理委員会が求められていないということの証明でもある。医療上の決定は、例えそれが難しい問題を含むものであったとしても、日本ではあくまで担当医師と患者の話し合い（インフォームドコンセント）のみに基づいてなされているのであり、懸案事項を医師・患者関係の外へ持ち出して第三者の意見を聞くという習慣は、全く定着していないのである。

#### 4. 臨床研究認定医制度 -九州大学病院の試み-

臨床研究倫理についての諸問題に対し、国の施策を待つのではなく、大学の人間としてとりあえず何かできないかと考えていたが、九州大学病院には、適正な臨床研究の推進を目的として、2003年10月、臨床研究センターが設立された。

これを機に、臨床研究センターの活動の一つの柱として、日本初の"臨床研究認定医制度"を作った。すなわち、大学病院から資格認定を得なければ「一切の」臨床研究はできないという規則を設けた（「一切の」と括弧を付けたのは、症例報告までは規制できていない現状があるからである）。これはもちろん、単に研究を規制するためではない。倫理的・科学的レベルの高い臨床研究を遂行できる医師の養成が目的である。

2003年10月から2004年3月までに、九州大学病院で臨床研究に携わる予定の医師を対象として、計6回の講習会（いずれも内容はほぼ同じ）を開催した。講習会では、医学研究倫理の基本理念、研究デザインの重要性、研究責任医師・CRCの業務内容、センター設立の目的などに関する医師の理解を深めるため、「臨床試験と生命倫理」「試験デザインと生物統計学」「臨床試験の実際 -治験責任医師の要件と責務-」「臨床試験の実際 -CRCの立場から-」「センターガイド」の5項目からなる講義を2時間で行った。講習会終了後に、講義内容に即した試験と、講習会の印象や臨床研究に対する意識などに関するアンケート調査を実施した。

講習会に参加して試験に合格した医師には臨床研究実施資格（認定証）を与え、以後定期的に開催する研究会に年1回以上参加すれば、資格を更新できるものとした。また、資格を失っても講習会を再び受講すれば再認定は可能とし、認定証記載の受講歴で資格の有無が確認できるようにした。

2003年度の講習会を受講した医師は412名であり、条件を満たした医師に対して病院長より認定証が発行された。匿名のアンケート（回収率99.3%）によって講習会の印象を尋ねると、「大変良い」と答えた人が15.8%、「良い」が66.1%、「どちらとも言えない」が15.4%、「やや不満」が2.3%、「全く不満」が0%で、おおむね好評を博している。

認定医制の評価にはもちろん時間を要するが、この教育研修システムを今後も引き続き充実させることにより、臨床研究に携わる医師の意識改革、臨床研究の質的向上が望めると信じている。

#### 5. 薬理学教育に求められるもの

最後に、薬理学および臨床薬理学の教育に携わる者の立場から、我々のやるべきことを考える。

生命倫理に関する教育は『医学教育モデル・コア・カリキュラム』にも入っており、大変重要視されていることがわかる。しかし、その主体は、患者の権利、医師の義務、インフォームドコンセント、危機管理、コミュニケーション、チーム医療、死の概念など、要するに一般診療の場における倫理が大部分を占めている。それはそれで大変重要なのだが、もっと重大で深刻な倫理的問題をはらむ臨床研究に関する教育がなおざりにされている。臨床研究の倫理に関しては、わずかに「臨床研究と医療」という項目の中に、「研究目的での診療行為に要求される倫理性を説明できる」という到達目標が掲げられているに過ぎない。しかも、ここでは研究と診療の区別が必ずしも明確にされておらず、この項目の設定の仕方からして問題がないわけではない。

臨床研究はこれからますます盛んになると思われるが、それにつれて判断の難しい倫理的問題が次々に湧いてくることが予想される。臨床研究に携わる医師の意識改革がどうしても必要である。上述の認定制はあくまで卒業教育システムであるが、本当は、研究倫理に関する教育を学部の課程から徹底して行うべきである。しかし「ルールがあるからそれを守れ」と単に言うだけでは説得力がない。先に述べたように、日本の生命倫理には文脈が欠けている。生命倫理の精神を理解させるためには、歴史的な文脈を含めた教育が是非とも必要である。もちろん、必ずしも薬理学教育の中でそれを行う必要はないが、やはり臨床試験にもっとも深く関わる分野なので、薬理学の教育の中で取り上げるのが最も自然である。

薬理学教育に携わる人の中には、それは「臨床薬理学」の仕事だと言う人がいるかも知れない。確かに、薬理学と臨床薬理学の間にはかなりの距離があるように一般的には考えられがちだが、その両方に関わっている者として言わせてもらえば、両者をあえて区別する必要があるのかどうか疑問に思う。考えれば考えるほど、分がちがたく思われるのである。九州大学医学部の教育課程では、薬理学と臨床薬理学は、単位認定は一応独立してはいるが、講義と実習は「薬理学・臨床薬理学」として合同で行っており、これはとてもいいやり方だと思っている。

本稿で述べた臨床研究倫理という側面を含めて、薬理学はもっと臨床の現場に入っていかなければならない。その余地は十分すぎるくらいある。