

## C. 研究結果

### 1. 英国における出生コホート研究

ALSPAC 以外にも、文献<sup>4)</sup>に掲げた Lowrance の報告書には、英国における小児の健康情報や材料を集めたコホート研究が主紹介されているので、以下に示した。

◇ 1946 Birth Cohort (National Survey of Health and Development)

NSHD [www.nshd.mrc.ac.uk](http://www.nshd.mrc.ac.uk)

現在も継続している 1946 年の 3 月のある一週間に生まれた Birth Cohort における子どもの健康と発達に関する研究で、ロンドン大学の公衆衛生学と疫学研究グループが MRC の基金で始めた。

◇ Aberdeen 'Children of the 1950' Cohort

スコットランドの Aberdeen で 1950 年から 56 年に行われた学習障害研究に参加した 12000 人のコホート調査である。生下時の体重や在胎週数などの記録と学校の成績、認知障害のテスト、社会経済的指標その他が集積されている。1998 年現在ほとんどが追跡され、新しいデータも追加されて貴重な資源となっている。

◇ 1958 Birth Cohort (National Child Development Study, NCDS)

1958 年 3 月のある 1 週間に生まれた英国全土の子どもの身体的、教育的、社会経済的発達に関する縦断的調査研究で MRC がサポートしている。血液から不死化したリンパ球のサンプルとしても保存され、指導的立場の多くの研究者達がデータセットにもアクセスして研究利用している。

◇ 1970 Birth Cohort Study 1970 年の 4 月の 1 週間の出生コホートで行われた、就職と経済状況などと子どもをもつどうかの社会経済学的コホート研究

◇ Southampton Woman's Study 次の ALSPAC 研究とある意味で対をなす研究。受胎前、出生前の状態が生まれる子どもに及ぼすあとからの影響に関する研究

### 2. ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parent and Children) ホームページの資料から

#### ● ALSPAC の概要

図 1 ALSPAC の HP より

子どもを中心に据えて、両親、先生 研究者などの熱気球が上がっている。海を越えて世界まで届きますようにと書かれている

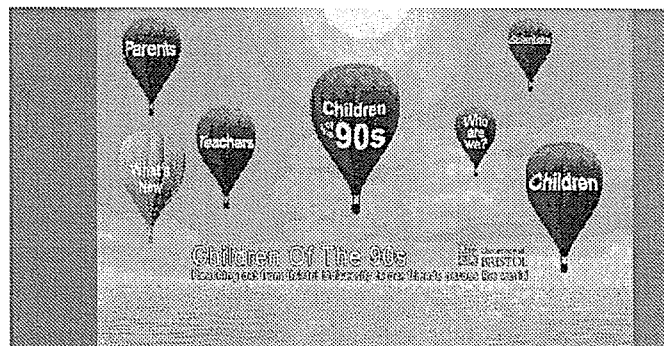
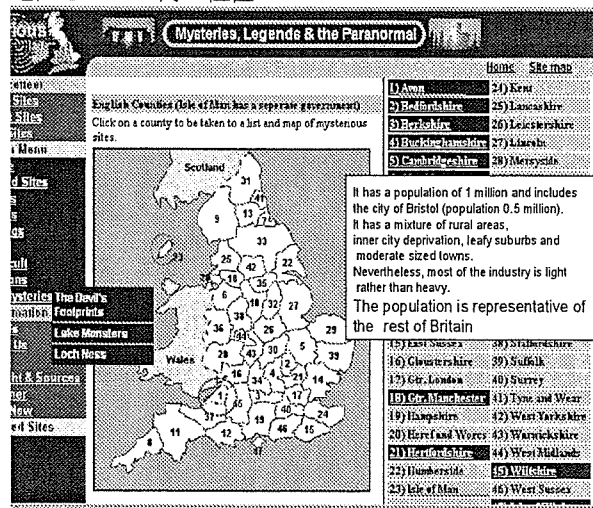


図 2 英国の中で調査の対象に選ばれたブリストルを中心としたAVON川の領域のAVON地区とMan 島の位置



1985年の7月に欧州WHOの会議がモスクワで開かれ、現代における子どもの健康と発達の問題は何かをつき止め、予防策をたてるには長期的な調査研究(longitudinal study)が必要であるとして、住民ベースのコホート研究がヨーロッパでマルチセンター方式により始められた。

ALSPACはその英国版である。このような目的の研究は、セレクトされない構成からなるコホート研究として初めて実現可能となり、症例対照研究ではできない研究である。ALSPACの他、英国のマン島、ロシア、ウクライナ、チェコ、スロバキアが参加して研究が継続されている。

ALSPACは英国南西部のブリストルを中心とする旧Avonと呼ばれた人口100万の地域(図2)におけるPopulation basedの縦断的な子どもと両親のコホート調査である。ALSPAC研究は国費をつぎ込んで周到に計画された。この地区の人口構成や地理的環境、社会経済的階層構成は英国全体の比率に近い。現在ここから得られたリソースによる研究は2006年までに200篇以上が刊行されている。

#### ➤ 対象

出産予定日が1991年4月1日から1992年12月31日までであった14,541人の妊婦がこの研究にenrollされた。これはAvon地区全体の90%にあたる。妊婦への登録要請にはこの地域の助産師があたった。このあと、流産や中絶などで出生前に死亡した子どもを引き去ると出生した子は14,062であった。新生児期の死亡のあと生存した約14,000のコホートとなった。これらの女性とそのパートナーと子どもがコホート家族である。その後子どもが16歳になるまで継続されてきているが、現在も積極的に約一万家族が参加している。

#### ➤ 目的

胎児期、新生児期、幼児期、学童期の子どもの生存、および心身・人間性の健康な発達に関連する生物学的、環境的、社会・心理的因子とは何か?をつきとめることである。環境因子の複合的関与(complex way)が子どもの至適な発達、健康な体や人間性の形成にはどう関わるのが理想的であるか?という命題の研究の開発である。このような目的の研究には遺伝因子と環境因子との関連を解析する研究方法をとる必要がある。子どもが発達していく上で環境や社会へ挑戦していく能力は遺伝的多型 variationにも影響されると考えられるが、もともとその相互作用は複合体として複雑系で考える必要がある。本研究は主に小児のありふれた慢性疾患、たとえば喘息・アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、発達障害など、子どもの数%に生ずる疾患や障害を遺伝因子と環境因子との相互作用の複合体の解析用に特別に開発された。

さらに子どもを青年期以後まで追跡することにより成人のコモンディージーズの原因を母の妊娠前の因子や子の胎児時代、子ども時代にまでさかのぼって探求すること、なかでも胎児期・周産期の因子の何が統合失調症の発症、非行、妊孕性の変化などに関連しているかなどを分析することを目的としている。最終的には教育の力を全面的に発揮して、健康で幸福な社会の実現に寄与することを目指している。

#### データコレクション

##### 5つの主なソース

- 両親と子ども自身あるいは教師が書き込む自記式アンケート調査表 環境・栄養等

- Medical record: (診療録)

両親はこの調査が診療所や病

院の自分達や子どものカルテを参照することを知らされている。両親が特別にカルテ情報を持ち出さないでほしいと要請していなければ、カルテの二次利用がなされる。

□ 生物学的サンプル

母の血液、子の血液（臍帯血）は全て、試験管に分注されて凍結される。子どもの毛髪、つま先の爪、乳歯も収集される。12,000 の胎盤と臍帯の組織も集積されている。母の研究への登録と血液、胎盤・臍帯の採取は助産師の業務である。

□ 環境の計測 物理的・社会心理学的調査 家の環境調査

□ 直接の計測

□ 面接による質的調査

10%のサブセットは4ヶ月から6歳までも集中的に調査される。7歳からは全ての子どもが一年に一回 Focus clinic と呼ばれる研究所内の調査用のクリニックに招待されて、身体計測値、面接調査も含め知能・心理調査などがなされる。調査項目については、研究グループがその年度始めに調整する。文末に資料採取にあたってのICのフォームを添付した。

➤ 研究費とその主な費目

本研究はブリストル大学医学部の小児疾患研究所内の小児・周産期疫学ユニットで始められた。研究費は Wellcome Trust、MRC から年間1千万ポンドが支払われている。その他にも民間の慈善事業が運営する英国心臓病研究協会、国立喘息病基金など26の研究基金、政府（ブリストル市、保健省、農水省、環境省など）33社の企業、米国のNIH CDC など5種類のグラントを獲得している。主たるコストは150名のパートタイマーとパーマネントの人的費が2/3でデータプロセッシング、cell line の管理費に多

くが使われる。

年間700万ポンドの費用がかかっていて、最初の5年間に3400万ポンドかかった。

2006年に新たに、向こう5年間の予算として900万ポンドをすでに獲得にしている、少なくともこの集団が20歳になるまで継続されることになった。

➤ ALSPACのデータ収集と管理

ALSPACの活動の大半は精度の高いデータ収集とその管理およびそれを利用する研究者への試料および情報の提供である。

- 子どもと両親の Focus Clinic での年一回の検査と面接
- 14,000人のコホートメンバーへの定期的なアンケートの開発
- アンケートベースの調査表の回収と催促と無回答者への訪問
- 情報の編集作業とコーディングおよび施錠(key)操作
- コンピュータに格納されたデータベースから共同研究者へ confidentiality を保ちながら適切にデータセットを提供すること
- 血液、尿、DNA、組織などのサンプルの保存とメンテナンス
- 保存された試料にリンクした情報から、その生体試料がいつの時点にとられたものであるかをチェックし、温度管理の記録簿をチェックし、凍結、融解がなかったかどうかを監視すること
- これらをコンピュータのデータベースで管理すること

- 保存されたサンプルを要請に応じ小分けして、研究室のスタッフに供与すること
- ALSPACの無名化された統計データベースに genotype 化学、生化学などの結果をフィードバックしデータの管理を行うこと
- 熱心なコホートのメンバーに現在の研究成果をニューズレターなどで知らせること
- 政府機関、共同研究者、一般の人たちに web で途中の経過や成果、論文刊行情況を公表すること
- 研究基盤の整備

### 3. ALSPAC の研究における倫理的課題の検討

主として文献 1) 2) より引用

#### ➤ 研究の性質

とくに以下に挙げた研究事項から多くの倫理的な問題があることが予想される。

郵送による質問紙には、母に関する詳細なバックグラウンドの調査として、母の子ども時代からの健康、ライフスタイル等の調査項目があり、パートナーも同様の調査票を母から渡される。母の妊娠中の定期検査のときに採血した余剰の血液をDNA解析用に保存する。また住居の環境について、訪問調査により子供部屋の気温やラドンガス濃度等が調べられる。また、参加者の10%では乳児期に採血され、貧血の調査等がなされるがそれらの結果については、参加者には知らせない。

#### ➤ 倫理委員会

local research ethics committee だけでなく ALSPAC 独自の倫理委員会による審査が必要であるとされ、10名よりなる委員会が結成された。

構成メンバーは、疫学、産科、child health 看護学を含む専門医学分野の人、法律家、哲学者を含む非専門家からなる。また、ステークホルダー（利害関係者）の参加も重要視して、母親の代表を含めた。委員会は2ヶ月に一度開催され、この委員会において、プロトコルが検討され、洗練化されて、研究そのものが形作られていった。専門的なサイエンスおよび遺伝学についての科学的合理性についての論議はそれぞれの subcommittee でまず行われた。委員会は ALSPAC 独自の倫理問題を検討することから始めた。

英国では保健省から出された医学研究に対する法律により local research ethics committee が個々の研究の評価を行うことになっている。またヒトを対象とした科学研究はヘルシンキ宣言に従うことはいうまでもない。これは被験者保護と厳密な科学性をうたっている。

しかし、local committee の役割は主として臨床試験の審査に関与してきた。そのため non-invasive な疫学調査には関与してこなかった。しかし、1991年になって C I O M S (Council for International Organization of Medical Science) が疫学研究の枠組みを策定した。これではいわゆる倫理4原則を登用させている。しかし、ALSPAC では、疫学研究で優先させるべきことが臨床医学研究とは異なっているという立場に立った。Gostin (Ethical principles for the conduct of human subject research: population based research and ethics. Law, Medicine

and Health Care 1991;19:191-201) の見解によると、” person dominated medical ethics “という今までの個人を中心とした倫理原則を population に当てはめることは不十分である。たとえば、avoiding harm の原則は個人のスティグマと同様に集団のスティグマについても考えなければならぬし、harm の観念についても、当惑 (embarrassment) , 村八分 (ostracism) などを含む広範囲の定義が必要であるとした。

➤ 新たに申請される研究の倫理審査

ALSPAC の倫理委員会は、ALSPAC が集めたリソースを使って行うアイデアを募集し申請者のアイデアの段階から scientific committee, ethical committee が 科学的合理性、倫理的妥当性についての審査を行う。あらかじめ author ship の取り決めも文書化されている。ALSPAC 倫理委員会は先に述べた多数のグラントへの応募に対してもユニークな立場に立っている。

➤ 研究参加者に対する責任

ALSPAC は参加する両親と子どもを、単なる subject としてではなくむしろ partner として扱ってきた。母親の 87% が研究に参加したことを enjoy していると回答した。先述したように Bristol が選ばれたのはこの地の population が正確に英国を代表していると考えられたためである。これは統計学的に重要であるとともに研究対象に選ばれた人たちが偏見をもってみられることがないようにという配慮もあった。

➤ たった数種類の質問やインタビ

ューが harm となりうる。

ALSPAC が行った調査は単にアンケートやインタビュー調査でも決して倫理的に無害とはいえないものが含まれている。たとえば母の配偶者や両親との関係である。これらに答えることが回答者にとっての苦痛を招くリスクがあると同時に結果が漏洩すれば更なる harm となる。

この対策のために研究開始時から、British Psychological Society のガイドラインを採用して調査票を組み立てるときに起こりうる危害の防止に努めた。インタビューアーはいつでも参加者が不快に感じたら、その質問はストップし、再開しないこととされている。参加者の中には初めから不安状態のものもいて心理支援が必要とされるときもある。しかし、倫理委員会は研究スタッフに「調査は精神科の調査ではなく疫学調査である」という立場をとるようにされていて、カウンセリングは行わないとされた。しかし、そこではサービスを伴わないサーベイはすべきでないという反対意見も強くあった。参加者が自らの健康問題の利益となるのではないかと思っ

て自宅訪問などに応じ、健康に障害を持っていた場合何の利益もないのは不正ではないかと。その解決策として、ホットライン体制が生まれ、GP の紹介から、レープ・クライシスセンターまで、細かい対応リストが提供された。緊急を要する場合にはインタビューアーが相談先を紹介するなどして対処した。また家庭訪問調査の際に明らかな虐待が生じていたときには、ALSPAC の全体を統括している Golding 教授に報告し彼女が地域の小児科医と相談して対処した。

➤ Confidentiality & anonymity

Confidentiality の問題は、ALSPAC の最重要課題である。具体的には質問紙調査、面接調査、検査などの情報をどの程度に研究者、さらに外部の研究者が利用可能にできるようにするか、あるいはすべきかという課題である。

(具体的な手順は考察・結論に示した) 英国では、1998 年に Human Right Act が制定されるまでは、一般的なプライバシー保護の権利がなく、奇妙なことに Confidentiality についての議論は非常に乏しかった。医師と患者間の Confidentiality の論議については伝統的に General Medical Council (GMC) に委ねられていた。GMC は Confidentiality の保護についての業務を行っていた。例外は公衆の関心が高い重大な犯罪捜査であった。

ALSPAC の場合、医師・患者モデルには完全にはあてはまらないが、おおむねそれに従った。

- Questionnaire design:” Did anyone have sexual intercourse with you before you were 16?

ALSPAC で子どもの虐待のテーマを研究していたチームは母親が虐待(特に性的虐待)をうけた経験に関連しているということを証明するために「16歳以下で誰かが性交渉をあなたに要求したか?」というきわめてセンシティブな質問を作ったところ、倫理委員会ではかなり反対意見があった。けれども、虐待は英国では重大な課題であり、真実を知るためにはやむをえないとされた。

- サンプルの遺伝子研究への利用に関する問題

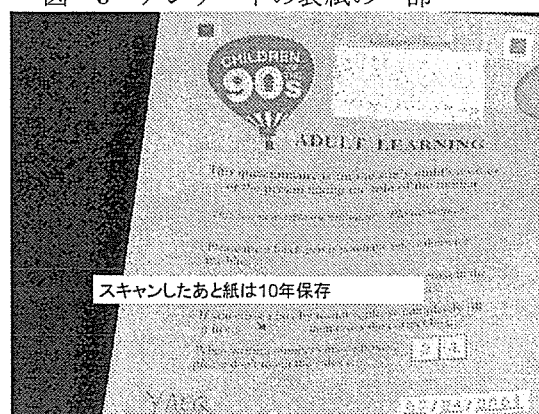
もし、重篤な特定の疾患の遺伝子解析を行うのであれば、あらかじめ個々の疾患に関しての IC が必要であろう。しかし、ALSPAC で行う予定の遺伝子解析は主に正常の variation についてである。National Center for Genome Research の ELSI Working Group によれば、ハイリスクの mutation を調べることと、polymorphism の research では、問題が異なることを指摘している。ALSPAC では遺伝子解析の検査結果の一部を知ることには個人の参加者へのメリットは何もないことにされていて、もちろん結果の開示はおこなわない。

#### 4. ALSPAC 訪問調査

2006 年 11 月 28 日に、Bristol の旧小児病院内にある ALSPAC の研究本部を訪問した。Cardiff 大学の小児科医で遺伝学を専門としている Angus Clark 教授、増井班員にも同行していただき、理解を深めることができた。ALSPAC の遺伝疫学研究で Chief をしている Marcus Pembrey 教授とあらかじめアポイントをとり、各部署を回って見学し意見交換を行った。

- Questionnaire 部門

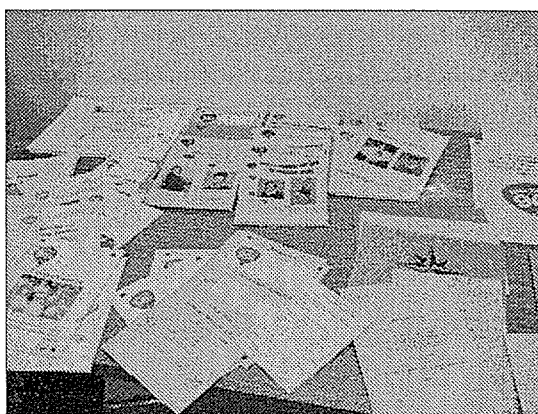
図 3 アンケートの表紙の一部



母への妊娠中の調査票に始まり、

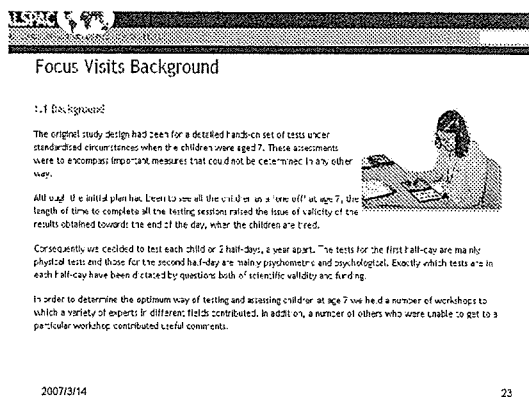
そのパートナー、やがて7歳からは子ども自身が書き込む調査票があり、父や母へも毎年何種類かの調査票が郵送される。すべて validate されたものを使用している。毎日平均250通のアンケートが回収される。一旦スキャニングを行い、オリジナルは10年間保存される。

図 4 さまざまな調査票



### ➤ Focus Clinic

図 6 ホームページより フォーカスクリニックにおける調査、面接



7歳になると、すべての子どもは研究所内の Focus Clinic に招待される。

7歳児で8500名が参加、8歳児が7500名参加、13歳児は6380名  
2006年10月には15歳半のこどもの調査を行った。現在17歳半のための計画をしている。

最高32人を受け付ける。

20分を8セッション2日にわけて1日目は身体計測や骨密度などの検査および診察を2日目にはインタビューを行って、心理的なテストなどを行う。年齢が進むと、たとえば恋愛についてのインタビューはコンピュータ上で行う。このクリニックでは異常とわかっていても、その結果をインタビューでは親に知らせない。あらためて受診してもらう。ここにくれば診療もしてくれるというインセンティブを与えていない。深刻であれば、小児科医に相談、倫理委員会にはかる。

### ➤ Cohort Retention

図 7 ALSPAC の新聞の一部



14000名が登録されたコホート家族を長期にわたり保持するための部署で、ファミリーの相談にのる。心理をバックグラウンドとしているスタッフとジャーナリストがこの部署にいた。そのほか定期的にニュースレターを刊行して、研究の進行状況、研究であきらかになったことをニュースとして掲載するほか子どもや母親、そして研究者を積極的に取材している。

Teenager Advisory Panel を結成して参加者の倫理問題の解決に一役買っている

➤ Ethical Division

調査から得たデータの管理は Ethical Division と呼ばれる方式で厳重管理されている。

Administrative data is available to administrators not to researchers or collaborators.

Research data is available only to researcher or collaborators and not to administrators

Administrative data とは、参加者から得られた個人の生データはスキヤニングされて、メインの Oracle と呼ばれるデータベースに蓄えられていて管理に携わるものしかアクセスできない。すべてのデータはコード化されてプロセスされ

Administrative data とは別個のコンピュータに入力され、さらにデータクレンジングがおこなわれる。Research data は個人識別情報がはずされてコードされたデータで研究者のみがアクセスできる。互いをリンクできるのはコンピュータチームのみである。研究者用に供与されるデータにはそれぞれの研究プロジェクトごとに別々の ID 番号がふられる。

研究者とのデータのやり取りは、CD で行われ電子メールは使用しない。

➤ 採取サンプルについて

母のサンプルは妊娠中のルーチン採血の余りを保存しておく。子どものサンプルは初めは臍帯血から採取されるものである。母が研究に参加するときに血液の保存と研究使用に対して、DNA 解析に関して母から包括同意としてのインフォームドコンセントを取得する。資料については、母からの ALSPAC への Gift と位置づけられた。

その後参加者の 10%にあたる乳児に

対して観察と採血（毛細管）を行う。7歳児には全員から静脈採血を 4ml 行うが、子どもの採血は英国小児科学会のガイダンスに従いベテランのナーースが、塗布麻酔 (Elma cream) を行ったあとで、ビデオなどで気を紛らせながら子どもへの harm を最小にして行っている。どうしても採血を拒否する場合には口腔スワブに変更する

➤ 血液の貯蔵と DNA の抽出

ALSPAC 研究所では Population Genetics Laboratory と呼ばれる研究所でロボット（オートサンプラー）を備えた研究室を持っている。

子どもと母の血液一部のパートナーから DNA を抽出する。これは Welcome Trust の資金で行われる。2003 年から始められた、遺伝子研究のためのサンプルは参加者からの協力とさらなる資金を得て、EB ウイルスで不死化したサンプルを保存している。population based のものでは他に例を見ないほど多数である。現在様々な遺伝子多型の研究がすすめられている。

採血後 EB ウイルスで不死化する前に、一部は native DNA として別に保存し、今後エピジェネティックスの研究に生かしていくという。

➤ 遺伝疫学的研究

Pembrey M 文献 3 を参照

2004 年 9 月には

子のサンプルが 10, 232

母のものが 10, 364

母のパートナーからのものが 886

母と子の組み合わせ duo 6669

母と双生児の組み合わせ 99

母と父と子 trio (生物学的な関係が実証された) が 700 集められた trio は貴重である。



ALSPAC では表面に現れている形質のほかに遺伝子型も含めて人集団を分ける。解析により、segregation distortion analysis が行われる。Cystic fibrosis においては、ヘテロ接合型の劣性遺伝の保因者が正常遺伝子保有者より生存に有利であるいわゆる雑種強勢 heterosis という概念の証明ができる。

family study ばかりでなく、成人病の胎生時発生の研究にも重要として、画期的研究ができる基盤ができたという。

▶ フェノーム・スキャン phenome scan

現在遺伝子研究では大量の試料でゲノムスキャンが行われている。同様な大量なスキャンによりトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの概念が生まれた。

Pembrey はフェノタイプについては、フェノーム・スキャン phenome scan という造語を生み出した。すなわち、ALSPAC のデータベースに登録された、数千の outcome variables の中から一定の項目を固定し 1760 variables のライブラリをつくりこれを配列されたアレイに見立てて、遺伝子型主に (SNPs) との関連性を見る。このフェノーム・スキャンにより、どのクラスの遺伝子多型がヒトの健康と発育・発達にとって重要であるのかをスクリーニングするためのツールとすることができるであろうとした。

Pembrey 談であるが、

ALSPAC は

Unselected richly-phenotyped population と呼べるだろう

Genome scan は genetic level では Hypothesis free となった。

いまや phenotype から Hypothesis

driven research を行わないでひとつの genotype を Phenome scan してみる。そこで pleiotropy of genetic variant Powerful route of novel genotype phenotype association が解析できるであろう

▶ 曝露についての exposome の概念

Dr. Pembrey によれば

遺伝子発現の Epigenetic な修飾 + 異なる発達段階における環境因子への反応を射程に入れることが重要

◇ 発達とは 受精から思春期を終えるまで

◇ このコンテキストにおける 環境因子では

gamete formation から出生までが most hazardous と考えられる物理的、栄養学的、心理社会的因子 感染症、毒物、xenobiotic 因子への曝露などが環境因子である

▶ ALSPAC が利用している健康情報のデータベース

HP には、ALSPAC 研究ではカルテやその他の健康情報のデータベースにアクセスする研究であることが特徴とも読み取れる。

実際にアクセスしているデータベースは

● data base of

Population-based Child Health Computer Records,

● Maternal dental records

● Office National

Statistics Record as well as hospital records.

であるが、カルテ情報担当の Karen Birmingham 氏の言では出生時の記録を産科退院サマリのデータベースか

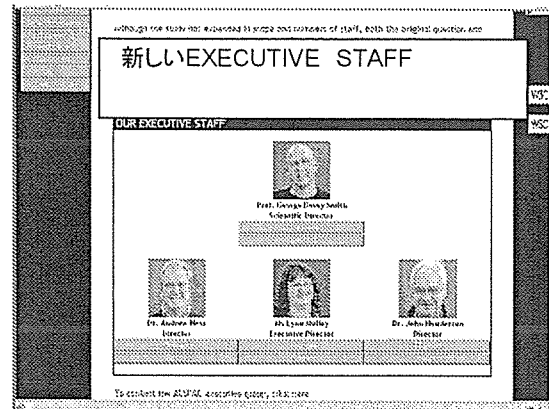
ら拾うことは不正確すぎて役に立たなかった。結局出産時の記録はすべてカルテにさかのぼり、コピーを作成した。Office of National Statistics Record については母のがんへの罹患などを調査するときを使用した。Maternal dental records については母の歯へのアマルガム充填と子の水銀暴露を意図して、データを点検したが、役に立つデータベースとはいえなかった。1991年当時の英国における診療情報（カルテ、退院サマリ DB）はまだ不備が多く、英国ではその後診療情報についてかなりの改革がなされているという。英国では診療情報管理の資格認定制度はない。医療情報IT化の中でClinical Coding を行う診療情報管理士の養成が急務であるとした報告書もある。

ちなみに ALSPAC では診療情報管理士を置いていない。この研究開始時から15年たち法律が刻々と変化している中で、

Ms Birmingham の手紙には  
 “, the legal, ethical and governance restrictions are constantly changing and these factors impact on which third party data we can access at any time.”  
 とあり、英国で年々変わる、法的規制で、医療情報を収集する研究者の立場の困難性がわかる。

#### ➤ ALSPAC の Executive Staff の陣容

最近新しいスタッフに変わり、ALSPAC は刷新されたが Emeritus Professor Golding も変わらず出勤していた。ALSPAC が周到な計画のもとに住民を研究に引きつけて、軌道修正しながら重要なデータと資源を蓄積しているのは、創始者の Prof



Golding を始めとした適切に選ばれた優秀な指導者の存在が大きいと思われる。指導者がその下に勤務するあらゆる必要な職種の採用と教育を行い、150名のスタッフチームによるチームワークが作られている。創始者の Golding は小児科医で小児・胎児の環境疫学の専門である。彼女は小児期に病弱でポリオに罹り、「なぜある人は病気になり、ある人はならないのか？」という疑問を子どもの頃からつづけていたという。

新しく Scientific Director になった Dr. George Smith は Oxford 心理学、生理学、哲学を修め、その後、医学部に進み疫学者として活躍、成人病の起源が early life にあることを、食事、ライフスタイル 社会環境の調査をいくつかのコホート研究で突き止めようとしている学者である。

Dr. Andrew Ness は疫学者で diet, obesity, cardiology に興味がある。

Executive manager の Ms. Lynn Molloy は Nurse バックグラウンドを持つが study のマネジメントの director をしている。彼女は、1万1千組が登録されている、ヨーロッパで最も大きな双子研究のプロジェクトでデータベースと DNA の管理をしてきた人である。

Dr. John Henderson は 小児呼吸器科医で喘息の原因研究の第一人者であり、最近 ALSPAC の Director になった。以前には ALSPAC の研究の倫理審査・法的問題の委員をしていた。

というように、ポストゲノム研究に関連し、胎児期・小児期にも求める必要のある成人病の原因論、遺伝と環境の問題にもっとも関係の深い双生児研究など、現在もっとも注目されている分野の専門家が起用された。

ALSPAC への研究申請では、まず非公式に、executive クラスの専門家がコンサルトを行う。世界に開かれた個人情報と遺伝情報がリンクしている研究資源を使って研究協力してもらう外部の研究者に対しては、吟味の仕方も周到である。形式的な倫理委員会の対応ではない。

また、HP 中の Collaboration with ALSPAC の項で 研究に協力した人への感謝として、第一に挙げられているのはすべての母親に、そしてリクルートに協力してくれた助産師に感謝するとされていて、助産師が研究のサブジェクトに最初に関わり、リサーチコーディネータとしての役割を持っていることがこの研究の特徴とも言える。

助産師は日常の医療の中で、妊婦の採血のほか臍帯と胎盤の処理に関わっている。医薬品や研究のための資料としての胎盤や臍帯血、臍帯を処理するのに医療現場では助産師に 10 ペンスが支払われるのが通例であるという。研究開始時の倫理委員会ではこのことの論議から血液は誰に属するかという法的問題に発展し、放棄され

た (abandoned)

体からはなれたもの’ から ‘母の Gift’ と考えることに結論づけられた。

その他の研究協力しているスタディーチームには、

- ・インタビューアー
- ・コンピュータ・テクノロジスト
- ・研究室のテクニシャン
- ・宗教家 (Clerical worker)
- ・リサーチ・サイエンティスト
- ・ボランティア
- ・データ・マネージャー

などが含まれ、多様な業務を多様な職種のメンバーが支えていることがわかる。

#### D. 考察および結論

ALSPAC のホームページには、 ‘Working towards a better life for future generations’ と書かれている。すなわち、「この研究が研究参加者の直接利益になるのではなく、次世代のよりよい生活を目指している」ということを参加者に理解を得て行われていることが重要である。

菅野純夫氏によるとゲノム医学を支える 4 本の柱として、

- 網羅性
- 記載性
- 情報科学化
- 社会性

があげられている。(菅野純夫：実験医学 23 (4) 増刊 18-24 2005) ALSPAC 研究はまさにこの 4 者に取り組んできた。

今後のゲノム研究を包含した疫学研究では膨大なサンプル収集とそれにリンクした臨床情報の収集が必要で、これらの臨床情報の記載はコード化されている必要がある。ALSPAC では実際の病院の退院サマリの DB は使用

できなかったということから、努力することなくリンク可能な DB に頼る疫学研究は簡単には望まない方がよいことが考察される。

今後わが国で英国のような大規模疫学調査が開始されていくと考えられるが、カルテ情報のサマ리를コード化した DB の構築とそれを可能にするシステムとくにセキュリティーシステムの本格化に向けての制度化が不可欠である。わが国でも医療の IT 化戦略が進められているが、レセプト情報のオンライン化などの安易な情報入手方法では、エビデンスの高い臨床研究・疫学研究を実施ために寄与するとは思われない。

成育医療センターコホートなど、わが国で、サンプルを保存して出生する子どもの発達に及ぼす影響や疾病の発症リスクを環境因子と遺伝因子の相互作用も射程に入れて調査することが計画されているが、人員面、予算面、倫理委員会の規模等で、科学的論拠・倫理的妥当性を検討するにも大きな限界があると思われる。サンプル特に DNA と遺伝情報とその他の情報のデータセットを連結不可能匿名化するシステムを構築するには、ALSPAC で実際に行われている方式を参考にする意義が大きいと思われた。

ALSPAC の現地調査により、機密性の高い個人情報、医療情報を研究利用するために、以下のことが重要であると考察された。

- 1) 研究の実施前の計画段階に、  
研究目的のために、具体的な個人情報収集の必要性、倫理的妥当性を十分検討すること
- 2) 収集される個人情報の正確性について検討すること。
- 3) 正確な情報を参加者から得るには参加者の調査票、面接、検査結果などの情報の完璧な秘匿性の担保を示す

ことである。ALSPAC では以下の示す ethical division と称される方式、すなわち、生の情報を取得して管理するスタッフとデータを分析して研究する研究者は完全に分離することがなされている。

- 4) すなわち、①個人識別情報つきで扱う生データを一旦スキニングして格納する②結果は完全にコード化されること③研究者にはコード化された情報のデータセットのみを提供すること、その際には研究プロジェクト毎に別の ID 番号を振りダブルキーとすること④生データを扱うスタッフと研究者は完全に分離すること⑤生データとコード化されたデータのキーをもつスタッフはコンピュータスタッフのみとすること⑥生データを格納するコンピュータとコード化されたデータを格納するコンピュータとは分離すること、⑦研究者へのデータ配布には電子メールを使用しないことがあげられる。

4) 病院が提供している退院サマリなどのデータベースは正確性に限界がある。(英国では 1991 年当時にはとくに診療録の整備が悪かった) 研究プロジェクトが診療録や死亡票にアクセスできるような体制と参加者のコンセンタが必要である。

## F. 研究危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

恒松由記子・堀川玲子 有滝健太郎、熊谷昌明ほか 小児がん患者の成人期移行と長期フォローアップの諸問題 (小児から成人へのキャリアオーバー) 小児科 47: (10) 1485-1498 2006

学会発表なし

*Consent*

**Maternal samples**

The ALSPAC Ethics Committee felt that, in general, collection of biological samples during pregnancy or at delivery could be carried out without maternal consent, but that analysis of the samples could only be carried out if the mother had given consent. The mothers had been given the study brochure in pregnancy which included information on the research that could be carried out. ALSPAC staff discussed the issues with each mother during pregnancy, and if she was happy to do so, she signed the consent form (below). If written consent was not obtained prior to the mother giving birth, attempts were made to contact her by letter or at the Focus @7 clinic visit and her consent obtained if she was willing. In cases where samples were collected but a consent form has not been filed, no samples have been used for research purposes.

**Consent Form – Children of the Nineties**

I have now considered the proposal that various samples of blood and urine from me, and the placenta, may be kept by the Children of the Nineties project and used for research purposes.

I understand that the results of all analyses will be kept as highly confidential, that the samples will be stored with only a number on them, and that there will be no way of identifying either me or my child from these samples.

I confirm that I will be happy for these samples, including the baby's placenta, to be stored and used for research purposes.

I also understand that if I should change my mind at any point, I will be allowed to do so.

Signed:..... Date:.....  
19.....

Name in  
full:.....

Your date of birth: ..... 19.....

---

If you do not wish some or all of these samples to be used for research, please say so below and sign your name:

## Child samples

At the Children in Focus clinics where a blood sample was scheduled, the child's parent consented to a blood sample being collected by signing the data collection form, both at the time of applying the EMLA cream and again when the sample was taken.

At the Focus @7 clinic, written consent was obtained from the child's parent or guardian prior to taking a blood or saliva sample using forms containing the following text:

### *FOCUS @ 7*

#### Blood Samples

##### First some questions

Has your child ever had a bad reaction to local anaesthetics? Y/N

Has your child recently used or been given a local anaesthetic? Y/N

Is your child taking any medication containing sulphonamides, eg Flagyl? Y/N

Is your child anaemic?

Y/N

Does your child suffer from any clotting or bleeding disorders ? Y/N

Does your child suffer from epilepsy?

Y/N

You will be informed if your child is anaemic\*. After that analysis the name will be taken off the blood samples. They will be stored for future analyses including preparation of a DNA sample. The blood samples and the DNA sample will have no names attached to them. Results will be used for statistical purposes only and not linked to named children.

#### PARENTAL CONSENT

The purposes and possible risks in having blood taken have been explained to me.

I agree to my son/daughter having a blood sample taken for analysis for the 'Children of the 90s' study.  
I am his/her parent (or guardian).

Signed: .....

Date: .....

Name (PLEASE PRINT)..... (Parent or Guardian)

Name (PLEASE PRINT)..... (Study child)

\* Hb below 9g/dl.

*FOCUS AT 7 is covered by the University of Bristol's insurance scheme.*

### Saliva

The mouthwash sample has no name attached to it. It will be stored for future analysis including preparation of a DNA sample. Results will be used for statistical purposes only and not linked to named children.

### PARENTAL CONSENT

The purposes and possible risks of taking a saliva sample have been explained to me.

I agree to my child giving a saliva sample for analysis for the 'Children of the 90s' study. I am his/her parent (or guardian).

Signed: .....

Date: .....

Name (PLEASE PRINT)..... (Parent or Guardian)

Name (PLEASE PRINT)..... (Study child)

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告書

イギリスにおける医療情報の利用をめぐる法状況と議論

分担研究者 佐藤 雄一郎 横浜市立大学医学部

研究要旨

わが国においては、個人情報保護法の施行後、個人情報の医学研究目的での利用について、ややもすれば萎縮的な運用がなされているようである。そこで、個人情報の医学研究利用をめぐる議論を整理するため、イギリスの法状況を紹介し、わが国における何らかの示唆を得ることとした。イギリスはこの問題に対処するため特別法を制定したが、同法による対処には限界もあるようである。

A. 研究目的

医学研究にとって患者など研究参加者の個人情報重要であることは多言を要さない。とりわけ、ヒトゲノムの解読以降、遺伝子解析結果に研究参加者の生活習慣や病歴などの個人情報を掛け合わせることがより一層重要になっている。しかし、このような個人情報はいわゆる機微情報であり、研究参加者が主観的に他の人に知られてほしくないと思うであろうとともに、いったん漏洩すると本人に社会的な不利益をもたらすおそれもある。

さらに、ある種の疫学研究のように、大規模に行なわれ、被験者への関わりが薄いような場合には、個々の被験者から情報利用に対する同意を得ることは実質的に困難であるし、また、(研究そのものではないが)地域がん登録や感染症のサーベイランスのように、同意を前提としてしまうと悉皆性が保証されないと必要な情報が集まらないとかの問題が起こる場合もある。

このような個人情報の医学研究利用をめぐる議論を整理するため、イギリスの法状況を紹介し、わが国における何らかの示唆を得ることが本分担研究の目的となる。

B. 研究方法

制定法や議会議事録、および公開されている報告書などを検討した。

(倫理面への配慮)

情報源は基本的に刊行物やウェブサイト上の公知の情報であり、保護を要する秘密情報は扱わない。また、人の身体・精神に直接関係する情報も扱わない。

C. 研究結果

1. イギリスの法状況

(1) データ保護法

イギリスは、1995年のEU指令を受け、Data Protection Act 1998を成立させた。8つのデータ保護原則(Data Protection Principles: DPP)を定め(Schedule 1)、



データへのアクセス、データ処理の停止や削除請求などのデータ主体の権利（7条～14条）を規定するほか、データの種別について、EU指令にならい、一般の情報よりも高い保護を必要とする sensitive personal data というカテゴリを規定し、医療に関する情報をここに入れる（2条(e) "his physical or mental health or condition"）。このデータを利用するためには、一般のデータの場合よりも厳しい要件を満たす必要がある（Schedule 2と3のそれぞれの要件の一つを満たさなければならない）が、その利用に必ずしも本人同意が必要というわけではない（たとえば、Schedule 2の6（正当な利益のために必要な場合）と Schedule 3の8（医学目的のために必要な場合）を満たせば、本人同意は必要ない）。また、この医学目的の定義に、医学研究が明文を持って含まれていることも注目すべきである。

さらに、研究目的であって一定の要件を満たす場合には、目的外利用ができること（DPP2の例外）、必要な期間の終了後もデータの廃棄の必要がないこと（DPP5の例外）、データ主体に対するアクセスを認める必要がないこと（7条の例外）、も規定されている（33条、なおEU指令との比較について別表1）。

## （2）2001年法によるしくみ

しかし、わが国同様、データ保護法の解釈をめぐって混乱や萎縮的運用が起こり（後述するGMCの2000年ガイダンスもこの一因となった）、地域がん登録<sup>ii</sup>や感染症サーベイランスのほか、医学研究にも悪影響が及ぶのではないかと懸念が起こった。一方で、これまでのNHS内での情報の取

り扱いはデータ保護法に反しているとの情報コミッショナーの見解が出され、対応策をとることも必要となった<sup>iii</sup>。

そこで、Health and Social Care Act 2001の中に2箇条が入り、国務大臣は、患者ケアの改善という利益か公共の利益（public interest）に適う場合には、諮問機関である Patient Information Advisory Group の審査を経て、患者情報を患者の同意なく利用するための規則を制定できることになった。ただし、同法はデータ保護法の規定の迂回を認めるものではない。法文上、本法の下での規則は、データ保護法と一致しない方法で患者情報を処理することを認めることはできない旨が定められている（60条(6)）。

## （3）2001年法とコモンローとの関係

患者同意のない利用のためにこの手続が必須かについては必ずしも明らかではない。というのは、コモンロー上、本人の同意、制定法による開示義務がある場合のほか、公共の利益に適う場合にも守秘義務は解除されると解されており、この「公共の利益」という文言は2001年法でも共通であるからである。

もっとも、公共の利益といってもその外延ははっきりしない。犯罪や人身被害の防止のようなもの（real public concern<sup>iv</sup>）がその中核に含まれることははっきりしているが、医学研究や教育までが含まれるかは、判決がないこともあり、定かではない<sup>v</sup>。

そのため、Academy of Medical Sciences は、その報告書において、PIAG 承認は必須ではないが、訴訟リスクを回避するという点では、有用な「安心のための手段 reassurance」を提供するものと評している

vi。

(4) 個別事例における公共の利益の判断

General Medical Council は、その 2000 年のガイダンス<sup>vii</sup>において、公共の利益を理由に医師が情報を開示しようとする場合の注意点について以下のように述べていた：「19. 起こりうる害（その患者に対するものと、医師患者間の信頼という全体的なものに対するものの両方）と、情報の公開から得られるであろう利益とを較量しなければならない。」「20. 究極的には、「公共の利益」というものは裁判所によってのみ判断されうるものであるが、GMC は、患者の同意のない個人情報の開示に関して GMC が不服申し立てを受けた場合にあなたが自己の行動を正当化することを求める。」GMC は、個々のケースにおいて、医師が、目の前の患者の利益および医師患者関係という利益と、開示による利益とを、自らの責任において較量することを求めているわけである。

この点、情報がいったん医師の手元から離れて、その後で公共の利益を理由に開示がなされる場合には、個々の患者を知る医師はもはや開示をコントロールできないという問題が生じる。例えば、現在イギリスでは、NHS の医療情報を電子化し、中央のデータベースに集めようとする Connecting for Health (CfH) 計画が進められている。これに対しては種々の批判があり、例えば、ある GP は、新聞紙上で、「あなたが私の患者ならば、私には責任がある。しかし、私は中央のレコードには責任はない」という<sup>viii</sup>。前述のような較量ができるのは、データが、患者をよく知る医師の手元にある間のことであり、データが自分の

手から離れ、データベースへと送られてしまえば、医師は責任を持った対応ができなくなってしまう。このためであろうか、上記 2000 年ガイダンスは、「27. 自動的な個人情報のレジストリへの転送は、電子的な手段であろうとあるいは他の手段であろうと、情報が送られるであろうと患者に知らせるまでは、非常に例外的な状況の場合を除いては容認されるものではない。これらは、情報をレジストリに開示する公共の利益が患者の守秘の権利を上回るほど大きいと裁判所がすでに判断した場合か、あるいはあなたが、裁判所か GMC の前で、同様の理由に基づき開示を正当化しようとし、できる場合であろう」としていた。同様の問題は、CfH 計画のようなしくみ以外にも、情報が医学研究のような正当な目的のために第三者、とりわけバンクのように多数の患者の個人情報を集める者の手に渡り（2001 年法によって情報の取得が正当化される場合ももちろんここに含まれる）、その後で公共の利益を理由とする開示が問題になる場合にも当てはまる。よって、全体としての情報利用の正当化に併せて、個々の患者の利益を考慮するしくみをどのように確保するかは別途問題にしなければならないかもしれないのである。

(5) 人権法 1998 との関係

上記公共の利益法理は、人権法によってプライバシー権が明文を持って認められたことで、若干の変化の可能性はある。個人情報の医学研究利用をめぐる議論は十分には行なわれていないが、他の領域においてこの可能性が示されたものとして、Campbell v MGN<sup>ix</sup>がある。

これは、スーパーモデルである原告が、

自分が薬物依存の治療を受けていることを被告会社が新聞紙面に掲載したのは守秘義務違反およびデータ保護法13条にあたるとして損害賠償請求をしたものである。第1審である高等法院女王座部において、守秘義務違反とプライバシー権侵害との間にははっきりした区別はなく、守秘義務はプライバシーを守るためのものという理解がなされた<sup>x</sup>。よって、本件においては、守秘義務における公共の利益の判断と、人権法によって認められたプライバシー権とが、同じ次元において審理されることになった。1審判決は、先例<sup>xi</sup>から、人権法の規定により、公的機関である裁判所はヨーロッパ人権条約にそぐわないような行為をすることはできず、この中にはコモンローの解釈および発展も含まれるであろうから、守秘義務違反の射程は人権法6条1項から発生する裁判所の義務に照らしてアプローチされる必要があるかもしれないとする部分と、このアプローチはヨーロッパ人権条約8条の先例から教えを請わなければならない (must be informed) とする部分とを引用した (段落番号 40)。また、貴族院判決の中で、ホフマン卿は、守秘の関係違反の形で得られた情報とそうでない情報との区別と、人権法の施行によって、守秘義務違反の訴訟における重心が変化してきており、保護に値する情報の種類や、賠償が命じられたりあるいは逆に正当化される出版の仕方に関する裁判所のアプローチに影響を与えるなど、将来の法の発展の仕方に関わりを与えるが、本件における訴訟原因は古い法においても新たな法においてもまったく同じであるから、この点を考慮する必要はないとした (段落番号 46~53)。一方、

ホープ卿は、ヨーロッパ人権裁判所の先例が、人権法付則8条 (プライバシー権) および10条 (表現の自由) という拮抗する権利がどのようにアプローチされ分析されなければならないかにつき重要なガイダンスを提供するが、それにより重心は変わらず、本質的にはこれまでと同じ考量がなされるであろう (ただしより注意深く焦点が当てられより深く検討されるが) と判示した (段落番号 86)。

#### (6) 患者の拒否に関する PIAG の姿勢

前述した2001年法は、患者同意のない情報利用を認めるしくみを設けているが、PIAGの承認を経て規則が制定された後に患者が拒否した場合に、これが認められるかが問題となる。

同法は、ある事業ないし研究計画全体を承認するものであるから、個別の拒否は認められないようにも思われる。しかし、PIAGは、設立当初から、患者の拒否は認められるべきという立場を取っている。第1回目の年次報告書の中では、キープリンシプルの一つとして、機関は特に同意を拒否した患者のデータを保有すべきではないという項目が挙げられ、これに対するコメントとして、2001年法の60条は同意のない個人特定可能な患者情報の取得と処理を認めているが、われわれはこれは患者の同意拒否権を覆すべきではないと考える、患者が機関に対して保有するかもしれない個人特定可能な情報の消去を要請してきたら、この要請に従うためのアクションが取られるべきとするのがわれわれの見解である、としている<sup>xii</sup>。この見解は現在まで維持されている<sup>xiii</sup>。

(4) と (5) で上述した二つの観点か

らは、個別のケースにおける患者の利益を判断することが必要になるし、前述のように、2001年法はデータ保護法の枠内にあり、狭いバランスの上に立っていることを考えると、この判断は適切であるのかもしれない。その一方で、これで地域がん登録のような悉皆性が求められる事業が適切に運営できるのかについては疑問なしとはできない<sup>xiv</sup>。制度全体の審査とは別に、悉皆性の必要と個人の利益との考量が必要になるものであろうか。

### 3. 若干の検討と日本法への示唆

イギリスの法状況から以下のようなことがいえよう。

#### (1) 特別法による対応

イギリスにおいては、わが国同様、個人情報の取り扱いに関する一般法の施行により、医学研究の領域における個人情報の利用について混乱が生じ、萎縮的運用がなされた。しかし、2001年法という特別法を制定したことにより、非常に厳しい要件の下ではあるが、ある種の活動には公的な法的支持が与えられ、個人情報の医学研究利用について全国統一的な運用ができるようになってきている。

わが国においても、全国一律のしくみで動かさなければならない事業においてはこのような制度が必要であろう。わが国においては、地域がん登録が都道府県の保健衛生部局によって行なわれているため、地域がん登録における情報の利用は各都道府県の個人情報保護審査会にかけられることがあるようであるが、一部の都道府県においては、条例が本人同意のない利用を限定的にしか認めていないことなどを理由として、

患者の拒否を尊重するよう意見が付されているようである。地域がん登録活動の混乱や全国的にみたデータの質の低下<sup>xv</sup>が懸念されるが、特別法が存在しない現状の下においては個人情報保護法や条例が適用になるのは当然のことであり、また、基本的にセグメント方式を採る以上は、情報を扱う主体によって扱いが異なるのもやむを得ないということになる。全国一律のしくみで動かさなければならない領域については、国法による対応が必要となろう。

#### (2) 2001年法の問題点

もともと、イギリスの運用に問題がないわけではない。2001年法はデータ保護法を覆すものではなく、本人の同意のない情報利用の要件は非常に狭く、たとえば、同意を取ろうと思えば同意が取れる研究には同法の承認が与えられないことになっている。このため、前述した Academy of Medical Sciences は、PIAG の申請手続きが時間がかかることのほか、承認の要件が厳しく、さらに承認後も毎年チェックがかかることを批判している<sup>xvi</sup>。しかしこれは法律の規定によるものであり、60条によれば、本手続きによらずとも同じ目的を達成することが合理的に実行可能である場合には規則を作成することはできず(3項)、また、情報利用の必要性は毎年チェックされることになっているのである(4項、なお規則7条(1)(d)<sup>xvii</sup>)。よって、この問題に対応するためには、2001年法の改正が必要となる。

また、このしくみは一時的なものであり、申請にはこのしくみから抜け出すための計画(exit strategy)を付さなければならない。これについては、近い将来、同意を得るか、あるいは CfH における自動的な匿名