

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備

(H17-生命-一般-001)

平成 17 年度～19 年度 総合研究報告書

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

平成 20 (2008) 年 3 月

主任研究者 小 林 英 司

(自治医科大学)

目次

I. 総合研究報告書	1
II. 総括研究報告書	
タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備 (自治医科大学 小林 英司)	21
III. 分担研究報告	
1. タスクフォースによる自主ルールと共通プロトコールのための資料作り (自治医科大学 小林 英司)	24
2. 生体臓器移植におけるドナーの要件——親等制限	27
(神戸大学大学院 丸山 英二)	
3. 再生医療における研究者の意識調査	36
(国立成育医療センター研究所 絵野沢 伸)	
4. 遺伝子解析研究成果の啓発法の検討 —家族性アミロイドポリニューロパチーの遺伝子診断ガイドライン 作成に向けて—	40
(熊本大学大学院 安東由喜雄)	

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
総合研究報告書

タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備

主任研究者 小林 英司 自治医科大学

研究要旨：平成17年度から19年度において、先端医学分野の研究者の自主ルールの在り方を検討した。タスクフォースとして、小林（自治医大臓器置換研究部）、丸山（神戸大院法学研究科）、絵野沢（国立成育医セ研究所）、安東（熊本大院医学薬学研究部）の4名がコアとなり、それぞれ生体肝移植、生体ドナー保護、再生医療、遺伝子診断を担当し、各分野における我が国の主要研究者に対する聞き取りおよび相互意見交換を行った。その結果、次の結論および成果を得た。1)生体肝移植ドナー調査報告（2005年3月）の提言に関するフォローアップの必要性認識とその準備、2)生体ドナー親等条件の再検討、3)胎児組織の研究利用に関する我が国の考え方の早期構築、4)家族性アミロイドポリニューロパチーにおける遺伝子診断ガイドラインの全面改正、5)医学系学生、若手医療従事者への倫理教育教材の試作。

A：背景と目的

本研究課題は4つのキーワードで構成されている。「先端医学」とは研究段階の医療、すなわち臨床研究を示し、それが「社会と調和」、つまり社会に受容されながら健全に発展する姿である。そのための提言を「基盤整備」という言葉で表している。ではタスクフォースとは何か。もともと機動部隊を示すこの語は、各自の裁量の基に任務を遂行する作業形態を示す。委員会形式に比べ、機動性が高いという利点がある。そのタスクフォースとして、小林、丸山、絵野沢、安東の4名がコアとなり、各自の課題を担当した。さらに小林は主任研究者としてそれぞれの情報収集が円滑に進むよう、会議や調査の機会を設定し、全体資料の作成に努めた。

科学技術の急速な進歩は、医療、医学領域において今までの規範や常識では対応不能な事態を現出あるいは予見させている。ことに革新的な治療法として期待される遺伝子治療や再生医学、また個人に合った治療をめざすゲノム解析研究では、すでに多くの成果が臨床研究のレベルに達している。一方で、医療現場では医師から患者への不十分な説明や、医師の場当たりの試行による弊害といった問題も顕在化している。また問題にまで発展しなくとも、例えば遺伝子解析研究の成果がすぐにも自分自身に役立つといった誤解も一部に生じている。これらの事態に対応すべく、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（三省指針）、疫学研究指針、臨床研究指針、特定胚指針、ヒトES細胞研究

指針などが策定され、また関連学会などによる提案も数多くなされてきた。しかしながらこれらの指針が十分に生かされて運用されているかは未知数である。そのひとつの理由は、医学研究者が指針の規制面に注意を向け、指針の持つ理念、精神がよく理解されていないことにある。

表1 本研究期間中の指針等の動き（臨床研究に関わるもの）

<新規施行>

ヒト幹細胞臨床研究指針（H18/7/3 告示、9/1 施行）

<改正>

遺伝子解析指針（H17/4/1 新指針施行、6/29 一部改正）

疫学研究指針（H17/6/29 一部改正、H19/8/16 全部改正、H19/11/1 施行）

ES 細胞指針（H19/5/23 新指針告示、8/1 施行）

臓器移植法運用指針（H19/7/12）

<その他>

臨床研究指針（現在改訂作業中）

クローン規制法、同施行規則、特定胚指針

遺伝子治療臨床研究指針

本研究は、先端医学の研究分野にいる者自身が作業班となり、臨床研究における研究者の自主性、自律性の在り方を考えることを目的とした。さらにその過程を公開することで、自律性に社会性を持たせることをねらった。

分担研究はそれぞれ次のことを行った。小林は、臓器移植、特に生体肝移植にまつわる諸問題を、医療者の自律性確保という面から解決することを考えた。丸山は法学者というバックグラウンドから生体臓器摘出の正当化（刑法でいう違法性阻却）を考察、現在日本固有となりつつあるドナーの親等制限を再検討した。絵野沢は再生医療臨床研究における自律性の現状を調べ、最終的には医学系学生や若手医療従事者への教育が重要であるとの認識に立ち、そのため

の教材を試作した。安東は、自身がライフワークとする家族性アミロイドポリニューロパチーの患者、患者家族の治療および全人的支援、ここには肝移植治療という選択肢も含む、における遺伝子診断の在り方を考察し、ガイドラインの全面改正を行った。

B：研究方法

全体での活動としては、次に示すように計15回の研究会議、ワークショップ、調査を行い、分担研究者間に共通の問題認識がなされるようにした。

1) 第1回研究会議（平成17年4月19日）

[テーマ；各分担課題の範囲の確認]

2) 第2回研究会議（平成17年5月11日）

[再生医療の臨床現場から、ドナーソース]

・室原豊明（名大院医）. 骨髄細胞を用いた虚血性疾患治療の適応と限界.

・木内哲也（名大院医）. 生体肝移植の適応と限界.

・絵野沢 伸（成育セ）. 胎児組織を用いた治療—世界の現状.

3) 第3回研究会議（平成17年6月23日）

[生体肝移植適応拡大にまつわる問題]

・猪股裕紀洋（熊大院医薬）. HCV 由来肝硬変肝がんに対する生体肝移植に対する私見.

4) 第4回研究会議（平成17年7月30日）

[がん免疫療法の現状]

・大段秀樹（広大院医）. 肝移植後肝がん再発に対する肝臓内NK細胞療法.

・絵野沢 伸 (成育セ). 細胞移植のガイドラインの必要性.

・益山純一 (ニューシティー大崎クリニック). がん治療臨床医の立場から.

5) 第5回研究会議および訪問調査 (平成17年9月20日) [心筋再生医療の現場で]

・澤 芳樹 (阪大未来医療センター). 心筋再生の臨床プロトコール. 同センター見学

6) 第6回研究会議 (平成17年10月25日) [先端医療による褥創治療]

・市岡 滋 (埼玉医大). 皮膚欠損に対する骨髄細胞加人工真皮移植療法—研究から医療へ.

・井上泰一 (自治医大). 皮膚欠損に対する再生医療研究—動物実験の現場から.

7) 第7回研究会議 (平成17年11月21日) [生体肝移植—HCV肝炎・肝硬変への対応]

・橋倉泰彦 (信大医). 血液型不適合生体肝移植の現状.

・中澤勇一 (信大医). HCV肝炎・肝硬変への肝移植後のプロトコールバイオプシー.

8) ワークショップ (平成18年1月30日)

[遺伝子解析研究の成果を研究と臨床に生かすための課題—家族性アミロイドポリニューロパチーを通して]

9) 訪問調査 (平成17年12月20日)

関西ローマテリアル. 医薬原料としての胎盤供給および胞衣処理業界の現状.

10) 訪問調査 (平成18年1月18日)

(独) 国立病院機構大阪医療センター. 再生医療研究を目的とした中絶胎児組織提供について.

11) 訪問調査 (平成18年3月10日)

理化学研究所神戸研究所. 再生医療研究の現場における市民への情報公開の取り組み.

12) 第8回研究会議 (平成18年6月22日)

[生体肝ドナー調査フォローアップ]

・武藤香織 (信大医). 生体肝ドナー調査報告の提言の意味について.

13) 第9回研究会議 (平成19年1月11日)

[専門家集団の自律性]

・ぬで島次郎 (科学技術文明研). 生命の研究の拠りどころは何か—研究者の自律性について—

14) 第10回研究会議 (平成19年11月22日)

[医療と研究の境界線]

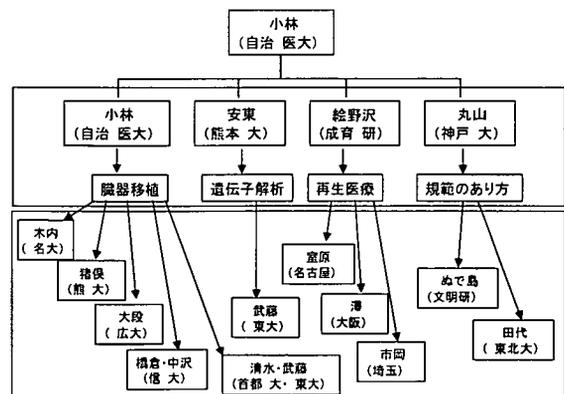
・田代志門 (東北大). 研究と診療を区別する理論モデル—ルヴァインの枠組みの意義と限界.

15) 第11回研究会議 (平成20年1月18日)

[全体総括]

この他、各分担研究者がタスクフォースとして活動を行った (詳細省略)。

図1 研究班の枠組



C : 結果

1) 生体肝移植にまつわる諸問題の検討

「臓器移植法」では、臓器売買等を禁止する第11条を除いて、生体臓器移植に適用される規定を置いていないと考えられている。つまり、生体移植は自主ルールで行われている。そこで、わが国で、生体肝移植治療のリーダー的存在である木内教授（名大院）、猪股教授（熊大院）、大段講師（広大院医）、橋倉教授（信大医）らから自主ルールの説明を受け、討論を行った。

生体肝移植の適用と限界は、各施設によってかなり異なる。C型肝硬変に対する生体肝移植のあり方、同じくプロトコルバイオプシーの要否、血液型不適合ドナーを許容する条件がさまざまである。肝移植を行う医師は、皆、肝移植治療の複雑さを口にし、やってみて初めてわかることが次々に出てくるという。たまたま本研究期間に、欧州からの報告で、肝移植を受けた家族性アミロイドポリニューロパチー患者に、予想外に早い神経症状の再発が起きたという報告がなされた。このことも肝移植治療の複雑さを象徴している。

治療としての肝移植はレシピエントに目が向きがちであるが、ドナーへのケアも極めて重要な問題である。生体ドナーからの臓器移植は、「健康な人」を「新たな患者」とするリスクを負う。そのためには継続的なドナー調査が必要である。2004年から2005年にかけて日本肝移植研究会によって行われたドナー全数調査は、最後に7つの提言がなされている。その一部を

受ける形で、厚生労働科学研究特別研究により、ドナー健康手帳、ドナー向けパンフレット、ドナーの意思決定プロセスチェックシートが作成された。この提言や成果物が生体肝移植の現場でどのように生かされているか、フォローアップすべきと考え、その検証に向けた準備を行った。

2) 生体ドナー親等条件の再検討

生体臓器移植における親等制限は海外ではほとんどなされていない。WHOも腎移植を中心に親等制限の廃止を勧告する動きがある。このとき生じる可能性のある大きな問題は臓器売買である。多くの国が臓器売買を否定しているのに対し、フィリピンはドナーに職を与えたり補償をしたいとの考えを持っている。各国の医療あるいは経済事情を反映した難問が山積している。分担者丸山はこういう状況をかながみて、生体臓器移植におけるドナーの要件の親族制限の再検討を提言した。

生体臓器摘出の正当化の根拠を「違法性阻却事由」として三つあげている。まず「目的の正当性ないし総体的利益性」。これはドナーからの臓器の摘出は、患者すなわちレシピエントの救命・健康回復という社会的に相当な目的のためになされるものであり、その価値・利益は、ドナーの被る負担やリスクに優越すること。すなわちベネフィットが多い。

次に「方法や手続きの正当性」。摘出が医学的に承認された方法に従って、ドナーを過度の危

険にさらすことなく行われること。また、その実施前に必要に応じて倫理委員会などにおける検討がなされることである。病気腎移植問題は、ここに抵触する。

三つ目が「ドナーの同意」。摘出を受ける者が摘出行為の内容、性質、危険等について理解したうえで自由意思により同意していることである。

生体腎移植は1964年の夫婦間移植に始まり、1970年までは毎年全国で20例前後が行なわれていたが、その後漸増し1974年以降は毎年100例以上、1980年以降は毎年200例以上、2003年以降毎年700例以上がなされている。

1960年代には非血縁者間移植(病腎を用いたものが多く、夫婦間のものはわずかであった)も少なくなかった。1970年頃より、非血縁者間移植が減少し、生体腎移植のほとんどが親や兄弟姉妹などの血縁者を提供者とするものになった。この傾向は1980年代後半まで続いた。その背後には夫婦間も含めて、非血縁者間移植においては組織適合性の点から高い生着率が見込めないという経験的認識と、日本移植学会が非血縁者間移植を1988年まで認めてこなかったことがある。

1980年代後半になると、夫婦間などの家族内非血縁者間移植が増え始めた。その背後には、1980年代に始まる免疫抑制法の進歩があったと考えられる。

一方、生体肝移植に関しては、1989年に島根医科大学で第1例が行われ、以後急激に増加し

ている。当初は小児レシピエントだけであったが、1990年代半ばより成人患者が増えてきた。生体肝移植のドナーの親等制限に関しては、施設によって大きな違いがある。北大附属病院では、レシピエントと2親等以内の血縁者または配偶者であることと決められている。慶大病院では、2親等までの血縁者または配偶者を原則とするが、3親等以上の血縁者でも倫理委員会の許可が得られれば実施できる。東大附属病院、九大病院は、3親等以内または配偶者としている。京大附属病院では、原則として3親等以内の家族または配偶者とするが、4親等のドナーも倫理委員会の承認があれば例外的に手術を認めるとしている。信大附属病院は、基本的に4親等以内の血族か配偶者であることを求めている。阪大附属病院では、親族、すなわち、6親等内の血族、配偶者、3親等内の姻族としている。これは移植学会の倫理規定も同様である。

「日本移植学会倫理指針」では親族に限定してはいるものの、親族に該当しない場合においては、症例ごとに個別に承認を受け、日本移植学会に意見を求めることになっている。承認に関わる留意点は、有償提供の回避、任意性の保障などである。尚、日本移植学会は、その是非についての見解を当該施設に伝えるが、最終的な実施の決定と責任は当該施設にあるものとしている。

親等制限が置かれてきた理由は、そもそも生体腎移植のほとんどが、拒絶反応の回避のためにHLAを合わせるには、近親者の方がよいとい

う考えからであった。1989年から始まる生体肝移植の場合の親等制限は、肝臓の一部の摘出に対する同意の任意性を確保するためのものであるように思われる。その背後には、レシピエントと近親関係にある親族は、臓器摘出に同意することについて相対的に無理がない、つまり臓器売買等がないだろうという想定のもとに動いている。一方、親等制限に対する批判は、現実には親族関係の近遠によって定型的に提供の意思・希望が規定されるわけではない。近い関係にある者であっても提供することがためらわれる場合・関係があるであろうし、親族関係は遠くても、患者の身代わりになることをまったく厭わない場合もある。

親等制限に対するもう一つの批判は、配偶者は親等制限が課せられるほとんどの場合にドナーとなることが認められているが、配偶者は婚姻によって成立し、婚姻の解消によって配偶者でなくなる。反対に、結婚すればドナーになり得るということになる。移植のための偽装結婚の危惧から、台湾の法律では「5親等内、子があるか、結婚生活2年以上の配偶者(部分肝は姻族も可)」と定められている。

移植学会倫理指針を始め、多くの自主ルールは、親族だから任意同意であるということを意味しているわけではない。移植コーディネーターや倫理委員会は別途任意性を確認する必要がある。臓器移植法運用指針は平成17年7月12日に改正され、生体臓器移植に関して親等制限を規定せず、親族以外の第三者がドナーとなる

場合に移植学会倫理指針と同様に、「当該施設内の倫理委員会等において、有償性の回避、つまり臓器売買にならないこと、及び任意性の確保に配慮し、症例ごとに個別に承認を受けるものとする」とを求めている。こういった動きは日本人の渡航移植の増加を防ぐ意味合いを持っている。

生体ドナーとレシピエントには、現在または過去における実質的な共同生活に裏付けられた感情的・精神的共感関係があることが必要のように思われる。実質的な共同生活は寝食を共にする場合に容易に認められるが、それに限られず共に働くことで認められることもあろう。すなわち、この要件を満たせば実質上ドナーになってもいいのではないかというものだ。こうなると、親等制限はむしろなくした方がいいのではないかということである。

移植学会員の中には生体移植における自主ルール、すなわち医師の裁量のままに行うことをよしとする者も多い。しかしながら、裁量に任せておくと移植医が非常に難しい問題に巻き込まれる危険性がある。これを防ぐには、自主ルールを外部に表明し、我々はこのルールに従って移植をしていますということを明示することであろう。

3) 再生医療臨床研究における法・指針と自律性の相互関係

ヒト幹細胞を用いる臨床研究指針が施行されたことによって、現在わが国で行われている再

生医療の臨床研究のほとんどを指針がカバーすることとなった。わが国における再生医療の代表的な研究者、研究施設では、指針ができる前から同レベルの自主ルールに従っていた。指針施行は、束縛でもあるが、進路の明確化でもある。この中で胎児に由来する組織、細胞を用いる研究は、この指針の枠外に置かれた。禁止をされた訳ではないが、研究は停止している。胎児由来細胞はES細胞以上に再生医療において有望視されている。その利用に対して、専門家集団が自律的に見解をまとめ、次いで Public Involvement に進め、我が国としての意思決定を行うべきと考える。

先端医療を推進しているところでは、相応の自主規範を定めて行っている。この自律性は相互評価、すなわち公開による透明性によって保証される。先端医療研究の先頭集団は社会の耳目が集まることも制御的に作用していると考えられた。自律性の補強が必要なのは、先端から少し後方に位置する領域である。つまり、ある程度有効性が確かめられたが、まだまだ改良が必要であったり、適応拡大がなされつつある医療行為である。ここでの問題回避には教育による自律性育成が有効であろう。

医学研究における自律性は法や指針による外からの規制より、むしろ研究者自らが発する必要がある。そのために必要なことは、学生、若手研究者、若手医師への教育と考えた。その教材候補として、CL Bosk 著 Forgive and Remember を取り上げ、内容を精査して教材化をめざした。

<詳細は絵野沢分担研究報告「再生医療における研究者の意識調査—3年間を振り返って」を参照いただきたい>

4) 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) における遺伝子診断の課題

1) 発症前遺伝子診断の課題

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の遺伝子診断法は 1984 年に確立しており、1996 年には血清学的な診断法も確立した。このような中で 1997 年日本国内でいち早く熊本大学が独自のガイドラインを作成し、自主規制のもと診断を実施してきた。その後、2003 年に遺伝関連 10 学会によるガイドラインが作成され、我々もこのガイドラインを遵守した診療活動を行っている。

我々の FAP 専門外来には、近年全国から訪れる患者が急増している。そのため、地理的・経済的に頻回の来院が困難な場合も少なくない。対応策として、初回の外来受診後は電話やメールを活用しているが、電話では表情がわからず、メールでは言葉のニュアンスが伝わらない場合がある。熊本大学と同じく FAP 患者を多くかかえる信州大学の指針には、遺伝子診断の実施手順が明確に記載されているが、我々の外来への来院患者には、今後県外から受診する患者・家族の比重が益々大きくなることが予測されるため、今回の自主ルールにはその対応を考慮した内容を盛り込む必要がある。

2) 生体肝ドナー候補となるための遺伝子診断の

課題

生体肝移植医療においてドナーが親族に限定されている限り、ドナーになるために発症前遺伝子診断を行わなければならないのは、本邦ではFAPに特有の現象である。遺伝子診断にしても生体肝移植にしても、本人の自発的意思が重要である。本来、自分自身のために発症前遺伝子診断を受けるかどうかを検討しなければならないのに、移植しなければ確実に進行していく家族のためという理由で発症前遺伝子診断を受けるか決断しなければならない。患者の症状が進行しており、決断までの時間が限られている場合はさらに余裕がなくなる。自分が遺伝している可能性について、また病気そのものについて「知る権利」と「知らないでいる権利」がある中で、「知らなければならない」という状況で決断を迫られる可能性がある。限られた時間の中で、誰がどのように候補者の思いを確認しサポートしていくのか大変重要な課題として残っている。

3) 診断確定のための遺伝子診断の課題

診断を確定するための遺伝子診断を行った場合は、患者は結果の告知を受けて、すぐに治療法の選択をすることになる。生体肝移植が選択され、兄弟や子どもがドナーになる場合は、ドナーの発症前遺伝子診断を考慮しなければならない。診断確定された患者は、自身の衝撃だけでなく、血縁者への遺伝について否応なし直面することになる。医療関係者の中にはFAPは肝移植という治療法があるからまだ救われているの

ではないかという意見を述べる人もいる。確かに、効果的な治療法があるということは大変素晴らしいことである。だが、日本における生体肝移植が親族の善意のもとで行われる以上、単純に医療によって「救われる」とはいえない。

一方、診断確定後肝移植を希望せず、内科的治療を続ける人もいる。近隣在住の場合は、FAP専門外来に定期的に通院してもらっているが、県外の場合、「地元の病院ではFAPのことを知らない医療者が多くて不安だ」という思いをよく聞く。また、家族の中で一人だけ発症している孤発例では、病気の進行について親の症状から学んでいるということもまったくなく、「これからいったいどうなるのかまったくわからない」というような不安な思いを抱えている場合が多い。FAP専門外来として、このような患者に対してどういった支援体制を構築できるか今後の課題である。

4) 今回のFAP遺伝子診断ガイドラインの特徴

まず、これまでの研究に基づく課題と文献検討を踏まえて、FAP遺伝子診断ガイドライン(案)を作成した。具体的な実施手順が示されている信州大学の指針と比較し、相違点が明らかになるようにした。素案を元に、FAP専門医・臨床遺伝専門医・神経内科医・看護職・心理職・生命倫理関係職種にて検討した結果、様々な意見を吸収し、ガイドラインを修正した。(詳細は安東、平成19年度分担報告を参照)

各々の遺伝子診断の課題については、生体肝移植および遺伝医療の文献に基づいた検討を踏

まえながらガイドラインに組み入れ、FAP の遺伝子診断ガイドラインの特徴として明記した。熊本大学医学部附属病院には、信州大学医学部附属病院のような遺伝子診療部は設置されておらず、個々の医師が通常の外来で遺伝医療を担っているという現状がある。遺伝カウンセリングを行う上で、疾患の専門医だけでなく臨床遺伝専門医や精神科医（心理職も含む）等との連携も必要となる。第8回熊本遺伝カウンセリング研究会での報告は、限られた参加者ではあったにせよ FAP 専門医以外の医療者に FAP の遺伝医療の現状と課題を知ってもらう良い機会であり、今後の連携と協力体制作りといった観点から大きな進展であった。

これらの点をふまえ、今後の遺伝カウンセリングの質の向上および熊本大学における遺伝カウンセリング体制の確立に向けて、今回のガイドラインには、〈外来終了後、今後の方向性について FAP 専門医複数名および看護師で検討する。必要時は精神科医・臨床心理士・臨床遺伝専門医等と連携する〉ことを明記した。

まとめ

〈発症前遺伝子診断の課題に対する対応策〉

1. 第1回遺伝カウンセリングにおいて、県外からの受診の場合は、希望があれば近隣県の遺伝子診療部の情報を提供する。
2. 外来受診が困難である場合には、電話やメールによる相談をその都度受け付けることを説明する（連絡先の提示）。

〈ドナー候補となるための遺伝子診断の課題に

対する対応策〉

1. 第1回遺伝カウンセリングにおいて、〈ドナー候補になることを考慮して発症前遺伝子診断を検討する場合の対応〉を明記する。
2. 「知る権利」だけでなく、「知らないでいる権利」もあることを強調する。遺伝する疾患であることを「知ってしまった」という事実に対しては、電話やメールによる対応も含めて精神的なフォローを行う。

〈診断確定のための遺伝子診断の課題に対する対応策〉

1. 原則的には、発症前遺伝子診断に則った対応を行うが、初回診察時に遺伝子診断のための採血を行うこともあることから、説明を十分慎重に行うことと、家族成員も含めた支援をする。
2. 患者の地元の医療機関と連携できるような体制を整備する。
3. 患者・家族の療養上の支援に関しては、日本難病医療ネットワークと連携する。

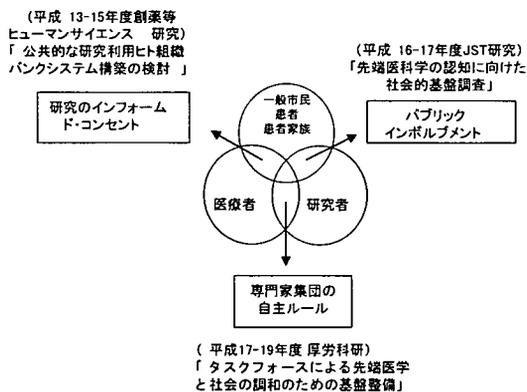
D. 考察

本研究に先行するものとして次の2つがある。まず、平成13年度から15年度にかけて行った創薬等ヒューマンサイエンス研究事業「公共的な研究利用ヒト組織バンクシステムの構築の検討」では、ヒューマンサイエンス研究資源バンク内に平成13年度に開設されたヒト組織バンクの在り方を検討した。このバンクは、わが国唯一の公共的な研究用ヒト組織バンクである。当時の研究では、肝切除手術における摘出検体

の余剰部を同バンクに提供する際のシステムを倫理的、実務的に検討、確立した。この時掲げたのが「患者本位のインフォームド・コンセント」である。研究参加への説明は、医療行為とは一線を画すべき、研究へは参加の「お願い」である、また、提供いただいたことに対して成果の公表が責務であるとの理念を、ヒト組織バンク運営の基礎と提言した。

次に平成16年度から17年度に行った科学技術振興調整費「先端医科学の認知に向けた社会的基盤調査」では動物実験を含む先端医科学研究を取り上げた。そして、これら研究に社会の理解を得るためには、コアメンバーを中心とした双方向対話が必要であるとの結論を導いた。

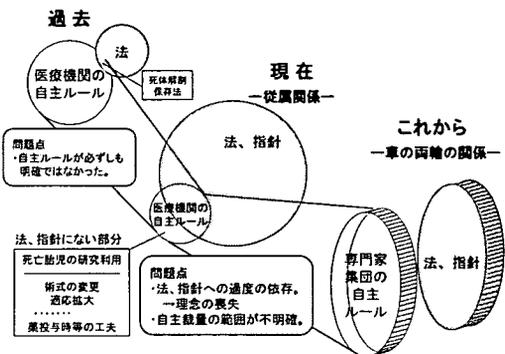
図2 先行研究との関係



これら先行研究を行いながら、専門家集団の自主性、自律性の重要さに再度気づかされた。近年、社会において倫理への関心が高まるなか、法や指針の整備がなされてきた。こういった整備は必要なものであるが、規則にさえ従っていればいい、という風潮を起こしかねないのである。例えば、書面によるインフォームド・コン

セントでは、指針への適合を重視するあまり、医療機関によって説明文書、同意書のひな形が用意され、研究申請者はそれにあてはめればよいという状況もある。これでは研究者本人が説明の重要性を考えさせることにはならない。かえって指針がなく、自主ルールに依存していた時期の方が、考える機会があったともいえる。また、臨床研究では医療なのか研究なのか境界がわかりにくい場合があり、倫理審査を受けるか否かは、まさにその当事者、あるいは周囲の者の判断に依存している。この最も重要な分岐点を正しく通過するため、指針以前の資質として、専門家集団の自律性が必要である。

図3 到達目標



本研究の最終的な到達点をごく簡単に描けば、図のように、法や指針などの枠組みと研究者の自主ルールは車の両輪として動くことが望ましい、という結論である。その車輪をささえるのが、審査や研究の透明性と教育である。言うまでもなく透明性は審査過程の公開や研究成果公表である。教育は、医療における研究的側面を、今後、直接、間接に臨床に接することになる医学系学生や、若手の医療従事者に知らしめるこ

とが重要である。こういったことはわが国の医療機関、研究機関で徐々に行われているが、今後ますます必要性が増すものであり、自律的に行われることを望む。

E：結論

- ・ 生体肝ドナー保護に関する継続的配慮の必要性とその準備。
- ・ 生体ドナーの親等制限の再検討。
- ・ 医療行為にある研究あるいは研究的行為の認識を高める必要と試験教材の作成。
- ・ 遺伝病（FAP）の遺伝子診断に関する実地に根ざしたガイドラインの策定。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

別記（各分担報告参照）

H：知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

分担研究報告書

タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備

再生医療における研究者の意識調査

3年間を振り返って

分担責任者 絵野沢 伸 国立成育医療センター研究所移植・外科研究部・室長

研究要旨：再生医療という現在の先端医療分野をテーマとし、研究者の意識調査を行った。先端医療のまさに先端に位置する研究者は活発さと慎重さを合わせ持って臨床研究を進めていた。そのやや後方で、適応拡大や技術改良などの段階にある領域に被験者の危険が潜在すると考えられた。こういった事態を改善し、先端医療を健全に育成するための国の役割は、臨床研究データベースの構築、医療従事者や医療系学生への倫理教育、研究デザインを含む広義の倫理的学識を有する人材の育成と主要医療機関への配置、である。また、未だ手がつけられていない胎児由来組織の研究利用に関するわが国の見解をまとめることも必要である。

A. 研究目的

医学研究の特殊性は、日常は研究と無縁の一般市民が、研究対象者という重要な役割を担わされる点である。さらに、この一般市民は、多くの場合、病者、病者の家族という、弱くいたわるべき存在である。本研究では、最先端の医学分野である再生医療において、研究対象者の保護という視点で、専門家集団の自己制御、つまり自律性の現状と、今後どうあるべきかを検討した。

B. 研究方法

1) 研究者を招聘した研究会議

主任研究者主催による研究会議 8 回（招聘研究者計 11 名）に参加した。

2) 訪問調査

大阪大学未来医療センター、理化学研究所神戸研究所、関西ローマテリアルにて、再生

医療臨床研究状況、再生医学研究状況、胎盤等胞衣処理の実態、を調査した。

その他、個人への聞き取り調査として、雨宮浩博士（宇和島徳州会病院病腎移植調査委員）、中村達雄博士（京都大学再生医科学研究所准教授。人工気管を開発し、臨床試験を実施中）へインタビューを行った。

3) 自律性を育成する教育に向けた資料作成

シカゴ大学の生命倫理学者、Charles L Bosk 氏の著書、Forgive and Remember の概訳を完成し、医学系学生、若手医療従事者を対象とした勉強会向けの資料を作成した。

C. 結果

1) 現在の再生医療臨床研究

ヒト幹細胞を用いる臨床研究指針が施行されたことによって、現在わが国で行われている再生医療の臨床研究のほとんどを指針がカ

バーすることとなった。わが国における再生医療の代表的な研究者、研究施設では、指針ができる前から同レベルの自主ルールに従っていた。指針施行は、束縛でもあるが、進路の明確化でもある。胎児に由来する組織、細胞を用いる研究は、この指針の枠外に置かれた。禁止をされた訳ではないが、研究は停止している。胎児由来細胞はES細胞以上に再生医療において有望視されている。その利用に対して、専門家集団が自律的に見解をまとめ、次いでPublic Involvementに進め、我が国としての意思決定を行うべきと考える。(詳細は平成17年度分担研究報告書(1)参照)

2) 自主ルール実施の要件.

先端医療を推進しているところでは、相応の自主規範を定めて行っている。この自律性は相互評価、すなわち公開による透明性によって保証される。先端医療研究の先頭集団は社会の耳目が集まることも制御的に作用していると考えられた。自律性の補強が必要なのは、先端から少し後方に位置する領域である。つまり、ある程度有効性が確かめられたが、まだまだ改良が必要であったり、適応拡大がなされつつある医療行為である。ここでの問題回避には教育による自律性育成が有効であろう。(詳細は平成18年度分担研究報告書(2)参照)

3) 教育の在り方.

医学研究における自律性は法や指針による外からの規制より、むしろ研究者自らが発する必要がある。そのために必要なことは、学生、若手研究者、若手医師への教育と考えた。その教材候補として、CL Bosk 著 Forgive and

Remember を取り上げ、内容を精査して教材化をめざした。(詳細は平成19年度分担研究報告書(3)参照)

D. 考察

1) 科学技術としての医学・医療.

人間は新しい技術に対して飽くなき欲求を有している。医療分野においても同様、むしろ、健康や命に関わるだけ強い、あるいは単に強いだけでなく、崇高という要素も加わる。一方で、不完全な技術の応用によって深刻な負の影響を受ける事例にも事欠かない。「先端」という言葉は、一般的にはすばらしいもの、優れたもの、という印象を与える。しかしながら、新しいことすなわち優れていること、という図式は必ずしも成り立たない。先端医療の渦中にある、患者、患者家族はそれを身をもって感じている。ある先端医療を受けた方がいみじくも「人からよく『最先端の医療を受けられてよかったですね』と言われるが、私はそんな気持ちにはなれない。半分は実験みたいなものだったのだから」と語った(4)。

不幸な事例を最小限に抑える為に、国の法律や指針に基づき、臨床研究の実施前に倫理審査が行われている。その制度は徐々に成熟しているが、安全だけを優先すれば、人々が新規医療技術を受けられる機会が減少するジレンマが生じる。振り返ると現代社会で生活上の危険を全く無くすることは不可能であり、利益や効果と潜在的危険のつり合いのもとで、使用・不使用の判断がなされている。医療において効果と危険のつり合いを考える際、前者は既存技術との比較という指標があるが、後者は「できる限り低く」抑えるという、判

断のきわめて難しいものになる。ある程度までは動物実験の結果から推し量ることができる。人工気管の臨床研究を行っている中村医師は、自身の戦略としてまず安全性が確認された既存材料を組み合わせることとし、それでもさらに動物に埋め込んで5年間の経過を見て、腫瘍の発生がないことなどを確認したという。

しかしながら動物実験にも限界がある。

骨髄細胞移植による血管新生療法は、現在先進医療として国に認められている。2006年に、この予後に関する報告が出た(5)。8名の閉塞性血栓血管炎の患者を対象に11箇所の治療を施したところ、短期予後では全例に改善が認められた。ところが長期予後では、4例に有害事象が起きた。実施20ヶ月後の突然死、4ヶ月後の皮膚潰瘍悪化、8ヶ月後の安静痛憎悪、7ヶ月後の動静脈シャント形成(後、解消)である。例数も少なく、また非盲検試験ではあるが、衝撃的な内容である。当初、動物実験の段階では、副作用の予見はほとんどなされず、自家細胞移植ということもあり、危険性の低い治療法と考えられていた。因果関係は明らかでないまでも、突然死まであった予後に、専門家も驚いたはずである。しかしながら、この報告は、後に述べる病腎移植に比べると、不快感、不信感という点では軽い。先進医療という枠組みで効果と安全性が国によって予め審査され、実施計画に沿って行われているからである。

ここで重要になるのは、患者の諾否意思の形成である。いわゆるインフォームド・コンセントであるが、通常医療における場合と、実験的医療における場合ではその性格が異なる。通常医療では医師が最善の方法を提示し、

患者側がそれを受け入れるといういわば確認になるが、実験的医療では、医師からの協力お願い、そして患者側はそれに対する承諾になる。(ただし、臨床研究も医師と患者が共通の目的意識を持って一体となっていくべきとの考え方もある)。医師側はこの違いをしっかりと心得なくてはならない。殊に、いいことをしてやるんだから、という意識を医師が持つことは絶対に避けなくてはいけない。

実利的な補償制度を望む声も高い。筆者が平成17年度に科学技術振興調整費の補助を受けて行った「先端医科学の認知に向けた社会的基盤調査」の市民アンケートで、新しい治療法を試す時に必要なことは何かという問において、医師による十分な説明に次いで、補償制度が挙げられた(6)。回答には気軽に相談できる窓口を望む声も多く、金銭的補償だけでなく、精神的サポートとの併用が望まれている。

工業的な科学技術分野では、研究段階と一般使用の間が比較的明確な線引きができる。また、ここでは多くは述べなかったが、ある程度の有害事象の発生が一般市民にも許容されている。好例が自動車である。一方、医療では有害事象に対する批判の目は厳しい。これらの結果、ともすれば医療は特別、という意識が働きがちであった。しかしながら、研究参加は「お願い」と「承諾」で成り立ち、疑問にはサポート窓口、事故には補償、は医療分野でも見習っている。

2) 「患者のため」は何にも優るか?

医療技術の進歩の原動力は、患者側の欲求とそれに応えようとする医療者の思いである。ただし、この「患者のため」が独りよがりの

善意になる危険性もはらんでいる。

医療においてはしばしば医師-患者という周囲から隔離された範囲で、治療法の選択、決定、実行がなされる。新しい治療法を選択、実行しようとする場合、その範囲では十分に正当性のあることでも、社会全体の調和を考える上では好ましくない場合もある。実際、一昨年から物議を呼んでいる病腎移植は、医学的な正当性はさておき、当事者間、少なくとも移植医とレシピエントの間ではさほど問題があったようではない。事実、レシピエント側の思いを裏打ちするように、病腎移植という新しい医療を認めて欲しいという署名が6万余名分も集まっている(7)。しかしながら、ドナーの人権、例えば、果たして病気の治療として摘出しかないことが十分に説明されていたのか、病腎であるにも関わらず他の人に移植してその体内で機能し続けることがよく理解されていたのか、医師側に移植用の腎を得たいがためのあせりがなかっただろうか。また、第三者からの移植用臓器提供は社会に対してなされるもので、公平に分配されるべきなのに、病腎移植では医師の裁量で斡旋が行われている。このように病腎移植が、審議なくして限られた医師と患者間の合意で行われていたことは大きな間違いである。従って、今回の病腎移植において、医師が言う「患者のため」は容認できるものではない。

新しい医療技術を試すことは臨床研究として認められている。平成15年7月の臨床研究に関する倫理指針施行以降、実施には機関内倫理審査が必須となった。それまで、医師と患者間の合意で行われてきた実験的医療が、第三者による適正性の評価がなされるようになったのは、大きな前進である。ただし、こ

こで注意すべきことは、現場の医師が研究的医療行為というものの意味がわかっているか、である。研究という行為に境界線を設けることは難しい。「健康保険で認められているから研究ではない」とは限らない。手術の方法を変更する、適応症を拡大する、薬の投与量を変えるとといったことは治療でもあり研究でもある。田代志門博士はLevineの「意図モデル」を紹介している(8)。仮説検証など、結果を知りたいと考えればそれは研究である、という。機関内倫理審査の俎上に乗せるかを決めるのは各自の判断である。もう少し細かく言えば、審査にかけるかを周囲や委員に相談するか、が本人の発意、判断にかかっている。こういった境界領域を公正に実施するのが一番難しい。医師の中には、通常医療、実験的医療の他に第三カテゴリーとして先端的医療を設けようとする。研究ではないので、審査は不要だ。しかし田代氏は第三カテゴリーの拡大を恐れ、区分けは通常医療と実験的医療の二つがよいと主張している。

遺伝子治療や再生医療研究というように、明確に研究途上の実験的治療とわかるものは、ある意味で扱いが容易である。難しいのは、境界領域やすでに行われている医療の延長、すなわち適応拡大などの扱いである。この部分を保証するのは、監視ではなく、自覚をうながす教育だろう。

3) リスクをどう考えるか。

日常生活にも危険は存在する。(独)製品評価技術基盤機構には、平成12年度から15年度に3942件の事故報告がなされている。要因は、製品の素材や設計、製造不良、誤用・不注意、に大別される(9)。これらは一般市

民の使用に伴う事故で、有資格者が行う研究的医療行為と比較しても意味はないが、公開の統計があるということは学ぶべきである。

未実施の臨床研究や治験についても、今までに知り得た情報、例えば前述の閉塞性血栓血管炎患者への骨髄細胞移植などの事例研究から、類似研究のリスク予想はできないものだろうか。リスクの予想値を審査で算定すれば、医師や患者の判断に非常に役立つものと考えられる。そのためには一括管理の統計が必要である。またこの統計は報告を待っているのでは機能しない。現場に踏み込んだ情報収集が必要である。そのためには各学会の学術集会を利用するのがよい。

注意すべきは、有害事象の報告は、医療者側からなされる場合に比べ、受け手である患者側からされると件数が増加する点である。生体肝移植ドナーの術後について平成14年に医療機関を対象に行った調査では、何らかの合併症を有するものは10%強とされたが、平成16年のドナー本人への全数無記名調査では、何らかの症状があるとの回答が47%に上った(10, 11)。患者自身から直接聞き取りを行うことは重要である。

新規医療技術を試すか否かの最終判断は、当事者である医師と患者が行うという原則の中で、国はその意思決定を情報提供という形で支援する。有害事象の公開がなされ、情報として共有できるのも、国による管理の長所である。

4) 試料提供者という役割

再生医療の中には、臓器移植と同じく他者の細胞などを移植する場合がある。また、こういった研究を行うためにも、試料提供者が

必要となる。臓器、組織の研究利用、ES細胞の樹立と使用は、法、指針のもとに行われているが、再生医療で有力な幹細胞源と考えられる胎児由来組織の研究利用に、わが国ではルールがない(なぜ有力な幹細胞なのかとルールがない状況に至った経緯は既報(12)を参照していただきたい)。禁止されている訳ではない。また胎児は胎齢によって死体あるいは医療廃棄物という位置付けになるので、その条件下で研究用試料にすることは可能である。しかしながら、わが国の研究者はそれでよしとせず、現在、新たな胎児由来組織を再生医療研究のために入手することは、私の知る限り行われていない。

このことについて、西川伸一博士は合意が困難な問題への暫定協定という案を提示している(13)。日本を含めあらゆる先進国において個々人の価値観が多様になり、対立や意見の差違を解消できない状況になっている。幸か不幸か日本人は議論の結果に淡白で、玉虫色の結論は不満に思いつつ、妥協が成立してきた。しかしながら、一旦結論が出たはずの脳死下での臓器提供数がなかなか増えないことは、議論の進め方に問題があったのではないかと西川氏は言う。そして原因を当事者である患者、あるいは一般市民の意思が見えにくいことに帰している。批判を覚悟とした上で、胎児組織の研究利用について、現場に立った一案を提示している。中絶胎児組織を本当に必要とする患者が団結し、医師、研究者とともにNPO組織を作り、寄付を集める。集まった寄付で人工妊娠中絶を行う病院を立ち上げる。そしてその病院は中絶組織を研究に利用することを明確に標榜する、というのだ。

中絶胎児の研究利用は、中絶の意思決定時に免罪符的に働くことを防ぐ必要がある。これは世界的な原則であることが、玉井真理子氏による先行研究で明記されている(14)。玉井氏の研究は、中絶胎児の研究利用を行っている国々の現行ルールやそこに至った過程を調べ上げたもので、決して中絶胎児の研究利用の道を閉ざそうとするものではない。しかしながら、その後、この議論が進んでいない。西川氏の提案は、現在、不気味な静けさをもって研究を停止している状態を打破しようという勇断である。中絶胎児の研究利用についてわが国の意見をまとめる時期が来ていると、私も思う。

5) 医師、患者、家族の目線を合わせる。

心臓の障害から心肺移植が必要とされたが待機中に亡くなった仲田明美さんが闘病中にこんなことばを残している(15)。仲田さんの動脈血酸素飽和度は正常の1/3程度と極端に低かった。ある時、主治医に「どうして生きていますのでしょうか」と尋ねたところ、「人間には潜在能力があって、仲田さんは100%その能力を出し切って生きていますんじゃないか。あるいはもっと潜在能力があるかもしれない」だった。医師なら大なり小なりこんな答え方をすると思う。しかし、仲田さんの気持ちは違った。「私が欲しかった答えは、ほんとうはもっと別のものだった。何故、それ程の状況を克服してまで、また、その肉体的苦痛をも耐えて、私の全身の細胞の一個一個は、私の頭脳でかもし出す感情にも支配されず<生>を必死で志向しているのかということだった。何故、無意識のうちにも、医学の常識を越える能力を開発し、そんなにも

生き抜こうとしているのか。なんのために?」。仲田さんは主治医へ質問をしたというよりも、自分の理解者と思っていた人との対話のきっかけとして「どうして生きていますのか」と問いかけたのであろう。会話そのものの位置付けからしてすれ違いが生じている。

次の例は、柳田邦男著「『犠牲』への手紙」(16)の中で河合隼雄氏の講演を引用した部分である。「若者が目の前で事故で死んだ。自然科学は明快に『この人は脳が挫傷して死にました』と説明する。しかし恋人は『なんで死んだのよ』と泣き叫ぶ。それに対して医師が『この人は脳が壊れて死にました』と繰り返したところで彼女は納得するだろうか(原文を要約)」。この話は、心理学上のコンステレーション、星座を作る、よく言われる心の整理の必要性につながってゆく。

最後に劇症肝炎の娘の生体肝移植でドナーになる母と医師との短い会話を紹介する(17)。ドナー検査の最終段階、採血中に、医師が軽い調子で「移植は怖いですか」と尋ねた。母は「・・・怖くはないのです・・・ほんの少し迷って・・・」と答えた。医師は「迷っているの?」と質問してきた。ここで母は「迷っている」が医師に別の意味にとられたことを察した。真意は、移植をしたからといって、娘が70歳、80歳まで生きられる保証はない、娘の人生を母が決めてしまうことの是非を迷っていたのだった。母はドナーが「迷っていて」は移植は行われないと即座に気づき、医師の誤解を解いた。

この三つの例は目線を合わせる必要性を如実に示していると思う。合わせる「必要がある」とここで指摘することは、誰にとっても難しく心して取り組まなくてはならない、こ

とを意味している。

E. 結論にかえて一国の役割は何か。

既述と重複するが、国がなすべきことは以下と考える。

a. 胎児組織の研究利用に関する専門家集団が自律的に見解をまとめ、Public Involvementにまで高める手助け。あるいは少なくとも専門家集団の意見に聞く耳を持つこと。これは国主導で胎児組織の研究利用の道を開けと言っているのではなく、わが国としての見解、それが道を閉ざすものであっても、をまとめるサポートをしていただきたいということである。

b. 臨床研究事例の集計と情報公開。積極的に研究者に接しながら、使えるデータベースを作る。

c. 医師をはじめとする医療従事者への倫理教育。および、研究デザインなど広い意味での倫理を把握した人材育成と主要医療機関への配置。

<謝辞>

この3年間の研究において、研究会議および訪問調査で貴重な情報をご提供くださり、討議に参加してくださいました多くの先生方、調査報告書を快く提供してくださいました宇和島徳州会病院、患者の目線に関してさまざまな情報や指摘をくださいました生体肝移植ドナー体験者の会の鈴木清子様、トリオジャパン荒波嘉男様、勉強会資料作成にご協力いただいた建島郁代様、金坂雅美様、松浦玲雄様、小林美香子様、に深く感謝いたします。

<参考文献>

- (1) 本研究平成 17 年度絵野沢分担報告。
<http://www.nch.go.jp/MONTHREPT/houkoku/seimei001H17.pdf> (国立成育医療センター研究所ホームページマンスリーレポート2006年3月サイトからリンク)
- (2) 本研究平成 18 年度絵野沢分担報告。
<http://www.nch.go.jp/MONTHREPT/houkoku/seimei001H18.pdf> (国立成育医療センター研究所ホームページマンスリーレポート2007年3月サイトからリンク)
- (3) 本研究平成 19 年度絵野沢分担報告。
<http://www.nch.go.jp/MONTHREPT/houkoku/seimei001H19.pdf> (国立成育医療センター研究所ホームページマンスリーレポート2008年3月サイトからリンク)
- (4) 財) ヒューマンサイエンス振興財団. 平成17年度先端医学研究等普及啓発セミナー記録集「先端医学研究と倫理 先端医学研究実施にはどのような倫理的配慮が必要か」平成17年10月1日(土) パシフィコ横浜
- (5) Miyamoto et al. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation* 114(24): 2679-2684, 2006. Epub 2006 Dec 4
- (6) 絵野沢 伸. 「再生医療」の認知に関する市民アンケート一次集計結果報告. 文部科学省科学技術振興調整費「先端医科学の認知に向けた社会的基盤調査」分担研究. 平成18年 3 月 20 日
<http://www.nch.go.jp/MONTHREPT/houkoku/h17saisei.htm> (国立成育医療センター研究所ホームページマンスリーレポート2006年3月サイトからリンク)
- (7) asahi.com 病気腎移植「認めよ」万波医