

Translated Article

ヒト感染チャレンジ実験：その歴史と現状 *

フランクリン・G・ミラー¹ジョナサン・D・モレノ²翻訳：長井裕之³

Abstract

COVID-19によるパンデミックのさなかに、倫理学者や研究者、ジャーナリストは、ワクチン開発を促進する科学的手段として健常者ボランティアを意図的にコロナウイルスへ感染させる研究を推奨する。この小論では、感染チャレンジ実験の歴史をたどり、ナチスの強制収容所で行われた残虐な人体実験に対し1947年に公表されたニュルンベルク綱領について考察する。我々は、特に研究リスクの許容範囲や、被験者をリスクにさらすことを正当化するため必要な研究の社会的価値（social value）について、その綱領が、論争の的になっているこの種の研究の倫理を評価するための貴重なガイダンスを示し続けていると主張する。

キーワード：ヒトを対象とする研究、ヒト研究倫理、感染チャレンジ実験、研究リスク、社会的価値、第三者審査、ニュルンベルク綱領

米国陸軍の Walter Reed 少佐は、1900年にキューバで「黄熱病の媒介者は蚊である」という仮説を検証するため、研究用のボランティアがわざと蚊に刺されるようにする実験を行った¹。その実験にボランティアの被験者となった医師である研究者は、黄熱病にかかって亡くなった。また、25歳の従軍看護師 Clara Maass は、引き続き黄熱病委員会が実施したヒトチャレンジ実験に志願して死亡した²。彼女は、米国とキューバの双方から郵便切

手の肖像となる栄誉を受けた唯一の人物であろう。米国では、このウイルス性疾患の流行により多くの死者が出ていたことから、その感染経路を解明して予防策を講じるための科学的貢献が英雄視された。その46年後に Telford Taylor は、ニュルンベルク医師裁判でナチスの医師と行政官を起訴する際の冒頭陳述にて、強制収容所で行われたナチスの残虐な医学実験を詳しく解説した³。それには、ダッハウ強制収容所の囚人を意図的にマラリアへ

* 本稿は以下の論文の翻訳である。Franklin G Miller, Jonathan D Moreno, Human Infection Challenge Experiments: Then and Now, *Ethics Hum Res.* 2021 May;43(3):42-44. doi: 10.1002/eahr.500088.

¹ コーネル大学

² ペンシルベニア大学

³ 東京大学、BIPROGY 株式会社
hkane-tky@umin.ac.jp

とさし、感染と治療薬の毒性により多くの死者を出したことや、ワクチンのテストをするためブーヘンヴァルト及びナッツヴァイラー強制収容所の囚人をチフスに暴露したことが含まれる。Taylor は、「10 数名の被告が、人命をもっとも冷酷に踏みこじったことを特徴とするこれらの実験に加担した」と報告する⁴。

人体実験の倫理的要件を規定したニュルンベルク綱領は、裁判官が執筆した⁵。この綱領は、生物医学研究の被験者保護に関する多くの倫理的なガイダンスの基盤を形作った、10 項目からなる記念碑的な文書である⁶。その項目の一つに、Walter Reed の黄熱病研究を思い起こさせる例外規定があるので、以下に紹介する。「死亡や機能不全を生じる障害を引き起こすことがあらかじめ予想される理由がある場合には、その実験を行ってはならない。ただし、実験する医師自身も被験者となる実験の場合は、恐らく例外としてよいであろう」⁷。

また、1944 年から 1946 年にかけて、イリノイ州のステートビル刑務所で行われたマラリア感染チャレンジ実験に囚人が参加したことも、英雄的な研究として賞賛された。この実験では、マラリアの治療法を評価するため囚人が蚊に刺されるようにした⁸。『ライフ』誌はこの研究を写真入りで紹介し、「社会の敵は、今や科学が別の社会の敵とたたかうよう仕向けている」と断じた⁹。この記事は、ニュルンベルク医師裁判でナチスの Karl Brandt 医師を弁護した Robert Servatius によって、米国の科学者が同裁判におけるナチスと同じことをしたと示唆するため利用された。だが、ステートビルの実験は倫理的に問題があったものの、ナチスの実験とは異なり死をエンドポイントとして想定していた訳ではなく（囚人 1 名は死亡したが）、囚人のボランティアは同意を得た上でリクルートされて

いた。

研究者が科学的知識を得るため意図的に被験者を感染させることは、道徳的に好ましくないとと思われるかもしれない。しかしながら、この 40 年間に、マラリア、コレラ、インフルエンザ、デング熱などを含む数多くのこの種の実験は、被験者のリスクを最小限にするよう細心の注意を払いつつ、研究倫理委員会の承認を得た上で、コントロールされた条件のもと安全に実施されてきた。かような研究から感染症に関する貴重な知見が得られることになり、それはまた認可されたワクチンの開発にも重要な貢献をなしていたのである。

ごく最近まで、現代のヒト感染チャレンジ実験にはほとんど関心が払われておらず、かような研究の倫理的な議論は、生命倫理や医学の文献における小さなニッチを埋めるにとどまっていた。しかるに、コロナウイルスのパンデミックが生じると、倫理学者、疫学者、ワクチン研究者、ジャーナリストの中には、ワクチン開発を推し進めるための手段としてコロナウイルス感染チャレンジ実験を用いるよう強く推奨する者が現れた¹⁰。

『アトランティック』誌のスタッフライターである Conor Friedersdorf は、コロナウイルス感染チャレンジ研究への参加に関心をもつ多数のボランティアと契約を交わす組織「COVID-19 チャレンジ」について解説した¹¹。Friedersdorf は、このタイプの研究を「倫理的義務」と評している。米国連邦議会の議員 35 名は、2020 年 4 月 20 日に保健福祉省 (HHS) と食品医薬品局 (FDA) の長官へ書簡を送り、その中でコロナウイルス感染チャレンジ試験への支持を表明した。

ニュルンベルク綱領にある 3 つの項目は、現時点でコロナウイルス感染チャレンジ研究を実施す

べきかどうかという問題について、とりわけ適切なガイダンスをもたらす。一つ目は先に触れた項目だが、「死亡や機能不全を生じる障害を引き起こすことがあらかじめ予想される理由がある場合」の研究を禁止するというものである。ヒトを対象とする研究の倫理についての文献が膨大に存在し、かつ増え続けているにもかかわらず、この決定的な問い、すなわち「重要な科学的・社会的価値のある研究において正当化し得る、健常者ボランティアに対するリスクの限度はどの程度なのだろうか？」についてのコンセンサスは、まだ得られていない。我々は、ニュルンベルク綱領におけるこの項目が、合理的な経験則をもたらすと信じている。例えば、1つないし複数のコロナウイルス感染チャレンジ研究のプログラムにて若年の健常な被験者 100 名を募集し、その全員がウイルス株にさらされるとしよう。慎重にデザインされ、モニターされた試験において 20 歳から 29 歳までの健常者ボランティアが死亡するリスクと入院するリスクは、それぞれ 0.03% と 1.1% と推定される¹²。したがって、この種の研究で被験者が亡くなったり、人工呼吸器の装着を要する病気にかかり長期の障害を負ったりする可能性は極めて低い。すなわち、この研究はニュルンベルク綱領におけるリスクの限界についてのガイダンスに十分かなうものといえる。コロナウイルスのパンデミックにおける緊急性を考慮すれば、たとえ 1% の死亡リスクであっても、若年の健常者ボランティアが——この綱領の第 1 項目が定める要件である——真のインフォームド・コンセントを行うことについて、正当化できると考える者もいるかもしれない。

感染チャレンジ研究についての詳しい倫理的なガイダンスは、まず 2001 年に発表された¹³。その論文は、この種の研究が風邪のように重篤な有害

事象を引き起こすことなく自然に治癒するようなものであるか、あるいはコレラやマラリアのように実験的な暴露をした後の短い期間に感染を根絶するよう治療できる疾患に対してのみ実施されるべきである、と示唆する。以後の倫理的なガイダンスは概ねその立場を踏襲しており、現在のパンデミックを引き起こすコロナウイルスへの感染は除外されている。しかし、参加者のリスクが十分に低いのであれば、効果的な治療法が利用できるか否かにこだわる必要性はないといえる。

被験者が許容できるレベルのリスクとインフォームド・コンセントの取得は、感染チャレンジ実験が実際に行われることを正当化する上で、必ずしも十分ではない。これを認識することが倫理的に重要である。ニュルンベルク綱領における次の 2 つの項目は、倫理的にみて欠くことのできない別の課題を扱っている。それらは、「許容されるリスクの程度は、その実験で解決されるべき問題の人道的重要さの程度を上回ってはならない」と、「実験は、他の研究方法や手段では得られず、かつ行き当たりばったりの無益な性質のものではなく、社会的善のための実り多い結果をもたらすものでなくてはならない」である。これらの項目に係るガイダンスは、2 つを合わせ「社会的価値要件 (social value requirement)」として知られている。

パンデミックの初期にコロナウイルス感染チャレンジ試験を擁護する主張は、次のようなものであった¹⁴。「チャレンジ研究はワクチン開発を早めることができるし (これは明らかに人道的に重要な目標である)、インフォームド・コンセントを受けた若く健常な被験者へのリスクは過大なものではない。よって、かようなチャレンジ研究を実施すべきである」。だがこれは、あまりに早計である。

その時点あるいは将来において、かようなチャレンジ研究を実施すべきかどうかを決める際に重要なのは、被験者のリスクを正当化することが十分に見込まれるだけの社会的価値を提供できているかどうか、という点である。実際のところ、米国の「ワープ・スピード作戦」によって、2020年末までに COVID-19 の革新的な mRNA ワクチンが2種類開発され、パンデミックの発生から1年も経たぬうちに大規模な臨床試験を通じて高い有効性が確認された。チャレンジ研究を行うことによって、このワクチン開発を加速させられたとは考えにくい。今後、ヒト感染チャレンジ研究が有用かつ倫理的に正当化できる役割をはたせるかどうかは、疑問の余地がある。それにもかかわらず、英国政府は2021年2月に、ヒトのボランティアへコロナウイルス感染を引き起こす上で必要なウイルス量を同定する初のチャレンジ試験を承認した¹⁵。

感染チャレンジ実験の歴史を振り返ると、人類にとって重要な知見をもたらす可能性の高い科学的な研究手法が、非倫理的な使い方をされる場合もあれば、高い倫理基準を守って合法的に行われる場合もあることがよくわかる。かような基準には、実質的な社会的価値を伴う可能性や、それに照らして無理なく正当化できる被験者のリスクや、インフォームド・コンセントを得るための慎重な手続きが含まれるのである。

Franklin G. Miller 博士はコーネル大学の Weill Cornell Medical College で医療倫理学の教授を、Jonathan D. Moreno 博士はペンシルベニア大学にて David and Lyn Silfen 記念教授を務めている。

文献

1. Lederer, S. E., "Walter Reed and the Yellow Fever Experiments," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, ed. E. J. Emanuel et al. (New York: Oxford University Press, 2008), 9-17.
2. Lederer, S. E., *Subjected to Science* (Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1995), 23.
3. Annas, G. J., and M. A. Grodin, *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code* (New York: Oxford University Press, 1992), 81.
4. Ibid.
5. "The Nuremberg Code," in *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law, No. 10*, vol. 2 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1949), 181-182. この内容は、米国の国立衛生研究所 (NIH) にある NIH 史料室及びステッテン史料館によって、以下のウェブページに転載されている。
<https://history.nih.gov/display/history/Nuremberg+Code>.
6. Moreno, J. D., U. Schmidt, and S. Joffe, "The Nuremberg Code 70 Years Later," *Journal of the American Medical Association*, 318 (2017): 795-796.
7. "The Nuremberg Code."
8. Miller, F. G., "The Stateville Penitentiary Malaria Experiments: A Case Study in Retrospective Ethical Assessment," *Perspectives in Biology and Medicine*, 56 (2013): 548-567.

9. “Prison Malaria,” *Life*, June 4, 1945, 43.
10. Eyal, N., M. Lipsitch, and P. G. Smith, “Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure,” *Journal of Infectious Disease*, 221 (2020): 1752-1756; Plotkin, S. A., and A. Caplan, “Extraordinary Diseases Require Extraordinary Solutions,” *Vaccine*, 38 (2020): 3987-3988.
11. Friedersdorf, C., “Let Volunteers Take the Covid Challenge,” *Atlantic*, April 21, 2020.
12. Shah, S. K., et al., “Ethics of Controlled Human Infection to Study COVID-19,” *Science*, May 22, 2020, 832-834.
13. Miller, F. G., and C. Grady, “The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments,” *Clinical Infectious Diseases*, 33 (2001): 1028-1033.
14. Eyal, Lipsitch, and Smith, “Human Challenge Studies”; Plotkin and Caplan, “Extraordinary Diseases.”
15. Lambert, J., “The U.K. Approved the World’s First COVID-19 Human Challenge Trial,” *Science*, February 18, 2021.