

病理標本の倫理問題（堤寛教授の示唆により改訂）

蓮井和久

2004.2.11

1, 倫理指針の適応範囲とヒト病理組織標本を用いた研究

ヒト病理組織標本を用いる研究は、倫理委員会の審査の軽減を目的に個人への直接的な危害がなく匿名化が行われれば、米国では研究倫理等の指針の適応外である。日本でも、病理診断ないし診療を目的とするものは病理診断と研究とを明確に区別することが出来ないことから、ヒトゲノム・遺伝子解析研究（平成 13 年 3 月 29 日）、疫学研究（平成 14 年 6 月 17 日）、臨床研究（平成 15 年 7 月 30 日）に関する倫理指針でも適応外である。

しかし、倫理指針の適応範囲と倫理委員会での審査を受ける必要性とは異なる。一般に、ヒト病理標本を用いる研究は各機関の倫理委員会での審査を受ける必要がある。従って、病理診断ないし診療を目的として病理診断ないし研究を行う場合に、関係する倫理問題を整理し対応しておく必要がある。

2, 患者さん等のヒト病理標本を用いた研究への同意

日本では、医学倫理の観点から、医学研究ないし教育の為にヒト病理標本を活用するには、上記の倫理指針等で適応外とされていても、一般に、患者さんの同意を必要とすると考えられて来ている。この背景には、病理標本等は患者さんに帰属するという考えがある。

この病理標本等の帰属問題は、日本組織培養学会倫理問題検討委員会の「非医療分野におけるヒト組織・細胞の取り扱いについて」（http://jtca.umin.jp/ethics/e_no3.htm）で、現実的なヒト組織と細胞を取り扱う時の日本国内での倫理的問題が整理され、それに含まれている。

ヒトから切除された試料、あるいは、ヒト由来の試料は、その人に帰属するという所有権がある。その一方で、医療の目的で切除されたヒト試料はその医療の目的が終了した段階で、また、解剖にて摘出されたヒト試料の場合には解剖の目的が達成された段階で、医療廃棄物となることから、このヒト試料へのその人の所有権は失われる。これらの医療廃棄物は捨てられるのではなく病院等が管理保存している場合が多く、その場合にはその病院等にその医療廃棄物の占有権が生じている。

また、従来、手術で摘出された組織や細胞を患者本人の医療目的の検査のみでなく、病理学、生化学、生理学等の基礎医学の研究に供することはごく一般に行われてきており、これらについては、公序良俗に沿った取り扱いとして社会一般に容認されてきた部分がある。この基礎医学研究にヒト組織等を医療目的の検査のみでなく活用してきた歴史への公序良俗に沿った取り扱いであるとの民法的な見方が崩れることは考えがたい。

従って、法的な問題よりも、ヒト病理組織標本を用いた研究では、倫理的な態度として、患者さんの同意ないし意志をどのように反映させるかを検討する必要があると思われる。

3, 過去の病理標本等の医学研究と教育への活用

既に実施されている研究計画等は、日本の上記の3つの倫理指針でも、適応外とされている。過去の病理標本等の医学研究と教育への活用は従来から実施されてきたものであり、同様に適応外と考えられるが、倫理指針では、可能であれば、患者さん等の同意を得て行うのが望ましいとしている。

日本の場合、臨床診断や病理診断等の患者さん等への告知が多様であり、研究者や教育者が告知の状況を知らずに、患者さんを含めた関係者の誰に同意を求めたら良いのかが解らない状況で、患者さん等に同意を求める行動は、種々の問題を引き起こす可能性がある。2003年春に、個人情報保護法が医療分野には適応されない形で成立し、医学教育活動は、医学に含まれ、医師の育成に必要でも、医療には含まれないとも考えられ、個人情報保護法に従って解決方法の模索が必要とされる。

上記のように、保存病理標本等の患者さんへの帰属が疑問視され、患者さん等の意志の尊重を行う為の行動が法的に問題視されるのであれば、従来の患者さん等の個人情報の匿名化により、患者さん等への不利益と危険性を無くし、過去の病理標本等を医学研究と教育に活用していくのが妥当ではないかと思われる。

従って、今後の病理標本等の活用における患者さんの同意を尊重する方策が必要であると思われる。以下に、患者さんと医学研究者ないし教育者の関係と病理標本等の性格を検討し、患者さんの同意を研究者や教育者にまで浸透させる方法を模索した。

4, ヒト病理組織標本を用いる医学研究と教育における人間関係

患者さん、主治医、病理医、医学研究者ないし教育者の現在の病理診断と研究ないし教育への活用における関係を図1に示す。

図1の説明

主治医から患者さんへの病変の病理検査ないし治療の為に切除の必要性の説明に対して、患者さんないしその関係者が同意し、病変は患者さんから主治医（ないし執刀医）により生検ないし手術により摘出される。摘出された病変は、病理診断申込書と共に、病理施設に送付される。病理施設では、病理診断申込書を参照し、病変の肉眼像の記録、顕微鏡による検索用の標本の切り出しが行われ、顕微鏡による検索の為に組織ブロック標本が作成される。標本切り出し後の残余病変は一定期間保存された後に、火葬処理される。組織ブロック標本から、

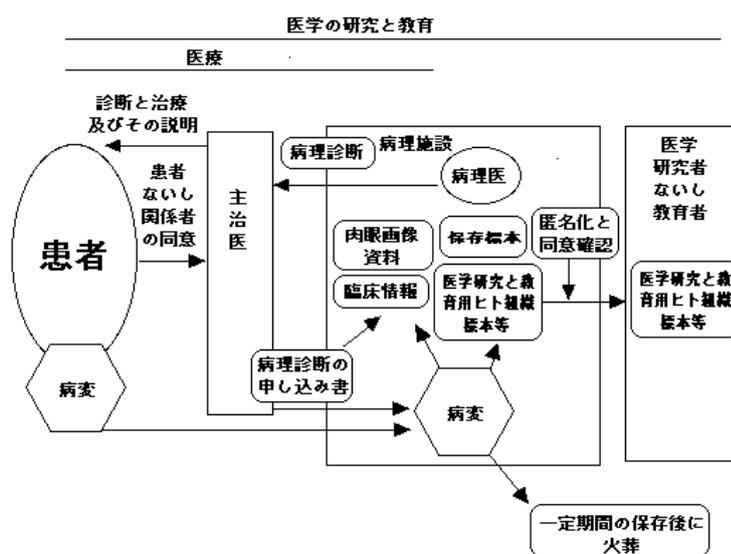


図1、患者、主治医、病理医と研究者・教育者の関係

顕微鏡観察用の切片標本が作成される。

病理医は、病理診断申込書、病変の肉眼像記録、顕微鏡用切片標本を検討して、病理診断を行う。病理診断を行うのにその他の臨床資料が必要になれば、病理医は主治医にその提出を求める。

病理診断は、主治医に送られ、患者さんの病変の診断と治療に使われ、また、患者さんの病変の臨床診断の基礎資料の一つとして使用される。

医療の中では、病理診断申込書、その他の臨床資料、病変の肉眼画像記録、顕微鏡用切片標本、顕微鏡による検索の為に組織ブロック標本は、病理診断の再現性の観点から保存される。

医学研究者ないし教育者は、病理標本等の研究ないし教育への活用では、患者個人情報の匿名化を常識的に行う。

日新月歩の医学の進歩に合わせて、免疫染色を含む特殊染色法による研究が行われ、その研究結果の或るものは病理診断に利用されることになる。組織中の DNA や RNA の抽出による分子病理学的検索も実施され、病理診断に有用なものが見い出されると、病理診断を行う時にその分子病理学的検索が実施される。このことが、医療の中の病理診断とヒト組織標本を用いた医学研究を分離することができない状況を生じさせている。この場合、病理医と医学研究者とは同一であっても、また、別人であっても、医学研究の成果の発表の段階で、標本等の患者固有の情報の削除による匿名化が行われ、患者さんの人権の擁護が行われ、かつ、患者さんの医学研究の成果の公表による不利益や危険性の回避が行われている。

また、この病理診断申込書、その他の臨床資料、病変の肉眼像記録、顕微鏡用切片標本、組織ブロック標本が、標本等の患者固有の情報の削除による匿名化が行われ、医学教育にも活用されています。

病理標本のこのような性格から、従来の医学研究と教育における病理標本等の活用は、匿名化によって、患者さん等への実害のないものにされていると言える。

従って、現在の医学倫理上の問題は、患者さんの同意の情報は主治医の所にありますが、病理施設ないし病理医と医学研究者ないし教育者に患者さんの同意の情報を伝えるシステムがないことであると思われる。このようなシステムの一つとして、患者さんの情報の一つとして同意に関する情報を病理診断申込書に記載する方法が考えられる。

5、病理組織標本とは何か？

患者さんから医療の中で摘出され病理施設に提出された病変は、病理診断等の申込書の病変の情報と提出された病変の肉眼所見から、適切な部位が切り出される。

未固定であれば、凍結ブロック標本が作成され、凍結切片が作成され、顕微鏡観察用の染色が施される。この染色された凍結切片で、凍結切片病理診断が行われる。

固定後であれば、パラフィン包埋標本が作成され、その顕微鏡観察用の切片作成と染色が行われて、パラフィン切片染色標本が作成される。この標本を顕微鏡下で観察し、病理診断等の申込書と肉眼所見の記録やその画像を考慮して、病理診断が行われる。電子顕微鏡による観察標本は、未固定ないし固定した病変の適切な部位から小さな切片の切り出しが行われて、処理されて、エポキシ樹脂等での包埋標本が作成され、その樹脂包埋標本から顕微鏡観察が行われる超薄切片が作成され、電子染色後に、電子顕微鏡観察が行われる。

従って、一般的に病理保存標本と呼ばれるものは、光顕ないし電顕用の染色標本、凍結

ブロック標本、パラフィン包埋標本、電子顕微鏡用の樹脂包埋標本です。

これらの病理保存標本は、図2に示す様に、病理診断に用いるものでも、医学研究や教育に用いられるものでも、病理医等による肉眼病理診断に基づき、患者さんから提出された病変の適切な部位から切り出され、加工されたものであり、患者さんへのこれらの病理保存標本の帰属性が失われていると思われる。

図説明

病理標本等は、病理医等による肉眼的病理診断にて、顕微鏡等での観察標本とすべきものが切り出され、処理される。従って、臨床情報を含めた病理標本等の試料は、病理医等による判断の処理を受けた加工品であると理解できる。

これらの病理保存標本は、医療の中で病理診断の再現性を保証するものとして保存されているが、前述のように、病理診断と明瞭に区別できない医学研究のヒト組織標本でもある。また、医学教育にも活用される。

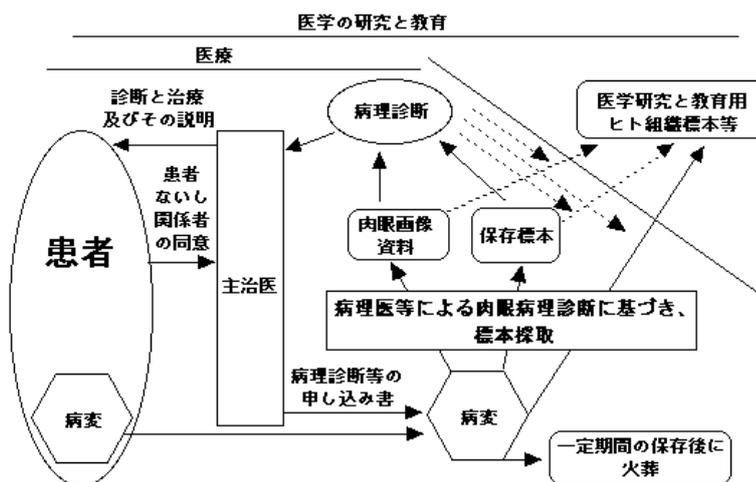


図2、病理標本等の研究と教育へ活用における標本の関係

この病理保存標本からは、DNA と RNA の抽出が可能である。一般に、病理診断に用いられる DNA や RNA の解析は、癌・増殖遺伝子、癌・増殖抑制遺伝子、細胞起源を決める再構成遺伝子等が対象であり、獲得性体細胞遺伝子変異とその結果を解析するものです。免疫学的遺伝背景を規定している HLA（ヒト白血球抗原）等の遺伝子の検討も可能な段階に入りつつありますが、限られた数の対象者を判別することは可能であるが、これの体細胞遺伝子変異の解析から不特定多数の中で個人を特定するのは困難です。抽出された DNA ないし RNA も、病理保存標本の一つである。

顕微鏡下に、特定の組織の部分だけを、パラフィン包埋標本から採取して、一つのパラフィン包埋標本に多数の症例の特定部分のみを集めたパラフィン包埋標本の作製方法が開発され、組織マイクロアレー法と呼ばれている。組織マイクロアレー法の標本は医学研究用標本であると理解されるが、病理診断における新規の免疫染色の抗体の対照染色では非常に有用であり、免疫組織化学的検索に立脚した病理診断の確立に貢献するものと理解されている。

これらの所謂病理保存標本の中で、最も保存できる期間が短いのは凍結ブロック標本である。超低温下での保存でも、凍結した状態での乾燥の問題から、保存期間は約1年程度であるが、新規の抗体作成における抗体の交叉性と特異性の検索には、必要な凍結切片免疫組織化学的染色の標本である。この検討の後に、通常は、パラフィン切片の免疫組織化学にその開発されたいし導入したい抗体が使えるかの検討が行われます。従って、常に、一定のヒトの臓器の凍結ブロック標本を使用可能な状態にしておくには、継続的なヒト試料収集計画が必要になる。

6、医学倫理の実践に必要な対応について

研究者が患者さん等の同意を得るまでのプロセスは、病理保存標本が作製され保存されるまでを遡ってみると理解できる。病理標本を研究や教育に活用する計画が、主治医までに至っていれば、図3のそれぞれの病院と病理施設と研究者ないし教育者の関係で、患者

さんの同意が、その同意の伝達、同意に基づく匿名化の処理に形を変えて行くことが理解できる。

図の説明

実際の病理保存標本が生じるのは医療の中であり、研究者ないし教育者、病理施設と病院の関係には、全てが同一機関に含まれる場合（図3の1）、病理施設と病院が研究者ないし教育の機関と異なる場合（図3の2）、それぞれ異なる機関の場合（図3の3）がある。

この機関と機関の間では、研究者ないし教育者からは、図中のAとBでは、依頼の研究や教育の計画への協力の要請であり、図中のCでは、協力要請した病理施設に、更に、病院への協力要請をしてもらう必要がある。場合によっては、この協力要請を、契約等でより強固なものにする必要がある。

先ず、研究者ないし教育者が病理保存標本を活用しようとすると、

- 1) 病理医ないし病理施設にその病理保存標本の使用を求め、この過程では、病理保存標本の活用する医学研究や教育の計画を病理医ないし病理施設に説明する文書が必要です。研究者・教育者と病理医が重なる場合もあります。
- 2) 病理医ないし病理施設は、病理保存標本の病理記録の患者さんの病変が摘出された病院ないし主治医に関する情報を得て、病院ないし主治医に、研究計画の説明を行い、患者さん等の同意を頂くように要請する必要があります。これは、研究者ないし教育者が病理施設ないし病理の理解と協力により、病院ないし主治医に、患者さん等への説明と同意を得るように要請ないしお願いして頂く文書が必要になります。更に、患者さん等への説明文書と同意文書の準備が必要になります。
- 3) 病院ないし主治医は、患者さん等に研究計画を説明して、患者さん等の同意を得て、病理施設ないし病理医にその同意を伝えます。これには、主治医ないし病院から病理施設ないし病理医にその同意情報を伝達するシステムが必要です。
- 4) 病理施設ないし病理医がその同意を研究者ないし教育者に伝えることとなります。

主治医が医学研究者ないし教育者である場合には、研究者ないし教育者は主体的に患者さんに説明を行い同意を得ることが可能ですが、患者さん等からの関係が病理医以上に遠い場合には、少なくとも、計画に関係していない主治医に計画の理解と患者さん等の同意を得て頂く要請と言う非主体的な過程が含まれます。既存の病理保存標本を活用する場合には、計画が患者さん等の同意以外に主治医の計画への協力の意向が影響を与えることとなります。これは、患者さんの同意を得て、病理保存標本を活用して医学研究や教育を実施したいと医学倫理的に配慮した結果、主治医の協力意志の影響という別の問題を生じさせていることが理解できます。図中のA, B, Cでは機関が異なる為に、研究ないし教育を目的とする計画への協力の要請は可能であっても、異なる組織や機関の計画への協力の義務

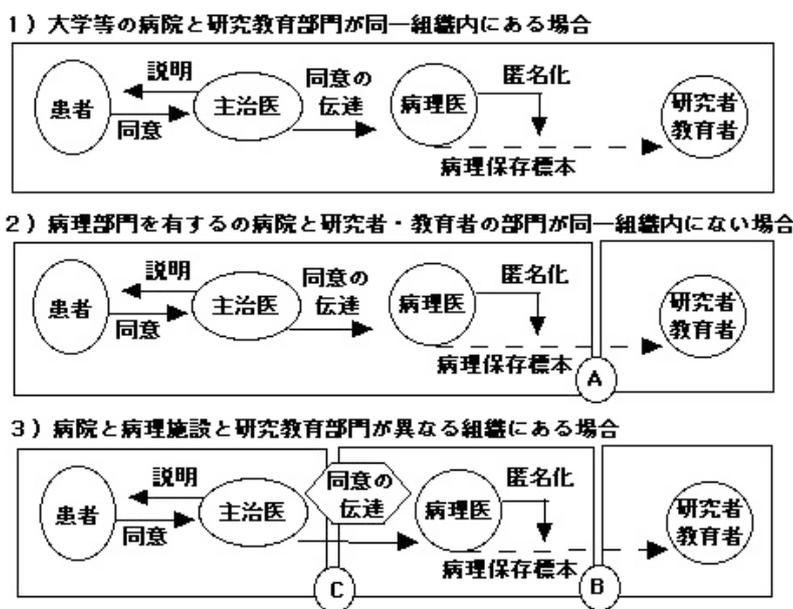


図3、医学研究者・教育者と病理施設、病院（主治医）の関係

はないのですから、患者さん等以外の要因はかなり計画等に影響を及ぼします。協力要請をいわゆる契約といった形にする必要がある。

従って、本来の医学倫理的な配慮を直接反映させるには、これから病理検索が行われるものに関して、患者さん等の病理保存標本を活用する医学研究ないし教育への同意を得て、少なくとも、病理施設ないし病理医までにその同意情報の伝達が行われるシステムを構築する必要があることが示唆されます。

7、説明書と同意書の書式に関する考察

病理診断は、エビデンスに基づいた所見診断を推進する側面を有し、一般にヘマトキシリン・エオジン染色標本で行なわれるが、特殊染色を行うことで、その診断の妥当性を保障し、鑑別診断に必要な特殊染色は必須となる。一方、病理診断に要する特殊染色やその他の分子病理学的検索の研究は日進月歩の進歩を示しており、どの範囲の研究が病理診断に必須であると定義できない状況にある。従って、病理診断を行う病理医が病変の検索を行わないという姿勢は結果的に患者さんへの不利益を生じる。また、患者さんに研究等の同意を得る場合に、種々の項目を挙げて、同意項目を設定することは、患者さん等の詳細な同意を得ていると考えられる一方で、患者さんの正確なエビデンスに基づく病理診断を受ける機会を制限しているという側面もある。

医学研究や教育において、倫理的側面での検討が必要となった背景には、生検ないし手術で摘出された病変でどのようにして病理診断が行われたのか？また、摘出された病変は何処に行ったのか？という患者さんの疑問があると思われる。この疑問に答える形での説明が病理検査におけるインフォームドコンセントであると思われる。更に、病理組織標本等での研究の病理診断に寄与する点の説明を加えると、医学研究と教育への患者さん等の理解が深まると思われる。患者さんの同意とは、上記の疑問が解消され、研究の病理診断への寄与の意味を理解し、医療を支える医学の発展と再生には医学教育への貢献が必要であることの理解も意味したものであると理解すべきと思う。

8、必要となる文書等

研究者ないし教育者の組織と患者さん等の関係から、研究ないし教育の準備する書類等が異なることが、図4で理解できる。

図説明

研究者ないし教育者のグループが病理医と主治医を含んだ場合には、患者さん等への説明と協力要請の文書と同意の文書を準備する従来のものに対応が可能である。主治医を含まず病理医を含む時には、病院ないし主治医への説明と要請の文書に加えて、主治医が病理医に患者さんの同意の情報を伝達する文書が必要になる。病理医を含まない場合は、病理施設ないし病理医に、計画の説明と要請を行い、伝達された患者さん等の同意情報に基づき、研究者ないし教育者に活用できる病理保存標本の選択と個人情報の匿名化に処理後の研究者ないし教育者へのヒト研究／教育用組織標本の提供を要請する文書が必要である。

従って、この研究者ないし教育者のグループの構成が、計画の実施に必要な文書を規定する。実際の研究と教育の計画の倫理申請には、こういった文書の雛形が必要である。

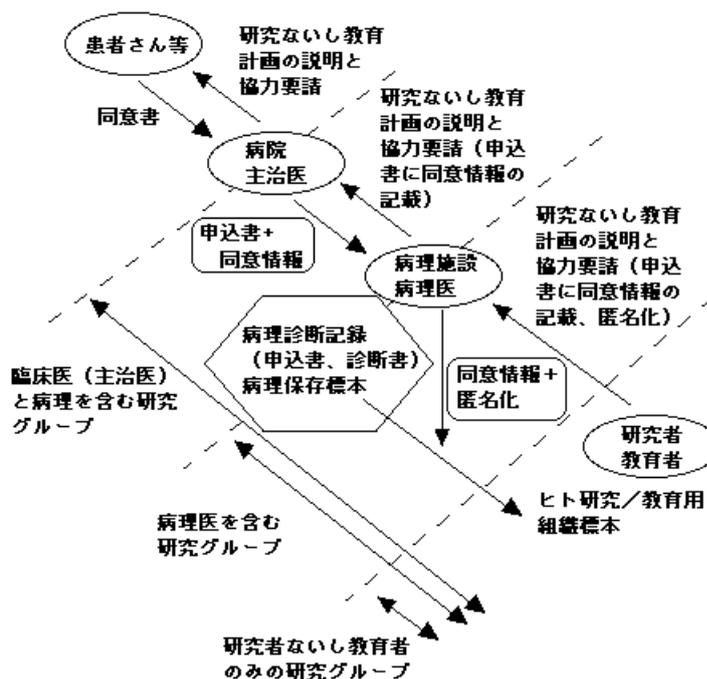


図4、必要となる説明書や要請書と研究組織の関係

最後に、病理診断申込書に、患者さんの個人情報の一つとして記載することは、病理診断や病理標本と共に保存されることから、現実的で有効な患者さんの同意の意志伝達システムであると思われる。