

第一章

研究倫理的歷史

研究倫理 (research ethics) 廣義地說，乃是探討一切研究行為所涉及的倫理議題，因此舉凡研究設計、執行、學術或研究成果發表所涉及的倫理議題，均為其探討對象。然而，現今許多論者提及研究倫理時，主要是指「以人類為受試者進行研究」的倫理議題；這是由於當代研究倫理的興起，始於對諸多濫用人類受試者之醫學研究事件的反省，且現今人類知識與技術的發展（尤其在生物醫學、心理學、社會科學方面）也日益仰賴人類受試者研究，因此有關人類受試者研究的倫理探討更是持續受到關注。研究倫理無異是保護人類受試者、維護人性尊嚴與正義的重要防線，也為人類受試者研究指引了一套可遵循的倫理架構。本文首先將簡介人體臨床實驗的歷史、當代研究倫理的重要歷史事件與文獻，並於下一章介紹貝爾蒙報告書 (the Belmont report) 所提的研究倫理三原則，以及伊曼紐 (Ezekiel J. Emanuel) 等人提出的研究倫理要件 / 原則 (requirements/principles) 與指標 (benchmarks) 為例，說明研究倫理的主要原則與準則。

人體臨床實驗的歷史

人體實驗對於醫藥進展的重要性與必要性不言可喻，中國古代即有「神農親嘗百草」之傳說；西元十世紀左右，阿拉伯醫師與哲學家阿維森納 (Avicenna) 曾謂：「必須以人體做實驗，因為在獅子或馬身上試驗藥劑並不能證明其用於人體之效果」^[1]，顯見其已有人體藥物試驗的概念。不過，現今所溯及最早具有當代科學實驗雛形的研究，則是 1747 年英國海軍軍醫 James Lind 運用實驗控制方法進行壞血病飲食療法的研究，他將十二個患壞血病的船員分為六組，測試六種飲食療法對患者的影響，結果發現食用柳橙及檸檬的組別效果最好最快。1776 年，另一位英國海軍軍醫 Robert Robertson，則是對船員進行一項比較式實驗，他以某種樹皮製成茶，治療船員發燒的症狀，九個月後，當樹皮用盡，他便比較有無樹皮治療的效果，結果發現少了樹皮後船員因發燒而死亡的機率提升了近五倍^[2]。1796 年，Edward Jenner 為一個八歲的男孩接種牛痘疫苗，發現可成功預防天花，後來並持續進行試驗，於 1798 年出版一份討論牛痘疫苗原因與效果的手冊，當中包含 23 個接種牛痘可預防天花的案例報告^[3, 4]。1926~1931 年，美國密西根州進行結核病療法試驗，其研究者鑑於先前的結核病研究並無法區分哪些結果是

疾病的自然進程，哪些是藥物介入所導致，因此對 12 名受試者施以 sanocrysin 治療，對另外 12 名受試者施以蒸餾水靜脈注射，以對照藥物療效，堪稱英美第一個使用安慰劑（placebo）進行對照試驗的研究^[5]。1948 年，英國皇家醫藥委員會，率先運用隨機亂數分配的技術來分配受試者（實驗組或控制組），以測試鏈黴素對治療結核病的成效^[2]。

研究倫理的歷史與演進

一、二次世界大戰前的發展

在二次世界大戰以前，研究倫理雖然缺乏有系統的探討，觀念亦不普及，但已有應關切受試者生理福祉的想法。此外，研究者也常常親身接受試驗，更有部分論者已指出應明確取得受試者的同意才可對其試驗^[6]。

1767 年，英國 Slater v. Baker & Stapleton 一案首度正式肯認知情同意的概念和做法，該案中外科醫師因為病患骨折癒合得不好，將其骨頭打斷以金屬矯正器重新矯正，但因未先經過病患同意而被判有罪。該案中其他外科醫師的證詞也顯示，知情同意已是當時外科普遍接受的執業規範^[7,8]。1892 年，美國骨科醫師兼癌症研究者 William Coley 在其癌症免疫療法實驗紀錄中，提到他在一位肉瘤病患深思熟慮並同意後，對其注射鏈球菌製劑，希望以人工方式誘發丹毒（erysipelas）以治療肉瘤。1897 年，義大利細菌學家 Sanarelli 宣告發現了引致黃熱病的桿菌，他對五個人進行桿菌注射，結果都出現黃熱病的症狀；此舉遭到美國醫師協會（Association of American Physicians）會長、亦是被稱為「美國醫學之父」的 William Osler 批評，他在 1898 年一場醫學會議中譴責道：「除非取得當事人同意，否則蓄意將已知具有致命毒性的病毒注射入人體…乃是一種犯罪行為。」^[7] 1900 年，美國陸軍成立黃熱病委員會，由 Walter Reed 在古巴進行黃熱病研究，讓已感染的蚊子叮咬受試者後觀察受試者發病情形，結果證實黃熱病是經由蚊子傳染。Reed 的研究對於受試者採取了一些措施，像是：受試者自願並同意加入其實驗；同意書的內容兼以西班牙文和英文呈現（當時古巴才剛脫離西班牙殖民統治）^[6]；支付受試者接受叮咬的費用——美國金幣 100 元，若感染再另付 100 元^[9]；研究者親身接受試驗（研究者之一 Jesse Lezear 更在已感染的蚊子叮咬後死亡）^[10]。1901 年，Reed 提出研究倫理應包含五項道德要素，包括：(1) 自我實驗，亦即由委員會的成員親自參與實驗，(2) 和其他受試者簽有同意書，(3) 付款給受試者，(4) 受試者僅限成人，不包括兒童，(5) 研究所發表的任何報告都要註明「取得受試者充分同意（with his full consent）」^[7,11]。有別於先前的接種疫苗實驗，Reed 的黃熱病實驗在保護受試者福祉方面有較審慎的思考與設計^[12]。然而，直至第二次世界大戰後，經過對一連串事件與醜聞的反省，研究倫理才受到

更有系統的探討及更普及的推廣，並制定許多重要的人類受試者研究倫理規範。

二、紐倫堡守則 (the Nuremberg Code)：對二次世界大戰期間濫用人類受試者事件的反省

二次大戰期間，於納粹德國及中國東北等地均發生許多慘絕人寰的濫用人類受試者事件，軍方（納粹軍人或日軍）提供戰俘，醫師則對其進行數種試驗，包括進行活體解剖、蓄意使之感染疾病、試驗非標準化療法、試驗人體對嚴苛環境（如異常氣壓、溫度、吸入毒氣、通過電流）之耐受程度等^[13, 14]。戰後，納粹醫師為其規劃執行所謂「安樂死計畫」（the euthanasia program，有系統地屠殺心智障礙者、住院精神病患及生理殘疾人士）以及違反人道的人體試驗行為而受到審判。但日本軍醫則因美方與他們的領導人達成協議，為獨佔有關生化戰的人體試驗成果而掩飾其罪行，加上部分政治因素考量，這些軍醫後來大多逃過審判，甚至位居教授、主任、醫學院院長等要職，成為醫界巨擘；惟近年已有學者對此提出檢討^[15, 16]。

1946年12月，美國軍事法庭展開「紐倫堡醫師大審（the Nuremberg doctors' trial）」，二十三位納粹醫師和科學家被控濫用集中營的囚犯進行人體試驗，造成死亡與永久傷殘。審判期間，有被告辯稱他們的試驗和美國、德國過去的試驗並無差別，也沒有國際法規或非正式宣言指出合法與違法的人體試驗有何不同；原告方的醫師 Leo Alexander 遂提出合法研究的六項要點。1947年8月，法官宣判審判結果，並將 Alexander 的六項要點進一步擴充為十點，寫成「可允許的醫學試驗（Permissible Medical Experiments）」一節，後來被稱為「紐倫堡守則」^[17, 18]。其要點包括：(1) 必須取得受試者知情且自願的同意，(2) 進行人體試驗前，必須有動物試驗為依據，(3) 只有在預期之研究利益大於研究風險時，該研究才能被合理化（justified），(4) 唯有合格的科學家方能執行研究，(5) 必須避免造成不必要的身心痛苦與傷害，(6) 若預期研究將造成死亡或傷殘，則不應予以執行^[12, 19]。這是第一份主張「自願參與」和「知情同意」的國際文獻^[14]，但並無法律效力，而且僅適用於非治療性的人體試驗；也有學者指出該守則開宗明義就強調知情自主同意的重要性，也花了很長的篇幅加以闡述，但就算納粹醫師的試驗有取得受試者知情同意，也不會因此而合乎倫理，該守則批判納粹醫師試驗的方向似乎有誤^[7, 12]。

三、赫爾辛基宣言 (the Declaration of Helsinki)

世界醫學會 (World Medical Association) 在紐倫堡大審之後，體認到有必要制訂一個範圍更廣、更清楚的規範，於 1964 年世界醫學大會 (WMA General Assembly) 上通過了「赫爾辛基宣言」，之後又進行了五次修改^[20]。

相較於紐倫堡守則，赫爾辛基宣言將適用範圍擴充為涵蓋「臨床研究」(clinical research) 與「非臨床之生物醫學研究」(non-clinical biomedical research)；前者是指為治療病患而讓病患接受可能有益之新的、試驗性的醫療干預技術，後者則非以治療為目的，純粹為了掌握醫學知識而對健康受試者或病患進行研究。整體觀之，其內容重點包括：(1) 對受試者福祉的考量應該優先於對科學及社會利益的考量。(2) 研究設計必須合乎科學法則、審慎評估可預期的利益與負擔，由合格的人員執行；研究擬達成的目標及利益應大於受試者可能承受的風險和負擔。(3) 受試者必須是知情、自願加入研究；研究人員應充分告知並與受試者討論。(4) 研究對受試族群是有益的。由於體認到有些類型的受試者特別容易受到傷害而需要特殊保護（例如經濟、醫療方面的弱勢者、沒有決定能力者…），在審查、監督、執行有關他們的研究上須特別審慎。(5) 應維護受試者的隱私。(6) 研究結束後對受試病患的回饋 (feedback) 與照護。(7) 研究應經過獨立、適當組成的倫理委員會審查通過始可施行，委員會並有權監督研究的進行^[12, 20, 21]。

赫爾辛基宣言為今日許多實務上的研究規範與措施奠定了基礎，它是國際上許多醫學研究及人體試驗之倫理規範與作業準則的藍本，也促成美國機構審議委員會 (Institutional Review Board, 簡稱 IRB) 制度的建立，該制度後續也為世界各國所仿效、跟進^[12]。

四、美國本土研究倫理法規政策的發展

(一) 美國第一份保護人類受試者的聯邦政策

美國國家衛生署臨床中心 (the Clinical Center of the NIH) 實則在 1953 年已制訂美國聯邦政府保護人類受試者的政策，該政策特別強調對自願、健康的成人受試者的保護（在這方面與紐倫堡守則是立場一致的）。同時，該政策也提出「由未直接參與或構思研究的人員對研究進行預先審查」的制度，為當時的創舉，也是現今 IRB 研究審查制度之濫觴^[22]。

(二) 六〇~七〇年代濫用受試者研究醜聞之揭露

1. 畢雀文獻 (Beecher Article)

1996年聲望甚高的哈佛醫學院麻醉科教授暨研究者亨利畢雀 (Henry K. Beecher) 在「新英格蘭醫學期刊」(New England Journal of Medicine) 上發表一篇名為「倫理學與臨床研究」(Ethics and Clinical Research) 的文章, 揭露二十二個由知名研究者執行、發表在頂尖醫學期刊的醫學研究、但其研究設計與執行上卻是不道德的, 包括未事先獲得受試者同意、未告知危險性、危害受試者的生命與健康等; 畢雀並指出違背倫理或倫理上有問題的醫學研究, 在當時的美國是十分普遍的。該文章震驚全美, 並喚起美國研究者、大眾及媒體對於「違背倫理之人類受試者研究」問題的重視^[7, 12, 14, 22]。

2. 衛生、教育暨福利部 (HEW) 保護受試者的政策

美國國家衛生署 (NIH) 隸屬於衛生、教育暨福利部 (Department of Health, Education and Welfare, HEW; 該部於 1979 年改制更名為衛生及人類服務部 Department of Health and Human Services, HHS), 是聯邦執行及補助醫學研究的主要機構。1966 年, NIH 制定了美國第一份有關保護人類受試者的公共衛生服務政策, 要求所有由 HEW 執行或補助的人類受試者研究都必須遵守其規定。該政策要求研究預先審查時必須考慮: (1) 受試者的權利及福祉, (2) 取得知情同意的的方法是否適切, (3) 研究的風險及可能利益。此外受試者或其代理人也需要記錄並簽署同意^[22]。

3. 七〇年代初期持續揭發的濫用人類受試者事件: 衛婁布魯克肝炎研究 (Willowbrook Hepatitis Study) 與塔斯吉吉梅毒研究 (Tuskegee Syphilis Study)

自 1956 年起, Saul Krugman 等人在紐約州史達坦島 (Staten Island) 上一所收容智障兒童的機構暨學校 Willowbrook State School 進行研究, 刻意讓機構裡的兒童感染肝炎, 以瞭解肝炎病毒的自然史, 並測試使用伽瑪球蛋白 (gamma globulin) 預防肝炎或改善病情的效果^[12, 23]。Krugman 等人於 1958 年並曾於學術會議與期刊上發表實驗方法與發現, 當中詳述了萃取及培養病毒、動物試驗與感染病童的過程^[24]。研究後來並持續進行。約自 1971 年左右, 開始有學者提出批判反省, 例如著名醫學期刊「刺絡針 (Lancet)」上的一篇社論便評論該研究: 「無論目的為何、其結果在學術或醫療上有多重要, 都不能獲得證成…。對正常或智障的兒童施行對他們無益的試驗, 會是正確的嗎?」Krugman 雖辯稱那些孩子住在該機構裡本來就大多會受到肝炎感染, 讓他們在研究控制的環境裡被感染可能還比較好; 而且他們只有對父母做出知情同意的孩子進行檢

第七章

生物資料庫與健康資料庫研究之倫理議題

生物資料庫與健康資料庫研究的定義、發展與研究特性

依據我國人體生物資料庫管理條例第 3 條，「生物資料庫」(biobank)是指「為生物醫學研究之目的，以人口群或特定群體為基礎，內容包括參與者之生物檢體、自然人資料及其他有關之資料、資訊；且其生物檢體、衍生物或相關資料、資訊為後續運用之需要，以非去連結方式保存之資料庫。」台北宣言關於生物資料庫的定義則未限定其目的，凡是由「生物材料」與「相關數據」組成者即為生物資料庫；而其中所謂的生物材料，係指取自存活或死亡個人之材料，其能提供關於此人的生物資訊，包括基因資訊^[1]。

因應人體生物資料庫管理條例訂定，我國衛生福利部於 2011 年訂立人體生物資料庫設置許可管理辦法，採取申請後核發許可之管理模式，許可效期以三年為期，期限屆滿需再申請展期（管理辦法第 6 條）。目前（2020/1/6）我國共有 31 個合法設置的人體生物資料庫，約包含 46 萬名參與者、450 萬件檢體^[2]，多數是設置於各大教學醫院，其他尚有設於中央研究院（全國性資料庫）、國家衛生研究院（肝癌、肺癌研究）、臺南市政府（市民健檢時之剩餘檢體）、與美兆人體生物資料庫（私人健康管理產業）。檢體庫存數量各機構之統計方式並不一致，若以人次而言，以中研院與私人美兆健檢事業的 13 萬筆為最多，有持續於官網經營的醫院檢體件數則界於數千至數萬不等。以研究成果產出而言，則是以國衛院 84 篇期刊論文為最多。

2019 年 10 月 30 日，考量我國目前各生物資料庫規模大小不一、缺乏統合、與申請程序繁複等因素，導致運用效益有限，中央研究院、衛生福利部、國衛院等部會於是共同規劃建立「國家級人體生物資料庫整合平台」，並邀請既有之生物資料庫加入。根據衛福部表示，目前已有 21 間生物資料庫同意加入此國家級平台。期望未來能再與健保、癌登、罕病等政府資料庫結合，促進各類資料庫之串聯與整合，提高運用成效，加速精準醫療之應用^[2]。

至於「健康資料庫」，我國尚未訂定特別法規。根據台北宣言第 2、4 條，健康資訊 (health information) 係由醫師與醫療團隊，基於協助醫師診療與照護病人的目的，於

診療與照護過程收集、記錄的所有資訊；而健康資料庫（health database）則是指收集、彙整、與儲存健康資訊的系統^[1]。以此定義對應到我國相關之規範，由醫師於診療照護過程所為的紀錄，屬於我國醫師法裡狹義的病歷（醫師法第 12 條）；由醫療團隊或其他醫事人員所為的紀錄與檢查報告等，則是醫療法裡廣義的病歷概念（醫療法第 67 條）。其他於健康檢查、或政府基於健康保險目的所收集的個人健康資料，包含前揭之廣義與狹義病歷，則皆屬於個人資料保護法（以下簡稱「個資法」）第 6 條特種個資之範疇。

雖然健康資料庫在我國尚未如生物資料庫訂有專法，但相關運用與研究十分普遍。例如行政院衛生署（現衛生福利部）自 2009 年推動的「智慧醫療服務計畫」，其中包含推廣醫療機構建置電子病歷與互通、健康資料庫加值應用（提供研究人員付費取得健保資料以進行學術研究），都是健康資料庫的運用；而 2014 年開始執行的「台灣醫療雲計畫」是將健康資料庫雲端化的進階應用^[3,4]。而近年來因應高齡化社會興起之新形態居家健康照護服務，業者透過電子設備將家中老年長者之生理監測紀錄同步上傳至雲端，結合醫院遠距醫療中心，提供即時之健康諮詢、異常事件監測、醫藥服務與緊急通報網絡等；其累積之雲端健康資料亦可發展為供研究使用之健康資料庫。

透過累積大量的健康資料與生物資料，資料庫研究乃是生醫、流行病學、公共衛生、大數據等研究之利器，除了有助於進行群體的各项研究，也可提供追蹤研究（panel study）、世代研究（cohort study）等難度與價值較高的研究類型^[5]。有別於一般的臨床試驗與研究，健康資料與生物資料庫研究具有以下特性：

1. 提供未來不特定目的之研究使用：由於資料庫建置目的是提供未來研究使用，參與者在提供健康或生物資料時，無法得知自己的資料未來可能被用在哪些特定的研究，也因此難以於取得同意時即告知參與者特定之研究目的、方法等資訊^[6]。
2. 資料保密與可利用性的衡平：由於健康及生物資料庫涉及龐大且敏感性高的資料，一旦洩露將對於個人隱私與公眾信賴造成重大損害，必須有嚴謹的資料保密與管理措施；然而，在保障個人權益時亦需考量資料對於學術研究之實用價值，例如：永久去連結的資料雖無隱私外洩之風險，但其研究價值則可能十分有限。透過資料庫間之串連比對可提高資料的研究價值，但有相對高的隱私侵害風險。
3. 有較高的社會傷害風險：資料庫的參與者不會實際參與研究，因此就生理傷害風險而言，通常符合最小風險（minimal risk）；但由於研究上的發現與成果常與人口群、特定群體有關，產生社會傷害（social harm）的風險則相對較高，例如因研究結果而引發污名化（stigmatization）或歧視（discrimination）等^[6,7]。
4. 研究成果具有公益色彩：由於研究上的發現與成果通常對於社會大眾、特定人口群、

或特定群體在醫療診斷、治療上有貢獻，若允許研究者獨占其成果，未能分享給參與者與社會大眾，甚至參與者或健保仍須支付昂貴費用來使用此研究之應用成果時，資料庫研究之道德正當性將受質疑，有違背正義原則之虞。

基於以上特性，健康資料庫與生物資料庫之研究將衍生特有之倫理議題，以下分別探討之。

資料取得：知情同意

一、生物資料庫研究

於進行研究前先取得受試者的知情同意，已是進行臨床試驗或醫學研究之基本原則。對資料庫研究而言，資料收集與研究是獨立的兩部分；資料庫設置者收集檢體或資料時，僅知道未來這些資料可能被使用於某領域研究，但難以精確知道是何時與使用於何種研究^[6]，因此通常無法具體告知參與者特定的研究目的、方法等內容。此時若要求遵循一般臨床試驗或醫學研究之知情同意程序，於每次有研究者申請使用資料或檢體時，便聯繫參與者以獲得特定同意（specific consent），則不僅再同意之程序需耗費大量的資源與時間，研究者必須聯繫參與者也可能使其身份曝光而侵犯其隱私，對於其先前已表達參與研究之同意，也未必尊重。而資料庫建置與使用之目的與正當性，乃在於能提供研究者進行促進社會整體健康福祉之研究，若要求研究者必須進行繁複的再同意程序，不僅窒礙難行、負擔沈重，終將使研究者望之卻步、意願低落、研究無法進行，反而與資料庫設置之目的相違背^[8,9,10]。

因此，在科學研發與尊重參與者的權衡下，資料庫研究領域發展出有別於傳統特定同意的知情同意形式。亦即於資料收集之初，除了檢體採集方法與風險、保障參與者個人隱私之機制、資料庫設置等已知資訊外，另外會對於未來檢體的使用範圍、目的、期間、預期連結之特種健康資料（例如基因庫、死亡檔、癌症登記、健保資料等其他資料庫）、基因資訊對參與者及其親屬或族群可能造成之影響、預期衍生之商業運用…等尚未發生的預期資訊，給予參與者事先的概括說明並取得同意；此種同意一般被稱為概括同意（或廣泛同意，broad consent）。若選擇採用前者的特定同意，雖然能充分落實對參與者知情同意的保障，卻會對於使用生物資料庫之研究者產生沉重的負擔，導致研究成本過高與研究意願低落，反而與資料庫建置的目的相違背。而若能妥善保障參與者權益，並透過資料庫研究對於社會整體健康、公共衛生、疾病等重要領域做出貢獻，採取概括同意不失為合乎倫理的方式^[11]。因此，概括同意目前已成為檢體與資訊收集及資料庫研

究時被認可的知情同意方法，例如美國於 2017 年初通過 Common Rule 修訂，將概括同意明文納入為資料檢體儲存、維護、與使用於次級研究（secondary research）的同意形式之一（45 CFR 46 § 46.116(d)）；英國的 Biobank 亦是採取此種方式^[12]；WMA 在台北宣言裡也肯定此原則。

我國的人體生物資料庫條例亦納入「概括同意」之精神，由設置者於採集檢體時，依該條例第七條列出的應告知事項及程序如下：（一）生物資料庫設置之法令依據及其內容。（二）生物資料庫之設置者。（三）實施採集者之身分及其所服務單位。（四）被選為參與者之原因。（五）參與者依本條例所享有之權利及其得享有之直接利益。（六）採集目的及其使用之範圍、使用之期間、採集之方法、種類、數量及採集部位。（七）採集可能發生之併發症及危險。（八）自生物檢體所得之基因資料，對參與者及其親屬或族群可能造成之影響。（九）對參與者可預期產生之合理風險或不便。（十）本條例排除之權利。（十一）保障參與者個人隱私及其他權益之機制。（十二）設置者之組織及運作原則。（十三）將來預期連結之參與者特定種類之健康資料。（十四）生物資料庫運用有關之規定。（十五）預期衍生之商業運用。（十六）參與者得選擇於其死亡或喪失行為能力時，其生物檢體及相關資料、資訊是否繼續儲存及使用。（十七）其他與生物資料庫相關之重要事項。

研究者在進行告知或設計同意書內容時，應考量如何使參與者真正理解如此繁複之應告知事項，並避免拘泥於法規文字；部分項目採取概括式的規定（如第五、十項），沒有列出具體的事項，可參考台北宣言第 12 條的告知內容，有助於瞭解保障參與者知情權益之實務作法，包括：與參與者說明關於研究成果與偶發性發現（incidental findings）之通知對其權益之影響，並協助其進行知情決定；或是告知參與者關於資料庫後續查詢、更正、與退出之相關權益等。

Arnason 對概括同意提出批評：「同意越概括越不可能真正知情。這種認為可以對於無法預見且不特定的研究進行知情同意的想法，是一種誤導。」^[13] 這指出了概括同意困難之處，因為在告知時必須涵蓋未知的部分，比傳統的特定同意其溝通難度更高。如何將未來的、尚未發生的風險與影響，讓參與者理解而同意，絕非容易的事；這有賴資料庫設置者在享有概括同意的便利下，站在參與者之立場思考，活用各種溝通方式，例如：辦理共識會議，帶領潛在參與者分組討論議題；舉辦說明會，對於潛在有興趣之參與者先進行基礎概念的介紹；在同意書裡增加多媒體元素；使用不同界面之同意書形式；使用參與者的母語進行說明等，盡可能讓參與者能獲得充足的資訊。根據研究，若能透過審議式的民眾參與（deliberative approach）方式介紹生物資料庫知情同意相關的倫理