

# 預防艾滋病病毒疫苗的 研究：若干倫理問題\*

Christine Grady

## 摘要

本文探討了三個具有特殊意義的問題，它們對開發和試驗預防艾滋病病毒的疫苗提出了獨特的倫理學質疑。這些問題是：在大範圍內推進疫苗的效力試驗時，怎樣把行為干預結合到疫苗效力的研究之中，怎樣制定出計劃以對付與參與某項艾滋病病毒疫苗試驗相關的社會傷害，以及怎樣減少這些傷害。必須仔細地和日益地關注這些決策的倫理學意

---

Christine Grady, R.N., Ph.D., Clinical Therapeutics, Laboratory,  
National Institute of Nursing Research, National Institute of Health,  
Building 31/Room 5B10, Bethesda MD 20892, U.S.A.\*

\* 本文是作者以個人身分撰寫的，文中所表述的都是她個人的觀點。國立營養研究所、國立健康研究院或其他機構並沒有表示支持或認可這裏所提出的觀點，所以請勿猜測這些觀點得到了官方的支持和認可。

《中外醫學哲學》I：4（1998年12月）：頁99~121。

義。本文所提出的解決辦法包括：設計一種更複雜的預防試驗，這種試驗會把對行為干預與疫苗效力的評價結合起來；對個人的知情同意和社區的參與予以審慎的考慮；嚴肅而周密地設法制定出對付社會傷害的計劃，並使人們了解這些傷害，同時使這些傷害降低到最低程度。

**關鍵詞：**行為干預，艾滋病病毒，受試者保護，試驗設計，疫苗

毋庸置疑，全世界都需要有一種疫苗來預防人類免疫缺陷病毒（艾滋病病毒）的傳染或相關的疾病。在世界最貧窮的人口中，艾滋病病毒的傳染非常流行，造成了異乎尋常的災難（Mann *et al.*, 1992）。雖然艾滋病病毒的傳染通常是通過某種行為獲得的，因而在許多情況下通過抑制特別“危險的”行為是可以避免的，<sup>(1)</sup>但這裏所談到的這些行為一般都屬於私人性的和親密的行為，而且眾所周知很難改變（Bayer, 1991）。為了尋求有效方法以治療和預防艾滋病病毒的傳染，人們已經付出了巨大的努力。儘管現代的科學和技術十分先進，但人們還沒有發現完全有效的治療艾滋病病毒傳染的方法或預防這種傳染的疫苗。

(1) 由於輸入被污染的血液產品，或者由於不小心在衛生保健過程中接觸到了被污染的鋒利的器械，艾滋病病毒也會在孩子出生前後由受感染的母親傳染給孩子。通過這些方式被傳染的人難以或者根本不能控制他們在其中遭受傳染的環境。不過，注意到這一點也很重要：即使那些通過未採取保護措施的性交和共用毒品注射器材等“自願的”行為而被傳染的人，也並不總是具有能力和財力對他們的行為進行控制或選擇。對這後一種觀點，Illingworth (1990) 已進行了詳細的論證。

尋找能有效地預防艾滋病病毒的疫苗，已經成了而且仍然繼續是政府的和民間的艾滋病病毒研究／艾滋病研究日程的一個重要組成部分。人們業已證明，接種疫苗是一種有效和有力的方法，可以預防許多其他類嚴重的因病毒而引起的疾病。一種預防艾滋病病毒疾病或傳染的疫苗，將會使全世界的人獲益匪淺。然而，大量令人生畏的來自科學、邏輯、倫理以及政治方面的異議已經使發展某種艾滋病病毒疫苗的努力受到了挫折。對實施艾滋病病毒的研究來說，有許多重要的需要考慮的倫理學問題，其中有些問題是一般性的、涉及所有以人為受試對象之研究的倫理學，有些是具體地針對疫苗研究的，有些則是艾滋病病毒疫苗研究所獨有的。所有這些問題都應予以仔細的考慮和關注，以便使艾滋病病毒疫苗的臨床研究盡可能在倫理學方面具有合理性。眾多不同的團體已經而且繼續在關注其中的許多問題（AIDS Action Foundation Working Group, 1994; Enel *et al.*, 1991; Esparza *et al.*, 1989; Gostin, 1987; Mariner, 1990; Medical Research Council (英國), 1991; New York City Community Vaccine Working Group, 1993; Novick, 1988; Porter *et al.*, 1989)。在本文中我將集中討論其中的三個有特殊意義的問題，鑒於艾滋病病毒傳染的特點和科學與社會對這種傳染的反應，這些問題對艾滋病病毒疫苗的研究提出了獨特的質疑。在美國和世界範圍內，這三個問題中的每一個都已成了有關的科學共同體和患者共同體熱烈討論的對象。它們當中的每一個都顯示出與實施疫苗臨床試驗之傳統的或理想的策略有重大的分歧。我將分別把這三個問題稱之為效力試驗的二難推理、行為的二難推理和社會傷害的二難推理，並且將提出糾正這些問題的建議。所有的疫苗研究都應仔細地關注那些倫理學因素；艾滋病病毒疫苗研究的命運，也許有賴於對這些問題的關心、應付計劃的制定以及深思熟慮的處理辦法。

## 效力試驗的二難推理

關於在什麼時候可以在大範圍內進行預防艾滋病病毒疫苗的效力試驗，存在着一些不確定性，而效力試驗的二難推理正是源於這些不確定性。簡單地說問題就是，當通常人們所接受的推進到大範圍內進行效力試驗的科學標準尚未達到，而且如果得不到只有從大範圍的試驗本身中才能獲得的信息這種標準也許永遠也達不到時，怎樣確定一個適當的時間，以便把小規模的早期階段的試驗推進到大範圍的效力試驗。換句話說，科學尚未確定哪些是潛在的可供選用的疫苗，那麼，我們怎樣權衡這種不同尋常的不確定性與不斷增加的對公共健康緊迫性的意識和對某種疫苗的需求呢？

開發病毒疫苗的典型的或理想的範式首先必須包括基礎性的實驗室研究，以便確定在防禦或治愈病毒傳染方面與免疫相關的情況。這種方法通常以這樣一些經驗觀察為基礎，即感染上某種特定病毒的人會對這種病毒產生一種免疫反應，從而使有些人在得了不同程度的病之後能夠得以痊愈。通過臨床前的研究，就可以開發出某些可供選用的疫苗，這些疫苗能夠消耗部分或全部這種病毒或者病毒的生成物，它們也許能導致保護性免疫反應，而不致使宿主受到傷害或傳染。然後，如果能找到一個動物模型，就可以用這些可供選用的疫苗在動物模型上進行試驗，以確定它們是否安全以及對該動物模型是否有效和有多大的效力。所選擇的動物模型應當盡可能在傳染和對傳染的免疫反應方面與人類系統相似。通常要用接種了疫苗的動物來試驗它們對所討論的病毒的免疫力，以便評價這種疫苗預防傳染和疾病的能力。如果動物研究在證明安全性和保護力方面取得了成功，就可以開始以人為受試對象的研究了（參見，例如LaMontagne *et al.*, 1992）。

在完成了這些臨床前研究之後，發起者或研究人員應就研

究性新藥（IND）向食品和藥物管理署（FDA）提交一份申請，以便獲准開始第一階段的研究。第一階段的研究所涉及的冒低風險的受試者，相對來說比較少（不超過100），研究的目的是要確定可供選用的疫苗的安全性，並對免疫反應作出評價。在幾百個受試者中進行的第二階段的研究將以這些數據為基礎，繼續對安全性作出評價，並確定可供選用的疫苗的免疫能力（Smith *et al.*, 1991）。實際上，到現在為止已經開發出來的所有成功的病毒疫苗都能通過誘發中和抗體來保護宿主。因此，根據中和抗體的效價水平和持續時間，免疫力也就被測量出來了（Karzon *et al.*, 1992）。隨後進行的第三階段的效力試驗（這一階段的試驗有可能涉及多達數萬個受試者），將確定那種已經證明在動物身上是安全的和有保護作用的（即適用於動物的）並且在人身上也是安全和有免疫作用的可供選用的疫苗，是否能保護人類不受傳染（LaMontagne *et al.*, 1992）。儘管這樣的策略是很理想的，但在其他一些疫苗的研究中卻被違背了。對於有些疫苗來說，找不到恰當的動物模型，因而對人的研究是在沒有可利用的知識的情況下進行的。而對於另外一些疫苗來說，人們不知道其保護性免疫反應的確切性質以及如何對它加以判斷：

對於麻疹、流行性腮腺炎、風疹、人類腺病毒以及水痘來說，不存在可用於研究的有意義的動物模型，但是在沒有事先進行動物研究的情況下，採用“勇氣加判斷”的辦法也可以在人身上對現在人們感興趣的減毒疫苗進行臨床試驗，因為這些疾病自然發生時不會對生命構成威脅。脊髓灰質炎以及甲型和乙型肝炎是潛在的很危險的病，不過……在開始最初的臨床研究之前，在易受感染的動物模型身上有可能顯現出活體外標誌物，並且可以開展……安全性和保護作用（方面）的試驗（Hilleman, 1989）。

艾滋病病毒獨特的性質已經要求人們採取一些重要的與開發疫苗的通常範式不同的方法。首先，還沒有充分的文獻證明在感染上艾滋病病毒後自然痊愈的情況（Karzon *et al.*, 1992；Hilleman, 1992）。因此并且最重要的就是，免疫反應能使某個人免遭艾滋病病毒傳染（如果有這種傳染）的情況不為人們所知，因而也就無法利用它來決定在什麼時候開始進行大範圍的效力試驗。沒有真正類似的動物模型能夠模擬人類宿主對艾滋病病毒的反應；從黑猩猩能夠感染上艾滋病病毒這個意義上講，黑猩猩大概是與人最近似的了，但它們不會因此而得病。儘管對如何保護了解得不多，而且相關的動物資料也不很充分，然而人們已經用不同的可供選用的艾滋病病毒疫苗進行了第一階段和第二階段的以人為受試對象的研究。其中的大部分都是重組體的亞基疫苗。從第一階段的這些研究中獲得的數據業已證明，儘管在理論上有許多危險，但亞基疫苗產品在短期內有很好的抵抗力（Fast *et al.*, 1993）。第二階段的研究所評價的那些疫苗誘發具有不同效價的中和抗體，由此証實，它們始終如一具有免疫力。然而，到目前為止，對社區中發現的那些主要的病毒株尚不能實現有效的中和。此外，抗體反應的持續時間太短，而且細胞介導免疫反應，亦即溶細胞的T細胞反應太弱（參見提交給1994年4月國立變態反應與傳染病研究所疫苗研究組會議的未發表的資料）。

在此關頭，有些方面的人士仍熱心於進行更大規模的、隨機的和難以有效控制的疫苗試驗，以此作為唯一的途徑，以確定目前可供選用的這些疫苗是否將被證明具有保護力。然而，其他的專家不願繼續進行試驗，因為與對其他病毒疫苗所做的效力試驗不同，幾乎沒有什麼証據可以預見這些可供選用的疫苗將具有保護力。

支持馬上或不久就進行效力試驗的論據大體上可以分為三類。一種論據基於對無情的大規模流行病的希望與絕望。有人

引用某個艾滋病病毒傳染十分普遍的發展中國家的衛生部長的話說：“如果不很快進行〔預防疫苗的試驗〕，那麼將沒有人能免遭危害”（醫學研究所1992年12月圓桌會議，為Robert J. Levine所引用）。因為人們迫切需要一種疫苗，因為疫苗在過去起過作用，因為可以得到安全且具有免疫作用的可供選用的疫苗，所以可以提出論據說，應當基於有一種疫苗將會起作用這一希望，立即推進研究。

人們舉出的現在就推進研究的第二種理由是，要回答對這種特殊的病毒是否具有保護性免疫力這個關鍵的科學問題，唯一的辦法就是實際地在人身上對效力進行經驗試驗（Ada *et al.*, 1992；NIAID, 1993）。就此而言有人指出，大範圍的人類試驗將會提供有關免疫反應和免疫保護方面的信息。隨後，可以利用這種信息回過頭來再進行實驗，如果需要的話，還可以指定一種更為合適的疫苗。因此，這種實驗的順序與通常開發疫苗的實驗的順序實質上是相反的。當且僅當可能的參與者真正理解了這種非同尋常的科學探討的目的和動機時，也許可以證明，這種順序相反從倫理上講是有道理的。換句話說，第三階段的初期研究也許不是通常意義上的效力試驗。相反，它主要是一種確定未來的保護性疫苗的基礎和可行性的試驗。在實施這種方案過程中，現有的可供選用的疫苗有可能在某種程度上對傳染起到防禦作用；然而同樣有可能的是，這些疫苗對傳染起不到防禦作用，而且也許會出現這種情況，即實際上會加重傳染或使疫苗受到傷害。如果開始大範圍的試驗主要是為了提供科學信息以備將來的試驗所用，那就必須滿足一定的臨界條件。第一，必須以一種極為嚴格的方式設計實驗，以便能獲得關於免疫保護和／或預防艾滋病病毒傳染的有用信息。如果一個大範圍的實驗主要是為了獲取信息，但由於設計有缺陷、目標不明確以及統計不當而不能獲得有用的知識以促進疫苗的開發或進行預防的嘗試，那麼從道德上講，這是不能令人

接受的。第二，這一點也是必不可少的，即參與試驗的受試者只能是這樣一些人，他們清楚地知道所計劃的這項試驗或這些試驗的目標和任務，他們能夠說清楚這與傳統的疫苗效力試驗有什麼不同，而且在這種情況下他們仍然決定自願同意接受試驗。

人們有時會提出第三種現在就推進效力試驗的理由，這就是：私營企業已經投入了大量的時間、財力和資源用以開發這些可供選用的疫苗。有些製藥公司已經證明，由於涉及到責任，而市場行情又不明朗，因此開發艾滋病病毒疫苗的收益并不大。對立刻推進研究的種種約束也許會進一步減少這種收益，從而危及研製艾滋病疫苗的全部努力，有些人認為，這些約束是不合理的。儘管這種理論說明並不能充分證明在上千人身上使用試驗性產品是合理的，但也不能說它毫無價值因而不予以考慮。疫苗研究和生產在很大程度上取決於私營企業的收益和投資。供社會使用的任何疫苗的獲得，幾乎完全取決於製造商生產這種疫苗的意願。企業界必須決定是繼續從事它現有的疫苗產品的研製，是開始其他疫苗的研究，還是完全從艾滋病病毒疫苗的研究中撤出。有些人主張，在關於這些產品的所有可能的實驗室研究和動物研究已經都已經完成了的情況下，企業界要知道它的產品是有效的還是無用的，或者它們是否有害，唯一的途徑就是在人身上進行大範圍的效力試驗，以便對它們加以檢驗。這是一個複雜且不可預先斷定的問題。如果使用現在可以獲得的可選物進一步擴大疫苗試驗，一旦失敗，就有可能使企業界普遍感到寒心，從而影響他們從事艾滋病病毒疫苗開發的意願。然而，關於試驗任何特定產品的決定，也許（而且也正在）由不同集團的人作出，其中包括科學家、社區代表以及其他的人，他們可以對企業界的利害關係採取公正的態度。

也有一些論據反對現在就進行大範圍疫苗效力試驗，這些

論據令人難以反駁。關於目前可供選用的疫苗所能導致的相關的免疫反應能力，存在着異乎尋常的不確定性，這種不確定性使許多人日漸謹慎並且為之擔憂。沒有令人信服的證據證明一種疫苗在活體外、在動物身上或者在早期的臨床研究中是有效的，那麼花費財力并使大量的人去冒可能的風險，通常在科學上是沒有充足理由的。Helsinki宣言指出：“涉及以人為受試對象的生物醫學研究，必須遵循普遍接受的科學原則，並且應當以圓滿完成的實驗室實驗和動物實驗為基礎，以科學文獻的精確知識為基礎”（世界醫學聯合會，1989）。目前的大部分爭論都集中在這一點上，即已知艾滋病病毒發病的過程有着內在的科學上十分複雜的情況，並且考慮到對公共健康有一種緊迫的需要，什麼樣的實驗可以看作是“圓滿的”。

對某種艾滋病病毒疫苗實施大範圍的效力試驗，需要耗費巨大的人力和物力，亦即需要數以千計甚至數以萬計的健康的人和數百萬的美元，並且需要許許多多的人花費精力、付出努力。如果一種疫苗試驗不能提供有意義的信息，那麼有限而昂貴的資源就會被浪費，研究志願者們就會受到毫無必要的傷害，或者至少會給他們帶來不便。同時，為找到潛在的更成功的疫苗而進行研究的努力，也有可能會被延誤並受到阻礙。未來的疫苗研究也許會因被人們看作是浪費的、有害的或不成熟的試驗的那些影響而受到損害。而且，在鹵莽的實驗上所花費和浪費的資源，也就不能用於那些已經準備在未來的大範圍試驗中使用的更有效的疫苗了。<sup>(2)</sup>

(2) 繼續開發其他潛在的可供選用的疫苗，并使它們通過臨床前研究、動物研究、以及早期臨床研究等階段，將是很重要的。在這一點上，人們現在正在臨床前研究和早期臨床研究中探索傳統的疫苗處理方法，例如活滅毒疫苗，這些傳統的方法比亞基藥劑有更大的危險，但也可能導致前途可觀的新技術，例如裸DNA。

另一種擔心是，冒很大的會感染上艾滋病病毒的風險的人，因此也就是某項疫苗試驗的理想的參與者，但在這些人中，對政府、學術界、企業界以及科學機構已經有了一種普遍的和強烈的不信任感。這種不信任既是基於社會有過對例如同性戀和下等女人歧視的歷史，以及人們感覺到的和實際中存在的科學家們的非法利用，例如，Tuskegee的梅毒試驗，也是基於這同樣的社會對吸毒者及其他人普遍的無禮、輕視和對其權利的剝奪，就是在此社會中，艾滋病病毒現在正逞凶肆虐。這種不信任和蔑視甚至會成為吸收適當數量的志願者參與傳統的疫苗試驗的障礙。如果研究所冒的風險和複雜程度進一步加大，那麼人們所感覺到的欺騙、非法利用和傷害的可能性也會相應地增大。此外，艾滋病病毒傳染率最高且傳染的危險依然很嚴重的那些群體，往往是一群很脆弱的人，他們已經受到了艾滋病病毒傳播的蹂躪，而且由於各種不同的原因，他們還要受身背污名、處境不利、待遇不公、被人排斥等等負擔的折磨。人們將會對以下問題持有很大的疑問，即是否能保證：可以為從這些易受傷害的人中招募的潛在志願者提供充分而適當的信息，這些人能夠理解參與大範圍的疫苗試驗（無論是“傳統的”還是非傳統的效力試驗）的複雜情況及其責任，並且自願和無拘束地同意參與試驗。即使在白人社會中，那些曾經成功地將共同體思想和建議結合到研究過程之中的中產階級的男性同性戀積極分子，對疫苗試驗也有許多合理的擔心。對於是否能公正地在不同的群體中分配這種研究的責任，人們也將存有疑義。

儘管由於對公共健康的迫切要求不斷增加，而同時科學上的障礙迄今為止尚不能排除，因而在艾滋病病毒疫苗方面存在着異乎尋常的“效力試驗的二難推理”，不過，這種二難推理與臨床研究中的這種倫理壓力是很相似的，即一方面有責任保護研究參與者（包括個人和集體），另一方面要考慮到解答重

大的科學問題的重要意義。由於從根本上講毫無疑問，“所要冒的風險的程度決不應當超過問題的人道主義價值所確定的風險的程度……”（Annas and Grodin, 1949），因此，必須在開始大範圍的臨床試驗之前，對個人參與者和集體參與者可能要冒的所有（身體的、社會的、心理的、政治的）風險進行細緻的分析。由於對艾滋病病毒傳染的控制具有重要的人道主義價值，因而如果：（1）無論現有的可供選用的疫苗本身是否有效，這項計劃都能獲得確實有用的信息，並且（2）認真考慮只招募和吸收這樣一些人參與試驗，這些人有能力證明他們能夠理解這項研究的目的和方法，並且在理解的情況下依然願意參與此項研究，那麼，冒一定風險有可能被證明是合理的並且是可接受的。在這些決策中，還必須對公正方面的因素予以適當的重視。如上所述，處在危險中的群體一般來說都是一些很“脆弱的”而且負擔已經很重的人。必須仔細考慮：研究的負擔將是否是可以承受的，是否應使這群人有必要的組織並得到必要的支持以對付這些額外的負擔，以及怎樣確保他們的參與將對這項研究及其結果有利。讓某些群體的人參與預防艾滋病病毒疫苗的試驗，但不採取必要的步驟以確保他們有辦法獲得某種可承受得起的疫苗，這在道德上也許是不可接受的（Cohen, 1991；CIOMS, 1993；Smith, P. et al., 1991）。

如果擴大的臨床試驗計劃能適當地回答一些重要的科學問題，那麼，這項計劃就被證明是合理的。這樣的探索也許是合情合理的，即設計一項預防試驗，在此試驗中，對有危險的行為作出估計、採取干預手段減少危險以及對這種干預進行評價，都是組成整體的不可或缺的部分。作為這種預防試驗的一個組成部分，有可能要評價一下可獲得的和科學上有希望的疫苗產品的效力。使適當數量的志願者參與一項試驗，並且詳細地說明試驗的目的，這樣，無論是因疫苗還是其他干預所導致

危險的降低和血清發病率的減少等結果，將確保這項試驗是有用的，不管特定的可供選用的疫苗是有效的還是無效的。

除了仔細的設計之外，最重要的就是志願者明達的應允。在一次關於疫苗的倫理、社會和政治問題的會議上，George Annas評論說，“這也許是真正作出明達的應允的首次機會”（AIDS Action Foundation Meeting，1994年5月10日，華盛頓，哥倫比亞特區）。適當地使可能的志願者得到一些信息，從而使他們能清楚地了解這項研究的本質和目的，這就需要進行廣泛的社會教育和建立信任，而且還需要對個人進行深入細緻的教育。找到既有知識又贏得了信任的人去解答那些問題，應當是很容易的。試驗調查員可能也很重要。也許，通過建立一個社會諮詢委員會，就可以使社會成員及早地和不斷地參與有關研究計劃和程序的討論（Grady，1993；Snow，1993；Vasquez，1993）。應當發展某些機制以便使相關的信息不斷流動。此外，評價參與者的理解的那些方法容易受文化的、經濟的以及教育的差異的影響，調查人員和研究小組應當把這些方法結合在一起。最後，應當由社會代表來評價花費時間和造成不便的動機或所作的補償，以避免使人感到有任何強迫或不正當的影響。

## 行為的二難推理

與其他大多數可預防病毒疾病的疫苗不同，大部分艾滋病病毒傳染都是通過行為獲得的。艾滋病病毒傳染最為常見的途徑是，通過與被感染的伙伴進行未採取保護措施的（肛門的和陰道的）性交和共用已被血液污染了的注射器材。避免這些行為，一般會保護一個人免遭艾滋病病毒的傳染。然而，要避免這些行為是很難的。有研究證明，改變一定的行為能夠降低被

艾滋病病毒傳染的危險（Cantania *et al.*，1992；Coates，1993；Erhardt，1992）。要減少因性行為而導致的傳染的危險，也許就要減少性伙伴的人數，要了解性伙伴受傳染的狀況，以及／或在性交時使用避孕套和能殺死病毒的殺精子劑。要減少因吸毒而導致的危險，也許就應只使用新的消過毒的注射器材，在使用前有效地清洗注射器材（例如，用漂白劑清洗），並且不與他人共用注射器材。

有人提出，鑒於艾滋病病毒的傳染是可以通過改變行為來避免的，而現在又沒有完全有效的疫苗，因此應當把疫苗看作是要使其他預防艾滋病病毒的策略得以完善，而不是要替代這些策略（Osborne，1990）。然而，即使在改變了危險的行為從而降低了新感染者的感染率的群體中，持之以恆地維持行為改變也是很困難的，而這也正是保持低傳染率的一個障礙（Coates，1993）。縱使開發出了一種有效的艾滋病病毒疫苗，大家也應了解其他減少傳染的方法，因為沒有哪種疫苗是100%有效的。除了有效性之外，人們是否接受一種疫苗、是否負擔得起、是否能容易地得到以及保護健康的有效程度等，都對這種疫苗的效果有影響，因為“……人們並不會因為疫苗被使用就認為只有疫苗是有用的……”（Hilleman，1985）。比為了公共健康而使用一種疫苗更為必要的是，在研究中勸告參與者應採取減少危險的行為，並且允許他們採取這些行為（例如，使他們可以得到消過毒的注射器材等）。為此可以舉出若干理由。第一，為人們提供有用的信息使他們因此免遭艾滋病病毒的傳染，這種做法與其說只是達到研究目的的一種方法，莫如說是對他們作為人而受到尊敬的一種證明。第二，聯邦法規控制着以人為受試對象的研究的實施，而那些受試對象受聯邦法規的保護，應當使他們了解“如果有的話，什麼可能是對受試對象有益的、可供選擇的適當的治療程序或治療方針”（U.S. Code of Federal Regulations 45CFR.46.116

(4) )。第三，在隨機控制的疫苗使用中，一定比例的參與者會得到不能避免傳染的安慰劑，其他人會得到其效力尚不為人知的研究用疫苗。如果發現，例如，一種選用的疫苗的有效率只有50%，那麼估計在參與研究中將會有很大一部分有被傳染的危險：得到疫苗的那組人中只能有一半的人在遇到艾滋病病毒時會受到保護而不被傳染，而得到安慰劑的那組人沒有一個能幸免於難。因此，參與者應當了解使用其他方法保護他們自己不受傳染的重要性。“我們必須期望得到最好的結果（某種疫苗將起作用），但是要使用一切可能的辦法避免使試驗的參與者受到傳染，從而為最壞的結果（疫苗不起作用）作準備……” (Jaffe, 1993)。

令人啼笑皆非的是，如果在進行臨床疫苗試驗時，為減少危險而進行的干預在減少危險和新的傳染事例的數量方面取得了高度的成功，這些干預也許會損害這項試驗確定疫苗效力的能力。要確定疫苗的效力，就要比較一下得到了疫苗的那組人與只得到了安慰劑的那組人中傳染事例的數量。如果參與疫苗試驗的人使其危險的行為降低到這樣一種程度，以至於無論在哪一組都沒有足夠多的傳染事例，那麼疫苗的效力可能就無法測量。<sup>(3)</sup>還有一種擔心，即參與某項艾滋病病毒試驗的人可能想使自己了解真相（也就是說，進行某些超出研究範圍的檢驗，以便確定他們是得到了疫苗還是得到了安慰劑）。如果使足夠量的得到疫苗的人了解真相，他們感到“受到了保護”，

(3) 關於疫苗效力試驗抽樣規模的計算結果，基於的是人口總數中的血清轉陽率、所計劃的試驗的時間長度、以及所預期的所選用的疫苗的效力。在確定抽樣規模時，需要考慮在長期研究中可能會出現的錯過定期複查的情況，以及因行為干預和/或了解真相可能導致的血清轉陽率的變化。對於血清轉陽率在1~2%的群體來說，每次試驗的抽樣規模，估計從大約4000人到14,000人 (Vermund, 1994)。

並且相對於那些得到安慰劑的人來說，他們實際增加了危險的行為，那麼在得到疫苗的那組中，傳染的發生率實際上可能會比對照組要高。同樣，相對於得到疫苗的那組的人來說，那些發現自己得到的是安慰劑的人實際上可能會減少自己的危險行為。由於隨機化的目的是確保這兩組在受艾滋病病毒影響時具有可比性，因而了解真相就有可能妨礙對疫苗效力的確定。

進行一種艾滋病病毒疫苗試驗時不為參與者提供已知的減少危險的干預措施，這種做法是不道德的。而進行也許不能適當地回答有價值的科學問題的試驗，大概也是不道德的，因為這樣的試驗也許會使人受到潛在的傷害，而且也許會毫無必要地浪費寶貴的資源。許多討論都集中在這個問題上，而且人們已經提出了若干解決辦法 (Haynes, 1993; Jaffe, 1993; Vermund, 1994)。在我看來，從倫理學觀點講，最適當的解決辦法就是，把這種試驗設計成預防試驗，並且把對疫苗效力的評價和對行為干預的評價結合起來，作為這種試驗的組成部分。如果疫苗研究的中心目的就是確定一種預防艾滋病病毒傳染或艾滋病病毒疾病的方法，而這樣做有益於社會，那麼，這些研究也許就應集中注意力以找出能有效地預防艾滋病病毒傳染的途徑。在確定行為干預對減少艾滋病病毒傳染的價值方面，儘管已經進行了研究，但所付出的努力相對來說並不大，而且所提供的信息也不充分 (Peterman et al., 1993)。

在資金提供和研究管理方面，艾滋病病毒預防研究應當享有更大的優先權，應當在那些對行為干預研究進行協調並為之提供資金的機構與那些對疫苗研究進行協調並為之提供資金的機構之間，建立起更廣泛的合作。預防研究可以在有可能被選中參與疫苗效力試驗的群體中進行。疫苗試驗的場所在美國國內已被國立變態反應與傳染病研究所 (NIAID) 和國立健康研究院 (NIH) 確定 (NIAID Research Agenda, 1993)，在國際上已被世界衛生組織 (WHO) 全球艾滋病研究規劃確定

(Esparza, 1993)，這些地方是進行各種類型的疫苗預防研究的理想環境。確定疫苗在更大的預防試驗中的效力，可以解決幾個問題。首先，繼續對人們提出忠告以減少危險這一倫理學要求，將不再是研究嘗試的一種障礙，而將是它的一個組成部分。其次，系統地引入和評價預防性干預措施，將允許不同種類的數據分析，並允許對受試對象進行再分層，這種再分層與沒有這些數據時可能的分層是不同的。我們在上面已經注意到，這種探討對解決效力試驗的二難推理可能也是非常重要的，也就是說，如果一種被選用的疫苗的效力事實上是相當低的，那麼，能夠根據行為和可能的遭遇病毒的情況來把參與者進行分類，將十分有助於對免疫保護的本質的確定。第三，一種疫苗也許只是預防措施的一種，而對預防措施的研究既會表明對冒被艾滋病病毒傳染風險之人的尊重，同時也是承認這一事實，即單憑一種疫苗（即使是相當有效的疫苗）還不足以抑制艾滋病病毒的傳播。

當然，實施上述解決辦法時不可能不會遇到實踐方面的困難和它自身的資源分配問題。設計以疫苗檢驗作為其中的一個組成部分的預防試驗，相對於其他試驗設計方案而言，可能會使研究變得更複雜、開銷也更大，因而在籌集資金和建立協作方面必須要有某種創造性。設計這樣的試驗還需要前所未有的疫苗學家和行為科學家之間的合作，那些主要負責疫苗的和那些主要負責健康行為的（聯邦的、州的、地方的）不同的公共健康機構之間的合作，國家機構和私營企業之間的合作，以及制定預防計劃的團體和從事學術活動的人之間的合作。不管怎麼說，通過一定的努力完成這些合作是可能的，實現這些合作可能也有益於為公共健康所做的各種努力，而不僅僅限於為預防艾滋病病毒傳播所做的那些努力。

## 社會傷害的二難推理

合乎道德的涉及人類受試者的研究，一般來說既可能帶來某種危險，也可能帶來某些潛在的好處。所冒的風險如果未被證明是合理的或者風險過分大，那麼就應禁止這樣的冒險，“相對於受試者預計所能得到的好處，以及可以合理地預期的將要產生的知識的重要性，受試者所冒的風險（一定）要合理”（U.S. Code of Federal Regulations 45CFR46.111（2））。有關什麼構成了風險以及如何計算風險的討論，在美國聯邦法規和有關研究之倫理學的規則中十分貧乏，這實在令人不可思議。保護生物醫學研究和行為研究中的人類受試者全國委員會的Belmont報告注意到，“需要重視許多種可能的傷害和好處……如心理傷害、身體傷害、法律傷害、社會傷害以及經濟傷害等等的危險……”。然而這個委員會認為，最有可能的研究傷害是“心理的或身體的痛苦和傷害……”（National Commission, 1997, p.7）。

談到某個特定的研究草案，在考慮危險和好處時，機構審查委員會（IRBs）、調查人員以及其他參與計劃的人主要關心的是生理學方面的有時是心理學方面的危險和好處。與大多數臨床研究不同，艾滋病病毒疫苗研究的參與者除了可能受到生理學和心理學方面的傷害外，還有很大可能要受社會傷害之苦。社會敵視事件或傷害之所以發生，或者是由於疫苗導致的血清陽性反應<sup>(4)</sup>，或者是由於試驗參與本身，或者是由於這兩

(4) 所選用的疫苗的目標之一，就是導致抗體反應。依靠特殊的可供選用的疫苗和用來測量血清陽性反應的試驗，就可以把對疫苗抗原的血清陽性反應與對天然病毒的陽性反應區別開。對於目前在第二階段正在試驗的亞基疫苗，可以通過western blot試驗法把疫苗導致的血清陽性反應和自然傳染加以區分。如果當更複雜的疫苗（例如所有滅活滅毒疫苗或活滅毒疫苗，裸DNA疫苗，以及那些既含有包膜抗原又含有非包膜抗原的疫苗）用於臨床試驗時，必須用更高級的試驗進行這些區分。

方面的原因造成的。可能會產生的主要的敵視事件就是歧視。有可能參與艾滋病病毒疫苗試驗的人往往很容易受到各種形式的歧視和不公正的待遇（National Research Council, 1993；Novick, 1989）。由於被艾滋病病毒感染的人受傷殘美國人法案的保護，因此，由於他們被傳染而（例如，在就業和住房方面）歧視他們通常是不合法。儘管如此，歧視仍有可能發生，而且可能會給人帶來很大的痛苦。從有關參與試驗的知識推演的，基於個人對危險和生活方式的判斷的歧視，很難證明，而且很難為之提供保護。在美國，例如，在禁止參軍、參加和平部隊或參加就業團方面，在授予移民資格方面，以及在實現生活或健康的安全保障方面，對艾滋病病毒血清陽性反應者採取歧視態度，事實上是合法的。某些類型的歧視更為微妙、更具有隱蔽傷害的特點，或者更為制度化。除了歧視以外，那些化驗證明（無論是因疫苗還是因病毒導致的）艾滋病病毒感染為陽性的人，或者被認為是有某些危險行為的人或群體，可能會成為暴力犯罪或因仇視而犯罪的犧牲品。

在規劃和實施艾滋病病毒疫苗研究時，制定政策的人應當考慮造成社會敵視事件的潛在可能性。在評價潛在的危險和好處時，社會傷害的可能性也應當是綜合因素的一部分，而且調查人員、機構審查委員會、以及其他審查組織、社群組織和預期的個人參與者也應當對此進行權衡。可惜的是，在說明社會傷害的可能性是怎樣與身體的或心理的傷害聯繫在一起的、是否應對它們進行類似的權衡，以及如何預見或預防它們等方面，幾乎沒有什麼慣例或資料。使可能的參與者了解社會傷害的可能性並確保他們能理解其本質，儘管是絕對必要的，但還很不夠。必須採取步驟，以便預防因參與試驗而產生的社會事件的影響，或使其降低到最低程度、對其進行估量和監控。這些步驟也許應當包括為試驗參與者提供官方的關於他們參與試驗的證明，並且應當使他們有辦法把疫苗引起的血清陽性反應

與實際的傳染區分開。建立熱線，亦即人們容易獲得并負擔得起的法律服務，以及／或設立試驗調查員，以幫助遇到特殊問題的人，這樣做是很有價值而且也是合情合理的。研究組應當記錄社會敵視事件，而且任何嚴重的事件都應當通知數據安全與監控委員會（DSMB）。試驗發起者應當事先參與採取一些步驟，對公眾、保險公司、立法者以及其他人士進行培訓，以便使他們了解疫苗試驗、疫苗導致的血清陽性反應的可能性和反歧視措施的重要意義。

## 結束語

美國艾滋病全國委員會前任主席June Osborne曾經說過：“這是進行大範圍的疫苗試驗具有極為重要的意義的一個例子，同時，如果做錯了，做得不符合道德，或者在做的過程中以任何方式有損於其他（治療用疫苗和預防用疫苗）試驗的前途，都會是災難性的”（引自Manning, 1994）。在本文中，我集中討論了三個問題，這些問題對預防艾滋病病毒的疫苗試驗提出了獨特的倫理學質疑：在開始進行大範圍的試驗時，如何與減少危險的行為干預相結合，如何權衡和減輕參與過程中所固有的社會傷害。我提出了一個框架，藉此框架，運用富有創新精神和周密的大範圍預防試驗設計，並結合對疫苗效力和行為干預的評價，着手尋找艾滋病病毒疫苗；藉此框架，以那種從概念上和理想上講都是可行的方式獲得人們明達的應允；並且藉此框架，用以前採用過的某種方法，為把社會敵視事件減少到最低程度作出評價、制定計劃、採取措施。由於它們既使人們注意到這項任務的緊迫性，又使人們注意到以正確的方式完成這項任務的重要意義，我想引用紐約同性戀者健康危象醫學信息協調人David Gold觀點作為本文的結語：

“我希望并祈禱我們有足夠的智慧作出正確的決策，有足夠的力量和勇氣繼續討論和正視那些難題，並且有足夠的運氣使一切順利”（AIDS Action Foundation Working Group，1994年5月9日，華盛頓，哥倫比亞特區）。

〔魯旭東譯〕

## 參考文獻

- Ada, G., Koff, W., Petricciani, J.: 1992, "The next steps in HIV vaccine development", *AIDS Research and Human Retroviruses* 8(8), 1317-1319.
- AIDS Action Foundation Working Group: 1994, HIV Preventive Vaccines: Social, Ethical, and Political Considerations for Domestic Efficacy Trials (April).
- Annas, C. and Grodin, M. eds.: 1992, "Nuremberg Code (1949)", in *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights and Human Experimentation*, Oxford University Press, NY.
- Bayer, R.: 1991, *Private Acts, Social Consequences: AIDS and the Politics of Public Health*, Rutgers University Press, New Brunswick, NJ.
- Catania, J., Coates, T., Stall, R.: 1992, "Prevention of AIDS related to risk factors and condom use in the United States," *Science* 258, 1101-1106.
- Coates, T.: 1993, Prevention of HIV-1 infection: accomplishments and priorities", *Journal of NIH Research* 5, 73-76.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): 1993, International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects CIOMS/WHO, Geneva.
- Cohen, J.: 1991, "AIDS vaccines trials: bumpy road ahead", *Science* 251, 1312-1313.
- Enel, P., et al.: 1991, "Ethical problems raised by anti-HIV vaccination", *European Journal of Epidemiology* 7(2), 147-153.
- Erhardt, A.: 1992, "Trends in sexual behavior and the HIV pandemic", *American Journal of Public Health* 82(11), 1459-1461.
- Esparza, J.: 1993, "WHO-GPA vaccines endeavors: progress and expectations", *AIDS Research and Human Retroviruses* 9(supp. 1), S133-S135.
- Esparza, J., et al.: 1989, "International testing of candidate vaccines for HIV: scientific, ethical, social, and legal issues", in A. Meheus and R. E. Spier (eds.), *Vaccines for Sexually Transmitted Diseases*, Butterworths & Co. Ltd., London, pp. 298-304.
- Fast, P. and Walker, M.: 1993, 'Human trials of experimental AIDS vaccines' *AIDS* 7 (supp. 1), S147-S159.
- Gostin, L.: 1987, 'Vaccination for AIDS: legal and ethical challenges form the test tube, to the human subject, through to the marketplace', *AIDS and Public Policy Journal* 2, 9-16.
- Grady, C.: 1993, Ethical Issues in the Development and Testing of a Preventive HIV Vaccine, Georgetown University Department of Philosophy (ph.D. dissertation), Washington, D.C.

- Haynes, B.:1993. 'Scientific and social issues of human immunodeficiency virus vaccine development', *Science* 260, 1279-1286.
- Hillemen, M.: 1992, 'Impediments, imponderables and alternatives in the attempt to develop an effective vaccine against AIDS', *Vaccines* 10, 1053-1058.
- Hillemen, M.: 1989.' An overview of technical and ethical considerations for the testing of experimental AIDS vaccines human beings', presented to the World Health Organization meeting on 'Criteria for International Testing of Candidate HIV Vaccines', Geneva, Switzerland, February 27-March 2.
- Hillemen, M.: 1985, 'Newer directions in vaccine development and utilization', *Journal of Infectious Diseases* 151(3), 407-419.
- Illingworth, P.: 1990, *AIDS and the Good Society*, Routledge, London.
- Jaffe, H.: 1993, 'Value of non-vaccine prevention research in trials', *AIDS Research and Human Retroviruses* 9 (supp. 1), S151-S152.
- Karzon, D., Bolognesi, D., Koff, W.: 1992 'Development of a vaccine for the prevention of AIDS, a critical appraisal', *Vaccine* 10(14), 1039-1052.
- LaMontagne, J. and Curlin, G.: 1992, 'Vaccine clinical trials', in W. Koff and H. Six (eds.), *Vaccine Research and Developments*, Marcel Dekker Inc., NY, pp. 197-222.
- Mann, J., Tarantola, J., Netter, D. (eds.): 1992, *AIDS in the World: the Global AIDS Policy Coalition*, Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Manning, A.: 1994, 'Addressing the ethics of AIDS vaccine tests', *USA Today* (May 10), p.8D.
- Mariner, W.: 1990, 'The ethical conduct of clinical trials of HIV vaccines', *Evaluation Review*, 14,538-564.
- Medical Research Council (United Kingdom): 1991, *The Ethical Conduct of AIDS Vaccine Trials: Report of Working Party on Ethical Aspects of AIDS Vaccine Trials*.
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research:1979, *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- National Research Council: 1993, *The Social Impact of AIDS in the United States*, National Academy Press, Washington, D.C.
- New York City Community Vaccines Working Group: 1993, *Perspectives on Feasibility and Efficacy Trials for Preventive HIV Vaccines*(October).
- NIAID: 1993, *NIAID Research Agenda for Prophylactic HIV Vaccine Research and Development*.
- Novick, A.: 1988, 'Some ethical issues associated with HIV vaccine trials', *AIDS Public Policy Journal* 3,46-48.
- Novick, A.: 1989, 'Clinical trials with vulnerable or disrespected subjects',

- AIDS Public Policy Journal* 4, 125-130.
- Osborne, J.:1990, 'What would we do with an AIDS vaccine?', Wade Hampton Frost Lecture, presented at the annual meeting of the American Public Health Association, New York City, October 1.
- Peterman, T. and Sevgi, A., 1993: 'Evaluating behavioral interventions: need for randomized controlled trials', *Journal of the American Medical Association* 269,2845.
- Porter, J., Glass, M., Koff, W.: 1989, 'Ethical considerations in AIDS vaccine testing', *IRB: A Review of Human Subjects Research* 11(3), 1-4.
- Smith, P., Hayes, R., Mulder, D.: 1991, 'Epidemiological and public health considerations in the design of HIV vaccine trials', *AIDS* 5, S105-S111.
- Snow, W.: 1993, 'Efficacy trials, design and implementation: working with the community', *AIDS Research and Human Retroviruses* 9 (supp.1), S153-S154.
- Vasquez, R.:1993,'A discussion of community concerns regarding HIV vaccines', *AIDS Research and Human Retroviruses* 9 (supp.1), S23-S25.
- Vermund, S.: 1994, 'The efficacy of HIV vaccines: methodological issues in preparing for clinical trials', in A. Nicolosi(ed.), *HIV Epidemiology: Models and Methods*, Raven Press, NY.
- World Medical Association: 1989,'The declaration of Helsinki', as printed in *Law Medicine, and Health Care* (1991) 19, 264-265.