

¹新光吳火獅紀念醫院研究部 ²血液腫瘤科
林致凡¹ 劉雅芳¹ 賴泓誌^{1,2}

前言

我國內政部統計處於今年11月1日公布「107年簡易生命表」¹，隨著醫療水準提升、食品安全重視、生活品質提高及運動風氣盛行，近年來國人平均壽命長期呈現上升趨勢，國人平均壽命為80.7歲，其中男性77.5歲、女性84歲，雙雙創歷年新高，也都高於全球平均水準；然根據「107年國人死因統計結果」²，受人口高齡化影響，107年死亡率上升0.5%，其中惡性腫瘤、心臟疾病與肺炎居主要死因前三位，而癌症死亡多集中於55歲以上之高齡族群。除了台灣，全球也同時面臨人口老化的問題，聯合國於今年的「全球人口老化報告」³中指出，超過65歲之人口比例將從2019年的每11人中1人，增加至2050年的每6人中1人。人口老化所產生的醫療問題也將隨之增加，因此美國歐巴馬總統於2015年的國情咨文中首度提出並啟動「精準醫學計畫」(Precision Medicine Initiative, PMI)，期望藉由大型國家計畫，募齊百萬人的基因與健康醫療資料，探討重要疾病的基因與病因，找出或研發對症的新藥，為不同的患者量身打造個人化(Personalize)的新治療方法。在此計畫架構之加持下，頓時全球風起雲湧，精準醫療成為官、產、學、研界追求的目標；然醫學界內對精準醫學的真正意涵是否有深入的了解，才是未來拓展延伸精準醫學的重要基石。本文將針對精準醫學的定義與沿革、各國推動的政策、與精簡介紹本院目前精準醫學在臨床上的應用。

精準醫學的定義

「精準醫學」一詞，最早見於Clayton Christensen於2009年之著作「The Innovator's Prescription: a Disruption Solution for Health Care」⁴。而在歐巴馬總統交由國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)統籌的PMI對於精準醫學的定義則為：「考慮基因、環境、和生活習慣的差異，針對每個人去制定預防及治療疾病的個人化醫療」。2015年Orli Bahcall在Nature發表的專文則呼應PMI對精準醫學的定義，並認為所謂的精準醫療為「整合不同的研究領域和臨床治療來建立基礎知識庫以期能引導更佳的個體化病人照護」⁵。所以精準醫療是指除了透過傳統方法由病人症狀描述及常規檢查外，加上生物醫學檢測，例如：基因檢測、蛋白質表現檢測、代謝體檢測…等，並將個人資料，例如：種族、身高、體重、家族病史、住家環境資訊…等，透過累積的資料庫比對分析，從中選出最適合病人的治療方法及藥品。同一種疾病，在不同的病人身上可能會有不同的治療方式或藥物，其目的是為了達到最大的治療效果與最小的副作用；簡而言之，精準醫療的目的是讓醫師能夠正確精準的選擇藥物、藥物劑量、瞭解症狀、在對的時間治療對的病人，亦即是精準醫療的5R (the Right dose of the Right drug for the Right indication for the Right patient at the Right time)。

精準醫療的沿革

在第一次世界大戰時，美國紐約西奈山



圖一 精準醫療的沿革

醫院服務的勞本歐騰伯格(Reuben Ottenberg)醫師首度發現輸血時須先檢測血型匹配度(hemocompatibility test)，並將臨床觀察結果發表在著名的美國醫學會雜誌(The Journal of the American Medical Association, JAMA)⁶，由此報告衍生出使用O型血作為捐贈者而拯救許多戰場上需要輸血的士兵。這個例子提供了“個人化治療”最簡單的模式，即是經由檢測決定後續的醫療決策。依循著科學技術與醫學藥物的發展，基因變異與藥物代謝之間的關係開始被瞭解，衍生出藥物遺傳學(pharmacogenetics)學門，再隨著人類基因體解碼的完成，藥物遺傳學再進階產生藥物基因體學(pharmacogenomics)，進而進入到個人化醫學(personalized medicine)及精準醫學(precision medicine)的領域(圖一)。

臨床藥物遺傳學與基因體學為精準醫療的基石，已有長久的演化歷史及發展；早在西元前510年，希臘的哲學/數學家-畢達哥拉斯(Pythagoras)就發現一小群人食用蠶豆(Vicia

faba)會發生致命性的溶血性貧血(Hemolytic anemia)，此現象即目前俗稱的蠶豆症(fabism)，已知是由缺乏葡萄糖-6-磷酸脫氫酶(Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PDH)所引起的遺傳疾病。G6PDH缺乏的病人對於數種藥物包括尿酸氧化酵素Rasburicase和抗瘧疾藥Primaquine等服用後亦會導致溶血。美國遺傳學家阿諾·莫圖爾斯基(Arno Motulsky)提出，人們對藥物的反應不同的原因可由遺傳特徵解釋。隨著1950年代藥物使用的增長，不良反應更加普遍。G6PDH的基因變異說明了抗瘧疾藥靈敏性的敏感度，以及麻醉中對琥珀酰膽鹼(succinylcholine)的延長反應(prolonged response)是由偽膽鹼酯酶(pseudocholinesterase)缺乏引起的⁷。1960-1980年間，藥物作用的分子遺傳學研究非常盛行，發現多個遺傳型基因變異(inherited genetic variants)會影響藥物的代謝，例如人類第一個藥物代謝基因CYP2D6的遺傳多型性(polymorphism)於西元1987年被選殖鑑定出⁸；而肺結核藥物isoniazid的作用也會

因NAT2基因的遺傳變異而有不同的代謝能力和副作用毒性^{9, 10}。接著在1990年代，研究發現數個基因包括硫嘌呤甲基轉移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)的遺傳變異，若服用抗血癌藥(antileukemic drugs)或免疫抑制劑(包括Mercaptopurine與Azathioprine)會導致嚴重的血液毒性(hematopoietic toxicity)¹¹。由於這些研究闡明藥物代謝基因的變異與藥物代謝速率或副作用產生的機制，藥物遺傳學的臨床應用潛力也開始被注重。人類基因體計畫自1990起，透過跨國合作於2004年將基因體定序結果發表¹²，人類基因組的定序解碼完成加速藥物基因體學發現的速度，緊接著全基因體相關研究(Genome-wide association studies, GWAS)策略的推廣與應用，研究開始由單一基因上的單核苷酸變異(single nucleotide polymorphism, SNP)，轉而進入到單一基因上的多個SNP共同研究，或是研究一整群的遺傳基因變異。這些研究也對藥物開發或臨床治療產生了根本上的改變。最有名的例子為美國第一個核可針對特定族群開發的藥物BiDiI¹³；美國明尼蘇達大學的心臟科醫師傑伊·科恩(Jay Cohn)博士與美國退伍軍人管理局合作進行了一項名為“血管擴張劑-心臟衰竭試驗”(V-HeFT I)的臨床試驗，該試驗測試了硝酸異山梨酯(Isosorbide dinitrate)和肼苯噻嗪(hydralazine)的組合能否提高心力衰竭患者的生存率；結果令人鼓舞，隨後進行了V-HeFT II研究，該組合測試依那普利(Enalapril)的合併用藥。科恩(Cohn)以此申請專利並於1989年取得一項聯合

治療的專利(美國專利4868179)。科恩將該專利授權給一家名為Medco的公司，而Medco在1990年代初就準備向美國食品藥物監督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提出新藥申請(New Drug Application, NDA)，期望在V-HeFT兩個試驗的基礎上核准BiDiI(Isosorbide dinitrate/ hydralazine組合藥)。但是，這些試驗設計時並不是為了NDA申請，因此FDA在1997年拒絕了該申請，因為它沒有足夠的統計能力來顯示該組合是否真正有效。科恩重新分析了數據，發現在V-HeFT試驗中該藥物組合在非裔美國人中似乎更有效，並發表了有關該研究的論文¹⁴，同時申請了有關BiDiI在非裔美國人患者中使用的新專利(美國專利6465463)。新專利和舊專利重新授權給一家名為NitroMed的公司，開始進行稱為非裔美國人心力衰竭試驗(A-HeFT)的臨床試驗，其結果於2004年發表在「新英格蘭醫學雜誌」¹⁵。由於該藥物效果很好，因此提前終止了臨床試驗。它使非洲裔美國人患有CHF的患者的死亡率降低了43%，住院治療減少了39%，生活品質指標得到改善。根據A-HeFT的研究成果，FDA在2005年6月批准了BiDiI的上市許可。在2006年，美國心力衰竭學會將固定劑量的Isosorbide dinitrate/ hydralazine聯合使用作為治療非裔美國人心力衰竭的標準¹⁶。BiDiI成為美國史上第一個針對特定族群(非裔美國人)的種族標靶藥(A racially targeted drug)，先不論其當時引起種族意識的爭論，BiDiI的成功開發成為個人化醫療引信，促使



圖二 精準醫療決策示意圖

製藥業界思考基因體導向的藥物設計與研發。時序推進至次世代定序方式的成功開發，基因體定序可以從原本的人類基因體計畫耗時十數年縮短為數天，而成本也大大的降低，研究者可以在最短的時間內獲得病人的全基因(whole genome)、外顯子定序(exon sequencing)或部分標靶基因群定序(targeted sequencing)，使得藥物基因體學可以全面的進展。接著2015年的PMI更把環境因子所造成的表觀基因體學(Epigonomics)、營養、生活習慣和個人因子(例如年齡、性別、種族、BMI指數、家族病史及合併症…等)多項參數加入考慮，而產生並奠定精準醫療的概念(圖二)。

世界主要國家精準醫療發展策略

知己知彼，百戰不殆，世界主要國家發展精準醫療的策略可以做為很好的借鏡(表一)。

英國早於2012年首先提出十萬人基因體計畫，並在2014年正式投入3億英鎊，計畫目標在3年內完成十萬人的基因體定序，其基因體樣品是來自7萬個病人及其家屬，由85個英國國民保健署(National Health Service, NHS)體系的醫院負責招募受試者及取樣，後交由13個基因體醫學中心進行基因定序分析。由於缺乏前例可循，計畫在資料庫的建置、標準流程建立以及志願者招募等前期工作進度緩慢，但隨著計畫不斷修正以及後續資源的投入，英國的十萬人基因體計畫已於2018年9月完成87,231件的基因體定序，隨著資料量擴充，也開始有更多的廠商投入合作，進行後續的研發與產品開發。而英國總理德蕾莎·梅伊(Theresa May)在2018年5月宣布，將投入新的政府預算，針對定序計畫所收集到的資料，導入人工智慧

表一 世界主要國家精準發展策略簡介

國別	精準醫療發展策略
英國	<ul style="list-style-type: none"> ● 2013年啟動[10萬基因體計畫] ● 2015追加3.75億美元建立[基因資料庫] ● 預計至2021年共將投入93億美元，加速精準檢測及個體化醫療的進展
美國	<p>Precision Medicine Initiative</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2015年1月開啟 ● 初期投入2.15億美元 <ul style="list-style-type: none"> ◆ 1.3億元：建立百萬人基因、醫療資料庫 ◆ 7千萬元：找尋誘發癌症之基因及新藥開發 ◆ 1千萬元：訂定相關法規 ◆ 5百萬元：保護隱私與個資安全研究 <p>Cancer Moonshot 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2016年1月提出 <ul style="list-style-type: none"> ◆ 目標：加速癌症研究的進度，計畫5年內取得本來需用10年的研究進展 ◆ 研究領域：癌症預防與疫苗研發、早期癌症檢測、癌症免疫療法與合併療法、腫瘤及其周圍細胞基因組分析、加強醫療大數據共享、罕見兒童癌症研究、虛擬腫瘤卓越中心
中國	<ul style="list-style-type: none"> ● 2015年3月[精準醫療戰略專家會議]制定發展方針；將於15年內投入600億人民幣發展 ● 2015年開始建置百萬人基因資料庫
韓國	<ul style="list-style-type: none"> ● 2015年提出 [國民基因體計畫]預計投入2千5百萬美元，收集蔚山地區一萬居民之基因組資料庫，進行相關基因疾病的致病研究
法國	<ul style="list-style-type: none"> ● 2016年宣布，將在五年內投入6.7億歐元啟動[2025法國基因體醫療計畫]，初期研究癌症、糖尿病及罕見疾病，2020年後延伸至一般疾病
澳洲	<ul style="list-style-type: none"> ● 2016年5月公布 [零兒童癌症計畫]預計投入1千5百萬美元，聚焦兒童癌症研究 ● 考慮啟動澳洲版10萬人基因體計畫
台灣	<ul style="list-style-type: none"> ● 2012年展開台灣人體生物資料庫的運作，初步規劃能採集30萬名民眾的血液，包括20萬名健康民眾和10萬名有慢性病的民眾 ● 中央研究院、長庚大學、美國癌症研究院簽署備忘錄，加入癌症登月計畫

技術，將個人之基因資訊、習慣和醫療紀錄進行交叉分析，針對診斷為早期前列腺癌、卵巢癌、肺癌和腸癌，或癌症高風險族群給予及時的醫療處置，以期在2033年將癌症死亡人數降低10%。此一宣示也表明人工智慧和精準醫療結合的政策先機。

美國於2015年由歐巴馬總統宣布啟動PMI，預計於2016年美國於精準醫療計畫投入2.15億美元的研究經費，短期以癌症治療為目標，解決目前在癌症治療上未滿足之需求。計畫初期將先整合已投入之癌症基礎研究、檢測、評估及藥物開發等資訊，建置癌症知識

網絡，提供醫護人員及患者更適合的治療策略。經費的運用還考慮到志願者隱私保護法規制定與新式檢測、新式治療的管理策略。延續PMI的規劃，美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)也於2018年5月1日宣布啟動全民健康研究計畫(All of Us Research Program)，將招募100萬名18歲以上的志願者，計畫在未來10年內記錄所有志願者的生活型態、環境、健康、基因與疾病相關資訊。隨著計畫的執行，其科技目標也更加的明確，包括：1. 根據環境因子與基因因子及兩者間的相互關係，制定系統性衡量疾病風險的方法；2. 確定常用藥物在不同個體間的藥物效果差異及其原因；3. 探尋常見疾病風險高低的生物標記；4. 連結生活習慣、生理指標和環境暴露與健康之結果；5. 發展新的疾病分類以及合併症之關聯性；6. 提供數據和資訊讓研究參與者改善健康狀況；7. 建立新平台以進行標靶治療相關之臨床試驗。此外，2016年1月的國情咨文中，歐巴馬總統表示將推動治療和預防癌症的重大政策「癌症登月計畫(Cancer Moonshot 2020)」，並簽署在總統備忘錄中，內容宣示將成立專案計畫工作小組，由副總統拜登(Joe Biden)負責統籌，計畫內容包含將募集10億美元進行癌症預防、疫苗研發、早期篩檢、癌症免疫療法、基因體學、組合療法(combination therapies)等項目，再加上大數據分析，展開全面性的抗癌行動。癌症登月計畫資金重點支持的研究領域包括：癌症預防與癌症疫苗研發、早期癌症檢測、癌症免疫療法與合併療

法、腫瘤及其周圍細胞進行基因組分析、加強醫療大數據共享、罕見兒童癌症研究、建立虛擬腫瘤卓越中心等。同時由於美國的抗癌研究雖十分先進，但這些尖端的研究成果，卻只有5%的患者能進行臨床治療，所以也要增加適合參與臨床試驗的癌症病人的數量。因此要執行「癌症登月計畫2020」，需要科學家、癌症臨床醫師、癌症預防治療促進團體、慈善公益組織以及生技製藥產業的代表共同努力，這些工作將透過數據的共享來匯集大家的努力以及促成產生新的想法與突破¹⁷。而在2017年10月Cancer Moonshot計畫也與11家國際藥廠簽訂一項為期5年的合作計畫，廠商需投入5,500萬美元，與美國NIH共同合作加速開發新的癌症免疫治療策略。

參考文獻

1. 中華民國內政部統計處：107年簡易生命表。內政部統計處2019。
2. 衛生福利部統計處：107年國人死因統計結果。衛生福利部統計處2019。
3. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division: World Population Ageing 2019-Highlights (ST/ESA/SER.A/430), 2019.
4. Christensen CM, Grossman JH, Hwang J: The innovator's prescription: a disruptive solution for health care. New York: McGraw-Hill; 2009.
5. Bahcall O: Precision medicine. Nature 2015; 526: 335.

6. Ottenberg R, Kaliski DJ: Accidents in transfusion: Their prevention by preliminary blood examination: Based on an experience of one hundred Twenty-Eight Transfusions. *JAMA* 1913; 61(24): 2138-40.
7. Luzzatto L, Seneca E: G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with ongoing clinical implications. *Br J Haematol* 2014; 164(4): 469-80.
8. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, Gelboin HV, Hardwick JP, Meyer UA: Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature* 1988; 331(6155): 442-6.
9. Blum M, Grant DM, McBride W, Heim M, Meyer UA: Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. *DNA Cell Biol* 1990; 9(3): 193-203.
10. Vuilleumier N, Rossier MF, Chiappe A, Degoumois F, Dayer P, Mermillod B, Nicod L, Desmeules J, Hochstrasser D: CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62(6): 423-9.
11. Szumlanski C, Otterness D, Her C, Lee D, Brandriff B, Kelsell D, Spurr N, Lennard L, Wieben E, Weinshilboum R: Thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: human gene cloning and characterization of a common polymorphism. *DNA Cell Biol* 1996; 15(1): 17-30.
12. International Human Genome Sequencing C: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431(7011): 931-45.
13. Kahn J: Race in a bottle : the story of BiDiL and racialized medicine in a post-genomic age. New York: Columbia University Press 2013.
14. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN: Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. J Card Fail* 1999; 5(3): 178-87.
15. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D' Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M et al: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351(20): 2049-57.
16. Heart Failure Society Of America: Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12(1): 10-38.
17. Lowy DR, Collins FS: Aiming High-- Changing the Trajectory for Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374(20): 1901-4. 