

量身打造 個人化用藥

■ 張惠華

新奇的基因檢測可以提供你什麼訊息？

你的基因組是個人化的醫學與用藥手冊，你準備好了接受基因密碼帶來的訊息嗎？

為什麼藥物有時會失靈

當病患經過診斷確認罹患某個疾病，且接受標準劑量的核准藥物後，最令人感受挫折的就是藥物療效不如預期，甚至出現嚴重藥物不良反應。更遑論有些過去的藥物治療策略是由嘗試錯誤中摸索出來的，往往不明白藥物為什麼有時奏效、有時失靈，例如抗憂鬱劑的使用。

現今抗憂鬱劑的藥理作用機轉多與腦內單胺類神經導物質有關，但其治療機轉仍不清楚。抗憂鬱劑的治療反應到目前為止無法在服藥前有客觀且有效的預測，病患在每日服藥後尚需等待四至六週才有治療反應，且平均僅有百分之五十的病患有治療反應。抗憂鬱劑治療效果不佳或產生副作用可能導致治療終止、重新嘗試其他藥物或不必要的住院及醫療資源浪費。因此，如何量身打造個人化用藥療程成為一大難題。

從基因探索個人化用藥

所幸人類基因圖譜解碼後，生物科技研究展開嶄新的一頁，科學家開始能夠解讀及分析基因體序列所含的遺傳訊息，針對個人量身打造個體化的醫療，大幅提升生活品質。

什麼是人類基因體序列呢？人類細胞核內有 23 對分別來自父方與母方的染色體，染色體主要由 DNA 和蛋白質組成。基因是位於 DNA 分子上含有特定遺傳訊息的一段序列結構，也是決定生物遺傳特徵的基本單位。DNA 由 4 種核苷酸 A、T、G、C 按照不同順序排列組合所構成，在 DNA 的雙螺旋鏈上，A 和 T、G 和 C 兩兩配對形成鹼基對，決定蛋白質的合成並主導各種生物機能，是生物的「遺傳密碼」。

人類基因圖譜解碼後，科學家開始能夠解讀及分析基因體序列所含的遺傳訊息，針對個人量身打造個體化的醫療。

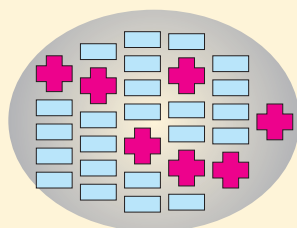
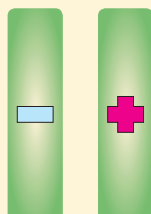


對藥物治療反應好的





對藥物治療反應不好的

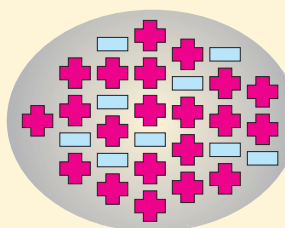
單一位點核苷酸多型性



基因型變異

基因型 1 = 

基因型 2 = 



從對藥物呈現治療反應良好與治療反應不佳的病人中，找到特定的基因變異的標誌，以提供未來預測藥物與基因變異的關聯性。

人類基因體計畫就是完整解讀人類 23 對染色體中 DNA 所有密碼的序列結構，以及在這序列中的基因及其類別。人類基因體約有 30 億鹼基對，因此解讀工作極為艱鉅浩繁。從整個基因體序列解讀結果發現，人與人之間有 99.99% 的基因密碼是相同的，基因型的變異僅有萬分之一的差異，就已造成個體與個體間的多樣性。

藥物基因體學（pharmacogenomics）是醫學研究中的新領域，探討基因序列的變異如何影響每一病患對於藥物治療的反應，目標是利用人類基因體序列資訊，來預測藥物的治療反應並找出新治療標的。近年來基因體學發展出多種不同技術偵測基因多型性，藉由分析個體間鹼基對的變異，即單一位點核苷酸多型性（single nucleotide polymorphism, SNP），來鑑定、分析病患對藥物反應的藥物基因體研究也已漸趨成熟。



個體與個體之間的基因型變異雖然僅有萬分之一的差異，但是個體間的遺傳背景會表現出不同的藥物療效或藥物不良反應。（圖片來源：種子發）

人與人個體間單一位點核苷酸多型性會影響個人對疾病的抵抗力、藥物作用的安全性及有效性。不同族群及遺傳背景表

現出的不同藥理特性，可以應用於探討遺傳因子與藥效及高發病危險群的關係，進而發展出精準的用藥。此外，可針對特定基因調製建立個人專屬療法，使其療效更高且副作用更少。

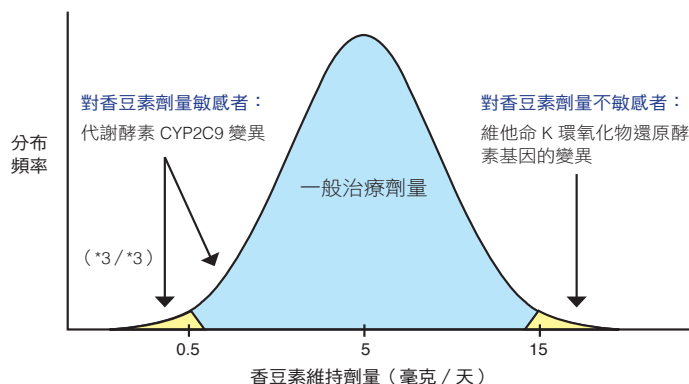
預測個人的最適藥物劑量

過去醫師在考慮用藥劑量時，常常以病患的年齡、性別、體重、併用藥物的交互作用，以及肝臟或腎臟的健康狀況來評估。在藥物基因體學的研究發展中，令人振奮的是，可以藉由對基因變異的了解，預測個人的最適常用藥劑量。

香豆素（warfarin）是一種抗凝血劑，作用機轉是讓肝臟產生的凝血物質減少，使血液較不容易凝固，主要用在預防或治療心血管栓塞、心臟瓣膜疾病等。

然而臨床上香豆素的治療劑量範圍狹窄，過量可能傷害病人。在美國，香豆素列居引發嚴重不良反應的十大藥物之一，甚至有因為過量引發腸道出血或腦出血造成送醫急救或致死的案例；但劑量過少可能讓病患錯失黃金治療期，陷於血管阻塞的危險。然而有些人對藥物極度地敏感，即使用低劑量也可能造成出血性傷害。因此很難給予適當的初劑量，需要常常抽血檢驗藥效是否適當，再根據檢驗結果調整藥物劑量，直到病患的藥效穩定。

每個人需要香豆素的藥物劑量不盡相同，目前已知藥物代謝酵素 *CYP2C9*（cytochrome P450, *CYP2C9*）及維他命 K 環氧化物還原酵素（vitamin K epoxide reductase subunit 1, *VKORC1*）的單一位點核苷酸多型性決定病人對香豆素的敏感度，這兩個基因變異占了劑量反應差異中大約百分之五十。



香豆素的治療反應狹窄，藥物代謝酵素 *CYP2C9* 及維他命 K 環氧化物還原酵素的單一位點核苷酸多型性決定了病人的香豆素劑量敏感度。

當香豆素的代謝酵素 *CYP2C9* 有基因變異時，香豆素的所需劑量會大量減少。除此之外，香豆素的作用標靶——維他命 K 環氧化物還原酵素，其位於啟動子的單一位點核苷酸多型性已證實是亞洲族群比高加索人需要較低劑量的主要原因，使亞洲族群所需的劑量大概是高加索人的一半。因此，代謝酵素 *CYP2C9* 與維他命 K 環氧化物還原酵素的基因變異可以用來解釋個人及人種之間劑量的差異性。

為了達成預測個人化的最適常用藥物劑量的目標，仍有多個大型試驗持續進行中。目前的研究報告指出，可以根據個人的代謝酵素 *CYP2C9* 與維他命 K 環氧化物還原酵素的單一位點核苷酸多型性、體重、年齡、疾病史等因素，運用建立的一套藥物使用劑量的計算公式，換算出最適合每一個人所需的香豆素劑量，提高臨床使用的有效性與安全性。同時，美國食品藥物管理局在香豆素的藥品仿單上，附加了給處方者的建議，提醒可以用藥前先替病患進行基因型檢測，以提供病患最佳劑量。

預測潛在的藥物不良反應

處方藥物前的基因檢測除了可以協助醫師為病患選擇最適劑量外，是否真的能為病患把關，避免嚴重藥物不良反應，達到預防醫學的目的？

國內醫學界非常廣泛地使用一種名為「卡馬西平 (carbamazepine)」的藥物以治療癲癇或神經痛，然而有千分之三的病患使用卡馬西平後會對藥物產生嚴重副作用——史蒂文氏—強生症候群與毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis, SJS / TEN)。

目前已知卡馬西平誘發史蒂文氏—強生症候群與毒性表皮溶解症在台灣的發生率約為 26 %、馬來西亞是 35 %、新加坡是 27.7 %，在歐洲則僅有 5 %。這樣的數據顯示，不同族群的遺傳背景會影響藥物不良反應的發生，也可以透過藥物基因體學的發展，找出引發藥物不良反應的可能機轉。

為解開這個謎團，中央研究院、國內數家醫院，以及科技部核心設施等單位共同攜手完成了少見的藥物不良反應的臨床研究。結果顯示，使用卡馬西平誘發史蒂文氏—強生症候群與毒性表皮溶解症的不良反應的情況，與病患攜帶 HLA-B*1502 基因型高度相關。

為進一步探討是否能以基因篩檢預防該藥物的嚴重副作用，以 HLA-B*1502 基因檢測應用於臨床——針對台灣需要服用卡馬西平的病患，進行用藥前 HLA-B*1502 的基因檢測。若檢測呈陽性的病患，則建議避免服用卡馬西平，而以替代藥物治療；若是陰性，病患則繼續用藥。這研究結果顯示，在追蹤觀察的二個月內，所有參與研究的病患都未出現史蒂文氏—強生症候群與毒性表皮溶解症。

進一步根據健保資料庫的統計，帶有 HLA-B*1502 的病患服用卡馬西平引發史蒂文氏—強生症候群與毒性表皮溶解症的機率升高到五十分之一，比一般人發生嚴重藥物不良反應的機率高出 1,300 倍。有趣的是，不同種族對於發生這藥物不良反應的基因位點也證實不同：東北亞族群、西班牙裔、印度南方，以及阿拉伯裔在服用卡馬西平後，引發這嚴重藥物不良反應的基因是 HLA-A*3101。

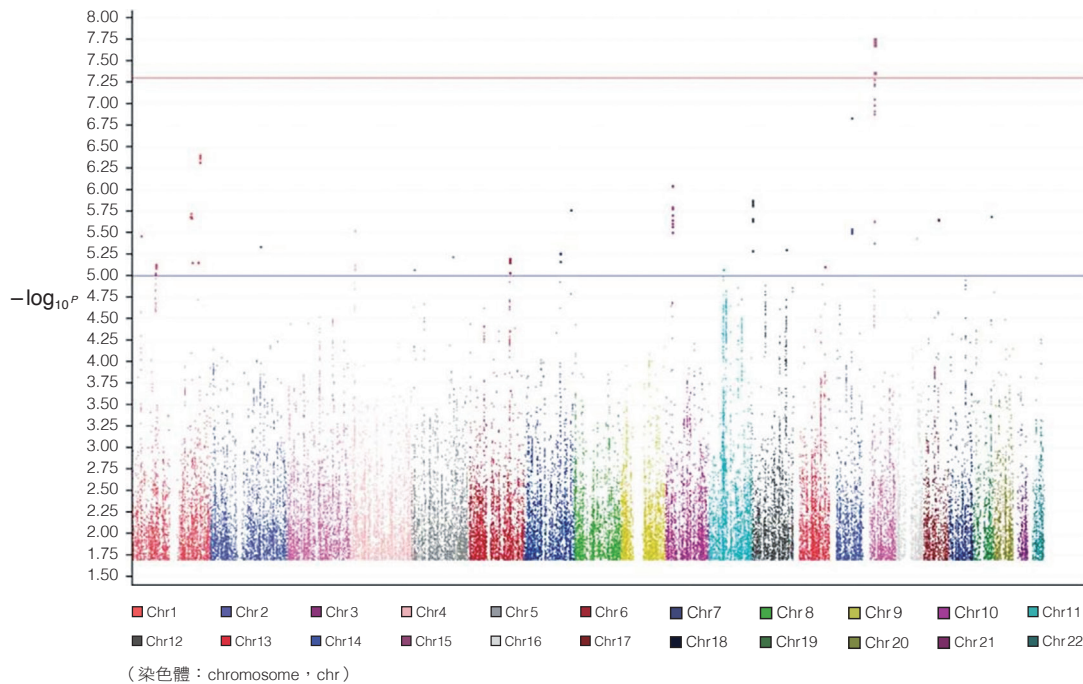
因此，用藥前篩檢 HLA-B*1502 或 HLA-A*3101 基因，對於卡馬西平誘發史蒂文氏—強生症候群與毒性表皮溶解症的不良反應，有顯著的預防效果，成功地證實了用藥前的基因篩檢可以預防嚴重藥物副作用的發生。

台灣目前已經把 HLA-B*1502 基因檢測納入全民健保的給付範圍，健保規定連續服用卡馬西平超過 4 個月的病患不需要做基因檢測。若是沒有連續服用 4 個月以上，也就是斷續服用或連續服用少於 4 個月內都須做基因檢測，以預防嚴重藥物不良反應的發生。這個卡馬西平的藥物基因體學發展的例子，是把藥物引起的不良反應發生後的醫療救濟，轉為用藥前的個人化預防醫學的成功範例。結合臨床與基礎藥物機轉的研究，個人化醫療的目標未來是可以實現的。

從基因量身訂做個人化用藥

如何量身訂做個人化的醫學，其中奧秘就在你的基因中。

藥物基因體研究提供的是，不同於現今以臨床試驗病人的平均資料做為模板的處方模式，而是以病患自己的遺傳背景作治療的選擇。我們應該把個人化的醫療目標，包含



有越來越多的證據顯示，在找出常見人類疾病與藥物作用的基因時，全基因掃描定型是有效的研究方法。除此之外，由這張 Manhattan 圖可以把全基因組與藥物治療反應的相關性分析結果視覺化。

遺傳或環境因子，轉移到個人風險因子的辨識，以及藥物選擇的評估。

除了透過臨床研究可以提供單一藥物的藥物基因體資訊外，由於藥物基因體分析需要大量的資料，統一且開放的資料庫可以加速整合這一進程。美國現已建立一結合藥理及藥物基因體學的資料庫—Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)，它是一個公開的網路資料庫，它的中央資料庫包含藥理學和藥物基因組學資料庫，其中有參與心血管疾病、肺病、癌症等藥物的基因組學研究個案的遺傳、基因組、分子和細胞表現型、藥物動力學及其臨床相關資料。

研究人員在面對龐大的基因資訊時，如何利用統計的方式找出疾病與基因之間



PharmGKB 是一個由美國衛生研究院贊助史丹佛大學創建的藥物基因體學資料庫

藥物基因體學資訊促進對藥物作用機轉的了解，並藉由分析藥物進入人體後的代謝及作用機制，以有效降低藥物不良反應或提高藥物治療反應。

隨著新穎的分子生物應用技術以及對人類基因定序的成果，
未來的研究將帶領我們朝向發現藥物新標的，以及個體化醫療的方向前進。

的關聯性，仍需要有能力強大的生物資訊軟體協助分析，包含資料庫的建立、模擬關聯性演算法的發展、電腦新藥設計輔助與診斷分析產品開發等技術的進步，也是未來運用藥物基因體學時必須面臨的挑戰。

除了這些挑戰外，藥物基因體學的個人化醫療可以提供許多面向的未來發展。以藥物研發的觀點，藥物基因體學資訊促進對藥物作用機轉的了解，並藉由分析藥物進入人體後的代謝及作用機制，以有效降低藥物不良反應或提高藥物治療反應。

從醫療管理及經濟效益的觀點，藥物基因體學可增加初始治療方法的有效性、降低開無效處方所造成的不必要支出，以及降低或避免藥物的副作用，整體醫療的成本將可降低。對藥廠而言，藥物基因體學已改變原有的藥物開發模式，在藥物臨床試驗階段，就可能因為必須依照病患的個人基因背景，選適合用藥的病患參與藥物試驗，提高藥物臨床試驗的通過率，以促使藥物成功上市。

然而，法規與倫理因素是這領域的最大挑戰，基因隱私權的維護、保險制度可能面臨的改變，與醫療人員的訓練，都是藥物基因體學或個人化醫療未來發展的關鍵。

雖然離個人化醫療的目標仍有很長一段路要走，例如抗憂鬱劑藥物種類的選擇與針對個人治療憂鬱症的最佳療法，至今仍是一大挑戰。但隨著新穎的分子生物應用技術以及對人類基因定序的成果，例如使用全基因組晶片檢測或次世代定序法，未來的研究將帶領我們朝向發現藥物新標的，以及個體化醫療的方向前進，使藥物治療的利基最大化。



雖然離個人化醫療的目標仍有很長一段路要走，結合臨床研究與基礎藥物機轉的研究，個人化醫療的目標是未來可以實現的。



The New Yorker, 2000

未來用藥模式可能是：「這是我的基因序列……（在藥局）。」（圖片來源：The New Yorker, 2000）

張惠華

成功大學藥學系暨臨床藥學與藥物科技研究所