

論文

# 個人化醫療在臨床實務的新進展

李佳霖<sup>1</sup>、趙偉<sup>2-3</sup>

<sup>1</sup> 臺中榮民總醫院新陳代謝科, 台中, 台灣

<sup>2</sup> 社團法人分子醫學會, 台北, 台灣

<sup>3</sup> 生物醫學編輯部, 台北, 台灣

**摘要:**近年來, 精準化醫療 (Precision medicine) 的概念, 伴隨著驅動基因 (Driver genes) 被逐一序, 檢測技術與硬體不斷優化, 以至於高專一靶性藥物 (Tyrosine-kinase inhibitor) 的臨床試驗 (Clinical Trials) 開發如雨後春筍般的設立, 現在臨床醫師都了解當患者需要追求更有效且專一的治療時, 透過適當的檢測方式, 就有機會透過檢體中的生物信息找到對應的藥物, 並且投與藥物會得到與臨床試驗結論中大致相對應的藥物反應率及療效, 這些過去看似遙不可及的概念, 此刻都已是現在進行式, 而在大數據的時代下, 在資料處理分析領域, 從持續進化的演算法跟資料處理軟硬體中, 臨床醫療端則隱約窺見了醫療的下一個可能性, 其中的關鍵在於機器學習 (Machine Learning), 醫師未來臨床上可用的工具或許將不再受限於現有的診斷方式, 機器學習 (Machine Learning) 將可能以另一種形式協助醫師完成臨床上的診斷方式, 透過成長的資料庫以及自動學習的演算法, 補強現有臨床診斷未能完備之處, 甚至透過病患資料庫每筆資料的對照分析, 進一步預測相同藥物在不同個體間的反應與療效, 達到個人化藥物 (Personalized drugs) 的目標, 讓醫療持續邁向精準醫療 (Precision medical care) 的願景。

現今全世界基本上所有牽涉風險控管跟成本損益的「決策行為」, 都有相當程度的仰賴「預測」的技術, 而風險成本越高的決策, 決策者也願意支付更高的代價跟技術成本, 以期準確預測該決策的後果為何, 預測的技術需求在高單價的商務環境上尤其被倚重。然而, 「風險控管」「成本損益」「致勝決策」同樣也代表臨床醫學的三大關鍵要素「副作用調

控」「臨床效益」「最佳治療策略」, 因為醫療最終目標的是維護無價的「患者生命」, 回顧近年來投入龐大資源進而持續發展的癌症檢測方法及藥物的突破, 都是醫界渴望準確預測臨床治療是否奏效的實踐結果, 那麼讓這一切得以被驗證有效的關鍵就是「臨床試驗 (Clinical Trials)」。

通訊作者: 李佳霖 醫師  
電話: 886-4-2359-2525  
傳真: 886-4-2359-5046  
地址: 40705 台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號  
E-mail: u502107@yahoo.com.tw

首先，我們必須先區分一個關鍵差異，臨床試驗 (Clinical Trials) 是一個已經相當成熟的療效驗證方法，而不是一門創新的技術，若將臨床試驗的模式簡化成一句話，它被稱作「一個絕對不會跑錯方向的競賽」，臨床試驗的設計是提供一個相對安全的環境，透過分析比例一致，條件相似的患者接受到不同治療後的臨床表現，最後優勝劣汰出一個相對合理的治療模式，建立該疾病的治療準則。臨床試驗的極限在於需耗費相對大量的試驗成本，且我們無法預先知道最佳反應率跟最差反應率的患者在哪？因為臨床試驗提供最重要的資訊，來自於排除環境與個體差異化後的淨效應 (net effect)。只是這也同時代表著一件事，就是應用在實際病人身上時，個體化的差異無法被預測，比方說，某臨床實驗報導了一個正面的平均治療效應，同時也代表著，相對有某一群患者接受到較無臨床效益 (Clinical benefit) 的治療，自然也無法真正預測哪一個接受治療的患者會是最佳反應者。

若以血糖控制的用藥策略為例，從臨床試驗收錄條件跟實驗結果得知，患者 A 跟患者 B 都是適合接受該藥物且預期會有血糖血色素 (HbA1C) 降幅 0.8% 療效的患者類型，主因是「與臨床試驗受試者條件相似且排除個體差異的平均療效」，但最後患者 A 的 HbA1C 降幅達 1.0%，而患者 B 始終在 0.4% 徘徊，在相同的藥物成本跟患者的時間成本以及持續暴露在血糖控管不佳的風險值而言，臨床醫師想知道的是「這個患者最佳的血糖降幅真的也同樣是 0.8 嗎？如果是，那該給什麼藥可以達到相同的目

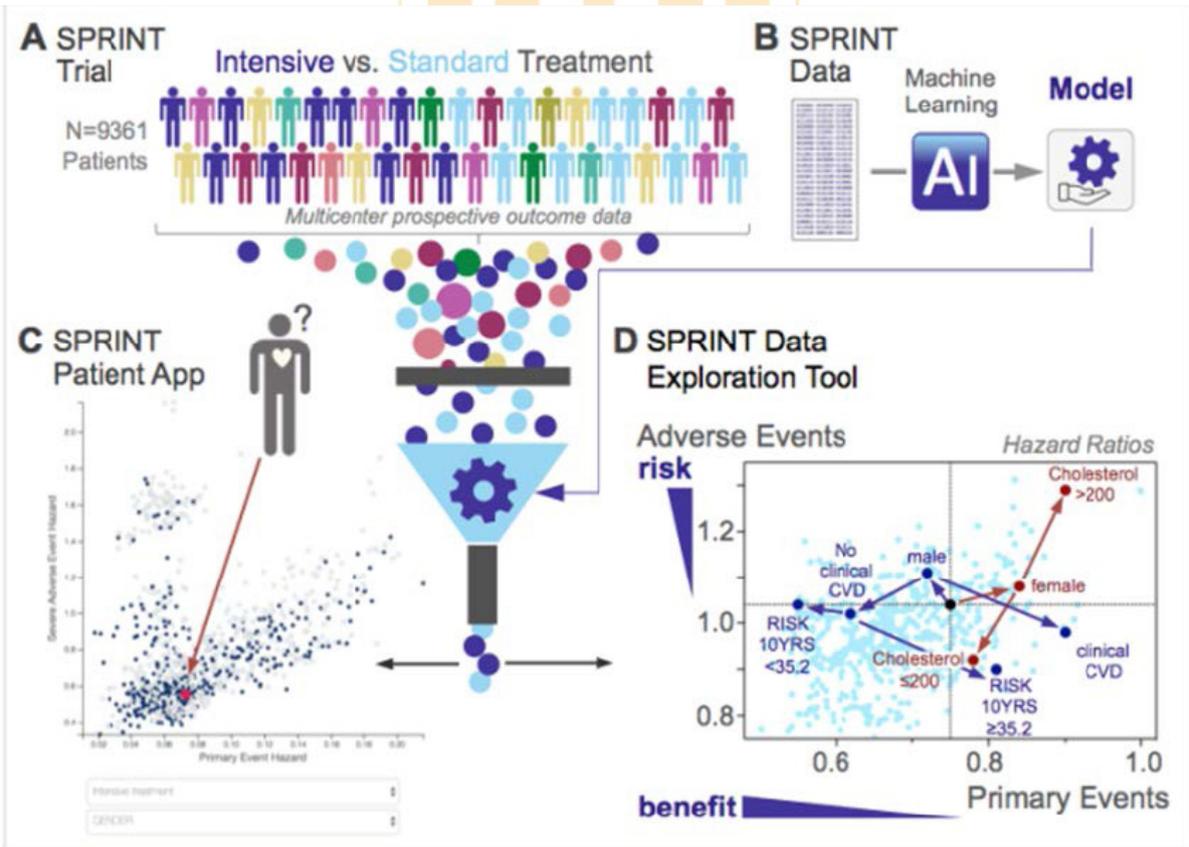
標？如果不是，那對這個患者而言最佳的血糖降幅是多少？」，此外，三高藥物因為治療時間長風險比值低，有較高的容錯率跟修正空間，但如同癌症這類具有時間迫切性以及容錯率相對低的疾病而言，這個問題的解答就更為重要，因此希望未來機器學習 (Machine Learning) 可以解答的，就是「醫師將能準確預測該藥物在該個體上的最佳表現，同時也知道將面臨的風險，如此才能制定最佳治療策略。」

精準醫療 (Precision medical care) 實現的過程中，機器學習 (Machine Learning) 佔了一個相當重要的角色，首先，對精準醫療 (Precision medical care) 的定義是「1. 任何一種可以優化並簡化臨床診斷 2. 具備高預測準確性 3. 最大化患者臨床效益的工具，都在精準醫療 (Precision medical care) 的範疇中」，而機器學習 (Machine Learning) 是人工智慧 (AI) 的一個分支，兩間最大的差異在於，人工智慧 (AI) 的終極目標之一在於系統透過資料處理或是演算法來傳遞情報的方式，針對事件做出「正確且聰明的決策」，甚至取代人類的角色，比方說 google 的自動化駕駛。但在醫療的應用上會有道德上的限制，畢竟患者治療的主導完全由人工智慧下診斷決策仍舊是個令人焦慮不安的想像。至於機器學習 (Machine Learning) 則是電腦用各式各樣的演算法，透過巨量資料中找到規則脈絡，進一步產生預測能力的技術，這對於必須要從龐雜的患者資訊中整合出關聯性與最佳治療路徑的醫療而言，反倒成為了一種助力，譬如 IBM 開發出的 Dr. Watson 就是一個顯著案例，透過超級電腦本身強大的資料處

理能力可以在幾分鐘內比對患者資訊及數萬篇醫學文獻甚至患者資料的同異性，歸納出最有可能的病因，這類技術若發展成熟，確實在協助臨床醫師下診斷的準確性跟治療策略有很大的助益，畢竟臨床醫師無法被取代的是診斷決策的智慧，而不是將大量的時間花費在資訊處理上。此外，機器學習 (Machine Learning) 用於資料探勘 (Data Mining) 上，由於機械學習可以處理巨量的多維度資訊，並能挖掘出多元變動因素之間的關聯性，再藉由優化實現明確且具辨識性的目標，或許就有機會發掘個體在疾病與藥物治療間未知的關聯性與規則性，抵

達個人化藥物 (Personalized drugs) 的願景，以下也將以兩個實務例證簡介目前透過演算法與機器學習 (Machine Learning) 在臨床醫療上的實際應用。

第一個實例是 2017 年初剛落幕的 SPRINT data analysis challenges<sup>1</sup>，該數據分析競賽主要由新英格蘭醫學雜誌 (The New England Journal of Medicine) 所主辦。SPRINT data analysis challenges 的目標是通過共享臨床試驗數據來探索可能實現的概念，並將試驗者，數據分析師和患者聚集在一起進行建設性的對



**A Machine-Learning Model for Personalized Trial Data Exploration.** The SPRINT trial assessed benefits and risks comparing two regimens for lowering blood pressure: intensive vs. standard treatment (A). The SPRINT data challenge made these primary trial data available (B) and challenged the scientific community to make novel findings. We applied machine learning to derive a model for risk-benefit prediction. We implemented the model as a web-/mobile patient application (C) as well as a SPRINT data exploration tool (D). The risk-benefit plots show primary events ("benefit") on the x-axis and the risk for severe adverse events on the y-axis. A position point on the lower left of the graph indicates higher benefit (lower prevalence of cardiovascular events) and low risk for adverse events whereas a position at the top right of the graph indicates a suboptimal risk-benefit profile. *Abbreviations:* AI, artificial intelligence; clinical/no clinical CVD, subgroup with history of cardiovascular disease; RISK10YRS, Framingham 10-year cardiovascular disease risk. For the mobile/web application see [http://mpacula.com/sc\\_app](http://mpacula.com/sc_app)

話。引起研究界熱烈迴響，好手們前仆後繼的參與 SPRINT data analysis challenges，共計超過 16,000 名 SPRINT 挑戰賽追隨者和 200 名合格隊伍。合格隊伍中總計提交 143 個專案，該專案通過使用基於 NEJM 文章的 SPRINT 數據集確定了新的科學或臨床發現。其中一個最吸引人矚目的研究，是將 NEJM 所提供資料開發成一個成長型資料庫的血壓風險預測 APP [PATIENT]<sup>2</sup>，係屬於機器學習 (Machine Learning) 應用於臨床風險管理應用的案例。

這篇研究是值得一個探討的有趣議題，即使它目前只是個雛型，但其目標設定非常明確，透過機器學習處理人腦無法處理的個體完整信息，並提供視覺化跟量化的風險損益評估。舉例來說「一個七十五歲的男性老年患者」是臨床醫師治療時會與臨床試驗結論比對的訊息，而最後這個七十五歲患者的血壓控制目標也大致會以臨床試驗中獲得效益的目標為參照值，並且參考達標與沒有達標的風險與益處，但透過機器學習優化後的 APP，則是可以透過不同的變量及項目中演算得知每個不同個體間最具效益的血壓目標，十個「七十五歲的男性老年患者」都擁有各自最佳的血壓控制目標及不同的風險比值，並且在不同時期所提供的資訊，都會獲得相對應的建議。簡而言之，這是實質上的正視個體間所存在的差異是動態性的，不是恆定性的，而且伴隨著資料庫的成長進程，該 APP 的預測值會透過機械自我成長逐步校正精度，這代表了如果它的預測準確性獲得臨床驗證後，臨床需治療人數 (number needed to treatment=NNT) 有希望被有效的降

低。試著想像，假使過去臨床試驗可發現 100 個患者中有 10 位患者的在短時間內控制在標準值上，但在另外 90 位患者身上卻難以透過相同的藥物組合，達到與控制良好患者同樣的治療目標值。但機器學習在未來具有可能性藉由預測這 100 位患者個人專屬的血壓目標，從而組合出反應率較佳之藥物，實現高效性治療策略，甚至是三至五年內的併發症機率預測，都可能只需要透過一個 APP 的圖表就清楚說明。

前面有提到關於精準醫療 (Precision medical care) 的定義是「1. 任何一種可以優化並簡化臨床診斷 2. 具備高預測準確性 3. 最大化患者臨床效益的工具」，其中將「簡化」列為一個重點要素，源自於若要最大化醫療系統對患者在臨床照護的功能，讓治療有效性提高的工具得以普及並且容易操作就顯得格外重要，上述的 APP 就是一個例子，以下分享吾人設計之臨床 DPP-4 inhibitor 降血糖藥 (Dipeptidyl peptidase 4) 處方建議檢索表，亦是奠基於同樣概念之上。

圖二是臨床實務上處方 DPP-4 inhibitor 降血糖藥 (Dipeptidyl peptidase 4) 時所參照的檢索表李氏動態航海矩陣 (Lee's navigation matrix)，這張檢索表將 FPG(空腹血糖值) 與 HbA1C(糖化血色素) 透過回歸運算分析後 (原理詳見 PLoS One<sup>4</sup>)，將公式視覺化後的產物，對於較少人涉略的統計演算法則，視覺化是一個效率高的簡化方式，演算法的嚴謹跟可驗證性固然重要，但更為重要的是必須以工具的方式呈現給臨床工作者，患者才能實際從治療中

FPG (mg/dL) \ HbA1c (%)	100	150	200	250	300	350	400
6-6.5							
6.5-7	*						
7-7.5	**	*					
7.5-8	***	**	*				
8-8.5	****	***	**	*			
8.5-9		****	***	**	*		
9-9.5			****	***	**	*	
9.5-10				****	***	**	*

圖二 李氏動態航海矩陣 Lee's navigation matrix

受惠。此理論基礎持續發展的願景是，不同種類的藥物均能擁有專屬檢索表，甚至進一步預測同類型不同成份藥物在同一個體上的優劣勢，最終走向預測不同藥物組合在單一個體的最大臨床效益。

透過演算法為基礎的處方決策是否禁得起臨床驗證呢？從臨床研究中發現，當患者 FPG(空腹血糖值) 與 HbA1C(糖化血色素) 數值的落點，落在 \* 號數較多的區間，則可以預測該患者接受到 DPP-4 inhibitor 降血糖藥 (Dipeptidyl peptidase 4) 的血糖降幅越為顯著，在臨床用藥上確實反映出，醫師可以在較少的換藥頻率及較精簡的藥物組合下，達到預期的血糖控制目標，當然這僅限於個人的處方經驗，尚有待更大量的實測數據驗證，但個人對此概念仍保有正向的期待。原因是如果未來同類型方法學所衍生而出的工具得以普及，臨

床治療決策的準確度可以因此提升，而因為工具被簡化得以廣泛使用的同時，患者族群的治療效益就有機會因為用要精準度被最大化，進而影響至醫療體系降低在修正治療目標及策略所衍生的機會成本，單就某個層面來說，可將每一筆處方當作臨床醫師對患者的「投資」，而正因為是投資，所以令人期望能準確預測明確的投報比，讓每位患者獲得該筆處方的最大效益，若從醫院管銷及維持健保財政穩定的角度而言，則是一個相對理性及兼顧醫護治療品質的損益平衡機制。

總結來說，未來精準醫療 (Precision medical care) 主要會由三大核心要素構成，第一層是「個體目標差異化」，透過資訊時代下逐步成長的資料庫與高階演算法，設定個體治療最佳治療目標，實現醫療以「每一位病人」為中心的出發點，目前已有 APP 等類似專案開

啟其可能性。第二層則是「達標策略效益最大化」，當每位患者的個體最佳治療目標確立後，透過選擇達標率跟風險值相對低的其中一條建議路徑，達到個體臨床效益的最大化（並非取代標準治療指引，此為在標準治療指引內的臨床工具擴充），本人臨床上使用的李氏動態航海矩陣可歸納在此概念中。第三層則是當資料庫成長完備，演算法與相關硬體臻於成熟時，相關技術結晶也因為簡化而被廣泛使用，便有機會誘發醫療產業整體的治療準確性跟患者總群體的治療效益進階到下一級，目前這還是尚未明朗的願景，但從資料處理領域長年的觀察，相信會是必然將發生的進化過程。不過這並非妄言現有的臨床試驗 (Clinical Trials) 跟標準治療指引 (Standard treatment guidelines) 可被摒棄，上述方法的一切基石都是源自於現有方式所累積的資料量，這也是個人化藥物 (Personalized drugs) 這概念面臨的挑戰，在於它尚未像臨床試驗 (Clinical Trials) 跟標準治療指引 (Standard treatment guidelines) 歷經大量成功案例的驗證其有效性，但的確在世界各個角落已經看見一些端倪，希望透過本次的分享，讓各位先進一探目前資料處理技術在醫學臨床應用與變革的發展現況；

## 引用文獻

1. <https://challenge.nejm.org/pages/home>
2. A Machine-Learning Model for Personalized Trial Data Exploration <https://challenge.nejm.org/posts/5922> by Maciej Pacula, Lev Lipkin, Enrique Dominguez Meneses, A. John Iafrate, Long P. Le, and Jochen K. Lennerz
3. [mpacula.com/sc\\_app](http://mpacula.com/sc_app)
4. Chen YW et al. Hemoglobin glycation index as a useful predictor of therapeutic responses to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. PLoS One. 2017 Feb 9;12(2):e0171753.