

專題演講

精準醫學與未來

曾嶽元教授 (元鼎診所) 2020 年 11 月 19 日演講

謝謝大會的邀請以及座長的介紹。大會給我的講題是「精準醫學大未來」，這個題目極具挑戰，因為精準醫學的現況這麼這麼混亂，那要如何談未來呢？不過，現況之所以混亂或許就是因為沒有看到未來的關係。因此，我覺得今天的題目非常有意義。以下的時間我就針對這個題目來說明我的看法。

精準醫學的未來如何？在回答大哉問之前，我們先來說明什麼是「精準醫學」。

首先，「精準醫學」的原文是 Precision Medicine，所以也可以翻輯成「精準醫療」。其次，精準醫學的「精準」兩字是名詞而非形容詞，所以不會有「更精準醫學」和「最精準醫學」這回事。正如同有人名字叫王美麗，其中「美麗」兩字無關乎漂亮，因為它不是形容詞，只是一個名字而已。

「精準醫學」更令人感覺混淆的是，它不等同於「正確的診斷」和「正確治療」。因為如果是那樣子的話，那麼上個世紀我們就已經有精準醫療了。難道上個世紀的醫療不是「正確的診斷」和「正確治療」嗎？要知道「精準醫學」這個名詞是近幾年才有的。美國前總統歐巴馬於 2015 年提出精準醫學倡議後，世界各國才紛紛重視這個醫療革新。

那麼「精準醫學」到底是什麼呢？「精準醫學」乃是藉由科學上的精準分類，更清楚地說是因果關係上的分類。如此能讓不同病因造成的疾病



曾嶽元教授於亞東元智智慧生技醫療創客平台成果發表會演講

(即便診斷名稱相同) 能被分門別類，以便各自能得到相對應的治療或預防。

之所以要強調精準的分類是因為，常規醫學基本上是以「一體適用」的方式來治療相同診斷的疾病。然而，事實上相同診斷的疾病卻可由不同病因來造成。譬如肺腺癌這個診斷，上個世紀所有的肺腺癌病人都用一樣的藥物治療，但是現在已經把肺腺癌精確地分類，然後再根據病因 (突變的基因) 分別給予相對應的藥物。簡單地說，精準醫學的目的基本上就是要達到「個人化醫療」。

「一體適用」的治療方式固然對某些病人有效，但對其他病人而言則形同吃安慰劑。這不但浪費醫療資源，更是耽誤病患應有的治療。根據一項統計，美國前十大賣座的藥品中只有 4% 到 25% 是有效的。這麼低的療效乃是因為罔顧生命的複雜性所致。有鑑於此，目前已有不少的藥品在服用前需要做基因檢測。譬如，對於預防中風和心肌梗塞的抗凝血劑 Plavix，美國食品藥物管理局就發出警告，在服用 Plavix 前必須檢驗 CYP2C19 基因型。目前大約有 130 種左右的藥品在使用前需要檢驗病人的基因型。

精準醫學的基本精神就是要根據科學 (也就是因果關係) 對疾病作更精密的分類。如此方能落實「在治療和預防疾病時，以新的方法來考量個人在基因、環境和生活型態上的差異。」(an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person)。就基因的差異而言，各類的「體學 (-omics)」就是非常有用的分析工具。就環境和生活型態的差異而言，「人工智慧 (artificial intelligence)」則是明日之星。

有了以上的基本了解後我們就不難理解，精準醫學目前在美國最常使用於癌症疾病 (79.5%)、神經方面的疾病 (38.5%)、產前篩檢 (30.8%)、和心臟方面的疾病 (28.2%)；接下來我們來討論「精準醫學的未來」這個大問題了。

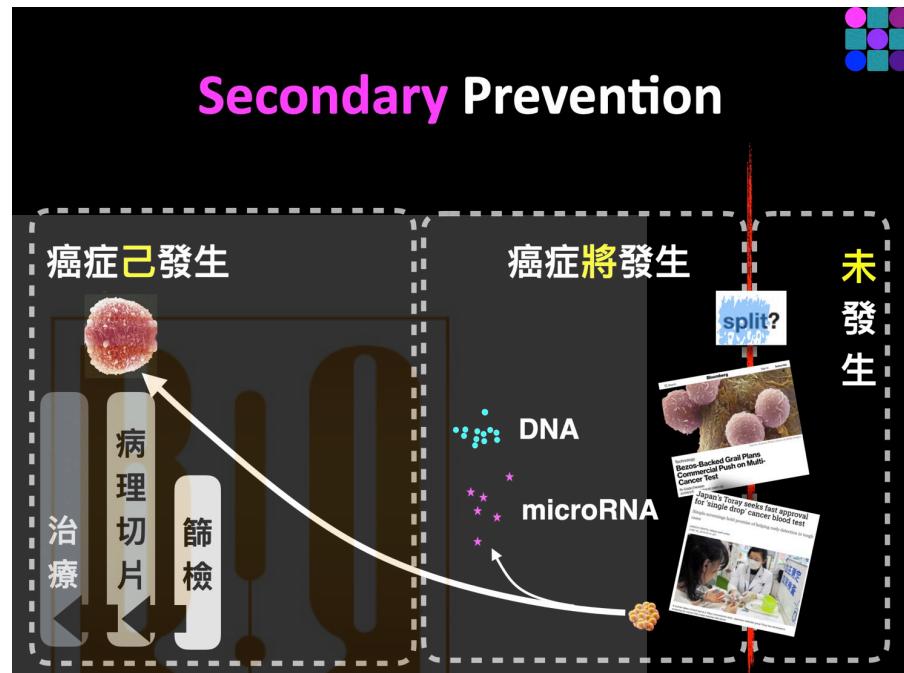
精準醫學面臨的兩個挑戰：第一、醫療干預的基礎是什麼？第二、精準醫學這麼複雜要怎麼落實？

由於精準醫學的目的是要達到「個人化的醫療」，所以醫療干預是必然的措施。然而，主流醫學強調臨床試驗，堅持所有的醫療干預都必須是既有的措施，或者是通過臨床試驗證實的處置。在這麼保守的態度下，精準醫學即便能釐清病因找出可用的治療方法，也會因為沒有臨床試驗證實，而面臨主流醫學的批判。

就此而言，一個常見的現象就是，癌症病人透過次世代定序分析癌組織，找出驅動的突變基因。然而相對應的標靶藥物在該癌症並未有臨床試驗證實其療效。因此醫病雙方都必須面臨「仿單標示外使用 (off-label use)」，承受民粹般的挑戰。上個星期（11 月 13 日）就有新聞報導，有位醫師根據基因檢測結果，使用肺癌的標靶藥物有效地治療唾液腺癌。

由於臨床試驗非常昂貴而且曠日費時，因此許多醫療上的問題尚待或甚至無法用臨床試驗來回答。然而，精準醫學卻是精密的切割疾病以達到科學上最精準的分類。是故，精準醫學發展的結果必然會產生大量的問題，而無法一一以臨床試驗回答。要解決這種困境就必須回歸到基本的科學，亦即疾病的因果關係。精準醫學既然根據科學（也就是因果關係）將疾病作精細地分群，那麼偵測到了「因」必然可以預見「果」將出現；而消滅了「因」必然可預見「果」的消失。

從因果關係來看，如果癌症病人透過液態切片 (liquid biopsy) 偵測到血液中突變的致癌基因量下降了，那麼就知道所接受的治療是有效的。反過來說，健康人在健檢時如果透過液態切片偵測到血中有突變的致癌基因，那麼就可預知身體某個部位將會冒出癌症。前面的例子說明精準醫學可改善目前對癌症的三級預防；後面的例子則說明如何改善目前癌症的二級預防。關於精準醫學在癌症的二級預防方面，最近有一則熱門的消息，微軟創辦人比爾蓋茲及亞馬遜創辦人貝佐斯等人注資的美國新創業者「聖杯 (Grail)」。2020 年 9 月 Grail 宣稱該公司的液態切片檢驗只要一滴血，就能篩檢 50 多種癌症、偽陽性機率不到 1%。Grail 於 9 月 9 日申請股票首次公開發行，在那斯達克交易所掛牌。



癌症病人可透過液態切片 (liquid biopsy) 偵測到血液中突變的基因或異常的基因調控

以因果關係來取代臨床試驗最明顯的用處應該就是疾病的一級預防了，亦即讓疾病無從發生。多年來「預防勝於治療」之所以困難落實，就是因為沒有臨床試驗證實所建議的「預防方法」具有效性。因此，推出的「預防方法」都會掉入「不實之醫療宣稱」的陷阱。如果以因果關係的科學性來作為預防方法的理論基礎，那麼就可以躲開這個陷阱了。一個聳動而實際的例子就是「預防死亡：長壽的方法」。多年來動物研究發現，減少 30% 飲食的卡路里而不造成營養不良的話，可以延長 40% 的壽命。長壽的因果關係研究已經相當透徹，此方法的有效性也經恆河猴長達 20 年的研究證實。但是無論如何，這個議題的隨機臨床試驗是不可能進行的。在此，我們是否要反省一下，到底我們的目的是什麼？追求健康還是遵守人為的規則？

精準醫學面臨的第二個挑戰是，如何把講究因果關係以致分類複雜的精準醫學落實到普羅大眾。由於一般民眾自身沒有足夠的知識了解精準醫學，因此專業諮詢就變得極為重要了。精準醫學的諮詢包括：釐清問題與基因檢測是否必要、檢測的意義和局限性、檢測後醫療處置可行的方案 (actionable plan)、若有家族性的遺傳缺陷是否要告知家族的其他成員、檢驗的意外發現如何處置、以及隨著大數據庫資料資料與日俱增原先的判讀會受影響。顯然，諮詢的時間必須充裕才能夠讓使用者（不論是罹病的患者或者是健康和亞健康的人）了解精準醫學的用處和限制。然而，「醫學諮詢」在目前的醫療體系下並不獨立的存在。因此如何獲得充裕的時間完成諮詢以及支付



2020 亞東元智智慧生技醫療創客平台成果發表會 (2020 年 11 月 19 日)

相對應的醫療費用是一個全新的議題。有關此這方面的問題可以參「禮賓醫學 (concierge medicine)」的模式。

總之，基於生命的複雜性以及疾病的多病因特性，精準醫學將既有的診斷做更精密的科學分類，和尋找對應的醫療處置。由於臨床試驗的局限，精準醫學所採取的醫療干預必須建立在因果關係上的科學基礎才能獲得答案。所有的過程相當耗時而且牽涉自費檢驗，因此精準醫學的諮詢必須建立在全新的模式上才能成功。

最後，感謝大會的邀請，讓我挑戰這個大哉問。有清晰的未來才能釐清目前的混亂。



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL