

【檢驗小百科】「量身訂做」屬於個人化的用藥--淺談藥物基因檢測

吃藥可救命也可能會致命！大部分的人吃藥都不會有副作用，但在極少部分有特殊體質的人，卻會引起過敏反應。輕者皮膚紅疹，嚴重者會造成肝、腎衰竭甚至引起像燒燙傷一樣致命的皮膚黏膜潰爛。新聞曾報導某位知名歌手其攝影師之母，因為開刀，使用預防術後癲癇藥物，產生嚴重致命的過敏反應，就是特殊體質的人對藥物過敏反應的例子。特殊體質指在病人身上具有特殊對抗某些特定藥物的基因，或對某些標靶治療藥物，可被鎖定特定分子控制致癌基因。這些藥物基因的發現，讓醫學界在「對症下藥」有了新的定義，就是根據個人間些微差異的基因，來「量身訂做」屬於個人化的用藥。



來談談如何「量身訂做」，第一類是治療癌症時標靶藥物的選擇，較有名的例子是 STI571

（Glivec），其像一支狙擊兵團，只對帶有 bcr-abl 突變基因的癌細胞（帶有費城染色體的慢性骨髓性白血病）開火，瞄準它最弱的環節，達到驚人的療效。另一類則是預防嚴重過敏反應的特定藥物基因檢測，若為陽性結果，就避免選用會引起

嚴重副作用的藥品，最有名的例子就是 HLA-B*1502 基因檢測陽性病人，使用抗癲癇藥物卡巴氮平（Carbamazepine, Tegretol）可能誘發嚴重不良反應「史蒂文生氏-強生症候群／毒性表皮溶解症」（SJS/TEN），皮膚及黏膜會產生水泡及潰爛，所以醫師決定卡巴氮平用藥前，可進行 HLA-B*1502 基因檢測，結果若為陽性，則改用其他替代藥物來治療，以避免藥物可能引起的嚴重副作用。另外還可依據藥物基因檢測結果作為藥物劑量調整的參考，例如抗血栓藥物-華法林（Warfarin, Coumadin）的劑量，目前已知藥物代謝酵素（cytochrome P450）中的 CYP2C9 酵素及維他命 K 環氧化物還原酵素，這兩個基因的多型性變異，和華法林的劑量有關，因此根據基因檢測結果給予最適劑量的藥物，可提高此藥物使用的有效性及安全性。

臺大醫院檢驗醫學部目前提供三項預防嚴重過敏反應的藥物基因檢測：HLA-B*1502、HLA-B*5801 及 UGT1A1*28，可協助醫師避免病人用藥產生嚴重副作用。HLA-B*5801 與降尿酸藥物 Allopurinol 所誘發的嚴重 SJS/TEN 有關，陽性預測值為 2%，UGT1A1*28 則是與癌症治療藥

物 Irinotecan（抗癌妥）的毒性副作用相關，帶有 UGT1A1*28 基因型的人，使用 Irinotecan 發生嚴重腹瀉和骨髓造血抑制的機率較高。

醫師在醫院資訊系統為病人開立卡巴氮平藥物時，系統會提醒醫師要先作 HLA-B*1502 檢驗，以評估病人對這類藥物的敏感性。近期將開發為系統依據檢驗結果作更進一步的處方指引，檢驗結果陽性者系統將建議選擇其他用藥，沒有檢驗結果者，系統會建議先執行 HLA-B*1502 檢測後，再開立本項用藥。這項策略將成為本國藥物基因檢測個人醫療全程資訊化的先驅，未來也可以透過雲端傳遞訊息，病人在任何醫院治療，系統可以主動警示提醒，保障病人的用藥安全。

2014 年臺灣研究團隊領先全球在美國醫學會雜誌 JAMA 發表癲能停（phenytoin）藥物過敏基因之謎，其過敏基因是和藥物代謝途徑有關之基因，即前述細胞色素 P450（*Cytochrome P450*）之 CYP2C9 酵素基因。此為首次發現”代謝不好”的體質和藥物過敏也有強烈關聯。癲能停為**預防腦部手術後癲癇發作的藥物**，和安樂普利諾（allopurinol）及卡巴氮平（carbamazepine）是全球引起嚴重致命藥物過敏的三大常見藥物（占五成以上）。臺大醫院在 2012 年以前有執行 CYP2C9 酵素藥物代謝基因檢測，用於華法林劑量預測分析，但因本國醫師主要以低劑量開始，用 PT/INR 結果調整劑量，是更迅速而直接的藥物劑量調整工具，所以此二項檢驗醫師的點選率低，2012 年暫停此二項檢驗。未來 CYP2C9 酵素基因檢測可能成為癲能停給藥前強制檢測項目，屆時檢醫部將會恢復提供 CYP2C9 酵素基因檢測服務，以保障癲能停用藥安全。

檢驗醫學部醫檢師兼組長 劉斐雲