分子基因檢測必須面對的問題

曾嶔元教授（馬偕紀念醫院病理科主任）

隨著分子生物學的進步，其技術也越來越廣泛地被應用在醫學上，因而形成分子醫學（molecular medicine）的新領域。依其實用性質，分子醫學在臨床上的應用可分為診斷及治療兩大方向。前者即為所謂的分子診斷（molecular diagnostics），後者則包括近年來相當熱門的基因治療（gene therapy）。

分子診斷包含傳染病的病原鑑定以及人類基因突變（mutation）或多型性（polymorphism）分析。在病原鑑定方面，最著名的例子便是SARS病原體的診斷。而人類基因突變或多型性分析即所謂的分子基因檢測（molecular genetic testing; MGT），則是本篇的主題。長久以來，分子基因檢測常被用於偵測遺傳性突變，因此分子基因檢測實驗室多源自研究遺傳疾病的實驗室。由於已知的人類遺傳疾病有一萬多種，而其中約有1700種肇因於特定的基因突變，故遺傳疾病的檢測項目極為繁多。分子基因檢測也可用於偵測後天性的突變，如肺腺癌（lung adenocarcinoma）的上皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor; EGFR）突變。這類突變的檢測因可作為癌症標靶治療（targeted therapy）的依據，而在目前十分熱門。至於基因多型性分析，除了可被應用在鑑識科學上，還能用於預測某些表型（如肥胖）的出現機率，亦可拿來評估某些個體對某種藥物的反應，亦即藥物基因體學（pharmacogenomics）。

由於分子基因檢測的用途甚廣，使用者自然與日遞增。根據「經濟合作與發展組織」（Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD）對18個國家（德國、捷克、美國、澳地利、比利時、加拿大、芬蘭、法國、愛爾蘭、義大利、日本、挪威、葡萄牙、西班牙、瑞典、瑞士、土耳其、英國）的調查發現， 分子基因檢測的案例正以驚人的速度成長：其案例在2000年為87萬例，到了2002年，已成長至140萬例。單就西班牙一個國家，在2001年就有4萬5千例。龐大的案件使得分子基因檢測實驗室在近10年來如雨後春筍般出現在世界各國。根據「歐洲分子基因品質網」（European Molecular Genetics Quality Network; EMQN）的調查，光是歐洲就有751個分子基因檢測實驗室，分佈在21個國家，其中120個實驗室是商業性的。這些實驗室的業務量平均每年約1100例，有些商業性的實驗室業務量更為驚人，例如英國的Orchid Biosciences單是在纖維囊腫（cyctic fibrosis）這項檢測的業務量就高達每年6千例。由於分子基因檢測項目龐雜且尚在不斷增加，不可能有實驗室能獨自提供所有的檢測服務。因此，跨國性的轉介（cross-country referral）相當常見。根據OECD統計，上述的18個國家中，在2001年就有1800例的跨國轉介案例，故分子基因檢測比其他醫學檢驗更容易形成國際化（internationalization）。

分子基因檢測與現行之各種醫學檢驗最大的不同之處在於，分子基因檢測不僅具有診斷性（diagnostic），也具有預測性（predictive）。一般的醫學檢驗只能檢查疾病是否發生，分子基因檢測卻可以預測疾病的發生。舉例來說，乳房攝影只能檢查出一位婦女是否已罹患乳癌。但是分子基因檢測卻能因為偵測到BRCA1突變的存在，而讓醫師預測該婦女在70歲時會有70%的機會罹患乳癌。正因為分子基因檢測具有疾病預測的特性，它的影響程度比一時性的醫學檢測更加長遠。因此，品質不良的基因檢測所造

成的後果也涉及更多層面。然而，基因檢測錯誤卻時有所聞。根據EMQN的調查，杭丁頓氏病（Huntington disease）的分子基因檢測誤診率竟高達1.3%。

既然使用者數量龐大，檢測結果又影響深遠，分子基因檢測比起其他各種醫學檢驗，更需要嚴格的品質保證（quality assurance）。此目標可藉由下列要求達到：（1）實驗室認證（laboratory accreditation）、證明（certification）和許可（licensing）；（2）外部品質評估（external quality assessment; EQA）或能力測驗（proficiency testing; PT）；（3）內部品質控制（internal quality control）；（4）遵守標準作業流程（standard operating procedures; SOPs）。OECD的調查發現，最重要的MGT品質保證指標是「認證」，其次才是主管在專業的教育訓練。

「認證」是對實驗室能力（competence）的正式承認。要獲得認證，必須通過稽核人員的現場稽核，稽核範圍包括實驗室的管理、環境、政策、操作過程，以及特定的技術能力。對於不同類型的實驗室，稽核標準也有所不同，ISO15189標準適用於一般醫學實驗室，但並非針對分子基因檢測實驗室；ISO17025標準則適用於所有實驗室。由於認證過程包括稽核實驗室的基礎架構（infrastructure）及評估所有的品質管理和品質，因此，能通過認證的實驗室必須具備足夠的人力、其人員有適當的資格和訓練，和詳細的文件記錄，如檢測的標準作業流程。此外，還必須證明其檢測結果已通過外部評估。OECD的調查發現，目前的實驗室中，只有56%通過認證。而實驗室不願參加認證的主要原因是費用太高和該實驗室所在的國家並無此要求。

「證明」不如「認證」嚴謹，它只是一種品質管理的指標。它需要通過內部定義的品質管理，但不需通過「比照外部標準所訂的能力鑑定」。ISO9001:2000就是一種可使用於「證明」的標準。歐洲委員會聯合研究中心（European Commission’s Joint Research Center）的調查發現，高達46%的實驗室從未接受過官方的監督。在美國，即使所有的實驗室都被要求必須通過「臨床實驗室改善修正案1998」（Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1998; CLIA），但還是有約10%的實驗室沒有獲得「證明」。OECD的調查發現，獨立實驗室及高業務量的實驗室有較高的比例通過「認證」或「證明」。

「許可」指的是獲得政府的允許去經營實驗室。申請單位必須記載實驗室的所在位置、其所屬機構的責任，以及實驗室的業務（如服務項目表單）。政府會給予申請單位官方的註冊，甚至還可公佈之。許可執照的發放不見得必要經過正式的稽核，所需的費用也常是小額金額而已。OECD對18個國家的調查發現，有12個國家要求實驗室必須獲得「許可」才能執行分子基因檢測，而另外有6個國家（捷克、芬蘭、愛爾蘭、瑞典、土耳其、和英國）並無此要求。

外部品質評估或能力測驗（PT／EQA）是以同一種檢測來評比不同實驗室的表現。常見的PT／EQA機構為EMQN和美國病理醫師學院（College of American Pathologists; CAP）。在執行評比時，這些機構通常會提供參加考評的實驗室一些已知且確認基因型的生物檢體。參加考評的實驗室將答案回報後，專家群再對回報的答案進行評分，並給予個別評論。若是表現不佳，參加考評的實驗室會被要求改善其缺失和提昇表現。在歐洲，參加PT／EQA是自願性質的。OECD的調查發現，只有74%的實驗室參加過PT／EQA。此外，歐洲委員會聯合研究中心的調查指出，即便是參加PT／EQA，大多數的實驗室也只是參加少數幾個檢測項目的評比而已。參加超過5個檢測項目評比的實驗室還不到四分之一。提供多達10項以上分子基因檢測

項目的實驗室，竟然僅有三成只參加一項PT / EQA，這實在令人難以想像。調查也發現，業務量愈少的實驗室愈不會參加PT / EQA，這可能是業務量少的實驗室較專注於獨特項目的檢測，而PT / EQA機構欠缺那些特殊項目的檢體樣本之故。約30%的實驗室未參加PT / EQA的原因是因為工作人員時間不足，這顯示人力不足是分子基因檢測實驗室普遍存在的問題。

分子基因檢測是近年來才產生的專業，絕大多數操作這類檢測的人員來自研究單位。然而，「研究實驗室」（research laboratory）和「檢驗實驗室」（service laboratory）卻有截然不同的專業性質。所謂的「研究」或「實驗」是指研究人員在想像力可自由發揮的情況下進行科學活動；而「檢驗」則是合格的專業人員在標準作業流程上進行精確的測量。這兩種專業人士在工作崗位上會面臨不同的困難與挑戰，而他們解決問題時的思考模式也不會相同。調查發現，很多操作分子基因檢測的人員不是很瞭解「檢驗」的精神，而把「檢驗」和「實驗」混淆在一起。甚至還有不少實驗室人員搞不清「許可」（licensing）與「認證」（accreditation）之間的差異。因此，有必要把「實驗」人員與「檢驗」人員的專業訓練進行區分。「實驗者」在轉換跑道成為「檢驗者」之前，必須接受轉型時所需的職前訓練。現舉一例說明「實驗」與「檢驗」的差異。由於分子基因檢測試劑中，只有少數套組通過美國美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration; FDA）或歐盟的CE標章，因此大多數的實驗室會使用自製（in-house）的試劑，如自製的寡核苷酸引子（oligonucleotide primer）等。這樣的情況使某些由「研究實驗室」轉型而成的「檢驗實驗室」發生問題，因為它們經常對自製的試劑省略「確認」（validation）的過程。研究者在進行分子生物學「實驗」時不需要套用品管流程，並不代表日後他們將此技術使用在「檢驗」時，可以迴避常規的品管監控。然而困難的是，「實驗」與「檢驗」之間不可能以涇渭分明的二分法去分割，因為分子基因檢測在醫學科學進步的過程中常要改進與增加其檢測項目，而這又端賴「研究實驗」為基礎。在這種情況下，「檢驗者」必須同時扮演「實驗者」，才能確保實驗室的水準能與日遞增。

分子基因檢測牽涉的醫學及倫理層面往往既深且廣，因此許多國家都要求對之嚴格把關，以免有濫用之虞。在某些情況下，家庭醫師可擔任把關者（gatekeeper），開立醫囑進行分子基因檢測。有時則需要基因諮詢師及遺傳學家等專家參與把關。在荷蘭，甚至只有遺傳學專家才能開立分子基因檢測之醫囑。根據OECD於2003年對18個國家進行的調查，只有3個國家（德國、捷克、美國）允許讓病人直接向實驗室要求進行分子基因檢測。但不論是否有醫師把關，「告知同意書」（informed consent）（又稱為「知情同意書」）都是分子基因檢測必要的一環。「告知同意書」需記載分子基因檢測的風險與益處；需讓受試者瞭解其自主權及個人隱私會獲得保障；需讓受試者知道他們有機會獲得陽性或陰性結果的相關資訊，亦包括沒有結論的結果（inconclusive results）；需讓受試者知道他們可能承擔瞭解真相後的精神壓力，包括：決定是否接受治療以預防或減低其基因缺陷帶來的不良影響、可能出現目前尚無法治療的局面、得到不期望的結果、決定是否要把檢測結果告訴其他關係人、因檢測結果而帶來之工作及保險的承擔風險、對下一代的影響，如中止懷孕等。最後還要告知受試者，其檢體是否可長期保存和是否可作其他用途等。在執行分子基因檢測之前，檢測人員必須讓病人仔細閱讀「告知同意書」並獲得其簽名，這是一個必要的「過程」，而不單只是合約而已。

在美國，約有63%的實驗室都會習慣性地無限期保留檢體，以便將來必要時可調出來重新驗檢。無疑地，這是一種負責任的作法，可以在科學技術大為增進的時候，讓先前沒有確定診斷的檢體重新再獲得檢驗，進而得到解答。但這樣的作法卻不經意地碰觸到個人隱私的問題，因為受試者並未同意實驗室可隨時

且無限期地以其檢體進行「研究實驗」。因此，實驗室需要受試者在「告知同意書」上簽名，以表示他們瞭解並同意實驗室可無限期地保留檢體。

除非受試者直接向分子基因檢測實驗室要求檢測，否則受試者的檢體往往來自醫師。也因此檢體是醫師與病人討論後才能取得，故取得「告知同意書」的簽署應為醫師的責任，而實驗室人員只是在後端部份負責技術操作而已。若醫師認為取得「告知同意書」是實驗室的責任，那麼受試者便會在雙方的認知落差中，無緣見到「告知同意書」了。因此，臨床醫師與實驗室在合作之前必須先溝通並釐清彼此之間的責任。由於目前許多醫師不瞭解其獲得「告知同意書」簽署的責任，使得大約只有57%的實驗室在執行分子基因檢測前收到「告知同意書」。

若分子醫學是醫學的新潮流，則分子基因檢測的商業化是不可避免的趨勢。儘管「認證」能確保實驗室的品質，但仍有一連串的問題尚待釐清，包括：分子基因檢測的人員必須經由何種訓練取得資格？研究用的分子生物實驗要經由何種轉換過程才能成為可使用於臨床上的分子基因檢驗？分子基因檢測可用郵購（mail order）或店舖買賣（over-the-counter）的方式推廣嗎？當分子基因檢測糾紛出現時，中立的仲裁者有無足夠的知識瞭解其中的細節？若是衛生署無暇擔負起監督之責，那麼該由何單位負責稽核分子基因檢測？政府單位是否有政策白皮書來迎接它？這些問題不會隨時間演變而自然消失，只會因為更多人使用分子基因檢測而變得更加複雜。對於這些問題，吾人是要自己設法面對？還是等待歐美各國先行解決？若是選擇後者，那麼，基於分子基因檢測比其他醫學服務品項更易國際化的特性，這樣的選擇無疑是將生物醫學的商機拱手讓人。

BIOMEDICINE
生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL