

出國報告(出國類別：進修)

國衛院精準醫療種子人才
112 年國外訓練進修

服務機關：衛生福利部桃園醫院
姓名職稱：陳正斌主治醫師
派赴國家/地區：英國牛津大學
出國期間：2023/07/02 - 2023/07/15
報告日期：2024/01/31

摘要(含關鍵字)

精準醫學應用在治療需要根據不同的個體特徵，包括基因變異和環境因素量身打造，因此即使是同一疾病，在不同人身上會得到不同的治療，透過精準醫療為病人量身打造治療方案，主要的目的是要讓治療方式或藥物更加精準，以提升治癒率，同時減少不必要的副作用等。

國家為厚植相關人才，由財團法人國家衛生研究院辦理精準醫療種子人才訓練計畫，今(112)年是該三年計畫的第二梯次國外訓練，由牛津大學聖艾德蒙學院(St Edmund Hall) OXCEP 課程辦理，邀集各領域專家學者予以授課，除了熱門的 COVID-19 相關議題，課程內容包含感染症、神經學、腫瘤學、新陳代謝、AI、外科手術等，並且安排至牛津各實驗室及大數據中心參訪。

關鍵字：精準醫學、牛津大學、COVID-19

目次

摘要(含關鍵字).....	2
本文	
一、目的	4
二、過程	5
三、心得	9
四、建議事項.....	10
附錄.....	11

本文

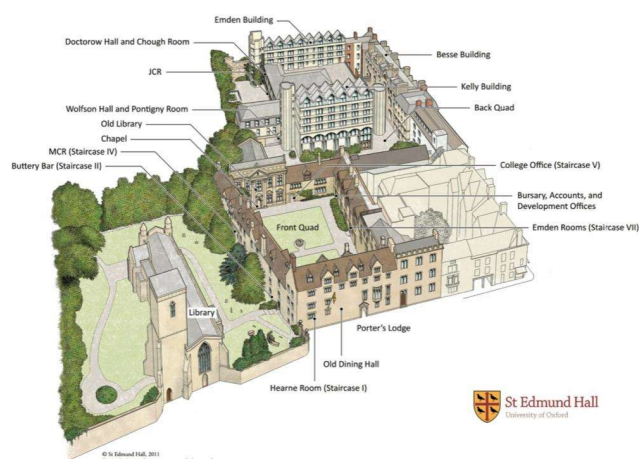
一、 目的

精準醫學是現代醫學進展的重要方向之一，其內容多元、包含的面向寬廣，從個體基因變異到環境交互作用因素都有相關，各種不同學科領域都需要培養相關人才，讓未來醫療更加進步且精準。國家為厚植精準醫學相關人才，由財團法人國家衛生研究院辦理精準醫療種子人才訓練計畫，該計畫共三年，本次為計畫的第二梯次國外訓練，由牛津大學聖艾德蒙學院(St Edmund Hall) OXCEP 課程辦理，邀集各領域專家學者予以授課，除了熱門的 COVID-19 相關議題，也包括腫瘤學、新陳代謝、AI、外科手術等。

二、 過程

牛津是一個多元化和歷史悠久的城市，離倫敦以西不遠。它是英國和歐洲重要的藝術、科學、技術和創新中心，也是生活和學習的絕佳場所。牛津是英國文化最多樣化的城市之一，擁有充滿活力和國際化的社群。它擁有兩所主要大學，約有 4 萬名來自世界各地的學生，幾乎佔該市人口的四分之一。

牛津大學是一個歷史悠久的機構，它是英語世界最古老的大學，目前已有九百多年的歷史。牛津大學在 2017 年、2018 年、2019 年、2020 年、2021 年和 2023 年泰晤士高等教育（THE）世界大學排名中位居世界第一，而辦理此次課程的聖艾德蒙學院(St Edmund Hall)是牛津大學最古老的學院之一，至今仍保留的學堂(Hall)名稱可以追溯到十三世紀，聖艾德蒙學院位於牛津市中心，是最大的學院之一，擁有約 400 名學生和 300 名研究生。



聖艾德蒙學院(St Edmund Hall)

由於今年課程在全球新冠疫情解封後舉行，課程主題多聚焦在疫情相關的研究以及經驗，以下為課程學習重點。

一、 精準且快速的治療發展-合作是關鍵

過去一個治療藥品的開發曠日費時，從早期的成份篩選、到完成三期的臨床試驗，最後量產到世面上，往往需要十年以上的開發。但當2020年人類遇到全球大規模的COVID-19疫情衝擊時，這樣的開發時程趕不上需求。在OXCEP課程的第四天，也就是2023年7月6日，病毒學教授Nicole Zitzmann向我們介紹了牛津研究團隊在

COVID-19疫情抗病毒治療的發展。

Nicole Zitzmann教授和其他研究人員在2020年3月18日啟動了COVID Moonshot計劃。他們建立了一個開放的平台，將他們所獲得的有關該病毒的所有結構數據發布在上面。他們無私的將所有病毒藥物開發中的研究成果在網上公開，並邀請來自世界各地的藥學學者，貢獻大家在分析和藥物設計方面的專業知識。全球各團隊把潛在具有治療性的成份提交到平台上，Nicole Zitzmann教授及其同事會在的實驗室中進行合成和實驗驗證，也會把實驗的成果回饋到平台上，全球的科學家就可以不必再重複試驗已經確認無效的成份了，這樣的合作機制大大減少科學家們試誤的時間，可以更快的找到有效的成份。這段期間全球合作測驗的數目隨著時間快速累積(Consortium et al., 2023)。

這一舉措得到了全球超過40個以上的研究團隊參與。在那段時間裡，來自全球各地的製藥和病毒學實驗室都參與了新冠病毒藥物的研究。甚至IT公司也向該平台提供了他們的計算資源供大家使用。化學合成公司自願協助設計和生產通過模擬確定的潛在有效藥物，為實驗提供所需的化合物。在全球人類的共同努力下，在五到六個月內找到抑制SARS-CoV-2 main protease (Mpro)有效的成份(Saar et al., 2023)。

通過這堂講座，不僅了解了抗病毒藥物開發中的尖端進展，更重要的，透過這次COVID-19疫情，人類展現了充分與不同領域的同事合作，能夠實現這些看似不可能的任務。

二、 臨床試驗的新面貌

過去不僅尋找潛在有效的藥物曠日費時，即使開發出有效的藥物，要完成後續的三期臨床試驗需也十分耗費人力和時間，2023年7月13日，Christopher Butler教授介紹他們在COVID-19期間展開了全英國的臨床研究計畫，這個計畫全名是「Platform Randomised trial of Interventions against COVID-19 in older people」(PRINCIPLE)。PRINCIPLE試驗於2020年3月啟動，在當時還沒有有效的藥物被開發出來之前，他們先測試已存在的藥物是否能夠減少COVID-19的恢復時間，並預防住院和死亡。PRINCIPLE試驗是英國國家成立的緊急公共衛生試驗平台，目標在尋找COVID-19的治療方法，特別是對於高風險病患，它為英國最大的COVID-19治療試驗，與許多臨床試驗不同，PRINCIPLE採用創新的遠程模式，可以在英國任

何地方通過網路招募參與者，有超過1000位家庭醫生參與這項計畫。

試驗的證據證明，常用的抗生素azithromycin 和doxycycline對COVID-19的治療效果不大(Butler et al., 2021; Christopher C Butler et al., 2021)；在2021年4月，PRINCIPLE試驗顯示，常用的氣喘藥物，即吸入式類固醇藥物budesonide，能夠有效地將恢復時間縮短約三天，並且很有可能也能減少住院的機率(Yu et al., 2021)。這些成果也改變了英國和其他地區的臨床治療方式。這項臨床研究計畫再次證實，集結眾人的力量，大家一起收案才有辦法收到3萬8千人這麼大的數量，可以快速達到足夠的收案人數、以及有效分析臨床試驗藥物的成果，並立即應用在臨床實務上。



食衣住行於牛津大學



課程中學員踴躍起立發言



離別晚宴歌曲練唱



牛津副校長 Prof. Bountra 課後合影



Sir William Dunn School of Pathology
參訪

三、心得

在牛津 OXCEP 課程中，教授們展示了如何在疫情流行中，快速又精準的找出有效的治療藥物，並且還在有限的時間內進行大規模的臨床試驗，這些都是過去三年全球所面臨的挑戰。在課堂上牛津的教授們展現出無私的合作精神，彼此同心協力發揮自己的能力一起面對疫情的挑戰，也沒有因為求快而放棄嚴謹的研究精神，因此在過去三年全世界不僅接受 AZ 疫苗的保護，也汲取不少來自英國研究的新知，這些研究發揮其影響力改變了這個世界。

台灣也在這次的新冠疫情中，出現類似集結全國之力進行臨床試驗-奎寧。在2020年初，當國外研究報告發現奎寧在體外試驗中有抑制SARS-CoV-2的成效後，衛生福利部召開全國部立醫院合作的臨床試驗，由桃園醫院為主責醫院，在當年清零政策之下台灣的新冠疫情較不嚴重，我們仍在二個月期間(2020年4月至5月)納入33位隨機分配研究個案、37位回顧性個案，我們的研究結果與國外一致，奎寧並無法縮短新冠病毒感染者的病程(Chen et al., 2020)。這樣的研究結果也的確改變當時的治療策略。與英國不同的是，這樣的全國性臨床試驗沒有持續推展或擴大，建立起台灣自己的大型臨床研究數據。

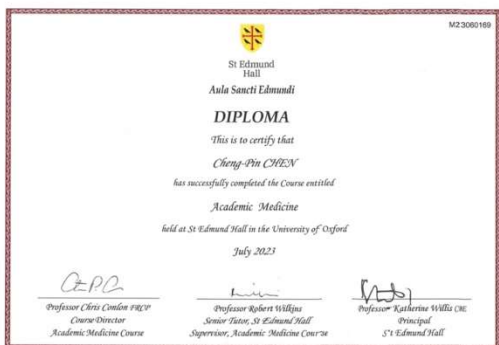
牛津大學以其嚴謹的學術環境而聞名，教授們在研究中也是各領域的頂尖，更令人驚訝的是，不同部門之間的合作能夠天衣無縫。從 Sarah Walker 教授介紹的 COVID-19 主動監測、Nicole Zitzmann 教授介紹 COVID Moonshot 計畫、到 PRINCIPLE 臨床研究計畫，這些開創性的跨單位合作對人類產生了巨大的影響，參與的團隊展現的整合和效率令人印象深刻，也非常欽佩教授們展示的無私奉獻精神。



與學院院長 Prof. Kathy Willis 下午茶



受頒結業證書



結業證書



課程結束大合照

四、建議事項

- 一、文化的建立需要時間，牛津大學近千年的傳統文化造就它今日的地位，從對教師的尊重到對研究的嚴謹，樹立學術典範。本院在成為醫學中心的過程中，不論是基本的臨床照護品質，延伸至教師學生的教育品質、研究的發展等，需要建立起良好的文化，以牛津大學在課堂中對學生的要求，讓學生了解不僅學習新知重要，對教師的尊重亦是建立品格的一環，而這樣的環境也影響所有學員們，大家不僅認真聽講也踴躍發言，讓課堂上充滿了一股正向的氣氛。
- 二、面對全球疫情爆發，牛津學者們精準且快速的展開主動監測、治療及臨床試驗，科學研究高度分工十分重要，其中跨團隊合作是關鍵。課堂上展現的全體人類合作精神，需要在台灣生根，人力資源原本就不豐沛的台灣，更需要團結合作，才有辦法在研究、甚至造福人類的議題上有所貢獻。桃園醫院有承接衛生福利部發起的全國奎寧臨床試驗計畫的經驗，除了院內跨科室合作，也要擴展院外合作才能讓桃園醫院的學術發展起飛。
- 三、牛津大學是英語系國家中最古老的大學，擁有近千年的歷史及悠久文化，不僅有相當優美的校園環境，從 Welcome dinner、與學院院長正式的下午茶、到結業典禮 Farewell dinner 對學員的禮儀、衣著規範，讓我們感受到人文上的優雅及薰陶，這樣的人文訓練是不知不覺中受到影響。如果能在較冰冷的醫院職場文化、或是教學的師生關懷上也有類似的人文素養，能讓桃園醫院往建立幸福企業的目標邁進。

附錄

- Butler, C. C., Yu, L. M., Dorward, J., Gbinigie, O., Hayward, G., Saville, B. R., Van Hecke, O., Berry, N., Detry, M. A., Saunders, C., Fitzgerald, M., Harris, V., Djukanovic, R., Gadola, S., Kirkpatrick, J., de Lusignan, S., Ogburn, E., Evans, P. H., Thomas, N. P. B., Patel, M. G., & Hobbs, F. D. R. (2021, Sep). Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Respir Med*, 9(9), 1010-1020. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00310-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00310-6)
- Chen, C. P., Lin, Y. C., Chen, T. C., Tseng, T. Y., Wong, H. L., Kuo, C. Y., Lin, W. P., Huang, S. R., Wang, W. Y., Liao, J. H., Liao, C. S., Hung, Y. P., Lin, T. H., Chang, T. Y., Hsiao, C. F., Huang, Y. W., Chung, W. S., Cheng, C. Y., & Cheng, S. H. (2020). A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PLoS One*, 15(12), e0242763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242763>
- Christopher C Butler, Jienchi Dorward, & Ly-Mee Yu. (2021, Mar 20). Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*, 397(10279), 1063-1074. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00461-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00461-x)
- Consortium, T. C. M., Achdout, H., Aimon, A., Alonzi, D. S., Arbon, R., Bar-David, E., Barr, H., Ben-Shmuel, A., Bennett, J., Bilenko, V. A., Bilenko, V. A., Boby, M. L., Borden, B., Boulet, P., Bowman, G. R., Brun, J., Brwewitz, L., Bvnbs, S., Calmiano, M., Carbery, A., Carney, D., Cattermole, E., Chang, E., Chernyshenko, E., Chodera, J. D., Clyde, A., Coffland, J. E., Cohen, G., Cole, J., Contini, A., Cox, L., Croll, T. I., Cvitkovic, M., Dias, A., Donckers, K., Dotson, D. L., Douangamath, A., Duberstein, S., Dudgeon, T., Dunnett, L., Eastman, P. K., Erez, N., Eyer mann, C. J., Fairhead, M., Fate, G., Fearon, D., Fedorov, O., Ferla, M., Fernandes, R. S., Ferrins, L., Filep, M., Foster, R., Foster, H., Fraisse, L., Gabizon, R., Garcia-Sastre, A., Gawriljuk, V. O., Gehrtz, P., Gileadi, C., Giroud, C., Glass, W. G., Glen, R., Glinert, I., Godoy, A. S., Gorichko, M., Gorrie-Stone, T., Griffen, E. J., Hahn, S., Haneef, A., Hart, S. H., Heer, J., Henry, M., Hill, M., Horrell, S., Huang, Q. Y., Huliak, V. D., Huliak, V. D., Hurley, M. F. D., Israely, T., Jajack, A., Jansen, J., Jnoff, E., Jochmans, D., John, T., Jonghe, S. D., Kaminow, B., Kang, L., Kantsadi, A. L., Kenny, P. W., Kiappes, J. L., Kinakh, S. O., Kinakh, S. O., Koekemoer, L., Kovar, B., Krojer, T., La, V., Lee, A. A.,

Lefker, B. A., Levy, H., Logvinenko, I. G., Logvinenko, I. G., London, N., Lukacik, P., Macdonald, H. B., MacLean, E. M., Makower, L. L., Malla, T. R., Matviuk, T., McCorkindale, W., McGovern, B. L., Melamed, S., Melnykov, K. P., Melnykov, K. P., Michurin, O., Miesen, P., Mikolajek, H., Milne, B. F., Minh, D., Morris, A., Morris, G. M., Morwitzer, M. J., Moustakas, D., Mowbray, C., Nakamura, A. M., Neto, J. B., Neyts, J., Nguyen, L., Noske, G. D., Oleinikovas, V., Oliva, G., Overheul, G. J., Owen, D., Pai, R., Pan, J., Paran, N., Payne, A., Perry, B., Pingle, M., Pinjari, J., Politi, B., Powell, A., Psenak, V., Pulido, I., Puni, R., Rangel, V. L., Reddi, R. N., Rees, P., Reid, S. P., Reid, L., Resnick, E., Ripka, E. G., Robinson, M. C., Robinson, R. P., Rodriguez-Guerra, J., Rosales, R., Rufa, D. A., Saar, K., Saikatendu, K. S., Salah, E., Schaller, D., Scheen, J., Schiffer, C. A., Schofield, C., Shafeev, M., Shaikh, A., Shaqra, A. M., Shi, J., Shurrush, K., Singh, S., Sittner, A., Sjo, P., Skyner, R., Smalley, A., Smeets, B., Smilova, M. D., Solmesky, L. J., Spencer, J., Strain-Damerell, C., Swamy, V., Tamir, H., Taylor, J. C., Tennant, R. E., Thompson, W., Thompson, A., Tomasio, S., Tomlinson, C., Tsurupa, I. S., Tsurupa, I. S., Tumber, A., Vakonakis, I., Rij, R. P. v., Vangeel, L., Varghese, F. S., Vaschetto, M., Vitner, E. B., Voelz, V., Volkamer, A., Delft, F. v., Delft, A. v., Walsh, M., Ward, W., Weatherall, C., Weiss, S., White, K. M., Wild, C. F., Witt, K. D., Wittmann, M., Wright, N., Yahalom-Ronen, Y., Yilmaz, N. K., Zaidmann, D., Zhang, I., Zidane, H., Zitzmann, N., & Zvornicanin, S. N. (2023). Open Science Discovery of Potent Non-Covalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. *bioRxiv*, 2020.2010.2029.339317. <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.339317>

Saar, K. L., McCorkindale, W., Fearon, D., Bobby, M., Barr, H., Ben-Shmuel, A., London, N., von Delft, F., Chodera, J. D., & Lee, A. A. (2023, Mar 14). Turning high-throughput structural biology into predictive inhibitor design. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 120(11), e2214168120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2214168120>

Yu, L. M., Bafadhel, M., Dorward, J., Hayward, G., Saville, B. R., Gbinigie, O., Van Hecke, O., Ogburn, E., Evans, P. H., Thomas, N. P. B., Patel, M. G., Richards, D., Berry, N., Detry, M. A., Saunders, C., Fitzgerald, M., Harris, V., Shanyinde, M., de Lusignan, S., Andersson, M. I., Barnes, P. J., Russell, R. E. K., Nicolau, D. V., Jr., Ramakrishnan, S., Hobbs, F. D. R., & Butler, C. C. (2021, Sep 4). Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*, 398(10303), 843-855. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01744-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01744-x)