

5- 基因治療帶來的新希望與人文隱憂



楊文光

► 美國杜蘭大學博士

現任 中央研究院生物醫學科學研究所研究員

專業領域 癌症分子標誌和基因治療
反轉錄病毒和基因轉移
樹突細胞之免疫生化學研究

重要經歷

國家衛生研究所癌症組特聘研究員

橡樹嶺國家實驗室生醫部門高等資深研究員



蔡甫昌

► 英國曼徹斯特大學生命倫理學博士

現任 台大醫學院社會醫學科講師、
臺大醫院家庭醫學部主治醫師

專業領域 生命倫理、臨床倫理、家庭醫學與社區醫學

代表著作

How Should Doctors Approach Patients- A Confucian Reflection on Personhood, Journal of Medical Ethics, 2001; 27:44-50

Ancient Chinese Medical Ethics and the Four Principles of Biomedical Ethics, Journal of Medical Ethics 1999; 25: 315-21

生命倫理四原則方法, 醫學教育; 4:140-54

重要經歷 國家衛生研究院論壇生命暨醫療倫理委員會委員
前金山衛生所暨群醫中心主任醫師

引言人

陳定信 院士：

過去人們對基因的了解不夠全面，不知道全部的基因加起來整個基因體怎樣作用。以車子來做基因體的比方，過去人們只看到車子在跑，不知道它的構造，現在科技可以拆解車子，仔細觀察大燈、小燈、輪子…，還進一步知道如果輪子不好，可以拿個好的來替換。

這其實就是基因治療的簡單觀念。只不過，修車子很單純，但如果替換的東西涉及這個個體，那就茲事體大，可能修理的同時，還會帶出另外的問題。今天的主題是基因治療帶來的新希望和人文隱憂，兩位演講者將會深入探討這項新科技可能給我們帶來的希望以及對倫理、法律、社會等各層面的影響和衝擊。



▲陳定信以車子來做基因體的比方，但車子壞了是修機械換零件，而基因治療卻是衝擊倫理、法律、社會等茲事體大的「生命」。（王英豪攝）



楊文光研究員

要討論基因治療的人文隱憂，應該要有理解的基礎，有理解才會有意見。我想介紹一些基因治療的例子，讓大家了解基因治療有哪些好處，或是有什麼問題存在。

1990年出現首例基因治療

基因本身是生命物質，用生命物質來醫療一個生命，可能會產生很大的問題。因為牽涉到生命，所以科學家在做基因治療研究或臨床實驗時，甚至還得翻閱古老的法典。大約在1984、1985年時，美國醫界就提議要做基因治療，而且有些技術已經到達臨床實驗的階段，但因為人權的考量，爭論了五、六年後，社會、宗教、法律各界才認同用體細胞來做基因治療，而且限定只能在其他治療方法完全無效時，才能施行基因治療。

美國第一例基因治療的案例是在1990年，用於一位ADA基因缺陷的孩子。這位病童罹患的是隱性遺傳疾病，因為基因缺陷，她的身體缺乏ADA酵素，體內的核酸代謝因此出現問題，與免疫有關的淋巴細胞也逐漸

死亡，因此幾乎完全喪失抵抗力。這個孩子出生後一直生病，非得住進氣袋內，連空氣都要過濾，但儘管如此，他還是會出現感染，這種疾病的患者壽命很短，多半活不過5、6歲。

基因治療這項疾病的方法是抽取病人血液，將血液中的淋巴細胞分離出來，在體外做培養，然後將帶有ADA基因的載體傳送到淋巴細胞，再注射回病人體內。這項治療讓原本住在氣袋裡的病童，可以回到學校，甚至游泳、打棒球，他現在十幾歲，至少已經活下來了。

不過，這項基因治療的療效也有爭議。因為傳統治療是讓患者注射ADA酵素，病童在接受基因治療的同時，並未停用這項酵素的針劑，所以有人質疑病童的好轉可能不單是基因治療的功勞。但是醫界一般認為ADA基因治療有效，譬如，去年論文報告，另一種基因（X染色體上Btk）缺陷引起的先天性免疫障礙，用同樣的基因治療方法可以完全治癒，病人並沒有接受另外治療，顯然表示基因治療的成功。

之後，基因治療案例幾乎呈幾何成長，現在全美大概有五百多件臨床實驗正在進行，大約有一萬個病人正在接受實驗。1994年，美國對基因治療有些遲疑，因為許多不治之症都求助基因治療，患者以癌症或愛滋病居多，但癌症並非單一基因疾病，而是多基因致病。過去



基因治療見效的案例都是單一基因疾病，美國官方認為癌症基因治療的臨床實驗言之過早，因此要求醫界必須多做些基礎研究。但這項建議並沒有強制力，臨床試驗仍是如火如荼展開，許多人覺得基因治療早晚會出問題，果然問題就來了！

1999年基因治療出事了

1999年9月17日有件轟動事件發生。當時我剛好去美國，一下飛機，兒子就告訴我，「基因治療出事了」！當時賓州大學正在為先天性O T C基因缺陷患者做基因治療，這也是一種隱性遺傳的單基因缺陷疾病。患者因為缺乏O T C酵素，蛋白質和胺基酸的代謝會出現問題，血液中的阿摩尼亞因此增加，會產生很嚴重的病症。

賓州大學先後為18個病人做基因治療，結果第18例病人Jesse Gelsinger卻不幸死亡。研究小組採取的治療方式是將含有OTC基因的病毒載體注射入肝動脈，採用的載體也是當時極為看好的腺病毒。醫界認為腺病毒的用量可以很多，甚至可比反轉錄病毒高出10億倍的量。當時那位病人注射的病毒量高達 3×10^{13} 次方，注射後便出現高燒，肝、腎相繼出現問題，最後全身器

官衰竭死亡。

這個案例震驚醫界，死因也眾說紛紜。有人說是注射的病毒量太高，也有人說這是過敏體質所致，就像有的人打盤尼西林沒事，有的人卻會過敏致死一樣。也有人說，這項實驗屬於臨床試驗初期，重點在探索治療的安全性和毒性，安全劑量還在摸索當中，前17個病人注射的病毒較低，慢慢增加的結果，終於在第18例病人身上用出問題。

其實當時出事的基因治療不只這個案例，美國食品藥物管理局（FDA）還曾停掉以下案例。那是用於治療冠狀動脈阻塞導致的心肌衰竭，臨床實驗方法是將一種會促進血管再生的VEGF基因，直接注射到心臟肌肉，20天內心臟血管會再生。這項試驗之所以被FDA停掉，是因為當時有位受試病人死亡，但因為這位病人除了心臟病，同時也罹患末期癌症，所以其死因究竟是基因治療或癌症，依然有爭議。

不過，這項方法雖然有爭議，但卻有一定的療效，FDA迫於病人的要求，今年2月不得不對這項臨床試驗解禁，但先前實驗造成死亡的研究主持人，則一直不能再做臨床試驗。

接受這項實驗最成功的案例，讀者文摘曾有詳細報導。那是美國德州一位農夫，他罹患冠狀動脈狹窄，做



了3次繞道手術都無法改善症狀，若要等待換心，則要排隊等候2、3年，這位農夫後來奄奄一息，只能臥床等待。後來他到波士頓接受基因治療，3個禮拜後就可下床，甚至回到農場工作。美國有一本週刊的一位專欄作者也接受過這項基因治療，他自覺症狀改善很多，他還公開說，他很同情美國副總統錢尼，因為他心臟開了3次刀，整個人病懨懨的，實在應該去做基因治療。這就是社會的壓力，儘管美國政府對基因治療管制很嚴，也限制研究單位慎選病人，否則不給經費補助，但美國社會多的是有錢人，政府不給錢，有錢人會給！

妙齡女接受豬腦細胞移植

還有一種治療是移植動物細胞或器官。美國最近有位年輕漂亮的女人四處演講，述說她接受豬腦細胞移植的經驗。她在19歲那年中風病倒，病況有點像是植物人，後來她接受一種全新的治療，醫生在她大腦中風壞死之處注入豬胚胎腦細胞，讓她重拾健康。

一個人的大腦裡有豬的細胞，總不免令人好奇。美國的中學生和小學生就問過這位女士，「妳晚上睡覺打呼是什麼樣的聲音」？「妳敢不敢吃豬肉」？

利用豬來治療人，案例還很多，包括移植豬胚胎的

細胞到大腦裡，可以治療巴金森氏症。還有人以受精卵轉植基因的方式改造豬的心臟，注入人類組織抗原及過敏有關基因成特殊豬種，讓人體減低對豬心的排斥，美國就有一名病人現身說法，他接受豬心移植，度過等待換心前的10天，豬心變成一種過渡橋樑，幫忙那些短時間內等不到心臟的人。

但這項治療也潛在隱憂。英、美科學家最近發現豬細胞中有一種新的反轉錄病毒，它進入人體後，有可能產生病毒重組，引起一種全新會普遍感染人類的流行性傳染病，這的確值得醫界重視。

之前我們說的基因治療都只是改造體細胞，但有些基因治療已經涉及生殖細胞，那就是粒線體遺傳疾病的治療。粒線體存在細胞質中，它也有基因，但這些基因和我們常說的基因是不同的。一般所謂的基因是在細胞核裡，數量將近4萬個，但粒線體的基因只有30多個，是一個很小的基因體。

粒線體基因出錯，也會導致遺傳疾病，而且屬於母系遺傳。只有女人能把粒線體基因傳下去給後代，父親即使有這項缺陷，也不會傳給小孩，因為精卵結合時，精子只有細胞核進入受精卵，細胞質根本進不去。

女性粒線體基因缺陷者若要避免生下有缺陷的後代，已有簡單方法可以矯正避免。醫界採取的方法是採



用正常女人的卵子，將卵中的細胞核去掉，再將細胞質注入缺陷女人的卵子內。然後再拿這個矯正過的卵子和精子做體外受精，受精卵就會有正常的粒線體基因。

不過，這個受精卵顯然是兩個卵子和一個精子的結合，會有兩母一父的爭議，而且這項技術改造的不再是體細胞，而是生殖細胞，這也引起很大的爭議。我認為，要改善這個困境的話，有個變通方法，就是另一個卵子的來源可以選擇父親的姊妹，因為兄弟姊妹的粒線體基因完全相同，用了父親姊妹的粒線體，等於遺傳來源還是只有父親和母親兩人，不會有兩母一父的爭議。

幹細胞——基因治療新方向

另一個爭議話題，就是幹細胞的研究。十幾年前，醫界就已經在小老鼠的胚胎取出幹細胞，培養後會變成一隻小老鼠。這項研究也應用到人體，美國威斯康辛大學3、4年前也從人類胚胎拿出幹細胞，在體外大量培養，利用不同的刺激方法，有的幹細胞會被引導成爲脂肪細胞，有的變成肌肉、骨骼等各種不同的細胞。這類研究將來會對治療疾病相當有用處，但因為會有複製人的疑慮，所以各界爭議不斷，柯林頓總統兩年前才表明支持幹細胞研究，但布希上台後，則持保留態度，目前

仍在爭議中。

同樣是幹細胞研究，成人骨髓裡頭也有幹細胞存在，它用一種基因產物的生長素來調控引導，可以變成軟骨細胞、硬骨細胞、脂肪細胞等。人體許多地方都存有幹細胞，研究人員可以把它分離出來，在體外大量生長，將來可用做各種治療。這些技術雖然不是基因改造，但卻用基因產物來做治療，這是基因細胞治療的新方向，也會是很熱門的研究。

國內的基因治療研究已有5、6年的歷史，規畫之初，就鎖定要做癌症基因治療的基礎研究。目前國科會的「基因醫藥尖端研究計畫」中，約有半數是在做基因治療研究，上述在美國已經展開的基因治療，其實國內的基礎已經發展的不錯，也有能力可以跟進。

此外，國內正嘗試以患者本身的樹突細胞來刺激免疫系統，這也是國際間癌症治療的最新趨勢。樹突細胞存在於人體的淋巴系統中，因為細胞周圍有樹枝狀突出的外觀而得名，它是控制人體免疫反應的重要細胞，可以刺激人體免疫系統的T細胞作用，達到對抗癌細胞的效果。

以樹突細胞治療癌症的步驟，一般是從患者血液中分離出樹突細胞，經大量培養後，再將患者的癌細胞抗原加入樹突細胞。研究人員將精密設計過的樹突細胞注



射回病患體內，這些樹突細胞因為表現出癌細胞的抗原，所以能刺激T細胞的免疫反應，進而殺死癌細胞。

目前國內有3項樹突細胞免疫治療研究即將進入臨床試驗，包括長庚醫院治療鼻咽癌和肝癌、台中榮總治療肺癌、台北榮總治療肝癌，其中前兩者已經衛生署核准，後者仍在申請中。

總體來說，體細胞的基因治療並沒有太多爭議，各界都認為可行；但有些人會主張，與其為長大後的患者治療，不如在母親的肚子裡就替他治療，可以一勞永逸。不過，胚胎的反應可能跟成體的反應不太一樣，所以美國還是禁止生殖細胞的基因治療。不過，上述提過的粒線體缺陷治療，也是涉及生殖細胞的基因改變，這種簡單的治療方法已施行在許多人身上，到底這算不算生殖細胞基因改造？這種治療能不能被接受？基因治療的原則和方向似乎不是一成不變，而是不斷在調整。

複製的愛因斯坦也會聰明絕頂嗎？

再來談談桃莉羊。桃莉羊的產生不是那麼容易，起初要從幾十隻母羊體內，取出5百多個卵，把卵的細胞核拿掉，再放進母羊乳房細胞的細胞核，以單性生殖的方式，讓這個細胞分裂，然後再放進去母羊的輸卵管

裡，讓它長成胚胎。在這個過程中，5百多個卵，只有29個產生早期胚胎，把這29個胚胎放進13隻母羊體內，13隻懷孕的母羊，最後只產生一隻桃莉。

就這個效率來看，若要複製人的話，需要多少個女人的卵子？而且技術上還有相當困難之處。目前桃莉羊已經出現一些問題，包括衰老和腦力不佳。我們總以為複製人會和本尊一模一樣，但基因和環境有交互作用，我們以為可以複製愛因斯坦，但複製出來的愛因斯坦分身，會不會那麼聰明，就很有疑問了。

我自己的實驗室裡也有複製鼠，但複製出的小老鼠有的沒有生殖能力，有的後腿出現癱瘓，這顯示打進老鼠卵子的基因出現「插入性的突變」，這在第一代可能看不出來，但繁殖幾代後就會出現問題。所以現在改造生殖細胞的基因，是有可能禍延下一代。不過這些問題一一解決的話，或許2、3百年後，情況會不太一樣。

另外，基因治療也有法律上的問題，所謂的「告知後同意」非常重要，基因治療的臨床實驗必須詳細為受試者解說安全性和療效。研究獲致的成果到底是病人的財產，還是研究人員的？在社會的衝擊方面，前面提到的移植豬胚胎細胞，現在醫界發現豬細胞裡有一種新的反轉錄病毒，一旦受移植的人類感染，這項病毒可能會在人體內進行病毒基因重組，產生一種全新的病毒，可



能為人類帶來無法抵禦的全新傳染病。愛滋病毒的產生，其實就是一個典型案例。



蔡甫昌 醫師

怎樣做才是對的？這是倫理的基本思考。以基因科技來說，基因治療可以治療許多疾病，造福許多病人，甚至還有很多商業價值。那我們該提倡基因治療嗎？我們要問的是一個行為的對錯，這是規範倫理學所要探討的核心問題。

這樣問其實還不夠，問題背後還有一些更根本的思考，像是「我到底想成為什麼樣的人」？「我想成為什麼樣的醫生」？「我希望活在什麼樣的社會」？如果社會沒有正義、沒有公平的話，其實很難有道德思考和道德行為。

基因層次 直搗慢性病原

40年前，台灣的十大死因是腸胃炎、肺炎、結核病、心臟病、腦血管病、腎水腫、腎炎、瘧疾等，十之七、八跟感染有關。過了50年後，最新的十大死因變成惡性腫瘤、腦血管疾病、意外傷害、心臟病、糖尿病、慢性肝炎、高血壓、自殺等，10個死因裡，有7個是慢性病。

抗生素進步之後，人們死於感染症的情況大為改善。現在平均一個人可以活到75歲，比半世紀前多了20年。但現代人罹患的是慢性病，醫學無法根治，只能用藥物、手術來控制，延緩疾病的進展，減少併發症的折磨。事實上醫學能真正根治的疾病並不多，主要是感染症。

然而基因科技為醫學治療帶來契機，因為慢性病除肇因於後天的健康行為（飲食、運動、菸酒、壓力處理等）外，主要和先天的遺傳基因有關。真正要治癒或有效控制這些慢性病，或者是預防這些慢性病的發生，除後天努力調理外，就只有靠基因層次的介入，如基因篩檢、檢驗和基因治療，才能直搗病因核心。

基因治療倫理的兩個原則

國外很早就開始關切基因治療的倫理問題。例如英國為此成立一個委員會名為「Clothier Committee」，並在1992年宣示兩個基因治療倫理的基本原則：第一個原則是：「人類與生俱來的天性有一個義務，那就是要以合乎倫理的方式去探索、鑽研、追求和應用科學研究」。這說明人類有一個義務，必須要做研究促進人類福祉，而且是要用合乎倫理的方式來做。第二個原則



是：「當對知識的追求與對病人利益的保護發生了無法避免的衝突與緊張時，對病人利益的保護必須勝出」。很顯然的，你不能爲了醫學目的而犧牲少數病患。

1998年的資料顯示，全世界有超過三百個基因治療臨床實驗正在進行，有超過3千個病患身上帶有遺傳工程改造過的細胞。美國的一份統計顯示，基因治療有63%用來治療癌症，20%用於基因疾病，12%用於愛滋病。除了少數成功的案例，體細胞基因治療的人體試驗大致上並沒有太亮眼的成績。

體細胞基因治療有什麼倫理議題呢？體細胞基因治療的對象是體細胞，針對已發病或將發病的病患在基因的層次作介入治療，這項治療不會影響下一代或人類全體的基因組合，所以體細胞基因治療的倫理議題與一般醫學臨床研究所考量的內涵大致相同。不過，我們也可以懷疑，當你用一個載體病毒運送基因到人體內，它不一定會走到你要它去的標的，它也許會跑到生殖細胞，造成你下一代可能帶有這個基因。這種機率不能說絕對沒有，我們還是要謹慎一點。

生命倫理學者LeRoy Walters曾指出，當我們要做基因治療時，必須要審視7個核心的倫理議題。

- 一：什麼病需要做基因治療？
- 二：除了基因治療，這個病沒有其他替代的治療方法

嗎？替代方案如果更好的話，爲什麼要做它？

三：實驗性的基因治療有哪些預期或潛在的傷害？

四：又有哪些預期或潛在的益處？

五：選擇參加實驗病患應該遵循哪些程序，才能確保過程的公平性？

六：應採取哪些步驟，確保病患或其監護人曾被告知研究內容，且出於自主同意？

七：病人隱私權和個人醫療資訊的私密性，是否能得到保障？

第一個問題看起來也許很簡單，但其實很複雜。舉例來講，癌症因爲沒有很好的治療方式，我們或許可以很快就決定要做基因治療，因爲反正是死馬當活馬醫。但有些慢性病，像是糖尿病、巴金森氏症，這些疾病會給病患帶來很多困擾、很多併發症，或導致殘障，造成社會的損失。但這些疾病其實有不錯的治療方式，藥物控制的效果還算不錯，但到什麼階段開始，你要以基因的層次來介入治療這些疾病？

風濕性關節炎不會致死，但患者會關節痛、行動不便，感覺非常痛苦，像這樣一個不至於致死的病，我們要不要冒險實驗用基因治療去醫它？肥胖算不算是一種病？肥胖和很多慢性病有關，有些人的肥胖與生俱來，如果基因層次的介入可以改善肥胖，那要不要用基



因治療來治療肥胖？甚至進一步用基因治療來塑身美容？

如何定義生病和健康？

所以說，第一個問題的考量牽涉很多根本的問題，像是我們怎麼定義生病？怎麼看待健康？如何評估一個人的健康狀況？如果基因治療可以改善一個智障兒的智力，讓他記憶力變好，變得比較專心，這算不算是很好的作法？那正常人能不能也運用這個科技，把IQ160提升到200呢？

什麼是基因治療該治療的疾病？這個問題看起來很單純，但好好思考之後，你會發現它有很深層的哲學意涵。如果你放棄傳統的方法，想改採用一個比較有風險的方法，你要如何評估這個風險？你必須考量好處是什麼？壞處是什麼？你會需要很多醫學研究的證據來回答這些問題，最後問問自己你想要的是甚麼？

再來談基因治療的公平性。舉例來說，有種腦瘤沒辦法開刀、沒什麼有效的化學治療方法，但有種基因治療可能有幫忙，美國國家衛生研究院曾支持的一項研究打算做20個病人的人體實驗，結果有1千個人來參加。這時候該怎麼選擇病患？有人可能拜託立委去請託，或

者說我的三叔公的六嬸婆是醫學院院長的小姨子，用各種方法來關說，這樣會不會影響到社會正義？

我們要怎麼選擇病人？要醫生來決定呢，還是成立一個委員會來決定？然而誰肯負這個決策，承擔決定別人生死的重責大任？

對於參加實驗的病人，你怎麼確保他們都是被詳細告知研究內容，而且是自願加入，沒有受到任何脅迫？醫師或許會告訴病人，「我現在有一種新的治療方法，不用這個方法的話，你大概就死定了」！或是「你如果不接受我所提議的這種治療，那就拜託你另請高明」。如果你是病人，你加不加入？透過這種對話，病人有沒有可能受到醫生的威脅，有種就要被放棄了的感覺？這時病人的加入，是不是一種自主的同意？

另外，如果一個基因治療的實驗成功了，有的研究人員會發表成果，記者也會來採訪。常見到的例子是：接受實驗的病童廣為人知，或許連身世背景都為大眾熟知，說不定連他上學時，老師同學都會對他指指點點，說是「喔！你就是那個什麼什麼寶寶的，我知道」。如此一來，這位病童的生活隱私是不是受到侵犯？

從紐倫堡宣言到赫爾辛基宣言



我們談到生命倫理的基本原則時，一些歷史事件對倫理思維會有指導的作用。一般學界認為紐倫堡大審是當代生命倫理學的濫觴。二次世界大戰期間，納粹醫生在很多戰俘身上做了許多非人道的人體實驗，這些人被實驗過後大概都被犧牲掉了。紐倫堡大審後，有7個醫生被判處絞刑，9個被判終生監禁，這種假醫學及科學進步之名的謀殺，曾造成超過上千上萬的犧牲者。

紐倫堡大審之後，促成紐倫堡宣言的制定。這個宣言後來成為1964年第一版「赫爾辛基宣言」之藍本，赫爾辛基宣言經過5次改版，二千年版是在英國愛丁堡制定的。這項宣言主要是制定人體試驗的相關規範，開宗明義的第一條即主張「病患自主的同意」絕對是必須的。

類似納粹醫生這種不人道的醫學研究其實不少。美國國家的公共衛生部門從1932年開始在阿拉巴馬Tuskegee這個地方，以400個罹患梅毒的黑人為對象，長期追蹤梅毒在他們身上的變化，另外還找200個正常的黑人作為對照。這項研究持續長達40年，研究人員沒有告訴黑人，他們罹患的是什麼病，甚至在這段時間內，人類發明抗生素盤尼西林，但病人還是沒有被告知並接受治療。

研究人員以誘騙的方法，告訴這些黑人血液有問

題，必須定期接受檢查，有時候還要做脊髓穿刺。研究人員提供午餐，幫黑人出車費，還告訴他們，萬一生病了會治療他們，惟獨梅毒除外，這項研究在1972年被揭露，幾年前柯林頓總統還為此代表美國政府向受害者致歉賠償。

哈佛大學麻醉科教授Henry Breecher於1966年在新英格蘭醫學雜誌指出，許多發表在頂尖醫學期刊的研究都有倫理爭議，他列舉了22個案例，其中有個個案是有一位母親的女兒死於黑色素細胞瘤，在她傷心欲絕時，醫生居然向她提議說爲了對這個疾病有多一點了解，希望把她女兒的癌細胞種植到她身上，看看會有什麼變化？結果這位愛女心切的母親，在接受癌細胞移植後405天死於同樣的癌症。

我想表達的是，醫學研究若沒有倫理規範的話，那真的太可怕了！不管是在納粹德國、美國國家公共衛生部門、知名的醫學中心，都有可能做出這些可怕的事。

1974年美國成立「生物醫學及行爲研究之人類保護國家委員會」，並在1979年發表報告（Belmont report），它揭櫫了「尊重人格」、「行善」、「正義」三個生命倫理原則。這三個原則經過生命倫理學家Beauchamp和Childress兩人進一步闡釋，成爲「尊重自主」、「行善」、「不傷害」、「正義」四原則，這四個



原則過去20多年成爲北美討論生命倫理和醫學倫理的金科玉律。

我們應用這四個原則去思考體細胞的基因治療，就要去問一些問題，包括受試者有沒有被充分告知研究相關訊息？他們充分理解這些訊息嗎？研究人員不能講一堆專有名詞，讓受試者有聽沒有懂，也不能對他們威脅、利誘。此外，受試者、家人、社會整體利益跟傷害有沒有經過周詳而有系統的評估？如果受試者心智未成熟，研究者或是代理決定者要爲他做最有利的選擇。當有過多病患希望參加實驗時，如何選擇受試者才能顧及公平性和社會正義？誰來決定？根據什麼原則或制度？一旦治療療效很好時，醫學報導見諸媒體，病患的生活隱私如何才能受到保障？

生殖及幹細胞治療的倫理議題

體細胞基因治療的倫理議題，其實跟傳統醫學研究沒有太大的差別。但一旦涉及生殖細胞或幹細胞的基因治療，問題可能複雜的多。

幹細胞一般是指胚胎發育早期的原始細胞；生殖細胞可能取自流產的胎兒，從他生殖器發展的部位去取得。這些細胞有很特別的功能，如果在這個階段就做基

因的介入治療，邏輯上當然很好，因為可以一勞永逸，一次校正遺傳疾病。至於體細胞的基因治療，就必須重複做，好比吃藥一樣，因為疾病已然形成，可說是木已成舟。

生殖（幹）細胞的價值不僅止於「用好的基因去修補或取代有缺陷的基因」，因為它屬於原始未分化的階段，屬於一種多能、甚至全能的細胞，一旦被培養成功，可能發展成各種不同類別的細胞、組織、器官，像是神經、肌肉、皮膚、內分泌，血液、肝臟等細胞，進一步應用治療的疾病可能包括巴金森氏症、老人癡呆症、白血病、腦中風、心臟病、糖尿病、多發性硬化、風濕性關節炎等等。

如果再進一步利用複製的技術，把病人的體細胞核取出轉植入卵子中，刺激它發育成爲胚胎，在取得胚胎的幹細胞後，視病人的需求，可以把幹細胞培養成病人所需要的細胞或組織，治療各種疾病，這不但可以解決器官荒的窘境，也可以避免異體移植的排斥。這項技術目前已有動物試驗成功，用這項方法培養出老鼠的心臟肌肉細胞，而複製的心肌細胞可以接收心臟搏動之訊號，同步收縮跳動。

這個光明的遠景，有很多令人期待和擔心之處，它的倫理議題比體細胞的基因治療還要困難。反對這項技



術的理由很多。

第一是科學上的不確定性。人類基因的管控機轉太複雜，這項技術必然會對受試胚胎造成過多無法預料、影響深遠的醫源性危險或傷害，而且可能連下一代一起遭殃，因為風險太多，所以反對者主張不能做。

第二個反對理由是這項技術會助長優生主義 (eugenics)，並減少人類基因的多樣性。優生其實是個不太好的字眼，西方多將它和納粹的種族優越感及國家操控生育聯想在一起。試想胚胎（幹）細胞的治療被用來做一些功能的促進，像是訂做190公分的長人或是金髮碧眼的外貌，這難免會引發訂作嬰兒風潮，或形成「基因超市」，只要勾選想要的基因，科技就會為你達成願望。如此一來，大家都追求某些相同的標準，人類基因的多樣性會因而減少。

第三個反對理由是資源分配上的考量。有些人認為胚胎（幹）細胞的治療不符經濟效益，因為胚胎植入前的遺傳診斷就能過濾出有基因缺陷的胚胎，只要棄置這些缺陷胚胎，植入健康的胚胎即可，不必耗費資源研究生殖（幹）細胞的基因治療。像是早就廣為採用的絨毛膜取樣、羊水穿刺，都可以達到同樣目的，而且不用多浪費錢。

第四個反對理由是人類權利跟尊嚴的問題。有人認

爲人類與生俱來擁有基因不被改造的權利，這是一種基因遺產，未來的世代在未被徵詢同意的情形下，就被改造基因，也是違背他們的基本人權，將來或招致未來世代的埋怨。

此外，人類（幹）細胞基因治療等於把前胚胎（pre-embryo）當成病人，但病人是需要被保護的，然而這類研究的危險性這麼大，失敗率這麼高，勢必會有許多無辜的人類胚胎被犧牲，甚至產生許多因治療失敗的畸形兒。在保護病人前提下，這類治療的正當性無法被認可。

反對者還認爲，如果基因治療是致力於消弭殘障，那是不是助長社會對殘障人士的歧視跟無法接受？劍橋大學傑出的天文物理學家史帝芬·霍金（Stephen Hawking）因爲運動神經元疾病造成無法活動，他無法講話，必須靠輪椅活動，但他靠手指打字由電腦來發聲，他告訴世人：「我活得比生病前還要快樂」，所以生命價值如何認定？誰能認定呢？

但是，也有人贊成生殖（幹）細胞的基因治療。贊成理由第一個是生殖自主權。父母有道德上的權利希望並嘗試努力去生育健康的下一代，並減少懷孕及生產的危險。如果這項治療可以避免生出罹患遺傳疾病的孩子，那父母不僅應該被容許，而且有義務要使用這項科



技，否則將來的孩子可能也會埋怨。

第二個贊成的理由是醫療效益。對於許多人類遺傳疾病而言，生殖（幹）細胞基因治療是唯一可能治癒它們的希望，這種從胚胎階段介入的治療是最有效率的作法，要是採用體細胞基因治療，就必須重複施予，而且還會遺傳給下一代。如果好好做生殖（幹）細胞的基因治療，許多遺傳疾病會慢慢消弭，久而久之，連基因篩檢或體細胞基因治療的需求都會減低。

第三個贊成的理由是著眼於未來世代的福利。人類有行善避惡的道德義務，當生殖（幹）細胞基因治療可行時，人類便有道德義務去使用它，用以避免疾病，將痛苦遺傳到未來的世代。

人類胚胎是不是「人」？

支持和反對生殖（幹）細胞基因治療的人，都有他們言之成理或說理不足的地方。我們討論這個問題，可以不斷追問，不斷思辯，我想指出這項討論真正的核心倫理問題，其實是人類胚胎道德地位的界定問題。到底我們怎麼看人類的胚胎？胚胎到底是什麼？我們對它的道德義務是什麼？

胚胎從一個受精卵慢慢發育，是一個持續的過程，

它身上有胎盤，被包覆在羊水裡面，放在母親的子宮裡。不過，胚胎被培養出來以後，也可以放在液態氮裡冷凍，可以保存5年、10年。我們怎麼看待胚胎？人類胚胎是不是人？胎兒是不是人？

如果人類胚胎不是人的話，研究者是不是就可以無限制的對無數胚胎進行研究，研究完畢就丟棄？如果我們把胚胎當成人，相關研究就很有爭議了，因為你不能在一個人身上做那麼危險的事。然而，胚胎什麼時候開始算是人？是精卵相遇的那個時刻嗎？還是6個月大？到底該從哪個時間點算起？

到底什麼是人？什麼特徵、什麼理由讓一個人在道德上有他的價值，而值得被尊重、被保護？主張「潛力說」的人認為受精卵該被當作人，因為它開始有潛力成爲一個跟我們一樣的成人，既然有這個潛力，我們就該給它機會。

但「潛力說」很弔詭。我能不能說我有潛力成爲這個中華民國總統？或許機會很低，但不能說絕無可能吧！既然如此，那是不是表示我可以要求被當成總統般對待？其次，胚胎和受精卵有潛力成爲一個人，那精子和卵子有沒有潛力成爲一個人呢？精、卵、受精卵、胚胎都有潛力成爲人，雖然不見得都會成功，你要不要把它當作一個成人來尊重？



在座每一位聽眾都有潛力在有朝一日變成一團死肉、一堆白骨，那我能不能把你當做死人、當做白骨來對待？「潛力說」仍有它的困境要去解決。

英國探討生命倫理實務的Nuffield Council，曾對幹細胞基因治療有一些結論。他們認為，這項技術將對醫療照護帶來重大進步，但因為使用到人類胚胎跟胎兒屍首，所以爭議很大。他們認為，從捐贈的胚胎取得幹細胞培養，並不會對胚胎不尊重，因此建議為治療疾病而使用胚胎幹細胞來培養組織的研究，應該被允許，相關法規也應修正。但是他們也強調，胚胎的來源應使用人工協助生殖治療過程所剩餘而準備棄置的胚胎或流產的胎兒為宜，並且應透過捐贈、不得買賣，不允許刻意製造胚胎。

針對捐贈胚胎者，也要有告知後同意的作法，讓流產者知道你要拿他們的胚胎做研究。因為從胚胎上的DNA，可以循跡鑑定出胚胎的父母是誰，捐贈者不是捐完就沒事了。研究者要讓捐贈者知道這個狀況，也要讓他們知道後續的可能研究方向，給他們一個表示同意或反對的機會。

複製人到底有沒有好處？

對生殖（幹）細胞基因治療的反對聲浪，主要都是擔心會被拿來做複製人。歐美各國現在都明文禁止複製人，但有心人有沒有可能跑到地中海或其他法律管不到的地方去做？桃莉羊被發表的時候，都已經7個月大了，所以或許有一天有科學家在發表複製人成功時，那個小baby就爬進會場來了！

儘管爭議很大，但複製人對人類有沒有好處？有沒有人很需要這個科技來幫忙他？這裡有幾個案例：一位先生很年輕就罹患了血癌，他因為接受化學治療而喪失生育能力，所以希望透過複製技術，和太太生個小baby，你覺得他理由正當嗎？女同志想用複製技術來擁有兩人遺傳基因的後代，你覺得如何？因卵巢早發性退化而沒有辦法排卵的女人，她為了擁有基因相連的子女，也想借助複製人技術，這又如何呢？痛失愛子的母親想要留下兒子身上的組織，希望有天可以透過複製技術造福家族的親人，這樣可以嗎？

我想用我的家庭為例，說說我的想法。我女兒出生時，因為頭部的姿勢不好，卡在產道出不來，媽媽痛了24小時之後，醫師決定必須剖腹產，孩子生下來之後很健康。我的兒子也不太幸運，他是臀位產，屁股在下



面，自然生產風險較大，後來也是剖腹產下。回顧四〇年代時，我們的十大死因裡，就有「週產期死亡」這一項，很多媽媽或小孩在生產時就不幸死亡。

如果我一家生活在古代，沒有生殖科技和先進的醫療技術，我可能失去太太，也可能失去兒女，也不會有這麼一個可愛的家庭。所以我想，如果有天我的家人罹患某種疾病，唯有基因治療能幫助他們時，我該怎麼辦？我要不要貿然使用這種新科技？我必須認真的考慮。

每一個新醫療科技的發展，都是爲了可能嘉惠某一群不幸的病患，但同時也會對社會帶來不同程度的衝擊。基因科技的發展影響深遠不可不慎，但是當我們在探討基因科技對倫理、社會、法律的衝擊時，僅訴諸直覺、個人喜好或社會傳統是不可靠的，我們必須冷靜理性地思辯，秉持批判思考的態度，並且避免囫圇吞棗。

當醫療科技能合理地爲一群不幸的人帶來希望時，我們必須有適當、嚴肅、沈重的理由時，才能對這項科技說「不！」而如何在一個尊重多元價值的社會中去尋求交集的共識、在追求促進人類福祉的同時能重視人性尊嚴，乃是21世紀科技與人文學者必須審視與對話的重點。

問題與回答

Q：請問以豬腦植入人腦中時，豬腦是以何種形式輸入的？是以分離的個別神經元或是已經成為突觸的組織植入？或者只植入部分細胞質或基因片段？如何使植入細胞與原腦神經之形成成正常突觸？

A：楊文光——據我了解，是把細胞分離出來，直接注射到腦部病變之處。平常注射打進去的是細胞，如果豬腦細胞是取自胚胎，那它應該會比較有適應力，它會分化，和人的腦細胞更相合。國外研究至少有兩個接受治療的人，現在都很正常。只不過，這項治療的詳細運作機轉並不太清楚，到底豬腦細胞是不是還在人腦裡？還是豬腦細胞其實是提供生長激素，幫助刺激患者受傷的腦細胞恢復？這些問題還是未知數。

Q：打開潘朶拉的盒子是什麼意思？

A：蔡甫昌——大致意思是說，人們對一個小盒子內裝些什麼感到好奇，結果打開之後，沒想到放出來一大堆小精靈、小麻煩之類的東西。或許是說，好奇心可能會讓一個人得不償失。引申的意義是，一旦要開啓一些很有潛力、可能會對未來影響深遠的



事情時，就好像要打開潘朵拉的盒子，我們必須去承擔所有好或不好的後果。

Q：台大的史懷哲在哪裡？醫院、醫師在賺錢的原則下，有沒有好好去施行生物倫理的誓言？如何以合乎醫學倫理的要求來經營一家醫院？

A：蔡甫昌——我並不是合適回答這個問題的人。不過，我想專業倫理應該是醫學訓練的一部分，醫生也擔負一些社會責任。我相信，一旦一個醫師完成養成訓練後，他應該有這種素養，重點是他到底有沒有好好去做？其他利益有沒有凌駕他對病患的責任、對專業的堅持？不肖的醫生的確有，但請您有信心，仍然有許多醫生，他們在絕大多數時候，都很盡心盡力照顧病患，恪遵醫生的專業和誓言。

A：陳定信——我想回應這個問題，但不一定是提供答案。我們想做第一流國家的話，國民要有倫理道德的訓練和教育，尤其兩種人特別需要。第一種人是醫生，因為病人來找你的時候，他的命在你手上，如果沒有一套倫理來規範自己，將會非常可怕。第二種人是學法律的人，如果他們倫理的訓練不足的話，會做出比醫生更討厭的事情出來。我們不要忘掉，大社會裡面任何一個小圈圈，都能代表

整體社會的現象，如果我們在醫學界或法律界看到不正常的現象，可能就是社會不正常的一個反映。

Q：骨髓移植算不算是一種基因治療？

A：楊文光——骨髓移植是癌症患者在接受化學治療前，先把骨髓拿出來（因為做化療時，病患的骨髓會全部壞掉），治療後再輸回體內。如果是自體移植，用的是自己的骨髓，那不是基因治療。如果是異體移植，用的是別人的骨髓的話，那等於是把另一個人的細胞，放到病人身上，這稍微有些不同。

Q：桃莉羊在出生時已經有未老先衰的現象，為什麼會這樣？

A：楊文光——其實桃莉羊剛生下來時，還是個很漂亮的baby，只是1、2年以後，就開始老化。這個現象有個理論基礎，六〇年代時，曾有研究者將小孩的胚胎拿到體外培養，發現胚胎細胞在分裂到六〇代以後，就會死掉。如果這個胚胎細胞是取自50歲的中年人，那大概培養2、3代就會死了。

複製動物所用的細胞核，好像分裂到某一個程度就會死掉，那好像天生有的限制。所以說，如果桃莉羊是由5歲母羊的乳房細胞取出的細胞核所複



製，那等於它一生下來就是5歲了，如果本尊羊的壽命只有13歲的話，桃莉在7、8歲後也會面臨死亡。

不過，學界後來發現，老化和染色體尖端的分裂有關。細胞分裂過程中，染色體的尖端分裂不好，會慢慢變短，最後細胞就會死掉。現代科技研發一種酵素基因，可以種進去染色體的尖端，避免老化。這項新技術已經用於複製牛，這些牛就沒有桃莉羊老化的現象。

Q：我很贊同核心問題在於人的定義，如果反對胚胎是人的話，那麼對於植物人或腦疾患者，看法會不會有衝突？

A：蔡甫昌——這在當代生物倫理學是一個很大的爭議，就是到底什麼叫做personhood？我們將person翻譯成「人」，但在西洋哲學裡，它有不同的含意，和human being不大一樣。

人類是不是在具備某些特質之後，才進一步變成一個有位格的人，叫做person？傳統的看法認為，只要是人類種族的一份子，那當然就是人，應該被尊重。但這種看法有些困境，譬如有些新生兒生下來就重殘，你要不要救他？救他會增加他的痛

苦，或甚至他是無腦，也活不了多久，那要不要救他？或是說有個人已經完全癡呆，那我們還是要完全尊重他嗎？可以不救他、放棄他嗎？

這個問題在生命倫理學的辯論很兩極化，有人認為，當一個人還具備我們所尊重的位格的特徵時，他應該被尊重，權利應該受到保護；一旦他失去位格特徵時，就不一定要這樣做了。或許可以給他做安樂死，或是拿他的器官來做移植，只要能創造整體社會的最大福利，又不違背他本人意願的話，這些或許都可行。

這兩者之間是談不攏的，一定存在很多爭辯。對於植物人或新生兒重殘這類病人，家屬和醫師在醫療照顧過程中，游移於生的這頭和死的那頭，其實很困難做決定。

Q：請從宗教面來談人類的胚胎道德地位。

A：蔡甫昌——這類討論，宗教界人士大概不能缺席，不同宗教團體的看法大概也有所不同。我在英國有位同學，他是很虔誠的回教徒，他的博士論文探討很多生殖科技的倫理問題，也提出回教的觀點。

他說，胚胎取到道德地位的時間，和靈魂進去的時候相關。他查閱可蘭經等經典，參考亞里士多



德的說法，結論是40天，受精40天後，靈魂就進入胚胎，一團細胞組織開始變成有人性。這種說法奇怪嗎？他辯稱說，「你沒辦法證明經典是假的，也沒辦法證明我說靈魂進去是假的，那你至少可以接受我這一派的說法是很協調一致的觀點」。這種看法可以發表出版，還可以拿到博士學位，可見對這類議題的看法是很有討論的空間。

再來談談佛家，我不是很懂，若有錯誤請指證。佛家強調眾生平等，螞蟻和人的生命價值是一樣的，所以不能吃葷。如果你篤信這項說法，生活上有很多事情都要改變。佛教有個故事，佛祖在某一世，出身貴為王子，但是他見到山壁上有幾隻小老虎快要餓死，他心生憐憫，就縱身跳下山谷，讓自己摔死在谷底，以自己肉身去餵養那些小老虎。犧牲一條人命來救幾隻小老虎，佛祖覺得值得，這是眾生平等的觀念，也可能是一種意境，或是一種啓示。

針對基因科技的問題，社會中不同價值觀的宗教團體代表應該要呈現自己的觀點，在價值迥異的多元社會裡，我們該制定怎樣的政策或法律，這都需要經過討論、辯論。

Q：複製人在科技發展上是必須的嗎？

A：蔡甫昌——你要問的是一個倫理問題，我們要不要做複製人？一旦做了之後，道德上是對還是錯？你必須想辦法來回答。我剛剛已經嘗試很多的辯論，現在你要告訴我，你的看法是什麼？

Q：基因治療如果治療好了，下一代結婚生子之後，是不是就治療好？那第二代會怎樣？

A：楊文光——如果是體細胞的基因治療，治療好了以後，生下的孩子還是會承襲壞的基因。但很多時候，基因是隱性遺傳的，如果結婚的另一半基因是正常的，生下的孩子大概不會有問題。

Q：ADA基因缺陷既然有酵素可以治療，為什麼捨棄不用，而要用基因治療？

A：楊文光——那個酵素是蛋白質，蛋白質的半衰期很短，所以也許2天就要注射一次。至於基因治療，帶有ADA基因的淋巴細胞可能在體內花1、2年時間，就可以發揮活性，後來可能2、3年打一次針就好。甚至將來運用幹細胞治療，還可能一勞永逸，恢復患者的免疫功能，一輩子都不需要再治療。



Q：為什麼基因治療在理論上都是可行，但臨床實驗卻又有很高的失敗率？

A：楊文光——原因很多，美國國家衛生研究院一直強調，癌症的基因治療一定要有扎實的基礎研究，否則很容易失敗。第二個理由是病人的選擇問題，像我之前提到的心肌壞死的基因治療，因為病人本身有癌症，多少會影響基因治療的成效。

目前美國基因治療的臨床實驗大概都在臨床一期，這階段的實驗主要是看治療有沒有副作用？用量多少會有毒性？然後研究出一個剛剛好的劑量。第二期實驗則是好好控制操作這項治療方法，到了第三期實驗時，才大量的讓很多病人接受相同治療，這時才開始評估治療方法有沒有有效。

目前基因治療的臨床實驗都還在初期，還沒有評估療效。大家問成功或失敗這個問題，問的太早了！

Q：體細胞的基因治療是否會造成病人的基因突變？

A：楊文光——如果運送基因的載體是病毒的話，譬如反轉錄病毒，它會插入染色體，若插入的地方有基因受到影響的話，的確會引起突變。為避免這種

後遺症，美國醫界在做體細胞基因治療時，會在載體裡放另外一種基因，叫「自殺性基因」。比方說，萬一病患的淋巴細胞變成血癌時（因為載體本身在老鼠實驗時曾引起血癌），在用藥治療時，自殺性基因會鎖定癌細胞攻擊殲滅。基因治療的確可能導致基因突變，但目前從幾個做過基因治療5年、10年的患者身上，還沒有看到這個情形。

Q： 現在的生殖細胞基因治療是否被醫學界同意？

A： 楊文光—— 大部分醫學界人士，甚至本身從事基因治療研究的人，都反對生殖細胞的基因治療。因為這項治療風險太大，不僅大眾反對，我本人也反對。

Q： 先天性免疫不全可用基因治療嗎？劑量要多少？治療性高不高？

A： 楊文光—— 這個問題相當有趣。基因治療注射一些帶有正常基因的細胞回到病人體內，但其實病人身體絕大多數細胞的基因還是缺陷的，那到底該放多少個正常細胞到病人身體？我們知道，身體裡的淋巴細胞只要佔5%或是20%的量，就能把整個功能恢復回來，不一定要100%的細胞都是正常的。



Q：脂肪細胞可以用來培養幹細胞嗎？有多大的發展性？

A：楊文光——脂肪細胞目前大概不能用來培養幹細胞，但是幹細胞可以被刺激成爲脂肪細胞。譬如有的女士希望隆乳，需要脂肪細胞做材料，就可以取她的幹細胞出來，在體外培養成大量的脂肪細胞，再灌回去胸部，達到美容整形的目的。

Q：國內目前基因治療研究在醫療企業或產業的發展情形如何？

- A：楊文光**——國內4、5年前規畫基因醫藥科技研究時，因為注重基礎研究，缺乏企業發展前景，所以政府認為這不算是國家型計畫，而定名為尖端計畫。但真正講起來，基因治療有很多成果可以申請專利，有專利就有企業發展潛力，但國內研究人員在致力研究同時，很少想到要為成果申請專利，多半都是想要趕快將成果發表在國際第一流的期刊。但研究成果一旦發表，6個月後就變成公共財產，不能申請專利。現在我們正鼓勵研究人員，應該將有商機的研究成果專利化。
- A：陳定信**——楊教授回答的非常好，我只簡單補充兩點。第一點是基因治療成功案例不多的問題，事實上，我們要把基因送到目的地，同時還要能表現出基因的功能，也就是要製造出蛋白質產物，如此基因治療才有可能成功。這些過程需要大量的基礎研究，希望國科會能繼續支持。第二點是國內產業的問題，最近國內成立的幾十家跟生技有關的企業，其中絕大部分跟基因科技有關，最大的一家叫做「賽亞」，就是跟美國的Celera合作的公司。所以說，國內這方面的產業開始建立，我們希望將來本土科學家能有自己的研究成果出爐，建立起台灣的生技產業。