

出國報告（出國類別：107年出國進修）

107 年度前往英國倫敦國王學院聖約翰皮膚研究所報告

服務機關：國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱：楊省三醫師

派赴國家：英國

出國期間: 107/09/29~107/10/30

報告日期：107/12/4

摘要

英國倫敦國王學院聖約翰皮膚研究所是一間歷史悠久的皮膚學學術中心，是歐洲皮膚學界首屈一指的研究單位，引領世界皮膚科學研究的趨勢及潮流，與其合作的醫院為聖湯瑪士醫院 (St Thomas hospital)及蓋式醫院(Guy's hospital)，都是英國NHS系統中相當知名的醫院，這次便是前往這一個知名的研究機構進修，學習皮膚遺傳基因學與進行臨床研究。在蓋式醫院(Guy's hospital)主要針對遺傳性皮膚病進行基因分析，找出致病基因並給予適當治療，並參與聖約翰皮膚學研究所的實驗室會議及臨床試驗會議，了解國際皮膚科目前研究的主流和趨勢。在進修期間，發現罕見病例-Clouston syndrome(有汗性外胚層發育異常)的基因突變並於聖約翰皮膚學研究所的實驗室會議口頭報告；並認識國外皮膚科專家學者，進行意見交換及經驗交流，這對之後臺灣和英國實驗室的交流與合作有很大的幫助。另外還前往聖湯瑪士醫院(St Thomas hospital)，於皮膚病理學大師Eduardo Calonje教授門下學習皮膚病理，受益良多。這次在成大醫院及皮膚部支持下出國進修，進行研究及臨床案例學習，最大的收穫是認識國外的知名學者，體會國外訓練專科醫師的體制，及國外學者針對罕見疾病診斷的思路，進一步建立臺英合作的橋梁，雙方會因此有更緊密的合作關係，以期完成更多的臨床和基礎研究。

目次

一、目的.....	第 1 頁
二、過程.....	第 1 ~16頁
三、心得.....	第 17 頁
四、建議事項.....	第 18 頁

一、目的

- (一) 參與聖約翰皮膚學研究所的實驗室會議及臨床試驗會議，了解國際皮膚科目前研究的主流和趨勢。
- (二) 藉由參與討論，了解其他國家轉介來的臨床案例和罕見疾病的診斷和治療經驗，增進緩建及病的認識，並進一步反思本國是否也有同樣病例，並對照自己醫院病人的治療方針。
- (三) 發現罕見病例-Clouston syndrome(有汗性外胚層發育異常)的基因突變並於聖約翰皮膚學研究所的實驗室會議口頭報告。並認識國外皮膚科專家學者，進行意見交換及經驗交流。

二、過程

感謝成大醫院、皮膚科趙曉秋主任及各位科部同仁的支持，讓我有此機會前往這世界首屈一指的皮膚界聖殿—英國倫敦國王學院聖約翰皮膚研究所進修及臨床研究。過去就看到學長姐們前往世界各大醫學中心的心得分享，當時就衍生「有為者，亦若是」的想法，於是決定前往英國倫敦進修。

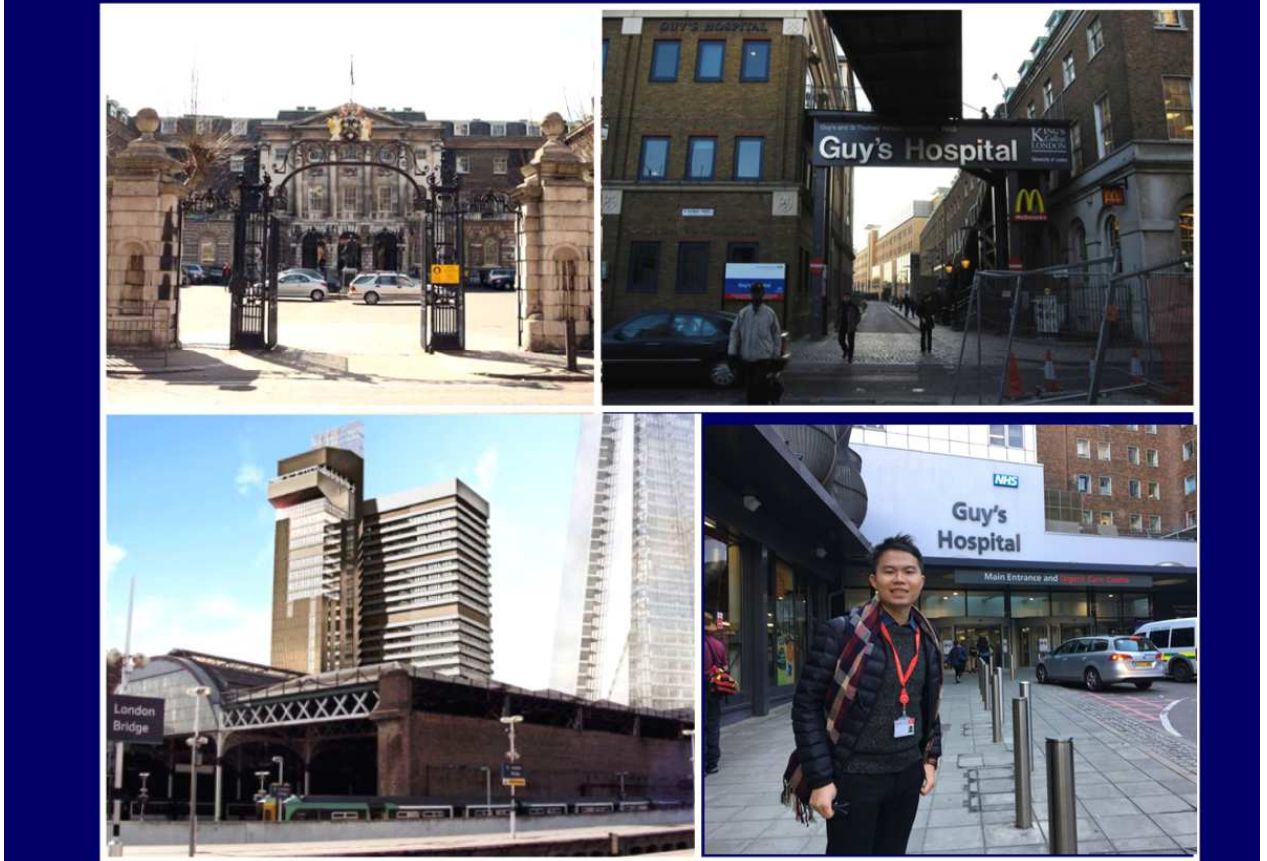
選擇英國倫敦國王學院聖約翰皮膚研究所進修的機緣，源自我在成大醫院當實習醫師時，John McGrath 教授受邀前來成大醫院皮膚部演講。「Every week, several new disease gene discoveries are occurring thanks to exome sequencing...」那是民國103年十月，一如往常的成大醫院門診大樓三樓皮膚科會議室，卻在這一天擠滿了專家學者，都是為了這位遠從英國而來的皮膚基因學專家— Professor John McGrath。我因為當時在皮膚科實習的原因，有幸坐在一個邊邊的位置，看這位大師手舞足蹈地將複雜的基因學，像高雅的料理，一道道端上來，不只豐富了我們的海馬迴，那幽默的言詞更讓聽者的顏面神經失控，時時會心一笑。John McGrath 教授是世界研究水泡疾病的專家，擔任英國倫敦國王學院的皮膚學教授，也是英國醫學科學院院士（Fellow of Academy of Medical Sciences），更在 103 年受聘為成大醫學院客座講座教授。他當時來臺主要是受到成大醫院皮膚科李玉雲教授與許釗凱醫師的邀請，計畫與我們有進一步的學術合作，並給予我們豐富的經驗分享。在這次演講後，我提出了一個關於 McGrath 教授臨床試驗的問題，並和他有進一步的訪談，和共遊我們臺南府城的機會，並提及希望能去他們實驗室參訪的心願。於是在畢業後自費前往英國倫敦國王學院聖約翰皮膚研究所進行6週的學習，並在104年兵役結束後再度前往實驗室進行三週的短期進修。這次107年的進修，是我第三次前往聖約翰皮膚研究所，對皮膚基因遺傳學進行更伸一層的了解與探究。另外，我還前往聖湯瑪士醫院(St Thomas hospital)，於皮膚病理學大師Eduardo Calonje門下學習皮膚病理，受益良多。以下分兩大部分詳述我在英國實驗室進行的研究內容及學習的新知。

(一) 於英國倫敦國王學院聖約翰皮膚研究所進行皮膚基因學研究

在聖約翰皮膚研究所，指導我的教授是John McGrath 教授，他目前是此研究所的主任，主持很多泡泡龍患者基因治療的臨床研究，並收集來自世界各地罕見的皮膚疾病，進一步進行基因分析，以期找出致病的機轉。我們的實驗室位在倫敦 Guy's hospital (蓋氏醫院)九樓，離地鐵站“London bridge”(倫敦橋)只有一分鐘的路程，交通十分方便。蓋氏醫院(Guy's hospital)和泰晤士河旁的聖湯瑪士醫院(St Thomas' Hospital)是倫敦大學國王學院的合作醫院，聖湯瑪士醫院有大量的病床以及急診部，而蓋氏醫院主要的功能是臨床研究。McGrath 教授的皮膚科門診和實驗室

都位在蓋氏醫院(圖一)。聖湯瑪士醫院在1215被稱為古老醫院(ancient)，醫院命名自St Thomas Becket。聖湯瑪士醫院醫學院在1550年建成。聖湯瑪士醫院聯同於1721年建成的蓋伊醫院稱為自治市醫院。1985年8月1日，聯合醫學及牙科學院再與聖約翰皮膚科學院合併。聯合醫學及牙科學院於1998年與倫敦國王學院醫學及牙科學院合併，成為蓋氏、國王和聖湯瑪士醫學院（Guy's, Kings & Thomas' Schools of Medicine）。

Guy's Hospital, London



圖一、倫敦 Guy's hospital。左上圖是倫敦國王學院醫學院，右上圖是從地鐵站出來後看到的 Guy's hospital 指示，左下圖是 Guy's hospital 全貌，九層樓的建築，右下圖是 Guy's hospital 大門入口

McGrath 教授是一位風趣、精力充沛且喜好訪客的長者，來到實驗室的第一天，他馬上熱情地為我們介紹實驗室的每一位新舊成員及周遭環境。蓋氏醫院中 Tower Wing 的九樓是聖約翰皮膚學科辦公室，也包括實驗室、會議室。研究人員每天來這裡查詢資料、寫論文；想做實驗時，隔壁就是實驗室，相當方便。我在實驗室中擔任臨床研究員的角色，與其他實驗室成員一起合作進行實驗和展開會議(圖二)。



圖二、聖約翰皮膚學研究所實驗室成員。左邊兩位是來自泰國的皮膚科醫師，他們來國學院攻讀碩士、博士，中間是John McGrath教授，教授右方是學者Alex，是我在實驗室的supervisor(監督者)，他也負責主持實驗室的重要會議，最右邊是Maria(瑪麗亞)，皮膚科住院醫師，負責收集臨床試驗的病人並進行臨床試驗。

由於 John McGrath教授實驗室在皮膚基因學的領域中是世界級的權威，加上發明全外顯子定序這個關鍵技術的 M.A. Simpson 博士長期和 Professor McGrath 有穩定的合作關係，故這次來的其中一個目的，正是想看看這邊的實驗室如何分析 whole exome sequencing (全外顯子定序)的結果，以及如何在茫茫基因海中，挑選出最關鍵的基因。而篩選基因之前，必須對病人的資訊和家族譜有深入的了解，否則無法產生假設，也難以去挑選適合研究的基因。因此例行性的案例報告在每周二的全外顯子定序會議中相當受重視，這也是 John McGrath教授一直在會議中提問的原因—他不能漏掉任何一個細節，並且每一場會議，都是科學邏輯思考的藝術。

其中，如何從眾多懷疑的突變中找到真正致病的基因是一件困難的事情，在多次的全外顯子定序會議後，我統整了以下的心得：

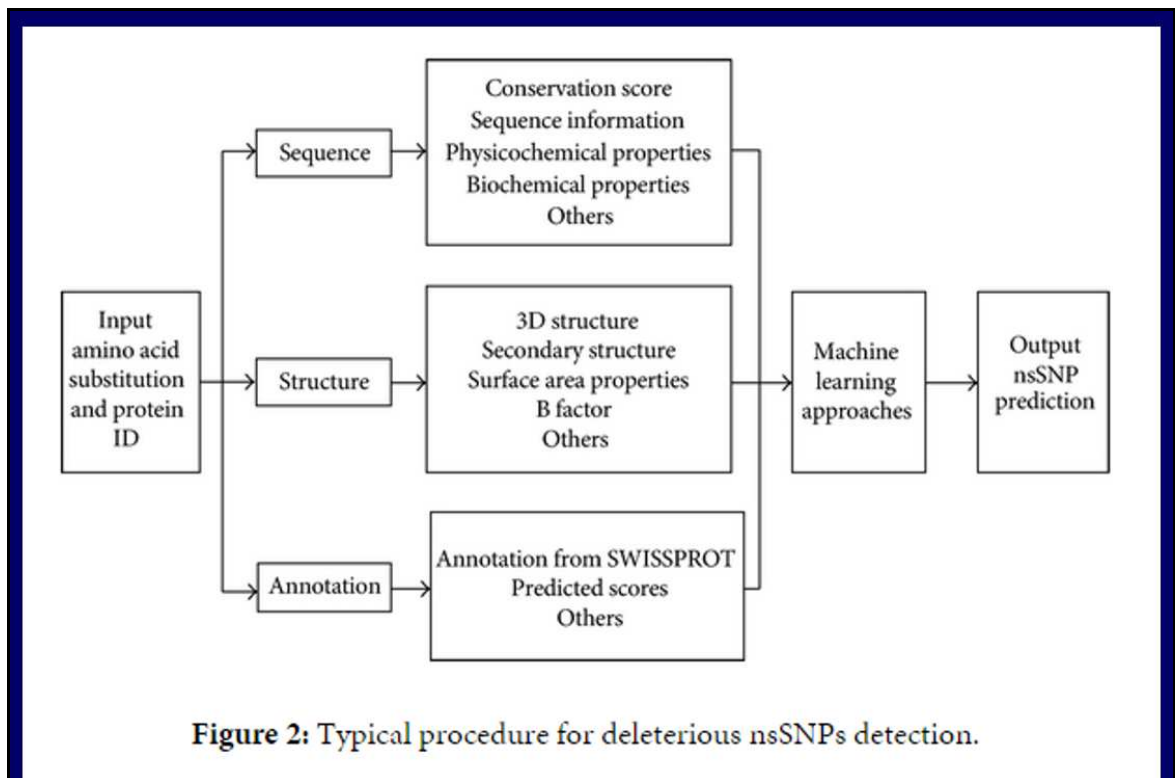
首先，我們會先得到raw data (初步結果)，被整理成 excel的格式如下：

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC				
17	Chr	Start	End	Ref	Alt	EB-MI	EB-CY	EB-CT	Func.ref	Gene.r	GeneD	Exonic	AACh	Gene fl	Funcio	Disease	Tissue	Express	Express	cytoBa													
39	1	1.0659333	1.0659333	T	G	#N/A	HET	HET	exonic	PEX14		nonsynony	PEX14:N	peroxisom	FUNCTIONC	DISEASE													1p36.22				
41	1	1.1E+08	1.1E+08	T	C	HET	#N/A	#N/A	exonic	SARS		nonsynony	SARS:NN	seryl-tRN	FUNCTIONC																		
44	1	1.1E+08	1.1E+08	G	A	HET	#N/A	#N/A	exonic	CELSR2		nonsynony	CELSR2:2	cadherin	FUNCTIONC																		
45	1	1.1E+08	1.1E+08	C	T	#N/A	HET	#N/A	exonic:splice	MYBPHL		nonsynony	MYBPHL																				
50	1	1.1E+08	1.1E+08	G	A	#N/A	HET	#N/A	exonic	AMPD2		nonsynony	AMPD2:N	adenosine	FUNCTIONC	DISEASE																	
68	1	1.116189	1.116189	G	-	HET	#N/A	#N/A	exonic	TTL10		frameshift	TTL10:t	tubulin	tyr	FUNCTIONC																	
91	1	1.13E+08	1.13E+08	G	A	#N/A	HET	#N/A	exonic	WNT2B		nonsynony	WNT2B:t	wingless-t	FUNCTIONC																		
179	1	1.219397	1.219397	C	-	#N/A	HET	HET	exonic	SCNN1D		frameshift	SCNN1D:sodium	ch	FUNCTIONC																		
228	1	1.2907446	1.2907446	C	T	HET	HET	HET	exonic	HNRNPC		nonsynony	HNRNPC																				
235	1	1.2907518	1.2907518	T	A	HET	HET	HET	exonic	HNRNPC		nonsynony	HNRNPC																				
236	1	1.2907519	1.2907519	C	A	HET	HET	HET	exonic	HNRNPC		nonsynony	HNRNPC																				
296	1	1.363123	1.363123	C	A	HET	HET	HET	exonic	TMEM88		nonsynony	TMEM88	transmem																			
312	1	1.403858	1.403858	G	A	#N/A	HET	#N/A	exonic	ATAD3C		nonsynony	ATAD3C	ATPase fa																			
316	1	1.420532	1.420532	C	T	#N/A	HET	HET	exonic:splice	ATAD3B		nonsynony	ATAD3B																				
374	1	1.45E+08	1.45E+08	C	A	#N/A	HET	#N/A	exonic:splice	NBPF8:N		unknown	UNKNOV																				
379	1	1.45E+08	1.45E+08	G	T	#N/A	HET	#N/A	exonic	NBPF8:N		unknown	UNKNOV																				
380	1	1.45E+08	1.45E+08	C	T	#N/A	#N/A	HET	exonic	NBPF8:N		unknown	UNKNOV																				
428	1	1.45E+08	1.45E+08	G	A	#N/A	HET	#N/A	exonic:splice	PDE4DIP		nonsynony	PDE4DIP																				
478	1	1.45E+08	1.45E+08	C	T	HET	HET	HET	exonic	NBPF9		unknown	UNKNOV	neuroblast																			

下一步，我們可以根據家族史，推測這個突變是顯性或是隱性、或是其他形式的遺傳模式，然後將病人與其家屬的全外顯子定序數據設成我們臨床所假設的遺傳模式來進行第一階段的篩選。假設我們的病人是隱性遺傳，那麼病人的爸爸媽媽可以設為heterozygous(異合子)，而病人本身設為homozygous(同合子)，以此篩選掉一大半的可疑基因片段(SNV, Single Nucleotide Variant)，如下圖所示：

Chr	Start	End	Ref	Alt	EB-MEB-C	EB-CI	Gene.refC	ExonicFu	AAChange	ExAC_AIC	CADD13	SIFT_score	Mutatio	DANN_sc
19	5E+07	5E+07	C	T	HET	HET	HOM	ZNF600	nonsynon;ZNF600:N	0.0044	20.8	0.113	1	0.739
2	2E+08	2E+08	G	A	HET	HET	HOM	LRRFIP1	nonsynon;LRRFIP1:i	0.0001	20	0.529	1	0.996

由上述可知，原本好幾千個以上的SNV(可疑基因片段)，根據臨床的假設和篩選後，變成剩下兩個SNV(可疑基因片段)。但下一步的問題是，我們怎麼知道哪一個是致病基因呢？下一步，我們會把這些SNV經過演算，得到許多parameter 像是SIFT score, polyphen-2...等等，我們就可以知道這個SNV是deterious or benign。若是deterious，那麼這個突變所造成的下游蛋白質改變比較有意義，也就是說這個突變比較可能是致病的基因，而不是normal variation。



上圖即呈現我們將懷疑的SNV(可疑基因片段)放入演算工具中並得到演算數據，以幫助我們篩選可疑基因變異的流程。

Tool	Application	Website
Annotation based on constraint estimated from multiple sequence alignments		
GERP	uses evolutionary rate estimation for position-specific scoring to define constrained elements	http://mendel.stanford.edu/SidowLab/downloads/gerp/webcite
SIFT	Predicts deleterious AAs based on conservation	http://sift.bii.a-star.edu.sg webcite
FATHMM	Uses a hidden Markov model to identify AAs likely to be deleterious	http://fathmm.biocompute.org.uk webcite
Integrative approaches using supervised learning algorithms		
PolyPhen	Predicts deleterious AAs based on several sequence and structural features	http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/ webcite
MutationTaster	uses the same naïve Bayes algorithm as PolyPhen but can also classify variants other than missense variants	http://www.mutationtaster.org webcite
MutationAssessor	Predicts deleterious AAs based on evolutionary conservation	http://www.mutationassessor.org webcite
CADD	Integrated classifier that can score all classes of variants (include insertion/deletions variants)	http://cadd.gs.washington.edu webcite

上面的表格，簡單整理了常用的一些工具，可以幫助研究人員篩選出可的突變基因。

而找到所懷疑的SNV(可疑基因片段)後，我們還會再作Sanger sequencing去證實病人的確有這個突變，如此才能確認致病基因是哪一種。另外，若這個突變在之前從未發表過，我們還會握進一步的functional assay(功能性研究)去證實這個突變的臨床意義，像是培養細胞株、培育knock-out mice等方式，來進一步確認此突變在臨床上的意義。

另外，關於我個人的研究，這次到英國的研究主題主要是 Clouston syndrome。對於這個研究主題，病人是一位 64歲泰國男性，主要在手掌腳有 hyperkeratotic plaques，有50年的時間。此外，他頭髮稀疏，合併手和腳指甲有變化，而他的排汗功能正常，沒有異常增加或減少。(如下圖):

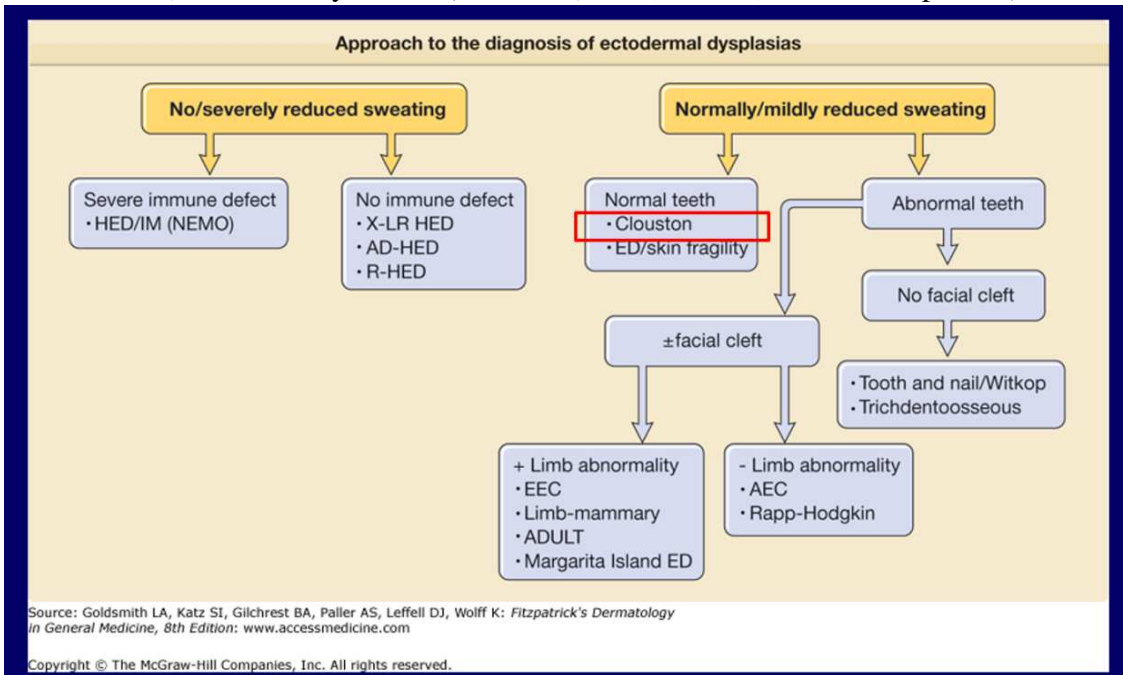
- wiry scalp hair, patchy alopecia
- Progressive palmar/plantar hyperkeratosis



- Nails dystrophic
- Normal sweating



這一類的病人我們會朝epidermal dysplasia去想，而排汗功能正常讓我們懷疑他可能是clouston syndrome(根據診斷的流程圖如下，出自Fitzpatrick).



於是我們搜尋文獻，了解到 clouston syndrome 的突變主要發生在 *Connexin 30* or *GJB6*，因此我們設計 Primer 把 coding gene 夾出來，進一步做 Sanger sequencing。下圖呈現 *GJB6* 此基因的 coding gene region(編碼序列)。

Exons/ Introns Translated sequence Flanking sequence Intron sequence UTR

Variants 3 prime UTR 5 prime UTR Coding sequence Frameshift Inframe deletion Inframe insertion Missense

Markup loaded

Filter

Phase Phase

5' upstream sequence

1 ENSE00003814984 20,231,233 20,230,866 - - 368

Intron 1-2 20,230,865 20,229,750 - - 1,116

2 ENSE00001295958 20,229,749 20,229,580 - - 170

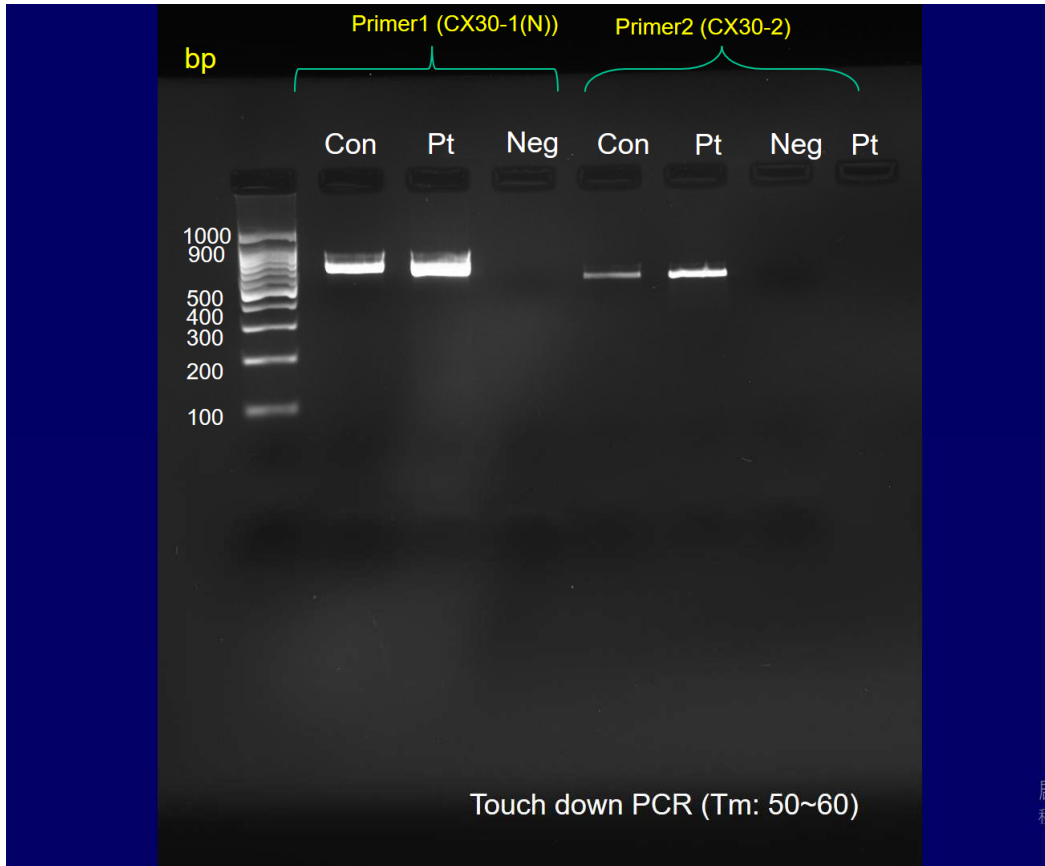
Intron 2-3 20,229,579 20,223,496 - - 6,084

3 ENSE00003814336 20,223,495 20,221,962 - - 1,534

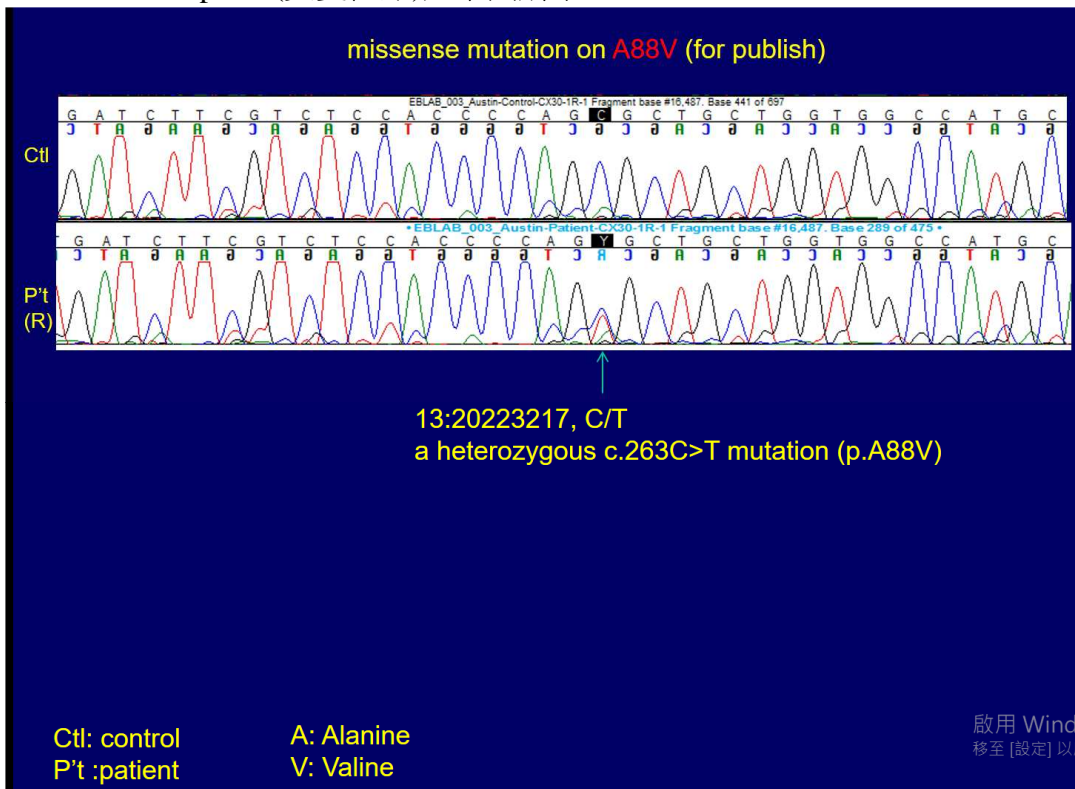
3' downstream sequence

Coding gene

接著我們做出這段 coding gene 的 PCR，如下圖所示:



接著我們使用這兩段 PCR product 去做 Sanger sequencing (桑格定序)，發現 mutated point (突變位點)如下圖所示:



因此，我們得到這個 heterozygous c.263C>T mutation (p.A88V)，且搜尋過去的文獻，這個基因的突變已經被證實和 Clouston 症候群有關，所以診斷可以確認是 Clouston 症候群。我們計畫將這個案例寫成病例報告，預計之後發表。

而下圖，是我在聖約翰皮膚科研究所工作的環境和進行實驗的情形。(圖三)



圖三、聖約翰皮膚科研究所工作的環境:左上和右上圖是我在聖約翰皮膚科研究所的辦公場所。左下和右下圖是我在研究所進行實驗的情形。

(二)前往聖湯瑪士醫院跟隨Eduardo Calonje教授學習皮膚病理

古語有云，計畫趕不上變化，這次前往倫敦，因為有幸跟Eduardo Calonje教授吃飯，在我的殷殷詢問之下，Eduardo Calonje教授答應收我為徒，讓我有幸前往聖湯瑪士醫院(St Thomas hospital)，於皮膚病理學大師Eduardo Calonje門下學習皮膚病理。為何說他是大師呢，我們看一下網頁上這位教授的簡歷就可以知道他是皮膚病理界重量級的人物：

Dr Eduardo Calonje, MD, DipRCPath Staff Lecturer



Dr Eduardo Calonje graduated from the Universidad del Valle in Cali, Colombia followed by training in Clinical Pathology in the same institution. This was followed by a Dermatopathology Fellowship in Cardiff, Wales with a scholarship from the British Council and a Visiting Fellowship in Dermatopathology under Dr Daniel Santa Cruz in St Louis, Missouri, USA. After this he became a Senior Registrar in Dermatology and Dermatopathology at St John's Institute of Dermatology, St Thomas Hospital in London, United Kingdom where he trained in both specialties for 4 years under Professor E Wilson-Jones, Dr N.P. Smith and Dr Phillip McKee. During this time he obtained the Diploma in Dermatopathology from the Royal College of Pathologists after being the first person to successfully pass the exam when it was launched. For two years after this he did a fellowship in soft He has contributed multiple chapters to major textbooks in Dermatology and Dermatopathology including Fletcher's Diagnostic Histopathology of Tumours (since the 1st ed), Lever's Histopathology of the skin (from the seventh edition), Rook's Textbook of Dermatology (since the 6th ed) and is a co-editor of the 4th edition of McKee's Pathology of the Skin. He is co-editor of Clinical and Experimental Dermatology, Histopathology and The British Journal of Dermatology.

(參考資料: <https://londondiagnosticdermatopathology.com/about/>)

介紹中的最後幾行，Mckee's Pathology of skin的共同作者, British Journal of Dermatology的共同作者，就知道他在世界皮膚科的分量—世界最厲害的皮膚病理科醫師，並且他目前已經是最新版皮膚病理聖經(Mckee's Pathology of skin, 5th version)的主編!!! (如下圖所示，紅色底線就是他)。



聖湯瑪士醫院皮膚病理科實驗室每年處理超過14000個病例、每年進行超過24 000次的免疫細胞化學染色、每年處理1000例莫氏手術的病例。處理的病歷來源不只從自身醫院而來，也包含來自周邊全科醫生(GP)的轉借病例，多半是皮膚腫瘤患者。對於收到的病例標本，一般在2-5個工作日內發布報告。該部門是皮膚病理學的國家級轉診中心，檢體不只來自國內，更與國際其他組織病理學實驗室合作，每年處理超過兩千個轉診病例。

首先介紹一下聖湯瑪士醫院的皮膚病理學科的環境。皮膚病理學科在聖湯瑪士醫院的二樓，我主要在sign-out room(病理報告室)跟隨教授看片。每天都會先和那邊的資深住院醫師一起先看過一些困難的案例，再與教授對照我們的診斷和想法是否正確。每個月他們會有一天叫“black box day”(黑盒子日)專門看困難的案例。教授會準備一個“black box”(黑盒子)裡面會有教授精挑細選的案例，約15~20個。以下用兩張照片簡介我們的工作環境、看片地點與成員們:



圖四、左上角是聖湯瑪士醫院，右上圖是聖湯瑪士醫院入口，左下角是住院醫師自行學習看片的地方，我都會在這邊先看過一些比較難的案例:右下角是我們一起sign out(發報告)看片的地方。



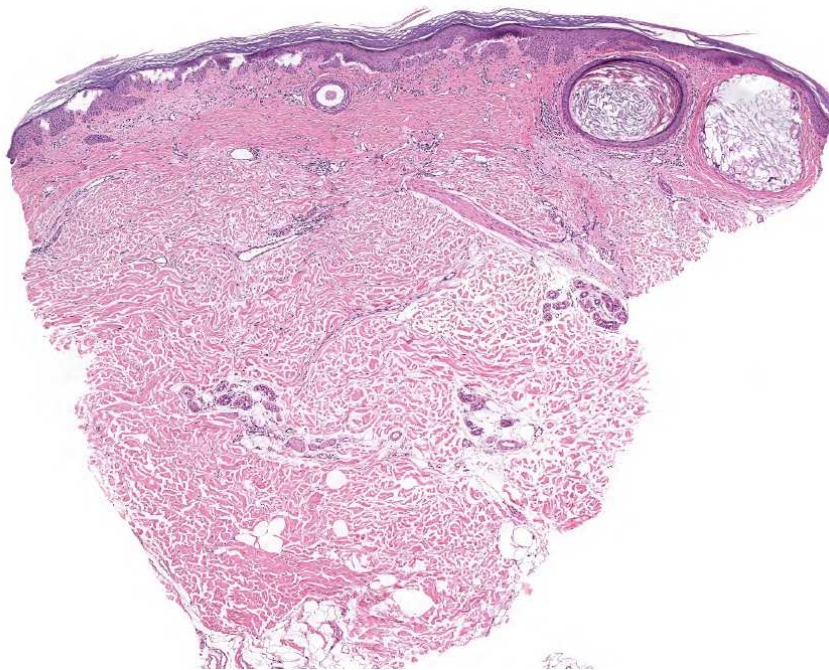
圖五、看片的地方與一起看片的資深住院醫師和主治醫師們。左手邊第一位就是 Eduardo Calonje教授，中間兩位是來自科威特的皮膚科醫師和病理科醫師，而右邊數來第二位是來自巴西的Barbara(芭芭拉)，她是病理專科醫師，我常和他一起討論病理切片的診斷。

在聖湯瑪士醫院看到的病理切片都是從歐洲各地轉診來的案例，因此可以看到最困難診斷與罕見的疾病。以下分享幾個看過的經典病例。

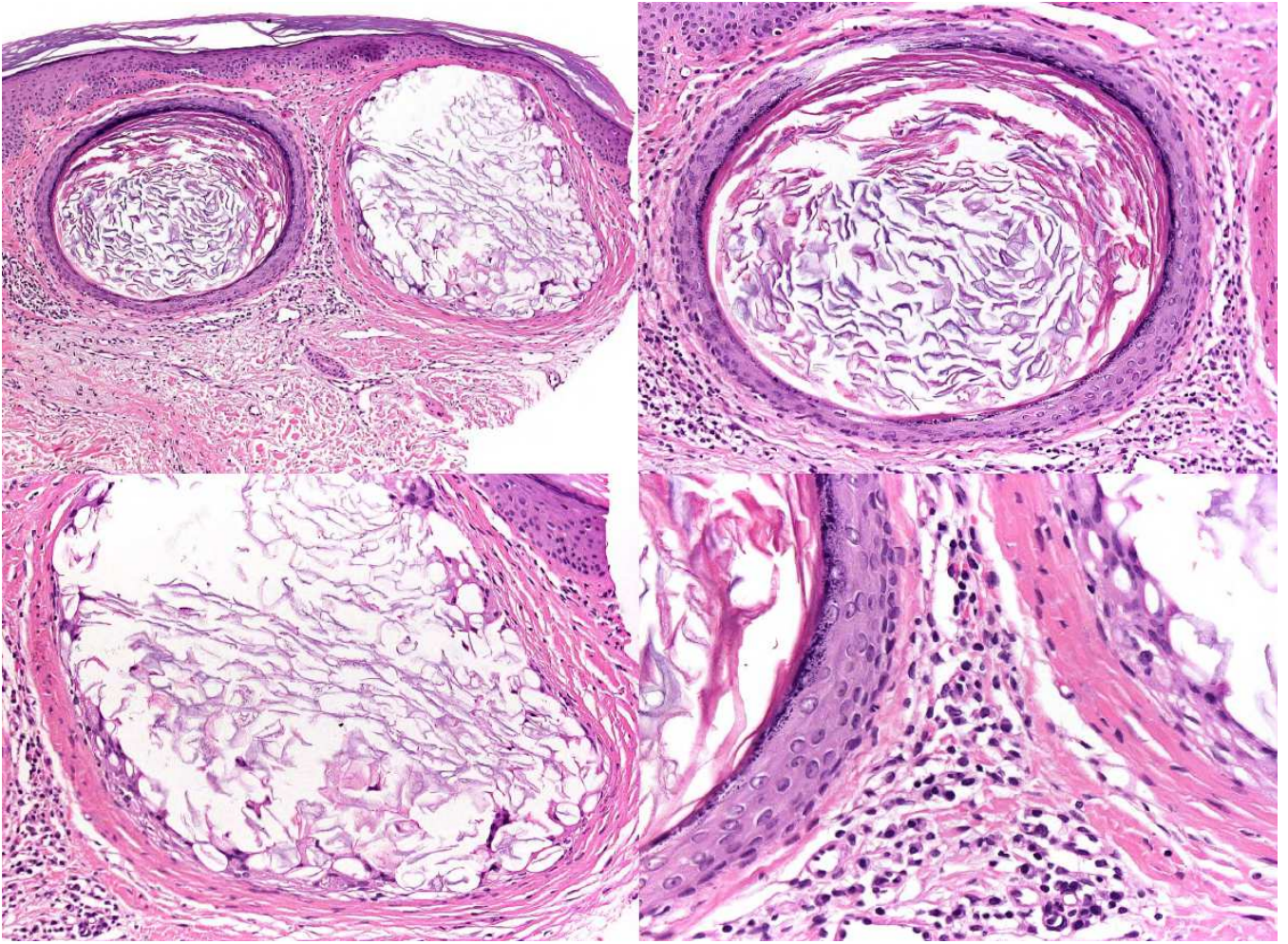
1) 第一個案例是74歲女性，身上在最近幾個月發現有許多緊繃大型的水疱，主要分布在背部(圖六)，有些水泡破掉並逐漸癒合，臨床醫師在一個破掉的水報進行皮膚切片，發現除了水泡之外，還有很多囊狀cystic like 的結構(圖七和圖八):



圖六、74歲女性，身上在最近幾個月發現有許多緊繃大型的水疱，主要分布在背部(左圖)，使用外用和口服類固醇後，病灶有明顯改善(右圖)



圖七、臨床醫師在一個破掉的水疱進行皮膚切片，發現有表皮下水疱(subepidermal blister)之外，還有很多囊狀(cystic like) 的結構(上圖的檢體右方):



圖八、這些囊狀(cystic like)的結構放大後的照片(檢體右方):

最後的診斷是”Eruptive milia in bullous pemphigoid” (類天皰瘡合併粟丘疹)。粟丘疹通常可在epidermolysis bullosa acquisita(後天性大皰性表皮水皰溶解症)發現，但在類天皰瘡的病灶中看到粟丘疹較為少見，可能跟特定的亞型有關。在一篇文章中有提到(圖九)，在一個困難治療的類天皰瘡病人身上發現許多粟丘疹，因此懷疑過度的粟丘疹生成可能和 hemidesmosomes 及 extracellular matrix components 兩者之間不正常的反應有關。(Extensive milia formation during recovery may be associated with immunological predisposition and/or improper interaction between hemidesmosomes and the extracellular matrix components) (參考資料: J Dermatol. 2014 Nov;41(11):1003-5).

CONCISE COMMUNICATION

Refractory bullous pemphigoid leaving numerous milia during recovery

Shusuke UCHIDA,¹ Naoki OISO,¹ Hiroshi KOGA,^{2,3} Norito ISHII,^{2,3} Kazunori OKAHASHI,¹ Hiromasa MATSUDA,¹ Takashi HASHIMOTO,^{2,3} Akira KAWADA¹

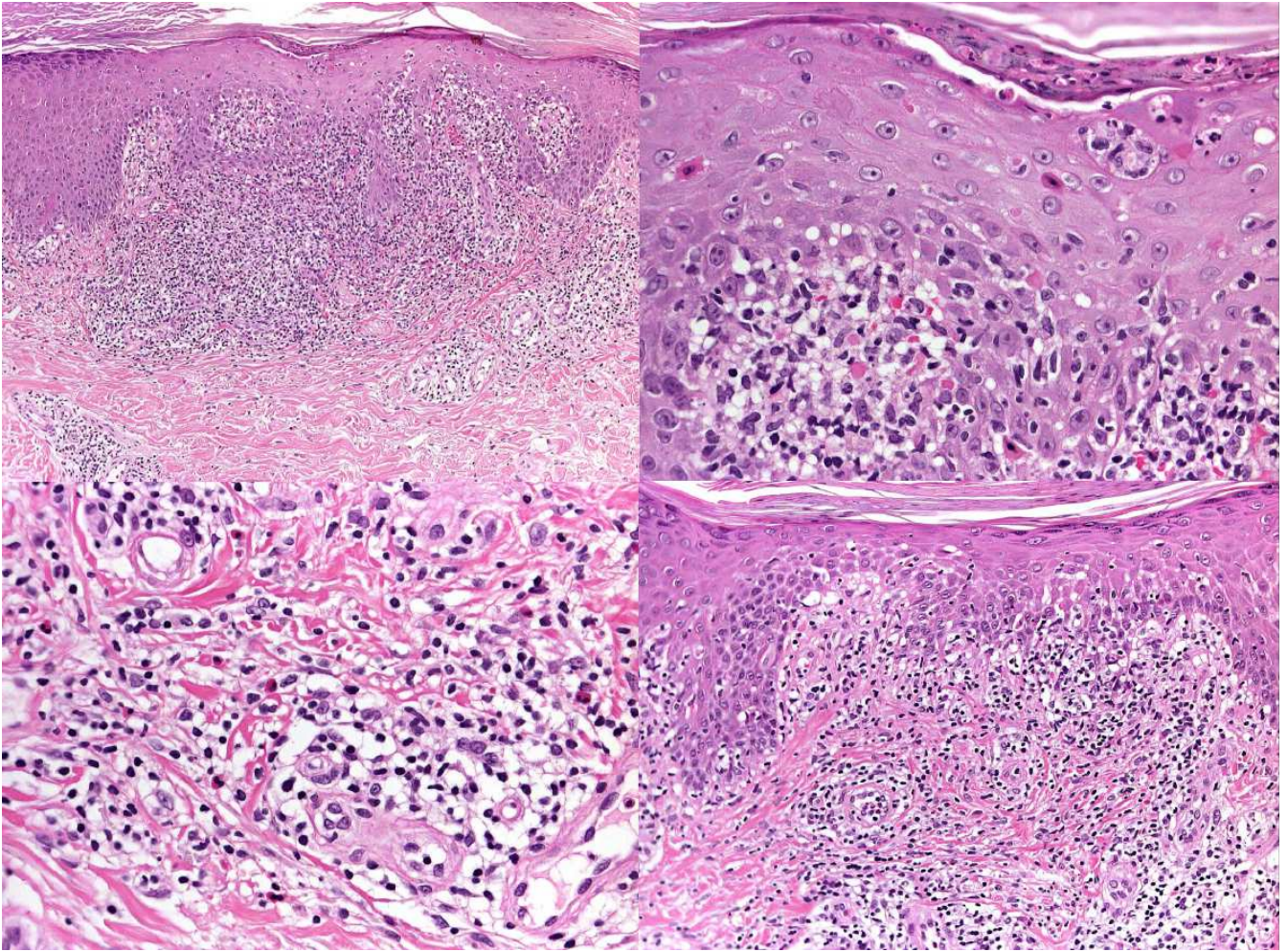
¹Department of Dermatology, Kinki University Faculty of Medicine, Osaka-Sayama, ²Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine, and ³Kurume University Institute of Cutaneous Cell Biology, Kurume, Japan

圖九、一篇來自J Dermatol.的文章討論類天皰瘡和milia (粟丘疹)的關聯

2)另一個病人是個65歲男性，本身有metastatic bladder carcinoma的病史，經pembrolizumab(anti-PD1) 吉舒達治療幾個月後，軀幹、四肢和手掌腳掌出現許多脫屑的丘疹和斑塊(圖十和圖十一)，臨床醫師懷疑是乾癬所以進行切片。之後進行切片符合藥物疹的表現(圖十二)



圖十 及圖十一、一名65歲男性於軀幹、四肢和手掌腳掌出現許多脫屑的丘疹和斑塊



圖十二、切片下可以看到 dense infiltrate obscure the dermo-epidermal junction(密集的發炎細胞在真皮 - 表皮交界處)(左上圖)、necrotic keratinocytes in the epidermis(壞死的角質細胞在表皮)(右上圖)、some eosinophils in the infiltrate(發炎細胞中中有一些嗜酸性球)(左下圖)、vacuolar interface dermatitis(空泡狀表皮真皮交界面皮膚炎)(右下圖)

因此，診斷是Psoriasiform (PLEVA-like) drug eruption under pembrolizumab treatment(乾癬樣急性痘瘡樣苔蘚樣糠疹類藥物疹，吉舒達引起)。Pembrolizumab(anti-PD1)(吉舒達)常用在治療metastatic melanoma(轉移性黑色素瘤)，根據過去的報告，會造成相關皮膚副作用包括 psoriasiform eruptions, morbilliform eruption, lichenoid eruption, vitiligo, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme (牛皮癬疹，麻疹樣疹，苔蘚樣疹，白斑，史蒂芬強生症候群和多形性紅斑)。而由於在臺灣比較少在皮膚科看過使用 Pembrolizumab病人的經驗，因此看到這個如此典型的案例，就印象深刻，提醒自己將來遇到類似案例時，心中會放入這個鑑別診斷。

最後在離開英國前，我很榮幸還能與兩位教授進餐，感謝他們這個月對我的照顧和諄諄教誨，我也在一場場的會議和論中，了解到哪些地方是我們該學習，而那些方面是我們的強項，可以加以發揮，可說是獲益良多。以下我附上與教授們合照的照片，以及在醫院參加會議的照片。(圖十三和圖十四)



圖十三、上圖是我們每周四會在蓋氏醫院進行臨床病例討論會的情形。我們會安挑一個困難的病例，多半是從外面家庭醫師轉診過來，主持的教授會帶領住院醫師們一起看一個病人，之後回到大會議室一起討論他的鑑別診斷和適當的治療。這是會診的病人是一名中年男性，長期為鼻頭上的黑色斑塊所苦，原本鑑別診斷包含紅斑性狼瘡、類肉瘤、發炎後色素沉澱。但後來切片顯示是淺層型天疱瘡，討論熱烈的過程中，學習到英國醫師的診斷思路和他們處理病人細膩的態度。



圖十四、上面兩張圖是和 Edurado Calonje教授和她妻子Claudia吃飯的情形，下面兩張圖是和 John McGrath教授餐敘的情形。我常與與兩位教授吃飯，聊研究與生活，增進自己的人生宏觀。

三、心得

此次前往英國，真的是拓展視野，見到兩位在教科書上鼎鼎大名的教授-- **Eduardo Calonje**教授和 **John McGrath**教授，並且有幸能跟著大師一起學習，不論是門診、病例教學討論會議、病理玻片的判讀與簽發、結合臨床與基礎的研究...等等，每個細節都是獲益良多，真的是一個珍貴又難得的機會。這次除了對實驗步驟更加熟悉、學習新知、知道世界前端機構對皮膚科學研究的方向之外，更重要的是建立人脈與進一步合作的橋梁。像這次認識許多新的實驗室朋友以及一起看病理玻片的夥伴，回國後我們都還有聯絡並持續交流案例、詢問對方對某些罕見疾病的看法。經由這次出國的機會，了解目前其它國家所在乎並且重視的疾病，這在未來選擇研究方向上對我有很大助益。

此外，這次出國參加會議我體會到人脈的重要性，知識隨時都可以吸雖然可以透過教科書和網路上的文獻吸收，但是若沒有親眼見到罕見的案例、沒有親身被撰寫教科書的大師指導，則同樣讀一本教科書，能理解的深度和體會真的有差異。像epidermolysis bullosa(泡泡龍)和 epidermal dysplasia(外胚層發育不良症候群), Clouston syndrome (有汗性外胚層發育異常)...等疾病，都是罕見的疾病，但在英國，就能看到這些案例，因為這裡是全歐洲診斷遺傳性皮膚病首屈一指的醫學中心，也是所有最困難案例的最後一線! 感謝醫院給我這次機會出去進行臨床研究和學習，真的獲益匪淺，深刻體會在國際知識衝擊之後，自己對工作將更有熱忱，對罕見疾病更加熟悉。

四、建議事項

(一)英國對於遺傳疾病的診斷已經十分熟練且專精，或許成大醫院可以成立一個遺傳疾病研究中心，整合皮膚科、小兒科、婦產科，並開立特別門診，成立基因檢測小組，由臨床醫師收集病人與病人家屬的血液並進行遺傳檢測；而實驗室也可以先預先準備好一些罕見疾病診斷的PCR primer(聚合酶連鎖反應引物)，可以即刻位病人檢測、得到最好的診斷。

(二)臺灣皮膚科的強項是我們看很多病人，並且一天之內可以做很多切片，效率比歐洲國家高很多，建議臨床醫師在針對有興趣的疾病做切片或手術時，可以常規詢問病人要不要留一部分檢體供醫學研究，並建議院方考慮成立系統性的組織庫，存放病人剩餘的皮膚檢體，針對不同疾病分類，如此可以與基礎醫學老師研究，將剩餘檢體進行分析研究或是拿來培養細胞株等等，發展進一步的基因治療或是分子醫學研究，相信能迅速累積一個完善的成大醫院專屬資料庫。

(三)建議院方多派醫師出國，增加眼界以及培養好的人脈，以增進學術交流，藉由跨國際、跨團隊會議的方式，增強臺灣學術在世界舞臺的能量。