

出國報告（出國類別：進修）

2023 年英國倫敦國王學院
皮膚疾病及基因疾病臨床進修

服務機關：國立成功大學附設醫院皮膚部

姓名職稱：王瀚棠 / 住院醫師

派赴國家：英國

出國期間：2023 年 09 月 19 日至 2023 年 11 月 02 日

報告日期：2023 年 12 月 15 日

摘要

聖約翰皮膚科學機構是隸屬於英國倫敦國王學院的歷史悠久皮膚科學研究單位，自 1863 年由 John Milton 創立以來，有很多重要的皮膚科學的病生理機轉以及治療概念都在此被發表。在 2023 年的現代，皮膚科學迎來了分子生物與基因科學的世代。本次的進修主軸是深化對皮膚科學的了解：包含參加由罕見疾病中心負責的各項遺傳皮膚疾病：表皮水泡症(Epidermolysis bullosa)、著色性乾皮病(Xeroderma pigmentosum)，參與各式皮膚科特別門診，以及參與基礎研究部門的實驗室討論會。除了學習知識外，本次也了解不同國情間的醫療環境差異，透過這些學習與刺激，可深化對皮膚科學的了解，探索自己未來可發展的領域。

目次

| | |
|---------|----|
| 一、目的： | 1 |
| 二、過程： | 2 |
| 三、心得： | 11 |
| 四、建議事項： | 12 |

本文

一、目的：

1. 計畫目的：

學習基因遺傳疾病的診斷治療、學習複雜皮膚疾病個案的追蹤治療規劃與學習臨床科學研究的方法

2. 主題：

英國皮膚科學知識旅程

3. 緣起：

遺傳性表皮水泡鬆解症(Epidermolysis bullosa, EB)為罕見遺傳皮膚疾病，除了自出生開始反覆的水泡形成外，反覆傷口、攣縮等造成患者許多生活上的負擔。本科自李玉雲教授診斷失養型 EB 開始，已累積近 30 年經驗。自 2020 年起，在許釗凱教授的領導下，成立「泡泡龍暨皮膚罕見疾病特別門診」，結合了包含皮膚科、家醫科、牙科、眼科、小兒科、神經科、營養學、心理學、遺傳醫學等臨床與研究人員，目前服務來自臺灣各地病友與他們的家屬。遺傳疾病的研究部分，許釗凱教授師承英國聖約翰皮膚科學機構的 John McGrath 教授，在 McGrath 教授的領導下，台灣南部的基因皮膚遺傳疾病有更多突破：不僅是 EB 新的突變點位的分析報告，也涵蓋了其他遺傳性魚鱗癬疾病群、膿泡型乾癬、精準化醫療與生物製劑小分子藥物的應用等等。本次的臨床進修也是透過 McGrath 教授的牽線，到英國倫敦學習皮膚疾病與基礎研究的知識。

4. 預期效益：

了解皮膚遺傳疾病的最新診斷新知、學習臨床疾病診斷治療。

二、過程：

1. 英國倫敦國王學院與聖約翰皮膚科學機構

英國倫敦國王學院是歷史悠久的學校，在這邊有兩間主要的合作醫院 Guy's and St Thomas Hospital，也是歷史悠久的醫學中心，皆位於倫敦市中心(圖 1、圖 2)。特別是 St Thomas Hospital，隔著泰晤士河與英國國會相望。這邊的醫師逗趣的說跨年時大家都跑到醫院頂樓看跨年煙火。這次所參訪的聖約翰皮膚科學機構，是隸屬於此學校之下的臨床與研究單位。裡面有兩個主要的門診區域(Bermondsey clinic, Southwark clinic，圖 3)以及其他特別疾病的診療區域(Rare disease centre, Cancer centre)。這邊的臨床單位由主任 Jamima Mellario 教授帶領，高度分工，設有許多皮膚疾病特別門診，例如化膿性汗腺炎門診、乾癬門診、濕疹門診、貼膚測試門診、黑色素瘤門診、皮膚淋巴癌門診、小兒皮膚病門診、遺傳皮膚病門診等等。研究部門由主任 John McGrath 教授帶領，研究的領域橫跨遺傳性皮膚疾病(像是表皮水泡鬆解症)、發炎性皮膚疾病(像是膿泡型乾癬)、皮膚癌症等等，也有許多進行中的多中心臨床試驗，非常有趣。我在這的每一天都參與不同的臨床或研究活動，內容十分充實(圖 4)。



圖 1：Guy's and St Thomas' Hospital 地理位置及皮膚科門診位置分佈

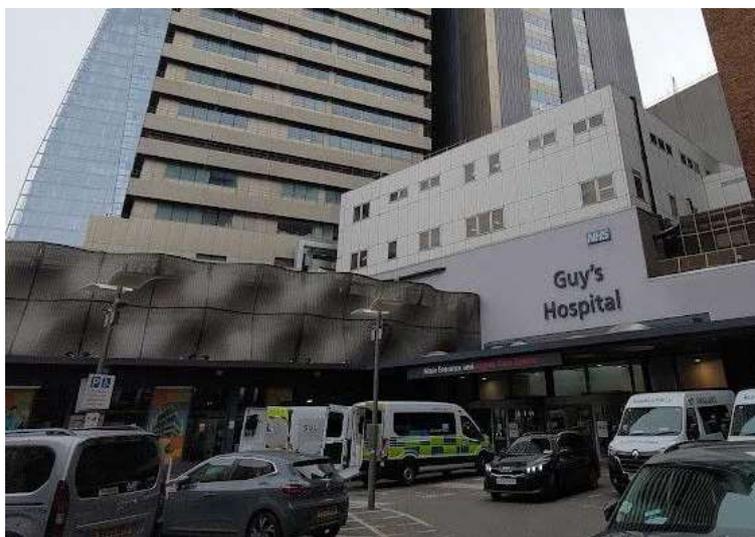


圖 2：Guy's Hospital 正門

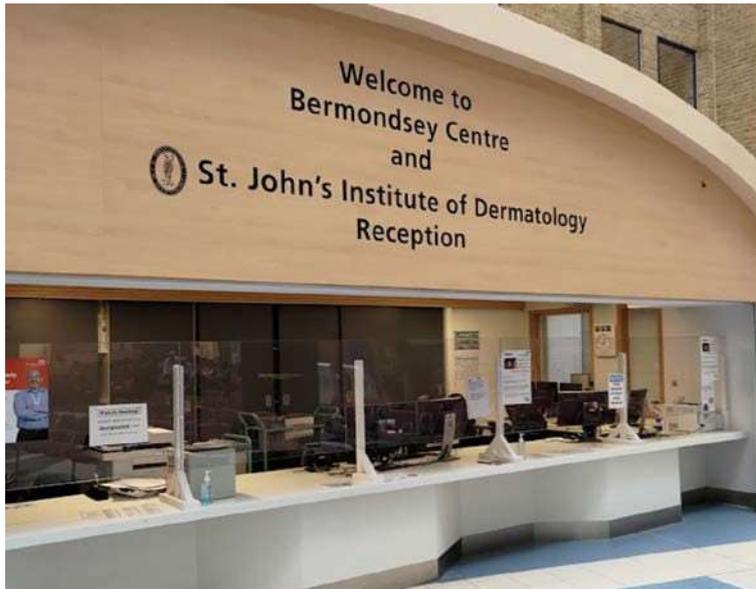


圖 3：Bermondsey clinic 櫃台

| | Monday | Tuesday | Wednesday | Thursday | Friday |
|---|---|---|---|--|--|
| Early morning | HS meeting - GH | | CPC - NCKUH Eczema meeting - GH | Psoriasis meeting - GH Melanoma MDM - CC | |
| Morning 09:00 12:00 | HS clinic - GH Dr Paola's lab meeting - GH | EB oesophageal dilatations - ST EB CNS clinic - ST-RDC Paediatric genetic clinic - ST Dermatopathology - ST Cancer screening - GH | EB ward round - ST Eczema clinic - GH | Melanoma clinic - GH Psoriasis clinic - GH Prof John lab meeting - GH | XP clinic - ST-RDC Paediatric dermatology clinic - ST |
| Noon | Lymphoma MDM - CC | Guest speech - GH | EB lab meeting - GH Patch journal club - GH EB MDM - ST-RDC | | XP MDM - ST-RDC Lupus meeting - GH |
| Afternoon 13:30 17:00 | Patch test - GH Lymphoma clinic - CC Dr Joanna's lab meeting - GH | Registrar teaching - online General dermatology clinic - GH Adult genetic clinic - ST | EB clinic - ST-RDC Patch test - GH | Grand round - online St John's monthly meeting - hybrid RSM monthly meeting - hybrid | Lupus clinic - GH Patch test - GH |
| Late afternoon | Prof John Teaching - GH | | | | |

GH: Guy's Hospital
 ST: St Thomas' Hospital
 CC: Cancer Centre

CNS, clinical nurse specialist; EB, epidermolysis bullosa; HS, hidradenitis suppurativa; MDM, multidisciplinary meeting; RDC, rare disease centre; XP, xeroderma pigmentosum

圖 4：參訪行程

2. 基因遺傳疾病與研究團隊

在皮膚科楊朝鈞教授與許釗凱教授的推薦下，我這次來的主要學習目標之一就是基因遺傳疾病的學習。在這邊臨床醫師可以透過 NHS (national health services) 健保給付的方式進行基因診斷，過去診斷可能需要透過 Sanger sequencing 做片段的分析，但隨著技術進步，現在可以用較低廉的價格，透過血液做 whole exome sequencing 的分析。基因分析的報告由 John McGrath 教授負責，首先會透過臨床醫師的臨床資訊與懷疑的診斷，初步選定須進行的基因群 (Gene panel)，水泡疾病基因或色素性疾病基因或落髮基因等等。若初步篩選後的結果，並沒有顯著致病基因變異點位 (Pathogenic variant)，則會進一步擴大搜尋的條件。但是這樣優渥的基因檢查提供條件，會讓臨床醫師進行檢查的域值下降，造成許多陰性的檢查結果，耗費分析人力的時間。

表皮水泡鬆解症是 John McGrath 教授主要研究的罕見基因遺傳疾病之一。目前 John McGrath 教授跟 Joanna Jacków 博士在進行編輯的研究，目前此團隊已經掌握 Adenine base editing 的技術，下面有許多博士生在進行wet lab 的研究，未來朝向更大片段的基因編輯，讓此基因編輯技術可以更廣泛應用在不同位點上的治療。每週一的下午 Joanna Jacków 博士都會與博士生進行討論，了解大家的研究進度。博士生們也很了解自己的研究可以為患者帶來許多改變，所以他們很喜歡這樣的研究(圖 5)。



圖 5：研究室每周討論會

3. 罕見疾病中心 (Rare disease centre)

罕見疾病中心所照顧的患者主要有兩群：表皮水泡鬆解症(EB)與著色性乾皮症(XP)。這些罕見疾病的病友，常常會有行動不便而且需要家人或照顧員的陪同，因此這邊的候診區做的特別寬敞，牆壁的裝飾也有特別設計，加上後方花園的設計，這些巧思讓患者在就診時能夠放鬆心情(圖 6、圖 7)。

這邊的罕見疾病中心最具特色的治療就是跨團隊治療，以著色性乾皮症為例，以不只是有皮膚科醫師看診，還有基因分析專家、眼科醫師、小兒科醫師、心理師等等，全方位照顧患者的需求，讓患者在同時間同地點接受不同的專家評估。在等候的同時，候診區的桌上也放了許多資訊，包含給小朋友看的疾病故事書、疾病相關的插畫塗鴉紙、防曬的面罩、防曬袖套衣物、紫外光測光儀、還有其他各式生活會用到的用品以及病友團體(ActionForXP)的各種資訊。讓患者不再孤單，也能在等候的同時，獲得各式各樣的資訊(圖 8)。

除了 EB 與 XP 有自己的診療時間外，其他遺傳疾病的患者會被集中到特定的時段，包含禮拜二早上的小兒遺傳疾病門診與下午的成人遺傳疾病門診，由 Jamima Mellario 教授帶領(圖 9)，他們很歡迎來自世界各地到此取經的醫師(圖 10)。在這些遺傳疾病門診，就會與患者說明基因檢查的結果，然後進一步擬定治療計畫，特別的是英國十分遵守藥物的適應症範圍，幾乎不會有仿單核准適

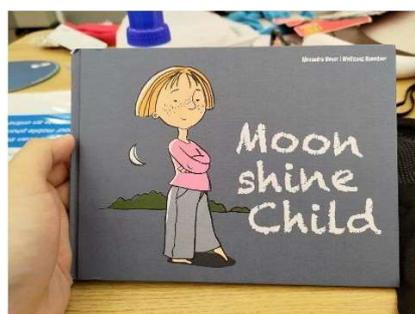
應症外使用(off-label use)的情形。為了彌補這些差距，英國的醫師很努力在進行臨床試驗，讓患者有機會可以使用新的藥物。



圖 6：寬敞舒適的罕見疾病中心候診區



圖 7：罕見疾病中心後方之小花園



63

圖 8：病友資訊

Professor Jemima MELLERIO



50

圖 9：與皮膚科主任 Jemima Mellario 教授(左)合影



圖 10：來自各地的醫師

4. 表皮水泡鬆解症(Epidermolysis bullosa, EB)與食道氣球擴張治療

英國的 EB 照顧服務以年紀區分為兒童 EB 門診與成人 EB 門診，分別坐落於不同區域的不同醫院(參考網站：<https://www.debra.org.uk/specialist-eb-healthcare>)。GSTT 這裡的罕見疾病中心主要是照顧成人。兒童 EB 在長大成人後，就會從同樣在倫敦的 Great Ormond Street Children's Hospital 轉介到 GSTT 這裡後續照顧。其他在伯明罕跟格拉斯哥也有類似的合作模式，讓不同區域的患者都能鄰近接受照顧。

照顧團隊的組成有皮膚科醫師之外，裡面的跨團隊成員包含整形外科醫師、EB 專科護理師(Clinical specialty nurse)、職能治療師、營養師、心理師還有足病師(Podiatrist)。團隊裡面最重要的腳色之一就是 EB 專科護理師，在 St John's 這裡總共有 5 位，每位平均專門照顧 10 位左右的患者，作為追蹤患者的主要窗口，平均三個月會到專科護理師的門診做簡單的診斷治療。跟台灣極度不同，英國的專科護理師是可以獨立看診、獨立開立處方的(圖 11)。

疾病治療最重要的還是以醫師的評估為主軸，這邊為各式疾病設計檢查單張，以條列的方式列出需要檢查的部位，以泡泡龍患者為例，每次的回診都會

評估全身的皮膚、頭髮、黏膜、眼睛、牙齒、營養狀況、內分泌狀況、吞嚥功能、身心理狀況。有完整的條列才可避免疏漏。

這邊我參訪了台灣 EB 整合照顧較缺少的一部分就是食道擴張治療。食道狹窄是隱性失養型 EB 患者常見的併發症之一，會造成吞嚥疼痛、吞嚥困難、營養不良等長期的問題。患者在經由回診的追蹤後，確定有食道擴張的需求，就會安排在禮拜二早上接受治療，一次最多安排兩位患者的治療。首先由 EB 專科護理師聯絡患者到院，以及事前的準備，其後進入放射線介入治療室(圖 12)，建立管路以及用 propofol 引導麻醉後，插管接續氣體麻醉。重要的幾個關鍵步驟包含管路建立過程中使用的固定膠帶，在這邊應用許多不同種類 molnlycke 的敷料產品，除了 mepitex 當作膠帶之外，mepitel one 為單面有黏性的通透敷料，可以貼在臉部當作面罩接觸隔離層，還有 mepitel film，為單面有黏性的透明薄膜，可作為靜脈留置針的觀察窗口覆蓋用(圖 13、圖 14)。

之後由有經驗的麻醉科醫師進行纖維內視鏡插管。傳統的 blade 插管方式會造成口腔黏膜受損，而且在張口度不足的 EB 患者上也不容易應用，因此纖維內視鏡插管會比較適合。而且即使是成人 EB，他們身形也會偏小，結構上也較類似兒童，因此需要對這些解剖構造有熟悉度。

每次接受食道擴張後，患者會接受一周的類固醇治療，減緩擴張後的發炎反應，每位患者接受食道擴張的頻率不一，有些一年會需要一次，有些可能三四年一次，視情況而定。有些患者還會透過胃造口逆行進入食道進行擴張。



圖 11：與 EB 專科護理師合照。



圖 12：放射線介入治療室

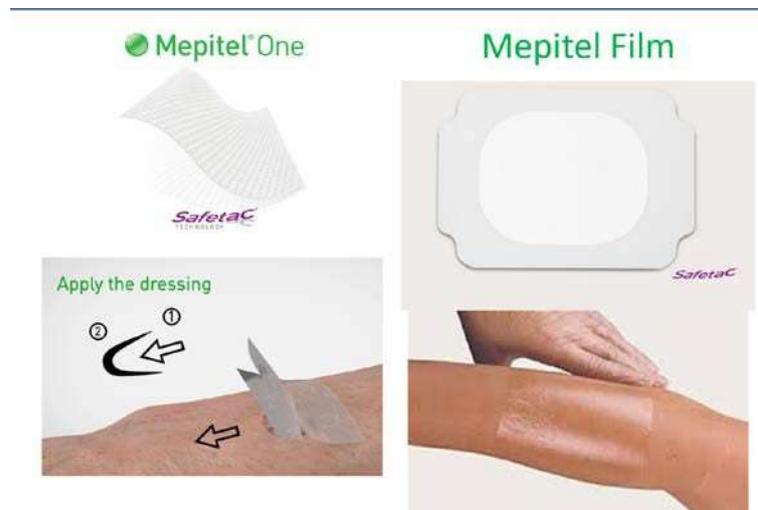


圖 13：不同特殊敷料之應用

靜脈留置針(或CVC)固定方法 15

或使用美皮蕾(Mepilex)黏貼於進針周圍，做周圍皮膚保護，且可透過窗口觀察進針處之變化。

美皮特 (Mepitac) →

美皮蕾 (Mepilex) 此處可有可無 →

OpSite (Tegaderm) 兩片之黏性面互黏 讓無黏性的那面朝向皮膚 →

可用Mepitel Film取代

或可使用美皮通 (Mepitel) 保護皮膚

圖 14：管路固定之技巧

5. 貼膚測試門診

接觸性皮炎是皮膚科裡面很常見的主訴，然而要找出特定過敏原卻不容易。相對於本院使用的 European baseline series S-1000 的 30 個品項，這邊有 British Society of Cutaneous Allergy 所推薦的 Panel，除了基礎項目 79 個項目外，還會針對過敏部位增加判讀項目。這樣可判定之項目就會更全面更完整。貼附方法也跟我們有些差別，可以一次貼附很多品項(圖 15)，配合判讀紙張的紀錄，可以有更好的判讀品質。此外，判讀時間也更長，因為只判讀第二天或第三天，可能會有偽陽性的問題，Angry back 的狀況，拉長判讀時間才可看出真正的反應物質。他們這邊有第七天的delay reading，可以增加 10%的陽性率，特別是金屬與類固醇過敏個案(圖 16)。此外，過敏反應的形態學也是觀察的重點，可以看是屬於水泡反應或膿泡反應，跟其背後的機轉有關。

貼膚測試的結果也反應在香粧品法規上，以常見過敏原 methylisothiazolinone 為例，台灣法規規定不得超過 100 ppm，但是歐盟則在外用塗抹香粧品是完全禁用，在沖洗香粧品則限定在 15ppm 以下，兩者有極大的不同(圖 17)。同時，醫師跟病患說明產品在英國及歐盟境內，可能不會買到含有此成分的香粧品，但是國外因法規不同就可能再次暴露，要小心。在貼膚測試門診，我跟著資深醫師 Ian White 學習。

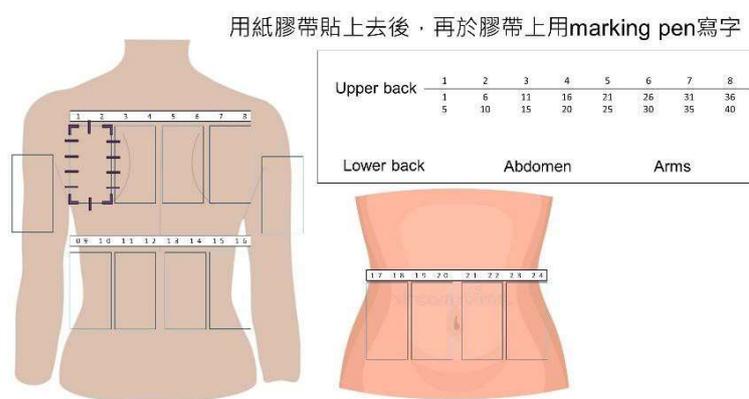


圖 15：貼膚測試操作方式

貼膚測試 - 做法

| | 一 | 二 | 三 | 四 | 五 | 六 | 日 | 一 | 二 | 三 | 四 | 五 |
|------------------|--------|--------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| NCKUH method | D0 (貼) | | D2 (移除) First reading | D3 Second reading | | | | D7 (7) Final reading | D7 Interpretation | D7 Interpretation | D7 Interpretation | D7 Interpretation |
| | | D0 (貼) | | D2 (移除) First reading | D3 Second reading | | | D7 Interpretation | D7 (7) Final reading | D7 Interpretation | D7 Interpretation | D7 Interpretation |
| St John's method | D0 (貼) | | D2 (移除) First reading | | D4 (移除) Second reading | D5 Second reading | | D7 Final reading | → Interpretation | | | |
| | | | D0 (貼) | | D2 (移除) First reading | | D4 Second reading | D5 (移除) Second reading | | D7 Final reading | → Interpretation | |
| | | | | D0 (貼) | | D2 (移除) First reading | | D3 First reading | | D5 (移除) Second reading | | D7 Final reading |

圖 16：貼膚測試之判讀時間

常見過敏原methylisothiazolinone法規不同

Methylisothiazolinone (MIT)

Time-off

A European regulation restricting Methylisothiazolinone (MIT) in rinse-off cosmetic products was published in the Official Journal on 7th of July 2017. Commission Regulation (EU) 2017/1224 amends Annex V of the EU Cosmetics Regulation (EC) No 1223/2009 and reduces the maximum allowed concentration of MIT from 100 ppm to 15 ppm in rinse-off products.

Regulation (EU) 2017/1224 provides transition periods during which cosmetic manufacturers can make adjustments to product formulations and arrange for the withdrawal of non-compliant products from the market. The regulation's relevant deadlines are:

- Effective 27 January 2018 only cosmetic products which comply with this Regulation shall be placed on the Union market.
- Effective 27 April 2018 only cosmetic products which comply with this Regulation shall be made available on the Union market.

Leave-on

From 12th of February 2017, cosmetic products must comply with EU legislation prohibiting the use of MIT in leave-on cosmetic products (including wet wipes).

我國化妝品MI/MCI防腐劑之管理規定

- 資料來源：食品藥物管理署 • 建檔日期：102-11-18
- 更新時間：102-11-18

新舊Methylisothiazolinone (MI)及

Methylchloroisothiazolinone(with Methylisothiazolinone)(MCI)是化粧品中常添加之防腐劑，容易刺激皮膚並引起過敏反應。衛生福利部食品藥物管理署為保障消費者使用化粧品安全，以及使業者有所依循，業已蒐集彙整防腐劑相關資料，覽本署化粧品衛生管理諮詢會議安全評估，有關MI/MCI結論為：MI使用限量為0.01%且不得殘留= 100 ppm (用於接觸黏膜部位產品)；MCI使用限量為0.0015%。(使用於沖洗沖產品，限額0.1%)。

风险评估結果顯示，該成分在兔子眼睛刺激性試驗無症狀顯現，綜合皮膚急性毒性、黏膜刺激性或刺激性等各方評估，風險程度低。且截至目前為止，我國亦未發現消費者發生不良反應之案例。食品藥物管理署對於化粧品管理，一向均採取嚴格的上市產品安全監測措施，除繼續加強對地方衛生機關取締不法化粧品外，亦請中央協同監督檢舉非法，並可透過本署網頁便民專線為民服務信箱(服務專線02-2787-8080，以市民專線及諮詢，至如因購、用之化粧品發現有不良品或不良反應發生時，可通報食品藥物管理署所建置的「全國化粧品不良品通報系統」，網址：<http://cosmetic->

32

https://www.asband.com/la_source/Asband/Articles/PreservativesNewsletter.pdf

<https://www.mofw.gov.tw/cp-3218-22756-1.html>

圖 17：常見過敏原 methylisothiazolinone 之法規差異

With Dr Ian White



Dr Ian White



About

Senior Consultant Dermatologist at St. John's Institute of Dermatology, clinical lead for medical dermatology and cutaneous allergy, including occupational dermatology.

New consultation fee: £200
Follow up consultation: £180
Patch testing: £575

Available Thursdays

<https://www.skin55.co.uk/dr-ian-white>

32

圖 18：貼膚測試資深醫師 Ian White

三、心得：

這邊我看到更精緻的醫療，在皮膚科的專科之下，還分出許多類別的疾病有不同的跨專科團隊。同樣是醫學中心，我們是透過轉介到他科進行診療，但是這邊是會有不同的專科成員一起坐下來進行討論，像是 EB 門診，在門診前會有皮膚科、整形外科、營養師、護理師、心理師等等團隊成員一起坐下來討論個案。Jamima Mellario 教授表示，跨專科團隊的內涵就在於這樣坐下來討論的過程。透過這樣的討論，大家可以針對此疾病的不同表現互相分享看法，這樣在照顧病人方面可以有更好的品質。專科護理師在臨床上的治療協助也是這邊的特色之一。在有診斷治療指引的訓練後，專科護理師對於特定疾病的診斷與長期照顧品質是很好的，而且可減輕醫師看診的負擔，而且他們還會定期家庭訪問，了解患者的皮膚狀況。這些都是很值得我們學習的罕見疾病長期照顧模式。

在臨床試驗的部分也是，這邊診間外面會有臨床試驗招募的資訊，像是濕疹門診有 TREAT trial (Severe Atopic Eczema in Children: The TREATment of Severe Atopic Eczema Trial (TREAT)) 跟 Beacon trial 在進行。乾癬的部分，也有 aryl hydrocarbon receptor agonist 外用藥的相關應用，加上臨床試驗個管師的協助，難治患者可以有更多機會。

但是反過來說，有很多在國外很理想的事情在台灣的環境下卻無法執行。例如跨專科團隊的應用。台灣的醫療是建立在健保體系下，讓跨專科醫師以及其他專業人員花時間在跨專科團隊上，給付會是很大的挑戰。因此現行的轉診制度或許已是目前的上策。再來臨床試驗的資訊分享也是，楊朝鈞教授分享，過去也曾在候診區提供臨床試驗的資訊，然而在我們巨大的患者量下，不適用該臨床試驗的患者，很多都會跑來詢問看診醫師，會造成看診節奏打亂，所以才會變成由看診醫師自己主導，自己收納適合的患者。

在這裡，我能夠參與很多臨床的門診、不同研究團隊的討論會，都多虧 John McGrath 教授的協助(圖 19)。教授跟我分享英國國王學院的名言：Dare quam accipere，施比受更有福。希望我可以把我學到的經驗應用在治療病人身上，幫助到自己未來行醫的路。



圖 19：與 John McGrath 教授合影。

四、建議事項：

1. 希望可以落實更好的轉診分級制度，讓醫學中心能更專注在治療困難疾病的患者上面。
2. 遺傳中心在硬體設施方面，希望可以有更寬長的診療空間，讓罕病患者及家屬能有更好的就診經驗。
3. 建議有醫院就近平價、步行可達的短期住宿，讓遠到而來的回診患者可以減少舟車勞頓的辛苦。
4. 組成跨科別診療模式：以皮膚疾病為例，成員不僅是皮膚科醫師、應涵跨專科護理師、其他專科醫師(兒科、精神科醫師、眼科等等)、職能治療師、營養師等。
5. 臨床試驗可提供困難治療患者新的契機，希望本院能提供更多的臨床試驗，嘉惠病友。