

一、

簡介 EB

遺傳性表皮鬆解性水皰症(Hereditary Epidermolysis Bullosa)也稱為先天性水皰症，簡稱為 EB，國際醫療組織【DebRA】稱蝴蝶寶貝，國內俗稱泡泡龍，是一種基因疾病。為一種因為皮膚結構的蛋白質異常或缺陷所造成的罕見遺傳性疾病。這些基因改變使連結皮膚各層的蛋白質無法被製造，導致表皮無法正常的被固定從而在外力作用下形成水皰。

在國外報導的發生機率約為五萬分之一，隱性帶原者約為八百分之一。過去 EB 種類的診斷多賴於醫師目視當下傷口狀況或藉由電子顯微切片(TEM)作為判斷依據，但是由於 EB 為罕見疾病，病友人數不多，故常因為經驗不足而導致誤判的情形發生。

(一) EB 的種類

隨著科技發展，漸漸由免疫螢光染色(IFM)來標定缺失的蛋白質或直接藉由基因定序，準確判定造成基因缺陷的位置，以確診 EB 的種類。

目前藉由水皰在皮膚結構中所產生的位置和影響的基因（圖 1 和表 1），將該疾病大致區分為四大類：單純型水皰症、接合型水皰症、失養型水皰症和金德勒氏症候群。

1. 單純型水皰症（EB simplex，EBS）

水皰形成在**表皮層**，為所有類型中最為常見，皮膚可經由摩擦或碰撞而產生水皰。臨床表現可能有繭形成、指/趾甲缺損、粘膜受損（圖 2~6）。水皰癒合後較少留下結痂或色素沉澱。一般 EBS 症狀較輕微，隨著年紀增長水皰嚴重程度也遞減，除了少數亞型可能在中年後產生皮膚病變或癌化，通常不影響生活品質。

2. 接合型水皰症（Junctional EB，JEB）

水皰形成在**表皮層和真皮層的連接區**，大多在出生時會有大範圍的水皰和潰瘍，當水皰癒合時，會留下淺層癍痕和輕微的皮膚萎縮；除了表皮的水皰之外，也會出現指甲、牙齒及消化道黏膜的不正常，造成營養不良等問題。

3. 失養型水皰症（Dystrophic EB，DEB）

水疱形成在**真皮層**，為最為嚴重的類型，反覆水疱與結痂導致手指腳趾沾黏融合（圖 6），甚至攣縮；口腔、食道和消化道黏膜亦常受影響，因在飲食攝取方面比其他人困難，因此命名為失養型。病患在成年後罹患鱗狀細胞癌的比例高而造成死亡。

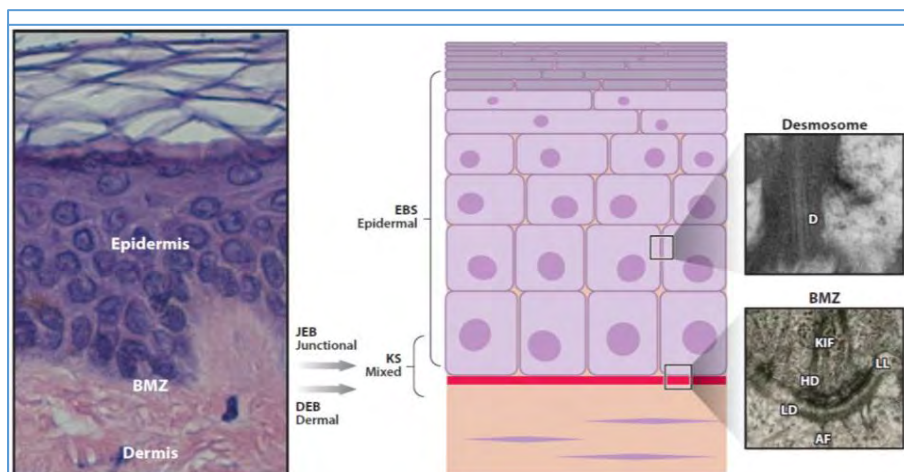


圖1. 不同EB種類發生水疱在皮膚結構中的位置
(取自Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2014. 15:245-68)

(Epidermis, 表皮層; BMZ, basement membrane zone, 基底膜區; Dermis, 真皮層; D, desmosome, 細胞間橋體; HD, hemidesmosome, 半細胞間橋體; LL, lamina lucida, 透明板; LD, lamina densa, 緻密板; KIF, keratin intermediate filaments, 角蛋白中間絲; AF, anchoring fibril, 固定纖維)

4. 金德勒氏症候群 (Kindler syndrome, KS)

水疱並非只出現於某一皮膚層次中，由於金德勒症候群 (KS) 的基本特徵不符合前面三種水疱症中的任何一種，故它被獨立出來。皮膚及黏膜常受到侵犯，其他特徵如色素沉著和光敏感等。



圖2. 繭的形成

圖3. 趾甲缺損

圖4. 指甲改變

圖5. EBS新生兒

圖6. DEB患者趾頭沾黏

(二) EB 的遺傳方式

表 1. 不同 EB 類型的影響基因與遺傳方式

疾病種類	影響基因	遺傳性
單純型水疱症 (EB simplex, EBS)	Keratin5 (KRT5)	顯性遺傳 (AD)
	Keratin14 (KRT14)	顯性、隱性遺傳 (AD, AR)
	Transglutaminase5 (TGM5)	隱性遺傳 (AR)
	Desmoplakin (DSP)	隱性遺傳 (AR)
	Plakophilin1 (PKP1)	隱性遺傳 (AR)
	Plakoglobin (JUP)	顯性、隱性遺傳 (AD, AR)
	Exophilin5 (EXPH5)	隱性遺傳 (AR)
	Plectin (PLEC)	顯性、隱性遺傳 (AD, AR)
	Bullous pemphigoid antigen1 (DST)	隱性遺傳 (AR)
	β 4 integrin (ITGB4)	隱性遺傳 (AR)
	Collagen XVII (COL17A1)	隱性遺傳 (AR)
	接合型水疱症 (Junctional EB, JEB)	Laminin-332 (LAMA3)
Laminin-332 (LAMB3)		隱性遺傳 (AR)

	Laminin-332 (LAMC2)	隱性遺傳 (AR)
	Collagen XVII (COL17A1)	隱性遺傳 (AR)
	α 6 integrin (ITGA6)	隱性遺傳 (AR)
	β 4 integrin (ITGB4)	隱性遺傳 (AR)
	α 3 integrin (ITGA3)	隱性遺傳 (AR)
失養型水皰症 (Dystrophic EB, DEB)	Collagen VII (COL7A1)	顯性、隱性遺傳 (AD, AR)
金德勒氏症候群 (Kindler syndrome, KS)	Kindlin-1 (FERMT1)	隱性遺傳 (AR)

(取自 Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2014. 15:245-68)

這些基因的改變係藉由體染色體隱性遺傳 (autosomal recessive, AR)、體染色體顯性遺傳 (autosomal dominant, AD) 或自發性基因突變而發生。

造成 EB 的已知 18 個基因裡面有超過 1500 個突變點，每個突變點所影響皮膚結構蛋白的方式皆不太一樣，而產生不同的臨床表現。

顯性遺傳方式指的是單一染色體突變（來自父親或母親，亦或是自發性突變）就會造成疾病發生，若配偶為正常基因型，則遺傳給下一代的機率為 1/2，若配偶同為顯性病患，則子代罹病率為 3/4 (表 2a.)。

表 2a. 顯性遺傳方式

例如：當「EB」為顯性突變；「+」為正常基因時

顯性遺傳	父 (EB): EB/+	EB	+
母 (正常): +/+	+	EB/+	+/+
	+	EB/+	+/+
下一代遺傳到 EB 的機率為 1/2			

顯性遺傳	父 (EB): EB/+	EB	+
母 (EB): EB/+	EB	EB/EB	EB/+
	+	EB/+	+/+
下一代遺傳到 EB 的機率為 3/4			

隱性遺傳方式則是必須兩個染色體都發生問題（由父親、母親各提供一個突變染色體，或是自體兩個染色體都發生變異）才會致病，若本身為隱性 EB 疾病患者，配偶為不帶隱性遺傳因子者，則子代只會成為隱性帶原者，若配偶為隱性

疾病帶原者，則子代就有 1/2 機會罹病(表 2b.)。

表 2b. 隱性遺傳方式

例如：當「eb」為隱性突變；「+」為正常基因時

隱性遺傳	父 (eb): eb/eb	eb	eb
母	+	eb/+	eb/+
(正常): +/+	+	eb/+	eb/+
下一代皆為隱性帶原者			

隱性遺傳	父 (eb): eb/eb	eb	eb
母	eb	eb/eb	eb/eb
(帶原者): eb/+	+	eb/+	eb/+
下一代 1/2 機會罹病，1/2 機會為隱性帶原者			

隱性遺傳	父 (帶原者): eb/+	eb	+
母	eb	eb/eb	eb/+
(帶原者): eb/+	+	eb/+	+/+
下一代 1/4 機會罹病，1/2 機會為隱性帶原者			

(三) EB 的治療趨向

目前國內對於 EB 的治療大多是進行支持性治療，如針對大範圍的受損皮膚比照燒燙傷處理，給予人工敷料包覆傷口，並施予抗生素避免感染；對於已沾黏變形的手指進行外科重建；執行食道擴張或胃造口術以解決因食道狹窄而無法進食的問題；在飲食上，服用高單位營養食品以補充皮膚不斷受損與修復所需的營養；已病變癌化的組織僅能以切除或截肢手術，以避免癌細胞繼續蔓延。對於嚴重型 EB 病患而言，若無法提供適當的照護，對疾病的痊癒沒有盼望，毫無生活品質。

相較歐美地區對於 EB 的研究十分活躍。因此不論是在疾病的預防與治療上，有多方面的突破。目前已進入臨床測試的治療方法有：針對嚴重型 EB 進行骨髓移植，已有不少成功案例；植入正常或基因修復的纖維母細胞或是間葉幹細胞至病患體內，以製造正常皮膚結構所需蛋白質；在體外培養經基因修復過之皮膚角質細胞或是纖維母細胞的皮膚組織，進行局部皮膚移植。在預防方面，則是對於顯性遺傳或嚴重型隱形遺傳的 EB 可藉由體外受精之受精卵於八細胞期(囊胚細

胞)進行基因篩檢，以挑選正常之胚胎再植入子宮接續孕期。國外對於 EB 的治療與預防方法能有卓越地發展，在於他們對於病患基因型與疾病臨床表現型的相關性，建構了嚴謹且明確的資料庫，以提供日後交相比對研究，發現不同基因型所造成病灶上的差異會影響後續的治療方式。

而至今台灣 EB 病患資料整理嚴重不足，大部分的病患診斷多來自醫師目視當下病情表現判斷，僅有少數案例有確切的病理切片報告與基因定序結果；EB 新生兒的判斷標準更為困難，若無法及早診斷及時正確治療，對於嚴重型患者將造成不可逆的傷害。許多病患家屬也因為不瞭解疾病的遺傳模式，導致家族內成員不敢結婚生子，甚至造成原本家庭破碎離異，旁系血親也籠罩在可能成為隱性疾病帶原者的恐懼中。

隨著基因定序技術的日益純熟，定序的速度與準確性不斷提高，價格也趨於合理，因此常用於各類疾病之診斷。次世代基因定序即可提供全面性的基因檢測，以找出病患相對應的基因突變點位。結合基因定序、病理切片結果與疾病臨床表現，建構屬於台灣 EB 的疾病資料庫，可用於疾病正確治療與預防的工作。

及早診斷可以提供病患正確的醫療方向，使病患較好的預後與妥善的生活品質，並根據醫療紀錄編寫照護手冊，以減少不必要的醫療資源浪費；建立家族遺傳圖譜可以預防疾病的再發生率，並可在懷孕生產前做好遺傳諮詢，讓 EB 病友也有機會孕育健康的下一代。

