



## Table of contents

Targeting Pediatric Illnesses ..... 1  
 An Editorial Supervisor's Comment ..... 8

Vol.18

マルホデルマレポートは、AAD (米国皮膚科学会) の優れた出版物に贈られる最高賞の the 13th Annual Gold Triangle Awards を受賞しました。



# MARUHO DERMA REPORT

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧になれます <http://www.maruho.co.jp/medical/>

## Targeting Pediatric Illnesses

Clinical and genetic advances in treating dermatologic conditions.

The field of pediatric dermatology has experienced some important advances lately – including one therapy for hemangiomas that has been called revolutionary. Other findings include discoveries in genetic research that are targeting many complex pediatric skin diseases at their sources, experts tell the *Maruho Derma Report*. This issue will highlight some of these exciting developments in treatment and research.

### Successfully Treating Hemangiomas

“The hottest area in pediatric dermatology is hemangioma treatment with propranolol,” says Amy Paller, M.D., professor and chair of dermatology and professor of pediatrics at Northwestern University Feinberg School of Medicine in Chicago. A team of physicians made the discovery when they were treating a child with propranolol who had obstructive hypertrophic cardiomyopathy and who also had a hemangioma. Following this success, they published similar results after treating a series of 11 hemangioma cases.<sup>1</sup>

Since then, “Propranolol has absolutely revolutionized the way we think of and treat hemangiomas more than any other therapy has in my career,” says Robin P. Gehris, M.D., who is chief of pediatric dermatologic surgery at Children’s Hospital of Pittsburgh at the University of Pittsburgh Medical Center in Pennsylvania.

“In the past,” she says, “when we saw an aggressive infantile hemangioma – near the eye, for example – our only option for treatment was high-dose oral steroids.” When we considered the side effects of steroids for treating a hemangioma located in a high-risk area, we usually only treated this type of hemangioma when it was life-threatening or would impede functioning – such as causing loss of sight, for example, she adds.

Propranolol often works quickly, as well. “Many parents report that within 48 to 72 hours the lesion goes from bright red to almost a deep purple, and its growth slows,” explains Dr. Gehris. “In the most responsive cases, we have seen hemangioma growth stop in 2 to 3 days. Propranolol has given physicians and parents a bit of control back,” she adds.

For the sake of safety, she says that her institution starts treating these infants as inpatients to closely monitor them for side effects.

## 最新の小児疾患治療

皮膚疾患における治療と病因遺伝子研究の進歩

小児皮膚科学領域では、画期的な血管腫治療が登場するなど、近年、大きな進歩がみられる。また、多様な小児皮膚疾患の病因を標的とする遺伝子研究にも新たな発見がある、と専門家は MARUHO DERMA REPORT に語る。本号では、小児皮膚疾患の有望な治療と目覚ましい研究の進歩について報告する。

### 新たな血管腫治療

「小児皮膚科学領域で最も注目を集めているのは、プロプラノロールによる血管腫治療です」と、シカゴの Northwestern 大学 Feinberg 医学部皮膚科主任教授・小児科教授の Amy Paller 先生は語る。この治療法は、閉塞型肥厚性心筋症に血管腫を併発した小児に対し、プロプラノロールを投与した研究チームにより発見された。1 例目の治療に成功した後、研究チームは血管腫 11 例を治療し、同様の成績を報告した<sup>1</sup>。

「以後、プロプラノロールは、これまでの他のどの治療法よりも、血管腫の概念と治療法を大きく変えました」と、ペンシルベニアの Pittsburgh 大学医療センター Pittsburgh 小児病院小児皮膚外科部長の Robin P. Gehris 先生は解説する。

Gehris 先生は、「以前は、例えば乳児の目の近くに増殖傾向の強い血管腫がある場合には、治療の唯一の選択肢は高用量の経口ステロイドでした」と話す。高リスク部位の血管腫治療におけるステロイドの副作用を考慮すると、通常、この種の血管腫が致死的または失明などの機能障害をもたらす場合にのみ治療していた、と同先生は続ける。

プロプラノロールには速効性も期待できる。「患児の親たちは、48～72 時間以内に病変部が鮮紅色から濃い紫色となり、増殖が遅くなったといいます」と、Gehris 先生は説明する。「著効例では 2、3 日で血管腫の増殖が止まりました。医師と患児の親たちは、プロプラノロールにより疾患を少しコントロールできるようになったのです」と、同先生はつけ加える。

安全性確保のために、Gehris 先生の病院では治療開始時に小児患者を入院させ、副作用を注意深くモニタリングしている。過

In more than 50 patients she's treated over the past 2 years, she says she's seen no complications.

Positive results with propranolol in treating hemangiomas in different stages have also been reported in recent publications. In children 2 to 3 years old, we have found that sometimes even hemangiomas that are not actively growing, and in the process of slowly going away, respond to the drug, says Dr. Gehris.<sup>2</sup>

Dr. Paller adds that the success of propranolol has spawned several ongoing studies that are evaluating propranolol and other beta blockers for particular types and locations of hemangiomas and for potential treatment of other types of vascular lesions.

**New research on another treatment option.** In other research, the topical treatment timolol has proven helpful in treating superficial hemangiomas. In the unpublished study, says Elaine Siegfried, M.D., "We found that topical timolol works pretty well for superficial hemangiomas. And I believe it works particularly well for peri-orbital hemangiomas." The gel-forming solution that she and her colleagues used proved well-suited for application in the eye and on top of the eyelid, to treat the hemangioma from inside and out, says Dr. Siegfried, who is professor of pediatrics and dermatology at Saint Louis University in St. Louis, MO.

However, she cautions that physicians must dose carefully because the same side effects associated with propranolol -- low blood sugar, low blood pressure and wheezing -- are theoretically possible with timolol. "Nightmares have also been recognized as a side effect in children who use beta blockers," she adds.

## Atopic Dermatitis (AD)

"Most dermatologists recognize AD as a major unmet medical need," says Dr. Siegfried. Evidence supporting safety and efficacy for a handful of systemic drugs that may help severe AD in children is limited to anecdotal and small case series, she says. (For more information on AD research, please see the sidebar titled "Research Cooperative Targets Atopic Dermatitis and More.")

"The drugs used most often are cyclosporine, azathioprine, mycophenolate mofetil, and methotrexate," says Dr. Siegfried. All drugs used to treat eczema have a variable response time, with methotrexate being among the slowest, she adds.

**New test detects how well patients respond.** Methotrexate doesn't work for everyone, but a new lab test (Avisé PG, Exagen Diagnostics) helps determine which patients are most likely to respond by measuring active methotrexate metabolites called methotrexate polyglutamates.

In an unpublished study that evaluated the test, Dr. Siegfried and her colleagues have shown that in approximately 50 children with AD who were taking methotrexate (0.5 mg/kg weekly, for maximum dose of 15 mg weekly), 60% of children responded within 3 months. Of the remaining 40%, all had low levels of methotrexate polyglutamate. "This allowed us to increase the dose and know that we weren't getting into a toxic range," she states. After doses were raised, an additional 20% of the patients responded, for a total response rate of 80% at 6 months.

**Epidermal barrier research.** Dr. Paller adds that recent AD research keeps pointing to the epidermal barrier as a treatment target. "A lot of work suggests that the barrier is abnormal but can be repaired --

去 2 年間に 50 例以上を治療したが合併症は発現していない、と同先生は述べている。

また、さまざまな病期の血管腫治療におけるプロプラノロールの有用性が最近の文献で報告されている。2～3歳の小児で、血管腫の増殖が止まり、徐々に退縮する過程でもプロプラノロールが奏効することが明らかになった、と Gehris 先生は述べている<sup>2</sup>。

プロプラノロールのこの奏効結果を受け、特定の種類や部位の血管腫に対するプロプラノロールおよび他のβ遮断薬の効果、また他の血管病変に対する効果を検討する試験が進行中である、と Paller 先生は補足する。

**新たな治療選択肢に関する研究：**別の研究では、外用チモロールが表在性血管腫の治療に有用であることが確認された。ミズーリ州セントルイスの Saint Louis 大学小児科・皮膚科教授の Elaine Siegfried 先生は、「未発表の試験ですが、外用チモロールが表在性血管腫に対して非常に有効であることがわかりました。特に眼周囲血管腫に有効であると考えています」と述べている。同先生らが使用したゲル製剤は、眼と眼瞼に使用でき、血管腫を内側と外側から治療するのに適していることが判明した、と同先生は続ける。

ただし、理論的にはチモロールにもプロプラノロールと同様の副作用（低血糖、低血圧、喘鳴）の可能性があるため、医師は慎重に投与しなければならない、と Siegfried 先生は警告する。「また、小児が見る恐ろしい夢はβ遮断薬の副作用として知られています」と、同先生はつけ加える。

## アトピー性皮膚炎

「ほとんどの皮膚科医は、アトピー性皮膚炎の治療は患者ニーズを満たしていないと考えています」と、Siegfried 先生は語る。アトピー性皮膚炎の小児重症例に有効な全身薬は少なく、安全性および有効性を裏付けるエビデンスは症例報告と少数例での研究に限られている、と同先生は続ける（アトピー性皮膚炎研究の詳細については、補足「アトピー性皮膚炎などをターゲットにした共同研究」を参照）。

「繁用薬はシクロスポリン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートです」と、Siegfried 先生は話す。湿疹治療に用いられる薬剤の効果発現時間はさまざまであり、メトトレキサートは最も効果発現が遅い薬剤の1つである、と同先生は補足する。

**効果を予測する新しい検査：**メトトレキサートは全例に有効ではないが、メトトレキサートの活性代謝物ポリグルタミン酸メトトレキサートを測定する新しい臨床検査（Avisé PG、Exagen Diagnostics 社）は、薬剤反応性の高い患者の同定に有用である。

この検査を検討した Siegfried 先生らの未発表試験では、約 50 例の小児アトピー性皮膚炎患者にメトトレキサート（0.5mg/kg/週、15mg/週を限度）を使用し、その 60%で3ヵ月以内に効果が認められた。残りの 40%は全例、ポリグルタミン酸メトトレキサートが低値であった。「この結果を受けて増量が可能となり、毒性範囲に達していないこともわかりました」と、同先生は説明する。増量後、さらに 20%の患者で効果が認められ、治療 6 ヵ月時の有効率は 80%となった。

**表皮バリア研究：**最近のアトピー性皮膚炎研究では、治療標的として表皮バリアが注目されている、と Paller 先生はつけ加える。「構造タンパク質、表皮の脂質成分、バリアを破壊する酵素のい

whether we're talking about structural proteins, lipid components of the epidermis, or enzymes that break down the barrier. This is a whole new approach to therapy that goes beyond immunosuppression."

To that end, she says that a very popular area of investigation right now is focused on high-throughput small-molecule screening for potential inducers of filaggrin expression (including a major program overseen by W. H. Irwin McLean, Ph.D., professor of human genetics and director of the Epithelial Genetics Group at the University of Dundee in Scotland). "We will soon have some ways to increase filaggrin. We know that 20% to 30% of patients with AD have a genetic reduction in filaggrin because they have ichthyosis vulgaris. We also know that the cytokines which are expressed in AD tend to suppress filaggrin," explains Dr. Paller.

Dr. McLean's group has found such filaggrin mutations in populations worldwide, but the mutations differ by ethnic group and region, adds Leslie Castelo-Soccio, M.D., who is assistant professor of pediatrics and dermatology at the Children's Hospital of Philadelphia.

**A closer look at lipids.** Research on lipids is another growing area of investigation. "It's more than just deficiency of 'ceramide,'" explains Dr. Paller. "There are 350 subtypes of ceramides, and people are starting to investigate not only specific ceramides but also other skin-resident glycolipids and how they are altered in AD." In one recent study, researchers found that mice deficient in serine palmitoyltransferase, which is important for synthesis of ceramides, suffer from significant skin barrier disruption and face an elevated risk of developing AD symptoms.<sup>3</sup>

Among ceramide-based moisturizers, says Dr. Siegfried, "EpiCeram® (Promius) has far more science behind it than others. The difference is that it has a 3:1:1 ratio of physiologic lipids (ceramides, cholesterol and free fatty acids) and a comparatively low pH. Those are important factors for skin barrier maintenance. I prescribe EpiCeram® for patients who prefer a cream emollient to petroleum jelly."

Many practitioners have found value in over-the-counter ceramide-containing moisturizers. Dr. Gehris says she often recommends CeraVe® (Valeant) because it's available over the counter for around \$15. In contrast, she says that prescription-only equivalents can cost \$100 per tube and, unfortunately, often aren't covered by insurance.

**Improving therapeutic compliance.** A 20-patient pilot study has shown that daily text messages can provide helpful reminders and education for teenage and adult patients with AD. Patients received daily reminders sent to their cell phones for 6 weeks, and 95% of these patients reported an improvement in at least one health-maintenance behavior, and 70% of participants achieved a mean Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) decrease of 7.3 points compared to baseline.<sup>4</sup>

"It's very difficult to monitor adherence to topical medications because dosing is so much trickier than taking a pill," says Dr. Siegfried. To help monitor compliance, she has children with AD bring their medication tubes to every appointment. "I rarely authorize a refill unless I see the used tube and know how much medication they're getting."

**Frustration and concern over black box warning remains.** Meanwhile, many U.S. dermatologists continue to lament the black box warning that the Food and Drug Administration (FDA) has applied to the steroid-

ずれに関しても、バリア異常は修復可能であることが多くの研究で示唆されています。これは、免疫抑制を超えるまったく新しい治療アプローチです」。

表皮バリア修復に向けて現在広く研究されているのは、フィラグリン発現の潜在的誘導因子の小分子ハイスルーブットスクリーニングである、と Paller 先生は話す。(スコットランドの Dundee 大学人類遺伝学教授で上皮遺伝学グループ長である W. H. Irwin McLean 先生監修の大規模プログラムは、その代表的研究である)「近いうちにフィラグリンを増加させる方法が見つかるでしょう。アトピー性皮膚炎患者の 20 ~ 30%は尋常性魚鱗癬を有するため、遺伝的にフィラグリンが減少しています。また、アトピー性皮膚炎で発現するサイトカインはフィラグリンを抑制する傾向があります」と、Paller 先生は説明する。

McLean 先生らの研究グループは世界中でフィラグリン変異を確認したが、その変異は民族や地域で異なっていた、と Philadelphia 小児病院小児科・皮膚科准教授の Leslie Castelo-Soccio 先生は補足する。

**注目される脂質：**脂質研究も発展している研究分野である。「アトピー性皮膚炎は単なる『セラミド』欠乏ではありません」と、Paller 先生は説明する。「セラミドには 350 のサブタイプがあり、特定のセラミドだけではなく皮膚にある他の糖脂質についても研究が始まっており、それらがアトピー性皮膚炎でどのように変化するかが調べられています」。最近の研究では、セラミド合成に重要なセリンパルミトイルトランスフェラーゼが欠損したマウスで著しい皮膚バリア破壊が認められ、アトピー性皮膚炎症状の発現リスクが増加することが示された<sup>3</sup>。

「セラミドベースの保湿剤のうち、EpiCeram® (Promius Pharma 社) は他の薬剤よりもはるかに科学的裏づけがあります。他の薬剤と異なるのは、EpiCeram®には生理活性脂質 (セラミド、コレステロールおよび遊離脂肪酸) が 3:1:1 の割合で配合され、pH が比較的低い点です。これらは皮膚バリアの維持に重要な因子です。私は、ワセリンよりもクリーム状の皮膚軟化剤を好む患者に EpiCeram® を処方しています」と、Siegfried 先生は述べている。

多くの開業医が市販薬 (OTC 医薬品) のセラミド含有保湿剤の価値を認めている。Gehris 先生は、約 15 ドルで市販されている CeraVe® (Valeant 社) を勧めることが多いと話す。一方、同等の処方箋薬は 1 本当たり 100 ドルする場合もあり、残念ながら保険適用されないことが多い、と同先生は続ける。

**治療コンプライアンスの改善：**20 例を対象としたパイロット試験では、毎日の携帯メール送信が、10 代および成人のアトピー性皮膚炎患者にとって塗布忘れ予防と教育に役立つことが示された。6 週間、毎日、患者の携帯電話にリマインダーメールを送ったところ、95%の患者は少なくとも 1 つの健康維持行動が改善し、70%が Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) のベースラインから平均 7.3 点の減少を達成した<sup>4</sup>。

「患者による外用薬の塗布は錠剤の服用に比べて正確さに欠くため、外用薬のアドヒアランスをモニタリングするのはきわめて困難です」と、Siegfried 先生は話す。コンプライアンスをモニタリングするために、Siegfried 先生は小児のアトピー性皮膚炎患者に治療薬のチューブを毎回、受診時に持参させている。「使用済みのチューブを見て、どれくらいの薬剤を使用しているかを確認しない限り、補充を許可することはほぼありません」。

**黒枠警告に対する不満と懸念：**一方、米国の多くの皮膚科医は、米国食品医薬品局 (FDA) がステロイド代替薬の Elidel® (ピメクロリムス、Novartis 社) と Protopic® (タクロリムス、アステ

sparing agents Elidel® (pimecrolimus, Novartis) and Protopic® (tacrolimus, Astellas). It states that these medications are associated with unknown long-term risk of lymphoma and skin cancer, says Dr. Gehris.

She says she still uses these drugs frequently in children as steroid-sparing agents. “But parents are concerned about the fact that this drug that was supposed to be the safer option has this seemingly very worrisome warning.”

To reassure parents, Dr. Gehris discusses the data and provides a handout that describes the risks and benefits of topical steroids compared to those associated with the topical immunomodulators. She points out to families that the FDA’s conclusion stems from research in which animals were given massive oral doses -- not a 1% concentration of the drug in a cream on their skin.

Dr. Siegfried adds that most practitioners who see children have no medical concerns about using these drugs in children, just legal ones created by the presence of the warning.

In May, the FDA’s Pediatric Advisory Committee considered changing the warning but voted to continue ongoing safety monitoring for pimecrolimus and tacrolimus for at least 5 more years.

## Psoriasis and Acne

Very clear, evolving evidence exists that children who have psoriasis face increased risk for obesity, Dr. Paller explains. And these children are likely to also face associated problems such as metabolic syndrome and cardiovascular issues later in life, she adds. A study that Dr. Paller and her colleagues presented at the recent Society for Investigative Dermatology (SID) meeting showed that increased waist circumference may be an even better marker of psoriasis severity than body mass index (BMI), and also positively correlates with psoriasis in children.<sup>5</sup>

**Acne developing in younger patients.** As for acne, Alan B. Fleischer, Jr., M.D., says that treatment rates among younger children have risen significantly in the past 30 years.<sup>6</sup> He is professor and chair of dermatology at the Wake Forest University School of Medicine in Winston-Salem, NC.

Dr. Gehris says she has seen this trend in her patients. “Possibly it has always been present in younger patients.” But the availability of effective treatments may be causing patients to present earlier, she says.

Nevertheless, she says that the age now considered normal for menarche can be as young as 6 years in African-American girls. Accordingly, says Dr. Gehris, “Some people believe that the hormones we have in dairy products and foods may be affecting children’s hormones.”

While adolescent acne may be presenting at an earlier age, Dr. Siegfried says she has not seen an increase in prepubertal acne among her patients. “The vast majority of children with early-onset acne don’t have an identifiable underlying endocrinopathy,” she adds.

## Genetic Disorders

A growing knowledge of the human genome continues to illuminate causes of inherited diseases that appear in childhood, says Dr. Castelo. This knowledge is driving a trend toward pathogenesis-based therapy, which uses treatments designed to address the underlying genetics and mechanisms of hereditary diseases, she says.

ラス製薬)に適用している黒枠警告に失望している。この警告には両薬剤がリンパ腫と皮膚がんの未知の長期リスクに関連すると記載されている、と Gehris 先生は説明する。

ステロイド代替薬として小児に両薬剤を今もよく使用する、と Gehris 先生は述べている。「しかし、より安全な選択肢と思われる薬剤の添付文書に、この一見きわめて懸念すべき警告が記載されていることについて、患児の親たちは心配しています」。

親たちを安心させるために、Gehris 先生はデータを説明し、外用ステロイド、外用免疫抑制剤のリスクと利点を比較した資料を提供している。Gehris 先生は、FDA の結論は大量の薬剤を経口投与した動物での研究に基づいており、皮膚に塗布するクリームの薬剤濃度はその 1%未満であることを、患児の家族に説明している。

ほとんどの小児科開業医は、両薬剤の小児への使用に関する医学的懸念はもっておらず、警告の存在による法的な問題のみを懸念している、と Siegfried 先生は補足する。

5 月には、FDA の小児諮問委員会 (Pediatric Advisory Committee) において警告の変更が検討されたが、ピメクロリムスとタクロリムスに対する現行の安全性モニタリングを少なくともさらに 5 年間継続することを採択した。

## 乾癬とざ瘡

小児乾癬患者では肥満のリスクが上昇する、というきわめて明解なエビデンスが存在している、と Paller 先生は説明する。また、こうした小児は成長するにつれ、メタボリック症候群や心血管系疾患などの肥満と関連する問題に直面する可能性が高いと続けている。最近の Society for Investigative Dermatology (SID) 学会で Paller 先生らが発表した研究では、腹囲の増加は BMI (body mass index) よりも乾癬重症度のマーカーとして優れている可能性があり、小児の乾癬でも正の相関があることが示された<sup>5</sup>。

**低年齢で発症するざ瘡:** ざ瘡に関しては、この 30 年間で従来より若い小児の治療率が有意に上昇した<sup>6</sup>、とノースカロライナ州 ウィンストン・セーレムの Wake Forest 大学医学部皮膚科主任教授の Alan B. Fleischer, Jr. 先生は述べている。

Gehris 先生は、自身の患者でも同様の傾向がみられると指摘する。「あるいは、ざ瘡は以前からずっとより若い患者に発症していたのかもしれませんが」。しかし、有効な治療が可能となったことで、患者がより早期に受診するようになったようです、と同先生は推察している。

一方、現在のアフリカ系米国人の正常な初経年齢は 6 歳と考えられている、と Gehris 先生は話す。「したがって、乳製品や食物に含まれるホルモンが小児のホルモンに影響しているという意見もあります」。

思春期ざ瘡の発症は低年齢化しているかもしれませんが、自身の患者では思春期前ざ瘡は増加していない、と Siegfried 先生は述べている。「早期発症ざ瘡の小児患者の大多数では、原因となる内分泌障害はみられません」と、同先生はつけ加える。

## 遺伝性疾患

ヒトゲノムの解明に伴い、小児期に発症する遺伝病の原因が明らかになりつつある、と Castelo 先生は語る。これらの知識は基礎的遺伝学と遺伝病のメカニズムに対する治療に生かされ、病因に基づく治療を促進している、と同先生は続ける。

**DOCK8 mutations.** In AD, says Dr. Siegfried, “A series of genetic defects are now seen as associated with a severe AD-like phenotype.<sup>7</sup> It may be that some patients with severe eczema have unrecognized gene defects, and DOCK8 (which stands for dedicator of cytokines 8) is one candidate. Other possible culprits include mutations in forkhead box P3 (FOXP3) and autoimmune regulator (AIRE).”

Patients with DOCK8 mutations suffer severe allergies, recurrent sinus infections, pulmonary infections, and cutaneous bacterial (Staphylococcus aureus), fungal (candidiasis), and viral infections -- primarily chronic and severe herpes simplex virus, molluscum, and herpes zoster, says Dr. Castelo. “Moreover, they’re at risk for cancers, most commonly squamous cell carcinoma and vulvar cancers. It’s not clear what DOCK8 does, but the fact that it’s expressed by lymphocytes suggests it’s important for the immune system.”

Dr. Castelo says she sees 3 to 4 new patients yearly with this mutation. “These children present pretty early because they get recurrent HSV infections and extreme examples of molluscum at very young ages,” she says. She gives these children a full immune work-up, sometimes including a blood test for DOCK8 mutations. (For more information on genetic testing, please visit genetests.org).

“Then we treat the infections and try to keep their AD under control (typically with topical steroids) to prevent new infections,” explains Dr. Castelo. “We usually put them on prophylaxis for herpes simplex virus, and often prophylactic antibiotics if they have recurrent staph infections. The only real cure for this (condition) is a stem cell transplant,” she adds. This would be a last-resort option because of the potential for complications, she says.

**CHILD syndrome.** Congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects (CHILD) syndrome is an X-linked dominant disorder of distal cholesterol metabolism that typically impacts only one side of the body. Dr. Paller says, “We have no idea why it’s so unilateral. But we have recently discovered that only the normal X chromosome is expressed on the normal-appearing side and in blood cells, while only the mutant X chromosome is expressed in keratinocytes on the affected side, suggesting selective inactivation. This is the first step in trying to understand the embryology of the unilateral manifestations.”

To date, she adds, “There’s been nothing to treat these patients -- anything touching the skin hurts. Many patients have prostheses they can’t even wear because the skin on that side is ichthyotic. They end up using bland emollients.”

Patients with CHILD syndrome lack a critical enzyme in the cholesterol biosynthesis pathway, she says. “This missing enzyme results in a deficiency of cholesterol, and a pileup of some of the precursors in that pathway that can be toxic to skin.” To treat 2 patients in her clinic, she says, “We concocted a topical information that had 2% cholesterol to replace the missing cholesterol, but also 2% lovastatin. The statins block the pathway toward cholesterol biosynthesis at a higher place and therefore cut off the flow of potentially toxic metabolites. Applying this twice a day for 3 months virtually cleared the skin.”<sup>8</sup>

“This tells us we need to start thinking about whether we have -- or can find -- pharmacologic agents that will correct the skin manifestations based on pathogenesis,” says Dr. Paller.

**Better categorizing genetic diseases.** Genetic research also has driven

**DOCK8 変異:**「現在、アトピー性皮膚炎では、一連の遺伝子欠損が重度のアトピー性皮膚炎様表現型に関連していると考えられています<sup>7</sup>。一部の重度湿疹患者では、同定されていないが遺伝子欠損を有する可能性があり、DOCK8 (dedicator of cytokines 8) はその候補の1つです。他の候補としては、forkhead box P3 (FOXP3) や autoimmune regulator (AIRE) の変異があげられます」と、Siegfried 先生は話す。

DOCK8 変異を有する患者は、重度のアレルギー、再発性副鼻腔感染症、肺感染症、皮膚細菌感染症 (黄色ブドウ球菌)、真菌感染症 (カンジダ症)、ウイルス感染症 (主に慢性で重度の単純ヘルペスウイルス [HSV] 感染、軟属腫、帯状疱疹)などを発症する、と Castelo 先生は解説する。「さらに、主に扁平上皮がんや外陰部がんといったがんのリスクを有します。DOCK8 の役割は不明ですが、リンパ球により発現することから、免疫系において重要であることが示唆されます」。

毎年新たに3~4例の DOCK8 変異を有する患者を診察する、と Castelo 先生は話す。「このような小児は、非常に幼い時に再発性 HSV 感染や重度の軟属腫を発症するために、低年齢で受診します」。同先生は、このような小児に対して免疫系全般の精密検査を行い、場合によっては DOCK8 変異の血液検査を実施している (遺伝子検査の詳細については、genetests.org を参照)。

「その後、感染症を治療し、新たな感染を予防するために、通常は外用ステロイドを用いてアトピー性皮膚炎をコントロールします」と、Castelo 先生は説明する。「普段から単純ヘルペスウイルスを予防し、再発性黄色ブドウ球菌感染症に対しては抗生物質を予防投与します。この疾患を根治させる唯一の方法は幹細胞移植です」。ただし合併症の可能性があるため、幹細胞移植は最後の手段になる、と同先生は述べている。

**CHILD 症候群:** 魚鱗癬様紅皮症と四肢欠損を伴う先天性片側性形成不全 (CHILD) 症候群は、通常、身体の片側のみに影響する末梢コレステロール代謝の X 連鎖優性疾患である。「なぜ片側性なのかはわかっていません。しかし、最近、正常 X 染色体は正常に見える側と血球のみで発現し、変異 X 染色体は罹患側のケラチノサイトでのみ発現することがわかり、選択的不活化が示唆されています。これは、片側発症の発生学を解明する最初のステップです」と、Paller 先生は説明する。

「これまで、皮膚に触れるすべてのものが有害となる、このような患者の治療法はありませんでした。片側の皮膚は魚鱗癬であるため、多くの患者は義足を装着することもできません。患者は、最終的に刺激の少ない皮膚軟化剤を使用します」と、Paller 先生は続ける。

CHILD 症候群の患者にはコレステロール生合成経路の重要な酵素が欠けている、と Paller 先生は指摘する。「この酵素の欠損によりコレステロール欠乏が生じ、コレステロール生合成経路の前駆物質の一部が蓄積されますが、この前駆物質が皮膚毒性を示す可能性があります」。2例の患者の治療で、欠乏したコレステロールを補う2%のコレステロールと2%のロバスタチンを含む外用薬を調合しました。スタチンはコレステロール生合成経路をより上流で阻害するため、毒性を持つ可能性のある代謝物の生成を阻害します。この薬剤を1日2回3ヵ月間塗布することにより、皮膚はほぼ完全にきれいになりました<sup>8</sup>と、Paller 先生は話している。

「病因論に基づいた皮膚症状の治療薬があるかどうか、または見つけられるかどうかを考え始めなければならない、とこの経験から学びました」と、Paller 先生は述べている。

**遺伝病の新しい分類:** 遺伝子研究はまた、一部の遺伝病の再分

the reclassification of several inherited diseases. As a result, Dr. Paller says that ichthyoses are now grouped into syndromic versus non-syndromic types, and they're grouped to a greater extent based on the gene mutations that cause them rather than merely the clinical and histological appearance of the skin. The reclassification also helps physicians understand that diseases that may not look similar might require similar treatment because they stem from similar mutations, she adds.

"In the next 5 to 10 years, we will be able to divide these diseases into groups such as those related to cholesterol metabolism or those related to defects in skin proteins such as filaggrin, and then design therapies that will address where the changes in the skin are occurring," explains Dr. Castelo.

For more information, please visit:

[www.genetests.org](http://www.genetests.org)

[www.omim.org](http://www.omim.org)

#### References

1. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. June 2008. 12;358(24):2649-2651.
2. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2011 Mar-Apr;28(2):94-8. Epub 2011 Mar 1.
3. Nakajima K, Terao M, Azukizawa H, et al. Primary ceramide deficiency in keratinocytes leads to gene alterations linked to dermatitis. Society for Investigative Dermatology (SID) Annual Meeting. Phoenix. May 4-7, 2011. Abstr 029.
4. Pena-Robichaux V, Watson AJ, Kvedar JC. Text messages as a reminder and educational tool in adolescents and adults with atopic dermatitis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2010. 62(3) Suppl 1: Abstr 10.
5. Mahoney A, Benjamin L, Heath C, et al. The severity of pediatric psoriasis correlates with risk of obesity: an international multicenter controlled assessment. SID Annual Meeting. Phoenix. May 4-7, 2011. Abstr 215.
6. Goldberg JL, Dabade TS, Davis SA, et al. Changing age of acne vulgaris visits: another sign of early puberty? 22nd World Congress of Dermatology. Seoul, South Korea. May 24-29, 2011. Poster FC28-02.
7. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med*. 2009; 361:2046-2055.
8. Paller AS, Rodriguez-Martin M, van Steensel M, et al. Pathogenesis (pathway)-based therapy and genetic basis for lateralization in CHILD syndrome. SID Annual Meeting. Phoenix. May 4-7, 2011. Abstr 315. (In press, *J Invest Dermatol*).

類を促進した。その結果、現在では魚鱗癬は非症候群型ではなく症候群型に分類され、単に皮膚の臨床所見や組織学的所見ではなく、主に原因である遺伝子変異に基づいた再分類が行われている、と Paller 先生は説明する。また、再分類により、皮膚症状が似通っていない疾患であっても、同様の遺伝子変異がある疾患では治療法が類似することを医師が理解しやすくなった、と同先生はつけ加える。

「今後 5～10 年以内に、これらの疾患について、コレステロール代謝関連疾患、あるいはフィラグリンなどの皮膚タンパク質欠損関連疾患といったグループ分類が可能となり、さらに皮膚の変化部位に奏効する治療法が考え出されるでしょう」と、Castelo 先生は説明する。

詳細については

[www.genetests.org](http://www.genetests.org)

[www.omim.org](http://www.omim.org)

にアクセスしてください。

## Research Cooperative Targets Atopic Dermatitis and More

Pediatric trials in atopic dermatitis (AD) are rare for several reasons, says Wynn Tom, M.D., assistant clinical professor in the Departments of Pediatrics and Dermatology at the University of California in San Diego (UCSD), and Rady Children's Hospital in San Diego. Reasons include a lack of pharmaceutical company support and the difficulty of enrolling children for clinical research.

To help meet these children's needs, in July 2010, pediatric dermatologists proposed the formation of a national research collaborative called the Pediatric Dermatology Research Alliance (PEDRA), noting the many contributions of the Hemangioma Investigation Group (HIG), which is a subset of PEDRA, says Amy S. Paller, M.D., professor and chair of dermatology and professor of pediatrics at the Northwestern University Feinberg School of Medicine in Chicago. Another group of pediatric dermatologists is dedicated to creating a database and joint studies of patients with epidermolysis bullosa (EB).

Other pediatric dermatologists have met over the last year to organize and distribute materials about the potential side effects and guidelines for treating severe AD in children with systemic medications, says Dr. Paller. "We had to use our own experiences because no comparative clinical trials have ever been performed with these agents in children," she says.

Elaine Siegfried, M.D., adds, "Nothing is Food and Drug Administration

## アトピー性皮膚炎などをターゲットにした共同研究

小児を対象としたアトピー性皮膚炎の治療は、さまざまな理由でほとんど行われていない、とサンディエゴの California 大学 (UCSD) と Rady 小児病院の小児科・皮膚科臨床准教授である Wynn Tom 先生は述べている。理由としては、製薬会社の協力が得られないことや、臨床研究への小児患者の登録が困難なことなどが挙げられている。

このような小児領域でのニーズを満たすために、2010 年 7 月、小児皮膚科医は Pediatric Dermatology Research Alliance (PEDRA) と呼ばれる全米共同研究の設立を提案し、PEDRA の一部である Hemangioma Investigation Group (HIG) の多大な業績を報告した、とシカゴの Northwestern 大学 Feinberg 医学部皮膚科主任教授・小児科教授の Amy S. Paller 先生は述べている。別の小児皮膚科医グループは、表皮水疱症 (EB) 患者のデータベース作成と共同研究に力を注いでいる。

別の小児皮膚科医は、過去 1 年間にわたり、全身薬を投与されている重症アトピー性皮膚炎小児患者に対する副作用と治療ガイドラインをまとめた資料を作成・配布するために会合を開いた、と Paller 先生は話している。「小児領域では、今までこれらの薬剤の比較臨床試験は実施されていなかったため、われわれ自身の経験に頼らざるをえませんでした」。

「米国食品医薬品局 (FDA) により承認された成人や小児の重症アトピー性皮膚炎治療薬はありません」と、ミズー

(FDA)-approved for severe AD in adults or children.” She is professor of pediatrics and dermatology at St. Louis University in St. Louis, MO. Dr. Tom says, “That makes it hard because insurance plans often won’t cover treatment. They’ll say, ‘it’s not approved in this age group.’” At UCSD, Dr. Tom explains that “As we treat these children open-label -- with the decision about which drug to use made by the dermatologist, patient, and parents -- we’re going to collect more information on patients’ responses, side effects, and laboratory abnormalities.”

Over the next few years, PEDRA plans to enroll 200 children total and report interim data on its first 50 patients, says Dr. Tom. Although less than 10% of patients with AD fall into the severe category, she explains that these children are the most severely affected in terms of their schooling and daily lives, and they have a high failure rate of topical treatments and also frequently develop infections.

With these newly organized research efforts, says Dr. Tom, PEDRA participants will collaboratively develop protocols for psoriasis, hemangiomas, and EB, in addition to moderate to severe AD.

For more information, please visit:  
[www.nmff.org](http://www.nmff.org)

リ州セントルイスの St. Louis 大学小児科・皮膚科教授の Elaine Siegfried 先生は補足する。

Tom 先生は、「承認薬がないと保険で治療をカバーすることは困難です。『その年齢では認められていない』といわれてしまいます」と話す。「小児に非盲検で投与する時には、皮膚科医、患者とその親が使用するべき薬剤を決定し、患者に対する効果、副作用、臨床検査異常について詳細な情報を収集します」と、UCSD で Tom 先生は説明している。

今後数年間に、PEDRA は合計 200 例の小児アトピー性皮膚炎患者を登録し、最初の 50 例の中間データを報告する予定である、と Tom 先生は話している。重度のカテゴリーに入るのはアトピー性皮膚炎患者の 10% 未満であるが、重症アトピー性皮膚炎小児は学校生活や日常生活が非常に制限され、外用薬治療の失敗率が高く、感染症を発症する頻度も高い、と同先生は説明している。

このように新たに組織された研究努力により、PEDRA 参加者は、中等度～重度のアトピー性皮膚炎だけでなく、乾癬、血管腫、EB に対するプロトコルの作成にも共同で取り組む予定である、と Tom 先生は述べている。

詳細については  
[www.nmff.org](http://www.nmff.org)  
にアクセスしてください。

## INFO BOX

### Eyelash Booster Treats Vitiligo?

A small pilot study shows that some patients with vitiligo may benefit from Latisse® (bimatoprost, Allergan). Among 10 patients treated, “All repigmented over the 6-month treatment period,” reports Leslie Castelo-Soccio, M.D., assistant professor of pediatrics and dermatology at the Children’s Hospital of Philadelphia.

Patients who had focal or segmental vitiligo maintained their response after treatment stopped, she adds, although many with generalized vitiligo relapsed.<sup>1</sup> To further explore this therapy, she says, “A trial sponsored by Gian Sagar Medical College and Hospital (Ram Nagar-Banur, India,) is now recruiting patients.”

The therapy makes sense intuitively because Latisse® can cause hyperpigmentation of the eyelid, says Dr. Castelo.

“We don’t know why the medication causes melanocytes to start functioning again, but this may be a clue to why it works in these patients.”

For more information, please visit:  
[www.genetests.org](http://www.genetests.org)  
[www.omim.org](http://www.omim.org)

#### References

1. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202513>.

### まつげ育毛剤による白斑治療？

小規模なパイロット試験で、白斑患者に Latisse® (ビマトプロスト、Allergan 社) の有効性が示唆された。「6 ヶ月間治療した 10 例全例に色素回復がみられました」と、Philadelphia 小児病院小児科・皮膚科准教授の Leslie Castelo-Soccio 先生は報告する。

限局型白斑や分節型白斑の患者では塗布中止後も効果が維持されたが、汎発型白斑患者の多くでは再発が見られた<sup>1</sup>、と Castelo 先生は続ける。この治療法をさらに検討するために、「現在、Gian Sagar 医科大学・病院（インド、パヌール、ラムナガール）が後援する治験で患者を募集しています」と、同先生は述べている。

Latisse® は眼瞼色素沈着を起こすことがあるため、直感的に理解できる治療法である、と Castelo 先生は話している。

「なぜこの薬剤によりメラニン細胞が再び機能し始めるのかはわかりませんが、眼瞼色素沈着を起こすことが作用解明の手がかりになるかもしれません」。

詳細については  
[www.genetests.org](http://www.genetests.org)  
[www.omim.org](http://www.omim.org)  
にアクセスしてください。

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれていますので、ご注意ください。

# An Editorial Supervisor's Comment

虎の門病院皮膚科 部長 林 伸和 先生

小児皮膚科の扱う領域は多岐にわたる。今回の特集でも生下時の血管腫から思春期のざ瘡に至るまで、年齢層も疾患も多様性に富む。

乳幼児の皮膚疾患の治療の難しさは、現在の症状と将来起こりうる症状を考えなければいけない点である。蕁状血管腫は自然消退するが、最終的に縮緬状のしわが寄った質感の違う皮膚が残る。日本では早期にレーザー治療をしている施設が多いが、レポートにあるプロプラノロールやチモロールが導入できれば、更なる予後の改善が期待できる。今後、これらの治療の作用機序解明とエビデンスの確立が待たれる。

アメリカでは、メトトレキサートのような免疫抑制薬の全身投与を必要とする重症の小児アトピー性皮膚炎が少なくな

いようである。日米の重症度の違いを思わせる。一方で、コンプライアンスの改善のために行われた携帯メールによる塗布忘れ予防などは、携帯世代の現在の日本の若者にも受け入れられると思われる実際的な手法である。使用済みのチューブを持参させるのも簡単だが大切な手法であろう。明日から試せる実戦向きの内容である。

さらに、小児患者を対象とした臨床試験の困難さや解決のための共同研究システムの存在など今後日本でも取り組むべき問題点も示唆している。

今回のレポートは、今後の小児皮膚科の方向性を示すような新鮮で示唆に富む多彩な内容を含んでいる。

## Member of editorial board:

照井 正  
日本大学医学部 皮膚科 教授

林 伸和  
虎の門病院 皮膚科 部長

鳥居秀嗣  
社会保険中央総合病院 皮膚科 部長

## Co-Chairmen:

Alan B. Fleischer, Jr., M.D.  
Professor and Chair of Dermatology

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.  
Professor of Dermatology,  
Pathology, and Public Health Sciences

Wake Forest University School of Medicine  
Medical Center Blvd.  
Winston-Salem NC

KIKAKU AMERICA  
INTERNATIONAL

Executive Editor:

Peter Sonnenreich  
Contributing Editor: John Jesitus  
Art Director: Tara Hager

To initiate or discontinue

**MARUHO DERMA REPORT™**

subscription, contact:

Kikaku America International  
2600 Virginia Avenue, N.W. # 517  
Washington, D.C. 20037  
Ph: (202) 338-8256  
Fax: (202) 337-3496  
info@maruhoderma.com

©2011 Maruho Co., Ltd.

## MARUHO DERMA REPORT Back Issues

No.1	2009年 1月号	Acne and Rosacea	ざ瘡と酒さ
No.2	3月号	Psoriasis Update	乾癬治療の最新事情
No.3	5月号	Treatment of Vitiligo, Hyperpigmentation and Melasma	白斑と色素沈着および肝斑の治療
No.4	7月号	Cosmeceutical Combinations	機能性化粧品
No.5	9月号	Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎
No.6	11月号	Clinical insights from Summer AAD Meeting	AAD Summer Meeting 臨床的知見
No.7	2010年 1月号	Promising New Anti-Acne Agents	有望な新規ざ瘡治療薬
No.8	3月号	Photoprotection	日光防御
No.9	5月号	An Update on Antifungal Products	抗真菌剤に関する最新情報
No.10	7月号	American Academy of Dermatology Meeting: Highlights	AAD・2010年総会ハイライト
No.11	9月号	An update on Wound Care	創傷ケアの最新知見
No.12	11月号	Pediatric Atopic Dermatitis	小児アトピー性皮膚炎
No.13	2011年 1月号	Psoriasis Update	乾癬治療の最前線
No.14	3月号	Insights into Pruritus and Photodermatoses	そう痒症と光線皮膚症の知見
No.15	5月号	The American Academy of Dermatology's 69 Meeting: Highlight	AAD・2011年総会ハイライト
No.16	7月号	Aesthetic Update	審美治療の最新情報
No.17	9月号	Recognizing and Treating Genital Herpes in the United States	米国における性器ヘルペスの現状と治療

マルホデルマレポートのバックナンバーは右のURLからご覧になれます

<http://www.maruho.co.jp/medical/>