

小児皮膚疾患の治療の進歩

浅井 俊弥 浅井皮膚科クリニック 院長
山本 俊幸 福島県立医科大学皮膚科学講座 教授
馬場 直子 神奈川県立こども医療センター皮膚科
久保 亮治 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授
〈司 会〉向井 秀樹 東邦大学医療センター大橋病院皮膚科 前教授

生物学的製剤やJAK阻害薬、分子標的薬の小児適応が拡がり、遺伝子治療・遺伝子検査も実装段階に入りました。小児皮膚疾患は「待つ」から「攻める」治療へ確実に進化しています。今年の新春放談では、乾癬からアトピー性皮膚炎、血管異常、遺伝子医療まで最新知見と実臨床での工夫を整理し、痛みの少ない標準治療の確立や長期安全性、治療計画など、これからの小児皮膚疾患治療に向けた期待と課題を語り合います。

はじめに

この10年で小児皮膚治療は「待つ」から「攻める」へ

向井 2014年に第38回日本小児皮膚科学会学術大会の会頭をさせていただいたときを振り返ると、小児皮膚領域には新薬がほとんどなく、学会のスポンサードセミナーなどを受けてもらえず、プログラム作成に苦労した記憶が鮮明にあります。小

児を対象にした臨床試験が進まず、メーカーとしても協賛の判断がむずかしい時代があったと思います。そこから現在に至るまでの10年で、乾癬やアトピー性皮膚炎、蕁麻疹の治療薬として生物学的製剤やJAK阻害薬が相次いで登場し、小児適応が着実に広がりました。乳児血管腫は難治性でしたが、プロプラノロールシロップによって増大期を抑制できるようになり、神経線維腫症Ⅰ型(NF1)の叢状神経線維腫にはMEK阻害薬セルメチニブが使用できるようになりました。

本日は、乾癬からアトピー、結節性痒疹、蕁麻疹、円形脱毛症、膠原病、座瘡、血管異常、さらに遺伝子治療や遺伝子検査に至るまで、最新の薬剤動向と実臨床での使いどころ、そして今後の展望までを取り上げたいと思います。

小児乾癬の現状を再確認

山本 小児乾癬は患者数が少なく軽症例が多いので、臨床試験のエントリー集積が大きな課題になっています。小児といっても広い年齢幅があり、10歳未満と思春期以降では病勢も重症度も異なります。思春期以降は体格の変化や肥満の関与もあり、成人



向井 秀樹

と変わらない重症度や病変範囲を呈するケースをしばしば経験します。日本で小児適応をもつ生物学的製剤は現時点でセクキヌマブのみです。海外ではアダリムマブ、イキセキズマブ、ウステキヌマブ、グセルクマブなどに加え、経口のアプレミラストの小児データも蓄積されつつありますが、日本での新規適応拡大は症例集積の面でなおハードルが高い状況です。

関節症性乾癬は小児乾癬の1~2%と低頻度ですが、若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis: JIA)のサブタイプとして使用できる生物学的製剤がいくつかあります。関節症状が主の場合は、JIAで使用できる生物学的製剤の投与を検討し、皮膚症状と関節症状の両面でのバランスをみながら方針を決めることが現実的だと思います。

久保 掌蹠角化症疑いで紹介される小児の中に、手足限局の乾癬が多数含まれていると実感します。小児は侵襲的検査に踏み切りにくいこともあり、臨床像で見分ける目利き力が診断のカギになります。角化の分布、紅斑の性状、爪の変化、家族歴などを丁寧に拾うことで見逃しを減らせると思います。

向井 文献からは意外に患者数は多い印象を受けますが、実際にはほとんどみたことがありません。実地では専門施設に患者が集積するバイアスもありそうです。思春期以降は成人の治療体系を意識し、重症例では生物学的製剤の適応を積極的に検討する姿勢が重要だと考えます。

アトピー性皮膚炎における全身療法の年齢別適応と安全性

馬場 2018年のデュピルマブ発売以降、小児を含む全身療法の選択肢が一気に広がりました。生物学的製剤では、デュピルマブ(6カ月以上:適応年齢、以下同様)、ネモリズマブ(6歳以上)、レブリキズマブ(12歳以上)が使用できます。デュピルマブは16週時点のEASI-75が約60%と安定した有効性を示し、実臨床の中心的選択肢になっています。結膜炎やヘルペス、まれな乾癬様皮疹などが知られるものの、重篤な副作用報告は多くありません。ネモリズマブは4週ごとの投与で痒痒に対する速効性と特異性が特徴で、投与早期の浮腫性紅斑や一過性の増悪が約



山本 俊幸

10%にみられるため、その可能性を事前に説明しておく必要があります。レブリキズマブは初回投与の後は隔週投与となり、安定後は4週ごとに延長可能で、自己注射の選択肢も加わりました。

JAK阻害薬の内服は、バリシチニブ(2歳以上)、ウパダシチニブおよびアブロシチニブ(いずれも12歳以上)が使用できます。JAKはIL-4、IL-13、IL-22、IL-31、TSLPなど複数サイトカインのシグナル伝達を阻害するため効果は速い一方、帯状疱疹、ヘルペス、瘡瘍、肝機能や血算の異常などのモニタリングを前提に使う必要があります。開始前には結核スクリーニングや胸部画像、使用中は定期的に採血を行い、生ワクチン制限についても家族に丁寧に説明します。

向井 生後6カ月から使えるデュピルマブでも、実際は小学生以上での使用が多い印象です。重症乳幼児は短期入院でスキンケアと外用を徹底するだけで劇的に改善する例があり、全身療法の導入時期は副作用プロファイルを踏まえて家族と慎重に合意することが大切だと感じます。

馬場 思春期では瘡瘍がアドヒアランスに響きやすいので、年齢と副作用のバランスをみながら個別化して選択することが重要です。注射嫌いを理由にJAK阻害薬を希望される方もいますが、結局は採血やワクチン制限が必要になりますので、そういうことも含めて具体的に説明します。

アトピー性皮膚炎の 新規外用薬の使い分け

馬場 新規の外用薬としては、デルゴシチニブ(6カ月以上)、ジファミラスト(3カ月以上)、タピナロフ(12歳以上)が柱だと思います。デルゴシチニブは分子量が小さく浸透がよい反面、血中移行の観点から1回5gの上限が設定され、毛包炎やとびひ、水いぼなど感染巣では使用できません。ジファミラストはPDE4阻害薬で免疫抑制作用がないので、感染巣にも使いやすいのが利点で、乳児からの寛解導入と維持に適しますが、炎症が強い例の寛解導入には力不足なことがあります。タピナロフは1日1回のクリームでべたべたしない質感がよい一方、頭痛や悪心など全身症状がまれに問題になり、投与量や塗布部位にかかわらずおこりうることを注意しておく必要があります。

浅井 新規外用薬はどちらかというと寛解維持のために使用される場合が多いと思います。ただし寛解導入のために使用されるステロイド軟膏に比べると薬価が高く、維持療法にかかるコストのほうが高くなるという逆転現象がおこります。これらの薬剤は新しい剤形の開発が進められています。剤形の多様化は季節や年齢、患者の嗜好に合わせた選択を可能にしたいと思います。

向井 夏のべたつきが嫌で外用を拒む児にはローションが有効だと感じます。剤形の使い分けの工夫

でアドヒアランスを高めたいと思います。

つぎに結節性痒疹や蕁麻疹の治療についてお願いいたします。

痒疹と蕁麻疹： 痒疹治療への生物学的製剤導入と 抗ヒスタミン薬

山本 結節性痒疹は、従来はステロイドやビタミンD₃製剤の外用、ステロイドのテープ剤、光線療法、液体窒素療法などで加療されてきましたが、難渋する例が多くありました。13歳以上でネモリズマブが選択肢となり、痒疹の制御でQOLが大きく改善する症例を経験しています。デュピルマブは15歳以上が適応ですが、小児ではアトピー性皮膚炎の合併が多いので、アトピー性皮膚炎に対して生物学的製剤を使うと結節性痒疹にも効果があるという流れになります。

久保 最近よく耳にする「アトピー性皮膚炎の痒疹型」という表現は、適応目的の病名のように受け取られないよう注意が必要だと考えます。病態に即した記述にとどめ、治療標的の選択根拠を明確にする姿勢が大事です。

山本 そもそもアトピー性皮膚炎の痒疹型という言葉がおかしいと思っています。痒疹結節を生じやすいタイプと言いたいのでしょうかけれど、痒疹結節を伴うアトピー性皮膚炎で十分です。

アトピー性皮膚炎に痒疹型があるなら、ほかにどんなタイプがあるのかという疑問も出てきます。痒疹結節が主体のアトピー性皮膚炎であれば、こういう言い方があるのかもしれませんが、実際は通常のアトピーの症状に痒疹結節が混じる症例を痒疹型ということに違和感を覚えます。

向井 入院治療を受け入れた経験からいいますと、痒疹優位のアトピー性皮膚炎は再燃や長期化が目立ち、標準的な外用だけでは苦戦することが多かったです。生物学的製剤の選択肢が増えたことで、治療設計の自由度が上がったと感じます。

蕁麻疹についてはいかがですか。

浅井 12歳以下の慢性特発性蕁麻疹(chronic spontaneous urticaria: CSU)は実数が少なく、治験での症例集積も苦戦しています。新規第2世代抗ヒスタミン薬の小児適応が乏しい現状で、ルパタジンが先

浅井 俊弥

行して整備されつつあります。

実臨床では標準量からの増量でほとんど制御でき、生物学的製剤の出番はごくまれだと感じます。成人領域ではオマリズマブに加え、デュピルマブの位置づけが議論されており、IgE値や罹病期間などの表現型と反応性の関係が注目されています。ただし小児では、まず第2世代抗ヒスタミン薬の最適化を丁寧に進めることが現実的で効果的です。

円形脱毛症： JAK阻害薬の「やめ時」と「再開」は柔軟に

馬場 リトレチニブの適応は12歳以上で、50%以上の脱毛かつ6カ月以上自然再生がない場合が目安になります。早期に反応が乏しくても4～5カ月で効果がみられる症例があり、48週までは評価することを推奨します。寛解後の中止で再燃しやすいので、再開の判断は柔軟に行います。バリシチニブ(15歳以上)も有効ですが、いずれも帯状疱疹、肝機能、血算などのモニタリングとワクチン計画が前提になります。

向井 思春期での広範脱毛は心理的影響が大きく、学校生活にも影響します。治療を始めるタイミングは、本人と家族の希望を丁寧に聞き取り、生活スタイルを含めて治療方針を決めることがとても大切だと思います。

腫瘍性・奇形性疾患： 分子標的治療の使いどころ

久保 NF1に合併した叢状神経線維腫に対しては、セルメチニブが適応になり、当初の18歳以下という内服開始の上限年齢制限もなくなりました。個人差はありますが、最初に得られるベネフィットは疼痛の軽減です。1～3カ月の内服で「ランドセルが背負えるようになった」「夜間の痛みで目が覚めなくなった」という声が多く、QOLの改善が顕著です。副作用では痤疮様皮膚炎、下痢、悪心、心機能低下に注意が必要で、左室駆出率などの定期チェックを行います。通常の皮膚神経線維腫への効果は明確ではなく、遺伝学的背景により反応性が異なる可能性もあり、症例集積が今後の課題だと思います。カプ



馬場 直子

セルが大きいので、低年齢児での服薬に難渋していましたが、顆粒剤が発売になりました。

馬場 血管異常では、乳児血管腫に対してプロプラノロールシロップが標準治療となりました。生後5週から5カ月の増大期に開始することが最大のポイントで、投与当日から増大を抑制し、瘢痕や変形の将来的なリスクを下げます。適応は露出部の整容上の問題や、眼瞼、気道、外陰部といった機能障害リスクを考慮して総合的に判断します。低血糖回避のため、必ず授乳と同時投与とし、体調不良で食欲が落ちた際はスキップすることを保護者に徹底して説明します。

血管奇形やリンパ管奇形にはシロリムス内服薬(生後1カ月以上)を長期で用い、即効性や劇的な縮小は少なくとも持続的な改善を目指します。感染症、とくに肺炎などのリスクに注意が必要です。

向井 レーザーはいまも仕上げや補助療法として価値があります。分子標的とデバイスを組み合わせ、患者ごとに最適な道筋を選択していく発想が求められると感じます。

結節性硬化症の顔面血管線維腫の治療が進んでいますね。

久保 大阪大学の金田眞理先生らが開発した外用薬で、赤みが目立って減ります。整容面でかなり喜ばれます。

向井 顔に効くのは大きいですね。何歳から使用可能ですか。

と移行期医療の整備がいっそう重要になると考えます。

**尋常性痤瘡、伝染性軟属腫、尋常性疣贅：
「痛くない治療」と「病態に届く治療」**

向井 では次に尋常性痤瘡について、最近過酸化ベンゾイルのウォッシュジェルが発売されました。

馬場 5～10分塗って洗い流す製剤で、対象は10歳以上です。従来の過酸化ベンゾイルのゲル／ローションの倍の濃度(5%)ですが、刺激軽減と利便性向上を狙っています。評判は良好で、これまで刺激があった人もウォッシュジェルなら続けられる場合が多いです。

向井 漂白作用で寝具が色抜けしないのもよいですね。

久保 胸などに塗ると、Tシャツも脱色しますからね。

馬場 洗い流すのはよいですが、大量に必要な点は課題です。

向井 こうした剤型の工夫は治療アドヒアランスを高めますね。

では、伝染性軟属腫について、浅井先生、お願いします。

浅井 伝染性軟属腫(水いぼ)では、カンタリジン外用液の発売が間近に迫っています。薬剤誘発性の皮膚炎(drug induced irritation : DII)をおこして病変を脱落させる発想ですが、炎症を惹起することによって生体のウイルスに対する免疫、いわゆるBOTE(beginning of the end)反応を誘導する可能性も示唆されています。摘除時の疼痛を避けたい小児にとって大きな福音になります。尋常性疣贅では薬理的にウイルスDNAポリメラーゼを阻害するシドフォビル系外用薬の開発が進んでいます。またBOTE反応を誘導させるカンジダ抗原の局注も、すでに米国では上市されています。カンジダ抗原局注は国内での治験が終了したと聞いていますが、小児では注射の疼痛が課題になります。

馬場 市販のM-BFクリームは銀イオン製剤で、水いぼに3カ月くらい塗るとけっこう取れます。

浅井 尋常性疣贅には、高濃度サリチル酸ゲル(海外OTC)やグルタルアルデヒドの活用例もあります。個別の状況に合わせて柔軟に対処することが重要だと考えます。



久保 亮治

馬場 特に年齢制限はなく、出現時から使用できます。

久保 血管線維腫の発症には紫外線によるセカンドヒットが関与します。まずは遮光や日焼け止めで予防することを普及させないといけません。新しい病変の抑制にも有利で、大人も遮光意識が必要です。

馬場 治療中は確実な遮光が推奨されますので、新しい腫瘍ができにくくなりちょうどよいのです。

**小児SLEと関連膠原病：
ステロイド最適化と分子標的薬の位置づけ**

山本 小児の全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)はまれですが、重篤な皮膚症状と多臓器病変を伴うことが多く、全身管理が基本になります。ステロイドとヒドロキシクロロキン(保険適用外だが6歳以上で推奨のエビデンスあり)を基盤に、必要に応じて免疫抑制薬や分子標的薬を追加します。分子標的薬としては、BLyS阻害薬のベリムマブ(5歳以上)は腎病変合併例などで選択肢となります。皮膚症状にも一定の効果が期待でき、目標はできるだけ早くステロイドを減量することです。長期的には臓器病変のコントロール、思春期・妊娠計画などを見据えた包括的ケアが不可欠になります。小児SLE診療ガイドラインの作成も進んでいます。

久保 膠原病領域でも将来的に細胞治療(CAR-T療法)の導入が進む可能性があります。長期縦断でのケア

期待される遺伝子治療・遺伝子検査

久保 遺伝子治療では、栄養障害型の表皮水疱症 (epidermolysis bullosa : EB) に対して単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) ベクターで COL7A1 を運ぶ外用ゲルが承認されました。びらん面のケラチノサイトに感染させてⅦ型コラーゲンを一過性に発現させ、真皮と基底層の結合を補強します。上皮化が進むと塗布できないため、長期運用のプロトコル整備と再塗布の設計が今後の課題になります。米国では遺伝子改変培養表皮の移植が承認され、線維芽細胞への遺伝子導入と皮下注射で真皮側から支えるアプローチが第Ⅲ相試験へ進んでいます。日本独自のリバータントモザイク由来の培養表皮移植も選択肢として成熟してきました。今後は乳幼児期からの介入で瘢痕や癒着など二次障害を抑える戦略が鍵になると思います。

遺伝子検査では、NF1の遺伝学的検査が保険適用となり、かずさDNA研究所への外注が可能になりました。関連遺伝子も包括的に評価できます。配列異常が陰性のときはCGHアレイで大欠失 (NF1欠失症候群) を拾う二段階診断を推奨します。一方、NF2は国際的にschwannomatosisへ名称変更されつつあります。さらに、色素性乾皮症と栄養障害型EBの外注検査 (いずれも8,000点) も整備されました。これらの検査は、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセリング体制のある施設からの依頼が望ましいです。診断

で終わらず、家族内の発症リスクの評価、環境配慮、就学・就労の支援までつなげることが、これからの小児皮膚科には求められると感じます。

向井 「痛みの少ない治療」「病態に刺さる治療」「正確な診断」が、小児でも当たり前近づいてきたと実感します。患者家族の生活に寄り添いながら、現実的な最適解を一緒に探していく姿勢が大切だと思います。

おわりに

向井 この10年で小児皮膚科の診療は大きく前進し、治療は「待つ」から「攻める」へと明確に変わりました。生物学的製剤、JAK阻害薬、プロプラノロール、MEK阻害薬、シロリムスなどが難治例への選択肢を広げ、遺伝子治療と遺伝子検査の実装がいよいよ現実のものになってきました。とはいえ、年齢適応の壁、検査やワクチンとの整合、薬価や在宅運用、そして「やめ時」を含む治療計画は、今後も丁寧な議論と現場の工夫を要するテーマです。近い将来、いぼ・水いぼの無痛標準治療の確立、NF関連腫瘍のさらなる分子標的薬開発、表皮水疱症の長期プロトコル最適化など、子どもと家族が医療の完成度を実感できるような環境整備に期待します。本日の談義が、読者の先生方の明日の診療に具体的なヒントをもたらすことを願っています。令和8年も本誌とともに、小児皮膚科診療を一步先へ進めてまいります。

