

<特集「生物学的製剤による治療の進歩と今後の展望」>

皮膚疾患に対する生物学的製剤

益 田 浩 司*

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学

Biologic Treatments Used in Dermatology

Koji Masuda

*Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

近年、生物学的製剤が様々な疾患に対し使用されている。薬剤費は高価だが、有効性も高く皮膚科領域においてもいくつかの疾患において使用が可能である。乾癬は炎症性の角化症でその病態にはTNF- α 、IL-23、IL-17Aが連鎖反動的に関与していると考えられている。生物学的製剤として抗TNF- α 抗体（インフリキシマブ、アダリムマブ）、抗IL-23抗体（ウステキシマブ、グセルクマブ）、抗IL-17抗体（セクキシマブ、イクセキズマブ、プロダルマブ）がある。投与間隔は2週間から12週間と薬剤によって異なり、患者にあわせた選択が重要である。蕁麻疹はコモンディージーズであるが、時に症状が重篤となりその場合抗IgE抗体であるオマリズマブの使用が可能である。アトピー性皮膚炎はステロイド外用薬、タクロリムス外用薬以外の有効な治療法に乏しかったが、抗IL-4受容体抗体デュピルマブが使用できるようになり、高い有効性を示している。悪性黒色腫も長らく効果の乏しい抗癌剤治療が中心であったが、免疫チェックポイント阻害薬（抗CTLA-4抗体：イピリムマブ、抗PD-1抗体：ニボルマブ、ペムブロリズマブ）が使用可能となり、治療法が劇的に変化した。

キーワード：生物学的製剤，乾癬，蕁麻疹，アトピー性皮膚炎，悪性黒色腫。

Abstract

Biologics are medications made from human or animal proteins. They are designed to specifically target biologic pathways that cause inflammation in the skin and other organs. Biologics work in different ways to traditional treatments by blocking the activation and behaviour of immune cells that play a role in a disease. Biologic drugs currently used in Japan to treat psoriasis include anti-TNF α (adalimumab and infliximab), anti-IL-23 (ustekinumab and guselkumab) and anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab and brodalumab). Biologic drug to treat urticaria includes anti-IgE (omalizumab) and to treat atopic dermatitis includes anti-IL-4R (dupilumab). Biologic drugs to treat malignant melanoma include anti-CTLA-4 (ipili-

平成31年2月25日受付 平成31年2月25日受理

*連絡先 益田浩司 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
massan@koto.kpu-m.ac.jp
doi:10.32206/jkpum.128.04.265

mumab) and anti-PD1 (nivolumab and pembrolizumab).

Key Words: Biologics, Psoriasis, Urticaria, Atopic dermatitis, Malignant melanoma.

はじめに

近年、難治性疾患の病態解明がすすみ皮膚科領域においても生物学的製剤が使用できるようになり、今まで難治性であった疾患が劇的に改善するようになった。そこで本稿では、乾癬、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎および悪性黒色腫に対する生物学的製剤の現状を紹介したい。

乾 癬

乾癬は炎症性角化症の代表疾患であり、典型例では銀白色の鱗屑を付する境界明瞭な紅斑が頭部、四肢や体幹に多発し難治、慢性に経過する。乾癬の種類として、典型的な皮疹のみみられる尋常性乾癬、乾癬に伴って関節炎症状を呈する乾癬性関節炎、無菌性膿疱を主体とする膿疱性乾癬、全身に紅斑を中心とした乾癬の皮疹が拡大する乾癬性紅皮症がある。近年の研究の結果、乾癬の病態においてはTh17細胞が中心的な役割を果たすことがわかっている¹⁾。Th17細胞はナイーブT細胞より誘導され、樹状細胞から産生されるIL-23によって維持されながら、IL-17Aなどのサイトカインを産生する。そしてIL-17が表皮角化細胞を活性化し病変が形成されると考えられている。またIL-23を産生する樹状細胞は、TNF- α を産生し表皮角化細胞への作用を増強することも知られている²⁾。このように、乾癬の病態には、上流からTNF- α 、IL-23、IL-17Aが連鎖反動的に関与している。

これまで乾癬の治療は外用療法を基本とし、

効果の不十分な症例には紫外線療法やレチノイド、免疫抑制薬による全身療法が行われてきた。しかしながら重症例、治療薬による副作用や合併症を有する患者には既存治療による疾患活動性のコントロールに限界があった。そのような状況下に2010年の抗TNF- α 抗体インフリキシマブを皮切りに、抗IL-23抗体、抗IL-17抗体といった生物学的製剤が乾癬に使用できるようになり、乾癬の治療成績が大幅に向上した(表1)。

1. 抗TNF- α 抗体：インフリキシマブ、アダリムマブ

抗TNF- α 抗体は、乾癬の免疫学的病態における最上流に位置するTNF- α を阻害する薬剤であり、インフリキシマブ、アダリムマブの2剤がある。

インフリキシマブ(レミケード[®])は、キメラ抗体であり、乾癬領域の生物学的製剤の中では唯一の静注製剤である。投与量は5mg/kgで、初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で維持投与を行う。乾癬の代表的4病型、すなわち、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の全てに適用が認められている。高い皮疹改善率と速効性、関節炎に対する効果に豊富なエビデンスを有する³⁾。効果不十分と判断される場合には、10mg/kgまでの増量や投与間隔を4週間まで短縮することが認められている。薬価は80,426円(100mg)である。

アダリムマブ(ヒュミラ[®])は、完全ヒト抗体の皮下注製剤である。初回80mg投与後、2週毎に40mgを投与する。効果が不十分な場合は

表1 乾癬に使用できる生物学的製剤一覧

一般名	アダリムマブ	インフリキシマブ	グセルクマブ	ウステキヌマブ	セクキヌマブ	イクセキヌマブ	フロタルマブ
標的分子・作用機序	TNF α	TNF α	IL-23 p19	IL-12/IL-23 p40	IL-17A	IL-17A	IL-17RA
注射形態	皮下注射	点滴	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射
通院間隔	2週間に1回	0、2、6週、以降8週間隔	0、4週、以降8週間隔	0週、4週、以降12週間隔	0,1,2,3,4週、以降4週間隔	0,2,4,6,8,10,12週、以降4週間隔	0,1,2週、以降2週間隔
皮膚疾患への適応	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	尋常性乾癬、関節症性乾癬	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
1回の注射使用量	40 mg (80mgまで増量可)	体重1kgあたり、5-10 mg	100mg	45 mg (90mgまで増量可)	300 mg (150mgまで増量可)	80 mg (初回のみ150mg)	210mg

80 mg 隔週の投与への増量が認められている。薬価は65,144円 (40 mg)、適応疾患は尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬で自己注射も認められている⁴⁾。

抗TNF- α 抗体は免疫抑制作用があることから感染症の副作用の懸念がある。特に結核とB型肝炎に関しては導入前のスクリーニング検査と対策が重要である。また、抗核抗体の陽性化や発熱・関節痛・蝶形紅斑・円板状皮疹などのループス様症候群、乾癬の悪化という逆説的反応が起こることがある。さらにキメラ抗体であるインフリキシマブでは、投与に伴うアナフィラキシー様反応 (infusion reaction) をおこすことがあり、特に長期休薬後に再投与を行う際には注意が必要である⁵⁾。

2. 抗IL-23抗体：ウステキヌマブ、グセルクマブ

IL-23はp40サブユニットとp19サブユニットから構成されるヘテロダイマーである。ウステキヌマブ (ステラーラ[®]) は抗p40抗体であるが、p40はIL-12のサブユニットでもあるためウステキヌマブは抗IL-12/23抗体ともよばれる。45 mgを初回、4週後に投与し、以後12週間隔で維持を行う。薬価は437,038円 (45 mg) で尋常性乾癬、乾癬性関節炎に適用があり、本剤においても効果不十分の際には、倍量投与が認められている⁶⁾。本剤はその投与間隔が12週と長いため、頻繁に通院できない患者に対して大変使いやすいと考えられる。

グセルクマブ (トレムフィア[®]) は抗p19抗体で本邦では2018年5月に発売された乾癬領域の最も新しい生物学的製剤である。薬価は319,130円 (100 mg) で100 mgを0週、4週に投与し以後8週毎に投与する⁷⁾。

IL-23抗体の注意点は抗TNF- α 抗体と基本的に同様であるが、うっ血性心不全や脱髄性疾患患者に対する禁忌が無く、逆説的反応の発現も少ないと考えられている。

3. 抗IL-17抗体：セクキヌマブ、イキセキズマブ、プロダルマブ

現在抗IL-17抗体としては、抗IL-17A抗体である、セクキヌマブ、イキセキズマブ、抗IL-17受

容体A抗体であるプロダルマブが、乾癬領域での適応を取得した。これらは共通して、IL-23/Th17軸の最下流に位置するIL-17に作用点を有し速効性があると考えられている。また3剤とも自己注射が可能である。

セクキヌマブ (コセンティクス[®]) は、完全ヒト型抗IL-17A抗体の皮下注製剤である。1回300 mgを0週、1週、2週、3週、4週と5週連続ローディング投与し、以後4週ごとに維持投与を行う。また体重60kg以下の患者では1回150 mgへの減量投与を考慮できる⁸⁾。薬価は73,132円 (150 mg) である。

イキセキズマブ (トルツ[®]) は、ヒト化抗IL-17A抗体の皮下注製剤であり、4病型全てに保険適用を有する。投与方法はやや複雑で、初回160 mgを投与し2週目から12週目まで80 mgを2週毎、以降は80 mgを4週間隔で継続投与を行う⁹⁾。薬価は146,244円 (80 mg) である。

プロダルマブ (ルミセフ[®]) は、完全ヒト型抗IL-17受容体A抗体であり、IL-17AだけでなくIL-17受容体Aを共有しているIL-17C、IL-17E、IL-17Fの生理活性を阻害することができる。投与方法は、1回210 mgを、初回、1週後および2週後投与し、以降2週間隔で維持投与を行う¹⁰⁾。薬価は73,158円 (210 mg) である。

抗IL-17抗体の注意点は抗TNF- α 抗体と基本的に同様であるが、うっ血性心不全や脱髄性疾患患者に対する禁忌が無く、逆説的反応の発現も少ない。しかし、特徴的な注意点として皮膚や粘膜のカンジダ症の発症が知られている。またクローン病に代表される炎症性腸疾患の悪化や新規発症も認められており注意が必要である。

生物学的製剤はいずれも高額であるが、各薬剤の薬価はそれぞれ異なり投与間隔が長くなるにつれて高くなる傾向があるが、1年を通して考えるとどの薬剤もほぼ同じ金額となる。

蕁麻疹

蕁麻疹は紅斑と一過性、限局性の皮膚の浮腫が出没する疾患であり、そのほとんどで痒みを伴う。通常、個々の皮疹は24時間以内に消退し、色素沈着、落屑などを伴わないといった特

徴があるため、皮疹の経過や症状を確認できれば診断は比較的容易である。また約15%の人に罹患経験があるといわれるコモンディージーズである。その治療はヒスタミンH₁受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）の内服が第1選択で、特に第2世代の非鎮静性抗ヒスタミン薬を使用するのが推奨されており、多くの場合効果が期待できる。しかし症状が重篤な場合は、プレドニゾロン換算量で15mg/日までの内服をするなど治療に苦慮していたが、2017年3月よりによりIgE抗体であるオマリズマブ（ゾレア[®]）が本邦で使用できるようになった。

主な作用機序としては遊離IgEと複合体を形成し、マスト細胞上の高親和性IgE受容体（FcεRI）への結合を阻害することや、血清中のIgEを減少させることでマスト細胞や好塩基球上のFcεRIの発現が減少することなどが考えられている。しかし蕁麻疹患者の血清総IgE値は正常範囲内であることが多く、IgEの役割は分かっていないためオマリズマブの作用機序も不明な点が多い。投与は血清中総IgE濃度や体重による投与量の調節はなく300mgを4週間に1回で、24週の時点で73%が有効と報告されているが、4週までに51.9%で改善を認めた報告もある¹¹⁾。薬価は91,156円（300mg）である。なお日本皮膚科学会および日本アレルギー学会より、当分の間、皮膚科専門医またはアレルギー専門医が、喘息およびアナフィラキシーに対応できる医療施設で使用するよう呼びかける注意喚起がなされている。

アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は、乳幼児より発症し、寛解と再燃を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患である。アトピー素因（体質）とバリア機能の脆弱性等に起因する皮膚を含む臓器の過敏を背景に、様々な病因が複合的に関わる事がアトピー性皮膚炎の病態形成に関与している。その病態の1つとしてIL-4やIL-13といったTh2型サイトカインの産生制御異常がケラチノサイトの分化障害、フィラグリン産生低下、抗菌ペプチド産生低下などをもたらす症状を増悪させると考えられて

いる。また、痒みに関してはヒスタミンやサブスタンスPなどが知られているが、IL-4やIL-13は神経細胞に存在するIL-4受容体を介して痒みを誘導することが明らかにされている。そのほかIL-31もTh2細胞より産生され、神経細胞に作用し中枢への痒みを誘導する。

アトピー性皮膚炎の薬物治療は、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏などの抗炎症外用薬が中心である。しかし外用によっても十分な効果が得られない難治性の場合に、IL-4やIL-13の共通の受容体であるIL-4受容体αサブユニットに対する完全ヒトモノクローナル抗体であるデュピルマブ（デュピクセント[®]）が2018年4月より使用できるようになった。投与は初回に600mg、その後は300mgを2週間隔で皮下におこない、その薬価は81,640円（300mg）である。ステロイド外用薬を併用しての臨床試験では、症状が改善した率は治療群で69%、プラセボ群で23%と治療群で有意に高く、また、16週後に痒みスコアの日内最高値の週平均がベースラインから4点以上低下した割合は、58.8%とプラセボ群19.7%より有意に高かった¹²⁾。デュピルマブ以外にも抗IL-13抗体、抗IL-31受容体抗体、抗IL-33抗体、抗IL-22抗体などの試験が進んでおり、近い将来アトピー性皮膚炎の治療に様々な種類の生物製剤が使える日が来ると予想される。

悪性黒色腫

悪性黒色腫の罹患率は、本邦においては10万人あたり1-2人、死亡者は年間600人程度であり本邦では稀な癌である。しかし白人には多く、米国では年間約6万人の患者が発生し年間9000人が死亡している。これまでの治療は殺細胞性抗癌剤が中心であったが効果は乏しかった。しかし近年新薬として免疫チェックポイント阻害薬（癌免疫を復活させる抗体薬）と遺伝子変異によって異常に活性化した細胞増殖に関連する分子を抑える分子標的薬が開発され、悪性黒色腫の治療が大きく変化した。

T細胞は抗原提示細胞から抗原情報を受け取るが、このときもう一つのシグナルである抗原

提示細胞表面のCD80/CD86分子（B7.1及びB7.2分子）とT細胞表面のCD28が結合していないと活性化できない。T細胞が活性化するとただちに細胞表面にCTLA-4（cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CD152）が出現してくる。CTLA-4はCD28よりもB7に対する親和性が高いため、B7はCTLA-4に結合し、T細胞の活性化が抑制される。つまりCTLA-4は抗原提示を受けたT細胞の初期の活性化を抑制するブレーキの役目を果たしている¹³⁾。そしてCTLA-4との結合を阻害すると腫瘍組織に対する免疫反応が亢進することが報告された¹⁴⁾。一方、活性化したT細胞によって炎症反応が始まると、活性化T細胞表面にはPD-1が発現し、PD-L1がこれに結合することによりT細胞の活性化は抑制される¹⁵⁾。そして、このPD-L1がメラノーマを含む様々ながん細胞に発現しており、活性化T細胞のアポトーシスを誘導していること¹⁶⁾や、がん細胞に発現するPD-L1が宿主の免疫からの逃避に関与していること、抗PD-L1抗体ががん細胞の増殖抑制作用を示すことがわかった¹⁷⁾。

1. 抗CTLA-4抗体：イピリムマブ

イピリムマブ（ヤーボイ[®]）はCTLA-4に結合する完全ヒト型のモノクローナル抗体で、T細胞の腫瘍細胞への免疫反応を亢進させるほか、制御性T細胞の機能を低下させる作用を持ち、本邦では2015年7月より使用が可能となっている。その投与方法は通常1日1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注するもので、薬価は485,342円（50 mg）である。

2. 抗PD-1抗体：ニボルマブ、ペムプロリズマブ

現在悪性黒色腫に適応のある抗PD-1抗体としては、ニボルマブ（オプジーボ[®]）とペムプロリズマブ（キイトルーダ[®]）がある。

ニボルマブはヒト型抗PD-1抗体で、本邦では

2014年9月より使用が可能となった。現在では悪性黒色腫の他、ステージの進んだ腎細胞癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、古典的ホジキンリンパ腫で適用がある。投与方法は1回240 mgを2週間間隔で点滴静注するもので、薬価は410,580円（240 mg）である。また、根治切除不能な悪性黒色腫に対してはイピリムマブとの併用療法が可能となっており、その場合は1回80 mgを3週間間隔で4回点滴静注し、その後1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。

ペムプロリズマブはヒト化抗PD-1抗体で、本邦では2017年2月より使用が可能となった。現在では悪性黒色腫の他、ステージの進んだ非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌で適用がある。投与方法は1回200 mgを3週間間隔で点滴静注するもので、薬価は410,541円（100 mg）である。

抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体は、本来生体に備わった免疫反応の制御機構を止めてしまうため、様々な臓器に免疫関連副作用が発症する。特に皮膚障害、腸炎、下垂体甲状腺炎、肺炎、筋炎、神経障害、肝炎、I型糖尿病などは重症化することがあり慎重な経過観察が必要である。

おわりに

皮膚疾患に対し投与ができる、あるいは臨床試験中の生物学的製剤について解説した。生物学的製剤は皮膚科領域においても、症状が強く治療に難渋していた疾患に対して劇的な効果を認め、日常診療に大変貢献している。一方ときに重篤な副作用をおこす点や高額であるといった観点からは、投与対象を慎重に考慮する必要があると思われる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

1) Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:

645-653.

2) Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J,

- Novitskaya I, Khatcherian A, Bluth MJ, Lowes MA, Krueger JG. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204: 3183-3194.
- 3) Torii H, Nakano M, Yano T, Kondo K, Nakagawa H; SPREAD Study Group. Efficacy and safety of dose escalation of infliximab therapy in Japanese patients with psoriasis: Results of the SPREAD study. *J Dermatol* 2017; 44: 552-559.
- 4) Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M; Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol* 2010; 37: 299-310.
- 5) 大槻 マミ 太郎, 照井 正, 小澤 明, 森田明理, 佐野栄紀, 高橋英俊, 小宮根真弓, 江藤隆史, 鳥居秀嗣, 朝比奈昭彦, 根本 治, 中川秀己, 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会. 日本皮膚科学会マニュアル 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル (2011年版) (解説). 日本皮膚科学会雑誌 2011; 121: 1561-1572.
- 6) Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-1684.
- 7) Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 418-431.
- 8) Ohtsuki M, Morita A, Abe M, Takahashi H, Seko N, Karpov A, Shima T, Papavassilis C, Nakagawa H; ERASURE Study Japanese subgroup. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *J Dermatol* 2014; 41: 1039-1046.
- 9) Imafuku S, Torisu-Itakura H, Nishikawa A, Zhao F, Cameron GS; Japanese UNCOVER-1 Study Group. Efficacy and safety of ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a placebo-controlled, phase 3 study (UNCOVER-1). *J Dermatol* 2017; 44: 1285-1290.
- 10) Nakagawa H, Niiro H, Ootaki K; Japanese brodalumab study group. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci* 2016; 81: 44-52.
- 11) Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, Rosen K, Omachi TA, Khalil S, Zazzali JL. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticarial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 474-481.
- 12) Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS) : a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-2303.
- 13) Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, Golstein P: A new member of the immunoglobulin superfamily-CTLA-4. *Nature* 1987; 328: 267-270.
- 14) Leach DR, Krummel MF, Allison JP: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-1736.
- 15) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T: Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887-3895.
- 16) Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L: Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800.
- 17) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N: Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12293-12297.

著者プロフィール



益田 浩司 Koji Masuda

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学・准教授

略歴：1996年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1996年4月 京都府立医科大学皮膚科

1998年4月 社会保険神戸中央病院皮膚科

2000年9月 京都府立医科大学皮膚科学教室 助手

2004年4月 福知山市民病院皮膚科

2005年4月 京都府立医科大学皮膚科学教室 助手

2008年5月 京都府立医科大学皮膚科学教室 学内講師

2010年4月 京都府立医科大学皮膚科学教室 講師

2017年4月 京都府立医科大学皮膚科学教室 准教授

専門分野：アレルギー性皮膚疾患，炎症性皮膚疾患

- 主な業績：1. Mizutani H, Tamagawa-Mineoka R, Nakamura N, Masuda K, Katoh N. Serum IL-21 levels are elevated in atopic dermatitis patients with acute skin lesions. *Allergol Int*, **66**: 440-444, 2017.
2. Mihara K, Nomiyama T, Masuda K, Shindo H, Yasumi M, Sawada T, Nagasaki K, Katoh N. Dermoscopic insight into skin microcirculation-Burn depth assessment. *Burns*, **41**: 1708-1716, 2015.
3. Tamagawa-Mineoka R, Okuzawa Y, Masuda K, Katoh N. Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, **70**: 882-888, 2014.
4. Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Matsunaka H, Murakami Y, Yamashita R, Morita E, Katoh N. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*, **171**: 330-337, 2012.
5. Masuda K, Tashima S, Katoh N. Anaphylaxis to abalone that was diagnosed by prick test of abalone extracts and immunoblotting for serum immunoglobulin E. *Int J Dermatol*, **51**: 359-60, 2012.
6. Kotani H, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Nomiyama T, Soga F, Nin M, Asai J, Kishimoto S, Katoh N. Increased plasma LIGHT levels in patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*, **168**: 318-324, 2012.
7. Masuda K, Katoh N, Mizutani H, Kishimoto S. Anaphylaxis to vitamin B2 added to an energy drink. *Clin Exp Dermatol*, **34**: 263-264, 2009.
8. Masuda K, Katoh N, Fukuba K, Shimakura K, Kishimoto S. A case of anaphylaxis to fish and shellfish. *J Dermatol*, **35**: 181-182, 2008.
9. Masuda K, Katoh N, Soga F, Kishimoto S. The role of interleukin-16 in murine contact hypersensitivity. *Clin Exp Immunol*, **140**: 213-219, 2005.
10. Katoh N, Soga F, Nara T, Masuda K, Kishimoto S. Histamine induces the generation of monocyte-derived dendritic cells that express CD 14 but not CD1a. *J Invest Dermatol*, **125**: 753-760, 2005.
11. Masuda K, Katoh N, Kishimoto S. Increased levels of serum interleukin-16 in adult type atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol*, **83**: 249-253, 2003.

