

炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と
NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する多施設共同研究（MENDEL Study）

研究協力者 角田洋一 東北大学病院・消化器内科 助教
研究協力者 木内喜孝 東北大学高度教養教育学生支援機構・臨床医学開発室 教授

研究要旨：

炎症性腸疾患における有用な治療選択肢であるチオプリン製剤において、投与後早期に発症する白血球減少症や脱毛などの副作用が NUDT-R139C 遺伝子型で規定されていることが明らかになったことから、多施設での後ろ向き確認研究および臨床応用に向けたデータの作成、キット開発を行う。

共同研究者

中村志郎 1、高川哲也 1、花井洋行 2、池谷賢太郎 2、櫻庭裕丈 3、西田淳史 4、佐々木誠人 5、岡庭紀子 5、久松理一 6、小林 拓 7、小野寺 馨 8、石黒 陽 9、篠崎 大 10、長沼 誠 11、平岡佐規子 12、荒木寛司 13、佐々木悠 14、志賀永嗣 15、本谷 聡 16、小野寺基之 17、松岡克善 18、藤谷幹浩 19、佐藤雄一郎 20、桂田武彦 21、梁井俊一 22、穂苅量太 23、石原俊治 24、新井勝大 25、野口光徳 26、中川倫夫 27、加藤 順 28、杉田 昭 29、松浦 稔 30、遠藤克哉 31、内藤健夫 32、諸井林太郎 32、黒羽正剛 32、木村智哉 32、金澤 義丈 32、安藤 朗 4、鈴木康夫 33、下瀬川 徹 32 兵庫医科大学 1、浜松南病院 2、弘前大学 3、滋賀医科大学 4、愛知医科大学 5、杏林大学 6、北里大学北里研究所病院 7、札幌医科大学 8、国立弘前病院 9、東京大学医科学研究所附属病院 10、慶應義塾大学 11、岡山大学 12、岐阜大学 13、山形大学 14、秋田大学 15、札幌厚生病院 16、胆沢病院 17、東京医科歯科大学 18、旭川医科大学 19、大崎市民病院 20、北海道大学 21、岩手医科大学 22、防衛医科大学校 23、島根大学 24、国立成育医療研究センター 25、野口胃腸内科医院 26、千葉大学 27、和歌山県立医科大学 28、横浜市立市民病院 29、京都大学 30、東北医科薬科大学 31、東北大学 32、東邦大学医療センター佐倉病院 33

A. 研究目的

クローン病・潰瘍性大腸炎のいずれの炎症性腸疾患の治療でも重要で有効な薬剤であるチオプリン製剤は、以前からその不耐性が問題になっている。2014 年に韓国よりチオプリンによる白血球減少症が NUDT15 遺伝子の R139C 多型と相関するという報告があり、日本でも同様の相関と、さらに脱毛はほぼ完全に相関する可能性が示された。つまり事前にこの多型を調べることで、患者側の服用への不安感が解消され、さらに白血球減少による入院などを回避できる可能性がある。

本研究では、全国的な過去のチオプリン製剤による重篤な副作用との相関性を、実際に受託検査として運用を開始しながら確認し、臨床応用を目指す。また、例外症例の遺伝的背景の検討や、他の炎症性腸疾患治療薬の不耐性との相関性もあわせて検討する。

B. 研究方法

全国の研究参加施設において、倫理委員会の承認ののち、通院中の患者で以下の条件を満たしたものを対象とする。書面で遺伝子研究に関する同意を得られている、炎症性腸疾患としての診断がなされている、チオプリン、5

ASA、抗 TNF 抗体製剤での治療歴がある。対象患者より末梢血を採取し、LSI メディエンス社で DNA 抽出と、NUDT15 R139C 多型の同定を TaqMan 法を用いて行う。検査結果と DNA 検体を東北大学に集積し、R139C 多型と各種薬剤の副作用との相関解析と、他の遺伝的背景がないか全ゲノム解析を行う。

(倫理面への配慮)

臨床検体を用いた遺伝子解析であり、国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を厳守し、また実施責任施設である東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て行っている。また、各研究参加施設でも、東北大学の倫理申請に基づき、各施設での倫理委員会の承認を得てから参加を行っている。

C. 研究結果

平成 29 年末現在で、2643 症例の測定が完了した。この中で、チオプリン服用歴のない症例が 1346 例、ある症例が 1297 例で、チオプリン服用症例のうち、副作用症例が 450 例(34.7%)であった。全体における遺伝子型の内訳として、R139C が、ノンリスク型(RR)が 2040 例(77.1%)、ヘテロ(RC)が 536 例(20.3%)、リスクホモ(CC)が 57 例(2.15%)、そして特殊型(RH,CH)が 12 例(0.45%)存在した。ただし、本検討は副作用症例を中心に登録されているため、この Genotype 頻度は偏りがあると考えられる。チオプリン服用歴のない 1346 症例に限定した場合の頻度は、ノンリスク型(RR)が 1076 例(79.9%)、ヘテロ(RC)が 260 例(19.3%)、リスクホモ(CC)が 7 例(0.5%)、そして特殊型(RH,CH)が 3 例(0.2%)であった。リスクホモ症例が従来の報告よりやや少ないものの、おおむね既報や公共データベースのデータと一致した。チオプリン服用歴があるリスクホモ症例は 50 例で、全例(100%)がなんらかの副作用のためチオプリンを中止し、さらに 31 例(62%)は副作用のために入院加療を要していた。白血

球減少が確認できた症例は 45 例(90%)で、確認できなかった症例も検査が未施行、吐き気など別の副作用で数日の服用で中止している症例であった。45 例中、白血球数 2000 未満まで低下した症例は 37 例(82.2%)であり、大部分が高度の白血球減少であった。白血球減少の発症時期が把握できたのは 38 例で、38 例中 35 例(92.1%)が投与 8 週以内の早期の白血球減少であった。脱毛は 47 例(94%)でみとめ、脱毛が確認できなかった症例は、極めて低用量の服用であった症例が 1 例と、別の副作用で数日で中止した症例であった。以上から、リスクホモ症例では、チオプリンを服用継続することが不可能であること、ほぼ確実に脱毛と白血球減少がおこり、高確率で入院治療を要することが確認された。

一方で、チオプリン服用歴のあるノンリスクあるいはヘテロ型症例は 1247 例で、41 例(3.3%)で脱毛の訴えがあった。このなかには「抜け毛が多い気がする」など客観性に乏しいもの持多く、客観的に脱毛が確認できている症例は 11 例(0.8%)のみであった。自覚のみの軽度の脱毛もふくめた脱毛の R139C 検査の感度は 53.4%、特異度 99.8%であり、重篤な脱毛に限定すると、感度 79.6%、特異度 99.4%であった。ただし、非リスクホモ症例の脱毛発現時期は、リスクホモ症例での発現時期と異なり、服用後長期経過を経て発症していることが多く、すべてがチオプリン関連の脱毛であったかは不明である。現在これらの症例の副作用の詳細な経過を検討しており、その結果によって、より正確な感度特異度を算定できる予定である。ノンリスクあるいはヘテロ型症例での白血球減少は 1247 例中 162 例(13.0%)で、Grade3 以上の高度の白血球減少は 41 例(3.3%)であった。162 例のうち白血球減少の発生時期が分かっている 152 例について、投与 8 週以内の早期白血球減少症例は 33 例(21.7%)であった。41 例の高度白血球減少のうち、投与 8 週以内の早期白血球減少は 11 例(0.8%)のみであり、R139C 遺

伝子検査による早期白血球減少の感度は 51.5%、特異度は 99.4%であった。また、早期高度白血球減少に限定すると、感度 73.1%、特異度 99.0%であった。他の肝障害、膵炎、感染症などの副作用は R139C 多型との相関は認めなかった。

D. 考察

以上から、R139C 遺伝子多型検査が、高度の白血球減少と脱毛を予測する検査として十分な感度・特異度があることを示すデータがそろっており、当初の到達目標を超えて症例数は蓄積され、エビデンスを創出できていると考えられる。

E. 結論

NUDT-R139C 遺伝子多型によって日本人炎症性腸疾患におけるチオプリン関連早期白血球減少と脱毛の発症が予測可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Sato S, Takagawa T, Kakuta Y, Nishio A, Kawai M, Kamikozuru K, Yokoyama Y, Kita Y, Miyazaki T, Imuro M, Hida N, Hori K, Ikeuchi H, Nakamura S, Genetic variants in NUDT15, FTO and RUNX1 and thiopurine intolerance in Japanese patients with inflammatory bowel diseases, *Intest Res*, 2017 Jul;15(3):328-337
- Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Pharmacogenetics of thiopurines for inflammatory bowel disease in East Asia: prospects for clinical application of NUDT15 genotyping, *J Gastroenterol*. 2017 Nov 30.
- Kim HS, Cheon JH, Jung ES, Park J, Aum

S, Park SJ, Eun S, Lee J, Ruther U, Yeo GSH, Ma M, Park KS, Naito T, Kakuta Y, Lee JH, Kim WH, Lee MG, A coding variant in FTO confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia in East Asian patients with inflammatory bowel disease, *Gut*. 2017 Nov;66(11):1926-1935.

2. 学会発表

臨床医が知っておくべき遺伝子異常のレクチャー「個人ゲノム情報から考える IBD 診療の将来像」、角田洋一、木内喜孝、下瀬川徹、第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会、2017/12/1

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特願 2015-91401