

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

自己免疫性肝炎患者（AIH）診療ガイドライン（2016）追補版の作成

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 教授

研究要旨：日本肝臓学会の協力を得て、自己免疫性肝炎におけるアザチオプリンの公知申請が厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において認可され、保険適用となった。アザチオプリンは、海外ではステロイド剤との併用が標準治療として使用されており、今後、本邦においても使用が広まるものと思われる。一方、注意すべき副作用も報告されていることから、本剤の使用にあたっては十分に留意する必要がある。特にアザチオプリンによる重篤な白血球減少に関連するNUDT15 遺伝子多型が最近報告されている。このような経緯から、自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016）にアザチオプリンに関する記載の修正と副作用を追記し、追補版として作成しホームページで公開した。

共同研究者

銭谷幹男 国際医療福祉大学
吉澤要 国立病院機構 信州上田医療センター
阿部雅則 愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科
高木章乃夫 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器。肝臓内科学
鈴木義之 虎の門病院
藤澤知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター小児肝臓科
鳥村拓司 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
姜 貞憲 手稲溪仁会病院消化器内科
中本伸宏 慶応義塾大学医学部消化器内科
小池和彦 東京慈恵会医科大学附属第三病院
田中 篤 帝京大学内科学講座
高橋敦史 福島県立医科大学消化内科

自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2016）の追記、修正内容の要点を示す。

1）治療に関して：診療ガイドラインでアザチオプリンの使用法について以下の様に記載した
「再燃を繰り返す例や副作用のため十分量のプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン（1～2mg/kg、成人では50-100mg/日）の併用を考慮する。」
また、Q 12でアザチオプリンはどのような患者に投与したらよいかに対しては、以下の様に修正記載した。

A： 副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な患者、再燃した患者、副腎皮質ステロイド治療に関連した副作用が懸念される患者。

推奨度：1，エビデンスの強さ：B

解説：アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、副腎皮質ステロイド単剤治療に比べて再燃例や寛解期の治療として有効である。また、アザチオプリン単剤による寛

解維持療法の有効性も報告されている。我が国では、副腎皮質ステロイド治療により90%以上で血清トランスアミナーゼの改善がみられること、AIHに対するアザチオプリン投与がこれまで保険適用外であったことなどからあまり多く用いられていないのが現状であるが、副腎皮質ステロイド治療により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内にコントロールされない症例や治療中に再燃した症例にアザチオプリンを追加投与することで90%以上に寛解が得られる。副腎皮質ステロイドの副作用は多岐にわたり、閉経後の女性や精神的に不安定な患者、コントロール不良の糖尿病患者、骨粗鬆症、肥満や高血圧を合併している患者では副腎皮質ステロイド治療による病状の悪化が懸念されるためアザチオプリンの投与が検討される。

なお、アザチオプリンを使用する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討する。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討することが必要である。

2)アザチオプリンの妊婦例に対する対応について以下の様に修正した。

「AIHの妊婦では、妊娠中はAIHの病状が安定するが、出産前後にAIHの増悪が高頻度に認められ、十分な注意が必要である。2018年、妊婦に対するアザチオプリンの投与は禁忌ではなくなったものの、妊娠中のアザチオプリンは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、可能な限り本剤服用中の女性の妊娠、及び本剤服用中の男性の場合もそのパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。」

3)NUDT15 遺伝子多型に関してメモとして以下の様に記載した。

「Memo：アザチオプリンとNUDT15 遺伝子多型

アザチオプリンの副作用の中で、服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛が本剤の代謝に関連するNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとなっている。NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型をホモ接合体(Cys/Cys)で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体(Arg/Cys、Cys/His)で有する頻度は20%程度と報告されている。また、チオプリン製剤投与歴のある炎症性腸疾患患者1291例についてNUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型と有害事象に関する調査では、Cys/Cysでは白血球減少が49例中45例、脱毛が49例中46例、Arg/Cysでは白血球減少が275例中94例で認められたと報告されており、注意喚起がなされている。」

以上、これら追記、修正した追補版をホームページで公開した

<http://www.hepatobiliary.jp/uploads/files/AIHガイドライン2019-0301追補版%282%29.pdf>

F．研究発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし