

NUDT15 遺伝子多型とチオプリン製剤服用妊婦より産まれた児の副作用の関連性

研究分担者 中村志郎 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門 教授

研究要旨：NUDT15 遺伝子多型検査により、チオプリン誘発性早期白血球減少症と全脱毛が回避可能となったが、チオプリン服用妊婦における児の副作用については未解明のままでエビデンスが望まれる。今回、チオプリン服用妊婦とパートナーの男性の NUDT15 genotyping を行い、出産後に児の臍帯血より NUDT15 genotype と 6-TGN 値を調べた。母・父・児ともに C/C(通常型)で児に副作用は見られなかった。児の 6-TGN 値は母親より低値であった。また過去のチオプリン服用妊婦より生まれた児の副作用を 9 例で検討したが副作用は見られなかった。今後多施設共同研究での症例の蓄積が望まれる。

共同研究者

高川哲也¹、角田洋一²、佐藤寿行^{1,3}、小島健太郎¹、小柴良司¹、藤本晃士¹、河合幹夫¹、上小鶴孝二¹、横山陽子¹、宮寄孝子¹、樋田信幸¹、渡辺憲治^{1,3}、堀和敏¹、池内浩基⁴、中村志郎^{1,3}

1. 兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座 内科部門
2. 東北大学 消化器内科
3. 兵庫医科大学 腸管病態解析学
4. 兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座 外科部門

A. 研究目的

NUDT15 遺伝子多型検査が保険適用間近となり、チオプリン誘発性の副作用を回避できる時代となった。しかしチオプリン服用妊婦において児の genotype 次第では児に重篤な副作用が生じる可能性があるが、エビデンスは存在しない。本研究では後ろ向き、前向きにチオプリン服用妊婦より生まれた児の副作用を検討し、妊婦がより安心してチオプリンを服用できるためのエビデンスを確立する。

B. 研究方法

前向き研究では、チオプリンを服用し児希望の女性患者、或いは妊婦を対象とし NUDT15 genotyping を行う。希望があればパートナーの男性の genotyping も行う。妊娠期間中、6-TGN 値を適宜モニタリングし、妊婦におけるチオプリン誘発性の副作用の有無

をチェックする。児が生まれたら臍帯血より NUDT15 genotyping を行い、WBC 値、6-TGN 値等測定し児の副作用の有無も検討する。また後ろ向き研究として、過去にチオプリンを服用したまま出産された女性患者において、女性患者とその児において NUDT15 genotype を確定し、また副作用の有無をカルテより検討する。このような方法で、母親、児の NUDT15 genotype, 6-TGN 値等を総合しながらチオプリン誘発性の副作用を検討していく。

C. 研究結果

前向き研究では、1 ファミリーの参加があった。AZA(100)服用中のクローン病の女性患者で、NUDT15 genotype は C/C の通常型であった。パートナーの男性の genotype も C/C であった。妊娠期間中、女性患者にチオプリン誘発性の副作用は見られなかった。出産後に、臍帯血採取し genotyping を行ったところ、児も C/C で CBC において副作用は認めなかった。出産時の女性患者と児の 6-TGN 値は、445 および 165 pmol/8 × 10⁸ RBC と児において 6-TGN は母親より低値であった。後ろ向き研究においては兵庫医科大学病院のチオプリンを服用したまま出産した症例を検討した。計 9 名の女性患者が該当し、内訳は IBD 5 名、

腎移植後3名、自己免疫疾患1名であった。カルテで確認できる範囲では、新生児に副作用は認めなかった。母親、児におけるNUDT15 genotypingは、現時点では未実施である。

D. 考察

TPMT遺伝子多型のリスクホモを保有する児が出生後、母親が服用したチオプリンの影響で汎血球減少症を呈した症例報告はあり、NUDT15においても同様である可能性がある。今回児はC/Cで副作用は認めなかったが今後症例を積み重ねていく必要がある。後ろ向き研究においても全国規模で症例を集積する必要がある。

E. 結論

今回、児がNUDT15遺伝子多型のリスクホモとなった際の副作用がどうなるかは、検証できなかった。また過去に報告があるように児における6-TGN値は母親より低かった。今後は多施設共同研究で症例を積み重ねる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, Takagawa T, Ikeya K, Sakuraba H, Nishida A, Nakagawa S, Miura M, Toyonaga T, Onodera K, Shinozaki M, Ishiguro Y, Mizuno S, Takahara M, Yanai S, Hokari R, Nakagawa T, Araki H, Motoya S, Naito T, Moroi R, Shiga H, Endo K, Kobayashi T, Naganuma M, Hiraoka S, Matsumoto T, Nakamura S, Nakase H, Hisamatsu T, Sasaki M, Hanai H, Andoh A, Nagasaki M, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Masamune A, Suzuki Y; MENDEL study group. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting

thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. J Gastroenterol. 2018 Sep;53(9):1065-1078.

2. 学会発表

1. 炎症性腸疾患におけるNUDT15 R139Cヘテロ症例でのチオプリン療法の最適化. 高川哲也、角田洋一、小島健太郎、小柴良司、藤本晃士、佐藤寿行、河合幹夫、上小鶴孝二、横山陽子、宮寄孝子、樋田信幸、渡辺憲治、堀和敏、池内浩基、中村志郎. 第9回日本炎症性腸疾患学会 京都

2. NUDT15 genotypeに基づく炎症性腸疾患チオプリン療法の最適化. 高川哲也、角田洋一、佐藤寿行、小島健太郎、小柴良司、藤本晃士、河合幹夫、上小鶴孝二、横山陽子、宮寄孝子、樋田信幸、渡辺憲治、堀和敏、池内浩基、中村志郎. 第60回日本消化器病学会大会 (JDDW2018) 福岡

H. 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