厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

リウマチ性疾患患者におけるアザチオプリン治療の副作用調査

研究分担者　右田清志　福島県立医科大学リウマチ膠原病内科　主任教授

研究要旨　リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法において，チオプリン製剤であるアザチオプリン（azathioprine：AZA）は、寛解維持療法やステロイド減量を目的として使用されることが多く安全性、有効性が高く、免疫抑制剤として重要な薬剤とされる。アザチオプリンの保険適用である治療抵抗性のリウマチ性疾患（全身性血管炎、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病及び難治性リウマチ性疾患）を対象に使用状況、副作用発現頻度を調査した。

吉田周平（福島県立医科大学リウマチ膠原病内科）

A. 研究目的

免疫抑制のイムラン錠とアザニン錠（いずれも一般名：アザチオプリン）は移植後の拒絶反応の抑制を適応として承認されている他、ステロイド抵抗性のクローン病や潰瘍性大腸炎、種々の自己免疫性疾患への適応もあり、現在すべての適応疾患において本救済制度の対象から除外されている。

今回、実臨床でのアザチオプリンの使用状況、およびその副作用状況を調査し、本薬剤のリウマチ性疾患治療における安全性を評価するため全国調査を行った。さらにNUDT15遺伝子多型検査結果と副作用発生状況についても検討した。

B. 研究方法

対象疾患は、全身性血管炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、混合性結合組織病（MCTD）、難治性リウマチ性疾患、その他と規定した。該当するリウマチ性疾患に対して、2000年11月から2023年9月の期間にアザチオプリンの投与歴がある症例とした。研究期間は2023年8月～2024年3月とした。

リウマチ性疾患におけるアザチオプリンの副作用発現に関する全国調査は全国の大学病院を対象に、対象診療科は、リウマチ科、膠原病内科とした。調査票の回収があったリウマチ性疾患患者の総数は2397例であり、その中で疾患背景、副作用に関する記載が不明であった32例を対象から除外し、最終的な解析対象総数は2365例であった。

評価項目として ①アザチオプリン投与後の副作用の発生頻度、②副作用の重症度分類、③アザチオプリン中止後の基礎疾患の影響を解析した。また、アザチオプリン投与量と副作用の関連、NUDT15遺伝子多型検査の有無、その結果との関連を調べた。

（倫理面への配慮）
本研究に関しては福島県立医科大学倫理委員会で承認されている。（REC2023-052）

C. 研究結果

①患者背景

安全性解析対象症例の総数は 2365 例で男女比：男性 829 例　女性 1536 例で、年齢の中央値は 64 歳（四分位範囲：47-73）であった。対象疾患の内訳は全身性血管炎　860 例、SLE　346 例、多発性筋炎　90 例、皮膚筋炎　146 例、全身性強皮症　106 例、MCTD　64 例、難治性リウマチ性疾患 124 例、その他　746 例であった。

本剤の投与状況は初期投与量中央値 50 mg/day（四分位範囲：25-50)、維持量の中央値は 75 mg/day（四分位範囲：50-100）であった。

②アザチオプリン投与後の副作用の発生頻度と重症度分類

全リウマチ性疾患（n=2365）における副作用の発現頻度は 33.3%（787/2365）で男性 30.2％（250/829）、女性 35.0％（537/1536）であった。副作用に占める grade の比率は grade1　21.0％（496/2365)、grade2　9.3%（221/2365）、grade3　2.7%（64/2365）であった。副作用発現時の年齢は 67 歳（中央値、53-75）であった。

主な副作用の事象名を表 1 に示す。その内訳は高頻度順に、肝機能障害 312 例、悪心 110 例、嘔吐 51 例、食思不振 50 例、血液障害 50 例、全身倦怠感 45 例、汎血球減少 44 例、貧血 41 例、脱毛 33 例、血小板減少 33 例、感染症 32 例、発熱 29 例、肺炎 23 例、発疹　22 例、下痢 16 例、腎機能障害 11 例、無顆粒球症 8 例、巨赤芽球性貧血 7 例、悪性新生物 6 例、関節痛 6 例、口内炎 6 例、めまい 5 例、敗血症 5 例、筋痛 4 例、黄疸 4 例、悪性リンパ腫 4 例、血管炎 1 例、過敏症 2 例、膵炎 1 例、心悸亢進 1 例、再生不良性貧血 1 例、ショック様症状 1 例、悪寒 2 例、呼吸困難 2 例、血圧降下 1 例、急性骨髄性白血病 1 例、間質性肺炎 1 例、咳嗽 1 例、胸部 X 線異常 1 例、重度下痢 1 例、進行性多巣性白質脳症 1 例、意識障害 1 例、その他 100 例であった。

③NUDT15 遺伝子多型検査結果

NUDT15 遺伝子多型検査は全体の 50.8%（1201/2365）で施行されており、遺伝子多型の結果は Arg/Arg　84.3 %（1013/1201）、Arg/Cys　15.2 %（182/1201)、Arg/His　0.3%（3/1201)、Cys/His　0%（0/1201)、Cys/Cys　0.3%（3/1201）であった。

NUDT 遺伝子多型施行例の副作用発現例は 478 例（478/1201、39.8%）であり、grade　1　309 例（309/1201、25.7%)、grade　2　131 例（131/1201、11.0%)、grade 3　34 例（34/1201、2.8%）であった。grade が不明の症例は 4 例（4/1201、0.3%）含まれた。

一方、NUDT 遺伝子多型未施行例 1187 例で副作用発現例は 309 例（309/1162、26.6%)、grade　1　179 例（179/1162、15.4%)、grade 2　85 例（85/1162、7.3%)、grade 3　28 例（28/1162、2.4%）であった。

grade が不明の症例は 2 例 (2/1162、0.2%)含まれた。

④死亡例の検討

アザチオプリン投与後の副作用発現症例において死亡への転帰は2.2%(17/787)に認め、アザチオプリンの副作用による関連が否定できない死亡例は 7 例みられた(男:女=5:2)。

この7例の死亡症例の患者背景を表2に示す。基礎疾患診断時の年齢は70歳 (四分位範囲:56-71) 副作用発現時の年齢は73歳(四分位範囲:69-75)と高齢であった。アザチオプリン副作用発現時の投与量中央値は50mg/day(四分位範囲:50-75)であった。2例(2/7、28.6%) でアロプリノールの投与が行われていた。

死亡例全てで NUDT15 遺伝子解析は行われていなかった。基礎疾患は血管炎が 5 例(4/7、57.1%)で最も多かった。

死亡例の死因は感染症 2 例、肺炎 1 例、敗血症 1 例、汎血球減少 1 例、悪性新生物1例、悪性リンパ腫1例であった。

D. 考察

今回の全国調査により、アザチオプリンの投与が行われたリウマチ性疾患の基礎情報、副作用発生状況が明らかになった。アザチオプリンの投与が行われているリウマチ性疾患はその頻度順では、血管炎、SLE、皮膚筋炎、全身性強皮症であった。副作用の発生状況は全体で 33.3%であり性別においては女性が男性に比べてその頻度が高い傾向にあった(男性 30.2%、女性35.0%)。grade 2以上の中等度以上の副作用発生率は全体で 12.1%であり男女差ははっきりしなかった。

またアザチオプリンの副作用の関与が否定できない死亡症例は 7 例でありその特徴

としては基礎疾患としては血管炎(4/7、57.1%)、年齢の高い症例(副作用出現時年齢 中央値73歳)、男性(5/7例、71.4%)が多かった。

E. 結論

本邦におけるリウマチ性疾患に対するアザチオプリンの投与状況を明らかにすることができた。grade 3以上の副作用は全体の2.7%に認め、アザチオプリンの副作用による関連が否定できない死亡例は7例でNUDT15遺伝多型検査は未施行であった。リウマチ性疾患においてアザチオプリンのgrade3以上の副作用発作に関わるリスクとして年齢(高齢である)、基礎疾患が関与していることが考えられた。

F. 研究発表

①論文発表:なし

②学会発表:なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

表 1. 副作用の内容

副作用の内容(重複あり) 全体							
発疹	22	赤血球形成不全	0	骨髄異形成症候群	0	進行性多巣性白質脳症	1
血管炎	1	無顆粒球症	8	感染症	32	PML	0
過敏症	2	血小板減少	33	肺炎	23	意識障害	1
腎機能障害	11	出血	0	敗血症	5	認知障害	0
膵炎	1	ショック様症状	1	HBV再活性化肝炎	0	麻痺症状	0
食思不振	50	悪寒	2	C肝炎悪化	0	片麻痺	0
悪心	110	戦慄	0	間質性肺炎	1	四肢麻痺	0
嘔吐	51	血圧降下	1	発熱	29	言語障害	0
心悸亢進	1	肝機能障害	312	咳嗽	1	関節痛	6
全身倦怠感	45	黄疸	4	呼吸困難	2	脱毛	33
筋痛	4	悪性新生物	6	捻髪音	0	口内炎	6
血液障害	50	悪性リンパ腫	4	胸部X線異常	1	舌炎	0
再生不良性貧血	1	皮膚がん	0	SpO2低下	0	めまい	5
貧血	41	肉腫	0	重度下痢	1	その他	100
汎血球減少	44	子宮頸がん	0	下痢	16		
巨赤芽球性貧血	7	急性骨髄性白血病	1	重度下痢再発	0		

表 2. 副作用死亡 7 例の患者背景

副作用死亡例 7例の特徴	
性別　男	5
基礎疾患診断年齢	70 (56-71)
AZA投与時年齢	71 (66-72)
副作用出現時年齢	73 (69-75)
AZA投与開始量	25 (25-50)
副作用出現時投与量	50 (50-75)
遺伝子	
遺伝子検査なし	7
アロプリノールの投与	2
基礎疾患の悪化	0
副作用出現時の薬剤中止	7
基礎疾患 (重複あり)	
血管炎	4
SLE	1
多発性筋炎	0
皮膚筋炎	1
全身性強皮症	0
難治性リウマチ性疾患	0
その他	1