

自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン治療の副作用調査

研究分担者 高橋敦史 福島県立医科大学消化器内科 准教授

研究要旨：本研究では、自己免疫性肝炎（AIH）におけるアザチオプリン治療の副作用の実態を明らかにすることを目的とする。アザチオプリンが投与された患者に関する調査票のうち530例を対象とした。530例（男性90例，女性440例）のアザチオプリン開始時の年齢中央値は62歳，初期投与量（中央値）は50mgであった。NUDT15遺伝子多型検査は50.5%（251/497）で実施され，重篤な副作用のリスクのため投与が推奨されないCys/Cysは0%であった。530例中101例（19.1%）で副作用を認め，副作用の重症度はGrade156%，Grade231%，Grade313%であった。Grade313例は男性2例，女性11例。NUDT15遺伝子多型検査は9例（69.2%）で実施され，Arg/Arg77.8%（7/9）であった。副作用への対応は，中止が84.6%（11例），減量7.7%（1例），投与維持が7.7%（1例）であった。3例（23.1%）でAIHの悪化を認めた。転帰は，92.3%（12/13）で軽快し，1例（7.7%）死亡したがAIHの悪化によるもので，アザチオプリンの副作用による直接の原因とした死亡は認めなかった。以上のことから，AIH患者治療に対するアザチオプリン治療は重症な副作用は低率であり，死亡例は認めなかった。一方でアザチオプリン投与中は定期的な副作用モニタリングが必要である。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）治療の第一選択は副腎皮質ステロイドである。しかし，副腎皮質ステロイドには多くの副作用が問題となる。免疫抑制剤であるアザチオプリンは，AIH患者の治療において副腎皮質ステロイド不応や副腎皮質ステロイド減量時の再燃予防目的で使用される薬剤である。平成31年2月にアザチオプリンで重篤な副作用が生じる遺伝子因子を検索することができるNudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型検査が保険収載されたことにより，AIH診療においてアザチオプリンが使用される機会は今後ますます増えることが予想される。現在，アザチオプリンは，「医薬品副作用被害救済制度」の対象とならない「除外医薬品」となっている。本研究では，AIHにおけるアザチオプリン治療の副作用の実態を明らかにすることを目的とする。アザチオプリンの副作用の発現率が低いことが確認できれば，医薬品副作用被害救済制度の対象とし，副作用が生じた患者を救済できるようにすることが制度の趣旨にかなうものと解される。

B. 研究方法

① 対象：日本消化器病学会認定施設・日本

リウマチ学会教育施設にアザチオプリンが投与された患者に関する調査票を配布。回答のあった7139例のうち性別不明68例，副作用の有無不明183例，記載不適格12例を除き，治療目的疾患がAIHだったもの530例。

② 調査項目：

- a：研究対象者背景：性別，生年月日，年齢，飲酒歴，喫煙歴，基礎疾患（診断日）
- b：身体状況：身長，体重
- c：治療内容：アザチオプリン開始日，開始量，変更の有無，投与理由，併用薬。
- d：副作用：副作用の有無，副作用出現日，副作用出現時の治療内容・アロプリノール使用の有無，副作用の内容，副作用の重篤度，副作用出現時の対応，基礎疾患への影響，転帰
- e：血液検査：NUDT15遺伝子多型検査結果

③ 評価項目

<主要評価項目>

- ・アザチオプリン投与後の副作用の有無

<副次評価項目>

- ・副作用の内容
- ・副作用の重篤度
- ・副作用の基礎疾患への影響
- ・治療の理由
- ・アザチオプリン投与量

- ・ NUDT15 遺伝子多型検査結果
- ・ 転帰

(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承認されている。(REC2023-052)

C. 研究結果

①患者背景・アザチオプリン治療

全体 530 例 (男性 90 例, 女性 440 例) の AIH 診断時の年齢中央値は 56 歳であった。アザチオプリン開始時の年齢中央値は 62 歳, 初期投与量 (中央値) は 50 mg であった。NUDT15 遺伝子多型検査は 50.5% (251/497) で実施されていた。このうち検査が保険収載以降の実施率は 70.2% (219/312) であった。NUDT15 遺伝子多型検査の結果は, Arg/Arg 87.3%, Arg/His 12.4% であり, 重篤な副作用の危険から投与が推奨されない Cys/Cys は 0% であった。アザチオプリン治療の目的では, 副腎皮質ステロイドの減量が最も多く (61.7%), 副腎皮質ステロイドが無効 (34.0%), 標準治療 (12.5%) の順に多かった。

②アザチオプリン治療の副作用

全体 530 例中 101 例 (19.1%) で副作用を認め, 男性では 90 例中 13 例 (14.4%), 女性では 440 例中 88 例 (20.0%) であった。副作用の重症度は Grade 1 56.0%, Grade 2 31.0%, Grade 3 13.0% であった。副作用出現時の年齢中央値は 63 歳, アザチオプリンの投与量 (中央値) は 50 mg であった。また, 6.6% でアロプリノールが投与されていた。副作用の内容 (表) では肝機能障害 (32 例), 悪心 (30 例), 汎血球減少 (15 例) の順に多かった。(表 1)

④ 重篤な副作用 (Grade3) 13 例の特徴

13 例中, 男性は 2 例, 女性は 11 例であった。アザチオプリン開始時の年齢中央値は 62 歳, 開始量は 50 mg。NUDT15 遺伝子多型検査は 9 例 (69.2%) で実施され, Arg/Arg 77.8% (7/9) であった。アザチオプリンの投与理由は, 副腎皮質ステロイドの減量 (69.2%), 標準治療 (23.1%) であった。副作用出現時の年齢中央値は 62 歳で, 副作用出現時のアザチオプリンの投与量 (中央値) は 50 mg であった。16.7% (2/12) でアロプリ

ノールが投与されていた。副作用の内容は肝機能障害 3 例, 呼吸困難 3 例でもっとも多かった。(表 2) 副作用への対応は, 中止が 84.6% (11 例), 減量 7.7% (1 例), 投与維持が 7.7% (1 例) であった。3 例 (23.1%) AIH の悪化を認めた。転帰は, 92.3% (12/13) で軽快し, 1 例 (7.7%) 死亡したが AIH の悪化によるもので, アザチオプリンの投与の副作用を直接の原因とした死亡はなかった。

D. 考察

アザチオプリン治療では, 代謝に関連する NUDT15 遺伝子多型に関連し, 治療早期に重度の白血球減少や全脱毛などの副作用の注意喚起がなされている。本研究結果から AIH に対するアザチオプリン治療による副作用は 19.1% で低率ではなかったが, そのうち重篤な Grade3 は 13% であった。また, 重篤な副作用を来した症例でも薬剤の中止など適切な対応がとられており, アザチオプリン治療の副作用を直接の原因とした死亡症例がないことが明らかとなった。一方, アザチオプリン治療にあたっては, 定期的な副作用モニタリングに加え, 重篤な副作用を回避するための NUDT15 遺伝子多型検査の実施率向上や重篤な骨髄抑制のリスクを高めるアロプリノールとの併用を控えるなどの対応の徹底が重要と考えられる。

E. 結論

AIH 患者治療に対するアザチオプリン治療は重症な副作用は低率で, 死亡例は認めなかった。

F. 研究発表: なし

G. 知的財産権の出願・登録状況: なし

表1. アザチオプリン治療の副作用の内容

副作用の内容 全体 (101)							
発疹	7	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	0
血管炎	0	無顆粒球症	0	感染症	3	PML	0
過敏症	0	血小板減少	2	肺炎	2	意識障害	0
腎機能障害	0	出血	0	敗血症	0	認知障害	0
肺炎	1	ショック様症状	0	HBV再活性化肝炎	0	麻痺症状	0
食欲不振	9	悪寒	0	C肝炎悪化	0	片麻痺	0
悪心	30	戦慄	0	間質性肺炎	0	四肢麻痺	0
嘔吐	12	血圧降下	0	発熱	1	言語障害	0
心悸亢進	2	肝機能障害	32	咳嗽	0	関節痛	0
全身倦怠感	14	黄疸	0	呼吸困難	1	脱毛	4
筋痛	0	悪性新生物	2	捻髪音	0	口内炎	12
血液障害	3	悪性リンパ腫	0	胸部X線異常	0	舌炎	2
再生不良性貧血	0	皮膚癌	0	SpO2低下	0	めまい	1
貧血	3	肉腫	0	重度下痢	0	その他	12
汎血球減少	15	子宮頸癌	0	下痢	1		
巨赤芽球性貧血	1	急性骨髄性白血病	0	重度下痢再発	0		

表2. アザチオプリン治療の重篤な副作用

副作用（Grade3）の内容							
発疹	0	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	0
血管炎	0	無顆粒球症	0	感染症	0	PML	0
過敏症	0	血小板減少	1	肺炎	1	意識障害	0
腎機能障害	0	出血	0	敗血症	0	認知障害	0
膵炎	0	ショック様症状	1	HBV再活性化肝炎	0	麻痺症状	0
食欲不振	0	悪寒	0	C肝炎悪化	0	片麻痺	0
悪心	1	戦慄	0	間質性肺炎	0	四肢麻痺	0
嘔吐	1	血圧低下	1	発熱	1	言語障害	0
心悸亢進	0	肝機能障害	3	咳嗽	0	関節痛	0
全身倦怠感	0	黄疸	2	呼吸困難	3	脱毛	0
筋痛	0	悪性新生物	2	捻髪音	0	口内炎	0
血液障害	0	悪性リンパ腫	0	胸部X線異常	0	舌炎	0
再生不良性貧血	0	皮膚癌	0	SpO2低下	0	めまい	0
貧血	1	肉腫	0	重度下痢	0	その他	0
汎血球減少	0	子宮頸癌	0	下痢	0		
巨赤芽球性貧血	0	急性骨髄性白血病	0	重度下痢再発	0		