

厚生労働行政推進調査事業
アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究
分担研究報告書
炎症性腸疾患におけるアザチオプリン治療の副作用調査

研究分担者 鬼澤道夫 福島県立医科大消化器内科 助教

研究要旨 本邦においても潰瘍性大腸炎及びクローン病の患者数は増加してきたが、その原因は不明で未だ根治療法は存在しない。治療の目標は、寛解を導入し、寛解を長期間維持することにある。チオプリン製剤であるアザチオプリンの使用は、潰瘍性大腸炎及びクローン病に対して保険適用を有し、その有効性から寛解の維持療法に広く用いられている。しかし使用にあたりアザチオプリンが「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」であることが問題となっている。本研究では、潰瘍性大腸炎及びクローン病に対するアザチオプリンの使用状況について全国調査を行い、実臨床での安全性を評価した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis: UC)及びクローン病(Crohn's disease: CD)の原因は不明で、未だ根治療法は存在しない。寛解を導入(寛解導入療法)し、長期間の寛解を維持(寛解維持療法)することが治療の目標である。

免疫抑制剤であるアザチオプリン(Azathioprine: AZA)の使用は、UC及びCDに対して保険適応を有し、その有効性から長年、寛解維持療法において広く用いられてきた。さらに、チオプリン製剤の副作用の中で急性白血球減少と全脱毛がNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとなり、近年(2019年2月)、NUDT15遺伝子多型検査も保険承認された。

しかし現時点では、AZA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」である。今後、AZAの安全性を確認する

ことができれば、「医薬品副作用被害救済制度」の対象となる可能性がある。

本研究では、UC及びCDに対するAZAの使用状況について全国調査を行い、実臨床での安全性を評価した。

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AZAが投与された患者に関する調査票を配布した。回答のあったUC及びCDについて検討を行なった。UCは2897例のうち性別不明及び副作用の有無不明を除いた2786例。同様にCDは1274例のうち1223例を対象とした。

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 : AZA 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>

- ・AZA 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
- ・AZA 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の承認されている。(一般 2021-036)

C. 研究結果

①患者背景

UC 2786 例(男性 1742 例、女性 1044 例)の診断時の年齢中央値は 34 歳であった。AZA 投与開始時の年齢中央値は 41 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 63.3% (1670/2638) で実施されていた。このうち保険収載月以降に AZA が投与開始された症例での NUDT15 遺伝子多型検査実施率は 87.3% (1565/1792) であった。NUDT15 遺伝子多型検査の結果は、Arg/Arg 85.1%(1412/1660)、Arg/His 0.4%(7/1660)、Arg/Cys 14.3% (237/1660)、His/Cys

0.1%(1/1660) であり、Cys/Cys は 0.2% (3/1660) であった。AZA 投与の目的は、ステロイドの減量(59.8%)、前治療の無効(25.7%)の順に多かった。

CD 1223 例(男性 906 例、女性 317 例)の診断時の年齢中央値は 24 歳であった。AZA 開始時の年齢中央値は 33 歳、初期投与量(中央値)は 50 mg。NUDT15 遺伝子多型検査は 60.4% (701/1161) で実施されていた。このうち保険収載月以降に AZA 投与が開始された症例での NUDT15 遺伝子多型検査実施率は 90.1% (655/727) であった。NUDT15 遺伝子多型検査の結果は、Arg/Arg 82.3% (571/694)、Arg/Cys 17.6% (122/694) であり、Cys/Cys は 0.1% (1/694) であった。AZA 投与の目的は、標準治療(36.7%)、前治療の無効(33.3%)の順に多かった。

②AZA 治療の副作用

UC 2786 例中 677 例(24.3%)で副作用を認め、男性では 1742 例中 368 例(21.1%)、女性では 1044 例中 309 例(29.6%)であった。副作用の重症度は Grade 1 67.5%(445/659)、Grade 2 29.0%(191/659)、Grade 3 3.5%(23/659) であった。副作用出現時の年齢中央値は 45 歳、AZA の投与量(中央値)は 50 mg であった。また、4.6%(28/609)でアロプリノールが投与されていた。副作用の内容を表 1 で示す。肝機能障害(188 例)、悪心(135 例)、嘔吐(56 例)、全身倦怠感(52 例)の順に多かった。

CD 1223 例中 226 例(18.5%)で副作用を認め、男性では 906 例中 147 例(16.2%)、女性では 317 例中 79 例(24.9%)であった。副作用の重症度は Grade 1 77.3% (170/220)、Grade 2 19.5%(43/220)、Grade 3 3.2%(7/220) であった。副作用出現時の年齢中央値は 36 歳、AZA の投与量(中央値)は

50 mgであった。また、3.4%(7/205)でアロプリノールが投与されていた。副作用の内容を表2で示す。副作用の内容では悪心(39例)、肝機能障害(29例)、汎血球減少(25例)の順に多かった。

④ 重篤な副作用(Grade3)の検討

UC 23例中、男性は11例、女性は12例であった。AZA開始時の年齢中央値は56歳、開始量は50 mg。NUDT15遺伝子多型検査は76.2%(16/21)で実施され、Arg/Arg 81.3%(13/16)、Arg/Cys 18.8%(3/16)であった。副作用出現時の年齢中央値は56歳で、副作用出現時のAZAの投与量(中央値)は50 mgであった。13.6%(3/22)でアロプリノールが投与されていた。副作用の内容は汎血球減少7例、貧血3例、無顆粒球症2例、肝機能障害2例、呼吸困難2例、全身倦怠感2例であった。また、発疹、白血球減少、巨赤芽球性貧血、血液障害、多発関節炎、腓炎、サイトメガロウイルス腸炎、感染症、発熱、重度下痢、スティーブン・ジョンソン症候群、慢性異形性症候群、悪性リンパ腫、皮膚癌、直腸癌をそれぞれ1例ずつで認めた。副作用への対応は、中止が87.0%(20/23)、減量4.3%(1/23)、投与量維持が8.7%(2/23)であった。21.7%でUCの悪化を認めた。転帰は87.0%(20/23)で軽快したが、死亡を13.0%(3/23)認めた。

CD 7例中、男性は5例、女性は2例であった。AZA開始時の年齢中央値は41歳、開始量は25 mg。NUDT15遺伝子多型検査は4例(57.1%)で実施され、Arg/Arg 66.7%(2/3)、Arg/Cyg 33.3%(1/3)であった。副作用出現時の年齢中央値は45歳で、副作用出現時のAZAの投与量(中央値)は50 mgであった。16.7%(1/6)でアロプリノールが投与されていた。副作用の内訳は腓炎2例、汎血球減少

2例、脱毛2例であった。また、慢性骨髄性白血病、間質性肺炎、血小板減少、貧血、悪心、嘔吐がそれぞれ1例ずつ報告された。副作用への対応は、中止が85.7%(6/7)、減量14.3%(1/7)であった。42.9%(3/7)でCDの悪化を認めた。転帰は、全例で軽快であった。

④死亡例の検討

AZA投与後の死亡症例は、CDで報告がなかった。UCで0.4%(11/2786)の報告があり、うちAZAの副作用発現症例における死亡例は4例で、そのなかで副作用による関連が否定できない死亡例は2例であった。

この2例は全て男性で、アロプリノールの投与はなかった。1例目は79歳でAZA25mg内服時(AZA内服期間6年4ヶ月)に骨髄異形成症候群を認めた。NUDT15遺伝子多型検査歴は不明であった。2例目は78歳でAZA50mg内服時(AZA内服期間11年10ヶ月)に皮膚癌を認め、NUDT15遺伝子多型検査は未施行であった。

D. 考察

患者背景は、UCの診断時年齢中央値は34歳でAZA開始時年齢中央値は41歳、CDはそれぞれ24歳及び33歳と、疾患背景を反映してCDに比べてUCにおけるAZA開始年齢が高かった。副作用はUCで24.3%及びCDで18.5%に認めたが、その多くはGrade1と軽微であった。副作用におけるGrade3の重症副作用の割合はUCで3.5%、CDで3.2%と低値であり、死亡例以外は軽快しており予後は良好であった。副作用による関連が否定できない死亡例がUCで2例あり、いずれも男性かつ70歳後半であった。これら症例では年齢が影響している可能性も考えられた。

E. 結論

今回の大規模な全国調査により、UC 及び CD に対する AZA 投与後の有害事象発生状況について基盤的な情報を収集することが出来た。UC 及び CD に対する AZA の重篤な副作用発生は低率であることが確認できた。

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 2. CD におけるアザチオプリン治療の副作用の内容

副作用内容 (重複あり) クローン病							
発疹	11	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	3	感染症	1	PML	0
過敏症	0	血小板減少	3	肺炎	1	意識障害	0
腎機能障害	0	出血	0	敗血症	1	認知障害	0
肺炎	10	ショック様症状	0	<small>腸管炎/ウイルス感染症等による肺炎</small>	0	麻痺症状	0
食欲不振	13	悪寒	1	C型肝炎悪化	0	片麻痺	0
悪心	39	戦慄	0	間質性肺炎	1	四肢麻痺	0
嘔吐	11	血圧低下	0	発熱	9	言語障害	0
心悸亢進	1	肝機能障害	29	咳嗽	0	関節痛	7
全身倦怠感	14	黄疸	0	呼吸困難	1	脱毛	18
筋痛	1	悪性新生物	0	捻髪音	0	口内炎	1
血液障害	12	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	動脈血酸素分圧低下	0	眩暈	4
貧血	12	肉腫	0	重度下痢	0	その他	58
汎血球減少	25	子宮頸癌	0	下痢	7		
巨赤芽球性貧血	1	急性骨髄性白血病	0	重度下痢が再発	0		

—

表 1. UC におけるアザチオプリン治療の副作用の内容

副作用内容 (重複あり) 潰瘍性大腸炎							
発疹	19	赤血球形成不全	0	骨髄異形成症候群	1	進行性多巣性白質脳症	0
血管炎	0	無顆粒球症	5	感染症	5	PML	0
過敏症	0	血小板減少	5	肺炎	1	意識障害	0
腎機能障害	2	出血	0	敗血症	0	認知障害	0
肺炎	41	ショック様症状	0	<small>腸管炎/ウイルス感染症等による肺炎</small>	0	麻痺症状	0
食欲不振	43	悪寒	3	C型肝炎悪化	0	片麻痺	0
悪心	135	戦慄	0	間質性肺炎	0	四肢麻痺	0
嘔吐	56	血圧低下	0	発熱	28	言語障害	0
心悸亢進	3	肝機能障害	188	咳嗽	3	関節痛	10
全身倦怠感	52	黄疸	3	呼吸困難	4	脱毛	48
筋痛	9	悪性新生物	1	捻髪音	0	口内炎	5
血液障害	22	悪性リンパ腫	1	胸部X線異常	0	舌炎	2
再生不良性貧血	2	皮膚癌	1	動脈血酸素分圧低下	0	眩暈	6
貧血	19	肉腫	0	重度下痢	2	その他	161
汎血球減少	41	子宮頸癌	0	下痢	17		
巨赤芽球性貧血	1	急性骨髄性白血病	0	重度下痢が再発	0		

—