

## アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究

研究代表者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨：研究要旨：本研究ではアザチオプリンが保険適用となっている治療抵抗性のリウマチ性疾患、自己免疫性肝炎、ステロイド依存性の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）を対象として NUDT15 遺伝子多型検査の保険収載後のアザチオプリンの副作用発生率等を調査した。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し回答のあった 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 例を除いた 6876 例を解析対象とした。その結果、1) アザチオプリンの副作用は全体で 25.9% に認め、男女別では男性 21.8%、女性 30.4%であった。2) NUDT15 遺伝子の測定は全体の 58.1%（2019 年 2 月以降では 80.0%）で実施されおり、Arg/Arg 84.1%、Arg/Cys 14.9%、Cys/Cys 0.2%の頻度であった。3) 副作用は高頻度順に肝機能障害、悪心、全身倦怠感、汎血球減少であり、Grade 別にみると Grade 3 の副作用は解析症例全体の 1.5%（105/6876）の頻度であり、Grade 別割合では 6.0%（105/1752）であった。しかし、NUDT15 遺伝子多型との関連は認めなかった。4) 2019 年 2 月以降に NUDT15 遺伝子多型検査を行った 3315 例で多型別にアザチオプリンの初期投与量を検討すると、Arg/Arg（2789 例）50 mg（25-50）に比し、それ以外のヘテロ、ホモタイプ症例（511 例）では 25 mg（25-25）と有意（ $p < 0.01$ ）に少ないことが明らかとなった。5) Grade 3 の副作用を呈した症例は、基礎疾患として全身性血管炎、潰瘍性大腸炎が多く認められた。副作用の転帰として 84.6%が軽快し、アザチオプリンの関与が否定できない死亡例は 9 例で認められた。しかし、これら 9 例は全例で NUDT15 遺伝子多型検査が未実施または検査歴不明であった。6) 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。以上のことから、アザチオプリン治療においては重篤な副作用は低率であり、NUDT15 遺伝多型検査の有用性が示唆された。しかし、NUDT15 遺伝多型のパターンと副作用との関連は見いだせなかったことから、基礎疾患、特にリウマチ性疾患においては血管炎や高齢症例に対する同剤の使用の際には副作用に対する十分な留意が必要である。併せて、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が重要である。

## A. 研究目的

アザチオプリンは、現在「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。しかし、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で、同薬剤を投与した際の副作用の発現率及び副作用の重症度が低下しているものと予想される。そこで、本研究ではアザチオプリンが保険適用となっている治療抵抗性のリウマチ性疾患、自己免疫性肝炎、ステロイド依存性の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）を対象として NUDT15 遺伝子多型検査の保険収載後のアザチオプリンの副作用発生率等を調査し、同薬剤が本救済制度の除外対象となっていることの妥当性の評価における基礎資料を得ることを目的とする。

## 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し回答のあった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例を除いた6876例を解析対象とした。
- 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：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で承認されている。(REC2023-052)

## C. 研究結果

### ①患者背景・アザチオプリン治療

解析対象の6876例は男性3557例、女性3319例である。基礎疾患の診断年齢中央値は41歳(25-60)、基礎疾患(重複あり)として自己免疫性肝炎530例(男90例、女440例)、炎症性腸疾患4009例、うち潰瘍性大腸炎2786例(男1742例、女1044例)、クローン病1223例(男906例、女317例)、リウマチ性疾患2365例、うち全身性血管炎860例(男333例、女527例)、全身性エリテマトーデス(SLE)346例(男34例、女312例)、多発性筋炎90例(男22例、女68例)、全身性強皮症106例(男20例、女86例)、混合性結合組織病(MCTD)64例(男7例、女57例)、難治性リウマチ疾患124例(男59例、女65例)、他のリウマチ性疾患746例であり、その他47例である。(表1)

アザチオプリン投与の背景として、投与時年齢中央値は47歳(32-65)、初期投与量中央値は50mg/日(25-50)、NUDT15 遺伝子多型検査は58.1%(3811/6558)、うち2019年2月以降にアザチオプリンが投与開始された症例では80.0%(3315/4146)で実施されていた。NUDT15 遺伝子多型はArg/Arg 84.1%(3203例)、Arg/Cys 14.9%(568例)、Arg/His 0.3%(10例)、Cys/His 0.03%(1例)、Cys/Cys 0.2%(7例)であった。アザチオプリン投与理由(重複あり)として、前治療無効23.5%(1614例)、前治療の副作用2.9%(196例)、ステロイドの減量56.1%(3857例)、標準治療25.3%(1741例)、その他7.7%(527例)であった。(表2) また、2019年2月以降でNUDT15 遺伝子多型検査を行った3315例で多型別にアザチオプリンの初期投与量を検討すると、Arg/Arg(2789例)50mg(25-50)に比し、それ以外のヘテロ、ホモタイプ症例

(511例)では25mg(25-25)と有意(p<0.01)に少ないことが明らかとなった。(表3)

### ②アザチオプリン治療の副作用

アザチオプリンの副作用は、25.9% (1783/6876)で報告され、副作用を呈した1783例のうちGrade 1 66.3% (1162/1752)、Grade 2 27.7% (485/1752)、Grade 3 6.0% (105/1752)であった。疾患別ではリウマチ性疾患(2365例)における副作用の発現頻度は33.3% (787例)で男性30.2% (250/829)、女性35.0% (537/1536)、自己免疫性肝炎(530例)では19.1% (101例)で副作用を認め、男性14.4% (13/90)、女性20.0% (88/440)、炎症性腸疾患では副作用発現頻度は、22.5% (903/4009)であった。

副作用出現時の年齢中央値は54歳(39-70)、副作用出現時のアザチオプリン投与量中央値は50mg/日(50-64)、副作用出現時のアロプリノール投与は3.8% (62/1633)であった。副作用への対応として、アザチオプリン投与量維持4.0% (70/1751)、アザチオプリン減量24.5% (429/1751)、アザチオプリン中止71.5% (1252/1751)で副作用改善後の再開は9.5% (144/1523)であった。(表4)

1783例の主な副作用は、肝機能障害31.2% (557例)、悪心17.4% (310例)、嘔吐7.2% (128例)、全身倦怠感7.0% (125例)、汎血球減少7.0% (125例)、食欲不振6.4% (115例)、脱毛5.8% (103例)等であった。(表5)

2019年2月以降でNUDT15遺伝子多型パターンと副作用との関連をみると、Arg/Argとそれ以外のヘテロ、ホモタイプ症例では副作用発生率に差がなく、Grade別の副作用発生率にも差を認めなかった。(表3)

### ③重篤な副作用(Grade3)症例の検討

アザチオプリンの副作用でGrade 3を呈した105例(解析症例全体の1.5%)は、基礎疾患の診断時年齢中央値は62歳(44-72)、男性39例、女性66例である。基礎疾患(重複あり)は自己免疫性肝炎12.4% (13例)、潰瘍性大腸炎21.9% (23例)、クローン病7.6% (8例)、全身性血管炎24.8% (26例)、SLE 11.4% (12例)、多発性筋炎2.9% (3例)、皮膚筋炎4.8% (5例)、全身性強皮症3.8% (4例)、MCTD 1.0% (1例)、難治性リウマチ性疾患2.9% (3例)、その他のリウマ

チ性疾患15.2% (16例)であった。NUDT15遺伝子多型検査は61.0% (61/100)で実施されており、NUDT15遺伝子多型はArg/Arg 82.0% (50/61)、Arg/Cys 14.8% (9/61)、Arg/His 0% (0例)、Cys/His 0% (0例)、Cys/Cys 1.6% (1/61)であった。副作用出現時のアザチオプリン投与量中央値は50mg/日(50-75)、副作用出現時のアロプリノール投与は10.2% (10/98)であり、全体の副作用出現時のアロプリノール投与3.8% (62/1633)に比し多く併用されていた。副作用への対応として、アザチオプリン投与量維持3.8% (4例)、アザチオプリン減量5.7% (6例)、アザチオプリン中止90.5% (95例)で副作用改善後の再開は13.9% (11/79)であった。転帰として軽快84.6% (88/104)、死亡15.4% (16/104)、うちアザチオプリンの関与が否定できない症例が8.7% (9/104)あり、基礎疾患は潰瘍性大腸炎2例、リウマチ性疾患7例であった。なお、これら9例は全例でNUDT15遺伝子多型検査が未実施または検査歴不明であった。(表6)

分担研究者の右田らの解析にて、特にリウマチ性疾患の死亡例の特徴として、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。分担研究者の高橋の解析では自己免疫性肝炎ではGrade3が13例認めたが、副作用に関連した死亡例はなく、92.3% (12/13)で軽快していた。

Grade 3の主な副作用は、汎血球減少21.9% (23例)、肝機能障害17.1% (18例)、感染症9.5% (10例)、貧血8.6% (9例)、発熱8.6% (9例)、悪性新生物6.7% (7例)であった。死亡転帰でアザチオプリンの関与が否定できないものとして、感染症2例、汎血球減少、悪性新生物、悪性リンパ腫、皮膚癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、敗血症1例ずつ認められた。(表7)

### ④結果のまとめ

1) アザチオプリンの副作用は全体で25.9%に認め、男女別では男性21.8%、女性30.4%であった。

2) NUDT15遺伝子の測定は全体の58.1% (2019年2月以降では80.0%)で実施されており、Arg/Arg 84.1%、Arg/Cys 14.9%、Cys/Cys 0.2%の頻度であった。

3) 副作用の内容は高頻度順に、肝機能障

害、悪心、嘔吐、全身倦怠感、汎血球減少であり、Grade 別にみると Grade 3 以上の副作用は解析症例全体の 1.5% (105/6876) の頻度で Grade 別では 6.0% (105/1752) の割合であった。しかし、NUDT15 遺伝子多型との関連は認めなかった。

4) 2019 年 2 月以降で NUDT15 遺伝子多型検査を行った 3315 例で多型別にアザチオプリンの初期投与量を検討すると、Arg/Arg (2789 例) 50 mg (25-50) に比し、それ以外のヘテロ、ホモタイプ症例 (511 例) では 25 mg (25-25) と有意 ( $p < 0.01$ ) に少ないことが明らかとなった。

5) Grade 3 の副作用を呈した症例は、基礎疾患として全身性血管炎、潰瘍性大腸炎が多く認められた。副作用の転帰として 84.6% が軽快し、アザチオプリンの関与が否定できない死亡例は 9 例で認められた。しかし、これら 9 例は全例で NUDT15 遺伝子多型検査が未施行であった。

6) 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。

#### 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。本研究結果からアザチオプリン治療による副作用は 25.6% の頻度であり低率ではなかったが、多くの症例は Grade 1 あるいは Grade 2 であり、Grade3 の割合は 105 例 (6.0%) と少なかった。

Grade3 となった 105 例の基礎疾患としてはリウマチ性疾患が 59% と多くを占めており、併用薬剤や基礎疾患の状態が副作用発現に関与している可能性が示唆された。また、副作用出現後は、ほとんどの症例でアザチオプリンが中止されており、その後軽快している。Grade3 の症例では、NUDT15 遺伝子多型検査は 61.0% で実施されており、副作用リスクが高いとされる Arg/Cys 9 例、Cys/Cys は 1 例であり、遺伝子多型パターンと副作用出現との関連は見いだせなかった。しかし、2019 年 2 月以降で NUDT15 遺伝子多型検査を行った 3315 例で多型別にアザチオプリンの初期投与量を検討すると、Arg/Arg (2789 例)

50 mg (25-50) に比し、それ以外のヘテロ、ホモタイプ症例 (511 例) では 25 mg (25-25) と有意 ( $p < 0.01$ ) に少ないことから、投与前に遺伝子多型検査が実施され、ヘテロタイプ、ホモタイプの場合にはアザチオプリンの投与量を減らすことで副作用の発生が少なくなったことも推察される。さらに投与を回避した可能性も考えられる。一方、副作用出現時のアロプリノール投与が 10.2% (10/98) と全体の副作用出現時のアロプリノール投与 3.8% (62/1633) に比し多く併用されていることから、同剤併用が副作用の発現に関与していることも否定できない。併せて、アザチオプリン以外の免疫抑制剤も多く併用されておりこれらの影響も考慮する必要がある。

今回の調査でアザチオプリンとの関連が否定できない死亡例は 9 例認められたが、これら症例は全例で NUDT15 遺伝子多型検査が未実施または検査歴不明であったことから、NUDT15 遺伝子多型と副作用との関連は残念ながら評価できない。一方で、2019 年 2 月以降で NUDT15 遺伝子多型検査が実施された 3315 例においては死亡例がなかったことから、アザチオプリンによる死亡例は遺伝子多型検査の実施によりある程度抑制されているとは推察される。なお、今回は調査票による解析のため、死亡例との関連については十分な評価はできていない。

以上のことから、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

アザチオプリン治療においては重篤な副作用は 1.5% と低率であり、NUDT15 遺伝多型検査の有用性が示唆された。しかし、NUDT15 遺伝多型のパターンと副作用との関連は見いだせなかったことから、基礎疾患、特にリウマチ性疾患においては血管炎や高齢症例に対する同剤の使用の際には副作用に対する十分な留意が必要である。併せて、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が重要である。

F. 研究発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表 1 背景疾患

	全体 6876	男 3557	女 3319
基礎疾患診断時年齢	41 (25-60)	36 (23-56)	45 (28-63)
基礎疾患 (重複あり)			
自己免疫性肝炎	530	90	440
潰瘍性大腸炎	2786	1742	1044
クローン病	1223	906	317
全身性血管炎	860	333	527
SLE	346	34	312
多発性筋炎	90	22	68
皮膚筋炎	146	40	106
全身性強皮症	106	20	86
MCTD	64	7	57
難治性リウマチ疾患	124	59	65
その他	793	359	434

表2 アザチオプリン投与の背景

	全体 6876	男 3557	女 3319
AZA投与時年齢	47 (32-65)	44 (29-61)	51 (37-68)
AZA初期投与量	50 (25-50)	50 (25-50)	50 (25-50)
NUDT15検査	58.1% (3811/6558)	58.6% (1986/3389)	57.6% (1825/3169)
(2019年2月以降AZA開始例)	80.0% (3315/4146)	82.2% (1715/2087)	77.7% (1600/2059)
Arg/Arg	84.1% (3203)	82.7% (1642)	85.5% (1561)
Arg/Cys	14.9% (568)	16.2% (322)	13.5% (246)
Arg/His	0.3% (10)	0.3% (5)	0.3% (5)
Cys/His	0.03% (1)	0.05% (1)	0% (0)
Cys/Cys	0.2% (7)	0.05% (1)	0.3% (6)
AZA投与理由 (重複あり)			
前治療の無効	23.5% (1614)	24.7% (877)	22.2% (737)
前治療の副作用	2.9% (196)	2.3% (81)	3.5% (115)
ステロイドの減量	56.1% (3857)	52.8% (1878)	59.6% (1979)
標準治療	25.3% (1741)	25.9% (921)	24.7% (820)
その他	7.7% (527)	8.4% (298)	6.9% (229)

表3 NUDT15 遺伝子多型と副作用との関連

	Arg/Arg 2789例	他 (Arg/Cys, His, Cys/ His, Cys) 511例	p
女性	49.3% (1374)	43.4% (222)	0.02
基礎疾患診断時年齢	40 (25-60)	39 (24-59)	0.41
AZA投与時年齢	46 (30-64)	44 (30-63)	0.33
AZA初期投与量	50 (25-50)	25 (25-25)	<0.01
副作用出現あり	30.3% (845)	35.4% (181)	0.03
Grade 1	65.7% (547/832)	65.9% (118/179)	0.97
Grade 2	28.8% (240/832)	28.5% (51/179)	0.99
Grade 3	5.4% (45/832)	5.6% (10/179)	0.93
副作用出現時年齢	54 (34-69)	48 (34-68)	0.07
副作用出現時のAZA投与量	50 (50-50)	50 (25-50)	<0.01
アロプリノールの併用投与	3.1% (24/771)	4.6% (8/174)	0.46

表4 副作用

	全体 6876	男 3557	女 3319
副作用出現あり	25.9% (1783)	21.8% (775)	30.4% (1008)
Grade 1	66.3% (1162/1752)	66.8% (507/759)	66.0% (655/993)
Grade 2	27.7% (485/1752)	28.1% (213/759)	27.4% (272/993)
Grade 3	6.0% (105/1752)	5.1% (39/759)	6.6% (66/993)
副作用出現時年齢	54 (39-70)	52 (36-69)	56 (41-71)
副作用出現時のAZA投与量	50 (50-64)	50 (50-55)	50 (50-75)
副作用出現時のアロプリノール投与	3.8% (62/1633)	5.3% (37/701)	2.7% (25/932)
副作用への対応			
AZA投与量維持	4.0% (70/1751)	4.0% (30/757)	4.0% (40/994)
AZA減量	24.5% (429/1751)	24.7% (187/757)	24.3% (242/994)
AZA中止	71.5% (1252/1751)	71.3% (540/757)	71.6% (712/994)
(改善後の再開)	9.5% (144/1523)	8.9% (59/664)	9.9% (85/859)

表5 副作用の内容

副作用の内容				全体 (1783)			
発疹	59	赤血球形成不全	0	骨髓異形成症候群	1	進行性多巣性白質脳症	1
血管炎	1	無顆粒球症	16	感染症	40	PML	0
過敏症	2	血小板減少	43	肺炎	27	意識障害	1
腎機能障害	13	出血	0	敗血症	6	認知障害	0
肺炎	53	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	115	悪寒	6	C肝炎悪化	0	片麻痺	0
悪心	310	戦慄	0	間質性肺炎	2	四肢麻痺	0
嘔吐	128	血圧降下	1	発熱	66	言語障害	0
心悸亢進	7	肝機能障害	557	咳嗽	4	関節痛	22
全身倦怠感	125	黄疸	7	呼吸困難	8	脱毛	103
筋痛	14	悪性新生物	9	捻髪音	0	口内炎	12
血液障害	87	悪性リンパ腫	5	胸部X線異常	1	舌炎	2
再生不良性貧血	3	皮膚癌	1	SpO2低下	0	めまい	16
貧血	75	肉腫	0	重度下痢	3	その他	332
汎血球減少	125	子宮頸癌	0	下痢	41		
巨赤芽球性貧血	10	急性骨髄性白血病	1	重度下痢再発	0		



表6 Grade3を呈した105例の特徴

基礎疾患診断時年齢	62 (44-72)	AZA投与時年齢	65 (48-72)	副作用出現時年齢	66 (49-75)
性別 女性	62.9% (66)	AZA投与量	50 (25-50)	副作用出現時のAZA投与量	50 (50-75)
基礎疾患 (重複あり)		NUDT15検査	61.0% (61/100)	副作用出現時のアロプリノール投与	10.2% (10/98)
自己免疫性肝炎	13	Arg/Arg	82.0% (50/61)	副作用への対応	
潰瘍性大腸炎	23	Arg/Cys	14.8% (9/61)	AZA投与量維持	3.8% (4)
クローン病	8	Arg/His	0% (0)	AZA減量	5.7% (6)
全身性血管炎	26	Cys/His	0% (0)	AZA中止 (改善後の再開)	90.5% (95) 13.9% (11/79)
SLE	12	Cys/Cys	1.6% (1/61)	基礎疾患の悪化あり	14.3% (15)
多発性筋炎	3	AZA投与理由 (重複あり)		転帰	
皮膚筋炎	5	前治療の無効	16.2% (17)	軽快	84.6% (88/104)
全身性強皮症	4	前治療の副作用	7.6% (8)	死亡	15.4% (16/104)
MCTD	1	ステロイドの減量	62.9% (66)	死亡 (AZAの関与が否定できないもの)	8.7% (9/104)
難治性リウマチ疾患	3	標準治療	31.4% (33)		
その他	16	その他	4.8% (5)		

表7 Grade3の副作用内容

副作用 (Grade3) の内容							
発疹	4	赤血球形成不全	0	骨髓異形成症候群	1 (1)	進行性多巣性白質脳症	1
血管炎	0	無顆粒球症	4	感染症	10 (1)	PML	0
過敏症	0	血小板減少	6	肺炎	5	意識障害	1
腎機能障害	1	出血	0	敗血症	5 (1)	認知障害	0
膵炎	3	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	3	悪寒	0	C肝炎悪化	0	片麻痺	0
悪心	2	戦慄	0	間質性肺炎	1	四肢麻痺	0
嘔吐	2	血圧低下	1	発熱	9	言語障害	0
心悸亢進	0	肝機能障害	18	咳嗽	0	関節痛	0
全身倦怠感	4	黄疸	2	呼吸困難	3	脱毛	4
筋痛	0	悪性新生物	7 (1)	捻髪音	0	口内炎	0
血液障害	4	悪性リンパ腫	4 (1)	胸部X線異常	0	舌炎	0
再生不良性貧血	0	皮膚癌	1 (1)	SpO2低下	0	めまい	0
貧血	9	肉腫	0	重度下痢	1	その他	25 (1)
汎血球減少	23 (1)	子宮頸癌	0	下痢	1	ニューモシスチス肺炎	
巨赤芽球性貧血	1	急性骨髄性白血病	1 (1)	重度下痢再発	0		

( ) 死亡転帰 アザオプリンの関与が否定できないもの

(資料) 調査票

施設名:	記入者											
患者ID:	性別	<input type="radio"/> 男	<input type="radio"/> 女	生年月日: 西暦	年	月	日					
基礎疾患:	<input type="radio"/> 自己免疫性肝炎 <input type="radio"/> 潰瘍性大腸炎 <input type="radio"/> クロールン病 <input type="radio"/> 全身性血管炎 <input type="radio"/> 全身性エリテマトーデス <input type="radio"/> 多発性筋炎 <input type="radio"/> 皮膚筋炎 <input type="radio"/> 全身性強皮症 <input type="radio"/> 混合性結合織病 <input type="radio"/> 難治性リウマチ疾患 <input type="radio"/> その他 ( )											
基礎疾患の診断日:	西暦	年	月	日	(年齢	歳)						
治療	アザチオプリン投与開始日: 西暦 年 月 日 (年齢 歳)											
	アザチオプリンの開始量 mg/日											
	NUDT15遺伝子多型測定の有無: <input type="radio"/> あり ( <input type="radio"/> Arg/Arg <input type="radio"/> Arg/Cys <input type="radio"/> Arg/His <input type="radio"/> Cys/His <input type="radio"/> Cys/Cys ) <input type="radio"/> なし											
	アザチオプリン投与開始時のその他の治療内容 (治療薬と投与量投与頻度を記載ください)											
	アザチオプリン投与理由 (あてはまるものを全てにチェック)											
	<input type="radio"/> 前治療の無効 <input type="radio"/> 前治療の副作用 <input type="radio"/> ステロイドの減量 <input type="radio"/> 標準治療 <input type="radio"/> その他 ( )											
	アザチオプリン投与量変更の有無 <input type="radio"/> あり 変更後投与量 mg/日 <input type="radio"/> なし											
副作用	アザチオプリン投与に伴う副作用の有無: <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし											
	副作用有りの場合											
	副作用出現日 西暦 年 月 日 (年齢 歳)											
	副作用出現時のアザチオプリンの投与量 mg/日											
	アザチオプリン副作用出現時時の基礎疾患への治療内容 (治療薬と投与量投与頻度を記載ください)											
	副作用出現時のアロプリノールの投与 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし											
	副作用の内容 (該当するものを○で囲んでください。またはその他に記入ください。)											
	発疹、血管炎、過敏症、腎機能障害、肺炎、食欲不振、悪心、嘔吐、心悸亢進、全身倦怠感、筋痛、血液障害、再生不良性貧血、貧血、汎血球減少、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血、ショック様症状、悪寒、戦慄、血圧低下、肝機能障害、黄疸、悪性新生物、悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、感染症、肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルス再活性化による肝炎、C型肝炎悪化、間質性肺炎、発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下、重度下痢、下痢、重度下痢が再発、進行性多巣性白質脳症、PML、意識障害、認知障害、麻痺症状、片麻痺、四肢麻痺、言語障害、関節痛、脱毛、口内炎、舌炎、眩暈 その他 ( )											
副作用の重篤度	<input type="radio"/> グレード1 (軽微) <input type="radio"/> グレード2 (重篤でも軽微でもないもの) <input type="radio"/> グレード3 (重篤: 状態によっては死亡または永続的な機能不全へのおそれがある)											
	副作用出現時の対応: <input type="radio"/> アザチオプリン投与量維持 <input type="radio"/> アザチオプリン減量 <input type="radio"/> アザチオプリン中止 (副作用化改善後の再開 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし)											
基礎疾患への影響	基礎疾患の悪化 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし											
転帰	<input type="radio"/> 軽快 <input type="radio"/> 死亡											