

平成 31 年 2 月 22 日

リウマチ性疾患に対するアザチオプリン使用に関する通知
(NUDT15 遺伝子多型検査の保険承認を受けて)

一般社団法人日本リウマチ学会
理事長 山本一彦
自己免疫疾患に関する調査研究班
代表者 森 雅亮
難治性血管炎に関する調査研究班
代表者 針谷正祥

チオプリン製剤であるアザチオプリンの副作用の中で、服用開始後早期に発現する重度の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されています¹⁾²⁾。このたび平成 31 年 2 月より NUDT15 遺伝子多型検査が保険承認となっております。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）患者では、現状のガイドライン等に基づきアザチオプリンの使用適否をご確認いただいた上で、初めてアザチオプリンを開始する症例においては開始前に本検査を施行し、NUDT15 遺伝子多型を確認の上でアザチオプリンの適応をご判断いただきたいと思います。なお、NUDT15 遺伝子多型検査の意義を十分にご理解いただき、アザチオプリン使用予定に関わらず、むやみに実施することのないようお願いいたします。

以下(特に太字部分)の記載は要検討

日本人の約 1%に存在する Cys/Cys 型の場合は、重篤な副作用（高度白血球減少、全脱毛）のリスクが非常に高いためチオプリン製剤の使用を原則として回避してください。

Arg/Cys, His/Cys の場合は低用量（通常量の半分程度を目安とする）からの使用開始を御考慮願います³⁾。これらの副作用のリスクが低い Arg/Arg, Arg/His 型の場合であっても、チオプリン製剤の副作用のすべてが NUDT15 遺伝子多型に起因するものではありませんので、使用に際しては引き続き定期的な副作用モニタリングをお願いいたします。

NUDT 遺伝子 検査結果	日本人での 頻度	通常量で開始した場合の副作用頻度		チオプリン製剤 の開始方法
		急性高度白血球減少	全脱毛	
Arg/Arg	81.1%	稀 (<0.1%)	稀 (<0.1%)	通常量で開始
Arg/His				
Arg/Cys	17.8%	低 (<5%)	低 (<5%)	減量して開始
Cys/His	<0.05%	高 (>50%)		
Cys/Cys	1.1%	必発	必発	服用を回避

- 1) Yang SK, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet.* 2014 Sep;46(9):1017-20.
- 2) Kakuta Y, et al. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J.* 2016 Jun;16(3):280-5.
- 3) Kakuta Y, et al. 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):1065-78.