

2019年2月1日から2020年10月31日までに NUDT15 遺伝子多型検査を受けられた

炎症性腸疾患の患者さんへ

— 「NUDT15 遺伝子検査実用化後のチオプリン製剤の副作用に関する  
後ろ向き観察研究」へご協力のお願い—

本研究は 香川県立中央病院 臨床研究専門委員会で審査され、承認を受けて行われています。

香川県立中央病院 研究責任者

消化器内科

副院長 稲葉 知己

香川県立中央病院 研究分担者

同 消化器内科

部長 和唐 正樹

同 消化器内科

部長 石川 茂直

同 消化器内科

部長 田中 盛富

同 消化器内科

部長 高橋 索真 (研究実施者)

同 消化器内科

部長 泉川 孝一

同 消化器内科

部長 榊原 一郎

同 消化器内科

部長 岡本 邦男

同 消化器内科

医長 山本 久美子

同 消化器内科

医長 山内 健司

同 消化器内科

医長 深田 悠史

同 消化器内科

技師 香川 朋

同 消化器内科

技師 根岸 慎

研究責任施設の研究責任者 東北大学病院 消化器内科 角田 洋一

研究分担者：木内 喜孝 東北大学高度教養教育・学生支援機構臨床医学開発室 教授

志賀 永嗣 東北大学病院消化器内科 助教

黒羽 正剛 東北大学大学院医学系研究科 非常勤講師

諸井 林太郎 東北大学病院消化器内科 助教

下山 雄丞 東北メディカル・メガバンク地域医療支援部門 助教

## 1. 研究の概要

### 1) 研究の背景および目的

半世紀以上の歴史があるチオプリン製剤（イムラン®・ロイケリン®）は現在も炎症性腸疾患の重要な治療薬ですが、その副作用が問題となっていました。そのような中、2014年にチオプリン製剤による副作用が強く出る症例と相関するNUDT15遺伝子多型が発見され、2016年以降、日本人の炎症性腸疾患の患者さんを対象としてNUDT15遺伝子多型を測定、副作用の判定が可能かを確認する多機関共同研究「炎症

性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用とNUDT15遺伝子多型との相関性に関する多施設共同研究（以下MENDEL Study）」が行われ、2019年2月に本検査は保険適応となりました。この検査では、NUDT15遺伝子のコドン139の遺伝子型を調べることが可能であり、変異型ホモ（Cys/Cys型）の患者さんがチオプリンの服用を続けた場合はほぼ確実に重篤な副作用である高度白血球減少と全脱毛を発症するため、Cys/Cys型の症例を事前に診断し、副作用を回避することが可能となります。Cys/Cys型以外の遺伝子型では、重篤な副作用の発生頻度は極めてまれでしたが、ヘテロ型（Cys/Arg, Cys/His型）ではノンリスク型（Arg/Arg, Arg/His型）に比較して白血球減少がやや多いこともわかっていますが、こちらについては、用量調整で対応可能な可能性があるもののエビデンスが乏しいです。そのため、ヘテロ型でどう対応していくかは議論の余地が残っています。また、これまでの研究はNUDT15遺伝子検査実用化前の症例において、副作用の有無をみているため、NUDT15遺伝子検査結果を踏まえて用量などを調整して投与した場合に副作用がどうであったかは確認できていません。以上から、NUDT15遺伝子検査を行った上でチオプリンを導入した症例について、主治医が用量などをどのように設定して処方を行い、それによってどのように副作用が発生し、予後はどうであるかについて検討し、検査を行わなかった群での調査を並行して行って比較することで、検査がどのように治療に影響したかを確認する研究が、東北大学病院主管で全国の多機関で行われることになりました。

本研究は、2019年2月1日から2020年10月31日までに NUDT15遺伝子多型検査を受けられた炎症性腸疾患の患者さんを対象としています。性別、診断時年齢、生年月、診断名、病型（罹患範囲）、腸管手術歴、喫煙歴、飲酒歴、身長、体重、その他 研究の遂行に必要な臨床的に重要な病態および合併症に関する情報、NUDT15遺伝子型検査結果（Arg/Arg、Arg/Cys、Cys/Cys、Cys/His、His/His、判定不能）NUDT15遺伝子検査の目的（すでにチオプリン治療することをほぼ確定したうえでスクリーニング目的に行った、チオプリン治療に限定せず治療変更を考え治療選択のため検査を行った、現時点で治療の追加・変更は予定していないが将来の治療戦略の構築のために行った症例、その他）

チオプリン種類、投与量、体重、ステロイド併用の有無・量・期間

チオプリン変更・中止の場合、その時期・理由・変更内容

チオプリン治療時の併用薬（炎症性腸疾患治療薬以外に、キサンチンオキシダーゼ阻害剤などのチオプリン代謝に影響する薬剤を含む）

上記のうち副作用が理由のものについてはその副作用の内容、中止・減量の対応、副作用発現時の血液検査データ（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、総ビリルビン、AST、ALT、γGTP、ALP、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、血沈、CRP）を匿名化した後に、主管施設である東北大学病院に送付します。個人が特定されることはありません。

本研究によって、患者さんのご負担になることはなく新たな検査や費用が生じることもありません。

調査研究の成果は、学会や専門誌などの発表に使用される場合がありますが、個人に関する情報（氏名など）が外部に公表されることは一切ありません。潰瘍性大腸炎で加療されている患者さんの中で、データ利用にご同意頂けない場合は調査の対象から除外します。またご希望があれば、個人情報保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができます。患者さんにおかれましては、データ利用の目的と趣旨をご理解いただきますようお願い申し上げます。ご不明な点がございましたら、下記連絡先にお問い合わせください。

## <概要>

1. 名称：NUDT15 遺伝子検査結果実用化後のチオプリン製剤の副作用に関する後ろ向き観察研究
2. 目的：NUDT15遺伝子多型検査の実用化以降のチオプリン製剤による副作用の発生状況を確認し、検査の有用性と、検査結果をどう活用するかを過去のデータから推定すること。
3. 期間：香川県立中央病院 2021年11月8日 臨床研究専門委員会承認後から2025年6月30日まで。  
対象期間 2019年2月1日～2020年10月31日

4. 方法： 当院で治療を受けられた方の診療記録や検査データを、匿名化した状態で東北大学病院に送付し、解析します。本研究で扱うデータは匿名化されたデータのみです。

<問い合わせ・連絡先>

香川県立中央病院 消化器内科

氏名：高橋 索真(代表)

電話：087-811-3333 (平日：8時30分～17時15分)