

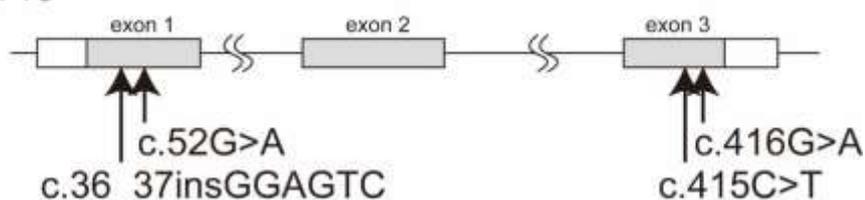
NUDT15 遺伝子多型検査の保険適用と臨床活用について

日本小児血液・がん学会会員の先生方

これまで学会の保険診療委員会などから要望していた「NUDT15 遺伝子多型検査」が 2019 年 2 月 1 日付で保険適用となりました。「チオプリン製剤の投与対象となる難治性炎症性腸疾患及び急性リンパ性白血病等」が対象となる予定です。保険点数は 2100 点であり、ひとりの患者につき 1 回検査が可能です。

NUDT15 遺伝子には、これまで機能的に活性の低下をもたらす多型が複数報告されております(下図)¹⁾。

NUDT15



今回の保険収載の検査で解析される多型は、最も頻度が高くかつ機能的な意義も大きい c.415C>T(p.Arg139Cys)と、その一塩基となりの c.416G>A(p.Arg139His)です。

c.36_37insGGAGTCは大部分の患者が c.415C>T と同一のアレルに存在し、c.52G>A は相対的に機能の低下の度合いが少ないことが知られておりますので、この多型解析により大部分の患者で NUDT15 遺伝子の活性の予測が可能になります。

NUDT15 遺伝子のホモ多型患者(Cys/Cys)はアジア人の 2%前後におり、6-メルカプトプリン(6-MP)に対して著しい感受性を示します。急性リンパ性白血病の維持療法などでの 6MP の耐用量は 5-10mg/m² であることが報告されており、海外のガイドライン²⁾でも維持療法での投与量は 10mg/m² が推奨されております(多型のないアジア人患者での中央値は 45-55mg/m² です)。また、骨髄抑制からの回復がチオプリン製剤の中止後も遷延することが知られております。そのため、事前に多型解析を行うことで重篤な有害事象をできるだけ回避し、治療の中断も最小限にとどめることが可能となります。

ヘテロ多型(Cys/Arg)の患者の投与量は個体差が大きく、必ずしも減量が必要でない場合も多いことから、国内の標準治療で用いられる 50-60mg/m² であれば、一律の減量は必要ではないとされております²⁾。

学会員の皆様におかれましては、急性リンパ性白血病等に対してチオプリン製剤の投与を計画される際には、本検査の必要性をご判断いただき、診療にご活用いただければと思います。

なお、NUDT15 遺伝子のホモ多型でない患者においても、チオプリン製剤による骨髄抑制等がみられることはありますので、投与後の管理についてはこれまでどおりご注意ください。

本検査の意義などについては、学会による診療ガイドラインの改訂の際にも反映させていく予定です。

参考文献

- 1) Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 48(4): 367–73, 2016
- 2) Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Nov 17. [Epub ahead of print]

2019年2月
日本小児血液・がん学会
保険診療委員会
理事長