

CQ 4-1

アザチオプリンは多発性硬化症の治療に有効か

推奨

再発頻度を低下させるものの、障害度の増悪を抑制する効果は限定的で、かつ効果発現まで年単位の時間を要する(グレードB)。

背景・目的

アザチオプリン(azathioprine: AZT)は、インターフェロン β (interferon- β : IFN β)などの新たな治療薬の登場前には多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)でもよく用いられていたが、わが国では現在でも医療保険の適用がない。本剤の長所として、ほかのMS治療薬と比べ安価で、投与が簡単(経口投与)、重篤な副作用が比較的少なく、耐用性に優れている点が挙げられる。MSに対するAZTの有効性に関する検討は過去に多くの報告があり、AZT単独では概してMSの再発や障害度の悪化を阻止する作用を有するものの、その効果は軽微でかつ効果発現まで長期間を要するとの結論である。MSの病型(再発寛解型、一次性進行型、二次性進行型)による効果の違いも明らかではない。

解説・エビデンス

本剤のMSにおける有用性に関するランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は1970年代から1980年代にかけて主に報告されている。その多くは、MSを臨床型(再発寛解型、進行型)ごとに分けて解析していない。Yudkinら¹⁾は、1973~1991年までに報告された10のRCT^{2~11)}のうち、盲検性が保たれ、かつ十分なデータの得られた7つのRCT^{2,4,6,7,9~11)}に参加したMS 793例を解析対象としてメタアナリシスを行った(エビデンスレベルI)¹⁾。再発頻度は、プラセボ群に対しAZT群で、投与1年後には有意に低下し、2年後および3年後にはその差はさらに大きくなった(再発頻度は半減)。さらに、Kurtzkeの総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke: EDSS)による障害度の比較では、AZT群はプラセボ群と比し投与1年後には差はなかったものの、2年後および3年後には軽い傾向にあった。しかしながら、その差はEDSSで0.2程度と小さく、統計学的有意差を示すには至らなかった(2年後、3年後 $p < 0.09$)。さらに、AZT群では消

化器症状や白血球減少，肝障害，皮疹をきたした頻度がプラセボ群に比し高く，脱落例も多かった。MS治療の目的が，再発を予防することより障害度の増悪を防ぐことが重要であることは明らかである。AZTは再発頻度を低下させるものの，MSの障害度増悪を抑制する効果はわずかであり，副作用の頻度が高いことを考慮すると，その臨床的有用性は慎重に判断すべきと考察されている。

Yudkinら¹⁾のメタアナリシスでデータが使用された7つのRCT^{2,4,6,7,9-11)}のなかで，ランダム化されていない，ないしほかの免疫抑制薬が併用されている2つのRCT^{2,4)}を除いた5つのRCT^{6,7,9-11)}(n=698)を対象にしたシステマティックレビューが2007年に発表された(エビデンスレベルI)¹²⁾。再発した患者の割合に関して，AZT投与群はプラセボ群と比較して投与1年後，2年後，および3年後いずれでも有意に低かった。3年間の投与で障害度が進行(EDSS 5.5未満の例ではEDSS 1.0以上の悪化，EDSS 5.5以上の例ではEDSS 0.5以上の悪化)した患者の割合も，プラセボ群で61%であったのに対しAZT群では34%と有意差が認められた。AZTは長期(10年以上)使用や累積投与量の増大(600g以上)によって悪性新生物のリスクを高める懸念があるものの，重篤な有害事象は少なかった。これらの結果から，MSに対する有効性と副作用の両方を考慮しても，AZTはIFN β に次ぐ第二選択のMS治療薬と結論づけられている。

British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Groupによる二重盲検RCTは，354症例を対象にするという大規模研究であり，各項目別(性別，年齢，重症度，症状進行速度，寛解型or進行型など)のサブグループ解析も併せて行われた(エビデンスレベルII)⁶⁾。しかし，AZTがより有効と考えられるサブグループはみられなかった。

AZTに関する日本人におけるエビデンスは，医学中央雑誌での検索では会議録のみで，RCTは全くなくエビデンスレベルは非常に低い(いずれもエビデンスレベルV)。しかし，再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis；RRMS)および慢性進行型MSで再発予防や進行抑制に有用であったとする野村らの報告¹³⁾や，ステロイドパルス療法や血漿交換では効果不十分な再発進行型MS症例でAZT投与にて症状改善したとする加世田らの報告¹⁴⁾がある一方，再発寛解型MS患者6例に対し，AZTを50～100mg/日を投与し，平均観察期間42か月の間6例全例で再発回数が減少したが，EDSSの改善は明らかではなかったとした吉田らの報告¹⁵⁾がある。また，視神経脊髄炎(Devic病)の病像を呈した症例に対し，症状の改善や再発予防に有効であったとする丸山らや大迫らの肯定的な症例報告がある^{16,17)}。それぞれの報告でのAZT投与量は50～100mg/日である。ステロイドと併用している例もみられる。

文献

- 1) Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*. 1991 ; 338(8774) : 1051-1055.
- 2) Swinburn WR, Liversedge LA. Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973 ; 36(1) : 124-126.
- 3) Rosen JA. Prolonged azathioprine treatment of non-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979 ; 42(4) : 338-344.

- 4) Mertin J, Rudge P, Kremer M, et al. Double-blind controlled trial of immunosuppression in the treatment of multiple sclerosis : final report. *Lancet*. 1982 ; 2(8294) : 351-354.
- 5) Patzold U, Hecker H, Pocklington P. Azathioprine in treatment of multiple sclerosis. Final results of a 41/2-year controlled study of its effectiveness covering 115 patients. *J Neurol Sci*. 1982 ; 54(3) : 377-394.
- 6) Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. *Lancet*. 1988 ; 2(8604) : 179-183.
- 7) Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, et al. Double blind controlled randomized study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis. Preliminary results. *Ital J Neurol Sci*. 1988 ; 9(1) : 53-57.
- 8) Zeeberg IE, Heltberg A, Fog T. Follow-up evaluation after at least two years' treatment with azathioprine in a double-blind trial. *Eur Neurol*. 1985 ; 24 : 435-436.
- 9) Ghezzi A, Di Falco M, Locatelli C, et al. Clinical controlled randomized trial of azathioprine in multiple sclerosis therapy. In : Gonsette RE, Delmontte P, editors. *Recent Advances in Multiple Sclerosis Therapy : Proceedings (International Congress Series)*. Amsterdam : Elsevier ; 1989. p. 345-346.
- 10) Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989 ; 39(8) : 1018-1026.
- 11) Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, et al. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1991 ; 41(1) : 20-25.
- 12) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 ; (4) : CD003982.
- 13) 野村恭一, 山下俊裕, 大野良三, 他. 多発性硬化症に対する azathioprine の使用経験. *神経内科治療*. 1986 ; 3 : 358. (会議録)
- 14) 加世田 俊, 溝口 亮, 岡留敏秀, 他. azathioprine が奏効した relapsing-progressive multiple sclerosis (RPMS) の1例. *日内会誌*. 1989 ; 78 : 124. (会議録)
- 15) 吉田 裕, 富岳 亮, 野村恭一, 他. 多発性硬化症のアザチオプリン療法 : 再発予防と予後に関する臨床的検討. *神経治療*. 1992 ; 9 : 453. (会議録)
- 16) 丸山正樹, 藤田信也, 他田真理, 他. 70歳で発症し, ステロイドとアザチオプリンの併用療法で良好な経過をたどった多発性硬化症(Devic病)の一例. *臨神経*. 2001 ; 41 : 247. (会議録)
- 17) 大迫美穂, 蕨 陽子, 板東充明, 他. 多発性硬化症として経過観察中に neuromyelitis optica の病像を呈しアザチオプリンが有効であった一例. *Neuroimmunol*. 2006 ; 14(1) : 124.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Azathioprine" [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Validation Studies[ptyp] OR systematic[sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 76 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (Azathioprine or アザチオプリン) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 25 件

CQ 4-2

アザチオプリンはどのような場合に使用するか

推奨

① 通常型多発性硬化症 (conventional multiple sclerosis ; CMS) でインターフェロン β (interferon- β ; IFN β) 無効例, ないし副作用などのため IFN β が選択できない場合 (グレード B), ② 再発性視神経脊髄炎 (Devic 病, neuromyelitis optica ; NMO) においてステロイド単独治療が無効な場合 (グレード C1), に使用を考慮してもよい. ただしわが国での健康保険の適用はない.

背景・目的

CMS におけるアザチオプリン (azathioprine ; AZT) の効果は限定的であり, より効果的な IFN β を第一選択として考慮すべきである. しかし, 副作用のため IFN β の使用継続が困難である場合には, AZT は考慮してもよいオプションである. さらに少数例での検討ながら, IFN β 無効例における AZT の上乗せ効果が報告されており, その効果が高いエビデンスレベルで証明できれば, 臨床上非常に重要な治療の選択肢となることが期待される. NMO における有効な治療法は確立されていないが, プレドニゾロン (prednisolone ; PSL) の内服治療が行われることが多い. 少数例での検討であるが, PSL と AZT との併用療法の有効性が報告されていることから, PSL 抵抗性の再発性 NMO では AZT を上乗せすることを 1 つのオプションとして考慮してよい. NMO における AZT 単独治療の有用性は明らかにされていない.

AZT は, 多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) に対して保険適用はなく, 臓器移植 (腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植) における拒絶反応の抑制, Crohn 病, 潰瘍性大腸炎に対して保険適用がある.

解説・エビデンス

AZT の投与は MS の再発や障害度の悪化を阻止する作用を有するものの, その効果は軽微でかつ効果発現まで長期間を要すると考えられ, 現段階では IFN β が第一選択の治療法と考えられる. IFN β と AZT とを直接比較した検討では, 未治療の再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS) において, IFN β 投与群 (n=47) より AZT 投与群 (n=47) において再発率が低く, Kurtzke の総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS) 改善度が大きかった (エビデンスレベル II)¹⁾. しかし, 観察期間が 1 年と短く, 単盲検での検討であり, AZT が再発寛解型 MS における第一選択の治療となりえるか, 今後の追試を待って判断する必要がある.

IFN β -1b 使用にもかかわらず再発を繰り返し, MRI 上造影病巣を 20 個以上認める難治性再発寛解型 MS 6 例で AZT (平均 2 mg//kg/日) の上乗せ効果が検討された²⁾. その結果,

MRI上の新たな造影病巣出現頻度は有意に減少し、4例で再発回数が減少した(エビデンスレベルV)。同様に、IFN β -1b投与中のMS症例[二次性進行型多発性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis ; SPMS)8例と再発寛解型MS7例]を対象にAZT(3mg/kg/日)の上乗せ効果を検討したPulickenらの報告では、6か月という短期間ながら併用療法により、IFN β -1b単独療法時と比較しMRI上の造影病巣数が65%減少した(エビデンスレベルIII)³⁾。IFN β -1aとの併用に関しては、IFN β -1aないしAZTによる単独治療で再燃や悪化傾向を示す症例を含む再発寛解型MS23例に関して、IFN β -1a(RebifTM 22 μ g/隔日皮下注)とAZT(末梢血リンパ球1,000/ μ L程度を目安に用量設定)の併用療法を2年間行ったところ、再発頻度やMRI上T2高信号域・造影病巣の出現が減少したことが報告された(エビデンスレベルIVa)⁴⁾。

Mandlerらは副腎皮質ステロイド(corticosteroid ; CS)(メチルプレドニゾロン0.5g1日2回点滴静注を5日間、その後、PSL1mg/kg/日を経口投与開始、2か月後より漸減)とAZT(CS開始3週目より2mg/kg/日を上乗せ)との併用療法の有用性を前方視的にパイロット試験で検討している⁵⁾。対象にしたNMO7例全例でEDSSの改善がみられ、平均EDSSは投与開始前に8.2、6か月後6.6、12か月後5.0、18か月4.0と経過とともに低下した。改善は脊髄障害と視神経障害いずれにもみられ、MRI病巣も消退する傾向にあった。さらに18か月の経過中、再発した例はなく、重度の副作用もみられなかった。この結果は、NMOにおけるCSとAZT併用療法の有用性を示唆するものであり(エビデンスレベルV)、慢性期の視神経脊髄炎で選択すべき治療法との意見もある。一方、対象にした症例の多くは発症から間もない(5例が4か月以内)症例であり、単相性NMOを多く含んでいた可能性も否定できず、この併用療法の有効性については、多数例を対象にしたランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)で追試する必要がある。

文献

- 1) Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 ; 254 (12) : 1723-1728.
- 2) Markovic-Plese S, Bielekova B, Kadom N, et al. Longitudinal MRI study : the effects of azathioprine in MS patients refractory to interferon β -1b. *Neurology*. 2003 ; 60 (11) : 1849-1851.
- 3) Pulicken M, Bash CN, Costello K, et al. Optimization of the safety and efficacy of interferon beta 1b and azathioprine combination therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 ; 11 (2) : 169-174.
- 4) Lus G, Romano F, Scuotto A, et al. Azathioprine and interferon β (1a)in relapsing-remitting multiple sclerosis patients : increasing efficacy of combined treatment. *Eur Neurol*. 2004 ; 51 (1) : 15-20.
- 5) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica : a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*. 1998 ; 51 (4) : 1219-1220.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Azathioprine" [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase

IV [ptyp]OR Comparative Study [ptyp]OR Controlled Clinical Trial [ptyp]OR Evaluation Studies [ptyp]
OR Guideline [ptyp]OR Multicenter Study [ptyp]OR Validation Studies [ptyp]OR systematic [sb]) AND
1983/01 : 2008/09 [mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 76 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2008/9/30

多発性硬化症 AND (Azathioprine or アザチオプリン) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日
本語, 英語 CK = ヒト) = 25 件

CQ 4-3

アザチオプリンはどのように使用するか

推奨

少量から開始し、副作用の有無をみながら 2.0~3.0 mg/kg/日で維持する。腎機能低下がある場合には減量する(グレード C1)。

背景・目的

アザチオプリン(azathioprine; AZT)単独療法の際は、50 mg/日から開始し、消化器症状の有無や血液検査(血算と肝機能)の結果をみながら 2~4 週ごとに 0.5 mg/kg/日ずつ 2.0~3.0 mg/kg/日まで漸増する¹⁾。白血球数 3,000~4,000/ μ L を目安に維持量を決める方法もある²⁾。

解説・エビデンス

アロプリノールとの併用では AZT 誘導体の不活化が抑制されることで骨髄抑制などの副作用が発現しやすくなるため、併用はできるだけ避ける。また、骨髄抑制や感染症、出血性素因、肝機能障害、腎機能障害が存在する場合や、水痘患者では本剤の適応は慎重に判断する。妊婦には禁忌であり、授乳婦に投与する場合は授乳を中止させる。腎排泄性であるため、クレアチニンクリアランスが 10~50 mL/分では通常量の 75% に、10 mL/分以下では 50% に減量する。患者の状態をよく観察し、血液検査、肝・腎機能検査などを定期的に行う。これらの副作用がみられたら、減量・中止などの適切な処置を行う。悪性新生物合併のリスクの観点から、10 年以上の長期投与や累積投与量が 600 g を超えないように注意する。

文献

- 1) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4) : CD003982.
- 2) Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology.* 1989; 39(8) : 1018-1026.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01~2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Azathioprine" [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase

IV [ptyp]OR Comparative Study [ptyp]OR Controlled Clinical Trial [ptyp]OR Evaluation Studies [ptyp]
OR Guideline [ptyp]OR Multicenter Study [ptyp]OR Validation Studies [ptyp]OR systematic [sb]) AND
1983/01 : 2008/09 [mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 76 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2008/9/30

多発性硬化症 AND (Azathioprine or アザチオプリン) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日
本語, 英語 CK = ヒト) = 25 件

CQ 4-4

アザチオプリンにはどのような副作用があるか

回答

消化器症状(食欲不振, 悪心, 嘔吐)と骨髄抑制(汎血球減少, 貧血, 血小板減少), 感染症, 肝機能障害, 悪性新生物である。

解説・エビデンス

骨髄抑制は用量依存性で¹⁾, 白血球数や血小板数の減少傾向がみられた場合には減量を考慮し, 特に白血球数が $2,000/\mu\text{L}$ 以下になれば薬剤を中止するのが安全である。妊婦または妊娠している可能性のある女性には禁忌である。アザチオプリン(azathioprine; AZT)代謝に関与する thiopurine methyltransferase (TPMT)には遺伝子多型があり, 低活性型の症例では骨髄抑制などの重篤な副作用を合併しやすいことから, AZT投与前にTPMT酵素活性を測定することが望ましいとされている²⁾。しかしわが国では, 低活性型を示す頻度は極めて低く, 酵素活性測定は一般化されていない¹⁾。悪性新生物合併のリスクの観点から, 10年以上の長期投与や累積投与量が 600g を超えないように注意する。

文献

- 1) 山田秀裕. シクロホスファミドとアザチオプリン. 最新医. 2005; 60(3): 362-370.
- 2) Frohman EM, Havrdova E, Levinson B, et al. Azathioprine myelosuppression in multiple sclerosis: characterizing thiopurine methyltransferase polymorphisms. Mult Scler. 2006; 12(1): 108-111.

検索式・参考にした二次資料

検索式: 検索期間

PubMed 検索: 1983/01/01~2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Azathioprine" [Mesh]AND("adverse effects" or "side effects")AND 1983/01:2008/09[mhda]Limits: Humans, English, Japanese = 39 件

医中誌検索: 1983/01/01~2008/9/30

多発性硬化症 AND(Azathioprine or アザチオプリン)AND(IDAT=1983/1/1:2008/9/30)AND(LA=日本語, 英語 CK=ヒト)=25 件