

衛生福利部疾病管制署委託研究計畫-期末報告

年 度： 106年

計畫名稱：

以基因多型性分析評估潛伏結核感染治療副作用之原因及後續的追蹤

研究重點：

1-4 評估潛伏結核感染治療處方之使用情形及副作用監測比較

負責單位：台灣結核暨肺部疾病醫學會

主持人：黃伊文

簽名：_____

協同主持人：楊順發

協同主持人：楊文達

協同主持人：曹世明

協同主持人：黃偉彰

協同主持人：林慶雄

填報日期： 106 年 12 月 15 日

新增型計畫： 一年 多年

多年期計畫：(指先前已獲同意辦理前面期程之延續計畫)

計畫有採用問卷調查或量表

【註1】除英文摘要外，本計畫書限用中文書寫

【註2】第肆項計畫內容之頁數限制：一年期計畫以 35 頁為上限，多年期或整合型計畫，則至多 50 頁(其中多年期計畫之執行成果概要及重要參考文獻至多各 5 頁)。

貳、綜合資料

計畫名稱	中文：以基因多型性分析評估潛伏結核感染治療副作用之原因及後續的追蹤										
	英文：Evaluate and follow up the cause of latent tuberculosis treatment adverse event by Single Nucleopeptide Polymorphism										
投標機構	台灣結核暨肺部疾病醫學會	投標機構統一編號 (8位數字)	0	1	0	3	2	6	0	7	投標系所 (單位)
計畫性質	<input type="checkbox"/> 基礎研究 <input checked="" type="checkbox"/> 應用研究 <input type="checkbox"/> 技術發展										
計畫類別	<input checked="" type="checkbox"/> 新增計畫： <input checked="" type="checkbox"/> 一年期計畫 <input type="checkbox"/> 舊多年期計畫(指先前已獲本署委託執行前面期程之延續計畫) <input type="checkbox"/> 多年期計畫，共 _____ 年										
本計畫是否有進行下列實驗：(勾選下列任一項，須附相關實驗之同意文件)											
<input checked="" type="checkbox"/> 人體研究 <input type="checkbox"/> 基因重組實驗 <input type="checkbox"/> 動物實驗 <input type="checkbox"/> 第二級以上感染性生物材料 <input type="checkbox"/> 涉及使用或產出可供生物武器或 RG3 以上人類或人畜共通傳染病感染性生物材料之基因工程實驗或研究											
執行期限	本年度計畫：自 106 年 1 月 1 日起					自 106 年 1 月 1 日起					
	至 106 年 12 月 31 日止					至 106 年 12 月 31 日止					
年度	研究人力	申請金額	主管機關 核定金額	請填下列已執行年度之核定數、本年度之申請數、以後各年度之預估數							
				人事費		業務費			管理費		
106 年度	8	2,840,000		1,127,262		1,712,738			0		
年度											
年度											
合計	8	2,840,000		1,127,262		1,712,738			0		
計畫主持人	黃伊文		職稱	理事長		電話	04-8298686#2501			傳真	04-8283275
E-mail	hiwen@chhw.mohw.gov.tw										
連絡地址	彰化縣埔心鄉中正路二段 80 號										
計畫連絡人	顏百笙		職稱	研究助理		電話	04-8298686#2501			傳真	04-8283275
E-mail	abc330123@gmail.com										
連絡地址	彰化縣埔心鄉中正路二段 80 號										

參、目 錄

	頁 碼
壹、 封面	
貳、 綜合資料	
參、 目錄	(1)
肆、 中文摘要	(2)
伍、 計畫內容	
一、研究主旨	(4)
二、研究背景分析	(5)
三、研究實施方法及進行步驟	(9)
四、結果報告	(18)
五、討論及結論	(24)
六、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議	(27)
七、重要參考文獻	(29)
八、圖、表	(33)

共 (43) 頁

肆、中文摘要

本計畫將整合中部二家公立醫院及三家醫學中心，包括衛生福利部彰化醫院、衛生福利部台中醫院、中山醫學大學附設醫院、台中榮民總醫院，以及彰化基督教醫院，進行此研究。邀請 12 歲以上，符合現行公共衛生政策執行結核病預防性治療的結核病個案接觸者或潛伏結核感染者參加此項研究計畫，除監測個案服藥過程是否有副作用發生，並同時針對副作用的個案進行基因多型性檢查另建立各項評量指標比較有無副作之差異性。

在本研究中，總收案人數共 304 位，包含使用 3HP 289 人、9H 15 人；須扣除 3HP 排除者 4 人，共 300 人符合計畫收案條件執行結核病預防性治療，並加以記錄其服用藥物後副作用產生之情況。服用 3HP 預防性治療者，皆採集其血液檢體，進行基因多型性之檢查及副作用比較。

研究發現，基因多型性與潛伏結核感染治療副作用易感性間之關係，整體受試者基因多型性與副作用，在 NAT2(rs1495741)及 NAT2(rs1799930)有顯著性差異；但進一步性別分層分析，發現在男性受試者，其基因型與 3HP 短期治療所產生副作用的相關性時，皆無統計學上意義。但在 allele 的分析方面，發現男性在 CYP5A6

(rs28399433)，其帶有 C allele 基因者產生副作用的危險值為帶有 A allele 基因者的 1.832 倍 ($p=0.037$)。

但最後此基因多型性與 3HP 短期治療所產生副作用的相關性，仍需更多樣本來統計並加以分析，增加數據之 POWER。

關鍵詞：結核病、預防性治療、SNPs 基因多型性

伍、計畫內容

一、研究主旨：

本計畫將整合中部二家公立醫院及三家醫學中心，包括衛生福利部彰化醫院、衛生福利部台中醫院、中山醫學大學附設醫院、台中榮民總醫院，以及彰化基督教醫院，進行此研究。將邀請 12 歲以上，符合現行公共衛生政策執行結核病預防性治療的結核病個案接觸者或潛伏結核感染者參加此項研究計畫，除監測個案服藥過程是否有副作用發生，並同時針對副作用的個案進行基因多型性檢查另建立各項評量指標比較有無副作之差異性。

研究目的

1. 了解台灣地區以 3HP 及 9H 執行預防性投藥，其中未完成整個療程的比率和原因。
2. 找出服用 3HP 治療潛伏結核感染因投藥而產生 hypersensitive reaction，尤其是類流感症狀 (Flu-like symptoms) 的關鍵因素，包括基因多型性 (SNPs) 檢查。
3. 除針對 3HP 治療產生副作用個案進行基因多型性檢查外，亦會與無副作用個案進行比對。
4. 找出其他因副作用影響完成率的相關評量指標。

二、研究背景分析：

結核病為全球最重要的傳染病之一，也是台灣法定傳染病中每年新增確定個案人數以及死亡人數最多的法定傳染病。台灣 103 年結核病新案數 11,326 人（每十萬人口 48.4 人），死亡數 591 人（每十萬人口 2.5 人），發生率與 102 年比較新案數 11,528 人（每十萬人口 49.4 人），下降了 1.0% [1]。以十年減半計畫實施前一年（2005 年）當基準比較，發生數與發生率之降幅分別為 35% 及 26.9%，整體而言，雖呈持續下降之趨勢，然而下降幅度逐漸趨緩。依據通報資料顯示，雖然結核病自 103 年起，已非法定傳染病中新案發生數之冠，但我國 103 年新發生病例數為 11,326 例(發生率為每 10 萬人口 48.4 例)，仍屬結核病中度負擔之國家。結核病病人的主動發現率和治療結果仍未達理想，此時，選擇性潛伏結核病（LTBI）的治療可作為輔助策略[2]。美國紐約市在 1992 年的 TB 發生率仍在每 10 萬人口 50 例，2009 年的發生率降至每 10 萬人口 10 例[3]。其防疫策略除在貫徹肺結核個案的都治策略（Direct Observable Therapy DOT)以及多重抗藥性肺結核（Multiple Drug Resistance-TB）個案的控制，最重要的就是目標族群 LTBI 的治療。因為消滅結核病的基石就是治療潛伏結核病感染(Latent tuberculosis infection, LTBI)[4]。

在世界衛生組織(WHO)建議下各國推行 DOTS（都治）策略，

台灣的傳統治療 LTBI 方式是由都治關懷員每一天送藥給潛伏結核感染個案(星期一至星期五)長達九個月時間，但是因為冗長的治療時間以及藥物相關的副作用，例如:噁心、嘔吐、疲倦、紅疹、發燒、肝毒性等，導致個案願意完成治療的比率偏低美國疾病管制中心統計美國接受預防性治療者，平均只有 60%或更少依醫囑完成治療。依據彰化縣 2007-2012 接觸者篩檢與接受 Isoniazid Preventive Treatment (IPT) 預防性投藥的統計資料顯示:以 13 歲以下接受 IPT 者達到 55% 但是 13 歲以上則只有 25%原因不外是服藥時間過久和藥物副作用，進而影響台灣結核病疫情的控制[5,6]。

美國近年已經在推動並實施短期十二週複方的治療方式 (3HP)，以高劑量的 Rifapentine (900 mg)/Isoniazid (900 mg)的綜合處方 [7]，個案每個禮拜只需服藥一次，療程一共 12 週。這個短期處方不但可能提高潛伏結核病治療完成率，並降低醫療成本，不管對病人生活品質、社會以及經濟都有幫助。

102 年由本計畫主持人黃伊文醫師專案進口 Rifapertine 開始宣導與使用短期 3HP 療法，研究結果發現，3HP 短期療法的完成率明顯高於傳統的 9 個月療程，並於統計學上有顯著的差異 ($p < 0.001$)，此研究顯示出 3HP 短期療法個案比傳統 9 個月療程有效高的治療完成率；101 位 3HP 短期療法個案在治療期間只有 2 位個案在服藥後

出現肝功能上升的情形，但沒有臨床異常，另有 37 位個案陳述了副作用包括發燒、頭痛、皮膚癢以及嘔吐等，其中有 3 位因毒性程度 2 至 3 不等的發燒以及皮膚癢及嘔吐等副作用而停止服用藥物 [8]。

國內於 105 年開始全面推廣 3HP 的短期治療，相較於先前區域性的研究型治療將可更全面追蹤及觀察副作用，本計畫特別將針對服用 3HP 短期治療而產生副作用，特別是流感症狀（Flu-like symptoms）的關鍵因素，而目前現有資料，國內 Flu-like symptoms 約 8% 遠高於國外的 2.2%，其原因值得探討 [9]。

單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism; SNP)，指的是 DNA 序列上發生的單個核苷酸鹼基之間的變異，在人群中這種變異的發生頻率至少大於 1%，否則被認為是點突變。在人類遺傳基因各種差異，有 90% 都可歸因於 SNP 所引起的基因變異，當 SNP 發生胺基酸的置換時，甚至會響正常蛋白的功能而導致疾病的產生。近年來，由於藥物動力學 (pharmacokinetics) 及藥物基因體學 (pharmacogenomics) 的蓬勃發展，在藥物使用下，即使是服用相同的劑量，但因為藥物在人體的吸收、代謝及排除方面，有可能因為代謝該藥物的一些酵素所對應的基因所產生單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism, SNP)，進而改變酵素代謝該藥物的能力，

使藥物在血中的濃度產生變化，進而產生副作用。因此，本計畫即針對一些常見的代謝酵素如 Cytochrome P4502E1 (CYP2E1)、Cytochrome P4502C19 (CYP2C19)、glutathione-S-transferase M1 (GSTM1)、N-acetyltransferase 2 (NAT2)等的基因多型性行分析，進一步釐清 3HP 短期治療所產生副作用，特別是類流感症狀(Flu-like symptoms)的關鍵原因〔10-17〕。除此之外，除了針對 3HP 治療產生副作用個案進行基因多型性檢查外，亦會與無副作用個案進行比對。

三、研究實施方法及進行步驟：

研究設計、資料收集及分析方法

1) **參與醫院：**衛生福利部彰化醫院、衛生福利部臺中醫院、中山醫

學大學附設醫院、臺中榮民總醫院、彰化基督教醫院

2) **執行期間：**106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

3) **收案條件：**

(A) 符合公衛政策需接受 LTBI 治療的接觸者。

(B) 12 歲以上。

(C) 接觸者經過公衛轉介至醫療院所接受 LTBI 治療，並且經由醫

師說明治療方法後決定服用 3HP 短期治療或 9H 傳統治療，本計

畫之執行不影響個案選擇。

4) **排除條件：**

(A) 確診為活動性結核病。

(B) 指標個案對 isoniazid 或 rifampin 抗藥。

(C) 其他不符合潛伏結核感染治療而中斷結核潛伏感染治療者。

5) 收案人數：總收案人數 300 人，包含服用 3HP 短期治療及 9H 傳統治療者。

6) 研究設計及方法：

本計畫分為兩個部分：

(A) 監測潛伏結核感染治療個案的服藥狀況及副作用並記錄納案之所有基本資料：

I. 紀錄潛伏結核感染治療服藥狀況並追蹤其副作用發生情形。

i. 納案之所有個案詳細記錄各項生活評量包括

(1) 性別 (2) BMI (3) 年齡 (4) 種族(race) (5) 學歷

(6) 共病 (7) 服藥種類 (8) 職業 (9) 居住環境 (10) 服藥意願

ii. 副作用記錄

研究中將會針對每一個服用預防性治療藥物的受試者，每週記錄副作用，直到完成治療後兩週。觀察的藥物副作用包括：蕁麻疹 (urticaria)、血管性水腫 (angioedema)、支氣管經攣 (bronchospasm)、結膜炎 (conjunctivitis)、全身無力 (weakness)、倦怠 (fatigue)、

噁心 (nausea)、嘔吐 (vomiting)、腹瀉(Diarrhea) 、頭痛 (headache)、發燒 (fever)、肌肉骨骼疼痛 (aches)、盜汗 (sweats)、頭暈 (dizziness)、潮紅 (flushing)、畏寒 (chills)、周邊麻木 (peripheral neuropathy) 、月經改變 (MC change) 、皮膚變色(skin pigmentation)。

一旦有任何的副作用發生，我們將登記該副作用發生的時間 (timing of onset)、持續的時間 (duration)、嚴重度(severity)、與預防性治療藥物的相關性(relationship)。其中嚴重度將根據 Cancer Therapy Evaluation Program common toxicity criteria 判定，簡單描述如下表；與藥物相關性的部分，將根據診療醫師的臨床判斷，依照國際規類為相關 (等級分為 definite、probably、possibly 三個層次)或不相關(等級分為 unlikely、non-related、unclassifiable 三個層次 [18])。

Gr I	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
Gr II	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL
Gr III	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL

Gr IV	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Gr V	Death related to AE

所有紀錄的副作用，將再由研究主持人依照 Naranjo adverse drug reaction probability scale 客觀地判斷與預防性治療藥物的相關性 [19]。

Adverse Drug Reaction Probability Scale				
Question	Yes	No	Do Not Know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse event improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse event reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in blood or other fluids in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	

	Total Score:
--	--------------

II. 分析未完成預防性治療的原因。

(B) 個案進行基因多型性檢查：

I. 血液檢體

採集靜脈血檢體 5 ml，將血液注入含抗凝劑為 K2 EDTA 的血液專用管，輕輕混合均勻避免血液凝固及溶血。檢體以 3000 rpm 離心 10 分鐘，取上層血漿至兩支 1.5 mL 微離心管八分滿，接著再取血漿與血球中間的 buffy coat 至另一支 1.5 mL 為離心管，取新滴管，吸取血液專用管底部血球至 1.5 mL 離心管。

II. 血液檢體及細胞 DNA 萃取

基因 DNA 之萃取，是採用 Axygen 試劑套組，操作方式均依照原製造廠指示進行，萃取血液檢體中的 DNA 做為聚合酶連鎖反應的模板。取全血之中間層 buffy coat 進行血液 DNA 萃取，而細胞部分則是先用 1X PBS 洗兩次，接著加入 trypsin 後 37°C 作用 5 分鐘使細胞脫落。blood Genomic DNA Miniprep Kit 的 protocol: 先預熱 buffer TE 至 65°C。取 500µl Buffer AP1 至 1.5mL 離心管，加入 200-250 µL 之血液檢體以及脫落的細胞於離心管中，蓋上蓋子以高

速震盪 10 秒 混合均勻，再加 Buffer AP2 100 μ l 於檢體中，高速震盪 10 秒，使其均質化，並確保有充分的溶解。室溫 12,000 rpm 離心 10 秒以分離細胞的殘渣。取 Axygen Miniprep column 至 2 mL Microfuge tube 中，再將表層澄清液放入 column 中，蓋上蓋子，12,000 rpm 離心 1 分鐘，丟掉 2 mL Microfuge tube 中的濾液，將 Axygen Miniprep column 放回 2 mL Microfuge tube 中。小心打開 Axygen Miniprep column，加入 700 μ L Buffer W1A 到 Miniprep column，蓋上蓋子，室溫靜置 2 分鐘後，12,000 rpm 離心 1 分鐘，丟掉 2 mL Microfuge tube 中的濾液，將 Axygen Miniprep column 放回 2 mL Microfuge tube 中。小心打開 Axygen Miniprep column，加 800 μ L Buffer W2，蓋上蓋子，12000 rpm 離心 1 分鐘。倒掉濾液，將 Axygen Miniprep column 放回 2 mL Microfuge tube 中，加 500 μ L Buffer W2，再次離心 12000 rpm，1 分鐘，兩次 W2 清洗以確保完全去除鹽類，移除可能在後來酵素反應的問題。丟掉 2 mL Microfuge tube 中的濾液，將 Axygen Miniprep column 放回 2 mL Microfuge tube 中，12,000 rpm 離心 1 分鐘。將 Axygen Miniprep column 移到 1.5 mL Microfuge tube，小心

打開並加入 80-200 μL Buffer TE，室溫下作用 1 分鐘，12,000 rpm 離心 1 分鐘，丟掉 Axygen Miniprep column，剩下之混合液即為 DNA 萃取液。DNA 萃取液置於 -20°C 或 -80°C 冰箱保存，可保存一年以上。接著進行 DNA 定量：將 DNA 以 ddH₂O 稀釋 20 \times ，使用分光光度計 OD260 測量 DNA 的濃度，吸光值即為 DNA 濃度 ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$)。

III. 即時定量聚合酶連鎖反應 (real-time PCR)

所有藥物代謝相關基因或其他基因的基因多型性分析，使用的是即時定量聚合酶連鎖反應 (real-time PCR)。其主要原理是將設計好帶有螢光探針的兩股引子，利用 DNA 模板上基因序列的差異於是會與不同的引子結合，當引子與 DNA 模板結合後便會釋放出相對應的螢光，利用偵測螢光的強度便可以判斷 DNA 模板上基因序列的差異。以 Cytochrome P4502E1 (CYP2E1)(rs2515641)的基因多型性分析為例。利用已設計好針對 CYP2E1 基因多型性的引子 5'-TGAATGAAAATGGAAAGTT[C/T]AAGTACAGTGACTATTTCAA-3'，其中括號內 C 對偶基因接上一個 VIC 的綠色螢光探針，T 對偶基因則是接上一個 FAM 的藍色螢光。藉由 PCR 的方式

讓這些引子接上 DNA 模板之後釋放出螢光，蒐集這些螢光的訊號便可以做基因型的判定；同型 CC 基因型的個體會表現出較強的綠色螢光訊號，同型 TT 基因型的個體會表現出較強的藍色螢光訊號，異型 CT 基因型則會表現出相似強度的螢光訊號。

IV. 統計分析

在所有相關指標方面，若是連續性變項則以 Student's t-test 檢定；若是類別性變項則以 2-test 或 Fisher's exact test 檢定。2-test 也被用以檢定於病例與對照組間之所有基因多型性如 CYP2E1 基因型的盛行率。而利用多變項無條件對數迴歸模式 (multiple unconditional logistic regression model) 來求取每個變項調整後的危險對比值 (adjusted odds ratio [AOR]) 以及 95%信賴區間 (95% confidence interval [CI])。所有的 p 值皆以雙尾檢定來計算，當 p 值小於 0.05 者為具統計學上意義。

四、 結果報告-個案治療記錄截至 106 年 11 月 30 日止

1. 取得各醫院人類研究倫理審查委員會(IRB)執行同意

- (1) 衛生福利部彰化醫院、衛生福利部台中醫院、中山醫學大學附設醫院，於 106/02/09 取得中山醫學大學附設醫院第二人體試驗倫理委員會計劃執行許可書。
- (2) 臺中榮民總醫院於 106/03/17 取得醫院 IRB 執行許可書。
- (3) 彰化基督教醫院於 106/05/19 取得醫院 IRB 執行許可書。

2. 研究對象收治情形

- (1) 收案日期始於取得人體試驗倫理委員會計劃執行許可書，截至 106 年 11 月 30 日，五家合作醫院總收案人數共 304 人(達目標數 101%)(扣除排除者，總收案人數 300 人)。分佈如下:(Table1.)
 - a. 衛生福利部彰化醫院收案 160 人(3HP157 人、9H3 人)，因未服藥而排除 3 人(2 人直接拒絕，1 人指標改診)；3HP 已完治 82 人，因副作用中斷 11 人。
 - b. 衛生福利部台中醫院收案 61 人(3HP61 人、9H0 人)，因未服藥而排除 1 人(1 人指標 RMP 抗藥)；3HP 已完治 39 人，因副作用中斷 5 人。
 - c. 中山醫學大學附設醫院收案 9 人(3HP9 人、9H0 人)；

3HP 已完治 9 人，因副作用中斷 0 人。

d. 臺中榮民總醫院收案 66 人(3HP54 人、9H12 人)；3HP 已完治 46 人，因副作用中斷 3 人；9H 已完治 5 人，因副作用中斷 4 人。

e. 彰化基督教醫院收案 8 人(3HP8 人、9H0 人)；3HP 已完治 6 人，因副作用中斷 2 人。

(2) 285 組使用 3HP 有效個案資料及檢體，納入副作用及基因多型性分析研究中，收案個案中含漢族 261 人(91.5%)、客家 1 人、原住民 8 人、印尼 2 人、中國 5 人、越南 5 人、菲律賓 2 人、泰國 1 人；平均年齡 45.6 歲；平均 BMI 24.85；平均 baseline GOT 為 24.8；平均 baseline GPT 為 27.32；性別比為 0.81，男性佔 128 人，女性佔 157 人。(Table2.)

(3) 15 位使用 9H 之患者，包含漢族 10 人(66.6%)、原住民 4 人、中國 1 人；平均年齡 47.7 歲；平均 BMI 22.9；平均 baseline GOT 為 25；平均 baseline GPT 為 25.9；性別比為 0.36，男性佔 4 人，女性佔 11 人。平均年齡為粗值，僅供參考，數值亦受極端值影響，最大年齡為 92 歲女性。(Table2.)

3. 副作用發生狀況及記錄

- (1) 副作用部份使用 3HP 之 285 組個案中，有 102 人出現副作用反應(35.8%)，共有 320 件(event)副作用情形，多為類流感症狀，其中以發燒、頭痛、噁心感、肌肉骨骼疼痛、頭暈等佔多數，嚴重程度達第四級包含噁心感一件、發燒一件。出現皮膚症狀共含 18 件，蕁麻疹嚴重程度達第二級者有 1 件。(Table3.)
- (2) 其他不適情況包含失眠、胸痛、食慾不佳、腸胃不適、心悸等症狀，詳細副作用事件數如 Table3.所標示。
- (3) 統計發生副作用之患者，於用藥後第三週內為副作用發生高峰期，其次為用藥第一週即出現副作用症狀。(Table4.)
- (4) 在 9H 用藥者的部分，15 位中有 5 位出現副作用情況，3 位出現蕁麻疹症狀，2 位肝功能指數(GOT、GPT)皆升高至 300 以上，皆已停止藥物治療。因 9H 用藥者未收檢體分析其基因多型，故未知其關鍵基因多型性與藥物副作用間之相關性。另外，因 9H 治療期間長，副作用追蹤情況存有太多未知干擾因素，且在記錄上容易有偏差，故目前以重點記錄為主。

4. 個案共病情況

- (1) 共病部份使用 3HP 之 285 組個案中，有 113 人有共病，其中共有 159 件共病事件，以高血壓 48 件佔大多數，其餘依次為 B 型肝炎、糖尿病、高血脂等共病情形。(Table5.)
- (2) 使用 9H 之 15 組個案中，有 7 人有共病，其中共有 14 件共病事件，以高血壓 4 件佔大多數，其餘依次為 B 型肝炎、糖尿病等其他共病情形。(Table5.)

5. 檢體 DNA 萃取及基因多型性統計分析

截至 106 年 11 月 30 日，完成基因多型性分析檢測有 289 套檢體(包含應扣除之排除個案 4 人)

而在 Table 6，本計畫針對一些常見的代謝酵素如 Cytochrome P5A6 (CYP5A6)、Cytochrome P2B6 (CYP2B6)、Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)、Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)、N-acetyltransferase 2 (NAT2) 等的基因多型性分析，進一步釐清 3HP 短期治療所產生副作用，特別是流感症狀 (Flu-like symptoms) 的關鍵原因。如 Table 6 所示，在 CYP5A6 rs28399433 方面，帶 CC 基因型者為 34 人，佔整體人數 11.9%。帶 CA 基因型者為 76 人，佔整體人數 26.7%，帶 AA 基因型者

為 175 人，佔整體人數 61.4%。在 CYP2B6 rs8192709 方面，帶 TT 基因型者為 261 人，佔整體人數 91.5%，帶 TC 基因型者 23 人，佔整體人數 8.1%，帶 CC 基因型者為 1 人，佔整體人數 0.4%。

在 CYP2C19 rs4986893 方面，帶 GG 基因型者為 260 人，佔整體人數 91.2%。帶 GA 基因型者為 25 人，佔整體人數 8.8%。

在 CYP2C19 rs12248560 方面，帶 CC 基因型者為 284 人，佔整體人數 99.7%，帶 TC 基因型者為 1 人，佔整體人數 0.3%。

在 CYP2E1 rs2070676 方面，帶 CC 基因型者為 180 人，佔整體人數 63.2%。帶 CG 基因型者為 97 人，佔整體人數 34.0%，帶 GG 基因型者為 8 人，佔整體人數 2.8%。

在 CYP2E1 rs2515641 方面，帶 CC 基因型者為 170 人，佔整體人數 59.7%。帶 CT 基因型者為 99 人，佔整體人數 34.7%，帶 TT 基因型者為 16 人，佔整體人數 5.6%。

在 NAT2 rs1495741 方面，帶 GG 基因型者為 92 人，佔整體人數 32.3%。帶 GA 基因型者為 122 人，佔整體人數 42.8%，帶 AA 基因型者為 71 人，佔整體人數 24.9%。

在 NAT2 rs1799930 方面，帶 GG 基因型者為 169 人，佔整體人數 59.3%。帶 GA 基因型者為 99 人，佔整體人數 34.7%，帶 AA 基因型者為 17 人，佔整體人數 6.0%。

以上進一步分析其基因型與 3HP 短期治療所產生副作用的相關性時，發現在 NAT2 rs1495741 其帶有 AA 基

因者產生副作用的危險值為帶有 GG 基因者的 2.562 倍 (p=0.004)，在 NAT2 rs1799930 其帶有 GA 基因者產生副作用的危險值為帶有 GG 基因者的 1.815 倍 (p=0.020) (Table 6)。而進一步也發現在 NAT2 rs1495741 其合併 GA 及 AA 基因者產生副作用的危險值為帶有 GG 基因者的 1.673 倍 (p=0.049)，在 NAT2 rs1799930 其合併 GA 及 AA 基因者產生副作用的危險值為帶有 GG 基因者的 1.698 倍 (p=0.030) (Table 7)。而在 Allele 方面，也發現在 NAT2 rs1495741 其帶有 A allele 基因者產生副作用的危險值為帶有 G allele 基因者的 1.684 倍 (p=0.002) (Table 8)。

而我們進一步分層分析，發現在男性受試者中，其基因型與 3HP 短期治療所產生副作用的相關性時，皆無統計學上意義 (Table 9-10)。但在 allele 的分析方面，發現在 CYP5A6 (rs28399433)，其帶有 C allele 基因者產生副作用的危險值為帶有 A allele 基因者的 1.832 倍 (p=0.037) (Table 11)。

但最後此基因多型性與 3HP 短期治療所產生副作用的相關性，仍需更多樣本來統計並加以分析，增加數據之 POWER。

五、 討論及結論

數據統計至計畫截止日期為 2017 年 12 月 5 日，本計畫收案人數已達目標收案人數，合乎預期收案進度，尚有些許個案於治療中，但治療時間皆已超過副作用發生高峰期一個月，故副作用是否發生情況基本上可以定論；目前的分析結果也可能受未完治之樣本影響而產生判斷偏差，故應持續追蹤最終樣本治療狀況，使研究數值更加有意義。但目前之統計數據仍具參考價值，供做為預測之指標。

初步分析基因多型性與潛伏結核感染治療副作用易感性間之關係，整體分析上，在 NAT2(1495741)，帶有 AA 基因者產生副作用的危險值為帶有 GG 基因者的 2.562 倍 (p=0.004)，在 NAT2 rs1799930 其帶有 GA 基因者產生副作用的危險值為帶有 GG 基因者的 1.815 倍 (p=0.020) (Table 6)。而進一步也發現在 NAT2 rs1495741 其合併 GA 及 AA 基因者產生副作用的危險值為帶有 GG 基因者的 1.673 倍 (p=0.049)，在 NAT2 rs1799930 其合併 GA 及 AA 基因者產生副作用的危險值為帶有 GG 基因者的 1.698 倍 (p=0.030) (Table 7)。而在 Allele 方面，也發現在 NAT2 rs1495741 其帶有 A allele 基因者產生副作用的危險值為帶有 G allele 基因者的 1.684 倍 (p=0.002) (Table 8)。

在性別分層分析中，發現在男性受試者，其基因型與 3HP 短期

治療所產生副作用的相關性時，皆無統計學上意義 (Table 9-10)。但在 allele 的分析方面，發現在 CYP5A6 (rs28399433)，其帶有 C allele 基因者產生副作用的危險值為帶有 A allele 基因者的 1.832 倍 (p=0.037) (Table 11)。

副作用狀況記錄截至 106 年 11 月 30 日，以研究目前階段分析數據，帶有上述型別基因多型性的個案有較高機率在服用 3HP 之後產生副作用的症狀，此數據可運用至往後臨床治療上，協助預測患者用藥風險及診斷治療方向，供醫師於診治上多一種參考數據，避免患者因副作用嚴重之因素而中斷服藥。

另外，後續研究應可進一步分析用藥者與指標個案之關係變項，探討其個人或家族之基因多型性，可進一步清楚探討造成嚴重副作用之基因多型性為何；數據將運用於往後患者用藥前可先進行基因多型性檢測，帶有發生副作用高風險之基因多型性者，可進一步考慮用藥之必要性。

後續研究亦可考慮將發生副作用 Gr3-4 之個案，進一步進行全基因型之檢測，再與無副作用者之基因多型性進行比較，探討是否有其他基因位點，是造成藥物副作用之關鍵因素。

本計畫納入研究之個案，收治於五家醫院，包含部立彰化醫院、部立台中醫院、中山醫學大學附設醫院、台中榮民總醫院、彰化基

督教醫院；於副作用記錄登記表，雖然有將症狀標準化評估其嚴重程度(根據 Cancer Therapy Evaluation Program common toxicity criteria 判定)，但因個管師不同、收案方式及程序不盡相同，在於副作用評估上可能含有些許差異，加上使用 3HP 所產生的副作用，有些症狀較為特殊，或者需加強注意，可能會造成個案過度反應副作用情況；但其最終副作用狀況之結果應不至於影響統計數據之分析；本研究中 43.1%的副作用發生機率，與其他研究者之研究結果相似，故合乎預期狀況。

六、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

1.計畫之新發現或新發明

在進一步分層分析，發現在男性受試者中，其基因型與 3HP 短期治療所產生副作用的相關性時，皆無統計學上意義。但在 allele 的分析方面，發現在 CYP5A6 (rs28399433)，其帶有 C allele 基因者產生副作用的危險值為帶有 A allele 基因者的 1.832 倍 (p=0.037)。在女性受試者中，則無此現象及結果，分析數據亦未達統計上顯著性差異。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

本研究可探討 3HP 治療產生副作用的易感受性問題與原因，於結核病潛伏感染治療者使用 3HP 藥物之治療前的衛生教育說明，提醒用藥者注意事項，說明副作用較高發生機率的原因及症狀，即早於用藥前給予普拿疼等緩和症狀之藥物，避免患者對藥物過度驚恐，降低用藥者心理排斥感。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

對於產生嚴重副作用者，可進一步分析其個人或家族之基因多型性，探討確切造成嚴重副作用之原因為何；於往後患者用藥前可先進行基因多型性檢測，帶有發生副作用高風險之基因多型性者，可進一步考慮用藥之必要性。

此研究數據可運用至往後臨床治療上，協助預測患者用藥風險

及診斷治療方向，供醫師於診治上多一種參考數據，避免患者因副作用嚴重之因素而中斷服藥。

七、重要參考文獻

1. Chang FY, Chou JH, Chuang JH, Chen YH, Liu DP, Chen CH, Yang SL, Huang SY, Wang JS. Taiwan Tuberculosis Control Report 2013. Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C (Taiwan), Taipei, 2014.
2. Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control 1995: 44(RR-11): 1-16.
3. Latent Tuberculosis and Active Tuberculosis Disease Rates among the Homeless, New York, New York, USA, Emergency Infection disease Journal Volume 15, Number 7—July 2009
4. Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control 1995: 44(RR-11): 1-16.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium **tuberculosis Infection**. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Dec 9 2011; 60(48): 1650-1653.
6. 葉彥伯. 接觸者追蹤、潛伏結核感染與預防性治療 - 彰化縣執行之考量. 2012.06.25 .
7. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Jr., Chaisson RE, Team TBTCPTS. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. The New England journal of medicine 2011; 365(23): 2155-2166.
8. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan

Huang, Yi-Wen MD; Yang, Shun-Fa PhD; Yeh, Yen-Po MD, PhD; Tsao, Thomas Chang-Yao MD, PhD; Tsao, Shih-Ming MD, PhD
Medicine: [August 2016 - Volume 95 - Issue 34 - p e4126](#)

9. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME, Tuberculosis Trials C. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; 61(4): 527-535.
10. Brosen K. Pharmacogenetics of drug oxidation via cytochrome P450 (CYP) in the populations of Denmark, Faroe Islands and Greenland. *Drug Metab Pers Ther* 2015; 30: 147-163.
11. Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ and Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 935-950.
12. Gahr M, Kratzer W, Fuchs M and Connemann BJ. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab* 2014; 15: 694-702.
13. Mittal B, Tulsyan S, Kumar S, Mittal RD and Agarwal G. Cytochrome P450 in Cancer Susceptibility and Treatment. *Adv Clin Chem* 2015; 71: 77-139.
14. Perwitasari DA, Atthobari J and Wilffert B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2015; 47: 222-228.
15. Preissner S, Simmaco M, Gentile G and Preissner R. Personalized Cancer Therapy Considering Cytochrome P450 Variability. *Adv Pharmacol* 2015; 74: 113-130.
16. Probst-Schendzielorz K, Viviani R and Stingl JC. Effect of Cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1219-1232.
17. Stingl J and Viviani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs. *J Intern Med* 2015; 277: 167-177.
18. Cancer Therapy Evaluation Program. The revised common

toxicity criteria.

19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245.
20. Person AK, Pettit AC, Sterling TR. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Curr Respir Care Rep* 2013; 2:199–207.
21. Hauck FR, Neese BH, Panchal AS, et al. Identification and management of latent tuberculosis infection. *Am Fam Physician* 2009; 79:879–886.
22. Dutta NK, Karakousis PC. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014; 78:343–371.
23. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221–S247.
24. Pina JM, Clotet L, Sala MR, et al. Is isoniazid for 6 months more cost-effective than isoniazid for 9 months? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16:768–773.
25. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010; 15:603–622.
26. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49:1–51.
27. Leung CC, Rieder HL, Lange C, et al. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J* 2011; 37:690–711.
28. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365:2155–2166.
29. Mirsaeidi M. Rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1447–1448.

30. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:419–428.
31. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, et al. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculous infection in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17:1531–1537.
32. Hsueh PR, Liu YC, So J, et al. Mycobacterium tuberculosis in Taiwan. *J Infect* 2006; 52:77–85.
33. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect* 1997; 119:183–201.
34. Ting WY, Huang SF, Lee MC, et al. Gender disparities in latent tuberculosis infection in high-risk individuals: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014; 9:e110104.
35. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:269–286.
36. Yew WW, Leung CC. antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11:699–707.
37. Pina JM, Clotet L, Ferrer A, et al. Cost-effectiveness of rifampin for 4 months and isoniazid for 9 months in the treatment of tuberculosis infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:647–655.

八、圖、表

Table1.各院所收案情況

院所	3HP 收案人數	已完治	因副作用中斷	因副作用改9H治療	未服藥/退出	指標改診而停藥	3HP 治療中
部立彰化醫院	157	82	11	2	3	8	51
部立台中醫院	61	39	5	0	1		16
中山醫學大學附設醫院	9	9	0	0			0
台中榮總	54	46	3	0			5
彰化基督教醫院	8	6	2	0			0
合計	289	182	21	2	4	8	72

院所	9H 收案人數	已完治	因副作用中斷	9H 治療中
部立彰化醫院	3	2	0	1
部立台中醫院	0	0	0	0
中山醫學大學附設醫院	0	0	0	0
台中榮總	12	5	4	3
彰化基督教醫院	0	0	0	
合計	15	7	4	4

Table2.收案 300 案之描述性變項

	3HP(N=285)	%	9H(N=15)	%
Age(mean)	45.6		47.7	
BMI(mean)	24.85		22.9	
GOT(mean)	24.8		25	
GPT(mean)	27.3		25.9	
Sex				
Male	128	44.9%	4	26.6%
Female	157	55.1%	11	73.3%
Race				
the han nationality	261	91.5%	10	66.6%
Hakka ethnic group	1	0.4%		
indigenous people	8	2.8%	4	26.6%
Indonesia	2	0.7%		
China	5	1.8%	1	6.6%
Vietnam	5	1.8%		
Philippines	2	0.7%		
Thailand	1	0.4%		
Side effect				
Yes	123	43.1%	5	33.3%
No	162	56.8%	10	66.7%
Comorbidity				
Yes	113	39.6%	7	46.6%
No	172	60.4%	8	53.3%

Table3. 3HP 285 位個案副作用事件詳細描述

(N=102)	Severity of adverse event(no.)			
	Gr1	Gr2	Gr3	Gr4
類流感症狀				
全身無力 (weakness)	14	5		
噁心 (nausea)	21	7		1
畏寒 (chills)	8	2		
倦怠 (fatigue)	14	6	2	
嘔吐 (vomiting)	11	5		
頭痛 (headache)	32	11		
肌肉骨骼疼痛 (aches)	24	3		
頭暈 (dizziness)	28	2		
發燒(fever)	25	20		1
盜汗	4	1		
肌肉痠痛	3			
喉嚨痛	2			
潮紅	2	2		
皮膚症狀				
蕁麻疹 (urticaria)	7	1		
皮膚搔癢 (skin itching)	10			
其它				
失眠 (insomnia)	9	1		
腸胃不適	3			
胃痛	5	2		
心悸	4			
食慾不佳	4	1		
肝功能指數升高	2			
顫抖	2			
周邊麻木	2			
其他	11			
合計	247	69	2	2

註:其他症狀類別-其他項目包含零星案件:胸痛、脹氣、肩頸緊繃、雙眼無法聚焦、後背痛、腹瀉、味覺不靈敏、牙齦腫痛、腰痠、相伴更年期症狀

Table4.副作用發生週次

不適週次	人次
1	35
2	21
3	50
4	10
5	5
6	8
7	1
8	6
9	3
10	2
11	2
12	1
unknow	3
合計	147

Table5.3HP 285 位及 9H 15 位共病情況描述

共病 Comorbidity	(3HP N=114)	(9H N=7)
	event(no.)	event(no.)
高血壓	48	4
B 肝	16	
C 肝	6	
DM	15	2
高血脂	8	
地中海貧血	6	
胃潰瘍	5	
過敏性鼻炎	4	1
尿酸高	3	
心律不整	2	
氣喘	1	
乾癬	2	
白內障	1	
失智	1	
癲癇	2	
甲狀腺亢進	2	
甲狀腺低下	1	
高血壓性心臟病	2	
膽囊炎	1	
血色素沉澱(免疫疾病)	1	
再生性障礙貧血	1	
乳癌	2	1
肺癌	2	
膽結石	1	
貧血	2	1
攝護腺肥大	1	
腎結石	1	
心血管疾病	2	
蕁麻疹	1	1
其他	19	4
合計	159	14

註:其他項包含小兒麻痺、心臟積水、鼻咽癌、中風、心肌梗塞、顏面神經失調、纖維肌痛症、青光眼等。

Table 6. Single nucleotide polymorphism frequencies of five drug-metabolic genes in 285 patients.

Variable	(N=285)	No side effect (N=162)	side effect (N=123)	OR	p value
CYP5A6 (rs28399433)					
A/A	175 (61.4%)	99 (61.1%)	76 (61.8%)	1.000 (reference)	
C/A	76 (26.7%)	45 (27.8%)	31 (25.2%)	0.897 (0.520-1.550)	p=0.698
C/C	34 (11.9%)	18 (11.1%)	16 (13.0%)	1.158 (0.554-2.419)	p=0.697
CYP2B6 (rs8192709)					
T/T	261 (91.5%)	151 (93.2%)	110 (89.4%)	1.000 (reference)	
T/C	23 (8.1%)	10 (6.2%)	13 (10.6%)	1.785 (0.755-4.218)	p=0.187
C/C	1 (0.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2C19 (rs4986893)					
G/G	260 (91.2%)	152 (93.8%)	108 (87.8%)	1.000 (reference)	
G/A	25 (8.8%)	10 (6.2%)	15 (12.2%)	2.111 (0.914-4.877)	p=0.080
A/A	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2C19 (rs12248560)					
C/C	284 (99.7%)	161 (99.4%)	123 (100.0%)	1.000 (reference)	
T/C	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	-	-
T/T	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2E1(rs2070676)					
C/C	180 (63.2%)	104 (64.2%)	76 (61.8%)	1.000 (reference)	
C/G	97 (34.0%)	53 (32.7%)	44 (35.8%)	1.136 (0.691-1.868)	p=0.615
G/G	8 (2.8%)	5 (3.1%)	3 (2.4%)	0.821 (0.190-3.451)	p=0.792
CYP2E1(rs2515641)					
C/C	170 (59.7%)	102 (63.0%)	68 (55.3%)	1.000 (reference)	
C/T	99 (34.7%)	52 (32.1%)	47 (38.2%)	1.356 (0.823-2.235)	p=0.233
T/T	16 (5.6%)	8 (4.9%)	8 (6.5%)	1.500 (0.537-4.819)	p=0.439
NAT2(rs1495741)					
G/G	92 (32.3%)	60 (37.1%)	32 (26.0%)	1.000 (reference)	
G/A	122 (42.8%)	72 (44.4%)	50 (40.7%)	1.302 (0.743-2.281)	p=0.356
A/A	71 (24.9%)	30 (18.5%)	41 (33.3%)	2.562 (1.355-4.845)	p=0.004*
NAT2(rs1799930)					
G/G	169 (59.3%)	105 (64.8%)	64 (52.0%)	1.000 (reference)	
G/A	99 (34.7%)	47 (29.0%)	52 (42.3%)	1.815 (1.099-2.999)	p=0.020*
A/A	17 (6.0%)	10 (6.2%)	7 (5.7%)	1.148 (0.416-3.168)	p=0.789

Note: * and bold text indicated a significant association with p-value <0.05.

Table 7. Single nucleotide polymorphism frequencies of five drug-metabolic genes in 285 patients.

Variable	(N=285)	No side effect (N=162)	side effect (N=123)	OR	p value
CYP5A6 (rs28399433)					
A/A	175 (61.4%)	99 (61.1%)	76 (61.8%)	1.000 (reference)	
C/A+C/C	110 (38.6%)	63 (38.9%)	47 (38.2%)	0.972 (0.600-1.573)	p=0.907
CYP2B6 (rs8192709)					
T/T	261 (91.6%)	151 (93.2%)	110 (89.4%)	1.000 (reference)	
T/C+C/C	24 (8.4%)	11 (6.8%)	13 (10.6%)	1.622 (0.701-3.757)	p=0.259
CYP2C19 (rs4986893)					
G/G	260 (91.2%)	152 (93.8%)	108 (87.8%)	1.000 (reference)	
G/A+A/A	25 (8.8%)	10 (6.2%)	15 (12.2%)	2.111 (0.914-4.877)	p=0.080
CYP2C19 (rs12248560)					
C/C	284 (99.7%)	161 (99.4%)	123 (100.0%)	1.000 (reference)	
T/C+T/T	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2E1(rs2070676)					
C/C	180 (63.2%)	104 (64.2%)	76 (61.8%)	1.000 (reference)	
C/G+G/G	105 (36.8%)	58 (35.8%)	47 (38.2%)	1.109 (0.683-1.801)	p=0.676
CYP2E1(rs2515641)					
C/C	170 (59.7%)	102 (63.0%)	68 (55.3%)	1.000 (reference)	
C/T+T/T	115 (40.3%)	60 (37.0%)	55 (44.7%)	1.375 (0.853-2.217)	p=0.191
NAT2(rs1495741)					
G/G	92 (32.3%)	60 (37.0%)	32 (26.0%)	1.000 (reference)	
G/A+A/A	193 (67.7%)	102 (63.0%)	91 (74.0%)	1.673 (1.001-2.796)	p=0.049*
NAT2(rs1799930)					
G/G	169 (59.3%)	105 (64.8%)	64 (52.0%)	1.000 (reference)	
G/A+A/A	116 (40.7%)	57 (35.2%)	59 (48.0%)	1.698 (1.052-2.741)	p=0.030*

Note: * and bold text indicated a significant association with p-value <0.05.

Table 8. Single nucleotide polymorphism frequencies of five drug-metabolic genes in 285 patients.

Variable	(N=570)	No side effect (N=324)	side effect (N=246)	OR	p value
CYP5A6 (rs28399433)					
A allele	426 (74.7%)	243 (75.0%)	183 (74.4%)	1.000 (reference)	
C allele	144 (25.3%)	81 (25.0%)	63 (25.6%)	1.033 (0.706-1.512)	p=0.868
CYP2B6 (rs8192709)					
T allele	545 (95.6%)	312 (96.3%)	233 (94.7%)	1.000 (reference)	
C allele	25 (4.4%)	12 (3.7%)	13 (5.3%)	1.451 (0.650-3.237)	p=0.364
CYP2C19 (rs4986893)					
G allele	545 (95.6%)	314 (96.9%)	231 (93.9%)	1.000 (reference)	
A allele	25 (4.4%)	10 (3.1%)	15 (6.1%)	2.039 (0.900-4.620)	p=0.088
CYP2C19 (rs12248560)					
C allele	569 (99.8%)	323 (99.7%)	246 (100.0%)	1.000 (reference)	
T allele	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2E1(rs2070676)					
C allele	457 (80.2%)	261 (80.6%)	196 (79.7%)	1.000 (reference)	
G allele	113 (19.8%)	63 (19.4%)	50 (20.3%)	1.057 (0.698-1.600)	p=0.794
CYP2E1(rs2515641)					
C allele	439 (77.0%)	256 (79.0%)	183 (74.4%)	1.000 (reference)	
T allele	131 (23.0%)	68 (21.0%)	63 (25.6%)	1.296 (0.876-1.918)	p=0.195
NAT2(rs1495741)					
G allele	306 (53.7%)	192 (59.3%)	114 (46.3%)	1.000 (reference)	
A allele	264 (46.3%)	132 (40.7%)	132 (53.7%)	1.684 (1.205-2.353)	p=0.002*
NAT2(rs1799930)					
G allele	437 (76.7%)	257 (79.3%)	180 (73.2%)	1.000 (reference)	
A allele	133 (23.3%)	67 (20.7%)	66 (26.8%)	1.406 (0.953-2.077)	p=0.086

Note: * and bold text indicated a significant association with p-value <0.05.

Table 9. Single nucleotide polymorphism frequencies of five drug-metabolic genes in 128 male patients.

Variable	(N=128)	No side effect (N=83)	side effect (N=45)	OR	p value
CYP5A6 (rs28399433)					
A/A	77 (60.2%)	54 (65.1%)	23 (51.1%)	1.000 (reference)	
C/A	34 (26.5%)	21 (25.3%)	13 (28.9%)	1.453 (0.623-3.389)	p=0.387
C/C	17 (13.3%)	8 (9.6%)	9 (20.0%)	2.641 (0.906-7.700)	p=0.075
CYP2B6 (rs8192709)					
T/T	118 (92.2%)	79 (95.2%)	39 (86.7%)	1.000 (reference)	
T/C	10 (7.8%)	4 (4.8%)	6 (13.3%)	3.038 (0.810-11.397)	p=0.099
C/C	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2C19 (rs4986893)					
G/G	117 (91.4%)	78 (94.0%)	39 (86.7%)	1.000 (reference)	
G/A	11 (8.6%)	5 (6.0%)	6 (13.3%)	2.400 (0.689-8.354)	p=0.169
A/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2C19 (rs12248560)					
C/C	128 (100.0%)	83 (100.0%)	45 (100.0%)	1.000 (reference)	
T/C	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
T/T	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2E1(rs2070676)					
C/C	81 (63.3%)	54 (65.1%)	27 (60.0%)	1.000 (reference)	
C/G	43 (33.6%)	26 (31.3%)	17 (37.8%)	1.308 (0.608-2.814)	p=0.493
G/G	4 (3.1%)	3 (3.6%)	1 (2.2%)	0.667 (0.066-6.716)	p=0.731
CYP2E1(rs2515641)					
C/C	78 (60.9%)	52 (62.7%)	26 (57.8%)	1.000 (reference)	
C/T	44 (34.4%)	28 (33.7%)	16 (35.6%)	1.143 (0.527-2.478)	p=0.735
T/T	6 (4.7%)	3 (3.6%)	3 (6.6%)	2.000 (0.377-10.604)	p=0.415
NAT2(rs1495741)					
G/G	39 (30.5%)	26 (31.3%)	13 (28.9%)	1.000 (reference)	
G/A	59 (46.1%)	42 (50.6%)	17 (37.8%)	0.810 (0.338-1.937)	p=0.635
A/A	30 (23.4%)	15 (18.1%)	15 (33.3%)	2.000 (0.753-5.315)	p=0.165
NAT2(rs1799930)					
G/G	78 (60.9%)	52 (62.7%)	26 (57.8%)	1.000 (reference)	
G/A	46 (35.9%)	28 (33.7%)	18 (40.0%)	1.286 (0.603-2.740)	p=0.515
A/A	4 (3.2%)	3 (3.6%)	1 (2.2%)	0.667 (0.066-6.728)	p=0.731

Table 10. Single nucleotide polymorphism frequencies of five drug-metabolic genes in 128 male patients.

Variable	(N=128)	No side effect (N=83)	side effect (N=45)	OR	p value
CYP5A6 (rs28399433)					
A/A	77 (60.2%)	54 (65.1%)	23 (51.1%)	1.000 (reference)	
C/A+C/C	51 (39.8%)	29 (34.9%)	22 (48.9%)	1.781 (0.851-3.727)	p=0.126
CYP2B6 (rs8192709)					
T/T	118 (92.2%)	79 (95.2%)	39 (86.7%)	1.000 (reference)	
T/C+C/C	10 (7.8%)	4 (4.8%)	6 (13.3%)	3.038 (0.810-11.397)	p=0.099
CYP2C19 (rs4986893)					
G/G	117 (91.4%)	78 (94.0%)	39 (86.7%)	1.000 (reference)	
G/A+A/A	11 (8.6%)	5 (6.0%)	6 (13.3%)	2.400 (0.689-8.354)	p=0.169
CYP2C19 (rs12248560)					
C/C	128 (100.0%)	83 (100.0%)	45 (100.0%)	1.000 (reference)	
T/C+T/T	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2E1(rs2070676)					
C/C	81 (63.3%)	54 (65.1%)	27 (60.0%)	1.000 (reference)	
C/G+G/G	47 (36.7%)	29 (34.9%)	18 (40.0%)	1.241 (0.588-2.622)	p=0.571
CYP2E1(rs2515641)					
C/C	78 (60.9%)	52 (62.7%)	26 (57.8%)	1.000 (reference)	
C/T+T/T	50 (39.1%)	31 (37.3%)	19 (42.2%)	1.226 (0.585-2.569)	p=0.590
NAT2(rs1495741)					
G/G	39 (30.5%)	26 (31.3%)	13 (28.9%)	1.000 (reference)	
G/A+A/A	89 (69.5.0%)	57 (68.7%)	32 (71.1%)	1.123 (0.507-2.484)	p=0.775
NAT2(rs1799930)					
G/G	78 (60.9%)	52 (62.7%)	26 (57.8%)	1.000 (reference)	
G/A+A/A	50 (39.1%)	31 (37.3%)	19 (42.2%)	1.226 (0.585-2.569)	p=0.590

Table 11. Single nucleotide polymorphism frequencies of five drug-metabolic genes in 128 male patients.

Variable	(N=256)	No side effect (N=166)	side effect (N=90)	OR	p value
CYP5A6 (rs28399433)					
A allele	188 (73.4%)	129 (77.7%)	59 (65.6%)	1.000 (reference)	
C allele	68 (26.6%)	37 (22.3%)	31 (34.4%)	1.832 (1.038-3.233)	p=0.037*
CYP2B6 (rs8192709)					
T allele	246 (96.1%)	162 (97.6%)	84 (93.3%)	1.000 (reference)	
C allele	10 (3.9%)	4 (2.4%)	6 (6.7%)	2.891 (0.794-10.526)	p=0.107
CYP2C19 (rs4986893)					
G allele	245 (95.7%)	161 (97.0%)	84 (93.3%)	1.000 (reference)	
A allele	11 (4.3%)	5 (3.0%)	6 (6.7%)	2.300 (0.682-7.756)	p=0.179
CYP2C19 (rs12248560)					
C allele	256 (100.0%)	166 (100.0%)	90 (100.0%)	1.000 (reference)	
T allele	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
CYP2E1(rs2070676)					
C allele	205 (80.1%)	134 (80.7%)	71 (78.9%)	1.000 (reference)	
G allele	51 (19.9%)	32 (19.3%)	19 (21.1%)	1.121 (0.593-2.118)	p=0.726
CYP2E1(rs2515641)					
C allele	200 (78.1%)	132 (79.5%)	68 (75.6%)	1.000 (reference)	
T allele	56 (21.9%)	34 (20.5%)	22 (24.4%)	1.256 (0.682-2.314)	p=0.465
NAT2(rs1495741)					
G allele	137 (53.5%)	94 (56.6%)	43 (47.8%)	1.000 (reference)	
A allele	119 (46.5%)	72 (43.4%)	47 (52.2%)	1.427 (0.853-2.388)	p=0.176
NAT2(rs1799930)					
G allele	202 (78.9%)	132 (79.5%)	70 (77.8%)	1.000 (reference)	
A allele	54 (21.1%)	34 (20.5%)	20 (22.2%)	1.109 (0.594-2.070)	p=0.745

Note: * and bold text indicated a significant association with p-value <0.05.