

## 結核の疫学

今回、若年者は15～39歳、高齢者を65歳以上とした。65歳以上74歳までを前期高齢者、75歳以上を後期高齢者とした。

若年者の2012年の新規結核登録は2,981人で全体の14.0%を占めている。また罹患率は8.1である。そのうち15～29歳の新規登録は1,453人で全体の6.8%であった。罹患率は7.5である。一方高齢者の新規登録は13,307人で全体の62.5%を占め、高齢者の割合は年々増加している。その罹患率は40.6である。高齢者のうち前期高齢者は新規登録3,459人で全登録患者の16.3%で罹患率22.2、後期高齢者は9,848人で46.3%で罹患率は64.8である<sup>2)</sup>。

結核の高齢化現象は欧米の低蔓延国、東アジアの高蔓延国でも認められるが、わが国ほど高齢化が進行している国はない。これは、現在の高齢者が誕生した1900～1950年にかけてわが国は罹患率が500以上の結核の高蔓延状態であり、この集団の既感染率が極めて高いからである。

## 結核の発症

高齢者に結核発症が多い理由は、彼らの多くが既感染であり、高齢化に伴い細胞性免疫機能が低下するからである。それに加えて、免疫機能の低下を来す基礎疾患を合併するものが増加するためでもある。その基礎疾患の代表は糖尿病であり悪性腫瘍、肝疾患などである。また、ステロイド薬、免疫抑制薬、抗癌薬、放射線治療などの治療も免疫機能低下を惹起する。この免疫機能低下が高齢者の内

因性再燃の原因となる<sup>3)</sup>。

なお、前期高齢者では糖尿病、肝疾患、循環器疾患などの生活習慣病、後期高齢者では悪性腫瘍、循環器疾患、脳血管障害、神経難病などの活動性を低下させる基礎疾患が多く、寝たきりも高率で認められている<sup>4)</sup>。

また、結核の治療歴がある高齢者の結核再燃も多い。これは、当時の治療が強い殺菌作用のあるリファンピシン (rifampicin : RFP) を含まない化学療法が主な治療であったからである。

免疫機能が低下している高齢者には、濃厚接触による外来性再感染による結核発症<sup>5)</sup>が報告されていることにも留意しなくてはならない。

## 若年者と高齢者結核発症の違い

### 1 症状・発見動機

慢性感染症である結核は発症初期には症状に乏しく、進行すると全身症状が出現する。咳嗽、微熱、倦怠感、体重減少が比較的良好に認められる。2000年の20歳代の初回治療結核症例についての検討では発見動機の78.6%が咳、痰、発熱などの有症状受診で、18.4%が一般健康診断、1.3%が接触者検診、1.7%が他疾患治療中に撮影された胸部X線写真での異常であった<sup>6)</sup>。

一方、高齢者においては2008年の報告では有症状受診の割合が81.2%と高いが、呼吸器症状以外の症状のみの患者が多いのが特徴である。この割合は15～64歳の16.0%に対し、65～74歳で19.5%、75～84歳で23.2%、85歳以上で27.5%と加齢とともに多くなる<sup>7)</sup>。し



たがって、高齢者の場合は体重減少、食欲低下、日常生活動作 (activities of daily living: ADL) の低下などの呼吸器症状以外の症状を呈した場合も鑑別診断として結核を挙げておくことが必要である。

症状出現から初診日までを「受診の遅れ (patient delay)」, 初診日から登録日までを「診断の遅れ (doctor delay)」, その和 (症状出現日から登録日) を「発見の遅れ (total delay)」と呼ぶ。受診の遅れは2カ月以上, 診断の遅れは1カ月以上, 発見の遅れは3カ月以上をそれぞれ長期と見なす。

若年者の「発見の遅れ」は「受診の遅れ」によるものである。社会的・経済的理由から健康管理が不十分となり, 医療機関の受診を先延ばしにする傾向があるためと思われる。2012年の統計では受診の遅れ2カ月以上は18.7%, 診断の遅れ1カ月以上は22.0%, 発見の遅れ3カ月以上は19.6%であった<sup>2)</sup>。

2008年の15~64歳の有症状肺結核患者のうち受診の遅れが2カ月以上の割合は26.3%であるが, 65~74歳で17.8%, 75~84歳で11.6%, 85歳以上で9.6%と高齢者は非高齢者に対し短い。一方, 15~64歳の診断の遅れが1カ月以上の割合は16.7%であるが, 65~74歳で21.9%, 75~84歳で23.7%, 85歳以上で19.6%であった<sup>7)</sup>。高齢者では診断が遅れる傾向にあった。若年者に比べると高齢者は呼吸器症状に乏しく, 画像所見も空洞形成が少なく肺結核が鑑別疾患に上がってこないことが原因と思われる。

高齢者の場合, 呼吸器症状以外の症状, たとえば食欲不振でも胸部X線写真を撮影し肺結核の発症の有無を検討すべきである。

現在, どの年齢でも医療機関受診で発見さ

れる患者が最も多い。ただ, 高齢者では他疾患通院中に発見されたものが11.5%, 入院中に発見されたものが15.8%と高い<sup>7)</sup>のが特徴である。

## 2 画像所見

肺結核の確定診断は結核菌の証明であるが, 肺結核診断のきっかけとなるのは胸部X線写真で, 肺結核の補助診断として重要である。典型的な画像所見は肺結核の好発部位であるS<sup>1</sup>, S<sup>2</sup>, S<sup>6</sup>の病変である。典型的な所見は散布影を伴う結節陰影, 空洞陰影であるが結核性肺炎 (乾酪性肺炎) では気管支透亮像を伴う浸潤影を呈する。胸部CTでのtree-in-bud appearanceは活動性の所見として重要視されている。

若年者の肺結核では空洞陰影などの典型的な陰影を呈することが多いが, 高齢者では画像上空洞病変を呈する率が年齢とともに低下する。これは免疫機能が低下しているためであり, 好発部位以外の中葉, 下葉に肺炎様の陰影を呈することがある。また, 肺結核の既往歴のある患者の場合, 再発した肺結核を治癒病変と誤って認識される場合も多い。過去の胸部X線写真などとの比較読影が高齢者肺結核の診断に有用である。施設入所時あるいは外来通院中に胸部X線写真を撮影することを推奨する。

## 3 ツベルクリン反応とインターフェロニンγ遊離試験

結核感染の診断に以前はツベルクリン反応が用いられていた。しかし, BCGが積極的に接種されているわが国では, ツベルクリン反応のみで結核感染を診断することは困難である。ツベルクリン反応はBCGの影響で陽性に

なり、非結核性抗酸菌感染でも陽性となる場合があるからである。

2005年より結核感染診断の体外診断医薬品としてインターフェロン $\gamma$ 遊離試験(interferon-gamma releasing assay: IGRA)であるクオンティフェロン第2世代(Quantiferon<sup>®</sup> TB-2G: QFT-2G)が承認され、2006年より保険適用が認められた。2012年にはTスポットTBが保険適用となった。2010年よりクオンティフェロンは第3世代のクオンティフェロンTBゴールド(Quantiferon<sup>®</sup> TB-Gold In-Tube: QFT-3G)に代わっている。適用は「診察または画像診断などにより結核感染が強く疑われる」場合である。

IGRAは結核菌特異抗原刺激によって産生されるインターフェロン $\gamma$ を測定する検査である。ツベルクリン反応と異なりBCGの影響を受けないためわが国の結核感染の診断に有用である。

結核患者に対するQFT-3Gの感度は92.6%、特異度は98.8%と報告されている<sup>8)</sup>。結核感染年齢別既感染率推計によると、2010年の推計既感染率が1.6~4.2%<sup>9)</sup>と低い若年者では、結核感染が疑われる場合、IGRA陽性は結核感染の診断根拠となり得る。

一方、推計既感染率が65歳で35.9%、75歳で61.0%、85歳で80.7%<sup>9)</sup>と高い高齢者の場合IGRA陽性のほとんどは結核既感染による陽性である。ただ、IGRAもツベルクリン反応と同様に免疫抑制状態では陰性となる場合がある。後期高齢者の結核患者におけるQFT-2Gの陽性率は64.8%<sup>10)</sup>に低下すると報告されている。糖尿病では69.7%、悪性腫瘍では68.4%、副腎皮質ホルモンが投与されている患者では63.6%、HIV陽性の結核患者で

は58.3%と陽性率が低下する<sup>11)</sup>。したがって、そのような症例ではツベルクリン反応と同様に、結核患者との接触歴、臨床経過、臨床所見、画像所見などで総合的に診断しなくてはならない。

従来乳幼児に対するQFT-2Gの感度不足を考慮して、乳幼児ではツベルクリン反応を優先していたが、QFT-3GとT-SPOTとの研究結果より本年3月に改訂された「結核の接触者健康診断手引き」の改訂5版では乳幼児に対してもIGRAとツベルクリン反応の併用が推奨され、また、接触者検診において2~3カ月後の検診で接触集団の結核感染率が高い場合、患者との最終接触から6カ月後にIGRAの再検査を推奨するよう変更となった。結核感染が疑われる症例には年齢に関係なくIGRAを行うことが可能となった<sup>12)</sup>。

#### 4 喀痰抗酸菌検査

結核の確定診断は結核菌の証明である。肺結核を画像所見、臨床症状などから疑った場合喀痰抗酸菌塗抹検査と培養検査を行う。3日間行くと陽性率が高くなる。結核の疑いが濃厚な場合は結核菌核酸増幅検査も同時に行う。喀痰が得られない場合高張食塩水によるネブライザーを行うことで得られる喀痰(誘発喀痰)で抗酸菌検査を行う。喀痰喀出を得ることが困難な場合は吸引痰あるいは胃液を採取して抗酸菌検査を行う。得られた検体の抗酸菌塗抹が陽性の場合、結核菌核酸増幅検査を行う。

結核菌を得ることは感受性検査が可能となり、治療に使用する抗結核薬の選択に重要である。上記の方法で結核菌が証明できず画像所見、臨床症状より結核が否定できない場

合、侵襲性はあるが、気管支鏡検査を行ってもよい。筆者らは結核が疑われるが結核菌が証明できない患者で、気管支鏡実施可能な場合は、術者の感染防御対策を行ったうえ、高齢者であっても積極的に気管支鏡検査を行っている。

喀痰抗酸菌塗抹検査が陰性であっても培養検査を必ず行う。培養が陽性となった場合同定検査も行う。抗酸菌培養が陽性で結核菌群と同定された場合感受性検査も行う。現在の標準治療以外の治療歴のある患者では、以前使用された抗結核薬に耐性となっている場合が多い。また、初回耐性の場合もあり、薬剤感受性検査は重要である。

2007年の結核療法研究協議会全国調査の2,292株の耐性結核菌全国調査によると、未治療例のイソニアジド (isoniazid: INH) 耐性の頻度は3.1%、RFP耐性の頻度は0.7%、既治療例のINH耐性の頻度は12.3%、RFP耐性の頻度は6.7%であり、また、未治療例の多剤耐性率は0.4%、既治療例の多剤耐性率は4.1%であった<sup>13)</sup>。

## 5 治療

結核の初回標準治療はINH、RFP、ピラジナミド (pyrazinamide: PZA)、エタンブトール (ethambutol: EB) あるいはストレプトマイシン (streptomycin: SM) 4剤併用化学療法である。(a)法は4剤を2カ月間使用し、以後4カ月間INH、RFPを使用する方法である。何らかの理由でPZAが使用できない場合INH、RFP、EBあるいはSMを2カ月間使用し以後7カ月間INH、RFPを使用するのが(b)法である。80歳以上の高齢者では(b)法が選ばれる場合が多いが、肝機能障害がな

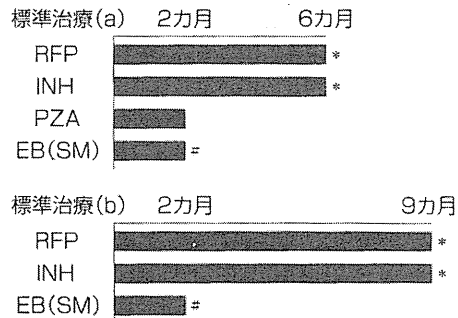


図2 結核の初回標準治療

\* EB (SM) はINHおよびRFPに薬剤感受性であることが確認されれば終了する。

\* 重症例、治療開始後2カ月でも培養陽性例、じん肺・糖尿病・HIV感染など免疫低下を来す疾患合併例、ステロイドあるいは免疫抑制薬服用例、再治療例では維持期間を3カ月延長する。

(日本結核病学会治療委員会、「結核医療の基準」の見直し: 2008年. 結核 2008; 83: 529-35より作成)

く十分に観察できる場合(a)法を使用することも可能である<sup>14)</sup>(図2)。

高齢者で過去に治療歴のある場合薬剤耐性の可能性が高い。治療を開始する際には過去の治療の情報を得て、過去に使用歴のない薬剤、薬剤感受性の高い可能性が高い薬剤を加えて治療を行い、薬剤感受性検査の結果で処方を変更する。ただ、前回治療が標準治療を中断なく行われていた場合は標準治療を再度行い薬剤感受性検査の結果により治療を再検討する。

経口投与が困難な高齢者では、経鼻経管投与あるいは胃瘻を造設し投与する場合もある。消化管投与もできない場合、抗結核薬を経静脈投与する。INHの静注あるいは点滴静注、SMあるいはカナマイシン (kanamycin: KM) の点滴静注と、わが国ではRFPの経静脈投与ができないため、ニューキノロン系のシプロフロキサシン (ciprofloxacin: CPF) の点滴投与を行う。

表 1 リスク要因別のツベルクリン反応陽性者の発病率

リスク要因	発病率 (/1,000人, 1年当たり)
最近の結核感染	
感染後1年以内	12.9
感染後1~7年	1.6
HIV感染	35.0~162
注射薬剤使用	
HIV陽性	76.0
HIV陰性または不明	10.0
珪肺	68
過去の結核感染の胸部X線画像	2.0~13.6
標準体重との比較	
15%以上軽い	2.6
10~14%軽い	2.0
5~9%軽い	2.2
標準体重(±5%以内)	1.1
5%以上重い	0.7

(ATS/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Care Med 2000; 161: S221-47 より一部改変引用)

## LTBIの治療

結核感染者の発症を予防するのに重要な対策が「LTBIの治療」である。わが国では2007年まで結核感染者の発症予防は「化学予防」と呼ばれ、公費負担対象となっていたのは29歳以下のみであった。現在、「予防内服」は「LTBIの治療」に変わり、年齢制限は撤廃されている。

LTBIは米国のAmerican Thoracic Society (ATS) とCenters for Disease Control and Prevention (CDC) が2000年に発行した共同声明である「選択的ツベルクリン検査と潜在性結核感染症の治療」(Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection)<sup>15)</sup>から使われるようになった概念であり、結核菌に感染していること自体が潜在的な疾患であるとの考え方である。結核発症のリスクの高い患者を選択しツベルクリン

反応を行い陽性者に対して積極的に治療を行う。表1にリスク要因別のツベルクリン陽性者の発病率を示す。

2005年2月、日本結核病学会予防委員会と日本リウマチ学会は関係医療関係者に対して「さらに積極的な化学予防の実施について」を勧告した<sup>16)</sup>。そこでは中高齢者の結核発症が糖尿病をはじめとする免疫抑制者に集中する傾向があり、その中には副腎皮質ステロイド薬やTNF- $\alpha$ 阻害薬も含まれている現状があり、これらの患者に対しては積極的な結核発症予防策を講じることが必要と述べ、「化学予防」を29歳以下のものに対してと同様にすることを求め、「化学予防」の適用となるものを明確にした。

その後、2007年6月に「LTBI」が届け出基準に含められるようになり、わが国でも広く潜在性結核感染症の治療が行われるようになった。原則としてツベルクリン反応またはIGRAの結果を条件に、新しい感染のみなら

表 2 感染者中の活動性結核発病リスク要因

対象	発病リスク*	勧告レベル	備考
HIV/AIDS	50~170	A	
臓器移植 (免疫抑制薬使用)	20~74	A	移植前の LTBI 治療が望ましい
珪肺	30	A	患者が高齢化しており、注意が必要
慢性腎不全による血液透析	10~25	A	高齢者の場合は慎重に検討
最近の結核感染 (2 年以内)	15	A	接触者検診での陽性者
胸部 X 線画像で線維結節影 (未治療の陳旧性結核病変)	6~19	A	高齢者の場合は慎重に検討
生物学的製剤使用	4.0	A	発病リスクは薬剤によって異なる
副腎皮質ステロイド (経口) 使用	2.8~7.7	B	用量が大きく、リスクが高い場合には検討
副腎皮質ステロイド (吸入) 使用	2.0	B	高用量の場合はリスクが高くなる
その他の免疫抑制薬使用	2~3	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5~3.6	B	コントロール良好であればリスクは高くない
低体重	2~3	B	
喫煙	1.5~3	B	
胃切除	2~5	B	
医療従事者	3~4	C	最近の感染が疑われる場合には実施

\*発病リスクはリスク要因のない人との相対危険度。

勧告レベル

A : 積極的に LTBI 治療の検討を行う。

B : リスク要因が重複した場合に、LTBI 治療の検討を行う。

C : ただちに治療の考慮は不要。

(日本結核病学会予防委員会・治療委員会、潜在性結核感染症治療指針、結核 2013; 88: 497-512 より一部改変引用)

ず免疫抑制状態のため結核発病のリスクが高い結核既感染者を治療する場合を含め、年齢にかかわらず LTBI 感染症の治療が公費負担の対象となった。

2013 年 3 月日本結核病学会予防委員会・治療委員会より「潜在性結核感染症治療指針」が発表された<sup>17)</sup>。

対象は結核感染者のうちで相対危険度が 4 以上と考えられる状態である。それは、最近の感染 (感染から 1~2 年以内)、HIV 感染、じん肺、過去の結核に矛盾しない胸部 X 線所見、低体重、糖尿病、慢性腎不全による血液透析、胃切除、十二指腸回腸吻合術、心不全、頭頸部癌、副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制効果のある薬剤や TNF- $\alpha$  阻害薬などの生物学的製剤使用である (表 2)。結核感染の診断には IGRA あるいはツベルクリン反応を

用い、胸部画像所見で活動性肺結核がないことを確認する必要がある。

LTBI の治療法は原則として INH を 6 カ月または 9 カ月内服する。INH が使用できない場合は RFP を 4 カ月または 6 カ月投与する。INH の副作用としては肝障害、末梢神経障害、アレルギー反応でまれな副作用として間質性肺炎、骨髄抑制がある。INH による肝機能障害は 30~35 歳以上の患者に頻度が高く、まれに重症化することから、感染、発症のリスクが明確でない場合には LTBI の治療を行うべきではない。高齢者の場合特に注意が必要である。RFP の副作用は肝障害、アレルギー反応である。まれに間質性腎炎、骨髄抑制がある。いずれも全投与期間中 1~2 カ月に 1 回程度定期検査が必要である。

LTBI の登録患者数は 2009 年 4,119 人、2010

年 4,930 人, 2011 年 10,046 人と毎年増加したが 2012 年は 8,771 人とやや減少した<sup>2)</sup>。2011 年の統計ではその 36% が医療従事者 (看護師, 保健師, 医師, その他医療職) であった<sup>18)</sup>。一方, 2012 年の LTBI 登録問患者数の中で 65 歳以上の高齢者は 647 人 (7.4%) と少数で, LTBI 治療の理由が接触者検診であったものが 5,908 人 (67.4%) と最も多かった<sup>19)</sup>。

2012 年の統計からも, 現在の LTBI 治療は接触者検診が中心と考えられる。結核患者の新規発症の 6 割を占める高齢者を減少させるには, 高齢者の結核発症を防止することが重要であり, 結核既感染で結核発症のリスクを有する高齢者に対する適切な LTBI 治療を行うことが必要と考えられる。

## おわりに

筆者の勤務する国立病院機構茨城東病院の 2010 年の状況を述べる。当院は茨城県の北部に位置している。茨城県は比較的結核の罹患率が低く 2010 年は 13.8 であった。2010 年の 1 年間に当院で入院治療を行った結核患者は 66 人であったが, 28 人 (42.4%) が 75 歳以上の後期高齢者であった。そのうち, ECOG の performance status (PS) が 3~4 のものは 10 人で, 後期高齢者患者の 64.4% が何らかの合併症を有していた。全結核死亡退院患者は 16 人であるが, 11 人が後期高齢者であった。11 人のうち 8 人が 3 カ月以内の早期死亡退院であった<sup>20)</sup>。

今回, 高齢の結核感染と発症, 診断, 治療を若年者と比較して述べた。重要なのは高齢者に限らず早期に結核を診断し治療を行い,

結核感染の拡大を防止することである。そのためには感染源となりやすい高齢者を含む免疫機能の低下したものの結核発症を防止することが重要である。その手段が LTBI の治療であるが, わが国では接触者検診で診断された LTBI の治療が主で, 免疫機能低下者に対してはあまり行われようである。LTBI であるものを的確に診断し, 可能であれば LTBI の治療を行うことがわが国の結核罹患率を低下させるのに有効と考える。

## 文献

- 1) 厚生労働省. 報道発表資料「結核緊急事態宣言」について. [http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1107/h0726-2\\_11.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1107/h0726-2_11.html) (2014 年 2 月アクセス)
- 2) 公益財団法人結核予防会結核研究所 疫学情報センター. 「結核の統計」関係資料. [http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent\\_material/](http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent_material/) (2014 年 2 月アクセス)
- 3) 河村伊久雄. 結核に対する感染防御機構. 結核 2010; 85: 539-46.
- 4) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, ほか. 高齢者結核症例の問題. 結核 2007; 82: 733-9.
- 5) 近藤有好, 桶谷典弘, 桑原克弘, ほか. 老健施設における結核の外來性再感染と思われる集団発生について. 結核 2007; 77: 401-7.
- 6) 四元秀毅, 米丸 亮, 鈴木克洋, ほか. 若年者結核の臨床的検討: 2000 年の関東・近畿地域の入院症例の分析. 結核 2003; 78: 525-31.
- 7) 結核研究所疫学情報センター. 結核年報 2008 Series4. 高齢者結核. [http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/index.php/download\\_file/-/view/599/](http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/index.php/download_file/-/view/599/) (2014 年 2 月アクセス)
- 8) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. J Infection 2008; 56: 348-54.
- 9) 大森正子. 結核感染者の推計. [http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/index.php/download\\_file/-/view/961/](http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/index.php/download_file/-/view/961/) (2014 年 2 月アクセス)
- 10) 豊田恵美子, 町田和子, 長山長弘, ほか. 高齢

- 者結核の臨床的検討. 結核 2010; 85: 655-60.
- 11) 川辺芳子. クオンティフェロン第二世代の結核対策への応用と課題: (2) 臨床への応用. 結核 2007; 82: 61-6.
  - 12) 厚生労働省. 結核の接触者健康診断の手引き(変更点の概要版). <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukousei-kagakuka-Kouseikagakuka/0000040292.pdf> (2014年3月アクセス)
  - 13) 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン改訂第2版. 2012.
  - 14) 日本結核病学会治療委員会. 「結核医療の基準」の見直し: 2008年. 結核 2008; 83: 529-35.
  - 15) ATS/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000; 161: S221-47.
  - 16) 日本結核病学会予防委員会/日本リウマチ学会. さらに積極的な化学予防の実施について. 結核 2004; 79: 747-8.
  - 17) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核 2013; 88: 497-512.
  - 18) 公益財団法人結核予防会. 結核の統計 2012.
  - 19) 公益財団法人結核予防会. 結核の統計 2013.
  - 20) 林原賢治, 林 至元, 田中 徹, ほか. 当院における75歳以上の高齢者結核患者の検討. 結核 2010; 87: 246.

## ABSTRACT

## Tuberculosis

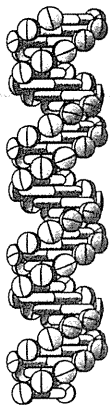
Kenji HAYASHIHARA\*, Takefumi SAITO\*

The incidence rate of tuberculosis in Japan was 16.7 per 1,000,000 per year (as of 2012), and 62.5% of these were elderly people aged 65 years or older. Because cell-mediated immunity in the elderly is weakened, tuberculosis develops relatively easily. The onset of tuberculosis in elderly patients is associated with respiratory symptoms different from those observed in young patients. Therefore, a diagnosis of tuberculosis tends to be late in elderly patients. It is important that we diagnose tuberculosis early and start treatment in elderly tuberculosis patients. We carefully evaluated the risk of tuberculosis onset and treatment of possible latent tuberculosis infection (LTBI) in the elderly to prevent the onset of the disease.

(Authors')

\*Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Ibarakihigashi National Hospital, Ibaraki





For reprint orders, please contact: [reprints@futuremedicine.com](mailto:reprints@futuremedicine.com)

## Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis

Personalized medicine uses technology to enable a level of personalization not previously practical. Currently, tuberculosis (TB) therapy is not personalized. Previous reports have shown that a genetic polymorphism of *NAT2* is associated with large interindividual and inter-racial differences in the toxicity and efficacy of isoniazid. Herein, we show the safety and efficacy of a pharmacogenetics-based standard TB therapy and also provide a schematic presentation that proposed therapeutic approaches for latent TB infection (LTBI) using *NAT2* genotyping. Our data show that the pharmacogenetics-based TB therapy is safer and more efficacious than the standard therapy. Therefore, the therapy using *NAT2* genotyping proposed for LTBI herein will be safer and more efficacious than the standard LTBI therapy. Introduction of this therapy with *NAT2* genotyping will be one of the cornerstones of personalized medicine.

**KEYWORDS:** drug-induced liver injury isoniazid latent tuberculosis infection *N*-acetyltransferase 2 *NAT2* personalized medicine pharmacogenetics pulmonary tuberculosis

In 2011, an estimated 8.7 million cases of tuberculosis (TB; range: 8.3–9.0 million) were reported globally, with 125 cases reported per 100,000 individuals, and approximately 1.4 million people (range: 1.3–1.6 million) died of the disease [1]. In The Stop TB Strategy, the WHO recommends a standard 6-month four-drug regimen as the first-line therapy [2–4]. However, in some cases, the specified number of doses cannot be administered within the targeted time period because of drug toxicity [2,5]. Furthermore, drug-induced liver injury (DILI) can cause morbidity and even mortality [6–8]. These adverse drug events confer substantial additional costs such as the costs associated with increased frequency of outpatient visits, laboratory tests and hospitalization in more serious cases. Second-line anti-TB medications could cause greater toxicity-related problems and are often less effective than first-line medications, and treatment could be prolonged in spite of attendant challenges to ensure compliance. As a result, the risks of treatment failure and relapse increase.

Pharmacogenetics (PGx)-based testing is anticipated to be important across all medical specialties, as a pillar of the personalized medicine movement [9]. PGx-based testing involves genetic testing to assess the risk of adverse response development in a patient or likelihood of patient response to a given drug, facilitating drug selection and dosing [10]. PGx-based testing is a relatively new field and we will discuss the impact of PGx-based therapy for TB, and

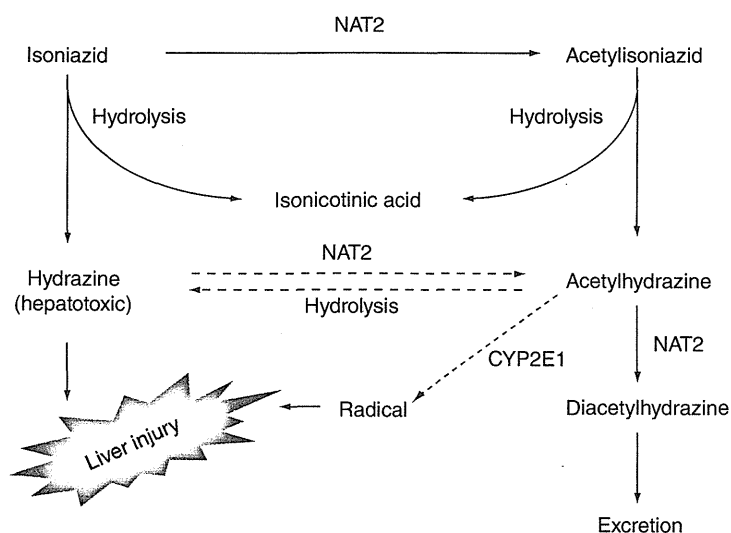
treatment of latent TB infection (LTBI) prior to primary preventive care.

### Liver injury & PGx in anti-TB drug treatment

In most cases, anti-TB drug-induced liver injury (ATLI) has been caused by isoniazid (INH), a key drug of standard therapy. Genetically polymorphic *N*-acetyltransferase 2 (*NAT2*) metabolizes INH [11–13]. The INH elimination rate is trimodally distributed in accordance with *NAT2* metabolic activity [14,15]. The status of *NAT2* activity is genetically controlled and depends on the number of active alleles (*NAT2*\*4, \*12 and \*13). Variant alleles (*NAT2*\*5, \*6, \*7, \*14 and \*19) produce impaired *NAT2* enzyme with lower activity. INH is first metabolized into acetyl-INH via *NAT2* in the liver, followed by hydrolysis to acetylhydrazine. Acetylhydrazine is then oxidized into hepatotoxic intermediates by CYP2E1 [16]. Impairment of *NAT2* activity and enzyme induction by rifampicin (RMP) likely shift it from the major pathways to alternative pathways that form the toxic metabolite hydrazine (FIGURE 1) [17].

Previous reports have shown that a genetic polymorphism of *NAT2* is associated with large interindividual and inter-racial differences in the toxicity and efficacy of INH [15,18–23]. Patients with slow acetylators (i.e., without any active alleles) develop hepatotoxicity more often than do the patients with rapid acetylators (i.e., two active alleles) during treatment for TB with the

Tomoshige  
Matsumoto<sup>1,2</sup>,  
Masako Ohno<sup>1,2</sup> &  
Junichi Azuma<sup>3,4</sup>  
<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory  
Osaka Anti-Tuberculosis Association  
Osaka Hospital, Neyagawa, Osaka  
Japan  
<sup>2</sup>Clinical Pharmacology &  
Therapeutics, Department of  
Pharmacy, School of Pharmacy,  
Kobe University of Health Sciences,  
Kobe, Hyogo, Japan  
<sup>3</sup>Clinical Pharmacology &  
Pharmacogenetics, Department of  
Pharmacy, School of Pharmacy,  
Kobe University of Health Sciences,  
Kobe, Hyogo, Japan  
Author for correspondence:  
Tel.: +81 78 330 3140  
Fax: +81 78 330 3210  
matsumoto@mb.kuhp.kobe-u.ac.jp  
azuma@amb.kuhp.kobe-u.ac.jp



**Figure 1. Metabolic pathways of isoniazid and incriminated metabolites that induce liver injury.**

standard regimen [22,23]. It had been found that slow acetylators were present in almost 50% of Caucasians and only 10% of Asians. Meta-analyses have shown a significant association between *NAT2* slow acetylators and a high risk of ATLI [24,25]. By contrast, rapid acetylators are shown to be prone to treatment failure with the standard regimen [15,18–20], probably owing to a low serum concentration of INH. These observations show that the current internationally recommended dosage of INH is too high for slow acetylators and insufficient for rapid acetylators. Thus, we believe that a pharmacogenetically stratified treatment would be useful to avoid INH-induced liver injury while improving the cure rate.

Meanwhile, *CYP2E1* has been implicated since Mitchell *et al.* proposed a hypothesis that the enzyme generates radicals that attack hepatocytes [16]. It has been reported that *CYP2E1 c1/c1* homozygotes are prone to developing more severe hepatotoxicity than those with other *c1/c2* and *c2/c2* genotypes [26]. *CYP2E1 c2* is the allele named *CYP2E1\*5* by the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee [27]. A recent meta-analysis showed no statistically significant association between the *CYP2E1 c1/c1* genotype and ATLI (OR: 1.28; 95% CI: 0.97–1.69) [24]. Statistically significant risks associated with the genotype were found among Chinese populations, while no such significant associations were found among Japanese, Korean, Indian or Caucasian populations. Thus, the association between *CYP2E1* gene variants and ATLI is still controversial. Further PGx-based approaches are needed to provide new insights.

### PGx-based standard TB therapy

A multicenter, parallel, prospective, randomized, open-label, blinded-end point (PROBE), controlled pharmacogenetic clinical trial was conducted in Japan to clarify whether *NAT2* genotype-oriented dosing of INH improves the efficacy and tolerability of the 6-month four-drug standard regimen for newly diagnosed pulmonary TB (NCT00298870) [28]. The eligible population was identified from a series of patients with newly diagnosed pulmonary TB who had normal liver and kidney functions, according to a blood biochemistry clinical examination. After *NAT2* genotyping, the patients were assigned to either conventional standard treatment (STD treatment: approximately 5 mg/kg of INH for all) or *NAT2* genotyped-guided treatment (PGx-based treatment: approximately 7.5 mg/kg for patients homozygous for *NAT2\*4*: rapid acetylators; 5 mg/kg for patients heterozygous for *NAT2\*4*: intermediate acetylators; 2.5 mg/kg for patients without *NAT2\*4*: slow acetylators). The primary end points included incidences of INH-related DILI (INH-DILI) during the first 8 weeks of the therapy, and early treatment failure as indicated by a persistent positive sputum culture or no significant improvement in chest x-ray findings in the 8th week.

One hundred and seventy-two Japanese patients (slow acetylators: 9.3%, intermediate acetylators: 37.2% and rapid acetylators: 53.5%) were enrolled in the trial. After the allocation of the patients, *Mycobacterium avium* complex infections and resistance to INH were examined and used as additional exclusion criteria to ensure the efficacy of INH. Patients with complex infections or INH resistance were excluded from the final analysis. In this trial, all patients were treated as follows according to the Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA) guidelines, with the exception of INH dosage, which was a 6-month regimen comprising INH, RMP, pyrazinamide and ethambutol/streptomycin for the first 2 months followed by RMP and INH for the remaining 4 months. This treatment schedule is in line with the current standard treatment recommended internationally for adult pulmonary TB [2].

Sample size to achieve a power of 0.8 with an  $\alpha$  of 0.05 was calculated in the case of 22 slow acetylators and 156 rapid acetylators. A group sequential analysis showed that p-values regarding INH-DILI in slow acetylators were lower than the O'Brien–Fleming type stopping boundary determined using the Lan–DeMets approach. The trial was finalized early because of ethical considerations.



In the intention-to-treat analysis, INH-DILI developed in 78% of the slow acetylators in the STD treatment group, while none of the slow acetylators in the PGx-based treatment group developed INH-DILI or showed early treatment failure. Among the rapid acetylators, early treatment failure was observed with a significantly lower incidence rate in the PGx-based treatment group than in the STD treatment group (15 vs 38%). Thus, the *NAT2* genotype-guided regimen resulted in much lower incidences of unfavorable events (INH-DILI or early treatment failure) than did the conventional standard regimen. Further exploratory analyses were performed for 118 patients for whom positive sputum cultures were obtained at screening, who were infected with *M. tuberculosis* susceptible to all the first-line anti-TB drugs. In terms of primary outcomes, PGx-based treatment reduced INH-DILI while maintaining therapeutic efficacy in slow acetylators, and also reduced the incidence of persistent positive culture without increasing INH-DILI frequency in rapid acetylators (FIGURE 2). The incidence of unfavorable events in the combined population of rapid and slow acetylators was obviously higher in the STD treatment group than in the PGx-based treatment group. By contrast, PGx-guided dose stratification reduced unfavorable events to the degree observed in intermediate acetylators (FIGURE 3). With regard to other adverse events, there was no statistically significant difference in the incidence of these adverse events between the PGx-based treatment group and the STD treatment group.

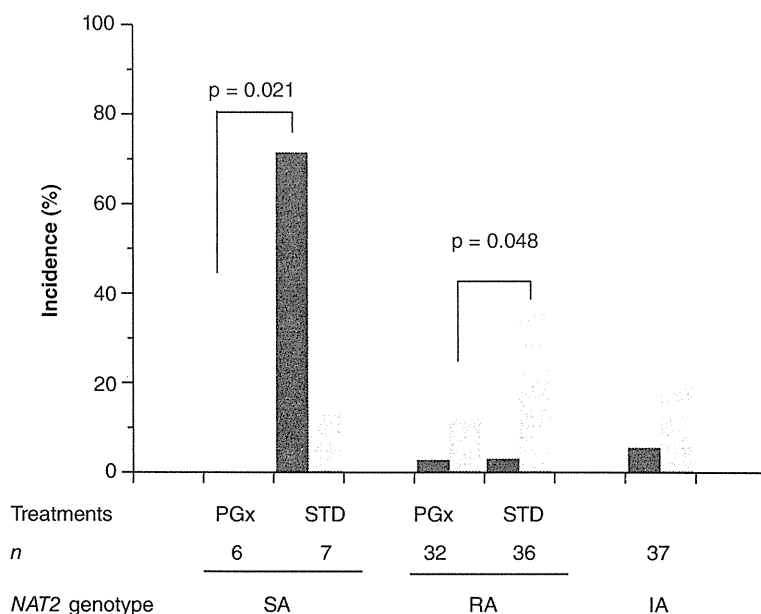
In the randomized trial, *NAT2* genotype-guided dosing stratification of INH could improve treatment outcomes in patients with drug-susceptible TB. In slow acetylators, administration of half the conventional standard dose reduced the frequency of INH-DILI, but did not reduce therapeutic efficacy. In the case of rapid acetylators, administration of a dose 1.5-times the conventional standard dose of INH reduced the incidence of early treatment failure without increasing the incidence of INH-DILI. Thus, the results clearly demonstrate the potential of a *NAT2* genotype-guided dosing stratification of INH in chemotherapy for TB. Here, we propose that pharmacotherapy with INH against TB should be individualized by stratification based on *NAT2* genetic information in order to achieve the best outcome for each patient.

### ***NAT2* genotyping**

The frequency of the *NAT2* genotype differs across the world (TABLE 1); slow acetylator status

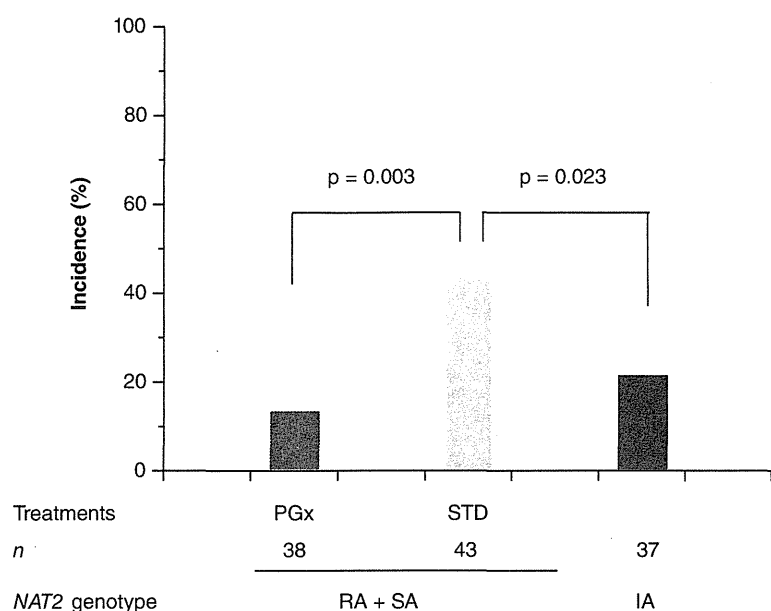
occurs in more than 50% of Caucasians and in only 10% of Japanese. The effect of the *NAT2* genotype on the outcome of INH treatment cannot be ignored. As shown in previous studies, homozygous rapid acetylators show insufficient responses to the standard daily dose of INH (5 mg/kg, not more than 300 mg) [15,19] and slow acetylators are at risk for developing anti-TB DILI [22–25]. Based on pharmacogenetic dose-finding trials [29,30], the appropriate daily doses of INH estimated for slow acetylators, rapid acetylators and intermediate acetylators were 2.5 mg/kg, 7.5 mg/kg and 5 mg/kg, respectively. The validity of the estimated doses was verified in the randomized trial [28]. The next step is to begin applying *NAT2* genotype-guided dose stratification of INH in clinical settings. This new strategy against TB (FIGURE 4) will result in improved outcomes regardless of patient ethnicity.

PGx-based treatment requires genotyping in advance. Therefore, an inevitable issue is the risk associated with delay in treatment while waiting for genotyping. With regard to personalized medicine, the technology of genetic testing has improved considerably, especially when compared with traditional PCR-RFLP



**Figure 2. Incidence of isoniazid-induced liver injury and persistent positive culture among patients with drug-sensitive tuberculosis on sputum culture at screening.** Purple columns: isoniazid-induced liver injury; blue columns: persistent positive culture.

IA: intermediate acetylator; PGx: Pharmacogenetics-based treatment; RA: Rapid acetylator; SA: Slow acetylator; STD: Conventional standard treatment. Data taken from [28].



**Figure 3. Incidence of combined unfavorable events among patients with drug-sensitive tuberculosis on sputum culture at screening.**

IA: Intermediate acetylator; PGx: Pharmacogenetics-based treatment; RA: Rapid acetylator; SA: Slow acetylator; STD: Conventional standard treatment.

Data taken from [28].

methods. Commercially available methods are yet to be adopted in clinical practice. One of the rate-determining factors for the spread of PGx-based treatment in clinics is the development of handy, accurate and affordable genotyping equipment, such as equipment for multiplex SNP typing methods. Additionally, other factors such as cost of testing and insurance coverage are complicating issues.

The cost of *NAT2* genotyping for PGx-based treatment is difficult to estimate, because genotyping costs vary greatly depending on the number of samples, the testing method and facilities. Here is an example that might be a standard for genotyping-related pricing. The Ministry of Health, Labour and Welfare determined the

testing cost of *UGT1A1*\*28 and \*6 for irinotecan as 20,000 yen as a part of health insurance in Japan. In this case of *NAT2* genotyping for several SNPs, the fee for each patient was 5000 yen, but the price could be reduced to less than half after the customization of analysis procedure. On the other hand, treatment failures and adverse events during anti-TB treatment can lead to more clinical laboratory tests, more hospital stays and recovery delays; resulting in increasing costs.

### LTBI

Immune-based tests, such as the tuberculin skin test or IFN- $\gamma$  release assays (IGRA), have been used to diagnose LTBI. The risk of reactivation and development of active TB can be reduced by using therapy for patients with positive tests. The current standard LTBI therapy consists of INH, which can reduce the risk of active TB development by as much as 90% if taken daily for 9 months [32]. However, this long duration of therapy discourages patients, and the risk of serious adverse events (such as hepatotoxicity) discourages both providers and patients. As a result, the completion rate of INH therapy is less than 50% in many programs. Therefore, personalized, PGx-based therapy is needed to lower the incidence of adverse drug reactions.

Thus far, a series of pharmacogenetic observational studies have evaluated the potential association between *NAT2* gene polymorphisms and the risk of ATLI. It has been inferred that a *NAT2* genotype-based approach against both active and latent TB will be useful to improve the quality of anti-TB therapy. What is needed next is a study regarding *NAT2* genotype-based dose stratification of INH for LTBI therapy.

### PGx-based LTBI therapy

Treatment of LTBI is important for controlling and eliminating TB [32], because it reduces the

**Table 1. *NAT2* genotype frequencies in different regions of the world.**

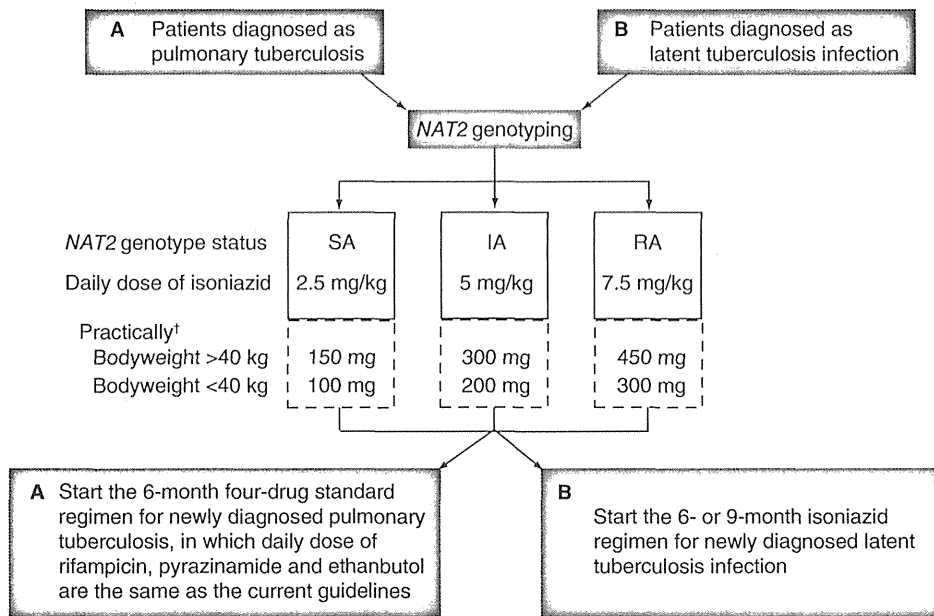
Region	Subjects (n)	NAT2 acetylator status based on genotyping		
		SA	IA	RA
Europe (Caucasian)	5382	0.58 (0.09)	0.34 (0.06)	0.08 (0.09)
Africa	1034	0.46 (0.19)	0.40 (0.14)	0.14 (0.14)
Asia	1790	0.45 (0.20)	0.37 (0.13)	0.18 (0.19)
Middle and South America	824	0.27 (0.18)	0.52 (0.15)	0.21 (0.16)
East Asia (Chinese, Korean and Japanese)	2062	0.14 (0.05)	0.46 (0.07)	0.40 (0.08)

SA = S/S, IA = R/S, RA = R/R. Slow alleles (S) = *NAT2*\*5, \*6, \*7 and \*14; Rapid alleles (R) = *NAT2*\*4, \*12 and \*13.

Data are expressed as mean (standard deviation).

IA: Intermediate acetylator; RA: Rapid acetylator; SA: Slow acetylator.

Data taken from [31].



**Figure 4. Proposal of pharmacogenetic antituberculosis therapy and pharmacogenetic latent tuberculosis infection therapy, where daily dose of isoniazid is optimized according to the individual's NAT2 genotype status. (A)** Pharmacogenetic antituberculosis therapy and **(B)** pharmacogenetic latent tuberculosis infection therapy, where daily dose of isoniazid is optimized according to the individual's NAT2 genotype status. SA has two slow alleles (two from a combination of NAT2\*5, \*6, \*7, \*14 and \*19), IA has one slow allele and RA has no slow alleles.

\*These doses are practical for using tablets of isoniazid.

IA: Intermediate acetylator; RA: Rapid acetylator; SA: Slow acetylator.

risk of TB in persons infected with *M. tuberculosis*. Some groups are at a high risk of developing TB once infected. Targeted testing programs have been designed to identify persons who are at a high risk for TB and who would benefit from treatment of LTBI. Targeted testing should be undertaken only if resources are identified and available to ensure full evaluation and treatment. There are two methods to detect *M. tuberculosis* infection in Japan and other industrialized countries, the Mantoux tuberculin skin test and IGRAs. In particular, the advent of IGRA caused an increase in the number of LTBI reported in Japan. Therefore, therapy for LTBI becomes increasingly important. LTBI treatment regimens are as follows: INH regimen, 12-dose (INH and rifapentine) regimen and RMP regimen.

There are two methods for treatment with INH: a 9-month regimen and a 6-month regimen. The 9-month regimen is used preferably because it is more efficacious than the 6-month regimen. On the other hand, treatment for LTBI for 6 months rather than 9 months is more cost effective and results in greater treatment adherence by patients; therefore, healthcare providers

often use the 6-month regimen rather than the 9-month regimen. Every effort should and will be made to ensure that patients adhere to the LTBI treatment for at least 6 months. Therefore, it is important to ensure that LTBI treatment finishes with as few drug-induced adverse events as possible. PGx-based LTBI therapy will be increasingly important in this area.

### Future perspective

Personalized medicine usually involves the use of technology to enable a level of personalization that was not previously practical. Personalized medicine involves the customization of healthcare, with medical decisions, practices and/or products being tailored for each patient. The use of genetic information has played a major role in some aspects of personalized medicine, and even the term itself was first coined in the context of genetics (although it has since broadened to encompass all sorts of personalization methods).

Personalized medicine has been applied in some fields (e.g., oncology) long before the term was coined. This is because oncology has a long history of classifying tumor stages and subtypes on the basis of anatomic and pathologic

findings, and this approach includes examination of genomic mutations in tumor specimens from individual patients (such as epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer patients) to identify markers associated with prognosis and likely treatment responses. However, the principles underlying personalized medicine have still not been employed in TB therapy. Introducing therapy based on *NAT2* genotyping will be one of the cornerstones of personalized medicine [28].

FIGURE 4 shows our proposed schematic protocol of the *NAT2* genotyping-based therapeutic approach for TB and LTBI. Patients with LTBI were allocated into three categories (slow acetylator, intermediate acetylator and rapid acetylator) based on *NAT2* genotyping. INH was also adjusted by bodyweight, into high or low dose, in each genotype by group [28]. The duration of the therapy will be confirmed on the basis of the results of future clinical trials. On the basis of the findings of a research group on PGx-based

therapy for TB [28], we believe that a similar therapy for LTBI will be safer and more efficacious than the standard therapy. Furthermore, to avoid side effects, patients who do not carry *NAT2\*4*, slow acetylators, should be prescribed a lower dose of INH, and patients who carry only *NAT2\*4*, rapid acetylators, should be given a higher dose to achieve the expected response. We expect PGx-based treatment for TB and LTBI to become the standard of care.

#### Financial & competing interests disclosure

This article was supported in part by a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H24-Shinkou-Ippan-010). The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

#### Executive summary

- \* Currently, personalized tuberculosis therapy is still not available.
- \* Previous reports have shown that a genetic polymorphism of *NAT2* is associated with large interindividual and inter-racial differences in the toxicity and efficacy of isoniazid.
- \* *NAT2* genotype-based tuberculosis therapy is obviously safer and more efficacious than the conventional standard therapy.
- \* Thus, the *NAT2* genotyping-based latent tuberculosis infection treatment proposed in this article will be safer and more efficacious than the standard latent tuberculosis infection therapy.
- \* Introduction of this therapy involving *NAT2* genotyping will be one of the cornerstones of personalized medicine.

#### References

Papers of special note have been highlighted as:

\* of interest

\* of considerable interest

- 1 WHO. Global Health Observatory (GHO); Tuberculosis (TB). [www.who.int/gho/tb/en/index.html](http://www.who.int/gho/tb/en/index.html)
- 2 Blumberg HM, Burman WJ, Friedman LN *et al.* American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167(4), 603–662 (2003).
- 3 The Global Plan to Stop TB. Stop TB Partnership. [www.stoptb.org/global/plan](http://www.stoptb.org/global/plan)
- 4 WHO guidelines for treatment of tuberculosis, 4th Edition. [www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en](http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en)
- 5 Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167(11), 1472–1477 (2003).
- 6 Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 99(2), 465–471 (1991).
- 7 Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 364(9441), 1244–1251 (2004).
- 8 Durand F, Jebrak G, Pessayre D, Fournier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments. Rationale for monitoring liver status. *Drug Saf.* 15(6), 394–405 (1996).
- 9 Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B *et al.* Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet. Med.* 15(4), 258–267 (2013).
- 10 Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N. Engl. J. Med.* 364(12), 1144–1153 (2011).
- 11 Evans DA, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* 2(5197), 485–491 (1960).
- 12 Evans DA, Storey PB, Wittstadt FB, Manley KA. The determination of the isoniazid inactivator phenotype. *Am. Rev. Respir. Dis.* 82, 853–861 (1960).
- 13 Human *NAT2* alleles (Haplotypes). Last updated 19/11/2013. The database of arylamine *N*-acetyltransferases (NATs). [http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT%20alleles\\_2013.htm](http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT%20alleles_2013.htm)
- 14 Mashimo M, Suzuki T, Abe M, Deguchi T. Molecular genotyping of *N*-acetylation polymorphism to predict phenotype. *Hum. Genet.* 90(1–2), 139–143 (1992).
- 15 Parkin DP, Vandenplas S, Botha FJ *et al.* Trimodality of isoniazid elimination: phenotype and genotype in patients with tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155(5), 1717–1722 (1997).
- 16 Mitchell JY, Zimmerman HJ, Ishak KG *et al.* Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. *Ann. Intern. Med.* 84(2), 181–192 (1976).

- 17 Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana AS, Venkatesan P. Rifampin induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133(6), 1072–1075 (1986).
- 18 Ellard GA. Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19(5 Pt 2), 610–625 (1976).
- 19 Donald PR, Sirgel FA, Venter A *et al.* The influence of human *N*-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. *Clin. Infect. Dis.* 39(10), 1425–1430 (2004).
- Study showing that early bactericidal activity of isoniazid is insufficient in rapid acetylators by *NAT2* genotyping.**
- 20 Kubota R, Ohno M, Yasunaga M, Yokota S, Maekura R, Azuma J. Tentative treatments for tuberculosis based on *N*-acetyltransferase gene polymorphism. *Jpn J. Ther. Drug Monit.* 22(4), 336–340 (2005).
- 21 Evans DA. *N*-acetyltransferase. *Pharmacol. Ther.* 42(2), 157–234 (1989).
- 22 Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I *et al.* Slow *N*-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 4(3), 256–261 (2000).
- First study demonstrating the association of slow *NAT2* genotype with isoniazid-induced hepatotoxicity.**
- 23 Huang YS, Chern HD, Su WJ *et al.* Polymorphism of the *N*-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 35(4), 883–889 (2002).
- Verifies a role of slow acetylator status in the susceptibility of anti-TB drug-induced liver injury using *NAT2* genotyping.**
- 24 Wang PY, Xie SY, Hao Q, Zhang C, Jiang BF. *NAT2* polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 16(5), 589–595 (2012).
- 25 Cai Y, Yi JY, Zhou CH *et al.* Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS ONE* 7(10), e47769 (2012).
- 26 Lee SW, Chung SC, Huang HH, Shen X. *NAT2* and *CYP2E1* polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 14(5), 622–626 (2009).
- 27 *CYP2E1* allele nomenclature. [www.cypalleles.ki.se/cyp2e1.htm](http://www.cypalleles.ki.se/cyp2e1.htm)
- 28 Azuma J, Ohno M, Kubota R *et al.* *NAT2* genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69(5), 1091–1101 (2013).
- Randomized controlled trial to elucidate if individualized medicine based on *NAT2* gene polymorphism improves the safety and efficacy of multidrug therapy for tuberculosis with isoniazid.**
- 29 Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A *et al.* Should we use *N*-acetyltransferase Type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob. Agents Chemother.* 49(5), 1733–1738 (2005).
- 30 Kubota R, Ohno M, Hasunuma T, Iijima H, Azuma J. Dose-escalation study of isoniazid in healthy volunteers with the rapid acetylator genotype of arylamine *N*-acetyltransferase 2. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 63(10), 927–933 (2007).
- 31 Sabbagh A, Darlu P, Crouau-Roy B, Poloni ES. Arylamine *N*-acetyltransferase 2 (*NAT2*) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. *PLoS ONE* 6(4), e18507 (2011).
- 32 CDC (2013) Latent Tuberculosis Infection: A Guide for the Primary Health Care Providers. [www.cdc.gov/tb/publications/lubi/pdf/TargetedLTBI.pdf](http://www.cdc.gov/tb/publications/lubi/pdf/TargetedLTBI.pdf)

# Incidence and Number of Reported Deaths due to Tuberculosis during Treatment with Biologic Agents in Japan

Tomoshige Matsumoto\*

Department of Clinical Laboratory Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Hospital, 2276-1, Neyagawa-Park, Neyagawa-city, Osaka, 572-0854, Japan

Biologic agents have revolutionized the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. The anti-tumor necrosis factor (TNF) inhibitors adalimumab, infliximab, and etanercept were listed in the ten top best-selling medications in 2012 [1]. Biologic agents other than anti-TNF inhibitors, such as actemra and abatacept, are also available in Japan. More types of biologics are expected to be used in the future because of the efficacies of anti-TNF inhibitors. Unfortunately, use of anti-TNF inhibitors has been reported to be associated with the development of tuberculosis (TB) [2, 3]. However, treatment of latent TB infection using isoniazid has been reported to reduce the incidence of TB in Japan [4]. We evaluated the morbidity and mortality of TB patients treated with biologics in Japan using the Japanese Drug Event Report Database (JADER). According to the JADER, from 2004 to 2012, TB developed in 408 patients (including redundant data) and 13 patients died. These data suggest that considerable attention should be paid to preventing TB in patients treated with biologics (Table 1).

## REFERENCES

- [1] Mix Online. Retrieved March 21, 2014, from <https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/43790/Default.aspx>
- [2] Keane, J., Gershon, S., Wise, R. P., Mirabile-Levens, E., Kasznica, J., Schwieterman, W. D., ... Braun, M. M. (2001,

\*Address correspondence to this author at the Department of Clinical Laboratory Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Hospital, 2276-1, Neyagawa-Park, Neyagawa-city, Osaka, 572-0854, Japan; Tel: +81-72-821-4781; E-mail: tom\_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp

**Table 1: Incidence and Number of Deaths of Patients with Tuberculosis Treated with Biologics in Japan**

Fiscal Year	IFX	ETN	ADA	TCZ	GLM	ABT	CZP
2004	23						
2005	29	9		1			
2006	16(1)	11					
2007	31	8					
2008	24	11(2)	5	3			
2009	29	12(1)	9(1)	5			
2010	27	13	16(1)	2			
2011	36(1)	9(2)	14	5	1	2(1)	
2012	23	15(1)	14(1)	1	3(1)	1	
Total	238(2)	88(6)	58(3)	17(0)	4(1)	3(1)	0(0)

The number of tuberculosis incidence in each fiscal year. ( ); death toll  
IFN, infliximab; ETN, etanercept; ADA, adalimumab; TCZ, tocilizumab; GLM, golimumab; ABT, abatacept; CZP, certolizumab.

- 01). Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Neutralizing Agent. *New England Journal of Medicine*, 345(15), 1098-1104. doi: 10.1056/NEJMoa011110
- [3] Takeuchi, T., Tatsuki, Y., Nogami, Y., Ishiguro, N., Tanaka, Y., Yamanaka, H., ... Koike, T. (2008, 12). Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(2), 189-194. doi: 10.1136/ard.2007.072967
- [4] Wolfe, F., Michaud, K., Anderson, J., & Urbansky, K. (2004, 12). Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis & Rheumatism*, 50(2), 372-379. doi: 10.1002/art.20009

Received on 01-12-2013

Accepted on 11-12-2013

Published on 15-06-2014

DOI: <http://dx.doi.org/10.14205/2310-9386.2014.02.01.2>

© 2014 Tomoshige Matsumoto; Licensee Pharma Professional Services.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.



