

# 結核化学療法における維持期週2回間欠療法の効果と副作用

<sup>1</sup>和田 雅子   <sup>2</sup>溝口 國弘   <sup>2</sup>奥村 昌夫   <sup>1</sup>御手洗 聡  
<sup>1</sup>星野 齊之   <sup>1</sup>大森 正子   <sup>1</sup>内村 和広   <sup>2</sup>吉山 崇  
<sup>2</sup>尾形 英雄

**要旨:**〔目的〕間欠療法は、薬剤費が軽減できる、DOTを行いやすい、副作用が少ないなどの理由から世界各国で標準治療として採用されているが、日本ではまだ採用されていない。一般患者に対しDOTを行いやすくするため本研究を行った。〔対象〕初回治療菌陽性肺結核症患者で、isoniazidとrifampicinに感受性があり、初期強化化学療法を完了し、その後の維持期間欠療法に同意した者。副作用のために主要3剤(isoniazid, rifampicin, pyrazinamide)のいずれかが中止された例、全治療期間観察不可能の例は除外した。また同様の条件を満たす例で維持期間毎日自己服用した例を対照とし臨床諸事項を比較検討した。〔方法〕間欠療法は2HRZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>または2HRZE/7H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>とし調剤薬局でDOT下に服用、毎日療法は2HRZE/4HRまたは2HRZE/7HRとし自己服用した。〔結果〕135例が維持期週2回間欠療法、250例が毎日療法を行った。間欠療法群135例中11例が強化治療を延長したために治療成績の分析から除外した。124例の間欠療法の治療成功率は97.6%で毎日療法の95.6%と差はみられなかった。治療自己中断は間欠療法にはなく、毎日療法では3.2%が中断した。治療終了後の再発率は間欠療法で3.73/100人-年、毎日療法で1.76/100人-年であった。間欠療法中の副作用は135例中5例にみられたが、治療変更を要する副作用は2例(1.5%)にみられたのみであった。〔考察および結論〕調剤薬局薬剤師によるDOT下の維持期間欠療法は有効で、安全な方法と思われた。キーワード: 結核の化学療法、維持期間欠療法、DOT(対面式服薬治療)、薬剤師による看視、副作用、再発率

## はじめに

全世界的に結核罹患率は年間約1%、HIV感染率が高い地域では年間10%上昇していることが報告されており<sup>1)</sup>、結核制圧に失敗している。日本では1977年までは年間10~11%の罹患率低下がみられたが、それ以後は数パーセントにとどまり、1998年には一時的に罹患率が上昇した。その背景には潜在性結核感染をうけた高齢者の発病と、大都市での若年齢層の結核発病がある<sup>2)</sup>。WHOは世界の結核制圧のために、1995年までに塗抹陽性患者の70%以上を発見し、その85%以上を治療させるように全世界に呼びかけている<sup>3)</sup>。また結核制圧戦略

としてDOTS(Directly Observed Treatment, short course)を提唱してきた。2003年現在211カ国中199カ国が登録された結核患者や結核対策をWHOに報告しており、そのうち182カ国(91.5%)がDOTSを採用している。日本では1996年にピラジナミド(PZA)を加えた6カ月短期化学療法が医療基準に標準治療として採用された<sup>4)</sup>。しかしWHOや他の先進諸国で標準治療の一環として行われている間欠療法は標準治療として採用されていない。また大都市のホームレスを対象とした保健師によるDOTがごく一部で行われているが、一般患者に対しては服薬支援として内服の確認を電話、FAXなどを用いて行っているにすぎない。今回、われわれは一般患者を

<sup>1</sup>結核予防会結核研究所、<sup>2</sup>結核予防会複十字病院

連絡先: 和田雅子, 結核予防会結核研究所, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: wada@jata.or.jp)  
 (Received 5 Oct. 2005 / Accepted 20 Jan. 2006)

対象としたDOTを行いやすくするために、維持期間欠療法の安全性と有効性を確認することを目的に本研究を行った。

### 対象と方法

対象：2001年6月1日から2004年9月15日までに結核予防会複十字病院に入院した肺結核初回治療患者を対象とした。研究対象の条件として、①菌陽性、②イソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) に感受性、③INH, RFP, またはPZAを所定の期間使用できた例、④治療期間中複十字病院で治療を継続できる例、とした。

方法：対象となる患者に対し、2週間ごとに結核の病因、臨床症状、治療について、不十分な治療を行ったために生じる病態、DOTをテーマとする説明会を開催し、今回の治療への参加者を募った。間欠療法は調剤薬局においてDOT下に行うこととし、患者はDOTを行う調剤薬局を決めた。承諾した調剤薬局薬剤師は、患者の退院前に病院を訪問した。研究者は薬剤師に結核治療、DOTの説明を行った。その後、実際に抗結核薬を服用する曜日、時間を決定した<sup>3)</sup>。病院訪問できない場合には研究者は患者とともに調剤薬局を訪問し、同様に説明と日程の決定を行った。

治療方法：初期強化期間には毎日INH, RFP, PZA, エタンブトール (EB) を入院中病院看護師によるDOT下に投与し、2カ月未満で退院した患者は2カ月まで、自己にて抗結核薬を服用した。維持期には週2回INH, RFPを調剤薬局DOT下に服用する間欠療法を行った(2HRZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)。胸部X線上空洞例には、週3回投与した(2HRZE/7H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)。また同じ条件を満たし、退院後は自己服用にて毎日INH, RFPを服用し(2HRZE/4HRまたは2HRZE/7HR)、間欠療法を行わなかった例を対照群として治療成績を比較した。INHの投与量は初期強化期間5 mg/kg/日(最大投与量300 mg/日)、維持期間欠療法群では3倍量15 mg/kg/日とし(最大投与量900 mg/日)、毎日療法群では初期強化期間と同量とした。RFPは全治療期間を通じて10 mg/kg/日とした(最大投与量600 mg/日)。PZA(最大投与量1.5g/日)、EBは25 mg/kg/日(最大投与量は1000 mg/日)とし、2カ月で終了した。治療期間は原則6カ月、糖尿病合併例と広範囲空洞例は維持期間7カ月投与し、全治療期間を9カ月とした。

入院時の検査と経過観察：入院時は連続3回喀痰抗酸菌検査、末梢血血液検査、血液生化学検査、聴力検査、視力検査、検尿一般検査を行った。治療開始後は効果と副作用を調べるために、月1回検痰、末梢血血液検査、PZA使用中は2週間ごとに肝機能検査を行った。副作用が疑われた場合には適宜検査を追加した。退院後は月1

回外来受診し、検痰、胸部X線撮影、末梢血血液検査、肝機能検査を行った。抗結核薬の処方箋が発行され、薬剤師は調剤薬局で保管され、患者が来訪したときに薬剤師の直接監視下に服薬された。患者ごとにDOTS NOTEが作成され、服薬を監視した薬剤師が服薬確認のサインをした。また薬剤師は患者が服薬したことを研究者にFAXで連絡した。

治療終了後の経過観察：再発の有無を調べるために、治療終了後最初の1年間は3カ月ごと、次年度は6カ月ごとに胸部X線撮影、検痰を行った。

謝金：研究参加者には交通費として1カ月1000円、参加薬剤師へは報奨金としてDOT1回につき1000円、訪問DOTには1回2000円をそれぞれ支払った。

倫理問題：研究開始前に複十字病院の倫理委員会にて承認を得た。

### 結 果

#### (1) 患者背景

研究期間中、722例の初回治療肺結核患者が入院治療を開始した。722例中655例(90.7%)が培養陽性、655例中607例(92.7%)がINH, RFP感受性、607例中475例(78.3%)でPZAを加えた標準治療が開始された。475例中35例(7.4%)ではINH, RFP, PZAのいずれかが副作用のために中止され、このうち7例は6カ月未満で死亡した。残りの440例中55例が6カ月未満で転医または死亡した。最終的に385例が研究対象となり、そのうち135例(35.1%)が間欠療法、250(64.9%)例が毎日療法の対象となった。

対象患者の背景をTable 1に示した。外国国籍例が間欠療法群135例中11例(8.1%)と毎日療法群の250例中13例(5.2%)に比較して高い傾向がみられたが、統計学的有意差はみられなかった。20例のホームレスのうち、治療開始2カ月以内に住居が定まった2例が間欠療法に参加した。アルコール常習者、糖尿病合併例の頻度も両群に有意差はみられなかった。また喀痰塗抹陽性例は間欠療法群、毎日療法群でそれぞれ83.7%、78.8%であった。また胸部X線上空洞例はそれぞれ67.4%、65.2%であった。

#### (2) 菌陰性化状況

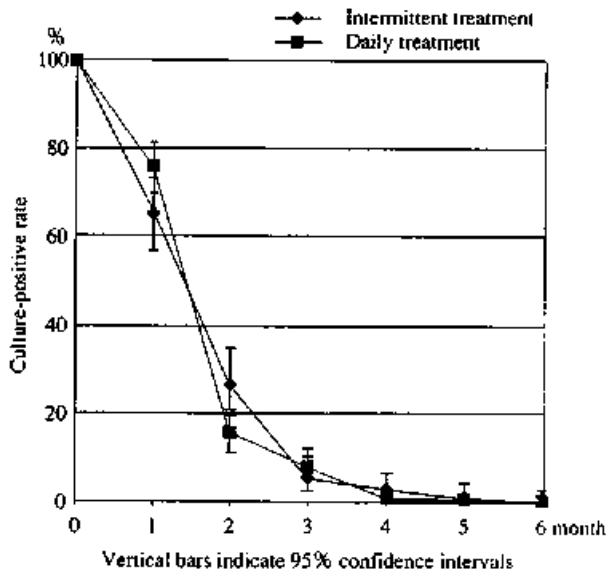
治療開始後の培養陽性率の推移はFig.に示すように両群に差はみられなかった。治療開始2カ月目(初期強化療法から維持療法への移行時点)での培養陽性頻度は間欠療法群、毎日療法群でそれぞれ5.2%、7.5%であった。またその後も間欠療法群で菌陰性は毎日投与群と同様に経過した。

#### (3) 治療成績 (Table 2)

間欠療法を行った135例中11例が初期強化期間を延長

**Table 1** Background of patients: Comparison between intermittent group and daily group

Category	Intermittent treatment group (%)	Daily treatment group (%)	P-value
Number	135 (100)	250 (100)	
Sex ratio (M:F)	2.4:1	2.9:1	n. s.
Average age	47.3 (16-79)	49.6 (16-80)	n. s.
Non-Japanese	11 (8.1)	13 (5.2)	n. s.
Jobless	50 (37.0)	97 (38.8)	n. s.
Homeless	2 (1.5)	18 (7.2)	n. s.
Daily alcohol drinker	39 (28.9)	40 (16.0)	n. s.
Diabetes mellitus	25 (18.5)	87 (34.8)	n. s.
Extra-pulmonary tuberculosis	0	3 (1.2)	n. s.
HIV-infected	0/107	2 (0.8)/203	n. s.
Smear positive	113 (83.7)	197 (78.8)	n. s.
Cavitary disease	91 (67.4)	163 (65.2)	n. s.

**Fig.** Sputum culture-positive rate during 6-month treatment**Table 2** Outcomes of the intermittent group and daily group

Category of treatment	Intermittent treatment group (%)	Daily treatment group (%)
Number	124* (100.0)	250 (100)
Successful completion of treatment	121 (97.6)	239 (95.6)
On treatment	0	0
Defaulted	0	8 (3.2)
Transferred out	0	1 (0.4)
Death	0	2 (0.8)***
Discontinuation of treatment	3** (2.4)	0

\*One-hundred-thirty-five started the intermittent treatment, but eleven of 135 who elongated initial intensive treatment were excluded from the analysis.

\*\*The reasons of discontinuation were, one for perforated empyema, one for flu-like syndrome, and one for severe peripheral neuritis.

\*\*\*One of two died from tuberculosis and the other died from malignant disease.

していたために、治療成績の分析から除外した。残りの124例中121例(97.6%)は治療、3例が間欠療法を中止した。中止理由は1例が経過中に穿孔性結核性膿胸(この症例は治療開始時すでに穿孔性膿胸であったが、治療開始後膿胸腔が閉鎖したため、間欠療法を行ったが、途中で再度穿孔性膿胸となった。その後外科療法を行い、治療成功した)、1例はフル症候群、1例は末梢神経障害のために抗結核薬治療を8カ月で中止した。フル症候群の1例は中止後帰国したために転医し、毎日療法を受けた。これに対し、毎日療法を受けた250例では239例(95.6%)が治癒、8例(3.2%)が自己中断、1例が転医、2例が死亡した。死亡した2例のうち1例は結核関連死、他の1例は下咽頭癌のため死亡した。治療自己中断例は間欠療法群にはなく、毎日療法群では3.2%が自己中断したが、統計学的に有意差ではなかった(Fisher exact: 2-tailed, p-value: 0.05)。

初期強化期間を延長した11例の内訳は男性8例、女性3例で、肝機能障害で治療中に1カ月休薬した2例、アレルギー症状でINH, RFP, EB, PZAの減感作を行った1例、MGITによる薬剤感受性試験の結果INH 0.1 µg/mlで耐性のため、LVFXを追加し、その後小川法で0.2 µg/mlで感受性であったために間欠療法に参加した1例、残りの7例は主治医の判断などで延長されていた。治療を延長した7例のうち1例は退院後行方不明となり、治療自己中断した。他の1例は治療終了8カ月後再排菌し、再治療となった。その他の5例は治療終了した。再発時の薬剤感受性試験の結果全剤感受性であった。

治療終了後の再発(Table 3): 治療終了後6カ月以上経過観察ができた例について、治療終了後の再発をみると、間欠療法群67例中、6カ月未満で2例、6~12カ月の間に1例の再発がみられ、12カ月以上では再発はみられなかった。これに対し毎日療法群159例では終了後6カ月未満に2例、6~12カ月の間に1例、24カ月以上に1例が再発していた。治療終了後の経過観察期間の中央値は間欠療法群7.3カ月、毎日療法群11.7カ月、平均観察期間はそれぞれ10.7カ月、13.1カ月であった。再発率を100人-年でみると、間欠療法群では3.73/100人-年、毎日療法群では1.76/100人-年で、再発率には統計

学的に有意差はみられなかった( $Z=1.85$ ,  $P=0.06$ )。再発症例数の割合はそれぞれ4.5%、2.5%であった。再発例全例において、再発時結核菌の薬剤感受性は保たれていた。いずれの症例も初回治療と同様の再治療を行い、順調に経過した。

#### (4) 間欠療法中の副作用

135例の間欠療法を受けた患者で間欠療法中に副作用がみられた例は5例であった。内訳は軽度の肝機能障害1例、フル症候群2例、血小板減少症1例、末梢神経障害1例であった。フル症候群の1例と末梢神経障害の1例は間欠療法を中止した。フル症候群の1例は毎日治療へ変更し、他の1例は抗結核薬治療を8カ月で中止した。治療変更を要する副作用は1.5%であった。

## 考 案

抗結核薬は一日量を1回で投与するほうが分服するよりも細菌学的効果が高い<sup>6)</sup>。またINH+SMを週2回投与とINH+PASを毎日投与した例では週2回法では94%が良好な結果を示し、毎日投与の80%よりも高い治療成功率をおさめていたことから、適切な併用薬剤を用いた場合には間欠療法でも毎日療法と同様の結果が期待できることが示唆された<sup>7)</sup>。さらに全期間週3回療法も試みられ、2カ月後の菌陰性化率は93%、治療終了後の再発率は3.3%と毎日療法の菌陰性化率と遜色のない良好な成績だった<sup>8)</sup>。その後に関発されたrifapentineとINHとを併用した維持期週1回療法も、HIV非感染例、非空洞例では再発/治療失敗率は2.9%と週2回療法の2.5%と同様に有効であることが報告されている<sup>9)</sup>。しかしHong Kongからの報告では週1回療法は週3回療法よりも再発率が高く、不満足な成績であったと報告されている<sup>10)</sup>。

本研究での維持期週2回療法の2カ月目の菌陰性化率は94.8%と毎日療法群の92.5%と比較して同様であり、その陰性化は間欠療法に移行してからも保持された。最初2週間INH, RFP, SMを毎日投与し、その後12カ月まで週2回または週1回INH, RFP (INH 15 mg/kg/日, RFP 600 mg/日)を投与したSingaporeでの成績では2カ月目の菌陰性化率は71%、12カ月目は100%と報告された。2カ月目の菌陰性化率が低いのは初期強化治療に

Table 3 Relapse after completion of the treatment

The time of relapse after completion of treatment	Within 6 months	6-12 months*	12-24 months**	More than 24 months	Cumulative number		Cumulative relapse rate/100 person-year
					Number	Relapse	
Intermittent	2	1	0	0	67	3	3.73
Daily	2	1	0	1	159	4	1.76

\*The difference of relapse rate both treatment groups was not statistically significant ( $Z=1.85$ ,  $P=0.06$ ).

PZAが含まれていないことと初期強化期間が2週間と短いことによるものと思われる。またこの研究では週1回療法と比較しているが、12カ月目の菌陰性化率は週2回投与で100%であるのに対し、週1回法では93%と低く、週2回法が週1回法よりも優れていた<sup>11)</sup>。最初2カ月INH, RFP, PZAまたはSMを加え、維持期INH, RFP週2回投与したSniderらの成績では3カ月目の菌陰性化率はそれぞれ97%, 98%と差はみられていない<sup>12)</sup>。Hong Kongで行われた全期間週3回療法では5剤併用療法以外のPZAを加えた治療法では2カ月目の菌陰性化率は90%~94%であったが、PZAを含まない治療では76%と低かった<sup>13)</sup>。

本研究では軽度の副作用も含めると、維持期間欠療法中に135例中5例(3.7%)に何らかの副作用がみられた。治療方法を変更または中止しなければならなかった副作用は135例中2例(1.5%)にみられたにすぎない。内訳はフル症候群1例、末梢神経障害の1例であった。他に7万/ $\mu$ Lまでの血小板減少症が1例にみられたが治療を中止せずに完了した。また軽度の肝機能障害1例、フル症候群1例がみられたが、いずれも中止せずに終了できた。間欠療法中の副作用は、Singaporeでの研究では同様の投与量では7%、フル症候群は4%と報告されている<sup>14)</sup>。副作用の頻度は、週2回投与より週1回投与で高く、またRFPの投与量が高用量(900mg/日)の場合は低用量(600mg/日)よりも有意に高いと報告している。1カ月間INH, RFPを毎日投与しその後8カ月間INH, RFPを週2回投与したDunらの研究では、間欠療法期間の副作用の頻度は4.2%、うち2例(0.7%)にフル症候群、1例(0.3%)に血小板減少症がみられたと報告している<sup>14)</sup>。最初2カ月INH, RFP, EBを投与した後INH, RFPまたはEBを加えた週2回~3回の間欠療法では、血小板減少症は400例中1%に報告された<sup>15)</sup>。Sniderらの報告では、治療変更または7日間以上の抗結核薬の中断を要するよう副作用は9例(11.1%)にみられたが、フル症候群は1例にみられたにすぎなかった<sup>12)</sup>。Hong Kongで行われた週3回の間欠療法では、150例のHRSZE<sub>3</sub>を受けたうちの1例(0.7%)、164例のHRZE<sub>3</sub>を受けたうちの2例(1.2%)が黄疸を伴う肝機能障害を起こし、血小板減少性紫斑病が2例にみられ、そのうち1例は毎日療法を、他の1例(0.7%)はHRSZE<sub>3</sub>を受けていた。フル症候群はHRSZE<sub>3</sub>の2例(1.3%)、HRZE<sub>3</sub>の2例(1.2%)にみられた<sup>16)</sup>。

糖尿病合併例と広範囲空洞型では6カ月毎日療法でも治療終了後の再発率が高いことから、本研究では糖尿病合併例と広範囲空洞型の維持期治療を7カ月とした<sup>17)</sup>。治療終了後の再発率は、間欠療法群では3.73/100人-年、毎日療法群では1.76/100人-年で有意の差はなく、

再発症例の割合は4.5%と2.5%と同様であり、諸家の報告と差はみられなかった。Polandでの研究においては、2HRE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>では治療終了後30カ月までに18%が再発していたが、維持期にEBを加えた治療では8%に減少すると報告されている。初期強化期間にPZAを加えない場合の維持期INH, RFPの週2回投与では不十分な滅菌効果しか得られないことが明らかになった<sup>18)</sup>。PZAを加えた全期間週3回法の治療終了後の再発率は2年までで1.5%、5年までで3.4%であったのに対し、PZAを加えない週3回療法では2年までの再発率は7.8%、5年まででは10.3%が再発していた。PZAを加えることが再発率を低く抑えるためにも重要であることが示された<sup>19)</sup>。

## 結 論

調剤薬局DOT下に行った維持期週2回間欠療法は治療終了後の再発率4.4%、または0.05/100人-年、副作用は1.5%であった。これらの指標は毎日療法と差がなく、維持期週2回間欠療法は、PZAを含めた初期強化療法が確実に行われたことを前提にして、毎日療法と同様に有用で安全な治療方法である。再発率はこのコホートでは統計学的に有意差は認められなかったが、毎日療法に比較すると高い傾向がみられたので、今後もっと多数の症例を対象とした症例対照研究が望まれる。今後一般患者に対し間欠療法を用いることにより、DOTが行いやすくなり、治療成功率をより改善させることが期待される。

維持期間欠療法を推進するために：本研究は無作為・対照試験ではないので、今後多施設協同無作為対照試験が計画されるよう望まれる。また本研究は厚生労働省厚生科学研究費補助金で行われたが、今後調剤薬局DOTを普及させるために、保険点数に加算されることが望まれる。

## 謝 辞

本研究は厚生労働省厚生科学研究費補助金「新興・再興感染症事業」主任研究員 石川信克「都市部における一般対策の及びにくい特定集団に対する効果的な感染症対策に関する研究」の補助で行われた。主任研究員の結核研究所副所長石川信克先生に深謝致します。また本研究に参加して頂いた多くの患者の皆様と調剤薬局薬剤師の皆様にも深謝致します。また、論文を作成するにあたりご高円頂いた前BCG中央研究所所長の戸井田一郎先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) Dye C, Wall CJ, Bleed DM, et al.: Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence.

- prevalence, and deaths globally. *JAMA*. 2005 ; 293 : 2767-2775.
- 2) Ohmori M, Ishikawa N, Yoshiyama T, et al.: Current epidemiological trend of tuberculosis in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002 ; 6 : 416-423.
  - 3) WHO: First programme report and future plan. WHO/TB/91.159. 1991.
  - 4) 厚生労働省: 結核医療の基準. 厚生労働省告示第238号. 2004.
  - 5) Wada M, Mizoguchi K, Okumura M, et al.: DOTS with intermittent anti-tuberculosis chemotherapy in a pharmacy setting decreased the frequency of defaulters in Japan: The first report of DOTS supervised by a pharmacist and Japan's first experience with a intermittent chemotherapy. (JTLD 投稿中)
  - 6) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull WHO*. 1960 ; 23 : 535-585.
  - 7) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS domiciliary treatment of tuberculosis. *Bull WHO*. 1964 ; 31 : 247-271.
  - 8) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 2, 4, 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. *Am Rev Respir Dis*. 1991 ; 143 : 700-706.
  - 9) The Tuberculosis Trials Consortium: Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet*. 2002 ; 360 : 528-534.
  - 10) Tam CM, Chan SL, Kam KM, et al.: Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of a 6-month regimen. Final report at 5 years: prognostic value of various measures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002 ; 6 : 3-10.
  - 11) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Controlled trial of intermittent regimens of rifampicin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. *Lancet*. 1975 ; 2 : 1105-1109.
  - 12) Snider DE, Graczyk J, Bek E, et al.: Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis*. 1984 ; 130 : 1091-1094.
  - 13) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: The results up to 24 months. *Tubercle*. 1982 ; 63 : 89-98.
  - 14) Dutt AK, Lones L, Stead WW: Short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin. *Chest*. 1979 ; 75 : 441-447.
  - 15) Zierski M, Bek E, Long MW, et al.: Short-course (6 month) cooperative tuberculosis study in Poland: Results of 18 months after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1980 ; 122 : 879-889.
  - 16) Hong Kong Chest Service: Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1981 ; 1 : 171-174.
  - 17) 和田雅子, 吉山 崇, 尾形英雄, 他: 初回治療肺結核症に対する6カ月短期化学療法の成績—その効果, 副作用と受容性について6年間の経験から—, *結核*. 1999 ; 74 : 353-360.
  - 18) Zierski M, Bek E, Long MW, et al.: Short-course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: Results of 30 months after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1981 ; 124 : 249-251.
  - 19) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987 ; 136 : 1339-1342.

## Original Article

## TWICE-WEEKLY INTERMITTENT CHEMOTHERAPY DURING THE MAINTENANCE PHASE OF THE SHORT-COURSE TREATMENT FOR NEW PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

<sup>1</sup>Masako WADA, <sup>2</sup>Kunihiro MIZOGUCHI, <sup>2</sup>Masao OKUMURA, <sup>1</sup>Satoshi MITARAI,  
<sup>1</sup>Hitoshi HOSHINO, <sup>1</sup>Masako OHMORI, <sup>1</sup>Kazuhiro UCHIMURA, <sup>2</sup>Takashi YOSHIYAMA,  
and <sup>2</sup>Hideo OGATA

**Abstract** [Background and Objective] Various types of intermittent chemotherapy regimens have been applied for the treatment of tuberculosis worldwide, but, in Japan, any type of intermittent treatment has not been adopted currently as the standard regimens for the treatment of tuberculosis. Intermittent regimens have a great advantage to facilitate directly observed therapy (DOT). To introduce DOT more extensively in Japan, we conducted the present clinical trial to assess the effectiveness and safety of intermittent chemotherapy.

[Patients and Methods] This is a non-randomized trial to compare twice-weekly intermittent therapy under DOT with daily therapy by self-administration. Newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis who completed the initial intensified phase of 2 months with 4 drugs were enrolled. Supervision of drug administration was carried out by the pharmacists who cooperated to the study (Pharmacy DOT).

[Results] Total 385 patients were enrolled in this trial, of which 135 patients were treated by twice-weekly intermittent maintenance chemotherapy under the supervision by pharmacists and remaining 250 patients were treated by daily maintenance chemotherapy without supervision (self-administration). Treatment success-rates were 97.6% for intermittent treatment group and 95.6% for daily treatment group. Relapse rates after the completion of the treatment course were 3.73/100 person-year and 1.76/100 person-year, respectively. The

difference between the two groups was not statistically significant. Adverse events required the modification of treatment schedule occurred only in 0.2% of the intermittently treated patients.

[Conclusions] After the successful completion of the initial intensified phase of tuberculosis chemotherapy, twice-weekly intermittent chemotherapy during the maintenance phase under the supervision by pharmacist is as effective and safe as the daily therapy, and is conveniently accepted by the patients. The pharmacy DOT with the intermittent therapy during maintenance phase adopted in this trial, should be widely introduced in Japan.

**Key words:** Chemotherapy for tuberculosis, Intermittent treatment during continuation phase, Directly observed treatment, Supervision by pharmacist, Adverse events, Relapse rate

<sup>1</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), <sup>2</sup>Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Masako Wada, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: wada@jata.or.jp)