

## 結核治療における維持期週2回間欠療法の治療終了2年後の再発について

<sup>1</sup>和田 雅子   <sup>2</sup>奥村 昌夫   <sup>1</sup>星野 齊之   <sup>1</sup>御手洗 聡  
<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〕肺結核症に対する維持期週2回間欠療法の治療終了2年後の再発率を調査し、維持期間欠療法の効果を調べる。〔方法〕INH, RFPの両剤が感受性の初回治療肺結核症でPZAを加えた標準治療を開始し、維持期週2回INH, RFPを保険薬局DOT下に服用することに同意した患者を対象とした。副作用のためにINH, RFP, PZAのいずれかの薬剤が中止された例、治療期間中観察不能の例は除外した。同じ条件を満たし、維持期毎日自己服用した患者を対照とし、治療成績を比較した。〔結果〕研究対象例全例が所定の治療を終了し2年以上経過していた。維持期週2回間欠療法に参加した例は135例あったが、3例は副作用のため中止し、11例は初期強化期間を延長していたため分析から除外した。残りの121例中治療終了後6カ月以上経過観察された例は105例であった。対照例では治療終了した例は240例で、このうち37例は副作用のため不規則治療、他薬剤の追加、または治療期間を延長されていたため分析から除外した。残りの203例中6カ月以上経過観察された例は147例であった。週2回間欠療法を受けた105例中4例(3.8%)、毎日自己服用した147例中5例(3.4%)に再排菌がみられた。それぞれ再発率は1.89/100人・年、1.86/100人・年で、両群の再発率には統計学的に有意差はみられなかった( $z=0.36$   $P=0.14$ )。〔結論〕維持期週2回間欠療法は、治療自己中断はなく、再発率も毎日療法と同様であり有効な治療法である。今後日本の標準化学療法の一つとして医療基準に採用されるべきである。

**キーワード：**結核化学療法、維持期間欠療法、保険薬局DOT、再発率

### はじめに

結核罹患率は世界的に年間1%ずつ増加していることがWHO(世界保健機関)により推計されている<sup>1)</sup>。特にHIV有病率の高いアフリカで結核罹患率の上昇は深刻である。WHOが1995年までに塗抹陽性結核の85%以上を治癒させることを全世界に呼びかけたが、その目的を達した地域はWest Pacific Region(WPR)とSouth East Asian Region(SEAR)のみであり<sup>2)</sup>、Directly Observed Treatment, Short-course(DOTS)が導入されていない地域の治療成功率は低い。またWHO/IUATLD(国際結核肺疾患予防連合)はリファンピシン(RFP)の耐性獲得を防止するために、維持期間にもRFPを投与する場合

には全期間DOT(Directly Observed Therapy, 対面式服薬指導)を行うように指導しているため、維持期間DOTを行うことができない地域では維持期にRFPを含まない8カ月治療を標準治療としている。しかし耐性菌の頻度の高い地域では、この治療により、新たな多剤耐性結核を作っているという現実もある<sup>3)</sup>。

薬剤の経費を減らすために間欠療法の研究は古くから行われてきた。間欠療法では薬剤の経費を軽減できるばかりではなく、治療の評価のための検査回数の軽減、DOTにかかる費用を軽減することもできる。国際的には間欠療法は標準治療の一環として行われているが<sup>4)</sup>、日本ではまだ間欠療法が「結核の医療の基準」に採用されていないために普及していない。間欠療法の安全性と

<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 27 Sep. 2007/Accepted 8 Nov. 2007)

有用性を確かめるためにわれわれは2001年6月から2004年9月までに保険薬局薬剤師の管理のもと維持期間欠療法を用いた短期化学療法を試みに行い、安全性と有用性を報告した<sup>9)</sup>。今回、治療終了後2年間の経過観察を終了したので、治療終了後の再発率について報告する。

## 方 法

詳細は既に報告した<sup>9)</sup>が、概略をのべる。2001年6月1日から2004年9月15日までに複十字病院に入院し治療を開始した初回治療肺結核症を対象とした。喀痰培養で結核菌が確認され、イソニアジド (INH), RFPに感受性があり、ピラジナミド (PZA) を加えた治療を開始した例で、INH, RFP, または PZA のいずれも中止されなかった例を対象とした。また全治療期間観察できない例 (死亡または転医した例) は対象から除外した。研究対象条件を満たす患者に対し、説明会を行い、保険薬局 DOT 下の間欠療法を行うことに同意した患者から、書面による同意書を得、維持期間欠療法を行った。患者が服薬のために通うのに都合のよい保険薬局を選択し、研究者が保険薬局薬剤師に協力を要請し、賛同した薬局薬剤師に対し説明を行った。治療方法は初期2カ月間 INH, RFP, PZA, エタンブトール (EB) で治療し、3カ月目から INH, RFP を最寄りの保険薬局の DOT にて週2回 (広範囲空洞例は週3回) 服用した (間欠療法 DOT 群)。また上記条件を満たすが、間欠療法に参加しなかった例を対照として治療成績を比較した (毎日自己服用群)。薬剤の投与量は INH 5 mg/kg, RFP 10 mg/kg, PZA 25 mg/kg, EB 25 mg/kg とし、維持期間の間欠療法では INH 15 mg/kg (最大投与量 900 mg/日), RFP は初期強化期間と同様 10 mg/kg とし、最大投与量は 600 mg/日とした。PZA と EB は 2 カ月で終了した。治療期間は糖尿病合併例、広範囲空洞例、その他の例は 6 カ月とした。治療終了後の経過観察は、終了後 1 年間は 3 カ月ごと、その後 1 年間は 6 カ月ごとに外来受診し、胸部 X 線撮影、検痰を行った。検痰は全例に指示したが、喀痰がない者に対しては、ネブライザーなどで誘発はしなかつ

た。予定日に来院しなかった患者に対しては電話、手紙などで受診を勧めた。それでも受診しない場合には所轄の保健所に連絡し、受診勧奨をしてもらった。

統計学的検討：2群の差は z 検定を行った。

倫理委員会：複十字病院倫理委員会の承認を得た。

## 結 果

### 1. 再発率

上記研究期間に入院し治療開始した初回治療肺結核症は 722 例であった、研究参加条件を満たした例は 385 例であった。そのうち 135 例 (35.1%) が間欠療法を行い、250 例は毎日自己服用した。維持期間欠療法を行った 135 例中 11 例 (8.1%) が初期強化期間を延長して行われていたため分析から除外された。残りの 124 例中 121 例が治療終了した。3 例は副作用のために間欠療法を中止した。間欠療法 DOT 群では自己中断はいなかった。毎日自己服用群では 250 例中 8 例 (3.2%) が治療自己中断、2 例 (0.8%) が死亡した。残りの 240 例が治療終了した。治療終了した 240 例中 37 例 (15.4%) が、副作用のため不規則治療、他薬剤の追加または治療延長していたため分析から除外し、残りの 203 例について再発率を分析した。維持期間欠療法を終了した 121 例と自己服用 203 例の治療終了後の経過観察期間と再発率は Table 1 に示した。再発率の検討は治療終了後 6 カ月以上経過観察した例とした。間欠療法 DOT 群では 121 例中 105 例 (86.8%)、毎日自己服用群 203 例中 147 例 (72.4%) が 6 カ月以上経過観察された。間欠療法 DOT 群では 105 例中 4 例 (3.8%) が治療終了後再発していた。再発の時期と再発数は、治療終了後 6 カ月未満に 2 例、6 カ月以上 1 年未満に 2 例が再発していた。また毎日自己服用群では 147 例中 5 例 (3.4%) が再発していた。再発の時期と再発数は、治療終了後 3 カ月以上 6 カ月未満に 2 例、6 カ月以上 9 カ月未満に 1 例、2 年目に 2 例が再発していた。再発率を 100 人・年でみると間欠療法 DOT 群は 1.89/100 人・年で毎日自己服用群では 1.86/100 人・年であった。その差は統計学的に有意ではなかった ( $z=0.36, P=0.14$ )。

HIV 感染者は週 2 回療法では再発時 RFP 耐性獲得が

**Table 1** Relapse rate after treatment completion and the time of relapse among the patients followed-up more than 6 months

Treatment arm	Number of patients	Follow-up period after completion of chemotherapy (month)							Cumulative relapse	
		0-3	3-6	6-9	9-12	12-18	18-24	24	Number	Rate (/100 p-y)
Intermittent	Observed	121	109	105	100	86	74	42	4	1.89*
	Relapse	1	1	0	2	0	0	0		
Daily	Observed	203	164	147	132	113	93	59	5	1.86*
	Relapse	0	2	1	0	0	0	2		

The difference of relapse rate between both treatment groups was not statistically significant ( $z=0.36, P=0.14$ )

\*The relapse rate was analyzed for the patients who were followed up more than 6 months after completion of chemotherapy.

**Table 2** Back ground of relapse cases and clinical course among intermittent DOT treatment group. None of relapse cases acquire resistant to any anti-tuberculosis drugs at the relapse.

No.	Age	Sex	Sputum smear at the start of treatment	Chest X-ray	Complication	Duration of negative culture conversion (day)	Duration of treatment (month)	Time of relapse after completion of chemotherapy (month)	Re-treatment regimen
Case 1*	26	M	Negative	Non-cavitary	None	31	6	2.8	2HRZE/7H <sub>2</sub> R <sub>2</sub>
Case 2	60	M	3+	Cavitary	Past history of esophageal cancer	5	6	11.6	2HRZE/7HR
Case 3	72	F	3+	Cavitary	None	4	6	9.0	2HRZE/7HR
Case 4	52	M	3+	Cavitary	Heavy alcohol consumer	55	6	5.5	2HRZE/7HR

\*This case was re-treated with twice weekly intermittent chemotherapy during continuation phase for total nine months under the supervision by the same pharmacist.

**Table 3** Back ground of relapse cases and clinical course among daily self-administration treatment group. None of relapse cases acquire resistant to any anti-tuberculosis drugs at the relapse.

No.	Age	Sex	Sputum smear at the start of treatment	Chest X-ray	Complication	Duration of negative culture conversion (day)	Duration of treatment (month)	Time of relapse after completion of chemotherapy (month)	Re-treatment regimen
Case 5	57	M	2+	Cavitary	DM	63	9	27.2	2HRZE/7HR
Case 6 <sup>a</sup>	80	M	3+	Cavitary	Heavy alcohol consumer	61	6	5.9	2HRZE/7H <sub>2</sub> R <sub>2</sub>
Case 7 <sup>b</sup>	58	M	2+	Cavitary	Chronic pulmonary emphysema	39	6	7.2	3HRZE/2HRE/6HR
Case 8 <sup>c</sup>	42	M	3+	Cavitary	Bronchial asthma	30	6	24.5	2HRZE/HR
Case 9 <sup>d</sup>	52	M	3+	Cavitary	None	31	6	5.1	1.5HRZE/12HR

<sup>a</sup>This case didn't regularly take medications at the first treatment, so he was treated with intermittent treatment under the pharmacist's supervision.

<sup>b</sup>This case was diagnosed gastric cancer at the relapse.

<sup>c</sup>This case didn't regularly take medications at the first treatment, so he takes medication supervised by the public health nurse.

<sup>d</sup>This case developed drug-induced hepatitis at the second chemotherapy, so PZA was discontinued less than 2 months.

みられるため<sup>6)</sup> 間欠療法の対象としなかった。研究期間中 HIV 感染者が 3 例あったが、1 例は他院へ転医し、2 例は通常の治療を行い終了していた。この 2 例は毎日自己服用群として対照群に含まれていた。2 例とも菌陰性化後治療終了していた。

## 2. 再発例の背景と臨床経過

再発例についてその背景と臨床経過を Table 2, 3 に示した。再発例 9 例中 7 例は治療終了後 1 年以内に再発していたが、2 例は 2 年目に再発していた。維持期間欠療法の再発は全例 1 年以内に起こっていた。また再発例すべて、再発時には薬剤感受性は保たれていた。毎日自己服用群で再発した 5 例中 2 例で治療中不規則治療があった。再発した 9 例中 8 例は現時点で再治療を終了し、1 例のみは再治療中であった。

また糖尿病合併例には 9 カ月治療を行っているが、糖尿病合併例で間欠療法を受けた 22 例では再発例はみら

れず、毎日自己服用群 32 例中 1 例が再排菌した。

## 3. 分析から除外した例の臨床経過

### 3-1. 間欠療法 DOT 群

治療成績の分析から初期強化期間を延長した 11 例を除外した。11 例中 4 例で 2 カ月間 H, R, Z, E の 4 剤治療後に HRE を、1 例は HRS を、他の 1 例では HR を追加後間欠療法を行っていた。1 例は 4 剤の強化療法を 3 カ月行っていた。残りの 4 例では、1 例は初期強化治療終了後肝障害があり、1 カ月間休薬後に間欠療法を行った。1 例は初期強化期間に薬疹がみられ、減感作を行い、全剤投与可能となり、間欠療法を開始していた。1 例は初期強化期間に大腸憩室炎のため休薬、0.5 カ月間 HR を使用後に間欠療法を行っていた。残りの 1 例は MGIT による薬剤感受性検査で INH 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で耐性と判明したため、レボフロキサシン (LVFX) を一時追加されていた。その後小川法で 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で感受性と判定

されたため、間欠療法を行った。つまり、11例中7例は理由なく初期強化期間を延長していた。4例は副作用や耐性の問題で初期強化治療が変更されていた。治療成績では、初期強化期間を延長した1例は退院後保険薬局DOTSが開始される前に行方不明となり、治療中断していた。また初期強化期間を延長した1例では治療終了後8カ月目に再排菌し再治療を受けたが、他の9例は治療終了後の観察期間の中央値9.6カ月、平均11.1カ月の経過観察で再発はみられなかった。

### 3-2. 毎日自己服用群

毎日自己服用群で治療終了した240例中37例は副作用のため不規則治療、または治療期間延長されていたため再発の分析から除外した。37例全例が菌陰性化後治療終了していた。治療期間の中央値は9.0カ月、平均は9.5カ月で最短7.0カ月、最長は13.5カ月であった。37例中1例が治療終了後再排菌した。この例は65歳ホームレスで最初2カ月HRZE4剤、HR2剤7カ月、総治療期間は9.0カ月であった。治療終了後7.1カ月後に再排菌した。

## 考 案

結核菌は一般細菌に比較してセルサイクルが長いこと、抗結核薬の最少阻止濃度以下でも増殖抑制されること、一定時間以上最少阻止濃度以上の抗結核薬に暴露されると一定期間は再増殖できないことなどから、結核化学療法の開発時から間欠療法の研究は始められた。また社会的要請、つまり薬剤経費の節約、DOTを行いやすい等からも間欠療法の必要性は増している。間欠療法には全期間間欠で投与する方法、初期強化期間は毎日服用し、維持期間のみ間欠療法を行う方法がある。本研究は短期化学療法下の日本で初めての試みであるため、初期強化期間毎日、その後間欠療法をするのが安全と考え、初期強化期間毎日・維持期間間欠療法を採用した。また維持期間週2回法と3回法の有用性が報告されているが、対象となった患者は就業者が多いため、患者の利便性を考慮して週2回法を採用した。間欠療法は治療中断が起こると失敗する可能性が高いので、間欠療法の適応を、①INH、RFPともに感受性があること、②副作用などのためINH、RFP、PZAが中止されなかった例、③治療期間中経過観察ができる例とし、④耐性結核、HIV感染者は間欠療法の適応から除外した。さらに、間欠療法期間中は保健薬局で薬剤師による対面式服薬を行い、患者が来ない場合には薬剤師が訪問し、服薬を確認した。また脱落防止のため、保健薬局で服薬した日に研究所事務局へFAXで連絡をするようにした。

今回の研究で、初期強化期間毎日・維持期間週2回間欠療法の治療終了後の再発率を調査した。しかし治療終

了後一度も経過観察されなかった例は間欠療法DOT群で121例中12例(9.9%)、毎日自己服用群203例中39例(19.2%)であった。対象例すべてについて分析すべきであるが、治療終了後受診しなかった患者については、各時点で電話、手紙などで受診を勧め、さらに受診しない患者に対しては、保健所へ連絡し、受診勧告をしてもらったが、最終的に受診しなかった。本研究の限界と思われる。また間欠療法DOT群と毎日自己服用群では6カ月以上経過観察された例の割合はそれぞれ、86.8%、72.4%で、間欠療法DOT群は毎日自己服用群に比較して統計学的に有意に高かった。一般的に経過観察が多ければ多いほど、再発例を発見する機会が多くなることから、この差は今回の目的からすると許されると思われる。

世界的な間欠療法の成績は1977年に香港で9カ月間の全期間、INH、PZA、ストレプトマイシン(SM)を週3回または週2回投与する方法が研究されている。それによると偶然に再発率は週2回投与も週3回投与も6.1%と報告されている<sup>7)</sup>。ついで1979年に最初2カ月H、R、Z、S毎日投与、その後週2回6カ月間H、Z、SまたはH、S、Eを投与して治療効果を調べた結果、維持期にSMを使った群では再発率3.4%であるが、EBを使用した例では9.5%にも上った。対照として4カ月H、R、Z、Sを週3回投与、その後4カ月H、Z、Sを週3回投与する方法では再発率1.2%と良好な成績を報告している<sup>8)</sup>。また香港から治療期間6カ月、全期間週3回投与の間欠療法の効果が報告されている。H、R、Z、S、Eの5剤を週3回投与する方法では治療終了後の再発率は3.9%、H、R、Z、Sの4剤週3回投与では1.3%と、この研究のなかでは再発率をもっとも低い。Sの代わりにEを使った場合には4.4%、Zを含まないH、R、S、E4剤週3回投与では10.2%と最も再発率の高い治療法であった<sup>9)</sup>。次いで香港ではH、R、S、Zで6カ月治療成績をPZAの使用期間を2、4、6カ月とし、Zの使用期間の影響をみたが、Zの使用期間による再発率の違いはなく、Zは最初2カ月以上使用しても付加的な効果がないことを示した。対照としてSを省いたH、R、Zで週3回療法では再発率は6.5%であった<sup>10)</sup>。Singaporeでは2HRZS/4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>と1HRZS/5H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>の成績を発表したが、どちらも再発率2.1%と報告されている。初期強化期間のSを省いて2HRZ/4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>の再発率は2.9%であった<sup>11)</sup>。Polandでは2カ月の初期強化期間H、R、Eを毎日投与し、4カ月H、R、Eを週1回、または週2回維持期間服用した。週2回では17.8%が再発、週1回では21.3%が再発したが、維持期H、Rのみ週2回投与した場合には再発率は7.7%と低かった<sup>12)</sup>。Polandからの研究では2HRZS/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>療法の再発はなく<sup>13)</sup>、さらに初期強化期間のSの有無別治療成績を比較し2HRZS/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>の治療法の再発率は1.8%<sup>14)</sup>、

2HRZ/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>では3.4%が再発したが、両群には有意差はなく、Sを使用した群では治療中断率が高率であったと報告した。投与回数を62回としたDenver方式では最初2週間H, R, Z, Sを毎日、その後1.5カ月間4剤の高用量を週2回、その後4カ月間H, Rを週2回投与する方法では再発率1.6%と好成績を報告した<sup>15)</sup>。

本研究(2HRZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)の治療と似たような治療ではPolandで行われた2HRZS/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>では再発は0%と1.8%, 2HRZ/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>では3.4%と報告されている<sup>13)14)</sup>。われわれの研究では全期間Sは使用せず、Eを使用したために若干再発率が高かったが、同等の成績と思われる。WHO/IUATLDはのみ忘れがあった場合には失敗しやすいことから、維持期週2回療法は勧めていない。しかし週2回法の治療成果をみると、Brazil<sup>16)</sup>で行われた無作為割り当てによる2HRZ/4HRと2HRZ/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>の治療成績の比較では再発率がそれぞれ7%と4.1%と報告され、両群の治療成績に差はみられないと報告されている。Singaporeで行われた2HRZS/4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>治療法の再発率は2.1%と報告されており<sup>10)</sup>、週2回療法も服用忘れがなければ週3回治療と同様である。

## 結 論

維持期週2回の間欠療法の再発率は3.8%(1.89/100人・年)であり、毎日療法の再発率3.4%(1.86/100人・年)に比較しても遜色のないものであり、またDOT群からは治療中断はみられなかったことなどから、今後DOT下の間欠療法が広く普及することを期待する。

## 文 献

- 1) Dye C, Watt 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) WHO: WHO TB Report 2007 Global tuberculosis control surveillance, planning, financing. WHO, Geneva, 2007.
- 3) Quy HTW, Lan NTN, Borgdorff MW, et al.: Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: Is standard re-treatment regimen adequate? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5: 46-52.
- 4) WHO: Treatment of tuberculosis—Guidelines for national progress. Third edition. WHO, Geneva, 2003, 33.
- 5) 和田雅子, 溝口國弘, 奥村昌夫, 他: 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. *結核*. 2006; 81: 363-369.
- 6) Burman W, Benator D, Vernon A, et al.: Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 350-356.
- 7) Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council: Controlled trials of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 115: 727-735.
- 8) Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council: Controlled trials of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle*. 1979; 60: 201-210.
- 9) 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.
- 10) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Control trial of 2, 4, and 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*. 1981; 124: 249-251.
- 11) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137: 1147-1150.
- 12) Zierski M, Bek E, Long MW, et al.: Short course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 30 months after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 124: 249-251.
- 13) Snider DE Jr, Rogowski J, Zierski M, et al.: Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months: a cooperative study in Poland. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 125: 265-267.
- 14) Snider DE Jr, Graczyk J, Beck E, et al.: Supervised 6-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130: 1091-1094.
- 15) Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al.: A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis: a twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 407-415.
- 16) Castero A, Jardim JB, Goihman S, et al.: Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1989; 2: 1173-1176.

## Original Article

RELAPSE RATE OF TWICE WEEKLY INTERMITTENT CHEMOTHERAPY  
DURING CONTINUATION PHASE IN THE TREATMENT  
OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN TWO YEARS PERIOD  
AFTER COMPLETION OF TREATMENT

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

**Abstract** [Objective] To evaluate the relapse rate after treatment of a twice weekly intermittent chemotherapy during continuation phase in the patients with pulmonary tuberculosis in two years period after completion of chemotherapy.

[Methods] The patients with drug susceptible pulmonary tuberculosis treated with 2HRZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> under the supervision by the pharmacists or the patients treated with 2HRZE/4HR by self-administration were followed-up for two years after completion of chemotherapy.

[Results] A total number of 135 pulmonary tuberculosis patients were treated with 2HRZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, 3 of 135 discontinued this intermittent treatment, and 11 of 135 completed chemotherapy was excluded from the relapse analysis, 105 out of the remaining 121 were followed-up for more than 6 months. On the other hand 240 patients were treated with 2HRZE/4HR, 37 out of 240 were excluded from the analysis, 147 of the remaining 203 were followed-up for more than 6 months. The relapse rate of this intermittent chemotherapy

1.89/100 person-year was similar to the relapse rate 1.86/100 person-year among 147 treated with daily regimen by self-administration. This difference was not statistically significant ( $z=0.36$ ,  $P=0.14$ ).

[Conclusion] As regards relapse rate, this 2HRZE/4H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> regimen is effective and useful for the expansion of DOT, and it should be expanded nationally in Japan.

**Key words** : Anti-tuberculosis chemotherapy, Intermittent chemotherapy, Directly Observed Treatment by the pharmacist observers, 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)