消化性潰瘍患者におけるラベプラゾールナトリウムの 服薬コンプライアンス調査

市川 勤^{†1}, 大石伸子^{†1,2}, 松井美乃里^{†2}, 由原美奈子^{†2},

上能伊公雄^{†2}, 山下幸孝^{†3}, 岡野善郎^{*†1}

徳島文理大学薬学部医療薬学講座^{†1}

市立岸和田市民病院薬剤部^{†2}

市立岸和田市民病院消化器内科^{†3}

Investigations of the Medicative Compliance on Sodium Rabeprazole in Patients with Peptic Ulcer

Tsutomu Ichikawa^{†1}, Nobuko Ohishi^{†1,2}, Minori Matsui^{†2}, Minako Yuhara^{†2},

Ikuo Johno^{†2}, Yukitaka Yamashita^{†3} and Yoshiro Okano^{*†1}

Department of Pharmaceutical Care and Clinical Pharmacy,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University^{†1}

Department of Pharmacy Services, Kishiwada City Hospital^{†2}

Department of Gastroenterology, Kishiwada City Hospital^{†3}

[Received August 30, 2000
Accepted November 16, 2000]

The medicative compliance on sodium rabeprazole (RPS) in outpatients and inpatients with peptic ulcer was investigated. Many cases of medicative dropout in patients treated by either proton pump inhibitors or histamine H₂receptor antagonist (H₂-blockers) have been reported. Therefore, the relationship between the eradication therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and the medicative compliance of RPZ were studied. In this study, RPZ was prescribed for 63 outpatients and 30 inpatients. The eradication therapy for *H. pylori* for which RPZ, amoxicillin and clarithromycin have been used, were performed for 42 cases and 20 cases of outpatients and inpatients, respectively.

In retrospective surveys on their medicative process, throughout the therapy only 3 outpatients (5%) were recognized as the non-compliant cases. Although, while observing the progress after the periods of RPZ medication, 6 outpatients (10%) and 7 inpatients (23%) were non-compliant for the directions given by the physicians. The rate for inpatients was thus more than twice the rate for outpatients. These non-compliant cases showed no significant difference regarding age or the days of RPZ prescription between both groups of the patients. Regarding the results of peroral endoscopy in forty-five inpatients, all the cases were diagnosed to be in active stages based on the initial endoscopic examinations, the length of RPZ medications was thus 8 days in the active stage for 20 cases, 15 days in the healing stage of 11 cases, and 26 days in the scar stage of 14 cases and the differences were significant ($p < 0.01$ and $P < 0.05$) between the medication periods in the active, healing and scar stages, respectively.

These results suggested that medicative compliance is one of the important factors in the pharmaceutical care

^{†1} 徳島市山城町西浜傍180-180, Nishihamaouji, Yamashiro-cho, Tokushima-shi, 770-8514 Japan

^{†2,3} 岸和田市額原町2-2, Gakuhara-cho, Kishiwada-shi, Osaka, 596-8501 Japan

of patients with peptic ulcer. Furthermore, good compliance based on informed consent is thus considered to be an important factor for improving the effects of eradication therapy for *H. pylori*.

Keywords — eradication therapy, informed consent, histamine H₂-receptor blockers, *Helicobacter pylori*, medicative compliance, sodium rabeprazole

緒 言

ラベプラゾールナトリウム (RPZ, パリエット®錠) は H⁺, K⁺-ATPase 阻害による胃酸分泌抑制作用を有し¹⁻³⁾, 平成9年12月に市販された比較的新しいプロトンポンプ阻害薬 (PPI) である. RPZ 服用後数日以内に自覚症状が消失することが報告されているが^{4,5)}, 本剤による治療継続中の消化性潰瘍患者の中には, 来院しない例や患者自身の判断による服用方法の変更および中止を行うドロップアウトやノンコンプライアンスの症例が多くみられている⁶⁾. このような初期治療により自覚症状が消失した後, 抗潰瘍薬の投与を中止した場合, 約60~90%の患者に再発することが報告されている⁷⁾ことから, 現在, 消化性潰瘍治療の目標の一つに潰瘍の再発防止が示され⁸⁾, 一般に, 治療開始初期の自覚症状が消失したのみでは治癒に至らないことが医師から患者に説明されている⁹⁾. また, 厚生省は「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについて」(保険発第180号, 平成10年10月31日)において, ランソプラゾール, クラリスロマイシン, アモキシシリンの3剤併用療法を平成12年11月1日より保険適用とした. RPZ は, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌療法に保険適用外として用いられているが, PPI として保険診療が認可された場合には使用頻度の急増が予測されている⁹⁾. このような背景から, 消化性潰瘍の治療過程における服薬および通院のコンプライアンスに関する調査研究は, ファーマシューティカルケアにおける有用な情報提供および適切な薬剤管理指導において重要と考えられる. 今回, RPZ が処方されている消化性潰瘍外来および入院患者を対象とし, 服薬および来院に関するコンプライアンスの現状を調査し, *H. pylori* 除菌療法および内視鏡検査所見と処方日数の関連について考察した.

方 法

1. 対象

1) 外来患者: 平成10年5月から8月の4カ月間, 市立岸和田市民病院消化器科を受診し, 新規に RPZ の投与が開始された外来の消化性潰瘍患者63例を対象とした. 性別は男性43例および女性20例であり, 年齢中央値は56歳であった.

2) 入院患者: 平成10年5月から平成11年2月までの

10カ月間, 市立岸和田市民病院に入院中の胃潰瘍患者のうち, RPZ が処方され, 内視鏡検査所見から崎田・三輪分類¹⁰⁾において活動期を表す A ステージ (A1・A2) と判定された30例を対象とした. 性別および年齢は男性23例, 女性7例であり, 年齢中央値は66歳であった. なお, 退院後, 経過観察期間として定期的な診察治療が実施された.

2. 調査

対象患者のカルテ, 看護記録および薬剤服用歴より, 疾患名, 診療状況, RPZ 処方日数, RPZ 処方終了後に用いた抗潰瘍剤および服薬コンプライアンスを調査した. なお, 医師が治療終了として判定した旨をカルテで確認した.

3. *H. pylori* 除菌療法 (除菌群)

外来患者63例中61例が *H. pylori* 検査を実施し, 54例が *H. pylori* 陽性であった. 除菌療法は外来42例および入院20例に施行された. 本院における *H. pylori* 除菌療法は, RPZ (20mg/day, 朝食後) + クラリスロマイシン (400mg/day, 朝夕食後) + アモキシシリン (1.5g/day, 毎食後) の3剤を2週間投与する方法を基本として行われた. 2週間の除菌療法終了後はヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (H₂-blockers) に変更され, 1カ月以上の経過観察の後, 除菌判定が実施された. また, *H. pylori* 除菌療法を実施しなかった非除菌群は外来21例・入院10例であり, RPZ 処方開始後カルテ調査を実施し, 患者の病状の経過観察を行った.

4. RPZ ノンコンプライアンス症例

外来患者においては RPZ 処方継続中の患者が処方日数終了後, RPZ による治療の必要があるにもかかわらず, 患者自身の判断により来院しない場合を RPZ ノンコンプライアンスの対象症例としてカルテから調査した. 入院患者の場合, 看護記録から RPZ 服薬状況を調査した.

5. 経過観察中のノンコンプライアンス症例

RPZ 処方終了後, 経過観察期間に医師より来院指示があるにもかかわらず, 患者自身の判断により来院しない場合を経過観察中のノンコンプライアンス症例として

カルテ調査を行った。

6. 入院患者における内視鏡検査所見

胃潰瘍の内視鏡所見を崎田・三輪の分類¹⁰⁾に従い、活動期 (A ステージ (A1・A2))、治癒期 (H ステージ (H1・H2)) および瘢痕期 (S ステージ (S1・S2)) の3期に分け、これらをカルテから RPZ 処方前および RPZ 処方中最終内視鏡検査所見を調査し、RPZ 処方日数に対応させて比較した。

7. 統計学的処理

平均値±標準誤差として表した結果は、有意差検定には Stat View® v 4.51 日本語版 (Abacus Concepts, Inc.) Macintosh 対応型を用い、分散分析、Bonferroni-Dunn 法による多重比較検定および等分散を確認後、対応のない t-test により有意水準は0.01または0.05として解析した。

結 果

1. 患者背景

外来患者63例を診断別に分類すると、胃潰瘍34例、十二指腸潰瘍26例、胃・十二指腸潰瘍3例であった。入院患者30例は出血性胃潰瘍28例、穿孔性胃潰瘍1例、非ステロイド性抗炎症薬起因性胃潰瘍1例であった。

2. RPZ 処方日数別頻度

RPZ 処方日数別頻度 (図1) より、外来患者のうち除菌群は14日以内に約50%が分布し、非除菌群の約半数は29~42日 (約24%) および43~56日 (約33%) に分布し、処方日数の延長傾向がみられた。一方、入院患者における RPZ 処方日数は除菌群および非除菌群ともに15日以上であり、除菌群の約40%は15~28日に高い頻度を示した。また、入院では57日以上処方日数が除菌群15%、

非除菌群30%と外来より多く認められた。

3. 治療経過およびノンコンプライアンス症例

表1に示したように、治療終了到達率は除菌群の方が非除菌群に比べて、外来で約3.8倍、入院で7.5倍高かった。非除菌群では、薬剤変更、ノンコンプライアンスおよび転院に関する各数値が外来・入院ともに除菌群に比べて高値を示した。RPZ ノンコンプライアンスは外来で認められたが、63例中3例と少なかった。また、入院患者における退院後の経過観察中のノンコンプライアンス症例は外来患者に比べて高く、特に非除菌群に多く (外来24%、入院40%) 認められた。

4. RPZ 処方終了後の抗潰瘍剤の使用状況

外来患者では、ノンコンプライアンス3例および RPZ のみによる治療終了1例を除いた59例、入院患者では転院した1例を除いた29例がそれぞれ RPZ 処方終了後、処方変更となり、治療が継続された (表2)。外来、入院ともに H₂-blockers 単独使用が64%、66%と最も多く、次いで H₂-blockers と防御因子増強剤との併用例が外来32%および入院31%であった。その他、RPZ 以外の PPI と防御因子増強剤との併用、胃腸機能調整剤の単独使用例が散見された。

5. 経過観察中のノンコンプライアンス症例

経過観察中のノンコンプライアンス症例は、表3に示したように、入院患者の方が外来患者の約2.3倍の増加を示した。しかし、外来および入院患者間の平均年齢 (50歳、58歳) および処方日数 (41日、48日) には有意差は認められなかった。なお、これらの患者は RPZ 処方終了後、H₂-blockers が処方された。

図1. 外来および入院患者におけるラベプラゾールナトリウムの処方日数別頻度

表 1. 外来および入院患者における *H. pylori* 除菌および非除菌療法の治療経過

治療経過	除菌群		非除菌群	
	外来 (42例) %	入院 (21例) %	外来 (20例) %	入院 (10例) %
治療終了	94 (39例)	75 (15例)	24 (5例)	10 (1例)
薬剤変更				
H ₂ -blockers* ¹	2 (1例)	5 (1例)	29 (6例)	10 (1例)
PPI* ²	0	0	5 (1例)	10 (1例)
ノンコンプライアンス				
RPZ* ³	2 (1例)	0	9 (2例)	0
経過観察中	2 (1例)	15 (3例)	24 (5例)	40 (4例)
転院	0	5 (1例)	9 (2例)	30 (3例)

()内は例数

*¹H₂-受容体拮抗薬*²プロトンポンプ阻害薬*³ラベプラゾールナトリウム

表 2. ラベプラゾールナトリウム処方終了後の処方薬剤

	外来 (59例) %	入院 (29例) %
H ₂ -blockers* ¹	64 (38例)	66 (19例)
H ₂ -blockers+防御因子増強剤	32 (19例)	31 (9例)
PPI* ² +防御因子増強剤	2 (1例)	3 (1例)
胃腸機能調整剤	2 (1例)	0

()内は例数

*¹ヒスタミン H₂-受容体阻害薬*²プロトンポンプ阻害薬

表 3. 外来および入院患者における経過観察中ノンコンプライアンス症例

	外来	入院
ノンコンプライアンス例数	10% (6/63例)	23% (7/30例)
平均年齢 (±標準偏差)	50±6 歳	58±3 歳* ¹
RPZ処方日数* ²	41±5 日	48±5 日* ³
除菌群	5% (2/42例)	15% (3/20例)
非除菌群	20% (4/20例)	40% (4/10例)

*¹*³分散分析にて等分散を確認後、対応のない t-検定の結果、外来および入院間に有意差は認められなかった。

*²RPZ: ラベプラゾールナトリウム

6. 入院患者における内視鏡検査所見と RPZ 処方日数

対象とした入院患者は30例であったが、8名に胃潰瘍の多発例が存在したため、潰瘍例数は合計45例となった。治療結果は、表4に示したように、20例はAステー

表 4. 入院患者における内視鏡検査所見とラベプラゾールナトリウム処方日数

内視鏡検査所見* ¹		例数	平均処方日数
RPZ処方前	RPZ処方中 最終所見		
A	→ A* ²	20	8±1
A	→ H* ³	11	15±2* ⁵
A	→ S* ⁴	14	26±5* ⁶

*¹胃潰瘍の内視鏡検査結果を崎田・三輪¹⁰⁾により、活動期 (A)、治癒期 (H) および瘢痕期 (S) の各ステージにおける大分類として表示した。なお、RPZ 処方前の検査結果は A 1 : 40例, A 2 : 5例であった。

*²A 1 → A 1 : 8例, A 1 → A 2 : 12例*³A 1 → H 1 : 6例, A 1 → H 2 : 5例*⁴A 1 → S 1 : 7例, A 1 → S 2 : 2例, A 2 → S 1 : 4例, A 2 → S 2 : 1例*⁵p<0.01 vs. A→A (以下、分散分析および Bonferroni-Dunn 法による多重比較検定)*⁶p<0.01 vs. A→A, p<0.05 vs. A→H

ジに止まり治癒傾向は認められなかった (A→A)。11例はAステージからHステージへ移行し (A→H)、14例はさらにSステージに移行し (A→S)、検査対象とした潰瘍例のうち、治癒傾向の大きいHおよびSステージへ移行した率は約56%となった。また、RPZの平均処方日数は、A→A群8日に対して、HおよびSステージへの移行に伴って15日および26日へと有意に増大した (p<0.01およびp<0.05)。

考 察

消化性潰瘍に対する薬物療法において、医師の処方および指示に従った継続的な服用の維持が再発防止に重要となり、服薬や定期的な来院のコンプライアンスが治療経過に大きく影響することが指摘されている⁹⁾。しかし、RPZなどのPPIは早期に胃痛などの自覚症状が低減し無症状に至る^{4,5)}ため、組織の修復および炎症消失が不完全であるにもかかわらず、患者が自己判断で服薬を中止し、服薬や来院のコンプライアンスは低下していることが報告されている⁶⁾。今回の調査対象とした消化性潰瘍外来および入院患者における*H. pylori*除菌療法適用の割合が両者ともに除菌群と非除菌群の比は約2:1であり、RPZ処方日数が14日以内の場合が*H. pylori*除菌群の約50%にみられた(図1)。これは*H. pylori*除菌療法での推奨された処方期間が1~2週間¹¹⁾であり、これを遵守したものと考えられたが、入院患者除菌群では14日以内の処方例はなく、15日以上が大半を占め、外来患者除菌群の約半数も含めて、難治性のために処方期間が延長しているものと考えられた。一方、RPZノンコンプライアンス例は外来患者においてのみ認められたが、63例中3例と少なく、服薬コンプライアンスは非常に良好であった(表1)。この背景には医師によるインフォームド・コンセントにおいて、消化性潰瘍の再発および*H. pylori*除菌療法における継続的な薬物療法の維持により治療が可能であることが十分に説明され、患者がその説明を理解したうえで処方薬剤の服薬コンプライアンスを維持したことが示唆された。なお、ノンコンプライアンス3症例の調査からは、早期に心窩部痛などの自覚症状が消失したことが判明しており、そのために以後の来院はなかったものと推察された。

*H. pylori*除菌および非除菌療法の治療経過(表1)から、外来および入院患者ともに除菌群のほうが治療終了に到達する率が高いことが明らかにされ、また、除菌群のRPZ服薬および経過観察中のノンコンプライアンス症例数が非除菌群に比べて少なかった理由には、除菌群の患者は消化性潰瘍および除菌療法への理解が高く、治療にも積極的に取り組んだことが推察され、比較的短期間で治療が終了したこともその要因の一つとして考えられた。

RPZ処方終了後に用いられた処方薬剤の調査結果(表2)から、 H_2 -blockersは単独および併用にて外来および入院患者ともに高率(約96%)で使用されていた。これは*H. pylori*除菌療法終了後の維持療法であり、その必要性が指摘されている報告^{12,13)}から、RPZ処方終了後の経過観察中のノンコンプライアンス症例(表3)は潰瘍

図2. ラベプラゾールナトリウム処方時に患者に配布する服薬指導パンフレット(市立岸和田市民病院)

再発に対する維持療法において問題となることが示唆された。

入院患者における内視鏡検査所見とRPZ処方日数(表4)の調査結果より、治療成績とRPZ処方日数の関連性が示唆され、今回の結果からは約4週間ほどの期間が必要と考えられた。また、対象患者の大部分は出血性胃潰瘍と診断され、難治性傾向を示す患者であったため、内視鏡検査所見による判定結果(表4)でのHおよびSステージを含めて治癒に至った率(56%)は臨床治験報告(73%)¹⁴⁾と比較すると低下した。

なお、今回の調査において、外来患者63例中1症例に軽い下痢症状が認められたが、投与を中止するまでには至らず、その他特筆すべき副作用はみられなかった。

以上より、消化性潰瘍治療におけるRPZの使用にはコンプライアンスが治療上重要な要因であることが示唆された。特に、患者の多くは内視鏡検査による診断を受けており、経過観察中のノンコンプライアンス症例は維持療法への理解不足が原因と考えられた。本院薬剤部においては平成10年11月よりRPZを指示通り服用することを患者に指導すべく服薬指導パンフレット(図2)を処方時に配布し、自己判断による服薬の中断を防ぐ意義を伝えながら、継続的な服薬への理解が得られるように患者への注意を喚起している。*H. pylori*除菌療法が潰瘍の治癒促進や再発防止に有効である報告¹⁵⁾に加えて、服薬などのコンプライアンスが治療成績に大きく影響する報告¹⁶⁾からも、保険診療が適用された現在、薬剤管

理指導の充実がより重要となるものと思われる。

謝辞 本研究にあたり、御協力いただいたエーザイ株式会社服部正哉氏に深謝致します。

引用文献

- 1) 中村孝司, “プロトンポンプインヒビター, 21世紀への展開”, 寺野彰, 藤岡利生, 本郷道夫, 芳野純治編, メディカルレビュー社, 東京, 1998, pp. 30-42.
- 2) M. Morii, H. Tanaka, H. Fujisaki, N. Takeguchi, The potency of substituted benzimidazole such as E3810, omeprazole, R018-5364 to inhibit gastric H^+ , K^+ -ATPase is correlated with the rate of acid-activation of the inhibitor, *Biochem. Pharmacol.*, **39**, 661-667 (1990).
- 3) G. Sachs, Y. Tache, H. T. Debas, E. D. Jacobson, and J. W. Freston, Control of gastric secretion, University of California/Davis interdepartmental conference, *Am. J. Med.*, **83**, 307-328 (1987).
- 4) C. P. M. Dekkers, J. A. Beker, B. Thjodleifsson, A. Gabryelewicz, N. E. Bell, T. J. Humphries, and The European Rabeprazole Study Group, Comparison of rabeprazole 20mg vs. omeprazole 20mg in the treatment of active gastric ulcer, a European multicentre study, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **12**, 789-795 (1998).
- 5) M. P. Williams and R. E. Pounder, Review article: the pharmacology of rabeprazole, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **13** (Suppl. 3), 3-10 (1999).
- 6) 大滝秀穂, 胃・十二指腸潰瘍再発防止のための指導, 治療, **78**, 3175-3178 (1996).
- 7) 太田慎一, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍, 内科, **79**, 1103-1106 (1997).
- 8) 寺野彰, “第六版内科学”, 杉本恒明, 小俣政夫編, 朝倉書店, 東京, 1996, pp. 883-884.
- 9) 植木亨, 松枝和宏, 山本博, 由原美奈子, “病態生理からみた服薬指導の実際”, 北澤式文, 上能伊公雄, 立山一郎編, 薬業時報社, 東京, 1999, pp. 61-87.
- 10) 崎田隆夫, 大森皓次, 胃潰瘍の経過, 日本臨床, **22**, 1945-1951 (1964).
- 11) *Helicobacter pylori* 治験検討委員会編, *Helicobacter pylori* 治験ガイドライン, 日本消化器病学会雑誌, **96**, 199-207 (1999).
- 12) J. Labenz, A. L. Blum, E. Bayerdorffer, A. Meining, M. Stolte, G. Borsch, Curing *Helicobacter pylori* infection in patient with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis, *Gastroenterology*, **112**, 1442-1447 (1997).
- 13) 二宮英彦, 高橋信一, “ヘリコバクター・ピロリとその除菌法”, 寺野彰, 高橋信一編, 南江堂, 東京, 1999, pp. 148-153.
- 14) 武田宏司, 浅香正博, 薬効薬理と臨床評価, 薬のサイエンス, **3**, 18-22 (2000).
- 15) 柴田実, 見直される消化性潰瘍の薬物療法と肝細胞癌に対するTAE, EBMジャーナル, **1**, 300-305 (2000).
- 16) D. Y. Graham, G. M. A. Borsch, The who's and when's of therapy for *Helicobacter pylori*, *Am. J. Gastroenterol.*, **85**, 1552-1555 (1990).