

表2 認知機能とBPSDの評価尺度の使用状況(全112施設)

	使用有り	一部に使用	使用無し	未回答
HDS-R	89 (83.2%)	13 (11.6)	5 (4.5%)	5 (4.5%)
MMSE	76 (71.7%)	24 (21.4%)	6 (5.4%)	6 (5.4%)
CDR	5 (4.5%)	16 (14.3%)	71 (63.4%)	20 (17.9%)
WMSR	8 (7.1%)	44 (39.3%)	42 (37.5%)	18 (16.1%)
WAIS-III	12 (10.7%)	56 (50.0%)	28 (25.0%)	16 (14.3%)
DBDスケール	2 (1.8%)	12 (10.7%)	70 (62.5%)	28 (25.0%)
NPI	1 (0.9%)	8 (7.1%)	72 (64.3%)	31 (27.7%)
BehaveAD	1 (0.9%)	4 (3.6%)	75 (67.0%)	32 (28.6%)

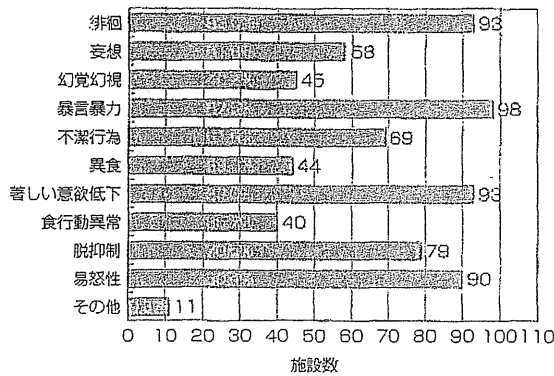


図2 対応に苦慮する行動・心理症状の出現施設数 (全112施設)

入してもらった (n=109; 3施設が未回答)。「リハの対象となる疾患」は、脳血管障害が3,793名で最も多く、そのうちの認知症合併は1,141名(30.0%)、骨関節疾患の2,058名では認知症合併が716名(34.8%)を占めた。認知症合併率は廃用症候群508名中の225名(44.3%)と最も高く、呼吸循環器疾患は117名中の18名(15.4%)と最も低かった。

認知症を合併していることでの「現状の問題点」については、97施設から自由記載の回答を得た。高頻度語の分析から、転倒18+転倒リスク4、指示16、理解13+指示理解10、守れない11、荷重制限5+免荷4+禁忌肢位4、拒否9、リスク8+リスク管理5、危険行為6+危険行動4、禁忌事項8、不穏8、必要性7+必要6、意欲低下7+意欲5、昼夜逆転6、病識6、暴言4、徘徊4が抽出された。まとめると、①転倒を含めたリスク管理困難、②指示の理解困難、③病識低下による必要性の認識困難と拒否、④行動・心理症状(BPSD; 他患やスタッフへの易怒性・暴言・暴力)などとなる。

3. 認知症で対応に苦慮する症状

「認知症を有する利用者の対応に苦慮する症状(BPSD; 周辺症状)について」の設問には、112施設から図2に示す回答を得た(重複あり; ありと回答した施設数と割合を示す)。暴言暴力87.5%、徘徊83%、易怒性80.4%、脱抑制70.5%と興奮性のBPSDで苦慮している施設が多いが、著しい意欲低下(アパシー)も83%と多かった。

「リハ職が行うリハ以外に、病棟では認知症対策としてどんなケアを行っていますか? 取り組みを簡潔にご紹介下さい」の回答(自由記載)の高頻度語の分析(n=99)では、レクリエーション18、離床12+離床時間6、役割10、散歩6、アクティビティー5、絵5、声5、会話5、行事5、傾聴5、たたむ4+手作業3、折り紙3などが抽出された。日中のレクリエーションやアクティビティー・手作業・イベント・散歩などで離床させる取り組みが主で、傾聴や会話が次いだ。

4. 認知症の評価指標の使用有無

「認知機能の評価」では、HDS-RやMMSEが多くの施設で取り入れられていた。一方、「BPSD(周辺症状)の評価」では、DBDスケールやNPIを実施している施設は少なかった(表2)。

5. 認知症そのものへのリハ

「認知症そのものを主ターゲットにしたリハビリテーションについて」は、21施設より回答を得た。各施設の登録者数は2~62名で、一日あたり12.9名に実施していた。「頻度と時間と期間」については、平均週4.9回、1回20~60分で平均40.8分、期間は1~15カ月間で平均4.0カ月間であった。集団対個別比は平均すると6.6対3.4で、集団が約2/3であった。「リハ内容」については、図3に示す順で

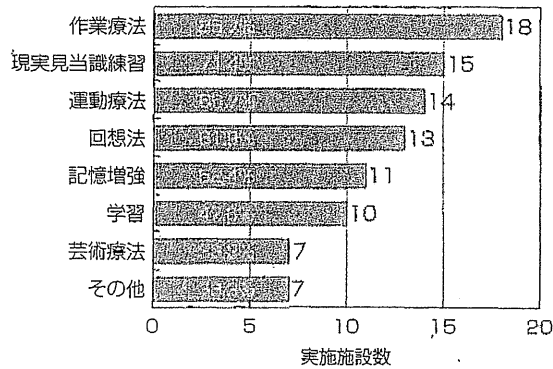


図3 認知症そのものへのリハ内容 (21施設)

あった。

「診療報酬や介護報酬などの算定」については、算定している12施設(57.1%)、していない9施設(42.9%)だった。算定方法については、記載のあった8施設では、疾患別リハビリテーション料が7施設と大部分を占め、このうち脳血管疾患等リハビリテーション料が3施設であり、残り1施設は集団コミュニケーション療法であった。「算定できる方法があれば、認知症そのものに対するリハに積極的に取り組んでいきたいか?」という質問には、回答のあった37施設中、「取り組んでいく」34施設(91.9%)と大部分が取り組む姿勢を示した。

6. 認知症者のリハ実施時の工夫について

「認知症者のリハ実施時に、以下の工夫の効果をどう思いますか? またこのようにしていますか?」の設問で、①楽しい雰囲気をつくる、②認知症者との会話を増やす、③認知症者が役割を持つ、④認知症者を褒める、⑤失敗を防ぐ支援の5項目について、無効・有効の選択と、していない・しているの選択で、回答を105~110施設より得た。図4に示すように、いずれの項目も、9割以上の施設が有効と考え、7割以上の施設が実施していたが、「認知症者が役割を持つ」の実施頻度が若干低かった。

認知症を有するリハ利用者への対応についての自由意見は、以下の4点を尋ねた。

(1) 「コミュニケーションでの注意点」(n=101)

高頻度語の分析から、否定31、傾聴29、説明15、理解13、訴え11、短い11+わかりやすい7+簡潔6+短文4+シンプル3+具体的3、ペース11+ゆっくり10、配慮6、何度6+繰り返す4、受け入れる

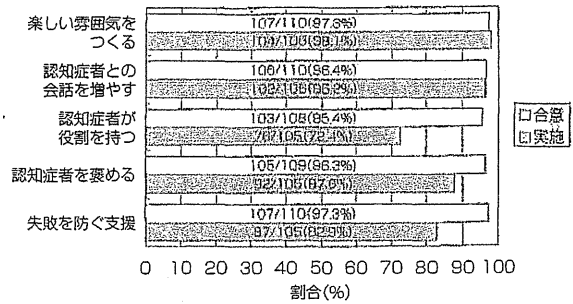


図4 リハ実施時の工夫の合意と実施の割合

認知症者へのリハ実施時の工夫について、5項目を提示して、有効と思う(合意)と実際に実施している(実施)の施設割合(未回答を除いて算出)を表に示した。どの項目も合意は9割を超え、実施も7割を超えた。図中の数値は、該当施設数/回答施設数(割合)を示す。

5+共感5、声5、表情5などが抽出された。①傾聴・否定しない、理解しやすく説明、②短く、ゆっくり、やさしく、繰り返し話す、③本人のペースに合わせてとまとめられる。このほか、褒める、笑顔、共感、ジェスチャー、ボディタッチなど、多くの施設がコミュニケーションにいろいろな工夫を凝らしていた。

(2) 「リハビリテーション実施中の工夫」(n=101)

高頻度語では、興味18、活動17、環境12、繰り返す8、時間8+時間帯5、説明6+理解6、集中6、調整6、家族6、難易度5、確認5、注意5、声掛け5、会話5などが抽出された。①興味を引く活動の取り入れ、②居心地の良い場所・環境、③難易度やペースを調整してエラーレスの活動、とまとめられる。その他多数の工夫が寄せられ、各施設が熱心に取り組んでいた。

(3) 「リハビリテーション実施以外の時間の工夫」(n=96)

高頻度語では、環境17+環境設定7、写真9、トイレ8、離床8、目印8、家族8、自宅7、物品7などが抽出された。①自宅にあったなじみの品の配置や写真、カレンダーなどの環境設定、②トイレ動作をうまく行える工夫、③離床を促進し生活リズムをつくる取り組みなどが多かった。このほか、アロマやアロママッサージ、タッチケアを導入しているところもあった。

(4) 「生活リズムの工夫など」(n=97)

高頻度語では、日中24、レクリエーション22、離床18、役割13、活動12、更衣11+着替え5、参加11、朝10、食事9+食堂5、離床時間6、体操6

などが抽出された。① 日中の離床と活動, ② 役割, ③ 更衣などとまとめられる。

7. ゴール設定での困難

「ゴール設定での困難は」に対する自由記載の高頻度語の解析 (n=92) から, 家族 38, 受け入れ 23, 認知症 12, 理解 11, 独居 9+一人暮らし 3, 退院先 11, 身体機能 9+ADL 5+動作 5 などが抽出された。① 家族の問題が第一で, 受け入れや協力の拒否, 理解が得られない, 老老介護など介護力不足が挙げられた。次いで, ② 独居, ③ 本人の認識・決断不能, ④ 身体機能・生活機能低下, といった困難が多く挙げられた。

8. 在宅復帰支援での困難

「認知症を有することにより, 回答いただいている病棟から在宅復帰に向けた支援で困難となること」の設問で, 「支援が困難となる理由」を次の3項目で尋ねると, 「家族の受け入れ困難」59施設 (40.7%), 「独居」39施設 (26.9%), 「身寄りが無い」23施設 (15.9%) であった (n=104, 重複あり)。

9. 今後の認知症対策と委員会活動 (自由記載)

「今後の認知症対策について」の自由意見 (n=58) では, 家族 7, 理解 7, 地域 7+地域住民 3, 生活 6 が高頻度語であった。① 家族への対策, ② 理解の促進, ③ 地域のリソースを増やして支える仕組みが多く挙げられた。「認知症対策委員会に期待する活動をなるべく具体的に」についての自由意見 (n=52) では, 対応 7, 診療報酬 6+算定 4+加算 4, 病院 6, 地域 5, ケア 4 が高頻度語だった。① 診療報酬化 (新設や加算) と, そのためのエビデンスづくり, ② 認知症への対応ノウハウの情報提供 (事例集, DVD, ホームページ掲載など), が多く挙げられた。

考察

1. 回復期リハ病棟での認知症の現状

認知症は長くりハの阻害因子であるとされてきた。しかし, 高齢者が急増する中で, 認知症合併率が上昇していると推測される。2013年6月に発表された高齢者認知症全国実態調査¹⁾からは, 認知症者が全国で462万人, 65歳以上の高齢者の約15%が

認知症と示された。

これまで, 多数の回復期リハ病棟を対象とした認知症合併率の調査は, 医中誌で検索するかぎり, 曾川²⁾以外に報告していない。今回の大規模な調査では, 112施設の回復期リハ病棟で人数平均32.6% (施設平均35.3%) と3割以上に認知症が認められ, 病棟ごとの割合では21~50%を占める病棟が多かった。しかし, 割合の範囲は, 認知症は0%の施設から大部分が認知症の95.5%の施設まで, ばらつきが大きかった。認知症を合併する脳卒中や整形疾患のリハ患者が増える中で, 認知症対策は喫緊の課題となっている。曾川は, 日本リハ医学会のデータベースに登録された回復期リハ患者のデータ (2010年10月版) を分析し, 脳卒中回復期リハ患者1,911名中1,347名 (70.5%) に認知症を認め, 大腿骨頸部骨折回復期リハ患者182名では59名 (32.4%) に認知症を認めたとしている。今回の調査で, 本邦の回復期リハ病棟の多くが, 入院患者の2~5割に認知症を合併している実態が明らかになった。

また, 認知症を有していても, 診断が6割でなされていない, タイプ分類 (鑑別診断) が約半数でなされていないというように, 診断割合の低いことが特徴だった。この背景には, 認知症を診断できる医師や設備が不足していることや, 保険請求上から診断を躊躇していることがうかがわれる。しかし, きちんと認知症対策を行うには, 認知症であること, およびその原因の診断が必須である。レビー小体型認知症の割合が1.8%と少ないのは, もの忘れ外来で約1割を占める認知症の実態とそぐわないが, これはレビー小体型認知症が見逃されていることと, 幻視やせん妄から入院拒否につながっていると推測される。

評価指標では, MMSEなど認知機能の評価尺度は大部分の施設で使われていたが, BPSDの定量的な評価は大部分の施設で行われていなかった。適切な薬剤選択とリハ・ケアによるBPSDのコントロールは入院継続には必須であり, BPSDの定量的な評価による適切な医療の提供が望まれる³⁾。

BPSDでは, 暴言・暴力, 徘徊, 易怒性などの陽性徴候と, 著しい意欲低下 (アパシー) という陰性徴候の割合が高かった。これらの症状に対して, レクリエーション, 手伝い, 手作業, 声かけなど, 各施設がケアに工夫を行っていた。今後は, BPSDの定量的評価尺度を導入して, 実施しているケアの工

夫の効果を論文などで示すことが望まれる。

2. 認知症へのリハ

認知症そのものへのリハ効果は、メタ分析で、認知トレーニング・認知刺激が認知機能を向上させ、ADLトレーニングが生活機能を向上させ、リラクゼーションや介護者教育などがBPSDを低減することが報告されている⁴⁾⁵⁾。しかし、本邦の回復期リハ病棟で認知症へのリハ効果を示した論文を見つけるため、「回復期リハ」と「認知症」をキーワードに医中誌を検索すると70件の原著論文がヒットするが、ランダム化を加えるとヒットは1件のみで⁶⁾、質の担保された介入研究の論文はほとんどなかった。

山口らは、認知症のリハにおいて脳活性化リハ5原則を提唱している³⁾⁷⁾。①快刺激で笑顔を生む、②コミュニケーションで安心を生む、③認知症の人が役割を持つ、④褒め合う、⑤失敗を防ぐ支援で成功体験、である。今回、この5項目について調査すると、どの項目も、9割以上の施設が有効性を認め、7割以上の施設が実践している実態が明らかになった。今後、若干頻度が低かった「認知症の人が役割を持つ」が広まることが望まれる。認知症のリハでは、「できないこと」よりも「できること（残存能力）」に焦点を当てて、これを引き出すリハが望まれる。認知症の人が持てる能力を発揮して役割を果たし、他者から褒められることが、生活意欲を向上させ、その人の尊厳保持につながる。脳卒中片麻痺の歩行練習の後で毎日褒めると、退院時の歩行スピードが有意に速くなったという介入研究から、褒めることのリハへの効果が示されている⁸⁾。介護老人保健施設（老健）の認知症短期集中リハでも、脳活性化リハ5原則を用いた介入で、認知機能と活力が高まりBPSDと抑うつが低減することが示されている⁹⁾。

今回、認知症そのものへのリハを実施している施設では、集団での実施割合が多かった。老健の「認知症短期集中リハ実施加算」は個別リハであるが、認知症、特にアルツハイマー型認知症では、小グループで、仲間同士のコミュニケーションや助け合いを引き出し、楽しい雰囲気で行うことが有効である³⁾。回復期リハ病棟で集団作業療法を行い、認知機能やうつ、QOLに対して効果があったとする報告がある⁶⁾。このような対応に対して診療報酬上の適切な

評価がなされることが望まれる。

認知症を合併するリハ患者のリハ効果については、曾川²⁾が、脳卒中回復期リハでFIM運動項目利得が非認知症群（564名）18.0、認知症群（1,347名）18.0と両群で変わらず、認知症があっても運動機能が向上し、認知症が阻害因子ではないことを示した。しかも理学療法実施単位数が非認知症群210.0±128.6単位に対して、認知症群は160.5±116.4単位と有意に少ないにもかかわらず（入院期間は有意差なし）、同等の効果を得ていた。一方、大腿骨頸部骨折回復期リハでは、FIM運動項目利得が非認知症群24.5、認知症群17.5と、認知症群で有意に少なかった。しかし、認知症があっても相応の改善がみられることを示した。認知症を合併していても、それを「リハを行わない理由」にしてはいけないことを示している。

3. 診療報酬：認知症対応加算の必要性

認知症を有するリハ患者への工夫（自由記載）は、多くの施設が尊厳を守り、能力を引き出す工夫を試みていることを示している。認知症者がリハ対象者の3割を占めるといふ実態があり、それぞれの施設が工夫をこらして対処している。認知症への適切な対応は、「ゆっくり、丁寧に、優しく、繰り返して」と「寄り添うかかわり」であり、マンパワーが必要である。この「寄り添うかかわり」を認知症対応加算として診療報酬化できれば、回復期リハ病棟で認知症へのより適切なリハ対応が促進され、認知症の人の尊厳がより守られるようになり、その人らしさがより支えられ、本人のリハに取り組む意欲もいっそう高まるであろう。この診療報酬化のためには、「寄り添うかかわり」の効果を論文化してきちんと示すことが、今後求められる。

認知症対策委員会への要望に、診療報酬化が多く書かれていた。診療報酬化に向けて、まずは、パイロット事業として、①認知症そのものへのリハ、②運動器などのリハ疾患に認知症を合併している場合の対応、の2点について、成果を示す必要がある。

また、認知症対応マニュアルを要望する声もあった。

謝辞

本調査にご協力いただいた、協会会員施設のアンケート回答者と、調査用ホームページ作成などにご尽力いただいた協会事務局の吉野信様に深謝します。

文献

- 1) 朝田 隆, 他: 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応
- 2) 曾川裕一郎: 認知症患者の日常生活動作, 認知機能, 退院後転機に対するリハビリテーション効果について—日本リハビリテーション医学会患者データベースの分析. *臨床リハ* 21: 716-720, 2012
- 3) 山口晴保, 他: 認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント 第2版. 協同医書出版社, 2010
- 4) Olazarán J, et al: Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30: 161-178, 2010
- 5) Woods B, et al: Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD005562, 2012
- 6) 磯 直樹, 他: 集団活動における作業工程の進め方の違いが認知症者の精神・心理機能へ及ぼす影響—回復期リハビリテーション病棟における介入研究. *作業療法* 30: 20-28, 2011
- 7) Yamaguchi H, et al: Overview of non-pharmacological intervention for dementia and principles of brain-activating rehabilitation. *Psychogeriatrics* 10: 206-213, 2010
- 8) Dobkin BH, et al: International randomized clinical trial, stroke inpatient rehabilitation with reinforcement of walking speed (SIRROWS), improves outcomes. *Neurorehabil Neural Repair* 24: 235-242, 2010
- 9) 関根麻子, 他: 老健における認知症短期集中リハビリテーション: 脳活性化リハビリテーション5原則に基づく介入効果. *Dementia Jpn* 27: 360-366, 2013

Book Review

「実践! ロコモティブシンドローム 第2版—自分の足で歩くためのロコトレ」

中村耕三 (著)



<評者> 八木下久美子
JA 静岡厚生連訪問看護ステーションなかいず, 理学療法士

長寿世界一になったわが国日本ですが, 健康寿命 (健康上の問題がない状態で日常生活を送れる期間) との隔たりは大きく, 男性で約 9 年, 女性で約 12 年の差があるそうです。また, 読売新聞社の調査によると介護を受ける際に「最低限, 自力でしたいこと」の 1 位は「排泄」だということです。

運動器の障害により移動機能が低下した状態のロコモティブシンドローム (以下, ロコモ) が日本整形外科学会から提唱されたのは 2007 年 9 月です。まだまだ日本において聞き慣れない方が多くいらっしゃるように思います。本書ではページを開くと最初にロコモチェック表が現れます。そして当てはまった項目別具体的なトレーニング (以下, ロコトレ) のページに飛べるつくりになっています。ロコトレは簡単かつ安全な方法ばかりが紹介されますので幅広い方々に役立つことと思います。

在宅リハにかかわる私としては, 利用者様をはじめ介護されているご家族や地域の方々にも広めていく必要性を改めて感じました。

ロコトレの方法のみならずロコモの概念や解剖も交えた基礎疾患なども丁寧にわかりやすく解説され, クリップボードには二足歩行ロボットが歩ける理由や帰還後の宇宙飛行士にリハが必要な理由など興味深い事柄がたくさん書かれています。またロコモ対策の食生活や献立も掲載されています。

リハやケアにかかわる専門家の方はもとより, 一般の方々にもロコモを理解していただくためにぜひ読んでいただきたい一冊となっています。

車や電車など文明の利器に頼ってしまいがちな現代の私たちですが, 「いつまでも自分の足で歩き, 人様にシモのお世話にならず元気に長生き!」を目指し今日からロコトレしませんか? (A5 判/136 頁/2,000 円+税/三輪書店/2014 年)


 原著

リバスチグミン貼付薬（イクセロン[®] パッチ）の 実践的投与経験

山口 晴保¹⁾, 牧 陽子¹⁾, 山口 智晴¹⁾, 松本 美江²⁾
中島 智子²⁾, 野中 和英²⁾, 内田 成香²⁾, 高玉 真光²⁾

要 旨

【目的】アルツハイマー型認知症へのリバスチグミン貼付薬（イクセロン[®] パッチ）投与の後方視研究を行った。【方法】対象はもの忘れ外来の44例（79.8±6.7歳）で、評価はMMSE他を行った。【結果】1) 経緯と有害事象：44例中16例が4～20週で投与中止となった。その理由は皮膚症状が11例と多くを占めた。継続例は28例で、47.87±27.0週間、16.2±3.5mgを投与し、うち21例が18mgで継続投与であった。2) 効果：メマンチン併用5例を除き、MMSEを前後比較できた20例で、投与前18.0±6.6点から26.1±19.9週間後に20.2±6.2点と有意に改善した（ $p=0.022$ ）。3) 有効5例を個別に紹介した。【まとめ】リバスチグミン貼付剤は認知機能維持・改善効果が優れているが、皮膚症状対策が必要である。

Key Words : リバスチグミン, アルツハイマー型
認知症, 皮膚症状

1. はじめに

アルツハイマー型認知症（Alzheimer-type dementia; AD）治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（acetylcholinesterase inhibitor; AChEI）はドネペジルに限られていたが、2011年にガランタミンとリバスチグミンが本邦で使えるようになった。リバスチグミン内服薬は海外で使われたが消化器系の副作用が多いため、貼付剤が開発され（Winblad et al.; 2007）、本邦では貼付薬が発売された。

リバスチグミンには、AChEに加えてブチリルコリンエステラーゼ（butyrylcholinesterase; BuChE）も阻害する作用がある。AD脳でのACh分解の主役は、初期にはAChEであるが、進行とともにAChEが減り、グリア細胞に由来するBuChEが増える（Ballard, 2002）。したがって、リバスチグミンは高度のADでも効果を発揮することが期待される薬剤であり、米国で実施された高度ADを対象とした大規模臨床試験で高用量製剤（本邦では認可されていない27mg貼付薬）の有効性が示され（Farlow et al., 2013）、高度ADに適応拡大となった。

発売前の国内臨床試験では、859例を対象として18mgの貼付薬を24週間、二重盲検で投与した結果、

Rivastigmine transdermal patch (ExelonTM) in clinical practice
Haruyasu Yamaguchi¹⁾, Yohko Maki¹⁾, Tomoharu Yamaguchi¹⁾, Mie
Matsumoto²⁾, Tomoko Nakajima²⁾, Kazuhide Nonaka²⁾, Haruka
Uchida²⁾, Masamitsu Takatama²⁾

¹⁾群馬大学大学院保健学研究科 [〒371-8514 前橋市昭和町3-39-22]

Gunma University Graduate School of Health Sciences [3-39-15
Showa, Maebashi 371-8514, Japan]

²⁾老年病研究所附属病院認知症疾患医療センター
Geriatrics Research Institute and Hospital

ADAS-Jcog での認知機能低下抑制効果が示され (Nakamura et al., 2011), さらに, その後の経過観察で, 生活機能として IADL やコミュニケーション能力の維持効果が示されている (中村ら, 2012b).

今回, AD の 49 例に投与した経験をまとめた. これは研究プロトコルにしたがって実施した前向き研究ではなく, 一臨床医の後ろ向き研究であり, データは不完全であるが, 筆者の経験が, 一人ひとりの患者に向き合う診療に役立つと思ひ執筆した.

2. 対象と方法

2 医療機関（一般病院と診療所）のもの忘れ外来で, 2011 年 8 月～2013 年 4 月までにリバスチグミン貼付薬（全例イクセロン®パッチ）を投与した AD の 49 例のうち, 3 か月以内にかかりつけ医などへの転医や診療中断で経過を追えなかった 5 例を除く 44 例, 79.8±6.7 歳（平均±標準偏差）を分析の対象とし, 後方視的に検討した. AD の 44 例中 8 例では MRI で虚血性大脳白質病変や基底核のラクナ梗塞を認めた. 重症度は, 軽度認知症 (CDR 1) 32 例, 中等度認知症 (CDR 2) 9 例, 重度認知症 (CDR 3 であるが, MMSE は 8～11 点で歩行可能なレベル) 3 例であった. AD の診断基準は NINCDS-ADRDA criteria (Dubois et al., 2007) を用いた.

AChEI 治療歴無し 30 例, 他の AChEI からの切り替え 14 例（ドネベジルから 11 例, ガランタミンから 3 例）であった.

投与量は 4 週ごとに 4.5 mg 増量して 18 mg

(10 cm²) で維持を原則としたが, 有害事象が見られた場合は, 介護家族や本人と相談して減量または中止とした.

併用薬については, メマンチン 10 mg/日が 2 例, 20 mg/日が 3 例, 抑肝散 2.5 g/日が 4 例, 5.0 g/日が 1 例で, 抗精神病薬は併用していない. これらの併用薬はリバスチグミン貼付薬使用前から継続使用しており, 評価期間中に用量の変更はなかった.

Mini-mental state examination (MMSE; Folstein et al., 1975) を, 投与開始前と 3 か月以上経過後に評価した. 一部の症例（症例呈示）では, 認知症の行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) の指標として dementia behavior disturbance (DBD) スケール (溝口ら, 1993) や Neuropsychiatric Inventory (NPI; 博野ら, 1997), 介護負担の指標として Zarit-8 (荒井ら, 2003) を用いた.

投与前後の比較には, Wilcoxon 符号順位検定を用いた. 年齢の群間比較は t 検定を用いた.

臨床データの利用については, 事前に本人や家族より了解を得た. なお, 本研究は群馬大学医学部疫学倫理委員会の承認を得ている.

3. 結果

3.1. 投与の経緯と有害事象

44 例中 28 例 (80.7±7.3 歳) が継続投与, 16 例 (78.9±6.1 歳) が投与中止となった (Table 1). 両群の年齢に有意差はなかった ($p=0.40$).

Table 1. Relation between dose at discontinuation and reason

Dose	4.5 mg	9 mg	13.5 mg	18 mg	Total
Discontinuation	5	3	3	5	16
Reason					
Skin irritation	2	2	2	5	11
Hyperactivity/irritability	2	1	0	0	3
Request of oral medicine	1	0	0	0	1
Cognitive decline*	0	0	1	0	1

*Switched form donepezil



Fig. 1. Example of skin irritation, causing discontinuation at 9 mg.

Caregiver everyday changed the place downward with changing right and left side for 1 week. Intense inflammation continued for 3 days after removing the patch, even though the subjects used skin moisture cream.

中止群の投与期間は 9.9 ± 5.7 週 (4~20 週) で、中止時の用量は 11.3 ± 5.7 mg であった。この 16 例中 6 例は投与開始 3 か月の時点では継続例であったが、その後の継続中に中止となったので、3 か月経過時点での中止は 10/44 (23%) である。中止の理由は皮膚症状 (発赤と掻痒など) が 11 例 (投与開始 49 例中の 22%; 解析 44 例中の 25%) と、中止 16 例の 2/3 を占めた (Fig. 1)。9 mg 以上となつてから中止した 11 例では 9 例が皮膚症状で、用量が増えると皮膚症状が問題となった。残り 2 例のうち 1 例は過活動・易怒性、1 例は切り替えにより認知機能が低下しドネベジルへの復帰を家族が希望した。一方 4.5 gmg で中止した 5 例の理由は、皮膚症

状が 2 例で、過活動・易怒性が 2 例、内服を希望が 1 例であった。胃腸障害による中止例はなかった。

継続できた 28 例では、 47.8 ± 27.0 週間と約 1 年間にわたって、 16.2 ± 3.1 mg を投与した。このうち 22 例が 18 mg で継続投与できた。減量投与は、9 mg の 5 例と 13.5 mg の 1 例の合計 6 例 (継続 28 例中の 21%) で、嘔気・嘔吐などの胃腸障害が減量理由であった。減量により胃腸障害が消失して継続でき、中止には至らなかった。

3.2. 評価結果

認知機能に影響を及ぼすことが推測されるメマンチンの併用 5 例を除き、投与開始 3 か月以降に認知機能を事後評価できた 20 例で認知機能の評価を前後比較した。継続期間 26.1 ± 19.9 週間、投与量 16.2 ± 3.1 mg/日の時点で事後評価を行うと、MMSE は投与前 18.0 ± 6.6 点から、投与後 20.2 ± 6.2 点と有意に改善した ($p=0.022$; Wilcoxon 符号順位検定) (Table 2)。

この 20 例を、AChEI 治療歴無し例と切り替え例に分けると、治療歴無し 14 例では MMSE が 18.1 ± 6.8 点から 20.1 ± 6.1 点へと上昇したが、統計学的な有意差がみられなかった ($p=0.114$)。ドネベジルなどからの切り替え 6 例でも 17.7 ± 6.8 点から 20.2 ± 7.1 点と上昇したが、有意ではなかった ($p=0.084$) (Table 3)。

このほか、介護家族の声として、生活意欲の向上が多く聞かれた。

3.3. 有効例

MMSE が 6 点以上上昇した 4 例と、易怒性があつても投与でき BPSD が軽減した 1 例を示す。

症例 1: 70 代後半の女性。もの忘れて始まり徐々に進行し、初診時 MMSE 22 点だった。AD と診断し、

Table 2. Change of MMSE score

	Pre	Post	P value [#]
All (n=20)	18.0±6.6	20.2±6.2	0.022*
AChEI untreated (n=14)	18.1±6.8	20.1±6.1	0.114
AChEI switched (n=6)	17.7±6.8	20.2±7.1	0.084

[#] Wilcoxon signed-rank test; * <0.05

ガラントミン 8 mg/日で開始したが、4日で嘔吐が出現し、4 mg 朝のみに減量しても易怒性が出て中止した。1か月の休薬後にリバスチグミン貼付薬を開始した（開始時 MMSE 21 点）。3か月後の 13.5 mg で嘔気が出現し、9 mg に減量したが、エンメプラゾールを併用して 18 mg に増量可能で、18 mg を継続した。開始から 1年6か月後に MMSE 27 点（+6 点）と改善した。畑に行ったり草むしりなどが日課で自宅にて過ごし、デイサービスには通っていない。リバスチグミン貼付薬では易怒性が出現しなかった。

症例 2：70 代前半の女性。もの忘れが出現してから 4 年経過し、初診時 MMSE 8 点だが、農家で 1 人暮らしのため、受診が遅れた AD 例である。デイサービスなどの利用なく、娘が通って介護をしている。治療前は、もの盗られ妄想などの BPSD が高度で NPI 29 点だった。1 人暮らしで内服管理ができないため、リバスチグミン貼付薬を娘が毎日貼ることで開始した。抑肝散 2.5/夕を併用し、順調に 18 mg まで増量すると、4 か月後には MMSE 16 点（+8 点）まで改善した。介護保険を申請し、デイサービスを週 3 回利用するようになったことも好影響している。その後投与開始から 1 年が経過して（18 mg 継続）、MMSE は 11 点（+3 点）、NPI は 5 点（-24 点）まで改善し、娘の支援で穏やかに独居を続けている。

症例 3：80 代後半の女性。8 か月前からもの忘れが多くなった。脳梗塞の既往歴はあるが、運動麻痺はない。MMSE 14 点、DBD 18 点で、MRI にて大脳基底核のラクナ梗塞を認めた。リバスチグミン貼付薬を開始し、順調に 18 mg に増量して 7 か月の時点では、自分から日にちを確認する、洗濯機のボタンを押すなど、生活意欲が向上し、ウロウロすることもなくなった。開始 10 か月後には MMSE 20 点（+6 点）となった。開始前は落ち着きがなかったが、1 年後には色鉛筆を使って 1 時間集中して描くことが可能となり、素晴らしい色使いを示した（Fig. 2）。当初は家族が施設入所を希望して受診したが、デイサービスを週 2 回使い、1 年 8 か月後（18 mg）も在宅生活を継続できている。



Fig. 2. Case 3 colored this picture. She became able to concentrate on coloring for 1 hour after treated with rivastigmine transdermal patch for 1 year, although she could not use color pencils before the treatment.

症例 4：80 代後半の男性。2 年前からもの忘れがあり、置き忘れが多発し、同じことを何度も尋ねる、道に迷うなどの症状が加わり受診した。MMSE 24 と得点は高かったが、視空間認知機能が低下しており、AD と診断した。リバスチグミン貼付薬を開始し、13 か月後（18 mg 継続）に MMSE 30 点（+6 点）に上昇し、生活意欲も向上し、日々の生活を楽しんでいる。改善要因として、会長を務める会社に毎日通うという日課を持っていた。

症例 5：70 代後半の男性。20 年前と 4 年前に脳梗塞の既往があるが、運動麻痺はない。最近もの忘れが目立つようになり、易怒性もあり受診した。初診時、MMSE 21 点、HDS-R 17 点、ADAS-Jcog 14.4 点、NPI 18 点（興奮、無為無関心、脱抑制、易刺激性）、Zarit-8 7 点であった。MRI では大脳基底核のラクナ梗塞と虚血性大脳白質病変を認めたが、大きな梗塞巣はなかった。リバスチグミン貼付薬を開始 3 か月後（13.5 mg）、MMSE 23 点（+2 点）、Zarit-8 4 点（-3 点）と改善した。5 か月後（18 mg）には NPI 12 点（-6 点；興奮、脱抑制、易刺激性の項目が消失）と改善した。易怒性があっても AChEI を使うことができ、認知機能向上とともに BPSD や介護負担が軽減した例である。

4. 考 察

今回、認知機能再評価まで平均 26 週間の投与で MMSE の有意な改善がみられた。本剤の国内臨床試験（24 週投与）では、認知機能の低下抑制効果が示されたのみで、改善は示されなかった。発売後に国内で発表された論文では、安間 & 安間（2012）が 18 mg 継続投与 57 例で、MMSE が使用前 19.2±5.2 点から使用后 22.0±5.0 点と有意に上昇した（ $p < 0.001$ ）と、報告している。上田ら（2013）の 94 例では、HDS-R が使用前 16.2±4.8 点から使用后 17.8±5.7 点へと上昇したが、有意差はなかった。さらに、上田ら（2013）は 20 例で使用前後の脳血流 SPECT 所見を比較して、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、さらには視床や脳幹と広い範囲で脳血流が増えたと報告している。そして、前頭葉の血流改善が自覚・他覚症状の改善に関連していたという。

AChEI 治療歴無し例と切り替え例に分けると、両群ともに認知テストスコアの平均点が、有意ではないが上昇した。上田ら（2013）は、切り替え例でも治療歴無し例と同様に有効だと報告している。他の AChEI 使用例で効果がみられない場合は、本剤に切り替えてみるのも一つの方法であろう。

本剤は AD の進行とともに増加する BuChE の阻害作用も有するので、高度 AD でも有効性が期待されることから、やや重度に進行した 3 例（投与前 MMSE 8~11 点）も対象に含めた。このうちの 2 例では投与後評価で MMSE が 8 → 17 点、11 → 14 点と上昇した。高度 AD の 716 例をランダム化した米国での臨床試験（Farlow et al., 2013）により、認知機能と生活機能への有効性が示され、米国では 2013 年 6 月に高度 AD にも適応が拡大された（日本より高用量の 27 mg 製剤であるが）。

本剤の第一の特徴は、貼付薬という剤形にある。このため、貼っている間は血中濃度がほぼ一定に保たれ、嘔吐・嘔気などの胃腸障害発現頻度が少ない（Winblad et al., 2007）。さらに、剥がすとその効果が速やかに消える（半減期は約 3 時間）。このメリットは副作用出現時にある。嘔吐・嘔気などの胃腸障

害が出て、剥がすことによって速やかに消失する。生じる可能性のある副作用を事前に伝え、さらに副作用と思われる症状が出たらすぐに剥がすように本人・介護者に伝えておくことが、継続投与に有用であった。今回、胃腸障害が出現した場合は 9 mg や 13.5 mg に減量することで継続が可能となり、胃腸障害による中止が一例もなかったことは特筆できる。本剤は、4.5 mg で治療開始 4 週間後の段階で、本人・家族介護者から、「元気になった」「意欲が出た」「同じことの繰り返しが減った」などの効果が指摘されることが多く、「効いているので減量してでも続けたい」という家族の声が多かった。

カナダで 1,204 例を対象とした研究では、18 か月後も認知機能や生活機能が維持され、さらに、内服薬から切り替えた症例の介護者の 88% が、経口薬よりも貼付剤の方が好ましいと答えている（Gauthier et al., 2013）。その理由として、使いやすさ（56%）や本人の好み（43%）などをあげている。今回の研究でも、「服薬を確認できて良い」という介護者の声が聞かれた。このほか、誤嚥性肺炎で内服困難例に貼付剤が有効だという報告もある（工藤ら, 2012）。

この貼付薬であるが故に、皮膚症状によって 11 例（22%）の脱落例が出た。安間 & 安間（2012）の 94 例中では皮膚症状による中止が 5 例（5%）あった。上田ら（2013）の 94 例中では、局所皮膚発赤 17 例（18%）、そう痒 15 例（16%）であったが、これらによる中止率は 2% であった。谷内（2012）の 22 例中では 2 例（9%）が皮膚症状で中止している。発売前の国内臨床試験（24 週）では、貼付部位の発赤が 39.4%、搔痒が 34.8% でみられているが（Nakamura, 2011）、皮膚症状で中止に至ったのは 8% であった（ノバルティスファーマ, 2012）。海外では、ヨーロッパで行った Winblad ら（2007）の皮膚症状での中止 2% や、米国で行った Cummings ら（2012）の貼付部位の紅斑 5.7%、搔痒 3.9%（中止率は記載無し）と、皮膚症状発現率や中止率が低い報告がある一方、カナダでの 18 か月投与の研究では約 1 割（搔痒 4%、紅斑 2.9%、貼付部位紅斑 1.6%、貼付部位搔痒 0.7% などの記載）が皮膚症状

で中止しており（Gauthier et al., 2013）、また韓国でも皮膚症状で11%が中止という報告がある（Han et al., 2011）。

筆者らはQOLの面から発赤や掻痒を重く捉えて投与中止したので、皮膚症状による高い中止率となった。安間 & 安間（2012）は、ステロイドホルモン剤を貼付前使用すると皮膚症状を低減できるとしており（中村はローションタイプを奨めている；中村, 2012a）、そのような処置で脱落例を減らしていると推測される。しかし、行き過ぎた医療のパターンリズムは控えねばならない。

皮膚症状による脱落例を減らすためにはスキンケアが重要であり、保湿剤（ヒルドイド®）の使用も推奨されるが（中村, 2012a）、一方で、接着成分の見直しという根本的な改善も望まれる。

AChEIで易怒性が出現することを、筆者は訴えてきた。筆者の外来はBPSDによる紹介患者が多いので、ドネペジル投与例の約1割に易怒性が見られ、減量で軽快することを報告した（山口ら, 2010）。今回のリバスチグミン投与では、4.5 mgで2例、13.5 mgで1例に過活動・易怒性が見られて中止した。このような場合、メマンチンを使うと落ち着き、その後に再開することも可能である。筆者は、抗精神病薬を追加してAChEIを継続することは好ましくないと考えている。一方、他剤で易怒性が見られた症例でも、リバスチグミン貼付剤で易怒性が生じなかった例（症例1）や、易怒性があっても使えた例（症例5）を示した。リバスチグミン貼付薬は、AChEIの中では易怒性が比較的生じにくい薬剤と思われる。

本剤は18 mgが維持用量になっているが、少量から有効な例や副作用により増量できない場合があり、添付文書に「適宜減」が加わることが望まれる。本来、医師には処方裁量権があるが、減量投与のレセプトが切られる可能性があることから、院外薬局からは減量投与をしないで欲しいと苦情が寄せられる。患者の状態によっては、「適宜減」が可能となるような添付文書上の柔軟性が期待される。

認知症は経過の長い疾患である。4週ごとにゆっくりと増量しながらその人の適量を見つけ、また経

過と共にその量を適宜見なおしていくという実践臨床の姿勢（ガイドラインを基本に、一人ひとりの患者の症状に合わせた医療）が必要であろう。メマンチンについても、20 mgでは過量で、10 mgが適量のケースが相当あることを指摘した（山口ら, 2012）。添付文書と診断だけを元にした機械的な処方ではなく、患者・介護者の声に耳を傾けることが、その薬剤の真価を発揮させると考える。

文 献

- 荒井由美子, 田宮菜奈子, 矢野栄二 (2003) Zarit 介護負担尺度日本語版の短縮版 (J-ZBI_8) の作成: その信頼性と妥当性に関する検討. 日老医誌 40: 497-503
- Ballard CG (2002) Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. *Eur Neurol* 47: 64-70
- Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, Molinuevo JL, Kressig RW, Downs P, Caputo A, Strohmaier C (2012) Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 33: 341-353
- Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. (2013) A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther* [Epub ahead of Print]
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6: 734-746
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-Mental State"; a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 12: 189-198
- Gauthier S, Robillard A, Cohen S, Black S, Sampalis J, Colizza D, de Takacs F, Schechter R; on behalf of the EMBRACE investigators. (2013) Real-life effectiveness and tolerability of rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: The EMBRACE study. *Curr Med Res Opin* 29: 989-1000
- Han HJ, Lee JJ, Park SA, Park HY, Kim JE, Shim YS, Shim DS,

- Kim EJ, Yoon SJ, Choi SH (2011) Efficacy and safety of switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch in patients with probable Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* 7: 137-142
- 博野信次, 森 悦朗, 池尻義隆, 今井 徹, 下村辰雄, 橋本衛, 山下 光, 池田 学 (1997) 日本語版 Neuropsychiatric Inventory-痴呆の精神症状評価法の有用性の検討. *脳と神経* 49: 266-271
- 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫 (1991) 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老精医誌* 2: 1339-1347
- 工藤千秋, 本多 満, 中村 祐 (2012) 誤嚥性肺炎により入院したアルツハイマー型認知症患者におけるリバスチグミンパッチの認知機能悪化抑制効果: 入院中も貼付型アルツハイマー型認知症治療薬を継続使用することは有効か? *老精医誌* 23: 1129-1132
- 溝口 環, 飯島 節, 江藤文夫, 石塚彰映, 折茂 肇 (1993) DBD スケール (Demetia Behavior Disturbance Scale) による老年期痴呆患者の行動異常評価に関する研究. *日老医誌* 30: 835-840
- Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, Graf A, Shirahase T, Kim H, Fujii A, Mori J, Homma A (2011) A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 1: 163-179. doi: 10.1159/000328929
- 中村 祐 (2012a) 3つのコリンエステラーゼ阻害薬と MNDA 受容体拮抗薬. *Prog Med* 32: 2563-2569
- 中村 祐, 今井幸充, 繁田雅弘, 白波瀬徹, 金 孝成, 藤井章史, 森 文治, 本間 昭 (2012b) 軽度および中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした rivastigmine パッチの国内第 IIb/III 相試験における事後の追加解析結果: ADAS-Jcog, DAD, MENFIS, BEHAVE-AD, および改訂クリクトン尺度の下位項目別の探索的追加解析. *臨床精神薬理* 15: 575-583
- ノバルティスファーマ (2012) イクセロン® パッチ, 医薬品インタビューフォーム
- 谷内弘道 (2012) アルツハイマー型認知症の認知機能に対するリバスチグミンの効果. *Progress in Medicine* 32: 2145-2149
- 上田 孝, 近藤隆司, 矢野英一, 小城亜樹, 小田憲紀, 黒木修平, 黒木詠治, 村山知秀 (2013) 局所脳血流から見たリバスチグミンパッチの有用性について. *新薬と臨床* 62: 242-251
- Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R (2007) A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 22: 456-467
- 山口晴保, 牧 陽子 (2010) 塩酸ドネペジルの有害事象と少量維持投与の必要性 易怒性や暴言・暴力などの効き過ぎ症状と循環器系有害事象の低減. *老精医誌*, 21 (増刊 II): 127
- 山口晴保, 牧 陽子, 山口智晴, 松本美江, 中島智子, 野中和英, 高玉真光 (2012) 認知症への memantine 実践的投与: 沈静効果による介護負担軽減と活動性低下などの副作用を減らす減量投与について. *臨床精神薬理* 15: 1517-1524
- 安間芳秀, 安間祥子 (2012) アルツハイマー病治療のための新たな経皮吸収型リバスチグミンパッチ剤の著効例報告: 単独療法と併用療法についての考察. *老精医誌* 23: 1109-1115

Rivastigmine transdermal patch (Exelon™) in clinical practice.

Haruyasu Yamaguchi¹, Yohko Maki¹, Tomoharu Yamaguchi¹, Mie Matsumoto², Tomoko Nakajima², Kazuhide Nonaka²,
Haruka Uchida² and Masamitsu Takatama²

¹Gunma University Graduate School of Health Sciences

²Geriatrics Research Institute and Hospital

Purpose : Practical clinical application of rivastigmine transdermal patch for Alzheimer-type dementia.

Participants : 44 outpatients, aged 79.8 ± 6.7 y, of memory clinic.

Medication : Dose of rivastigmine transdermal patch (Exelon™) was increased up to 18 mg (10 cm^2 ; 9 mg/day), if adverse effect was not appeared.

Evaluation : Cognitive function was evaluated by Mini-mental state examination (MMSE).

Results : In 44 subjects, 16 discontinued at 4 to 20 weeks by adverse events : 11 with skin irritation, 3 with mental irritability and 2 others. Remaining 28 subjects continued the medication, and MMSE score was significantly improved ($n=20$, $p=0.022$, Wilcoxon) from 18.0 ± 6.6 to 20.2 ± 6.2 . We described clinical courses of 5 subjects, who showed marked improvement.

Conclusion : Treatment with the rivastigmine transdermal patch has significant benefit to maintain/improve cognitive function. However, high-frequency adverse events of skin irritation should be prevented.

Address Correspondence to Dr. Haruyasu Yamaguchi, Gunma University Graduate School of Health Sciences (3-39-15 Showa, Maebashi 371-8514, Japan)

