

Effect of donepezil on sleep and activity in Alzheimer's disease: actigraphic and polysomnographic assessment

Junya TSUKADA¹⁾, Soichi MIZUNO²⁾, Tetsuya KAWAMUKAI³⁾,
Yoshiaki KIYOHARA¹⁾, Michihiko MATSUSHITA¹⁾, Koji OGOMORI¹⁾,
Yasushi INAMI⁴⁾, Ryoji NISHIMURA¹⁾, Jun Horiguchi³⁾

¹⁾ Department of Psychiatry, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Department of Psychiatry, Mihara Hospital

³⁾ Department of Psychiatry, Shimane University School of Medicine

⁴⁾ Ehime Rosai Hospital

Abstract

Objective: To examine the effect of donepezil on sleep and activity in patients with Alzheimer's Type Dementia (ATD) using polysomnography and actigraphy.

Methods: Ten patients with mild to moderate ATD (mean Clinical Dementia Rating score: 1.5 ± 0.5 , mean age 76 ± 6.2 years) were studied. Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version (ADAS-Jcog), polysomnography, and 7-day recording of actigraphy data were performed at baseline. Following baseline assessment, 5 mg of donepezil was administered in the morning for 6 weeks. Following this treatment period, the same examinations were performed in all patients.

Results: After 6 weeks treatment with donepezil, daytime activity increased significantly after 6 weeks. Similarly, rapid eye movement (REM) sleep ($p < 0.01$) and sleep efficiency ($p < 0.05$) increased significantly compared with baseline. Although the ADAS-Jcog score did not decrease significantly, there is significant positive correlation between the decrease in the ADAS-Jcog score and the increase in daily activity.

Conclusion: Donepezil treatment enhances daytime activity, sleep efficiency and REM sleep. In addition, there is significant positive correlation between the decrease in the ADAS-Jcog score and the increase in daily activity. These results suggest that donepezil activates central cholinergic systems and reduce daytime sleepiness. Moreover, reduction of daytime sleepiness may cause increase of attention and improve cognitive abilities.

Key words : Donepezil, Sleep, Mortor activity, Alzheimer's type dementia

塩酸ドネペジルがアルツハイマー型認知症患者の 睡眠におよぼす効果について：アクチウオッチを用いた検討

塚田 淳也¹⁾, 水野 創一²⁾, 川向 哲也³⁾,
清原 義明¹⁾, 松下 満彦¹⁾, 尾籠 晃司¹⁾,
稲見 康司⁴⁾, 西村 良二¹⁾, 堀口 淳³⁾

¹⁾ 福岡大学医学部精神医学教室

²⁾ 三原病院

³⁾ 島根大学医学部精神医学講座

⁴⁾ 愛媛労災病院

要旨：今回我々は、コリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルがアルツハイマー型認知症患者の睡眠と認知機能、日中および夜間の活動量に及ぼす効果について検討を行なった。10名の軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者に対して、ドネペジル 5mg/日毎朝食後投与を6週間行い、その前後で終夜睡眠ポリグラフ、ADAS-Jcog 検査、アクチウオッチによる活動量の記録を行なった。結果として、投与前後において日中の活動量、REM 睡眠、睡眠効率が統計学的に有意に増加した。また、日中活動量の増加度と ADAS-Jcog 得点の減少度とに有意な正の相関を認めた。ドネペジルが中枢神経系のアセチルコリン神経系を活性化しアルツハイマー型認知症患者の日中の傾眠傾向を改善した結果、日中の活動量が増加し、注意力、集中力の増加と認知機能の改善がもたらされたと考えられた。

キーワード：塩酸ドネペジル，アルツハイマー型認知症，睡眠，活動量

はじめに

アルツハイマー型認知症は認知症性疾患の中でも大きな割合を占めており、進行性の認知機能の低下を特徴とする疾患である¹⁾。高齢者人口の増加に伴い、認知症性疾患に関する知見の重要性が高まり、それに関する研究が増加している。アルツハイマー型認知症の病因については明らかではないが、神経病理学および生化学的研究において、アセチルコリン作動性神経の起始核である前脳基底部の Meynert 基底核の神経細胞数の減少²⁾や、アセチルコリンの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼが脳皮質や海馬などで減少していること³⁾が報告されている。こうしたアセチルコリン作動性神経の障害がアルツハイマー型認知症における認知機能障害に関与していると考えられている。

また、アルツハイマー型認知症では認知機能の低下のみではなく、人格変化や幻覚、妄想、また行動面での障害など多彩な症状が発現することが指摘されている⁴⁾。これらの症状のうち睡眠障害についても多数の先行研究が報告されており⁵⁾、睡眠障害と認知機能の低下などについても検討されつつある。

一般的に高齢者では加齢に伴い睡眠特性が変化するが、アルツハイマー型認知症患者においてはその傾向はより顕著となり、中途覚醒の時間と回数の増加や徐波睡眠と REM 睡眠の割合および REM 密度の減少、あるいは日中の居眠りなどを含む睡眠覚醒サイクルの障害などを高率に認める⁶⁾。一方、睡眠と記憶との関連についても多くの報告がされている。例えば記憶の固定や定着において REM 睡眠が重要な役割を果たしていることが報告されており⁷⁾、アルツハイマー型認知症の睡眠障害と認知機能とが密接に関連する可能性が示されている。一般的に介護の必要な患者の睡眠障害は介護者にとっても肉体的・精神的に大きな負担となる⁸⁾。患者の入眠障害や中途覚醒等のためのケアが原因で介護者の睡眠が障害され、それらの結果として在宅ケアが破綻し、施設ケアに頼らざるを得なくなる場合

もあろう⁹⁾。すなわちアルツハイマー型認知症の患者の睡眠障害は、認知機能との関連だけでなく患者と介護者の生活の質にも大きく影響する問題である。

ところでアルツハイマー型認知症の治療においては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が用いられる機会が増加している。このアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の一つである塩酸ドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼの作用を阻害してコリン作動性神経系を活性化し認知機能の改善を目指すことを主な使用目的とする薬物である¹⁰⁾。このドネペジルを健常成人に投与したところ、REM 睡眠が増加したといった報告¹¹⁾や REM 睡眠の異常である悪夢が出現したとの報告¹²⁾などがあるが、ドネペジルが睡眠にどのような影響を与えるのかについては、いまだ一定の見解は得られていない。

そこで今回著者らは、アルツハイマー型認知症患者に対するドネペジルの投与が患者の睡眠と認知機能、および日中、夜間の活動量とに及ぼす影響を評価検討することを目的に以下の研究を実施し、興味ある結果が得られたので報告する。

対象と方法

1. 対象

島根大学医学部附属病院精神科・神経科で加療中の患者のうち、以下の条件を満たす軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者 10 名を対象とした。

- 1) NINCDS-ADRDA の診断基準¹³⁾の「ほぼ確実」の基準を満たす
- 2) Clinical Dementia Rating 得点¹⁴⁾において、1 または 2
- 3) 頭部 MRI 検査において、アルツハイマー型認知症が疑われる以外の明らかな器質性疾患が存在しない
- 4) 一般血液検査や理学的検査、神経学的検査で特記すべき異常所見を認めない
- 5) 睡眠に影響を及ぼす精神疾患、身体疾患 および薬

物の使用がない

- (1) 精神および睡眠関連疾患: うつ病, 統合失調症, 睡眠時無呼吸症候群, 周期性四肢運動障害, 睡眠時行動異常など
- (2) 身体疾患: 呼吸器系疾患, 疼痛性疾患など
- (3) 薬物: 向精神薬, 抗パーキンソン薬, 降圧薬, 抗ヒスタミン薬, ステロイド製剤など

なお本研究は島根大学医学部倫理委員会の承認を受けた。また研究に先立って全ての対象患者及びその家族に対して生じ得る危険について説明し, 文書で参加の同意を得た。

2. 方法

1) 活動量と認知機能および睡眠の測定方法

全ての対象者に対し, baseline 時の検査としてアクチウオッチによる1週間の活動量測定と日本語版 Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-Jcog)¹⁵⁾ および終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography, PSG) の測定を行なった。また, Mini-Mental State Examination (MMSE)¹⁶⁾ もこの時点で施行した。以下にアクチウオッチと ADAS-Jcog 検査および PSG を用いた評価の方法や意義などについて簡単に記載する。

(1) アクチウオッチによる活動量の測定

アクチウオッチは, Mini Mitter 社製のリスト型の携帯型アクチグラフであり, 0.1G に反応し1アクティビティをカウントする。睡眠覚醒の判定などに広く用いられている¹⁷⁾。本研究では対象者の非利き手に装着してもらい入浴時以外は24時間装着を続けた。エポック時間は1分間とし, 1分ごとに測定されたカウント数を活動量として計測した。なお6時から21時を日中, 21時から翌6時までを夜間と定義した。

(2) ADAS-Jcog 検査による認知機能の評価

ADAS-Jcog 検査はアルツハイマー型認知症に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬使用による認知機能の変化を評価することを主な目的とする尺度である。質問は大きく11項目に分かれ, 認知機能を「記憶」「言語」「行為」の3つの領域から評価する。得点は0-70点で高得点であるほど認知機能障害が高度であることを示す。時間帯によるバイアスを避けるために, 本研究では PSG 記録日の15時に統一して施行した。

(3) PSG 検査による睡眠変数の評価

PSG は検査日の21時から翌日の7時30分ま

での間に行なった。C3-A2, O1-A2 の脳波, 眼球運動図, オトガイ筋電図, 心電図を記録した。同時に, 腹腔および胸腔の呼吸運動, 経口および鼻腔気流記録, 動脈血酸素飽和度を測定し, 睡眠時無呼吸症候群の除外を行なった。

得られたデータは標準的手法¹⁸⁾に基づき解析を行ない, 中途覚醒や睡眠効率, ステージ1からステージ4の各 non-REM 睡眠段階の割合, REM 睡眠の割合, REM 睡眠潜時を計測した。

2) ドネペジル投与前後の測定結果の比較方法

ドネペジルの経口投与については, まず朝食後 3mg/ 日を1週間連続して投与し, その後は朝食後 5mg/ 日に増量し6週間連続して投与した。

(1) アクチウオッチによる活動量の測定

ドネペジルの投与直前の連続7日間アクチウオッチを装着し, この7日間のうちの第2日から第6日の連続5日間についての日中と夜間の活動量を投与前の活動量とした。ドネペジル投与後は投与開始6週間目の第2日から第6日の連続5日間についての日中と夜間の活動量を投与後活動量として, 投与前活動量の測定結果と比較検討した。

(2) ADAS-Jcog 検査による認知機能の評価

ドネペジル投与直前に ADAS-Jcog 検査を施行し, 投与前の認知機能評価とし, ドネペジル投与開始後6週間後の検査結果を投与後の評価とし, 両者の結果を比較検討した。

(3) PSG 検査による睡眠変数の評価

ドネペジル投与直前と投与後6週間に PSG を測定し, 両者の睡眠変数の変化を比較検討した。

なお, 統計解析については活動量の変化と ADAS-Jcog 得点の変化および睡眠変数の変化は, 対応のある t 検定を用いて統計処理した。また, 活動量の変化と ADAS-Jcog 得点の変化との相関, および REM 睡眠と ADAS-Jcog 得点の変化との相関については, Spearman の相関係数を用いて評価した。

結 果

1. 臨床的背景

プロトコルを完了した10名の baseline 時の臨床的背景を表1に示す。この10名中の1名ではアクチウオッチのデータのみが記録不良であったため, 統計解析から除外した。

表1 アルツハイマー型認知症患者 10 名のベースライン検査時の臨床背景

年齢 (歳)	
平均±標準偏差	76.0±6.2
性別	
女性:男性	8:2
MMSE 得点	
平均±標準偏差	22.8±4.9
CDR 得点 (score1:score2)	5:5

MMSE, Mini mental state examination; CDR, Clinical Dementia Rating.

2. アクチウオッチによる活動量の変化

表2に、日中及び夜間におけるドネペジル投与前後での活動量の変化を示す。日中の活動量は、ドネペジル投与後に統計学的に有意な増加を示した ($P<0.05$)。一方、夜間の活動量は投与前後で統計学的に有意な変化を示さなかった。

3. ADAS-Jcog 得点の変化

図1に、ADAS-Jcog 得点の変化を示す。ドネペジル投与前後において、得点は減少する傾向を認めたが、統計学的に有意な差は示さなかった ($P=0.054$)。

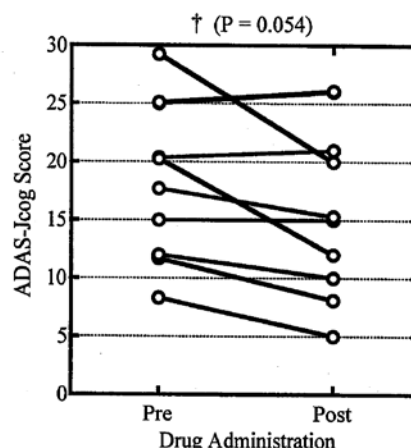


図1 ドネペジル投与前後における ADAS-Jcog 得点の変化
投与前得点 18.5 ± 6.8 , 投与後得点 15.9 ± 7.3
† $p<0.1$ 対応のある t 検定による

4. PSG における睡眠変数

表3に、PSGにおける、baseline 時とドネペジル投与後6週間後の睡眠変数の変化を示す。総睡眠時間に対するREM睡眠の割合が、ドネペジル投与前後で統計学的に有意に増加した ($P<0.01$)。また、睡眠効率についても、ドネペジル投与前後での有意な増加を認めた ($P<0.05$)。その他の睡眠変数に有意な変化は認めなかった。

表2 ドネペジル投与前後における日中および夜間の活動量の変化

活動量	ベースライン	6週間後
日中*	276.2±89.2	326.1±98.6
夜間	74.4±33.7	74.2±34.3

平均±標準偏差. * $p<0.05$ 対応のある t 検定による

表3 ドネペジル投与前後における睡眠変数の変化 (n=10)

睡眠変数	ベースライン	6週間後
総睡眠時間 (分)	428.0±113.6	435.0±57.3
睡眠時間 (分)	482.0±83.6	492.4±44.9
睡眠潜時 (分)	65.6±82.8	33.6±40.1
睡眠効率 (分) *	76.2±16.3	82.8±10.6
中途覚醒時間 (分) %SPT †	15.7±10.0	11.7±7.7
Stage 1, %TST	22.4±13.6	17.5±6.0
Stage 2, %TST	63.6±12.4	63.8±7.7
Stage 3, %TST	2.4±3.0	1.3±1.1
Stage 4, %TST	0.3±0.7	0.1±0.3
Stage REM %TST **	11.3±4.1	17.1±4.4
REM 潜時 (分)	103.7±55.9	70.4±28.5

平均±標準偏差 † $p<0.1$; * $p<0.05$; ** $p<0.01$ 対応のある t 検定による

TST:total sleep time, 総睡眠時間; SPT:sleep period time, 睡眠時間

REM:rapid eye movement

5. ADAS-Jcog, REM 睡眠と活動量の関連

図 2 に, ADAS-Jcog 得点の低下度と日中の活動量の増加度との相関を示す. 両者の間に有意な正の相関が認められた ($r=0.7917, p=0.0138$). REM 睡眠と ADAS-Jcog 得点の変化との間には相関関係は認められなかった ($r=-0.2137, p=0.4809$).

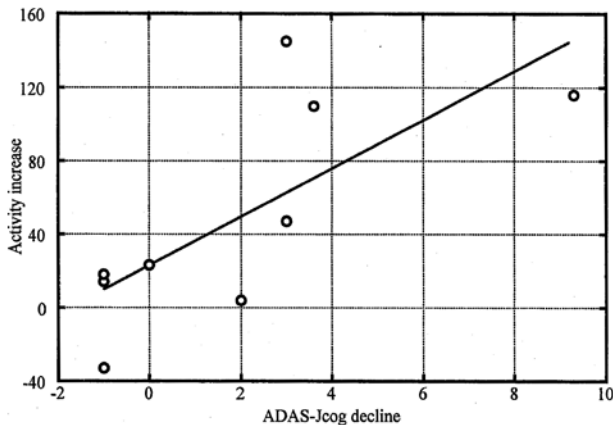


図 2 日中活動量の増加度と ADAS-Jcog 得点低下度との相関関係
 $r=0.7917, p=0.0138$ Spearman の相関係数による. 明らかな正の相関を認める

考 察

今回の検討から, アルツハイマー型認知症患者に対するドネペジルの投与は REM 睡眠の割合と睡眠効率とを増加させ, また日中の活動量も増加させることが明らかとなった. さらに認知機能の改善と日中の活動量の増加との間に正の相関が認められた.

さて, アルツハイマー型認知症患者ではアセチルコリン作動性神経系が障害されており, このアセチルコリン神経系は覚醒中にその活性が高くなることが示されている¹⁹⁾. 一方, アルツハイマー型認知症患者では日中の傾眠傾向が指摘されている²⁰⁾. 今回のアルツハイマー型認知症患者に対するドネペジルの朝食後投与は, 脳のアセチルコリン神経系の活性を賦活し, 日中の傾眠傾向を改善し, その結果として日中の活動量の増加をもたらしたと考えられる.

また睡眠変数においては, 睡眠効率と REM 睡眠の割合の増加を認めている. REM 睡眠の発現に重要な役割を果たす中脳, 橋領域にはアセチルコリン神経系が存在し, これらの核から視床と皮質領域に神経投射が行われている. Kayama らのラットを用いた研究では, REM 睡眠が発現している間, コリニューロンの活動が上昇していると報告されている²¹⁾. また, 覚醒時に上昇するノルアドレナリンニューロンとセロトニンニューロンの活動は REM 睡眠中には低下していることも示されている. Pace-Schott

らは, ノルアドレナリンニューロンとセロトニンニューロンは, 外背側被蓋核および脚橋被蓋核のコリニューロンに対し抑制的に働き, ノルアドレナリン, セロトニンニューロンからの抑制が解除されて, アセチルコリンニューロンの活動性が上昇することが REM 睡眠の発現メカニズムであると述べている²²⁾. このように動物実験では REM 睡眠とアセチルコリン神経系との間の密接な関連が明らかとなっている. 一方ドネペジルの投与と睡眠との関連に関する臨床研究においては, 例えば健常若年者へドネペジルの投与を行なった研究において, REM 睡眠の増加が指摘されている²³⁾. アルツハイマー型認知症患者にドネペジルを投与し, その前後にポリグラフを用いて睡眠変数の評価を行なった研究はいまだ多くないが, 例えば Burns らのアルツハイマー型認知症患者を対象とした研究²⁴⁾では, ドネペジル投与群の方がプラセボ投与群に比べて, 不眠を呈する割合が多かったとされており, Moraes らは, REM 睡眠の増加は認められるが, その他の睡眠変数は有意な変化を認めなかったことを報告している²⁵⁾. 今回の我々の検討結果では, アルツハイマー型認知症患者にドネペジルを投与すると REM 睡眠が統計学的に有意に増加しただけでなく, 睡眠効率も統計学的に有意に増加した. また中途覚醒時間は統計学的には有意な差は認めなかったものの, 短縮する傾向がみられた. これらの結果と先に示した日中の活動量の増加とを総合的に考察すると, ドネペジル投与により患者の日中の傾眠傾向が改善することで日中の活動量が増加し, その結果として REM 睡眠と睡眠効率の増加や中途覚醒時間の短縮傾向が認められたものと考えられる. つまり, ドネペジル投与によりアルツハイマー型認知症患者の睡眠覚醒サイクルが改善する可能性を示していると考えられる.

また活動量, REM 睡眠と認知機能の関係についても検討を行なっている. Bonanni らは, アルツハイマー型認知症患者の日中の傾眠傾向と認知機能との間に負の相関があることを報告している²⁶⁾. また, ムスカリンレセプターのアンタゴニストであるスコポラミンを投与すると, 認知機能が障害されることも報告されている²⁷⁾. 日中の活動量の増加と, ADAS-Jcog 得点の減少, すなわち認知機能の改善については, 有意な正の相関があることが明らかとなった. この結果より, ドネペジルの投与による日中の活動量が増加すると, 患者は注意, 集中力が高まり, その維持も持続し, ひいては理解力や判断力などの認知機能の改善がもたらされていることが考えられる. 一方, REM 睡眠については記憶との関連において重要な役割を果たしているという報告がある. Karni らは, 健常若年者を対象とした研究で Visual discrimination task の成績が, 夜間正常に睡眠をとった群においては上昇し, REM 睡眠を選択的に除去した群 (REM 断眠) では上昇を認めなかったとしている²⁸⁾. その後, 動物実験において REM 断眠後に学

習効果が減少したという報告や²⁹⁾、健常高齢者のREM睡眠と記憶との間に正の相関を認めたとする報告³⁰⁾などがなされている。このように、REM睡眠と記憶を含めた認知機能には密接な関係があることが示されている。アルツハイマー型認知症は、健常高齢者と比較して、REM睡眠の割合が少ないことが報告されており²⁰⁾、先に述べたように、REM睡眠の発現にはアセチルコリン神経系が大きな役割を果たしている。今回の結果におけるREM睡眠と認知機能の関係については、ドネペジルの投与後にはREM睡眠の割合が統計学的に有意に増加したが、このREM睡眠の増加とADAS-Jcogを用いて評価した認知機能障害の改善との間には相関は認められなかった。すなわちドネペジルの投与によるREM睡眠の増加は、認知機能の改善の指標となるほどには増加しないと考えられる。この点は臨床上もきわめて重要なテーマであり、症例数を増やして検討するなど今後の課題としたい。

結論として、アルツハイマー型認知症患者に対するドネペジル 5mgの朝食後の投与は、患者の日中の傾眠傾向を減少させることで日中の活動量を増加させ、この日中の活動量の増加によって患者は注意、集中力が高まり、ひいては理解力や判断力などの認知機能が改善するものと考えられた。さらにまた、この日中の活動量の増加は夜間の睡眠を安定化させ、その表れとして睡眠効率の増加や中途覚醒時間の短縮傾向が認められたものと考えられた。しかし、ドネペジル投与によるコリン作動性神経系の活性化によるREM睡眠の増加は認められるものの、この増加と認知機能の改善との直接の関連はみられず、臨床的には日中の活動量の増加によって間接的に認知機能が改善するものと考えられた。今後も症例数を重ね、また臨床経過を継続して観察し、ドネペジルの長期的な効果についても検討する予定である。

文 献

- 1) Bullock, R, Hammond, G. Realistic expectations: the management of severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 Suppl 3: S80-5.
- 2) Whitehouse, PJ, Price, DL, Struble, RG, Clark, AW, Coyle, JT, Delon, MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215(4537): 1237-9.
- 3) Perry, EK, Gibson, PH, Blessed, G, Perry, RH, Tomlinson, BE. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977; 34(2): 247-65.
- 4) Piccininni, M, Di Carlo, A, Baldereschi, M, Zaccara, G, Inzitari, D. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19 (5-6): 276-81.
- 5) Bliwise, DL, Tinklenberg, JR, Yesavage, JA. Timing of sleep and wakefulness in Alzheimer's disease patients residing at home. *Biol Psychiatry* 1992; 31 (11): 1163-5.
- 6) Prinz, PN, Peskind, ER, Vitaliano, PP, Raskind, MA, Eisdorfer, C, Zemcuznikov, N, Gerber, CJ. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30 (2): 86-93.
- 7) Wagner, U, Gais, S, Born, J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem* 2001; 8 (2): 112-9.
- 8) Gruffydd, E, Randle, J. Alzheimer's disease and the psychosocial burden for caregivers. *Community Pract* 2006; 79 (1): 15-8.
- 9) Pollak, CP, Perlick, D. Sleep problems and institutionalization of the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4 (4): 204-10.
- 10) Takeda, A, Loveman, E, Clegg, A, Kirby, J, Picot, J, Payne, E, Green, C. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21 (1): 17-28.
- 11) Nissen, C, Nofzinger, EA, Feige, B, Waldheim, B, Radosa, MP, Riemann, D, Berger, M. Differential Effects of the Muscarinic M (1) Receptor Agonist RS-86 and the Acetylcholine-Esterase Inhibitor Donepezil on REM Sleep Regulation in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2005.
- 12) Ross, JS, Shua-Haim, JR. Aricept-induced nightmares in Alzheimer's disease: 2 case reports. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (1): 119-20.
- 13) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34: 939-944; 1984.
- 14) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140: 566-572; 1982.
- 15) A Homma, K Hukuzawa, Y Tsukada, et al. Development of a Japanese version of Alzheimer's disease assessment scale (ADAS). *Japanese J Geriatr*

- Psychiatry 3: 647-655; 1992.
- 16) Folstein, MF, Folstein, SE, McHugh, PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12 (3): 189-98.
- 17) Ancoli-Israel, S, Cole, R, Alessi, C, Chambers, M, Moorcroft, W, Pollak, CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. Sleep 2003; 26 (3): 342-92.
- 18) Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep states of human subjects. USPHS Publication No. 204. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1968.
- 19) Jones, BE. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. Prog Brain Res 2004; 145: 157-69.
- 20) Vitiello, MV, Borson, S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs 2001; 15 (10): 777-96.
- 21) Kayama, Y, Koyama, Y. Control of sleep and wakefulness by brainstem monoaminergic and cholinergic neurons. Acta Neurochir Suppl 2003; 87: 3-6.
- 22) Pace-Schott, EF, Hobson, JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci 2002; 3 (8): 591-605.
- 23) Kanbayashi, T, Sugiyama, T, Aizawa, R, Saito, Y, Ogawa, Y, Kitajima, T, Kaneko, Y, Abe, M, Shimizu, T. Effects of donepezil (Aricept) on the rapid eye movement sleep of normal subjects. Psychiatry Clin Neurosci 2002; 56 (3): 307-8.
- 24) Burns, A, Rossor, M, Hecker, J, Gauthier, S, Petit, H, Moller, HJ, Rogers, SL, Friedhoff, LT. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10 (3): 237-44.
- 25) Moraes, Wdos S, Poyares, DR, Guilleminault, C, Ramos, LR, Bertolucci, PH, Tufik, S. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. Sleep 2006; 29 (2): 199-205.
- 26) Bonanni, E, Maestri, M, Tognoni, G, Fabbrini, M, Nucciarone, B, Manca, ML, Gori, S, Iudice, A, Murri, L. Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. J Sleep Res 2005; 14 (3): 311-7.
- 27) Ancelin, ML, Artero, S, Portet, F, Dupuy, AM, Touchon, J, Ritchie, K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ 2006; 332 (7539): 455-9.
- 28) Karni, A, Tanne, D, Rubenstein, BS, Askenasy, JJ, Sagi, D. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. Science 1994; 265 (5172): 679-82.
- 29) Smith, C, Rose, GM. Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. Physiol Behav 1996; 59 (1): 93-7.
- 30) Schredl, M, Weber, B, Leins, ML, Heuser, I. Donepezil-induced REM sleep augmentation enhances memory performance in elderly, healthy persons. Exp Gerontol 2001; 36 (2): 353-61.

(平成 24. 12. 10 受付, 平成 25. 4. 1 受理)