

認知症の不眠治療の現状と課題

藤城 弘樹

認知症疾患にしばしば併発する睡眠障害は、介護負担の増大の背景要因の1つと考えられ、適切な対処や効果的な治療の確立は、重要な医学的課題である。最近、認知症診療における疾患別・病期別の睡眠障害の頻度や臨床的特徴が報告され、脳病態に応じた治療対応が期待されている。しかし、2017年に公表されたわが国の認知症診療ガイドラインでは、睡眠障害分類別や疾患別の治療対応ではなく、認知症全般における睡眠障害に対する総括的内容にとどまっているのが現状である。臨床病理学的検討では、臨床診断と病理診断の乖離が明らかとなっており、アルツハイマー病(AD)の臨床診断の特異度の向上は、今後の認知症の睡眠障害に関する臨床研究の遂行のうえで重要な課題である。2017年のレビー小体型認知症(DLB)の臨床診断基準の改訂では、レム睡眠行動障害(RBD)が中核症状に格上げされ、日中の眠気が支持症状に追加された。RBDに関する臨床病理学的研究結果を踏まえると、RBDの症状を確認することで、DLBの診断率の向上ばかりでなく、結果的にAD診断の特異度の改善が期待される。また、認知症の鑑別診断において睡眠障害の病歴に配慮することにつながり、認知症の不眠治療の向上に寄与すると考えられる。認知症疾患における標準的な不眠診療は確立されておらず、さらなる知見の蓄積が必要である。

＜索引用語：アルツハイマー病，レビー小体型認知症，鑑別診断，レム睡眠行動障害，睡眠時無呼吸症候群＞

はじめに

睡眠・覚醒は、脳活動によってもたらされ、脳機能の加齢による変化は睡眠・覚醒に影響を与え、高齢者では、睡眠構造の変化や睡眠リズムの変化を生じやすい。認知症疾患では、高度な大脳皮質および視交叉上核の神経細胞脱落や睡眠に関連する広範な神経伝達系の障害を認め、病的な脳機能低下を生じるため、睡眠構造や睡眠覚醒リズムの変化が一層顕著となる。認知症に伴う精神症状・行動異常 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) によって、介護負担が増大することで在宅生活の継続が困難になることをしばしば経験する。Rose, K. M. ら³²⁾は、在宅認知症高齢者 59 症例〔平均 79.1 歳、Mini-

Metal State Examination (MMSE) 20.1 点〕を対象として、原発性睡眠障害と夜間の問題行動 (nocturnal agitation behaviors) の関係について報告している。すなわち、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS)、むずむず脚症候群 (restless legs syndrome : RLS)、周期性四肢運動障害と夜間の問題行動の関係を調査し、高度の認知機能障害と無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index : AHI) 低値、RLS の罹患が関連していた。施設入所したアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 患者 (平均 MMSE 6.5 点) を対象とした先行研究¹⁵⁾では、AHI の高値は日中の焦燥と関連していた。このように、認知症疾患における睡眠障害と

BPSD の関係が示唆され、睡眠障害に対する適切な対処や効果的な治療は、重要な医学的課題である。

神経変性性認知症疾患は、疾患に特徴的な蛋白の異常病態に基づく分類がなされ、疾患によって変性部位が異なることから、生じる睡眠障害の特徴も異なる可能性がある。これまでの臨床研究は、AD のみを対象としたものがほとんどであったが、認知症診療における疾患別の睡眠障害の知見が報告されつつある。本稿では、AD とレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) を中心に各認知症疾患の睡眠障害の特徴について述べ、不眠治療の現状と課題について考察した。

I. 認知症の不眠診療の現状

認知症疾患の診療では、記憶障害をはじめとする認知機能低下によって、病歴聴取や睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography : PSG) の施行が困難となり、介護者の報告に基づき治療計画を立案せざるを得ないことも少なくない。しかし、介護者の報告とアクチグラフを用いた睡眠評価の結果には差異があることが指摘されており、評価方法の改良が望まれる^{5,24)}。2016 年に報告された認知症疾患における睡眠障害に対する薬物療法のシステマティックレビューでは、最終的に 6 つのランダム化比較試験に絞られたが、有効性が確認された薬物治療はほとんどなかった²³⁾。このなかでトラゾドン 50 mg/日の 2 週間投与によって、中途覚醒時間・回数は不変であったが、夜間睡眠時間、睡眠効率が改善されたことが報告されている。また、2017 年に公表されたわが国の認知症診療ガイドラインでは²⁸⁾、「まず睡眠障害の正確な把握と鑑別診断を行う。また影響しうる身体症状(疼痛、頻尿、掻痒)、心理・社会的ストレス、嗜好品、薬剤があれば改善する。その上で、日中の日光浴や身体活動を促し、睡眠環境の改善をはかる。また可能であれば高照度光療法も検討する。薬物療法としては、トラゾドン、リスペリドンの使用を検討してもよい。しかしベンゾジアゼピン系睡眠薬

は鎮静や転倒などの有害事象が起こりやすいので推奨されない」と記載されている。すなわち、いずれの報告も、睡眠障害分類や原因疾患に応じた治療ではなく、認知症の睡眠障害全般に対する総括的内容となっているのが現状である。

最も頻度の高い AD において、髄液中アミロイド β ($A\beta$)・リン酸化タウの測定やアミロイドイメージング、疾患修飾薬による治療がすでに実施されているように、各認知症疾患の主要異常蓄積蛋白によって疾患分類が行われ、脳病理に基づいた臨床診断がますます重要になってきている。しかし、臨床病理学的検討では、臨床診断と病理診断の乖離が報告されている。米国 31 カ所の AD センターにおいて、AD の臨床診断を受けた 1,924 症例のうち、剖検により AD の病理診断に至ったのは 64% であった²⁷⁾。また、大脳皮質にレビー病理を有する 410 症例のうち、DLB と臨床診断されたのは 30% であり、59% が AD と臨床診断されていた。病理診断の結果を踏まえると障害された脳部位がより不均一な集団 (約 3 分の 1 が病理学的に AD の基準を満たさず) を対象として、認知症の睡眠障害に対する臨床研究を実施していた可能性がある。そのため、AD の臨床診断の特異度の向上は、臨床研究の遂行のうえで重要な課題であると考えられる。2017 年に改訂された DLB の臨床診断基準²⁵⁾では、レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD) が示唆症状から中核症状に格上げされた。RBD の DLB に対する疾患特異性の高さから、DLB の診断率の向上につながると考えられ、結果的に AD の臨床診断の特異度の改善が期待される。AD 臨床診断の特異度の向上は、今後の臨床研究の遂行のうえで重要な課題である。

II. 認知症疾患別の睡眠障害の頻度

イタリア 10 カ所の神経センターの連続 431 症例を対象として、疾患別の睡眠障害の頻度が報告された¹⁶⁾。性別、年齢、MMSE とベック抑うつ評価尺度の得点を調整し、AD と各認知症疾患の睡眠障害の頻度が比較検討された。1 つ以上の睡眠障

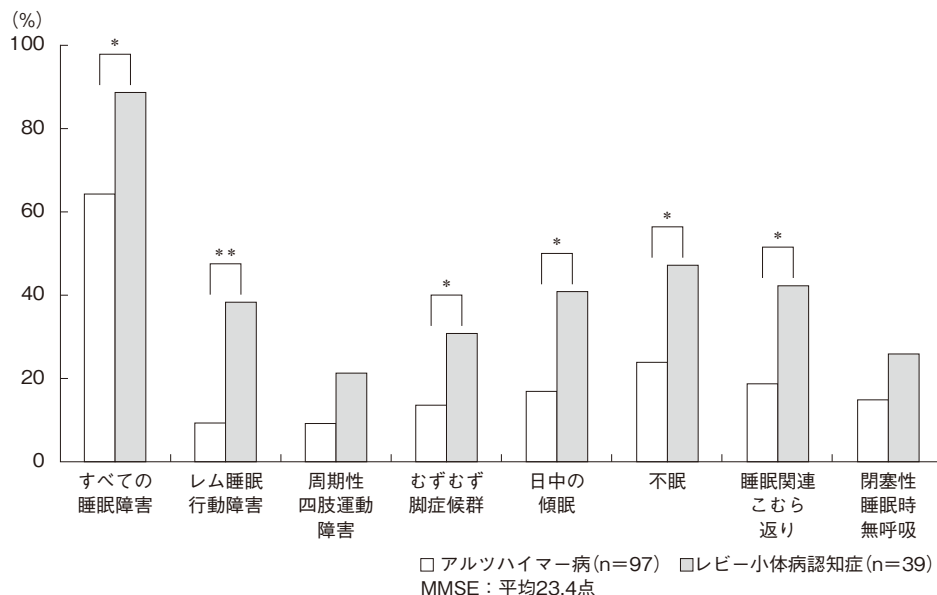


図 1 認知症疾患における各睡眠障害の頻度

アルツハイマー病群に比較して、レビー小体病認知症群で有意に各睡眠障害の頻度が高かった (* $P<0.05$, ** $P<0.001$). (文献 31 より改変して引用)

害の頻度は、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) は AD と同程度であり、脳血管性認知症 (vascular dementia: VaD) が 2.1 倍、DLB/パーキンソン病認知症 (Parkinson's disease dementia: PDD) が 2.6 倍の頻度であった。睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing: SDB) は、VaD で AD の 2.5 倍であった。RBD は、DLB/PDD で AD の 2.6 倍であった。RLS の頻度は、0~8% と低く、疾患別の相違は認められなかった。Rongve, A. ら³¹⁾ は、AD (97 症例) と DLB/PDD (39 症例) を対象として、質問紙票を用いて睡眠障害の頻度を調査した (いずれも平均 MMSE は 23 点台)。1 つ以上の睡眠障害の頻度は、AD 群 (64.0%) に比較して、DLB/PDD 群で 88.6% と有意に高い割合であった (図 1)。各睡眠障害の頻度においても、DLB/PDD 群で RBD (38.5%)、RLS (30.8%)、日中の眠気 (40.6%)、不眠 (47.2%)、睡眠関連こむら返り (42.4%) と有意に出現頻度が高く、睡眠障害は多岐に及んでいた。米国の AD センターによる多施設調査においても DLB

群が AD 群に比較して高頻度に睡眠障害を示すことが報告されている⁴⁾。この研究では、AD 群では病期の進行とともに睡眠障害が生じている一方で、DLB 群では病期の進行と睡眠障害の頻度に相関を認めなかった。DLB 群で RBD が認知症の発症にしばしば先行することや、日中の眠気が認知機能の比較的保持されている病初期から出現することも対照的である。わが国の Kabeshita, Y. ら¹⁸⁾ も AD 684 症例を対象とした多施設調査を実施し、Clinical Dementia Rating (CDR) ステージと睡眠障害の頻度について報告している。その結果、CDR 0.5 (10.9%)、CDR 1 (20.8%)、CDR 2 (35.7%)、CDR 3 (50%) とステージの進行とともに睡眠障害の頻度が増加していた。Ferman, T. J. ら¹²⁾ は、DLB (61 症例) と AD (26 症例) の睡眠検査結果を比較した。両群とも平均年齢 70 歳で、平均 MMSE は 23 点台であった。PSG では、DLB 群の 71% に RBD の臨床診断に必須である REM sleep without atonia (RWA) を認めたのに対して、AD 群では 8% にのみ認められた。反復

睡眠潜時検査 (Multiple Sleep Latency Test : MSLT) では、DLB 群の平均睡眠潜時が 6.4 ± 5 分であり、AD 群の 11 ± 5 分に比較して有意に短かった。AD 群の睡眠潜時は、認知機能障害の程度と関連していたが、DLB 群では認知機能障害の程度や前日の睡眠効率、RBD の有無とは相関していなかった。つまり、DLB の日中の眠気は、AD よりも生じやすく、睡眠の断片化に付随したものではなく、DLB に特有の症状であり、改訂された DLB の臨床診断基準²⁵⁾の支持症状として記載されている。

Ⅲ. 脳病態と睡眠障害について

Boeve, B. F.⁶⁾は認知症診療における睡眠障害について、脳病態による神経化学的变化を考慮する必要性を指摘している。RBD は、シヌクレイノパチーに高い疾患特異性を有することが臨床病理学的検討より明らかになっている⁷⁾。そのため、RBD 症状の出現にレビー病理による脳病態が深く関与していることが考えられている。AD の脳病態による神経化学的变化として、オレキシンに関するものが報告されている。視床下部のオレキシン産生神経細胞は、上行性脳幹網様体賦活系を構成するモノアミンおよびコリン作動性神経細胞を含有する脳幹の諸核に投射しており、睡眠・覚醒の制御において重要な役割を担っている。Liguori, C. ら²²⁾は、AD を背景とした軽度認知障害 [mild cognitive impairment (MCI) due to AD] の段階 (平均 MMSE 25.8 点) において、脳脊髄液中のオレキシン濃度の高値が、ピッツバーグ睡眠質問紙による主観的評価 (5 点以上) と PSG 上の入眠潜時の延長、睡眠効率の低下、レム睡眠の減少と関係していることを明らかにした。また、AD 症例の脳脊髄液では、オレキシン濃度と総タウ蛋白濃度が有意に相関し、アミロイド β 濃度とは相関しないことが報告されている²¹⁾。AD の剖検脳を用いた神経病理学的検討では、健常コントロールに比較して、抗オレキシン抗体陽性神経細胞数が 40% 減少し、病期の進行とともに神経細胞脱落が生じていた¹⁴⁾。Kasanuki, K. ら¹⁹⁾

は、AD と DLB の剖検脳を対象とした免疫組織化学的検討によって、視床下部外側における抗オレキシン抗体陽性神経細胞数と病理所見の関係を報告している。残存する抗オレキシン抗体陽性神経細胞数は、神経原線維変化ステージと有意な逆相関を認めた一方で、レビー病理の程度とは相関を認めなかった。これらの結果から、オレキシンの異常は、AD の病期の進行とともに増加する睡眠障害の一要因かもしれない。

Ⅳ. 原発性睡眠障害の治療

OSAS は、高血圧、冠動脈疾患、心不全、脳卒中、糖尿病の罹患率および死亡率の増加と強く関連し、特に VaD では、脳卒中の再発により認知機能低下を生じることから注意が必要である。保存的治療法として減量、持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure : CPAP)、口腔内装置が挙げられる。OSAS を併発した AD 患者を対象とした検討では、CPAP 治療により、睡眠の質・日中の眠気・気分が改善された^{29,10)}。認知機能低下のため、CPAP の治療導入と継続率の低さが危惧されるが、Ayalon, L. ら³⁾は、OSAS (平均 AHI 25.6) を併発する AD を対象とした 6 ヶ月間の CPAP 治療について報告している。この研究では、軽症 AD あるいは中等症 AD を対象としているものの平均 MMSE 25.3 (範囲 18~30) 点と MCI の患者を含んでいると考えられ、結果の解釈に注意が必要である。結果として、ベースラインのコーネル抑うつ尺度の得点が継続率に関係していた。Troussière, A. C. ら³⁴⁾は、重度 OSAS を併発する AD を対象として、CPAP 治療の有無で認知機能低下の進行について比較検討した。CPAP 治療群は、平均 MMSE 23.5 (範囲 20~27) 点であり、MCI 症例が含まれていると考えられる。この研究では、CPAP 治療群で、PSG 施行 3.3 年 (中央値) 後の MMSE 得点において、年次低下率が有意に低かった。Osorio, R. S. ら²⁹⁾は、大規模縦断研究である Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) のデータを分析し、SDB・CPAP 治療の有無と、MCI・認知症発症年齢の関

係を調査した。その結果、SDB の存在は、MCI の低い発症年齢と相関し、CPAP 治療により MCI の発症年齢を遅延できる可能性を報告した。しかし、CPAP 治療と認知症の発症年齢の間には関係を認めなかった。彼らは、無治療の SDB が MCI の状態を惹起する可能性について言及している⁸⁾。Moraes, W. ら²⁶⁾は、OSAS を伴う AD (平均 MMSE 19 点) を対象とした二重盲検試験において、プラセボ 12 症例と比較して、ドネペジルによって OSAS の程度と認知機能がいずれも改善したことを報告している。

Richards, K. ら³⁰⁾は、RLS を伴う認知症患者における頻度の高い危険因子として、PSG 上の Periodic Leg Movement Sleep Index >15 (54.5%)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬の使用 (34.7%) を報告している。認められた行動としては、反復運動 (56.5%)、落ち着きのなさ (34.7%) であった。中等度から重度の認知機能障害を認める場合、RLS の感覚異常を表現することができず、臨床診断に至らないことが指摘されており³³⁾、認知症高齢者に対応した診断基準が作成されている¹⁾。RLS の薬物療法として頻用されるドパミン受容体作動薬は、DLB/PDD では幻覚・妄想の悪化に注意が必要である。

Fernández-Arcos, A. ら¹³⁾は、特発性 RBD 患者の連続 203 症例の臨床的特徴について調査し、その 70% が自らの睡眠について良眠だと自覚していることが報告されている。そのため、DLB/PDD 患者における不眠の原因疾患としての RBD は、少ない可能性がある。RBD 症状に対する治療は、RLS と同様に非薬物療法が基本である^{6,7)}。最近、RBD 症状の激しい動きを感知して介護者の落ち着くよう促す声を自動再生させるベッドアラームが睡眠関連の怪我を減少させることが報告されている¹⁷⁾。海外では、メラトニンが RBD 治療に推奨されているが、わが国では使用できないため、ラメルテオンの効果が期待される^{11,20)}。しかし、RBD を伴う DLB/PDD に関する報告はない。第二選択薬とされるクロナゼパムについては、OSAS の悪化や転倒のリスクを考慮して、慎重に

使用すべきである。

おわりに

睡眠障害の頻度や臨床的特徴が、認知症の疾患や病期によって異なることが明らかとなっている。脳病態に応じた認知症の疾患別・病期別による不眠診療の実践には、正確な認知症の鑑別診断が必要である。2017 年の DLB の臨床診断基準の改訂により、DLB 診断の向上とともに AD 診断の特異度の改善が期待されている。また、鑑別診断のために RBD や日中の眠気を考慮することは、認知症診療のなかで睡眠障害に注意を促すこととなり、認知症の不眠診療の向上につながると考えられる。しかし、認知症疾患における標準的な不眠診療は確立されておらず、さらなる知見の蓄積が必要である。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Allen, R. P., Picchietti, D., Hening, W. A., et al. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of Health ; International Restless Legs Syndrome Study Group : Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*, 4 (2) ; 101-119, 2003
- 2) Ancoli-Israel, S., Palmer, B. W., Cooke, J. R., et al. : Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease : a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*, 56 (11) ; 2076-2081, 2008
- 3) Ayalon, L., Ancoli-Israel, S., Stepnowsky, C., et al. : Adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14 (2) ; 176-180, 2006
- 4) Bliwise, D. L., Mercaldo, N. D., Avidan, A. Y., et al. : Sleep disturbance in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease : a multicenter analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 31 ; 239-246, 2011

- 5) Bloom, H. G., Ahmed, I., Alessi, C. A., et al. : Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 57 (5) ; 761-789, 2009
- 6) Boeve, B. F. : Update on the diagnosis and management of sleep disturbances in dementia. *Sleep Med Clin*, 3 ; 347-360, 2008
- 7) Boeve, B. F. : REM sleep behavior disorder : updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*, 1184 ; 15-54, 2010
- 8) Bombois, S., Derambure, P., Pasquier, F., et al. : Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging*, 14 (3) ; 212-217, 2010
- 9) Cooke, J. R., Ayalon, L., Palmer, B. W., et al. : Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea : a preliminary study. *J Clin Sleep Med*, 5 (4) ; 305-309, 2009
- 10) Cooke, J. R., Ancoli-Israel, S., Liu, L., et al. : Continuous positive airway pressure deepens sleep in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 10 (10) ; 1101-1106, 2009
- 11) Esaki, Y., Kitajima, T., Koike, S., et al. : An open-labeled trial of ramelteon in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Clin Sleep Med*, 12 (5) ; 689-693, 2016
- 12) Ferman, T. J., Smith, G. E., Dickson, D. W., et al. : Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimers Res Ther*, 6 (9) ; 76, 2014
- 13) Fernández-Arcos, A., Iranzo, A., Serradell, M., et al. : The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation : a study in 203 consecutive patients. *Sleep*, 39 (1) ; 121-132, 2016
- 14) Fronczek, R., van Geest, S., Frölich, M., et al. : Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33 ; 1642-1650, 2012
- 15) Gehrman, P. R., Martin, J. L., Shochat, T., et al. : Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 11 ; 426-433, 2003
- 16) Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., et al. : Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders : a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 33 (1) ; 50-58, 2012
- 17) Howell, M. J., Arneson, P. A., Schenck, C. H. : A novel therapy for REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*, 7 (6) ; 639-644A, 2011
- 18) Kabeshita, Y., Adachi, H., Matsushita, M., et al. : Sleep disturbances are key symptoms of very early stage Alzheimer disease with behavioral and psychological symptoms : a Japan multi-center cross-sectional study (J-BIRD). *Int J Geriatr Psychiatry*, 32 ; 222-230, 2017
- 19) Kasanuki, K., Iseki, E., Kondo, D., et al. : Neuropathological investigation of hypocretin expression in brains of dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett*, 569 ; 68-73, 2014
- 20) Kashihara, K., Nomura, T., Maeda, T., et al. : Beneficial effects of ramelteon on rapid eye movement sleep behavior disorder associated with Parkinson's disease : results of a multicenter open trial. *Intern Med*, 55 (3) ; 231-236, 2016
- 21) Liguori, C., Romigi, A., Nuccetelli, M., et al. : Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 71 ; 1498-1505, 2014
- 22) Liguori, C., Nuccetelli, M., Izzì, F., et al. : Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebral-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 40 ; 120-126, 2016
- 23) McCleery, J., Cohen, D. A., Sharpley, A. L. : Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 11 ; CD009178, 2016
- 24) McCurry, S. M., Vitiello, M. V., Gibbons, L. E., et al. : Factors associated with caregiver reports of sleep disturbances in persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14 (2) ; 112-120, 2006
- 25) McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology*, 89 (1) ; 88-100, 2017
- 26) Moraes, W., Poyares, D., Sukys-Claudino, L., et al. : Donepezil improves obstructive sleep apnea in

Alzheimer disease : a double-blind, placebo-controlled study. *Chest*, 133 (3) ; 677-683, 2008

27) Nelson, P. T., Jicha, G. A., Kryscio, R. J., et al. : Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J Neurol*, 257 ; 359-366, 2010

28) 日本神経学会監修, 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編 : 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院, 東京, 2017

29) Osorio, R. S., Gumb, T., Pirraglia, E., et al. : Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*, 84 (19) ; 1964-1971, 2015

30) Richards, K., Shue, V. M., Beck, C. K., et al. : Restless legs syndrome risk factors, behaviors, and diagnoses in persons with early to moderate dementia and sleep disturbance. *Behav Sleep Med*, 8 (1) ; 48-61, 2010

31) Rongve, A., Boeve, B. F., Aarsland, D. : Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *J Am Geriatr Soc*, 58 ; 480-486, 2010

32) Rose, K. M., Beck, C., Tsai, P. F., et al. : Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia. *Sleep*, 34 ; 779-786, 2011

33) Rothdach, A. J., Trenkwalder, C., Habersack, J., et al. : Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population : the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly. *Neurology*, 54 (5) ; 1064-1068, 2000

34) Troussière, A. C., Charley, C. M., Salleron, J., et al. : Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85 (12) ; 1405-1408, 2014

The Management of Sleep Disorders in Dementia : Current Status and Issues

Hiroshige FUJISHIRO

Department of Psychiatry, Kawasaki Memorial Hospital

Sleep problems are highly prevalent in patients with dementia. As sleep disturbances in patients with dementia may increase caregiver-burden, a standardized treatment for sleep disorders should be established. However, there are limited scientific reports regarding effective treatments for sleep disorders in dementia patients. Considering the multifactorial nature of sleep problems in dementia, non-pharmacological approaches and proper sleep hygiene are considered the initial therapies. Comorbid systemic diseases and medications that affect sleep should also be carefully managed to reduce negative effects on sleep. Most previous research has focused on a limited number of sleep disorders and on patients with Alzheimer's disease (AD) only, but clinical focus on other neurodegenerative dementias has increased as the accuracy of their clinical diagnosis has improved. The current classification of neurodegenerative dementias is based on the major constituent protein of the neuropathology, including amyloid-beta, tau, alpha-synuclein, and TAR DNA-binding protein of 43 kD (TDP-43). As the clinical presentation reflects the particular population of neurons that are targets of the disease process, the frequency, type, and severity of sleep disturbances markedly vary with factors such as duration, severity, and subtype of dementia. Some recent studies support this idea, but there are limited findings on the correlation of these factors. Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second most common neurodegenerative disease after AD. The fourth report of the DLB consortium was published in 2017. In the revised clinical criteria, REM sleep behavior disorder (RBD) was defined as one of the core clinical features of DLB. Hypersomnia, usually presenting as excessive daytime sleepiness, was listed in the supportive clinical features. Considering the close relationship between RBD and alpha-synucleinopathy based on many clinicopathological studies, the diagnosis of DLB is expected to improve, especially in terms of its differentiation from AD. As a result, increased diagnostic specificity of AD enables more rigorous clinical trials regarding sleep disorders in patients with AD. Moreover, the differential diagnosis of dementias based on the clinical history of sleep disorders may provide an opportunity to pay closer attention to sleep disturbances in patients with dementia. This review focuses on the current status and issues regarding the management of sleep disorders in patients with dementia.

<Author's abstract>

<**Keywords** : REM sleep behavior disorder, sleep apnea syndrome, differential diagnosis, Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies>