病例报告

经颅低强度超声刺激可减轻痴呆症状

藤井博子*，岡野秀鑑**，霜鳥良雄***，小阪憲司*

*Folkmore Medical Corporation Clinic Ian Center Minami

**東京医科歯科大学生体材料工学研究所

***株式会社上山製作所

概括

我们研究了低强度超声刺激联合药物治疗对认知障碍患者痴呆行为和心理症状（BPSD）的影响。受试者共计六例：1.路易体痴呆（DLB）四例，2.阿尔茨海默型痴呆（ATD）两例，均已接受药物治疗，认知功能和 BPSD 未受到足够影响，但被认为适合进行心理测试。使用简易精神状态检查表（MMSE）对每个病例组进行认知功能评估，使用神经精神病学量表（NPI-Q）对患者严重程度和护理人员负担进行评估。每位患者均接受低强度长波超声波设备进行 12 周的超声波刺激，且无需更换口服药物。结果显示，6 例接受简易精神状态检查量表（MMSE）评估的患者中，6 例认知功能和精神症状均有所改善；6 例接受神经精神症状问卷（NPI-Q）评估的患者中，5 例认知功能和精神症状均有所改善；同时，患者病情严重程度和照护者负担也得到减轻。因此，提示弱超声刺激对接受药物治疗的痴呆症患者有效。

关键词：微型超声刺激器、痴呆、痴呆行为和心理症状（BPSD）、神经精神病学问卷（NPI-Q）、简易精神状态检查表（MMSE）

---

1. 简介

根据 2018 年《老龄化社会白皮书》中关于“2017 年老龄化状况”的报告，日本 65 岁及以上人口占总人口的比例（老龄化率）已达到 27.7%[1)]。在超高龄化社会中，痴呆症患者已超过 700 万，预计每 5 名 65 岁以上老人中就有 1 人会患上痴呆症[2)]，这是一个严重的社会问题[3,4)]。本研究重点关注弥漫性视神经性痴呆（DLB）和运动性认知障碍（ATD）。DLB 的特征是认知波动、视幻觉、认知衰退以及快速眼动睡眠行为障碍和帕金森综合征，这些症状会先于认知障碍出现。ATD 的典型特征是记忆和学习障碍，始于事件记忆障碍，尤其是即时记忆障碍，并逐渐发展为长期记忆障碍。语义记忆障碍通常伴有词汇量减少，事件记忆受损也是其特征之一，患者会频繁地试图弥补过往并回顾事实。此外，患者还会出现对自身疾病缺乏认知、自发性降低、失用症和失认症等症状，这些症状被认为会逐渐发展为社交认知功能障碍。众所周知，这些症状对痴呆症患者及其照护者的生活质量（QOL）均有显著影响。在许多情况下，在家照顾痴呆症患者的伴侣本身也是老年人，这导致他们对居家照护工作感到焦虑[5-9)]。此外，出生率下降也是一个社会问题，加剧了养老机构人手短缺的问题[10,11)]。各种针对痴呆症的药物和非药物治疗方法已被研究和开发，为痴呆症患者在康复的同时提供更好的生活质量，并有助于了解该疾病的病因和发病机制[12-18)]。

在药物治疗方面，乙酰胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂已被批准，并且已有关于这些药物疗法对痴呆症的各种症状和副作用的研究和评估的报道[19-23)]。然而，也确实存在着仅靠药物治疗无法控制症状的顽固性病例，以及由于副作用而难以实施药物治疗的病例，对非药物治疗的需求日益增长。近年来，认知训练[24-27)]、音乐疗法[28-34)]、芳香疗法、按摩[35-44)]和运动疗法[45-51)]已被用作非药物治疗方法，据报道，其中一些疗法可以长期改善症状，且副作用较少。

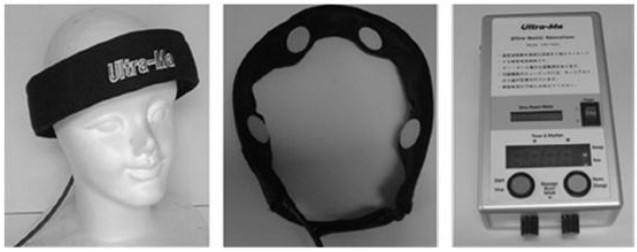
在动物实验中，已有使用超声波设备进行非药物治疗的报道 52-55)，但据我们调查，尚无实际临床使用的报道。在本研究中，虽然病例数较少，但对于即使引入认知障碍药物治疗仍难以控制症状的 DLB 和 ATD 患者，我们尝试通过连续 12 周使用超声波设备进行弱超声波刺激，每天两次，检查对痴呆症状有何影响，并检查该设备是否产生副作用。

2. 方法与对象

2-1. 方法

使用的设备

所用的超声波刺激装置为弱长波超声波装置（上山製作所株式会社制，商标名：ULTRA-MA）。图 1 显示了安装状态（A）、超声波换能器位置（B）和控制装置（C）。该设备像发带一样缠绕在受试者的头部，超声波换能器轻轻压在前额上（图 1-A）。额头左右两侧各放置一个换能器，超声波频率为 30kHz±5%以下，超声波强度高达 1.6mW/cm²。每个换能器的最大平均超声输出为 1.6 mW/s，调制脉冲率为 10%±1%。



A　　B　　C

図 1 微弱長波超音波装置

A:装着，B:超音波振動子配置，C:制御装置

测试程序

受试者（患者）及其家属（护理人员）从医院的医生那里了解到如何使用上述设备，并在确认他们完全理解如何操作后，将设备借给他们，让他们在家中使用。将超声强度体积固定在最大，持续治疗 12 周，每次 20 分钟，每天两次（早上和下午）。使用该设备期间，药物的种类和剂量没有改变。

此外，为了确保每天使用超声设备，受试者及其家人同意在规定的形式（Ultrama 记录表，表 1）上填写简单的日记。我们要求他们检查早上和下午的使用时间，以 5 分量表对患者症状改善程度和护理人员护理难易程度进行评分，开始使用时为 3 分，如果为阴性则降至 2 或 1 分，如果为阳性则升至 4 或 5 分，并记录任何显著变化。

表 1 Ultrama 记录表

患者様 ID：							イニシャル：							年齢：	男／女	介護者イニシャル：	男／女
第　週																	
月／日	午前							午後								本人	介護／保護者
/	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
/	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
/	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
/	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
/	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
/	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
/	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
感想（本人）：　　始めた時と比較して　1 2 3 4 5 （介護・保護者）：　始めた時と比較して　1 2 3 4 5																その他	

评估

受试者首次到医院就诊，随后分别在 4 周、8 周和 12 周后再次就诊。首先，医生对他们进行检查，然

后使用日记来确定症状的改善情况（表 2 中的"症状（BPSD/帕金森病症状）"），临床心理学家进行心理测试以评估认知障碍。采用 MMSE（最低 0 分，最高 30 分）评估一般认知功能，采用 NPIQ（患者严重程度 - 最低 0 分，最高 30 分；照顾者负担 - 最低 0 分，最高 50 分）评估 BPSD，NPIQ 可通过问卷轻松实施和评估。

2-2. 目标

研究对象为 4 例 DLB 患者（2 例女性，2 例男性，平均年龄 78.0±3.9 岁），均已根据临床指南确诊，符合以下排除标准，且根据目前治疗的病例观察，症状在 3 至 6 个月内未见改善；另 2 例 ATD 患者（1 例女性，1 例男性，平均年龄 78.5±4.5 岁）。在口头和书面解释并征得受试者同意后，研究人员向这些受试者介绍了该设备。对于 DLB，因为了解受试者的效果很重要，所以选择了 MMSE 分数为 18 分或以上且理解力没有明显下降的患者；对于 AD，选择了 MMSE 分数相当于 DLB 受试者标准（18 分）的一名受试者和低于该标准的一名受试者，以比较和检查与 DLB 相比认知功能的改善率。需要特别说明的是，借用条件是主要照顾者必须始终在家，因为该程序将在家中进行。各组和各病例的详细信息如表 2 所示。观察期为 2017 年 6 月至 2018 年 3 月。

【排除标准】

由于这是一种利用物理刺激的治疗方法，因此不适用于使用易受电磁干扰的医疗电子设备（如心脏起搏器或植入式除颤器）的患者、颅骨内植入金属线圈或其他装置的患者、使用内置助听器的患者、医生认为不适合接受治疗的其他患者，或无法接受临床心理学家心理测试的患者。

2-3. 伦理考量

本研究于 2017 年 2 月 13 日获得 Folkmore Medical Corporation Clinic Ian Center Minami 伦理委员会的批准。

表 2. 路易体痴呆症（DLB）和阿尔茨海默病（ATD）患者数据

	DLB				ATD	
对象	DLB- 1	DLB-2	DLB-3	DLB-4	ATD-1	ATD-2
年齢（歳）／性別	84／女性	73／男性	78／女性	77／男性	83／女性	74／男性
診断名	DLB	DLB	DLB	DLB	ATD	ATD
症状（BPSD/パーキンソン症状）	うつ◎ 強いカプグラ↓ めまい◎ 幻視◎	RBD◎ うつ◎ 記憶障害◎ 強い立ち眩み◎ 嗅覚異常？	RBD◎ 強いうつ◎ 認知の変動◎	▲振戦◎ ▲筋固縮◎ ●無動寡動◎ ●姿勢反射◎ 軽度うつ◎ 元気ない◎ 息苦しい◎	軽いうつ◎	不安定睡眠± 徘徊◎ 暴言・怒鳴る◎
処方箋	メマリー20 ㎎ アリセプト 10mg 抑肝散 2 包（朝/夕）	アリセプト D 5mg 抑肝散加陳皮半夏 エキス顆粒　25g （1/1）	リバスタッチパッチ 18mg （レスタミンコーワクリーム）	メネシット 10mg×3	メマリー10 ㎎ リバスタッチパッチ 18mg	アリセプト 8mg メマリー20 ㎎ ルネスタ 3mg×2

使用前 ●：症状严重或频繁 ▲：症状存在

使用后 ◎：症状显著改善。〇：症状略有改善。±：症状无改善。↓：症状恶化。？：症状无变化。

3.结果

结果如表 3 和图 2 所示。

3-1. DLB 组

在 DLB-1 患者中，幻觉、眩晕和抑郁症状有所改善，但卡普格拉综合征症状和识别障碍症状未见变化。患者在 NPI-Q 量表上的严重程度评分从 4 分加重至 7 分，照护者负担评分也从 5 分加重至 9 分。MMSE 评分提高了 8 分，从 18 分增至 26 分。在 DLB-2 中，站立时严重眩晕、快速眼动睡眠行为障碍（RBD）、抑郁症状和记忆力障碍等症状得到改善，NPI-Q 患者严重程度评分从 5 分降至 2 分，照顾者负担评分从 4 分降至 0 分。MMSE 评分从 26 分提高到 30 分。

在 DLB-3 中，RBD、严重抑郁症状和认知波动有所改善，NPI-Q 上的患者严重程度从 3 降至 0，照顾者的负担从 3 降至 0 或减少或消除。MMSE 评分从 29 分提高到 30 分。

在 DLB-4 中，观察到抑郁症状（如呼吸急促和缺乏精力）有所改善，帕金森病症状也明显改善，特别是静止性震颤和姿势反射受损的情况有所改善。患者在 NPIQ 上的严重程度从 4 降至 0，照顾者的负担也从 4 降至 0。MMSE 评分从 22 升至 29。

在此，我们简要介绍一位患有 DLB-2 的患者的病史。该患者在四例病例中 BPSD 症状最为严重，曾就诊于多家医疗机构，尽管接受了处方治疗，但病情并未得到改善。然而，在引入该设备后，病情得到了显著改善。2003 年出现睡眠障碍，2008 年出现头晕，2010 年出现心律失常，2013 年出现抑郁症，2014 年出现脑萎缩。患者于 2017 年 1 月确诊为弥漫性扁桃体下束带综合征（DLB），并开始服用多奈哌齐和津村抑肝散。以下根据患者的日记，描述其病情进展。

首次使用：感觉很兴奋

第一周：所有症状消失（RBD 不再发生，头晕症状减轻，健忘和注意力逐渐改善）

第四周：与第一周相比没有太大区别

第 8 周：保持第 1 周的状态（至于健忘，您将能够记住并理解报纸上的内容）

第十二周：写作技能恢复

如上所述，受试者的日记记录表明，使用该设备后他们的症状有显著改善。

3-2. ATD 组

在 ATD-1 中，患者的 NPI-Q 严重程度从 3 改善为 1，抑郁症状有所改善。照顾者负担从 2 改善为 0。MMSE 从 18 分改善为 20 分。

对于 ATD-2，患者的 NPI-Q 严重程度评级从 8 降至 0，并且游荡、辱骂和叫喊行为消失了。结果，照护者的负担从 12 分降至 0 分，简易精神状态检查量表（MMSE）评分从 7 分提高到 11 分。此外，该患者无需服用安眠药即可保持稳定的睡眠。在 ATD 组中，日常生活活动能力（ADL）的改善比对记忆力障碍的直接影响更为显著。

表 3. 路易体痴呆（DLB）和阿尔茨海默病（ATD）患者的评估分数数据（神经精神量表问卷（NPIQ 患者严重程度，NPI-Q 照护者负担），简易精神状态检查（MMSE 患者认知功能））

対象	調査項目と調査週	NPI-Q				変化量	特記事項	MMSE				変化量
		0 週	4 週	8 週	12 週	12−0 週		0 週	4 週	8 週	12 週	12−0 週
DLB-1	患者重症度	4	6	6	7	3	うつ幻覚は改善されたが，対象の強いカプグラ症状により介護者の負担感が高い	18	23	27	26	8
	介護者負担度	5	6	4	9	4						
DLB-2	患者重症度	5	2	2	2	-3		26	30	30	30	4
	介護者負担度	4	0	0	0	-4						
DLB-3	患者重症度	3	0	0	0	-3		29	26	30	30	1
	介護者負担度	3	0	0	0	-3						
DLB-4	患者重症度	4	3	2	0	-4		22	28	30	29	7
	介護者負担度	4	3	1	0	-4						
ATD-1	患者重症度	3	2	2	1	-2		18	21	21	20	2
	介護者負担度	2	2	0	0	-2						
ATD-2	患者重症度	8	0	0	0	-8	睡眠導入剤なく眠れる 会話力が上がり穏やかに過ごせる	7	10	8	11	4
	介護者負担度	12	0	0	0	-12						

6 例患者中有 5 例 NPI-Q 评分下降，严重程度和负担改善。6 例患者中有 6 例 MMSE 评分提高，认知能力改善。

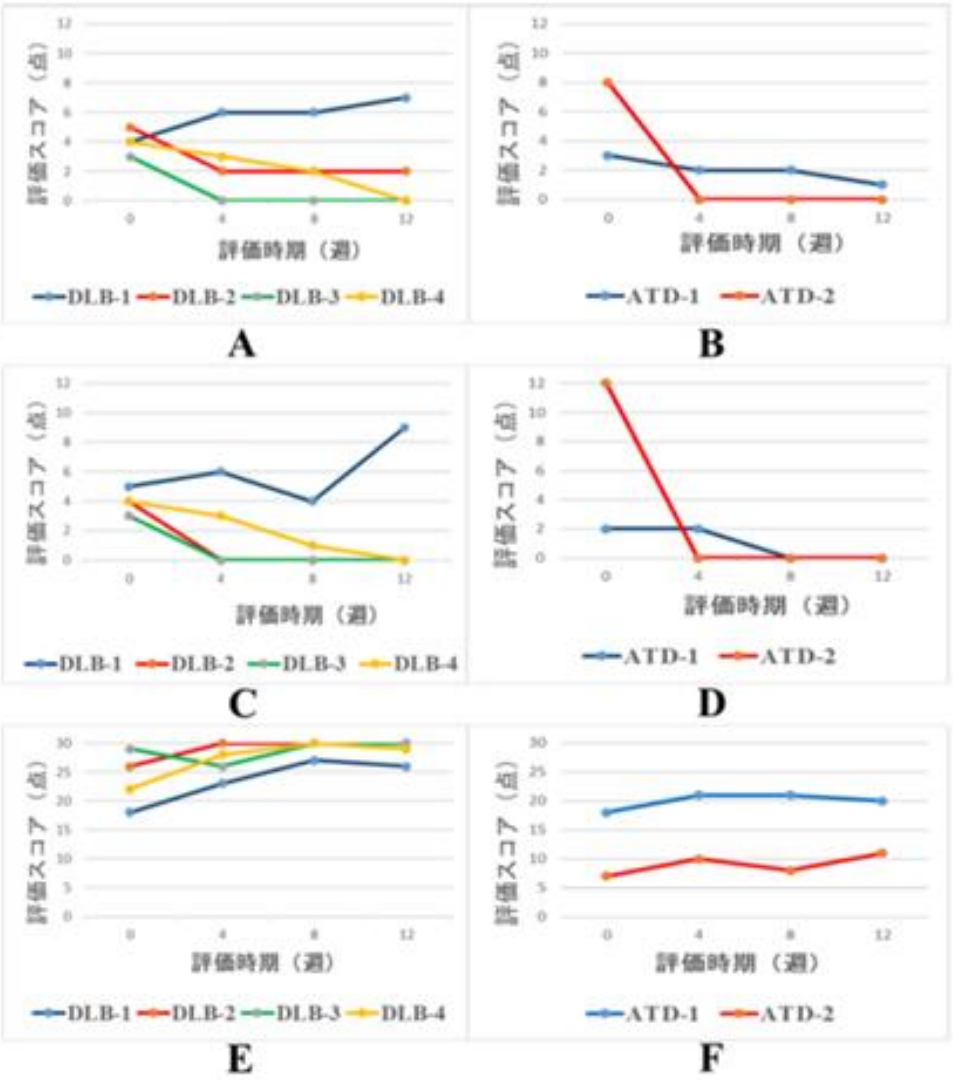


图 2. 各受试者 NPI-Q 患者严重程度、NPI-Q 照护者负担和 MMSE 认知功能评估分数的变化
NPI-Q 患者严重程度（A：路易体痴呆症（DLB），B：阿尔茨海默病（ATD））
NPI-Q 照顾者负担（C：路易体痴呆症（DLB），D：阿尔茨海默病（ATD））
MMSE 认知功能（E：路易体痴呆（DLB），F：阿尔茨海默病）

4. 讨论

本研究调查了超声设备对路易体痴呆症和阿尔茨海默病的疗效。

在 DLB 组中，经过 12 周的治疗，3 名患者的 NPI-Q 评分有所改善，4 名患者的 MMSE 评分有所改善。受试者、护理人员和家庭成员（除主要护理人员外同住的家庭成员）也承认症状有所减轻和改善。对于在 NPI-Q 上未显示任何积极变化的 DLB1 受试者的 Capgras 症状，治疗的有效性得到了家庭成员和主治医生的认可，他们指出症状的严重程度和频率有所改善，在某些情况下，甚至护理人员也注意到了这一点。然而，当进行 NPI-Q 评估时，尽管护理已经延长，但每次测试的原始分数都在恶化。在生活质量提高的同时，养老的艰巨性和困难性也凸显出来。在 DLB 组中，从研究开始后的第一周到第四周观察到了 BPSD 症状和认知症状的变化，这通过家庭日记和 NPI-Q 和 MMSE 评分得到证实。从以上可以看出，低强度超声疗法结合药物治疗对 BPSD 症状有效，无论其严重程度或频率如何。此外，与其他药物的最大剂量合用时未观察到副作用，并且证实了单独用药无法缓解的症状得到了改善和维持。大多数情况下，到第四周即可观察到病情改善，且效果似乎在 12 周后仍然持续。我们认为未来需要进行更长期的

研究。我们推测，受试者 DLB-4 严重帕金森症状的改善趋势也与脑血流的激活有关。
接下来，在 ATD 组中，研究开始后，到第 12 周，参与者能够获得稳定的睡眠，不再需要服用安眠药。此外，他的白天活动方式也发生了变化（不再游荡，不再大喊大叫，不再烦躁），他变得更加平静，NPI-Q 评分也有所提高。然而，尽管在 12 周内 MMSE 评分有改善的趋势，但认知症状并未观察到显著变化。这表明，该设备产生的低强度超声波对大脑不同区域的影响在 DLB 和 ATD 患者中存在差异 5[8-60)]。由于本研究的结果范围有限，难以推断超声刺激对路易体痴呆（DLB）和阿尔茨海默病（ATD）的作用机制有何不同，因此需要开展未来的临床研究，利用正电子发射断层扫描（PET[61]）等诊断技术收集更多病例。
如图 2 所示，NPI-Q 的严重程度和负担以及 MMSE 随评估期的变化表明，除受试者 DLB1 外，所有病例中，NPI-Q 患者的严重程度在使用该设备后的第四周开始较使用前有所下降。关于 NPI-Q 的护理负担程度，趋势不一定与患者病情的严重程度一致，但在 6 例中有 5 例护理负担程度有所减轻，显示出积极的变化。在 MMSE 认知功能评估中，所有患者在使用该设备后的第四周开始得分均较使用前有所提高，显示出积极的变化。
超声波刺激动物研究表明[52-55)]，它可以清除 β 淀粉样蛋白，恢复记忆，对治疗脑损伤有效。此外，它还能打开血脑屏障，促进废物排泄。目前，在人类中，改良型非惊厥性电休克疗法和经皮颅内磁刺激等治疗方法已经建立，并正在临床上用于改善抑郁症、精神分裂症和帕金森病，但这些疗法发挥作用的机制仍不清楚。但临床效果是通过改善脑血流量，纠正大脑神经递质分布不平衡来实现的。特别是，由于 SPECT 脑血流评估已证实脑血流的改善与临床症状的改善相关，作者于 2008 年研发了一种超声波头部按摩设备作为保健设备，并利用 SPECT 技术研究了超声波振动对人脑电波和血流的影响，以及脑血流的变化。他们此前已报道，该设备向额头和枕部发射的几毫瓦的微弱超声波振动能够促进脑血流[56, 57)]。
基于以上所述，人们认为对大脑施加超声波刺激可以增加脑血流量，激活与情绪和记忆相关的区域的血流量，如脑干延伸部分、包括杏仁核和海马体在内的边缘系统以及颞下内侧叶，从而改善认知功能和 BPSD。考虑到每种疾病的症状各异，认知功能下降，用药困难，以及帕金森病症状导致的运动功能障碍，我们的方法有助于改善针对每位患者的个性化痴呆症治疗，减轻照护者的负担，并提高患者的生活质量（QOL）[5-9)]。此外，该设备与药物联合治疗已证实，无需增加药物种类或剂量即可维持现有用药方案。
这代表着痴呆症患者及其护理人员的治疗选择有了重大而重要的改善。

5. 总结

这项研究表明，对头部进行低强度超声刺激并配合药物治疗，对 BPSD 症状有效，起效迅速，无副作用，并减轻了照顾者的负担。此外，由于没有副作用，这种治疗方法可以长期使用。
未来，我们将扩大调查人群，收集和分析准确的数据，以排除因病例数量少而导致的巧合的可能性。
我们还将考虑并确认该技术对帕金森病症状中观察到的运动功能的有效性，以及振荡器的位置与每种症状的关系，并从大脑的作用角度进行分析。
此外，我们希望开展广泛的研究，包括研究维持轻度认知障碍（MCI）患者现状的可能性，并以此为契机开发新的治疗方法。

致谢

我们衷心感谢株式会社上山製作所提供这套设备以及在研究方面的合作。

参考

1） 内閣府.（2018）高齢化の状況. 平成 30 年度版高齢社会
白書(概要版),
https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/html/gaiyou/s1_1.html、2018 年 12 月 1 日アクセス
2） 内閣府.（2016）高齢者の健康・福祉. 平成 29 年版高齢社会白書(概要版), [WWW document]. URL https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w2016/gaiyou/pdf/1s2s_3.pdf#search=%27%E8%AA%8D%E7%9F%A5%E7%97%87%E6%82%A3%E8%80%85%E6%95%B0+%E5%8E%9A%E7%94%9F%E5%8A%B4% E5%83%8D%E7%9C%81%27 2018 年 12 月 1 日アクセス
3） 稲葉孝子（2017） 高齢者医療の現状と展望 - 各領域のトピックス - 高齢者介護の現状と問題点. Dokkyo Journal of Medical Sciences; 44(3): 339-346
4） 河原和夫.（2017）医療環境としての精神障害者の高齢化精神障害者の高齢化対策に寄与する医療

政策のあり方．老年精神医学雑誌; 28(8): 833-838
5） 堀田和司，奥野純子，深作貴子，柳久子．（2010）老老介護の現状と主介護者の介護負担度に関連する要因．日本プライマリ・ケア連合学会誌; 33(3): 256-265
6） 浅野いずみ．（2018）ダブルケアの概念に注目した家族介護者支援のありかたに関する研究．目白大学 総合科学研究; 14: 1-10
7） 坂口京子．（2017）在宅で認知症者に関わる高齢介護者の睡眠状況とその影響要因の検討，看護学統合研究; 18(2): 1-13
8） 沖中由美，西田真寿美．（2014）配偶者を在宅で介護する高齢者の老いを生きる体験，島根大学医学部紀要; 37: 18
9） 沖中由美，西田真寿美．（2014）在宅介護における高齢者夫婦のかかわり合いから見た老いの生き方，老年看護学; 18(2): 115-122
10） 内閣府．（2018）平成 30 年版少子化対策白書概要版（ PDF 版 ） 出 生 数 ・ 出 生 率 の 推移，
11） 武藤剛，横山和仁，遠藤源規．（2018）少子高齢化対策としての職業生活と健康・社会問題の両立：妊孕性保護，育児ならびに疾病治療に対する支援，日衛誌; 73: 200209
12） Lorenz KA, Lynn J, Dy SM et al. (2008) Evidence for Improving Palliative Care at the End of Life: A Systematic Review. Annals of Internal Medicine; 148: 147-159
13） Olanow CW, Stern MB, and Sethi K (2009) The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). Neurology; 72 (Suppl 4): S1-S136
14) Olazaran J, Reisberg B, Clare L et al. (2010) Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders; 30: 161-178
15) Solomon A, Mangialasche F, Richard E et al. (2014) Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. The Journal of Internal Medicine; 275(3): 229-250
16) Langa KM and Levine DA (2014) The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. JAMA; 312(23): 2551-2561
17) Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E et al. (2014) Nonpharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomized controlled trials. British Journal of Psychiatry 205: 436-442
18） Abraha I, Rimland JM, Trotta FM et al. (2016) Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. BMJ; 7:eoi2759.
https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/3/e012759.full. pdf Accessed Feb 24, 2019
19) Barat I, Andreasen F, and Damsgaard EMS (2001) Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. British Journal of Clinical Pharmacology; 51: 615-622
20) Compton J, Amelsvoort TV, and Murphy D (2001) HRT and its effect on normal ageing of the brain and dementia. British Journal of Clinical Pharmacology; 52: 647-653
21) Appleby B and Lyketsos CG (2011) Rapidly progressive dementias and the treatment of human prion diseases. Expert Opinion on Pharmacotherapy; 12(1): 1-12
22) Szeto JYY and Lewis SJG (2016) Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. Current Neuropharmacology; 14: 326-338
23) Nagata T, Nakajima S, Shinagawa S et al. (2018) Pharmacotherapy for Alzheimer's disease: a perspective on treatment strategies in Japan. Expert Opinion on Pharmacotherapy; 19(12): 1301-1303
24) Smith GE, Housen P, Yaffe K et al. (2009) A Cognitive Training Program Based on Principles of Brain Plasticity: Results from the Improvement in Memory with Plasticitybased Adaptive Cognitive Training (IMPACT) Study. Journal of the American Geriatrics Society; 57(4): 594-603
25) Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G et al. (2013) The Mental Activity and Exercise (MAX) Trial. JAMA Intern Medicine; 173(9): 797-804
26) Lampit A, Hallock H, and Valenzuela M (2014) Computerized Cognitive Training in Cognitively Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effect Modifiers. Plos Medicine; 11(11): e1001756https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371

/journal.pmed.1001756&type=printable Accessed Feb 24, 2019
27) Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ et al. (2017) Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. Ageing Research Reviews 40: 75-83
28) Hsu MH, Flowerdew R, Parker M et al. (2015) Individual music therapy for managing neuropsychiatric symptoms for people with dementia and their carers: a cluster randomised controlled feasibility study. BMC Geriatrics 15, 84, doi: 10.1186/s12877-015-0082-4
29) Baird A and Samson S (2015) Music and dementia. Progress in Brain Research; 217: 207-235
30) Li CH, Liu CK, Yang YH et al. (2015) Adjunct effect of music therapy on cognition in Alzheimer's disease in Taiwan: a pilot study. Neuropsychiatric Disease and Treatment 11: 291-296
31) van der Steen JT, van Soest-Poortvliet MC, van derWouden JC et al. (2017) Music-based therapeutic interventions for people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017(5): CD003477. 10.1002/14651858.CD003477.pub3 doi:
32) Fang R, Ye S, Huangfu J et al. (2017) Music therapy is a potential intervention for cognition of Alzheimer's Disease: a mini-review. Translational Neurodegeneration 6:2 doi: 10.1186/s40035-017-0073-9
33) Garrido S, Dunne L, Chang E, et al. (2017) The Use of Music Playlists for People with Dementia: A Critical Synthesis. Journal of Alzheimer's Disease 60: 1129–1142 doi: 10.3233/JAD-170612
34) Ortí JE de la R, García-Pardo MP, Iranzo CC et al. (2018) Does Music Therapy Improve Anxiety and Depression in Alzheimer's Patients? The Journal of Alternative and Complementary Medicine org/10.1089/acm.2016.0346 24(1) doi:
35) Smallwood J, Brown R, Coulter F et al. (2001) Aromatherapy and behavior disturbances in dementia: a randomized controlled trial. International Journal of Geriatric Psychiatry 16: 1010-1013
36) Snow AL, Hovanec L, and Brandt J (2004) A Controlled Trial of Aromatherapy for Agitation in Nursing Home Patients with Dementia. Journal of Alternative and Complementary Medicine; 10(3): 431–437
37) Hansen NV, Jorgensen T, and Ortenblad L (2006) Massage and touch for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 4 CD004989 10.1002/14651858.CD004989.pub2 doi:
38) Fu CY, Moyle W, and Cooke M (2013) A randomized controlled trial of the use of aromatherapy and hand massage to reduce disruptive behaviour in people with dementia. BMC Complementary and Alternative Medicine 13:165 https://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/article s/10.1186/1472-6882-13-165 Accessed Feb 24, 2019
39) Moyle W, Murfield JE, O'Dwyer S et al. (2013) The effect of massage on agitated behaviours in older people with dementia: a literature review. Journal of Clinical Nursing 22: 601-610
40) Moyle W, Cooke ML, Beattie E et al. (2014) Foot massage versus quiet presence on agitation and mood in people withdementia: A randomized controlled trial. International Journal of Nursing Studies 51: 856–864
41) Forrester LT, Maayan N, Orrell M et al. (2014) Aromatherapy for dementia. Cochrane database of systematic review; (2): CD003150. doi: 10.1002/14651858.CD003150.pub2
42) Yang MH, Lin LC, Wu SC et al. (2015) Comparison of the efficacy of aroma-acupressure and aromatherapy for the treatment of dementia-associated agitation. BMC Complementary and Alternative Medicine 15:93 doi: 10.1186/s12906-015-0612-9
43) Yoshiyama K, Arita H, and Suzuki J (2015) The Effect of Aroma Hand Massage Therapy for People with Dementia. Journal of Alternative and Complementary Medicine; 21(12): 759-765
44) Kaymaz TT and Ozdemir L (2017) Effects of aromatherapy on agitation and related caregiver burden in patients with moderate to severe dementia: A pilot study. Geriatric Nursing 38: 231-237
45) Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR et al. (2011) Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. Mayo Clinic Proceedings; 86(9): 876-884
46) Young J, Angevaren M, Rusted J et al. (2015) Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015,

Issue 4. Art. No.: CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub4
47) B. K. Pedersen BK and Saltin B (2015) Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports; (Suppl. 3) 25: 1–72
48) ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS et al. (2015) Aerobic Exercise Increases Hippocampal Volume in Older Women with Probable Mild Cognitive Impairment: A 6
Month Randomized Controlled Trial. The British Journal of Sports Medicine; 49(4): 248–254
49) Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK et al. (2017) Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. PLoS ONE doi: 10.1371/journal.pone.0170547
50) Toots A, Littbrand H, Boström G et al. (2017) Effects of Exercise on Cognitive Function in Older People with Dementia: A Randomized Controlled Trial. Journal of Alzheimer's Disease; 60: 323–332
51) Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ et al. (2017) Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. Ageing Research Reviews; 40: 75-83
52) Leinenga G and Götz J (2015) Scanning ultrasound removes amyloid-b and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. Science Translational Medicine; 7(278): 278ra33 http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/7/278/278ra3 3.full.pdf Accessed Feb 24, 2019
53) Huang SL, Chang CW, Lee YH et al. (2017) Protective Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Memory Impairment and Brain Damage in a Rat Model of Vascular Dementia. Radiology; 282(1): 113-122
54) Hsu PH, Lin YT, Chung YH et al. (2018) Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening Enhances GSK-3 Inhibitor Delivery for Amyloid-Beta PlaqueReduction. Scientific Reports; 8: 12882 doi: 10.1038/s41598018-31071-8 1
55) Leinenga G and Götz J (2018) Safety and Efficacy of Scanning Ultrasound Treatment of Aged APP23 Mice. Frontiers in Neuroscience; 10.3389/fnins.2018.00055 12: 55 doi:
56）岡野秀鑑，上馬塲和夫，眞鍋雄太，柴田和宏，霜鳥良雄．（2015）健常成人における経頭蓋微弱超音波振動による脳血流量の変化．日本補完代替医療学会誌, 12(2)、73
57）岡野秀鑑，霜鳥良雄．（2015）超音波頭部マッサージ器による頭蓋骨モデル内の音場測定．医療機器学；85(1)、14-21 Kosaka K (2014) Lewy body disease and dementia with Lewy bodies. The Proceedings of the Japan Academy, Serieshttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275567/pdf/pjab-90-301.pdf 2018 年 12 月 1 日アクセス
58）小阪憲司．（2009）知っていますか？レビー小体型認知症，メディカ出版，東京：26-27
59）小阪憲司 監修．（2014）レビー小体型認知症がよくわかる本，講談社，東京：54-58
60）織茂智之 監修．（2016）パーキンソン病，高橋書店，東京：12-13
61) Maruyama M, Shimada H, Suhara T et al. (2013) Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. Neuron 79(6):1094-1108