

超声波头部刺激器在路易体痴呆症中的临床应用和安全性

眞鍋雄太 (Yuta Manabe) , MD, PhD

(神奈川歯科大学臨床先端医学系認知症医科学分野 認知症・高齢者総合内科 教授)

背景：本研究评估了 Ultra-Ma（一种超声波头部刺激器）对路易体痴呆症（DLB）的辅助治疗潜力，该疗法适用于药物治疗控制不佳、症状各异的患者。

方法：纳入接受胆碱酯酶抑制剂或 L-DOPA（单独或联合使用）治疗且符合纳入标准的 DLB 患者。四周的安慰剂刺激之后是八周的主动超声波刺激和四周的随访。主要终点是超声波头部刺激对认知功能障碍以及痴呆症的行为和心理症状（BPSD）的影响。使用日语版简易精神状态检查表和蒙特利尔认知评估表来评估认知功能障碍，使用神经精神病学量表简明问卷来评估 BPSD。对于认知波动，以认知波动量表作为指标。帕金森病、日常生活活动能力和照护者负担的改善作为次要终点。

结果：共入组 12 例患者。在主动刺激期间，主要终点指标显著改善，帕金森病和照护者负担等次要终点指标也显著改善。未发生显著不良事件。

结论：研究结果表明，超声头部刺激与 DLB 药物治疗相结合具有补充潜力。

关键词：路易体痴呆、帕金森病、超声波、超声头部刺激、认知功能障碍

(Alzheimer Dis Assoc Disord 2025;39:33–38)

路易体痴呆（DLB）是一种路易体疾病¹，其神经病理学特征与帕金森病（PD）具有连续性²。已发布的 DLB 治疗指南建议使用 L-DOPA 治疗帕金森病，使用胆碱酯酶抑制剂治疗认知功能障碍以及某些伴有痴呆症的行为和心理症状（BPSD）¹。然而，在许多情况下，继续治疗是困难的，因为这些治疗的药理学特性可能会加剧各自的目标症状。据报道，改良电休克疗法可为顽固性抑郁症、视幻觉和妄想症提供有效的神经调节³。此外，深部脑刺激、经皮电刺激以及含左旋多巴和卡比多巴的肠内溶液等设备辅助疗法已在临床应用于治疗帕金森病。

据报道，超声波在神经退行性疾病中具有神经调节潜力^{4,5}；例如，据报道经颅聚焦超声可改善阿尔茨海默病和帕金森病的认知和运动功能障碍⁶。基于这些发现，使用 Ultra-Ma（开发代码 KMY-01，上山製作所，<https://www.worldbrain.jp/>）（补充图 1，补充数字内容 1，<http://links.lww.com/WAD/A512>）

对颅骨进行经皮超声刺激被认为可能在治疗神经退行性痴呆方面具有神经调节作用。Ultra-Ma 是一种超声波头部刺激器，由上山製作所株式会社作为医疗保健设备开发和销售，该公司是一家获得日本厚生劳动省医疗器械制造和销售授权的风险企业。因此，我们对该装置在 DLB 患者中的神经调节潜力进行了一项初步研究，以确定超声头部刺激是否可以作为药物治疗无法有效控制症状的 DLB 患者的药物治疗的补充。

方法

使用修订的 DLB 临床实践标准诊断为 DLB 并单独或联合使用胆碱酯酶抑制剂或 L-DOPA 治疗且不符合任何排除标准的患者被纳入研究。四周的安慰剂刺激之后是八周的主动超声波刺激和四周的随访期。这是一项开放标签、单组研究，并设有安慰剂期。主要终点是超声波头部刺激对认知功能障碍和 BPSD 的影响。帕金森病、日常生活活动 (ADL) 和护理人员负担的改善被评估为次要终点。在本研究中，使用了在各种临床研究中开发和使用的评估工具作为针对每种相关病症和症状的评估工具。将第 4、8、12 和 16 周获得的分数与基线 (第 0 周) 获得的分数进行比较。本研究符合《赫尔辛基宣言》(2013 年修订) 和日本《涉及人类受试者的医学和健康研究伦理指南》。根据日本临床试验法 (批准号: CRB3200008)，本研究经虎之门医院审查委员会批准 (厚生劳动大臣认证)。所有参与者及其护理人员均已签署参与研究的书面知情同意书。

主要终点

该设备对 DLB 中的认知功能障碍 (包括认知波动) 和 BPSD 的效用是否存在被设定为主要终点。使用日语版简易精神状态检查表 (MMSE-J) 和蒙特利尔认知评估量表 (MoCA-J)⁷ 评估认知功能障碍，并使用神经精神病学量表简明问卷 (NPI-Q) 评估 BPSD 严重程度^{8,9}。对于认知波动，认知波动量表 (CFI)¹⁰ 作为指标。

次要终点

将 DLB 帕金森病的改善情况、患者的 ADL 以及照顾者的负担设定为次要终点。帕金森病的评估采用运动障碍协会统一帕金森病评定量表 (MDS-UPDRS) 第三部分评分¹¹，使用 Barthel 指数¹² (代表身体能力和 ADL 的指数) 评估 ADL，并使用 NPI-Q 困扰评分评估护理人员的负担^{8,9} 以及日语版 Zarit 看护者负担访谈简版 (J-Zarit-8)^{13,14}。

参与者

如果患者根据 2017 年 DLB 联盟制定的 DLB 临床诊断标准，通过 123I-间碘苜蓿心肌闪烁显像和/或 123I-碘氟烷单光子发射计算机断层扫描确诊为 DLB，则患者符合入选条件¹。选择同意参加本临床研究的患者作为研究对象。根据 Fujii 等人发表的临床研究结果¹⁵，我们假设实际刺激和安慰剂刺激之间的 NPI-Q 评分改善率存在 40% 的差异。因此，通过二项式检验估计所需样本量约为 16 至 18 名患者，显著性水平为 1% 至 5%，检验功效为 80% 至 90%。因此，目标样本量设定为 20 例患者，预期脱落率为 10%。研究时间为 2019 年 6 月 4 日至 2020 年 11 月 18 日。

纳入标准

在诊断患有 DLB 的患者中，符合以下所有标准的患者均被纳入：年龄 60 至 90 岁，Hachinski 脑缺血评分 ≤ 4 分¹⁶，日版临床痴呆症评定量表评分 ≥ 0.5 分¹⁷，轻度认知障碍和痴呆症的诊断，MMSE-J 评分 11 至 27 分，任何 NPI-Q 严重程度项目 ≥ 1 分^{8,9}，由同一护理人员照顾不少于所有活动时间的三分之二，并且患者或护理人员能够记录症状日记。此外，患者需要在研究开始前接受胆碱酯酶抑制剂、左旋多巴或两者治疗 ≥ 4 周。

排除标准

排除以下患者：患有任何其他痴呆症的患者；患有任何严重神经或精神疾病的患者（例如，脑血管疾病、脑肿瘤、精神分裂症、癫痫、智力障碍、因头部外伤而失去意识、或曾接受过脑部手术但有残留缺陷）；无法接受所需评估的患者（例如，MMSE-J 或 NPI-Q）；没有照护者的病人；居住在没有专职护理人员照料的设施中的患者；体内植入易受电磁干扰的医疗电气设备的患者；颅骨内植入金属线圈（或类似物）的患者；佩戴耳内助听器、人工内耳或植入助听器的患者；以及研究者认为不适合作为研究对象的患者。

临床研究设备

Ultra-Ma 是一种超声波头部刺激器，目前在日本作为医疗保健设备销售。其声振荡器的规格包括频率为 30 kHz 以及直径为 28 毫米的丙烯腈-丁二烯-苯乙烯树脂振荡器盘。该频率超出了人类可听范围，因此参与者没有感知到刺激。它在振荡器盘上的水中产生锥形分布的声强，振荡器表面中心的最大输出为 1.6 mW/cm²，辐射表面的平均输出为 0.71 mW/cm²。每个振荡器的有效辐射输出约为 4.4 mW，是平均输出与辐射面积的乘积。在本研究中，头部刺激以最大强度进行。在获得知情同意的当天，临床研究秘书处官员提供了如何操作该设备的说明，并将该设备借给了受试者。每次观察时，患者都会将设备带到研究地点，秘书处官员会检查设备是否有任何故障。秘书处官员还检查了计数器，监测使用频率，以确定设备是否按照规定使用。向头部提供弱超声波的按摩带在安慰剂刺激期间通过 1 号输出端子插孔连接到设备主体，在主动刺激期间通过 2 号输出端子插孔连接到设备主体（补充图 1，补充数字内容 1，<http://links.lww.com/WAD/A512>）。这些连接更改是由秘书处官员做出的，以避免患者或护理人员出现任何设备操作错误。

程序

筛选期在研究开始前 4 周开始，以确定有限的伴随药物的口服剂量。有限的伴随用药包括胆碱酯酶抑制剂、左旋多巴、多巴胺受体激动剂、汉方制剂抑肝散和抑肝散加减、典型和非典型抗精神病药、睡眠诱导剂、抗焦虑药、抗癫痫药以及中枢和外周肌肉松弛剂。在筛选期开始和临床研究期结束之间禁止重新使用这些药物，并且禁止改变正在使用的任何口服药物的治疗方案。如果由于不可避免的原因而重新使用这些药物或其治疗方案发生改变，则患者将被排除在研究之外。临床研究仪器期持续 12 周。研究开始后的前 4

周定义为安慰剂刺激期, 随后的 8 周定义为主动刺激期。患者每天使用超声波头部刺激器进行超声波刺激, 每次 20 分钟, 每天两次 (第一次在上午 10:00±2 小时; 第二次在下午 3:00±2 小时)。仪器测试期结束后还有 4 周的随访期。学习计划如图 1 所示。此外, 为了检查是否偏离了规定的条件以及是否发生了不良事件, 护理人员获得了一份行为观察表, 并被要求记录患者佩戴该设备的时间以及任何其他观察结果。每次评估时间点都会提交此表。在研究开始时 (第 0 周)、安慰剂刺激期结束时 (第 4 周)、主动刺激开始后 4 周 (第 8 周)、主动刺激结束时 (第 12 周) 和随访时 (第 16 周) 评估主要终点指标 (MMSE-J、MoCA-J、NPI-Q 严重程度和 CFI) 和次要终点指标 (MDS-UPDRS 第 III 部分、Barthel 指数、NPI-Q 负担和 J-Zarit-8), 并统计评估变化。

为了进行安全性评估, 在每个评估时间点进行了不良事件访谈、血压测定和脉搏率测量; 此外, 在筛选期间和临床研究仪器期结束时 (第 12 周) 进行了血液生化和心电图检查。我们还检查了行为观察表 (由护理人员提交), 以确保没有发生其他不良事件。参与者报告不良事件时, 会将其记录在不良事件报告中。

统计分析

我们将实际刺激器开始使用当天、临床研究设备开始使用后第 8 周和第 12 周 (±2 天) 以及随访调查第 4 周 (±2 天) 获得的所有评估指标的结果制成表格。计算了假刺激和真实刺激之间的百分比变化。

此外, 还计算了分数的描述性统计数据 (受试者人数、平均值、标准差、中位数、最大值、最小值、95% 置信区间)。采用 Wilcoxon 符号秩检验和配对 t 检验分析患者内部数据。为了确保准确性和可靠性, 所有统计分析均由 ACCERISE, Inc. 进行。

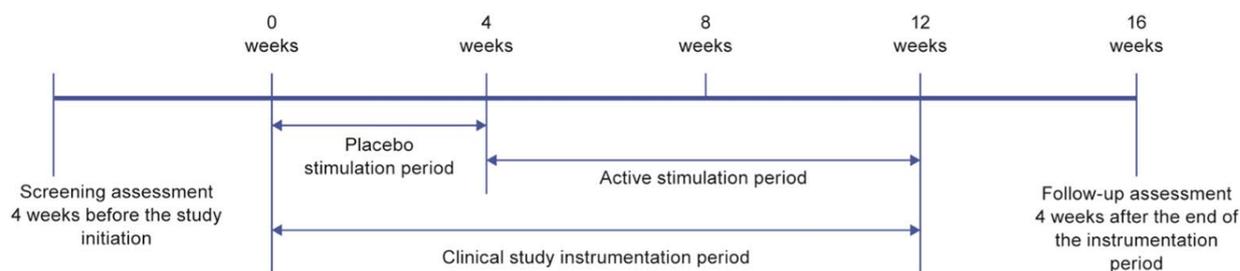


FIGURE 1. Study schedule.

结果

符合纳入标准并提供知情同意的 12 名患者参加了该研究。最初计划样本量为 20 名患者; 然而, 由于全球 COVID-19 大流行, 招募的患者数量减少了。因此, 我们进行了中期分析, 以验证使用低于目标样本量的患者数量继续研究的适当性。通过全分析集中的 12 名患者验证了科学原理。表 1 显示了研究参与者的人口统计和临床数据。

主要和次要终点的结果在下面的单独章节中描述。对行为观察表条目和设备使用频率计数器的评估表明，没有案例偏离研究规定。

TABLE 1. Demographic and Clinical Data of Participants

Number of cases	12 (FAS: 12)
Sex	Male: 4 (33.3%) Female: 8 (66.7%)
Age (y)	81.4 ± 3.60
Duration of illness (y)	2.7 ± 1.21
Residence status	Home: 10 Nursing home: 2
Activities of daily living	Walking unaided: 10 Walking with assistance: 1 Using a wheelchair: 1
MMSE-J	17.8 ± 4.41
MoCA-J	12.0 ± 4.31
CFI	5.1 ± 3.53
NPI-Q severity	9.4 ± 5.42

CFI indicates Cognitive Fluctuation Inventory; FAS, full analysis set; MMSE-J, Japanese version of the Mini-Mental State Examination; MoCA-J, Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment; NPI-Q, Neuro-psychiatric Inventory Brief Questionnaire Form.

主要终点

认知功能障碍

MMSE-J 评分在第 0 周 (17.8 ± 4.41) 和安慰剂刺激期结束 (18.1 ± 4.42 ; $P=0.6592$) 之间没有显著差异。第 8 周 (主动刺激期间) 的评分为 19.7 ± 4.87 , 与基线相比有显著改善 ($P=0.0254$)。此后, 第 12 周的评分为 17.8 ± 5.62 ($P=0.9922$), 随访时的评分为 17.2 ± 6.46 ($P=0.7197$), 与基线相比没有显著改善 (表 2、补充图 2、补充数字内容 1、<http://links.lww.com/WAD/A512>)。MoCA-J 评分随时间没有变化;第 0 周评分为 12.0 ± 4.31 ,第 4 周评分为 12.7 ± 4.03 ($P=0.4368$),第 8 周评分为 12.6 ± 4.58 ($P=0.3233$),第 12 周评分为 11.8 ± 5.15 ($P=0.7141$), 随访时评分为 11.7 ± 4.10 ($P=0.6615$) (表 2)。CFI 评分在第 0 周 (5.1 ± 3.53) 和安慰剂刺激期结束 (3.2 ± 3.13 ; $P=0.1289$) 之间没有显著变化。第 12 周的评分为 1.9 ± 2.31 , 与基线相比有显著改善 ($P=0.0039$)。这一显著改善在随访中得以保留 (2.3 ± 2.86 ; $P=0.0234$) (表 2、补充图 3、补充数字内容 1、<http://links.lww.com/WAD/A512>)。

TABLE 2. Changes in Primary Endpoints

	0 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk
MMSE-J	17.8 ± 4.41 NA	18.1 ± 4.42 P=0.6592	19.7 ± 4.87 *P=0.0254	17.8 ± 5.62 P=0.9922	17.2 ± 6.46 P=0.7197
MoCA-J	12.0 ± 4.31 NA	12.7 ± 4.03 P=0.4368	12.6 ± 4.58 P=0.3233	11.8 ± 5.15 P=0.7141	11.7 ± 4.10 P=0.6615
NPI-Q severity	9.4 ± 5.42 NA	7.8 ± 6.37 P=0.1470	6.1 ± 6.29 *P=0.0449	5.8 ± 6.83 *P=0.0449	6.9 ± 6.04 P=0.0527
CFI	5.1 ± 3.53 NA	3.2 ± 3.13 P=0.1289	2.8 ± 2.53 P=0.0918	1.9 ± 2.31 **P=0.0039	2.3 ± 2.86 *P=0.0234

*P < 0.05.

**P < 0.01 vs. baseline; paired *t* test.

CFI indicates Cognitive Fluctuation Inventory; MMSE-J, Japanese version of the Mini-Mental State Examination; MoCA-J, Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment; NA, not applicable; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory Brief Questionnaire Form.

BPSD

NPI-Q 严重程度评分在第 0 周 (9.4 ± 5.42) 和安慰剂刺激期结束 (7.8 ± 6.37 ; P=0.1470) 之间没有显著变化。在主动刺激期间, 第 8 周 (6.1 ± 6.29 ; P=0.0449) 和第 12 周 (5.8 ± 6.83 ; P=0.0449) 的评分显著提高。随访时的评分为 6.9 ± 6.04, 与基线相比没有显著差异 (P= 0.0527) (表 2、补充图 4、补充数字内容 1、<http://links.lww.com/WAD/A512>)。

对于 NPI-Q 严重程度, 将 12 个子项的总分与基线进行比较, 看其变化情况。为了方便起见, 作者根据总分变化将这些变化分为以下几类: 评分降低 ≥ 6 分被认为是“显著改善”, 降低 4-5 分被认为是“改善”, 降低 2-3 分被认为是“轻微改善”, 降低 1 分到增加 1 分被认为是“无变化”, 增加 2-3 分被认为是“轻微恶化”, 增加 4-5 分被认为是“恶化”, 增加 ≥ 6 分被认为是“显著恶化”。与安慰剂刺激期相比, 主动刺激期间的变化有了显著改善 (P=0.03125) (表 3)。

TABLE 3. Degree of Change in NPI-Q Severity

NPI-Q Severity: degree of change	Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Slightly worsened	Worsened	Markedly worsened
Placebo	1 (8.3%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
Active stimulation	4 (33.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)

NPI-Q indicates Neuropsychiatric Inventory Brief Questionnaire Form.

次要终点

帕金森病

在 12 名患者中, 有 7 名出现了帕金森病症状。MDS-UPDRS 第三部分的评分在第 0 周 (10.4 ± 9.89) 和安慰剂刺激期结束时 (10.3 ± 9.08) 之间没有显著差异 (P=0.8438)。第 12 周的评分是 6.4 ± 5.57, 与基线相比有显著改善 (P=0.0176)。随访时的评分为 8.3 ± 7.19, 与基线相比无显著变化 (P= 0.1230) (表

4、补充图 5A、补充数字内容 1, <http://links.lww.com/WAD/A512>)。对运动症状进行细项分析发现, 与基线相比, 患者在第 12 周时手部旋前旋后运动功能显著改善 ($P=0.0313$) (补充图 5B, 补充数字内容 1, <http://links.lww.com/WAD/A512>)。

ADL

Barthel 指数评分在第 0 周为 82.5 ± 19.48 , 第 4 周为 85.0 ± 21.11 ($P=0.4962$), 第 8 周为 86.7 ± 18.26 ($P=0.1747$), 第 12 周为 85.4 ± 17.90 ($P=0.3912$), 随访时的数值为 86.3 ± 17.85 ($P=0.4428$), 表明随着时间的推移没有显著变化 (表 4、补充图 6、补充数字内容 1, <http://links.lww.com/WAD/A512>)。

照顾者的负担

第 0 周时, NPI-Q 痛苦评分和 J-Zarit-8 评分分别为 9.0 ± 7.54 和 7.3 ± 5.93 。在安慰剂刺激期结束时, 得分与基线值没有显著差异 (分别为 6.4 ± 7.15 , $P=0.0859$ 和 6.2 ± 4.49 , $P=0.4738$)。在第 12 周, 评分与基线相比显著改善 (分别为 4.7 ± 7.11 , $P=0.0117$ 和 4.2 ± 4.30 , $P=0.0082$)。此外, 对于 J-Zarit-8 而言, 这种显著改善在随访期间仍然保持不变 (3.8 ± 4.77 ; $P=0.0403$) (表 4、补充图 7 和图 8、补充数字内容 1, <http://links.lww.com/WAD/A512>)。

TABLE 4. Changes in Secondary Endpoints

	0 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk
MDS-UPDRS part III	10.4 ± 9.89	10.3 ± 9.08	7.8 ± 6.34	6.4 ± 5.57	8.3 ± 7.19
	NA	$P=0.8438$	$P=0.0703$	$*P=0.0176$	$P=0.1230$
NPI-Q distress	9.0 ± 7.54	6.4 ± 7.15	4.9 ± 7.96	4.7 ± 7.11	6.1 ± 8.93
	NA	$P=0.0859$	$P=0.0576$	$*P=0.0117$	$P=0.1816$
J-Zarit-8	7.3 ± 5.93	6.2 ± 4.49	4.7 ± 4.68	4.2 ± 4.30	3.8 ± 4.77
	NA	$P=0.4738$	$P=0.1295$	$**P=0.0082$	$*P=0.0403$
Barthel index	82.5 ± 19.48	85.0 ± 21.11	86.7 ± 18.26	85.4 ± 17.90	86.3 ± 17.85
	NA	$P=0.4962$	$P=0.1747$	$P=0.3912$	$P=0.4428$

* $P < 0.05$.

** $P < 0.01$ vs. baseline; paired t test.

J-Zarit-8 indicates a Japanese short version of the Zarit Caregiver Burden Interview; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale; NA, not applicable; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory Brief Questionnaire Form.

不良事件

在每个评估时间点, 都会询问患者是否出现接触性皮炎、其他局部皮肤疾病和头痛等症状; 他们还接受了

血压测量和脉搏测量。我们还检查了护理人员提交的行为观察记录表，以确保没有发生其他不良事件。未观察到任何不良事件。此外，在筛选期和临床研究器械使用期结束时（第 12 周）进行了血液生化检查和心电图检查，未发现任何与研究器械相关的临床显著变化。

讨论

在本研究中，我们旨在确定超声波头部刺激是否可以作为药物治疗效果不佳的 DLB 患者的辅助治疗方法，并探讨其作为 DLB 神经调节疗法的有效性。主要终点是认知功能障碍和行为及精神症状的改善。在主动刺激期间，主要终点指标得分显著改善，这表明超声波头部刺激器具有有益效果，尤其是在改善行为和神经症状方面。在帕金森病相关症状的次要终点指标方面，MDS-UPDRS 第三部分评分在主动刺激期间显著改善。因此，超声波头部刺激可能对改善路易体痴呆患者的帕金森病症状具有一定的效果。尽管在某些路易体痴呆病例中观察到帕金森病症状明显加重并伴有认知功能波动，但在第 4 周和第 12 周时，MDS-UPDRS 第三部分评分与认知功能指数（CFI）之间没有相关性。

尽管本研究的病例数量较少，无法得出任何确凿的结论，但本研究中观察到的帕金森病症状的改善可能与认知功能的改变无关。

同样，在本研究中，超声波头部刺激器似乎减轻了护理人员的负担；这可能是由于患者症状得到改善所致。

除了 CFI 和 J-Zarit-8 之外，所有在主动刺激期间显著改善的指标在随访时均未显示出任何改善。这一发现表明，该设备可被视为一种辅助治疗手段，因为它的作用并非持久有效；它仅在超声波治疗期间有效。

本项初步研究的结果表明，超声波头部刺激在治疗路易体痴呆方面具有神经调节潜力；然而，它的作用机制仍然未知，与其他目前临床上使用的神经调节疗法类似。在精神病学领域，改良电休克疗法是一种可以改善路易体痴呆患者精神和运动症状的治疗方法^{18,19}。尽管这种效应已被归因于电刺激引起的儿茶酚胺释

放增加和代谢周转加快²⁰，但其作用机制仍有待阐明。其他研究表明，在帕金森病患者中，经颅直流电刺激（tDCS）可显著改善运动症状，并且前额叶皮层 tDCS 治疗也会影响认知功能^{21,22}。此外，使用经颅直流电刺激（tDCS）进行小电流电刺激可以促进纹状体中多巴胺的释放²³。关于 tDCS 引起的症状改善机制，这些效应可能既归因于电刺激激活纹状体的直接作用，也归因于通过多巴胺系统对整个大脑产生的间接作用。

此前的一项研究利用石膏头骨模型和树脂头骨模型，通过颅内声学测量技术，对该设备的医学工程背景进行了研究。此前这项研究报告称，大脑额叶和枕叶区域的声学水平高于中央区域²⁴。此外，一项使用 N-异丙基-对-[123I]碘苯丙胺进行单光子发射计算机断层扫描的研究，旨在调查健康受试者脑血流变化，结果显示，在使用该设备期间，大脑两个半球的脑血流量均有所增加²⁵。当使用放置在两侧的两个振荡器进行测量时，全脑血流量比刺激前的 100% 水平增加了约 15%。总而言之，这些基本研究结果表明，超声波刺激可以改善脑血流量，从而改善额叶功能。或者，与上述改良电休克疗法或经颅直流电刺激等神经调节方法类似，超声刺激也可能增加多巴胺释放并促进代谢周转，从而改善帕金森病症状；然而，其作用机制仍然未知。经颅聚焦超声是另一种基于超声的治疗方法，据报道可以改善阿尔茨海默病患者的认知功能障碍²⁶。拟议的机制如下：超声波刺激可提高额上回、扣带回中部和梭状回的局部脑葡萄糖代谢率，从而改善记忆力和执行功能。因此，超声波刺激可能会增强大脑神经细胞的新陈代谢，从而改善其功能。此外，Guidi 等人³对路易体病的非药物治疗方法进行了系统性综述。

本研究存在以下几点局限性：这是一项单一作者、初步、单组观察性研究，没有对照组，这项研究考察的是该装置在药物治疗下的效果，而不是该装置单独使用的效果，从假刺激到主动刺激之间有一个短暂的过渡期，而且由于新冠疫情的影响，样本量也比最初计划的要小。因此，这项研究尚未达到足够的证据水平。

尽管如此，我已经确认该设备对路易体痴呆症患者是安全的，并且可能对运动和精神症状有效。总之，尽

管这项初步研究的样本量在完整分析集中仅限于 12 例，但主要终点均已达到，这表明 Ultra-Ma 可能对治疗路易体痴呆症（DLB）有效。然而，所有参与者的病程均不超过 5 年（平均 2.7 ± 1.21 年），表明疾病处于相对早期阶段。因此，需要考虑疾病持续时间和其他因素带来的不同影响。为了验证该设备的有效性，我们目前正在准备一项针对 DLB 患者的 Ultra-Ma 超声波头部刺激器的多中心临床研究。

致谢

作者感谢上山製作所有限公司为本次临床研究提供研究仪器和资金支持。我们还要感谢秘书处的坪田佳代子女士(哲学硕士)，她为这项研究的顺利开展提供了支持。作者感谢 ASCA 公司(<https://www.asca-co.com>)对本手稿初稿的编辑工作。

参考

1. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88–100.
2. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–1872.
3. Guidi L, Evangelisti S, Siniscalco A, et al. Non-pharmacological treatments in Lewy body disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2023;52:16–31.
4. Huang SL, Chang CW, Lee YH, et al. Protective effect of low intensity pulsed ultrasound on memory impairment and brain damage in a rat model of vascular dementia. *Radiology*. 2017; 282:113–122.
5. Hsu PH, Lin YT, Chung YH, et al. Focused ultrasound induced blood-brain barrier opening enhances GSK-3 inhibitor delivery for amyloid-beta plaque reduction. *Sci Rep*. 2018; 8:12882.
6. Nicodemus NE, Becerra S, Kuhn TP, et al. Focused transcranial ultrasound for treatment of neurodegenerative dementia. *Alzheimers Dement (NY)*. 2019;5:374–381.
7. Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10:225–232.
8. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:233–239.
9. Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, et al. Validity and reliability of the Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI D) and the Neuropsychiatric Inventory Brief

- Questionnaire Form (NPI-Q). *No To Shinkei*. 2006;58:785–790.
10. Hashimoto M, Manabe Y, Mori E, et al. Content validity and inter-rater reliability of the Cognitive Fluctuation Inventory. *Brain Nerve*. 2014;66:175–183.
 11. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23:2129–2170.
 12. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–65.
 13. Arai Y, Kudo K, Hosokawa T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51:281–287.
 14. Arai Y, Tamiya N, Yano E. The short version of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview (J-ZBI_8): its reliability and validity. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2003;40: 497–503.
 15. Fujii H, Okano S, Shimotori Y, et al. Effect of transcranial weak ultrasound treatment on the symptoms of major neurocognitive disorders. Article in Japanese. *Jpn Soc Dement Prev*. 2021;11:49–57.
 16. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975;32:632–637.
 17. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412–2414.
 18. Rasmussen KG Jr, Russell JC, Kung S, et al. Electroconvulsive therapy for patients with major depression and probable Lewy body dementia. *J ECT*. 2003;19:103–109.
 19. Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F, et al. Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics*. 2009;9:56–61.
 20. Popeo D, Kellner CH. ECT for Parkinson's disease. *Med Hypotheses*. 2009;73:468–469.
 21. Conceição NR, Gobbi LT, Nóbrega-Sousa P, et al. Aerobic exercise combined with transcranial direct current stimulation over the prefrontal cortex in Parkinson disease: effects on cortical activity, gait, and cognition. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35:717–728.
 22. Lee SA, Kim MK. The effect of transcranial direct current stimulation combined with visual cueing training on motor function, balance, and gait ability of patients with Parkinson's disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:1146.
 23. Fukai M, Bunai T, Hirosawa T, et al. Endogenous dopamine release under transcranial direct-current stimulation governs enhanced attention: a study with positron emission tomography. *Transl Psychiatry*. 2019;9:115.
 24. Okano S, Shimotori Y. Measurement of acoustic field within the skull model vibrated by ultrasonic head massager. *Jpn J Med Instrum*. 2015;85:14–21.
 25. Okano S, UebabaK, Manabe Y, et al. Changes of cerebral blood flow by the weak trans-cranial ultrasound irradiation in healthy adult volunteers. *Jpn J Complement Altern Med*. 2015;12:73–78.
 26. Jeong H, Im JJ, Park JS, et al. A pilot clinical study of lowintensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease. *Ultrasonography*. 2021;40:512–519.

