# レビー小体型認知症における超音波頭部刺激装置の臨床的有用性と安全性

眞鍋雄太（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）.
Alzheimer Dis Assoc Disord 2024;00:000–000

**背景**

薬物療法ではコントロールが不十分なさまざまな症状を有する患者を対象に、超音波頭部刺激装置 Ultra-Ma のレビー小体型認知症（DLB）の補助治療としての可能性を評価しました。

**方法**

コリンエステラーゼ阻害剤または L-DOPA を単独または併用で治療し、組み入れ基準を満たした DLB 患者が登録されました。4 週間のプラセボ刺激の後、8 週間の超音波刺激と 4 週間の追跡調査が行われました。主要評価項目は、超音波頭部刺激が認知機能障害と認知症の行動および心理症状（BPSD）の両方に及ぼす影響でした。認知機能障害は、日本語版 Mini-Mental State Examination および Montreal Cognitive Assessment を用いて評価し、BPSD は Neuropsychiatric Inventory Brief Questionnaire Form を用いて評価した。認知機能の変動については、Cognitive Fluctuation Inventory を指標とした。副次評価項目として、パーキンソン症候群、日常生活動作、および介護者の負担の改善を検討した。

**結果**

の患者 12 人が登録されました。主要評価項目は、超音波刺激期間中に大幅に改善され、パーキンソン病および介護者の負担に関する副次評価項目の評価も同様に改善されました。有害事象はみられませんでした。

**結論**

この研究結果は、DLB 患者において超音波頭部刺激は薬物治療との組み合わせによる補助的効果がみられたことを示唆しています。

**Key Words**：レビー小体型認知症、パーキンソン病、超音波、超音波頭部刺激、認知機能障害

## はじめに

レビー小体型認知症（DLB）は、パーキンソン病（PD）と神経病理学的に連続性のあるレビー小体病[1)]です[2)]。DLB の治療ガイドラインでは、パーキンソン病の治療には L-DOPA、認知機能障害および認知症に伴う行動心理症状（BPSD）の一部の治療にはコリンエステラーゼ阻害剤が推奨されています[1)]。しかし、これらの治療法の薬理学的プロファイルはそれぞれの対象症状を悪化させる可能性があるため、治療の継続は多くの場合困難です。Modified 電気けいれん療法は、うつ病、幻視、妄想などの難治性症例に有用な神経調節を提供することが報告されています[3)]。さらに、深部脳刺激療法、経皮電気刺激療法、L-DOPA およびカルビドパを含む経腸溶液などのデバイス補助療法は、PD におけるパーキンソン症候群の治療にすでに臨床応用されています。

超音波は神経変性疾患において神経調節作用を持つと報告されている[4,5)]：例えば、経頭蓋焦点式超音波は、アルツハイマー病やパーキンソン病における認知機能や運動機能障害を改善することが報告されています[6)]。これらの知見に基づき、Ultra-Ma（開発コード KMY-01、株式会社上山製作所、https://www.worldbrain.jp/）（補足図 1、補足デジタルコンテンツ 1、http://links.lww.com/WAD/A512）

を使用した頭蓋骨の経皮的超音波刺激は、神経変性認知症の治療において神経調節作用がある可能性があると推察されました。Ultra-Ma は、厚生労働省より医療機器製造販売業の許可を受けたベンチャー企業である株式会社上山製作所がヘルスケア機器として開発・販売している超音波頭部刺激装置です。そこで我々は、薬物療法では症状が十分にコントロールできない DLB 患者において、超音波頭部刺激が薬物治療の補助として機能できるかどうかを判断するために、DLB 患者におけるこの機器の神経調節能に関するパイロット試験を実施しました。

## 方法

DLB 臨床実施基準（改訂版）を用いて DLB と診断され、コリンエステラーゼ阻害剤または L-DOPA の単独または併用による治療を受け、いずれの除外基準も満たさない患者が登録されました。4 週間のプラセボ刺激の後、8 週間の超音波刺激と 4 週間の追跡調査期間が行われました。これは、プラセボ導入期間を含むオープンラベルの単群研究でした。主要評価項目は、認知機能障害と BPSD に対する超音波頭部刺激の有効性でした。パーキンソン症候群、日常生活動作（ADL）、および介護者の負担の改善は、副次評価項目として評価されました。本研究では、関連する病態および症状の評価方法として、さまざまな臨床試験で開発され使用されている評価ツールを使用しました。4、8、12、16 週目に得られたスコアをベースライン（0 週目）に得られたスコアと比較しました。

この研究は、ヘルシンキ宣言（2013 年改訂）およびヒト対象とする医学系研究に関する日本の倫理指針に準拠して実施されました。日本の臨床研究法（承認番号 CRB3200008）の規定に従い、虎ノ門病院審査委員会（厚生労働大臣認定）の承認を得ました。研究への参加に関する書面によるインフォームドコンセントは、すべての参加者とその介護者から得られました。

### 主要評価項目

DLB における認知機能障害（認知機能の変動を含む）および BPSD に対する機器の有効性の有無を主要評価項目として設定した。認知機能障害は日本語版 Mini-Mental State Examination（MMSE-J）および Montreal Cognitive Assessment（MoCA-J）[7] を用いて評価し、BPSD の重症度は Neuropsychiatric Inventory Brief Questionnaire Form（NPI-Q）[8,9] を用いて評価した。認知機能の変動については、Cognitive Fluctuation Inventory（CFI）[10] を指標とした。

### 副次的評価項目

副次評価項目として、DLB におけるパーキンソン症状の改善、患者の ADL、介護者の負担が設定された。パーキンソン症状は、MDS-UPDRS (Movement Disorder Society Unified PD Rating Scale) Part III スコア [11] を用いて評価し、ADL は Barthel Index[12] (身体能力と ADL を表す指標) を用いて評価し、介護者の負担は NPI-Q 介護負担尺度 [8,9] および Zarit 介護者負担質問票の日本語版短縮版 (J-Zarit-8) を用いて評価した [13,14]。

### 登録

2017 年に DLB Consortium によって確立された DLB の臨床診断基準に従って、$^{123}$I-メタヨードベンジルグアニジン心筋シンチグラフィーおよび/または $^{123}$I-イオフルパン単光子放出コンピュータ断層撮影によって DLB と診断された対象患者を登録した [15]。本臨床研究の参加に同意した患者を被験者として

選択した。藤井ら[15]による臨床試験の結果に基づき、超音波刺激とプラセボ刺激の NPI-Q スコア改善率に 40%の差があると仮定した。従って、有意水準 1% ～ 5%、検定力 80% ～ 90% の二項検定により、必要な症例数は約 16 ～ 18 名と推定されました。脱落率 10%として、目標症例数は 20 名に設定された。研究期間は 2019 年 6 月 4 日から 2020 年 11 月 18 日である。

**選択基準**

DLB と診断された患者のうち、以下の基準をすべて満たす患者が対象となった：年齢 60～90 歳、Hachinski 脳虚血スコア≤4 点[16]、日本版臨床認知症評価スコア≥0.5 点 17、軽度認知障害および認知症診断、MMSE-J スコア 11～27 点、NPI-Q 重症度項目のいずれか≥1 点[8,9]、全活動時間の 3 分の 2 以上を同じ介護者によって介護され、患者または介護者が症状日記をつけることができた。さらに、患者は研究開始前にコリンエステラーゼ阻害剤、L-DOPA、またはその両方による治療を受けている必要があります。

**除外基準**

以下の患者は除外されました：その他の認知症疾患の患者、重大な神経疾患または精神疾患の患者（脳血管障害、脳腫瘍、統合失調症、てんかん、知的障害、意識喪失を伴う頭部外傷、または後遺症を伴う脳手術歴など）、必要な評価（MMSE-J または NPI-Q など）を受けることができない患者、介護者がいない患者、専属の介護者がいない施設に住んでいる患者、電磁障害の影響を受けやすい埋め込み型医療用電気機器を使用している患者、頭蓋内に金属コイル（または類似のもの）が埋め込まれている患者、耳かけ型補聴器、人工内耳、または埋め込み型補聴器を使用している患者、および治験責任医師が研究対象として不適格と判断した患者。

**試験機器**

Ultra-Ma は、現在日本でヘルスケア機器として販売されている超音波頭部刺激装置です。音響発振器の仕様は、周波数 30 kHz、直径 28 mm のアクリロニトリルブタジエンスチレン樹脂製の発振器ディスクです。この周波数は人間の可聴範囲外であるため、被験者は刺激を知覚しませんでした。この装置は、発振器ディスク上の水中に音響強度の円錐分布を生成し、発振器表面の中心で最大出力 1.6 mW/cm2、放射面で平均出力 0.71 mW/cm2 です。発振器あたりの有効放射出力は、平均出力と放射面積の積として約 4.4 mW と計算できます。本研究では、頭部刺激は最大強度で実施しました。
頭部に微弱な超音波を供給するマッサージバンドは、プラセボ刺激時には第 1 出力端子ジャックを介して、超音波刺激時には第 2 出力端子ジャックを介して装置本体に接続されていた（補足図 1、補足デジタルコンテンツ 1、http://links.lww.com/WAD/A512）。これらの接続変更は、患者または介護者による装置操作ミスを回避するために事務局担当者によって行われた。

**方法**

限られた併用薬の経口投与量を決定するために、研究開始の 4 週間前にスクリーニング期間が設けされました。併用薬は、コリンエステラーゼ阻害剤、L-DOPA、ドーパミン受容体作動薬、漢方処方の抑肝散および抑肝散加陳皮半夏、定型および非定型抗精神病薬、睡眠導入剤、抗不安薬、抗てんかん薬、中枢および末梢筋弛緩薬でした。これらの薬剤は、スクリーニング期間の開始から臨床試験期間の終了

までの間、新規投与を禁止し、また、投与中の経口薬の投与方法の変更も禁止した。これらの薬剤がやむを得ない理由で新規投与された場合、または投与方法が変更された場合は、患者を試験から除外した。臨床研究の機器使用期間は 12 週間継続されました。試験開始から最初の 4 週間はプラセボ刺激期間と定義され、その後の 8 週間は実刺激期間と定義されました。

患者は超音波頭部刺激装置を使用して、1 回あたり 20 分間、1 日 2 回（セッション 1：午前 10 時±2 時間、セッション 2：午後 3 時±2 時間）超音波刺激を受けた。機器使用期間終了後に 4 週間の追跡調査期間もありました。研究スケジュールは図 1 に示されています。さらに、臨床研究からの逸脱や有害事象の発生を確認するために、介護者に行動観察シートを配布し、患者にデバイスを装着させた時間やその他の観察事項を記録するよう依頼しました。このシートは評価時点ごとに提出されました。

主要評価項目指標（MMSE-J、MoCA-J、NPI-Q 重症度、CFI）および副次評価項目指標（MDS-UPDRS Part III、Barthel Index、NPI-Q 負荷、J-Zarit-8）を試験開始時（0 週）、プラセボ刺激期間終了時（4 週）、実刺激開始 4 週間後（8 週）、実刺激終了時（12 週）、追跡調査時（16 週）に評価し、変化を統計解析した。

安全性評価では、各評価時点で有害事象の問診、血圧測定、脈拍数測定を実施しました。さらに、スクリーニング期間中および臨床試験機器使用期間終了時（12 週目）に血液生化学検査および心電図検査を実施しました。行動観察シート（介護者から提出）も確認し、その他の有害事象が発生していないことを確認しました。参加者が有害事象を報告した場合は、有害事象報告書に記録しました。

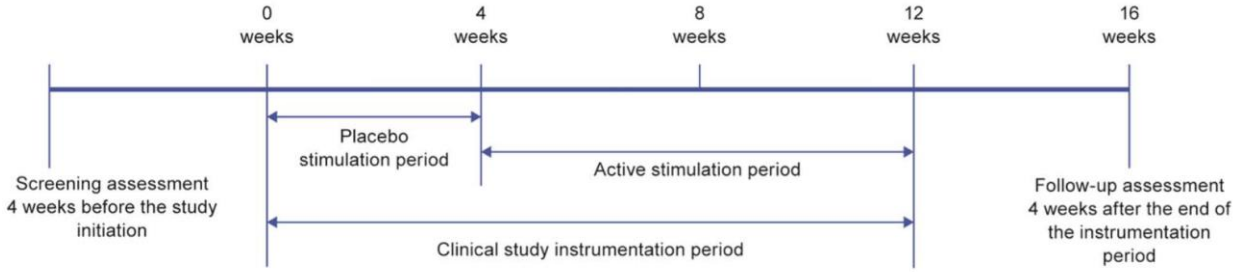


**FIGURE 1.** Study schedule.

### 統計解析

超音波刺激装置の使用開始日、臨床研究機器の使用開始後 8 週目と 12 週目（±2 日）、および追跡調査の 4 週目（±2 日）に得られたすべての評価指標の結果を表にまとめました。シャム刺激と実刺激の間の変化率を計算しました。さらに、スコアの記述統計（被験者数、平均値、SD、中央値、最大値、最小値、95% CI）を計算しました。患者内データは、ウィルコクソンの符号順位検定と対応のある t 検定を用い解析しました。

正確性と信頼性を確保するため、すべての統計分析は ACCERISE, Inc. によって実施されました。

## 結果

選択基準を満たし、インフォームドコンセントに同意した患者 12 人が研究に登録されました。当初、症例数は 20 人を予定していましたが、世界的な COVID-19 パンデミックのため、登録された患者数は減少しました。そのため、目標症例数よりも少ない患者数で研究を継続することが適切かどうかを検証するために中間解析を実施しました。科学的根拠については患者 12 人で検証されました。表 1 は、研究参加者の人口統計学的および臨床データを示しています。

主要評価項目と副次評価項目の結果については、以下で説明します。行動観察シートの記入と機器の使用頻度カウンターの評価により、研究規定から逸脱したケースはないことが明らかになりました。

**TABLE 1.** Demographic and Clinical Data of Participants

| Number of cases | 12 (FAS: 12) |
|---|---|
| Sex | Male: 4 (33.3%)<br>Female: 8 (66.7%) |
| Age (y) | 81.4 ± 3.60 |
| Duration of illness (y) | 2.7 ± 1.21 |
| Residence status | Home: 10<br>Nursing home: 2 |
| Activities of daily living | Walking unaided: 10<br>Walking with assistance: 1<br>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, Neuropsychiatric Inventory Brief Questionnaire Form.

## 主要評価項目

### 認知機能障害

MMSE-J スコアは、0 週目（17.8±4.41）とプラセボ刺激期間終了時（18.1±4.42、P=0.6592）で有意差はありませんでした。8 週目（実刺激期間）のスコアは 19.7±4.87 で、ベースラインと比較して有意な改善がみられました（P=0.0254）。その後、スコアは 12 週目に 17.8±5.62（P=0.9922）、フォローアップ時には 17.2±6.46（P=0.7197）となり、ベースラインと比較して有意な改善はみられなかった（表 2）。

MoCA-J スコアは経時的に変化せず、0 週目で 12.0±4.31、4 週目で 12.7±4.03（P=0.4368）、8 週目で 12.6±4.58（P=0.3233）、12 週目で 11.8±5.15（P=0.7141）、追跡調査で 11.7±4.10（P=0.6615）であった（表 2、補足図 2、補足デジタルコンテンツ 1、http://links.lww.com/WAD/A512）。

CFI スコアは、0 週目（5.1 ±3.53）からプラセボ刺激期間終了時（3.2 ±3.13、P = 0.1289）まで有意に変化しませんでした。12 週目のスコアは 1.9± 2.31 で、ベースラインと比較して有意に改善しました（P = 0.0039）。この有意な改善はフォローアップ時も維持されました（2.3 ± 2.86、P = 0.0234）（表 2、補足図 3、補足デジタル コンテンツ 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 | 18.1 ± 4.42 | 19.7 ± 4.87 | 17.8 ± 5.62 | 17.2 ± 6.46 |
| | NA | *P* = 0.6592 | **P* = 0.0254 | *P* = 0.9922 | *P* = 0.7197 |
| MoCA-J | 12.0 ± 4.31 | 12.7 ± 4.03 | 12.6 ± 4.58 | 11.8 ± 5.15 | 11.7 ± 4.10 |
| | NA | *P* = 0.4368 | *P* = 0.3233 | *P* = 0.7141 | *P* = 0.6615 |
| NPI-Q severity | 9.4 ± 5.42 | 7.8 ± 6.37 | 6.1 ± 6.29 | 5.8 ± 6.83 | 6.9 ± 6.04 |
| | NA | *P* = 0.1470 | **P* = 0.0449 | **P* = 0.0449 | *P* = 0.0527 |
| CFI | 5.1 ± 3.53 | 3.2 ± 3.13 | 2.8 ± 2.53 | 1.9 ± 2.31 | 2.3 ± 2.86 |
| | NA | *P* = 0.1289 | *P* = 0.0918 | ***P* = 0.0039 | **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.

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.

**BPSD（認知症の行動心理周辺症状）**

NPI-Q 重症度スコアは、0 週目（9.4± 5.42）からプラセボ刺激期間終了時（7.8 ± 6.37、P=0.1470）まで有意に変化しませんでした。スコアは、超音波刺激期間中の 8 週目（6.1± 6.29、P=0.0449）と 12 週目（5.8± 6.83、P=0.0449）に有意な改善がみられました。フォローアップ時のスコアは 6.9± 6.04 で、ベースライン（P=0.0527）と有意差はみられませんでした（表 2、補足図 4、補足デジタルコンテンツ 1、http://links.lww.com/WAD/A512）。

NPI-Q 重症度については、12 項目の合計スコアをベースラインと比較し、変化を調べた。便宜上、変化は合計スコアの変化に応じて、次のように分類された。6 ポイント以上の減少は「著しく改善」、4～5 ポイントの減少は「改善」、2～3 ポイントの減少は「やや改善」、1 ポイントの減少～1 ポイントの増加は「変化なし」、2～3 ポイントの増加は「やや悪化」、4～5 ポイントの増加は「悪化」、6 ポイント以上の増加は「著しく悪化」。超音波刺激期間中の変化はプラセボ刺激期間と比較して有意に改善された（P = 0.03125）（表 3）。

## 副次的評価項目

**Parkinsonism（パーキンソン症候群）**

パーキンソン症候群は患者 12 人のうち 7 人に認められました。MDS-UPDRS パート III スコアは、0 週目（10.4± 9.89）とプラセボ刺激期間終了時（10.3± 9.08、P = 0.8438）で有意差はみられませんでした。12 週目のスコアは 6.4±5.57 で、ベースラインと比較して有意な改善を示しました（P = 0.0176）。追跡調査時のスコアは 8.3 ±7.19 で、ベースラインと比較して有意な変化はみられませんでした（P = 0.1230）（表 4、補足図 5A、補足デジタルコンテンツ 1、http://links.lww.com/WAD/A512）。運動症状の分析では、ベースラインと比較して 12 週目に手の回内-回外運動が有意に改善したことが明らかになりました（P = 0.0313）（補足図 5B、補足デジタルコンテンツ 1、http://links.lww.com/WAD/A512）。

**ADL（日常生活動作）**

Barthel Index スコアは、0 週目に 82.5 ± 19.48、4 週目に 85.0 ± 21.11（P=0.4962）、8 週目に 86.7± 18.26（P=0.1747）、12 週目に 85.4± 17.90（P=0.3912）、追跡調査時に 86.3± 17.85（P=0.4428）であり、時間の経過と共に有意な変化はみられませんでした（表 4、補足図 6、補足デジタルコンテンツ 1、http://links.lww.com/WAD/A512）。

**Caregiver Burden（介護負担）**

0 週目の NPI-Q 苦痛スコアと J-Zarit-8 スコアはそれぞれ 9.0±7.54 と 7.3±5.93 でした。プラセボ刺激期間の終了時には、スコアはベースラインと有意差はありませんでした（それぞれ 6.4±7.15、P=0.0859 と 6.2±4.49、P=0.4738）。12 週目には、スコアはベースラインと比較して有意に改善しまし

た（それぞれ 4.7± 7.11、P=0.0117 および 4.2± 4.30、P=0.0082）。さらに、J-Zarit-8 では、この有意な改善はフォローアップ時にも維持されました（3.8± 4.77、P=0.0403）（表 4、補足図 7 および 8、補足デジタルコンテンツ 1、http://links.lww.com/WAD/A512）。

**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.

**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.

### 有害事象

各評価時点で、患者は接触性皮膚炎、その他の局所性皮膚疾患、頭痛について医師から質問され、また血圧と脈拍を測定されました。介護者から提出された行動観察シートもチェックされ、その他の有害事象が発生していないことを確認しました。臨床研究機器の有害事象は認められませんでした。さらに、スクリーニング期間中と臨床研究機器使用期間の終了時（12 週目）に血液生化学検査と心電図検査を実施しましたが、試験機器との関連性を示唆する臨床的に有意な変化は確認されませんでした。

## DISCUSSION（考察）

本臨床研究では、薬物療法では症状が十分にコントロールできない DLB 患者に対して超音波頭部刺激が補助的な治療として機能し、DLB の神経調節治療として機能するかどうかを判断しました。主要評価項目は、認知機能障害と BPSD の改善でした。主要評価項目のスコアは、超音波刺激期間中に大幅に改善し、超音波頭部刺激装置が特に BPSD に関して有益な効果をもたらしたことを示唆しています。パーキンソン病の副次評価項目では、MDS-UPDRS パート III スコアが超音波刺激期間中に大幅に改善しました。したがって、超音波頭部刺激は DLB におけるパーキンソン病の改善に効果がある可能性があります。DLB の一部の症例では、認知機能の変動とともにパーキンソン症状の明らかな悪化が観察されますが、4 週目と 12 週目には MDS-UPDRS パート III と CFI の間に相関関係はありませんでした。

本研究の症例数が少ないため、確固たる結論を導き出すことはできませんが、本研究で観察されたパーキンソン病の改善は、認知機能の変化とは無関係である可能性があります。同様に、本研究では超音波頭部刺激装置により介護者の負担が軽減されたようですが、これは患者の症状の改善によるものかもし

れません。CFI と J-Zarit-8 を除き、超音波刺激中に有意に改善した指標はいずれも追跡調査で改善がみられませんでした。この結果は、本機器の作用は持続的ではなく、超音波治療期間中のみ有効であるため、本機器は補助的な治療として考えられる可能性があることを示しています。

今回のパイロット研究の結果は、DLB の治療における超音波頭部刺激の神経調節可能性を示唆していますが、そのメカニズムは、現在臨床現場で使用されている他の神経調節治療と同様に、まだ不明です。精神医学では、修正電気けいれん療法は、DLB の精神症状と運動症状の両方を改善する治療法です[18,19]。この効果は、電気刺激によって引き起こされるドーパミン放出と代謝回転の増加に起因すると考えられていますが[20]、その作用機序はまだ明らかにされていません。他の研究では、PD 患者において経頭蓋直流電気刺激（tDCS）が運動症状を著しく改善し、前頭前野の tDCS が認知機能に影響を与えることが報告されています[21,22]。さらに、tDCS による小電流電気刺激は線条体におけるドーパミン放出を促進します[23]。tDCS 誘発性の症状改善のメカニズムに関しては、その効果は、線条体を活性化する電気刺激の一次効果と、ドーパミン系を介した脳全体への二次効果の両方に起因すると考えられます。

以前の研究では、石膏製の頭蓋骨ファントムと樹脂製の頭蓋骨モデルを使用した頭蓋内音響測定法によって、この装置の医療工学的背景を調査しました。この以前の研究では、脳の前頭および後頭領域では、中心領域よりも音響レベルが高くなることが報告されています[24]。さらに、健康な被験者の脳血流の変化を調査する N-イソプロピル-p-[123I]ヨードアンフェタミン単一光子放出コンピュータ断層撮影研究では、デバイスの使用中に両脳半球の脳血流が増加することが明らかになりました[25]。さらに、N-イソプロピル-p-[123I]ヨードアンフェタミン単一光子放出全脳血流は、2 つの振動子を両側に配置して測定した場合、刺激前の 100%レベルと比較して約 15%増加しました。これらの基本的な知見を合わせると、超音波刺激は脳血流を改善し、その結果前頭葉機能を改善することがわかります。健康な被験者の脳血流の変化を調査するコンピュータ断層撮影研究では、超音波機器使用中に両脳半球の脳血流が増加することが明らかになりました[25]。あるいは、前述の修正電気けいれん療法または tDCS による神経調節と同様に、超音波刺激によってドーパミンの放出が増加し、代謝回転が促進されてパーキンソン病が緩和される可能性がありますが、そのメカニズムは不明のままです。もう一つの超音波治療である経頭蓋焦点式超音波は、アルツハイマー病患者の認知機能障害を改善すると報告されています[26]。提案されているメカニズムは次のとおりです。超音波刺激は、上前頭葉、中帯状回、紡錘状回における脳の局所的グルコース代謝率を高め、記憶力と実行機能を改善します。したがって、超音波刺激は脳内の神経細胞の代謝を高め、機能改善につながる可能性があります。さらに、Guidi ら[3] は、レビー小体病の非薬物療法の系統的レビューを実施しました。この研究には、次のようないくつかの限界があります。これは、対照群のない単独医師（著者）による予備的単群観察研究であり、薬物治療下での超音波機器の効果を調査したものであり、超音波機器単独の効果を調べたものではないこと、シャム刺激から超音波機器刺激への移行期間が短いこと、COVID-19 パンデミックのため、症例数が当初の計画よりも少ないことなどです。したがって、この研究は十分なレベルのエビデンスを達成していません。それでも、このデバイスは DLB に対して安全であり、運動症状と精神症状に効果がある可能性があることを確認しました。

結論として、このパイロットスタディの症例数は、12 例に限られていましたが、主要評価項目は達成され、Ultra-Ma が DLB の治療に有用である可能性があることが示唆されました。ただし、参加者全員の罹病期間は 5 年以下（平均 2.7±1.21 年）であり、進行の比較的初期段階を示しています。したがって、罹病期間やその他の要因に応じて異なる効果を考慮する必要があります。超音波機器の有用性を確認するために、現在、DLB の治療に対する Ultra-Ma 超音波頭部刺激装置の多施設臨床試験を計画していま

す。

**謝辞**

本臨床研究のために研究機器と資金を提供していただいた株式会社上山製作所に感謝の意を表します。また、研究の円滑な実施をサポートしていただいた事務局の坪田佳也子氏（MPhil）にも感謝の意を表します。本原稿の編集にご協力いただいた ASCA 株式会社（https://www.asca-co.com）にも感謝の意を表します。

**参考文献**

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 lowintensity 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 ultrasoundinduced 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, Uebaba K, 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.