

経頭蓋微弱超音波刺激による認知症症状軽減作用

藤井博子*, 岡野秀鑑**, 霜鳥良雄***, 小阪憲司*

Effect of Transcranial Weak Ultrasound Treatment on the Symptoms of Major Neurocognitive Disorders

Hiroko Fujii*, Shukan Okano**, Yoshio Shimotori***, Kenji Kosaka*

要約 認知機能障害の患者を対象に、薬剤を併用した微弱超音波刺激が、認知機能障害と認知症における行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)にどのような影響をおよぼすかを検討した。対象は、すでに薬物療法が施され、認知機能やBPSDへの効果が十分でなく、心理検査の評価を可能と判断した 1. レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) 4 症例、2. アルツハイマー型認知症 (Alzheimer type dementia: ATD) 2 症例の計 6 症例で行った。それぞれの症例群に、認知機能評価にはミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination: MMSE)、患者重症度および介護者負担度評価には神経精神目録-質問票 (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire: NPI-Q)を用いて評価した。各症例は内服薬の変更をせず、微弱長波超音波装置を用いた超音波刺激を 12 週間施行した。その結果、MMSE は 6 症例中 6 症例、NPI-Q は 6 症例中 5 症例において、認知機能、精神症状の軽快が確認され、それに伴い患者重症度・介護者負担度の軽快も確認された。従って、薬物療法下の認知症患者に対して、微弱超音波刺激の有効性が示唆された。

Keywords :微弱超音波刺激装置, 認知症, 行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD), 神経精神目録-質問票 (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPI-Q), ミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination, MMSE)

1. はじめに

平成 30 年版高齢社会白書の『平成 29 年度 高齢化の状況』の報告では、日本の 65 歳以上の高齢者が総人口に占める割合 (高齢化率) は 27.7% に達している¹⁾。この超高齢化社会にともない、認知症を患う人の数は、すでに 700 万

人を超え、65 歳以上の高齢者のうち 5 人に 1 人が認知症になることが推測され²⁾、重大な社会的課題となっている^{3,4)}。

本研究は、DLB、及び ATD に注目した。DLB は、認知の変動、幻視、認知機能の低下、認知機能障害に先行するレム睡眠行動異常症やパーキンソンニズムなどを特徴とする。ATD は、出来事記憶の障害に始まる記憶と学習の障害が典型的で、特に即時記憶障害と近い順からの長期記憶障害へと進行する。意味記憶障害で単語の減少も認め、出来事記憶の障害も特徴的で、取り繕いや振り返りもしばしばみられる。病識の欠如や自発性の低下、失行、失認も認められ、社会的認知機能の障害に進展するとされている。

これらの症状は、認知症患者と介護者の生活の質 (Quality of life, QOL) に多大な影響をおよぼすことは周知のごとくであり、認知症患者の家庭内における主介護者となるパートナーも同じく高齢者である場合が多く、家庭生活での介護に大きな不安を抱え^{5,9)}、さらに、出生率低下は、高齢者の介護施設の人員不足の一因となっていることも社会問題である^{10,11)}。

2020 年 8 月 3 日受付, 2021 年 3 月 19 日受理

* 医療法人社団folkモア クリニック 医療センター南

Folkmore Medical Corporation Clinic Ian Center Minami

** 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
Institute of Biomaterials and Bioengineering,
Tokyo Medical and Dental University

*** 株式会社 上山製作所
Kamiyama Mfg. Co. Ltd.

認知症治療は、様々な薬理的、非薬理的治療が研究・開発され、認知症患者によりよい療養生活を提供するとともに、疾患の原因論や発病機序の理解の一助となっている(12-18)。

薬理的治療では、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬や NMDA 受容体拮抗薬の薬剤が承認され、これらの薬物療法による認知症の様々な症状や副作用に関する研究・評価も報告されている(19-23)。しかし、薬物療法のみでは症状のコントロールができない難治例や副作用の出現で薬物療法導入困難例が存在していることも事実で、非薬理的治療の要望が高まっている。このような非薬理的治療として、近年、認知トレーニング(24-27)、音楽療法(28-34)、アロマセラピー、マッサージ(35-44)や運動療法(45-51)が取り入れられており、少ない副作用で長期的な症状改善をもたらす報告もされている。

超音波機器を用いた非薬理的治療は動物実験(52-55)での報告はされているが、実際の臨床での報告は調べた限りされていない。本研究では、認知機能障害に対して薬理的治療が導入されているが症状コントロールに難渋している DLB, ATD 症例に超音波装置の微弱超音波刺激を 1 日に 2 回、12 週間連続して行うことにより、認知症状にどのような効果をもたらすか、さらに本機器の副作用出現に関して少数例ではあるが検討を試みた。

2. 方法と対象

2-1. 方法

使用機器

超音波刺激装置として、微弱長波超音波装置(株式会社上山製作所製、商標名:ULTRA-MA)を用いた。図 1 の A に装着状態、B に超音波振動子の位置、C に制御装置を示す。同機は対象者の前額部に超音波振動子が軽く圧接する位置でヘアバンドのごとく頭部に巻き付ける(図 1-A)。振動子が前頭部の左右に計 2 個配置されている。超音波周波数は 30 kHz±5% 以下で、超音波強度は最大 1.6 mW/cm² である。1 振動子あたりの最大平均超音波出力は 1.6 mW/秒、変調パルス比は 10%±1% である。

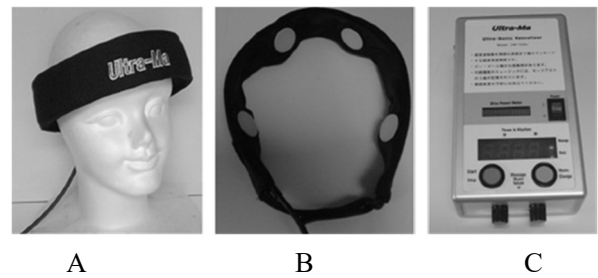


図 1 微弱長波超音波装置

A:装着, B:超音波振動子配置, C:制御装置

試験手順

対象(患者)と家族(介護者)は、病院にて医師により前述の機器取扱いについて説明を受け、十分な操作への理解を確認して機器を貸し出し、自宅で使用した。超音波強度ボリュームは最大に固定し、20 分間/回、2 回(午前と午後)/日を 12 週間継続使用した。本機器を使用している期間は薬剤の種類および用量は変更しないものとした。

さらに、毎日超音波機器が使用されていたことを担保するために、対象と家族には、簡単な日誌を規定の用紙(ウルトラマ記録表、表 1)に記入することの承諾を得た。午前と午後ともに使用した時間帯のチェック、患者にとって症状の改善度、そして介護者にとって介護の行いやすさを 5 段階評価するために使用開始時点を 3 とし、ネガティブであれば 2, 1 と下がり、ポジティブであれば 4, 5 と上がる数値表、さらに特記する変化があればその内容をメモするようお願いした。

表 1 ウルトラマ記録表

患者様 ID:	イシヤク:	年齢:	男/女	介護者イシヤク:	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
感想(本人):	始めた時と比較して 1 2 3 4 5					その他												
(介護・保護者):	始めた時と比較して 1 2 3 4 5																	

評価

対象は初回、4、8及び12週間後に来院し、まず、医師の診察を受けたうえで日誌を参考に症状の改善を判断し（表2での『症状（BPSD/パーキンソン症状）』）、認知機能障害の評価として臨床心理士による心理検査が行われた。一般的な認知機能の評価にMMSE（最低0点・最高30点）、BPSDの評価には、質問用紙で簡便に実施・評価できるNPI-Q（患者重症度-最低0点・最高30点、介護者負担度-最低0点・最高50点）を施行した。

2-2. 対象

対象は、すでに臨床ガイドラインによって診断され、以下の除外基準を満たし、現在の治療で症例観察の結果より3ヶ月から6ヶ月症状の軽快を認めていないDLB4症例（女性2名、男性2名、平均年齢78.0±3.9歳）、ATD2症例（女性1名、男性1名、平均年齢78.5±4.5歳）に口頭および文章により説明し同意を得た上で、本機器の導入を行った。なおDLBについては、対象からの効果聴取が重要であることから、理解力の低下が顕著でないMMSE18点以上の患者を選考し、ADについてはDLBとの認知機能改善率を比較検討する上でMMSEがDLB対象者と同等基準（18点）1名と基準以下1名を対象とした。また特記事項として、自宅で行うため主介護者が常時在宅であることを貸し出しの条件とした。各群・各症例の詳細は表2に示す。観察期間は2017年6月～2018年3月であった。

【除外基準】

物理的刺激による治療法であることから、ペースメーカー、埋め込み型除細動機器等の電磁障害の影響を受けやすい医用電気機器を使用している患者、頭蓋内に金属製コイル等を留置している患者、内蔵式補聴器を使用している患者、その他、医師が不相当と認めた患者、臨床心理士による心理検査の施行が不可能である患者を除く。

2-3. 倫理的配慮

本研究は、医療法人社団 フォルクモア クリニック 医療倫理委員会より、2017年2月13日に承認を受けて行われた。

3. 結果

結果を表3、図2に示した。

3-1. DLB群

DLB-1は幻視、めまい、うつ症状が軽快したが、カプグラ症状・人物誤認症状は変化が認められず、NPI-Qの患者

重症度は4点から7点、介護者負担度も5点から9点と増悪傾向だった。MMSEは、18点から26点と8点の上昇を認めた。

DLB-2は、強い立ち眩み、レム睡眠行動障害（REM sleep behavior disorder: RBD）、うつ症状、記憶障害は軽快しており、NPI-Q患者重症度は5点から2点、介護者負担度は4点から0点と軽減した。MMSEは、26点から30点に上昇した。

DLB-3はRBD、強いうつ症状、認知の変動が良い方向に変化しており、NPI-Qの患者重症度は3点から0点、また介護負担度は3点から0点に軽減・消失した。MMSEは、29点から30点に上昇した。

DLB-4は息苦しい、元気がないなどのうつ症状に改善が認められ、さらにパーキンソン症状は、明らかな改善が認められ、特に安静時振戦、姿勢反射障害が軽快した。NPI-Qの患者重症度は4点から0点、介護者負担度も4点から0点に軽減した。MMSEは22点から29点に上昇した。

ここで4例の中で最もBPSD症状が多く認められ多くの医療施設を経由し、処方になされても改善が認められなかったが本機器導入で顕著な改善を認めたDLB-2の病歴を簡単に示す。2003年睡眠障害が出現。2008年めまい、2010年不整脈、2013年にはうつが出現し、2014年脳萎縮が認められ、患者は2017年1月にDLBと診断を受け、ドネペジル及びツムラ抑肝散が開始された。本人の記録日誌を基に今回の経過を以下に記載する。

1回目使用時 : 気分ウキウキ

第1週 : すべての症状が皆無になる（RBD一度もなし、立ちくらみ改善、物忘れ・集中力が徐々に改善）

第4週 : 第1週と大差なし

第8週 : 第1週の状態キープ（さらに物忘れについては、新聞を読んで記憶ができるようになり、意味がとれる）

第12週 : 作文能力回復

以上のように、被験者自身の本機器使用後における症状の著しい回復が日誌メモ欄に記されていた。

3-2. ATD群

ATD-1はNPI-Qの患者重症度は3点から1点、うつ症状で軽快していた。介護者負担度は2点から0点に軽減した。MMSEは18点から20点上昇した

ATD-2はNPI-Qの患者重症度は8点から0点、徘徊及び暴言・怒鳴るなどの行動がなくなった。それに伴い、介護者の負担度は12点から0点に軽減した。MMSEは7点から11点に上昇した。本例は、睡眠導入剤を使用しなくても安定した睡眠を維持できるようにもなった。

ATD 群においては、記憶障害への直接的効果より日常生活動作 (Activities of Daily Living: ADL) の改善が顕著であった。

4. 考察

今回、我々は、DLB, ATD に対し、超音波機器の効果を調査した。

DLB 群においては、12 週の処置後、NPI-Q で 3 名、MMSE では 4 名において改善が認められた。被検者、介護者、家族 (主介護者以外の同居家族) も症状の軽減・改善を認めていた。NPI-Q で良い変化が認められなかった被検者 DLB-1 のカプグラ症状については、症状の重症度・頻度の軽減で改善がみられたと家族及び主治医も有効性を認め、時には介護者も効果を認めている。しかし NPI-Q 評価を行うと、すでに長期化してきた介護の中で、検査のたびに素点は悪化した。QOL の改善とは別に、老々介護の厳しさと難しさが示された。DLB 群では、BPSD 症状及び認知症状で、本試験開始後、第 1 週目～4 週目までの期間で変化がみられたことは、家族の日誌及び NPI-Q・MMSE の数値から確認できる。以上のことから、薬剤併用の微弱超音波刺激療法は、BPSD 症状に対し重症度の程度・頻度に関わらず有効性が示された。また、同時に限量の薬剤との併用による副作用は発現せず、薬剤のみでは改善できなかった症状の改善・維持が確認できた。ほとんどのケースで、第 4 週目までに改善しており、12 週後も効果が持続すると思われる。今後、長期間での調査も必要と考える。被検者 DLB-4 の強いパーキンソン症状に認められた改善傾向もまた、脳の血流活性化によるものと推測する。

次に、ATD 群では、本試験開始後、第 12 週目で安定した睡眠が取れるようになり眠剤の服用をしなくなった。さらに、日中の過ごし方にも変化 (徘徊がなくなる・怒鳴る・苛つくことがなくなる) が認められ、穏やかに過ごせるようになり、NPI-Q は良い方向に変化した。しかしながら、認知症状については 12 週間で MMSE の点数が高くなる傾向はあったが、大幅な変化はみられなかった。このことは、DLB と ATD の相違により、本機器の微弱超音波の影響が及ぼす脳のそれぞれの箇所が異なる⁵⁸⁻⁶⁰⁾とも推測される。DLB と ATD に対する超音波刺激の作用機序の違いは本研究での結果の範囲から推測することは困難なので、今後、陽電子放射断層撮影 (PET)⁶¹⁾などの診断技術を用いて、より多くの症例を集めて臨床研究を行う必要がある。

NPI-Q の重症度・負担度および MMSE の評価時期別の変化は、図 2 に示すように、NPI-Q の患者重症度は被検者 DLB1 を除き全例で本機器使用前と比較して使用後、第 4 週目から低下していた。NPI-Q の介護者負担度に関しては、

必ずしも患者重症度と傾向が一致するものではなかったが、6 例中 5 例において介護者負担度が低下しており、良い変化がみられた。MMSE 認知機能度評価では、全例で本機器使用前と比較し使用後、第 4 週目から点数が高くなっており、良い変化がみられた。

動物に対する超音波刺激研究⁵²⁻⁵⁵⁾では、アミロイドベータが除去され、記憶が復活され、脳のダメージにもよいと報告されており、血液脳関門を開かせ、老廃物排出を促進していることもわかっている。ヒトに対しては、現状において、うつ病、統合失調症、パーキンソン病を改善させる中枢神経系への修正型無痙攣電気痙攣療法や、経皮的頭蓋内磁気刺激療法などが確立され、臨床応用されているが、これらの療法の効果の発現機序もまた解明されていない。しかしながら、脳血流の改善が脳内伝達物質の不均衡分布を是正させることで臨床的效果が発揮されていること。特に、脳血流の改善が臨床症状の改善と相関することが SPECT による脳血流評価で証明されていることから、著者らは 2008 年、健康機器としての超音波頭部マッサージ機器を研究開発し、超音波振動のヒト脳波及び血流に及ぼす効果、さらに健常者における SPECT による脳血流の変化の研究を行い、前頭部と後頭部への本機器の発する数ミリワットの微弱超音波振動が、脳血流を促進する結果をすでに報告している^{56, 57)}。

以上のことから、脳に超音波刺激を加えたところ脳血流量が増加し、脳幹延長部、扁桃核や海馬を含む辺縁系、側頭葉下部内側域など、情動や記憶に関連した部位の血流も活性化させて認知機能および BPSD を改善していることが考えられる。

疾患ごとの多様な症状、低下する認知機能、薬剤処方難しさ、さらにパーキンソン症状による運動機能障害などを鑑みると、我々のアプローチは各々に応じた認知症治療の改善、介護者の負担度軽減、生活の質 (QOL) 向上に貢献でき⁵⁹⁾、さらに、本機器と薬剤の併用療法は、薬剤の種類や処方量を増加させずに維持する可能性を示した。このことは、認知症患者と介護者にとって治療のオプションとして重要かつ著しい改善をもたらしてくれると思われる。

表2 レビー小体型認知症 (DLB), アルツハイマー型認知症 (ATD)の各対象データ

対象	DLB				ATD	
	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 mg アリセプト 10mg 抑肝散2包(朝夕)	アリセプト D 5mg 抑肝散カ陳皮半夏 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 mg リバスタッチパッチ 18mg	アリセプト 8mg メマリー20 mg ルネスタ 3mg×2

使用前 ●：症状は酷く又は頻回にある ▲：症状がある

使用后 ◎：症状のよい変化が大いに認められた ○：症状のよい変化が少し認められた

±：症状の変化が認められなかった ↓：症状が悪化した ?：症状の変化が不明

表3 レビー小体型認知症(DLB), アルツハイマー型認知症(ATD)の各対象の評価スコアデータ (神経精神目録-質問票 (NPI-Q 患者重症度, NPI-Q 介護者負担度), ミニメンタルステート検査 (MMSE 患者認知機能度))

対象	調査項目と調査週	NPI-Q				変化量 12-0週	特記事項	MMSE				変化量 12-0週
		0週	4週	8週	12週			0週	4週	8週	12週	
DLB-1	患者重症度	4	6	6	7	3	うつ幻視は改善されたが、対象の強いカプグラ 症状により介護者の負担度が高い	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	7	10	8	11	4
	介護者負担度	12	0	0	0	-12	会話が上がり穏やかに過ごせる					

NPI-Q スコアの点数が6例中5例で減少し、重症度と負担度が改善した。MMSE スコアの点数が6例中6例で増加し、認知度が改善した。

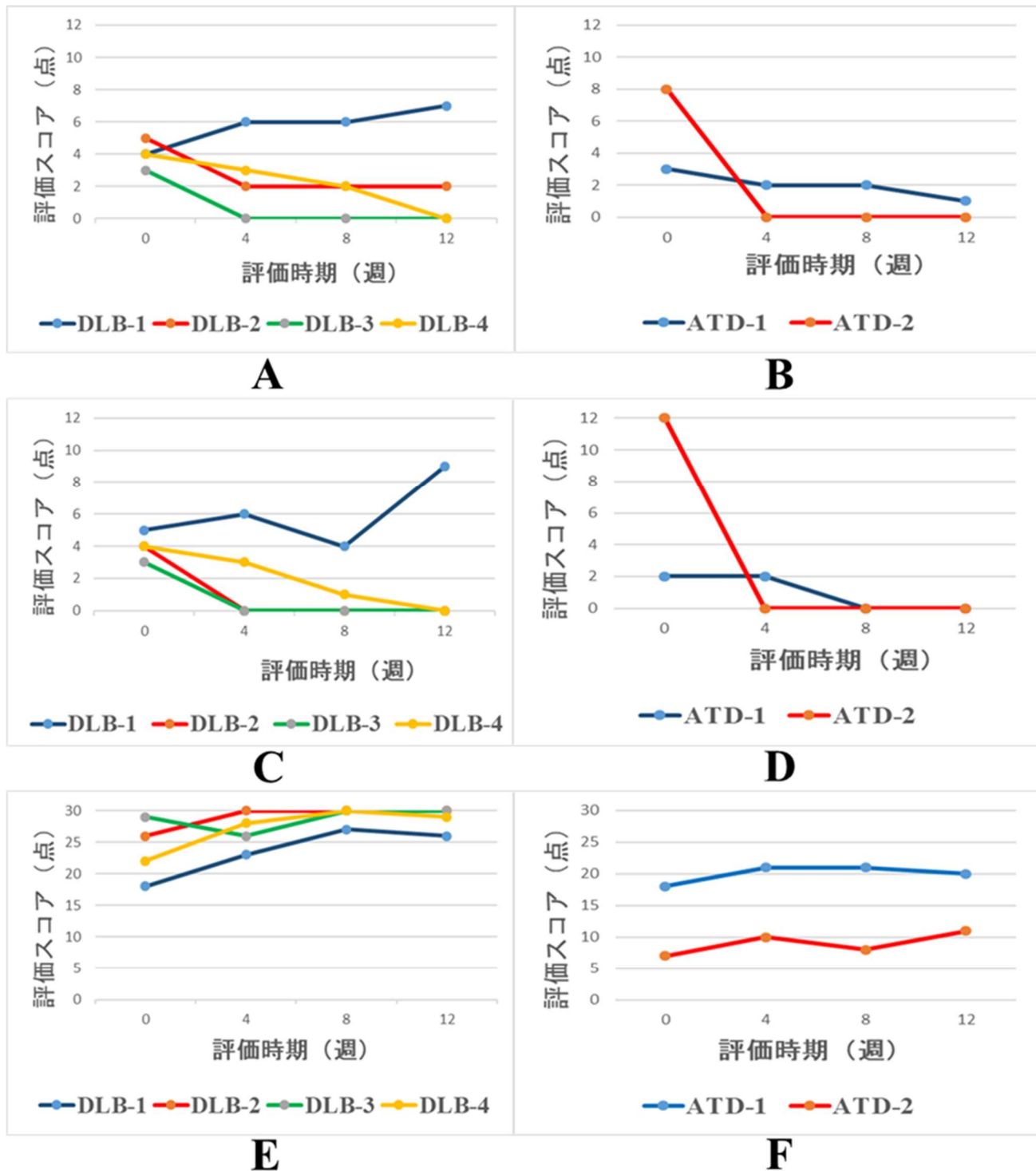


図2 各対象におけるNPI-Q患者重症度, NPI-Q介護者負担度及びMMSE認知機能度の評価スコア変化
NPI-Q患者重症度 (A: レビー小体型認知症(DLB), B: アルツハイマー型認知症(ATD))
NPI-Q介護者負担度 (C: レビー小体型認知症(DLB), D: アルツハイマー型認知症(ATD))
MMSE認知機能 (E: レビー小体型認知症(DLB), F: アルツハイマー型認知症)

5. まとめ

本研究により、頭部への微弱超音波刺激と薬剤との併用療法は、BPSD 症状に対して有効であり、即効性も高く、副作用はみられず、介護者の負担を減らすことが分かった。さらに、副作用がないということは、この治療の長期利用を可能にする。

今後は少数例ゆえの偶然の可能性を否定するために、調査の母集団を増やし、正確なデータを収集解析する。またパーキンソン症状にみられる運動機能への有効性・各々の症状に対する振動子の位置を脳の役割から考察・確認する。

さらに軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment:MCI) 群では現状維持の可能性についてなど幅広く研究を進め、新しい治療法の出現に繋げたい。

謝辞

本機器の提供及び研究協力を頂きました株式会社上山製作所に感謝申し上げます。

文献

- 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/w-2016/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: 1-8
- 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, <https://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/whitepaper/measures/english/w-2018/index.html> 2019 年 3 月 21 日アクセス
- 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: 200-209
- 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) Non-pharmacological 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/eoi2759.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, Amelvoort 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 Plasticity-based 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): e1001756

- <https://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. doi: 10.1002/14651858.CD003477.pub3
 - 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* 24(1) doi: org/10.1089/acm.2016.0346
 - 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 doi: 10.1002/14651858.CD004989.pub2
 - 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://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/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 with dementia: 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- β and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Science Translational Medicine*; 7(278): 278ra33 <http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/7/278/278ra33.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 Plaque

- Reduction. *Scientific Reports*; 8: 12882 doi: 10.1038/s41598-018-31071-8 1
- 55) Leinenga G and Götz J (2018) Safety and Efficacy of Scanning Ultrasound Treatment of Aged APP23 Mice. *Frontiers in Neuroscience*; 12: 55 doi: 10.3389/fnins.2018.00055
- 56) 岡野秀鑑, 上馬場和夫, 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)、73-78
- 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, Series B*; 90: 301-306
<https://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