

经颅超声刺激对帕金森病症状的影响  
- 以认知功能测试为重点的考量因素 -

Hiroko FUJII<sup>1\*</sup>, Shukan OKANO<sup>2\*</sup>, Yoshio SIMOTORI<sup>3\*</sup>, Kenji KOSAKA<sup>1\*</sup>

1\*Folkmore Medical Corporation Clinic Ian Center Minami

2\*Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

3\* 上山製作所

### 要旨

我们从心理认知评估的角度，研究了弱超声刺激联合药物治疗对一名认知障碍患者的行为和心理症状（BPSD）的影响。本文报道了一例患者，该患者的运动症状出现了显著改善。

关键词：弱超声刺激、行为和心理症状、认知功能评估、运动症状

### 介绍

在全球人口老龄化加剧、流行病肆虐、社会快速变化的背景下，我们需要应对涉及个人和家庭等小单位的多种情况。此外，日本对老年人（如父母）的照护者的需求正在迅速增长，这凸显了尽可能长时间地保持个人意志、思考和行动能力的重要性。这项研究始于 2017 年，旨在预防痴呆症，并报告了超声设备对运动症状改善患者的疗效。近年来，全球范围内都有关于使用超声波刺激治疗帕金森病的报道<sup>1-3</sup>，研究发现超声波刺激大脑可以促进多巴胺释放<sup>3</sup>并保护多巴胺神经元<sup>2</sup>。采用简易精神状态检查（MMSE）评估认知功能，采用神经精神量表问卷（NPI-Q）评估患者病情严重程度和照护者负担。尚未进行医生评估，例如 Hoehn-Yahr 严重程度分级。受试者是患有帕金森病症状的痴呆症患者，他们已经接受药物治疗，但效果不佳，并且可以进行心理测试<sup>4-6</sup>。实施期设定为 12 周，在此期间，我们使用弱超声刺激器，而不改变口服药物<sup>7,8</sup>。

### 材料和方法

#### 1. 设备

作为超声刺激器，我们使用了一台弱长波超声装置，该装置有 4 个换能器（发带式，左右额颞区共配备 4 个换能器）（上山制作所株式会社，千叶）9）（图 1）。



A B C

图 1. 弱长波超声波装置。

A：附件，B：超声波换能器布局，C：控制装置

#### 2. 方法

医院的医生向患者及其家人解释了上述设备的使用方法，并在确认患者充分理解操作后，获得了患者的同意。这套设备是在家中使用的。最大超声强度体积固定，受试者连续使用该设备 12 周（从 2018

年 2 月起 3 个月), 每次 20 分钟, 每天 2 次; 上午和下午) <sup>8)</sup>。在开始使用该装置前六个月, 应在确认症状和进展后继续服用药物, 且药物类型和剂量不得改变 <sup>7)</sup>。

### 3. 评估

受试者分别于 0、4、8 和 12 周返回, 并由医生使用 MMSE (最少 0 分, 最多 30 分) 评估认知障碍, 使用 NPI-Q 评估 BPSD (患者严重程度 - 最少 0 分, 最多 30 分; 照顾者负担 - 最少 0 分, 最多 50 分)。

### 4. 目标患者

该受试者为男性, 在开始使用该设备时 (2018 年 2 月) 年龄为 68 岁。

用药情况: 美多巴 3 次/天

利米尼 OD 片 8 毫克, 2 次/天

### 病史

该患者自 50 多岁起出现视觉幻觉、快速眼动睡眠行为障碍和抑郁症等症状, 并曾就诊于附近的医生。当时, 他被怀疑患有帕金森病 (PD), 被转诊到内尔比亚一家专科医院进行检查, 并在 61 岁时被确诊为帕金森病。随后, 他多次更换医院, 但最终还是回到同一家医院接受定期治疗。62 岁时, 他被诊断患有帕金森病痴呆症 (PDD), 并被转诊到我们诊所。从患者第一次就诊时就发现他有明显的震颤, 声音低沉, 嘴巴张开困难, 并且有向下看的倾向 (眼睛向下看)。在妻子的帮助下, 他迈出了第一步, 并一直得到行走方面的帮助。他的帕金森病症状逐渐加重, 68 岁时, 他开始使用轮椅, 难以保持坐姿, 并且经常沉默寡言、面无表情, 双眼紧闭。

家族史: 无

本研究于 2017 年 2 月 13 日获得福克莫尔诊所伦理审查委员会的批准。

### 结果

使用该设备前有严重帕金森病症状的患者, 从第四周开始就可以在指导下行走。随后, 他即使在躺下向后倾斜后, 也能保持直立的坐姿, 并且在吃饭时也能握住叉子。从第 4 周到第 12 周, 患者的病情改善更加显著。他的 NPI-Q 严重程度在八周时从 5 分改善到 0 分 (-5), 他的照顾者负担评分在四周时从 8 分改善到 0 分 (-8) (表 1)。关于 MMSE, 虽然从第 0 周到第 8 周, 昼夜波动和症状消退的情况有所减少, 但他的身体状况较差 (第 4 周感冒, 15 分), 导致结果不稳定。然而, 他的评分在第八周后并未低于 20 分。此外, 该患者在简易精神状态检查量表 (MMSE) 的自发书写和图形临摹方面均表现出明显改善 (图 2)。

表 1. 帕金森病患者的 NPI-Q、MMSE 评分数据。

						N P I - Q
Test items and test week	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12	Amount of change (Week 12-Week 0)	Remarks
Patient Severity	5	3	0	0	-5	Severe Parkinson's symptoms improved and caregiver's burden decreased
Burden on caregiver	8	0	0	0	-8	
						M M S E
	24	15	22	20	-4	This cognitive function test showed an on/off effect, but the score did not fall below 20 after week 8.

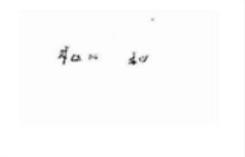
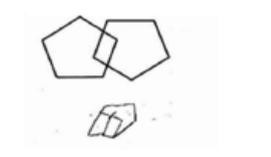
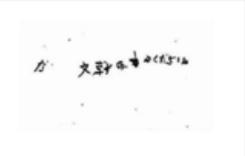
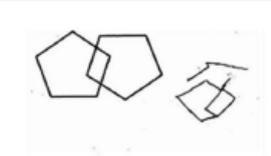
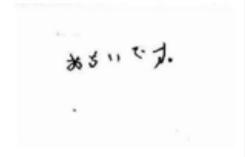
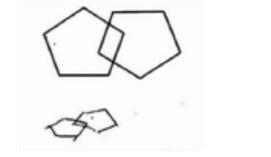
臨床経過	MMSE① 何か文章を書い てください。	MMSE② ここに図形を正確に そのまま書き写してください。
0w		
	点のみ 何も書けない	点のみ 何も描けない
8w		
	私は・書く意欲が出た。	描く意欲が出ている。
12w		
	文章を書く意欲が見える。	片側の5角形が描けた。
20w		
	あちいです。暑い意味。	5角形の重ね明確に描けた

图 2 MMSE 自发书写和图形临摹

### 考虑

患者在使用该设备之前出现震颤、僵硬、行动迟缓和姿势反射异常等症状。然而，在使用该设备后，他的症状有所改善。在这项研究中，受试者使用了四个超声换能器，尽管他的症状很严重，但他的 NPI-Q 和 MMSE 评分都呈现出改善趋势，最早在第四周就出现了这种趋势。此外，改进工作仍在继续。相比之下，尽管 MMSE 评分在第 0 周为 24 分，第 4 周为 15 分，第 4 周为 22 分，第 12 周为 20 分，但仍观察到对帕金森病症状的影响（图 2）。在治疗开始时（第 0 周），患者无法书写或绘画任何东西，只能将铅笔放在纸上。到第八周，他已经能写一些简单的句子，并开始表现出想要进步的愿望。随后，到第十二周，他已经能够流畅地书写，而在第二十周的后续评估中，他能够写下自己在考试当天的感受。他还表现出在清晰地绘制两个重叠的五边形方面有所进步，尽管这些五边形尺寸很小。NPI-Q 的测试结果显示，患者的运动功能有所改善，能够比以前更长时间地保持活动，从而减轻了护理人员的负担。值得注意的是，他现在已经能够自己洗澡、穿衣服和脱衣服了。值得注意的是，他现在已经能够自己洗澡、穿衣服和脱衣服了。

上述结果证实，使用四个换能器进行弱超声波刺激可以改善帕金森病的症状以及帕金森病特有的运动障碍。此外，自临床试验结束以来（2018 年 3 月至 2021 年 12 月），患者一直在专科医生的指导下使用该设备，并继续接受适当的治疗，主要是药物治疗。值得注意的是，他现在可以独立行走、改变方向并保持坐姿。这些研究结果表明，超声波刺激可以通过激活脑血流来改善与痴呆症相关的多种症状，并减少副作用，同时提高药物疗效。此外，该设备已被证实是安全的<sup>12)</sup>，在现有的超声波刺激治疗中

未出现任何不良事件<sup>10,11)</sup>。因此，患者的负担很小，改善日常生活能力的几率很高。

### 结论

这项研究表明，对头部进行弱超声波刺激并结合药物治疗，对于治疗认知障碍和帕金森病症状有效，具有显著的即时效果，并且可以减轻护理人员的负担。本研究使用的配备四个换能器的超声波设备，使一名患有严重帕金森病症状且需依靠轮椅的患者，在连续使用 12 周后，能够独立行走或在他人辅助下行走。这一研究成果有望为治疗运动障碍症状提供新的方法。未来，有必要在更大规模的研究人群中验证这些结果，包括认知症状改善的程度、疗效的持久性以及患者对长期用药的耐受性。针对帕金森病的症状，除了使用霍恩-亚尔统一量表之外，我们还希望收集和分析更精确的数据，从大脑功能角度考虑每个症状的振荡器位置，并将该设备转化为一种基于准确证据的新型治疗方法。

### 赞助方

上山製作所株式会社

### 利益冲突

无利益冲突需要申报

### 致谢

我们衷心感谢上山制作所株式会社提供超声波诊断仪

### 参考

- 1) Lee KS, Clennell B, Steward TGJ, et al. Focused Ultrasound Stimulation as a Neuromodulatory Tool for Parkinson's Disease: A Scoping Review. *Brain Sciences*. 2022; 12(2): 289. <https://doi.org/10.3390/brainsce12020289>.
- 2) Zhou H, Niu L, Meng L, et al. Noninvasive Ultrasound Deep Brain Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease Model Mouse. *AAAS Research*. Vol. 2019. Article ID 1748489. 13 pages. <https://doi.org/10.34133/2019/1748489>.
- 3) Xu T, Lu X, Peng D, et al. Ultrasonic Stimulation of the Brain to Enhance The Release Of Dopamine – A Potential Novel Treatment for Parkinson's Disease. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2020; 63. 104955. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2019.104955>.
- 4) Supervised by the Japanese Society of Neurology. Guideline for the treatment of Parkinson's disease. *Igakushoin*. 2018.
- 5) Supervised by Kenichi Kashiwabara. *Parkinson's byo no koto ga yoku wakaruhon*. Kodansha. 2015.
- 6) Yang Jeongyeon. *Parkinson's Disease Dementia*. Kitasato University. 2018.
- 7) Takeda, A., Kashiwabara, K., Orimo, T. et al. *Practical Guide to Parkinson's Disease Medications*. Nankodo. 2018.
- 8) Fujii H, Okano S, Shimotori Y, et al. Effect of Transcranial Weak Ultrasound Treatment on the Symptoms of Major Neurocognitive Disorders. *Journal of the Japan Society for Dementia Prevention*. 2021; 11(1):49-57.
- 9) Okano S, Kamibaba K, Manabe Y., et al. Changes of Cerebral Blood Flow by the Weak Tran-Cranial Ultrasound Irradiation in Healthy Adult Volunteers. *Japanese Journal of Complementary and Alternative Medicine*. 2015; 12(2) 73-78.
- 10) Japanese Society of Clinical Neurophysiology, Subcommittee on Brain Stimulation Methods. Committee report. A proposal for weak transcranial focused ultrasound stimulation. *Japanese Journal of Clinical Neurophysiology*. 2021;49(2):114-118

- 11) Sarica C, Nankoo JF, Fomenko A, et al. Human Studies of Transcranial Ultrasound neuromodulation: A systematic review of effectiveness and safety. *Brain Stimulation*. 2022;15(3): 737-746. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.05.002>
- 12) Okano S, Shimotori Y, Takahara K. Effects of the Ultrasound Irradiation on Calculation, Learning and Memory Abilities, and Surface Body Temperature in Healthy Adults. The papers of Technical Meeting on Frontiers in Education, IEE Japan. FIE-17-009.2017; 1-4