

## 原著

進行性核上性麻痺に対する3系統神経伝達物質補充療法による運動  
および認知機能の改善濱田恭子<sup>1)</sup> 岸本利一郎<sup>1)</sup> 湯浅龍彦<sup>2)</sup>Triple Neurotransmitter Replacement Therapy can improve cognitive  
functions and functional independence measure in progressive supranuclear  
palsy patients.Kyoko Hamada<sup>1)</sup> Ri-ichiro Kishimoto<sup>1)</sup> Tatsuhiko Yuasa<sup>2)</sup>

【抄録】 目的：進行性核上性麻痺(PSP)では大脳基底核から脳幹の多数の神経核に神経病理学的変化が出現し、広い領域でドパミン(DA)、ノルアドレナリン(NA)、アセチルコリン(ACh)が減少していることが報告されている。PSP患者にDA・NA・ACh同時補充を行い、認知機能と運動機能について前後の変化を検討した。対象と方法：診断基準によりPSPと診断した発症から2年以内で未治療の6名を、患者の同意の下に本研究に登録した。6名のうち1名はlevodopa + droxidopa + rivastigmine、5名はlevodopa + droxidopa + galantamineを同時投与開始し、臨床所見、自覚症状、日常生活動作、介護者の観察をモニターした。治療前と6週間後にMMSE・HDS-R、数種の歩行尺度、機能的自立度(FIM)にて評価した。結果：MMSEは治療前平均21.2点から平均3.1点の、HDS-Rは治療前平均20.2点から平均1.6点の改善、歩行耐久性・10m歩行・the timed “up and go” test (TUG) 計測値の改善、FIMは治療前平均80.8点から平均17.5点の改善が得られた。試験からの脱落はなく、galantamine 16mgに増量した5名中4名に落ち着きのなさが出現したがいずれも同剤減量にて改善した。結論：早期のPSP患者に対して3系統神経伝達物質同時補充にて認知機能・運動機能の改善が図られることを示した。

【Abstract】 **Objective:** There have been no effective treatments for the neurodegenerative disease of progressive supranuclear palsy (PSP). Recent research has shown that the dopaminergic, noradrenergic, and cholinergic neural pathways are disabled in PSP patients; hence, supplementation and restoration of the balance of these 3 pathways might be an effective treatment for patients with PSP. **Methods:** We administered replacement therapy for these 3 neurotransmitters to 6 patients with probable PSP who were newly diagnosed according to the standard criteria with the consent of the patients. All of the patients were within 2 years after the onset of the symptoms. One patient received daily carbidopa/levodopa, droxidopa, and rivastigmine, and the other 5 patients galantamine instead of rivastigmine. The study protocol was approved by the local ethics committees. We monitored clinical symptoms, subjective complaints, daily activities, and caregivers' observations. Patients were assessed with MMSE, HDS-R and FIM. **Results:** Notable improvements in their clinical symptoms and performance were obtained during the 6 weeks observation period. The mean MMSE score improved from 21.2 at study entry to 24.3, mean HDS-R improved from 20.2 to 21.8, and mean FIM 80.8 to 98.3 after 6 weeks of triple neurotransmitter replacement therapy. **Conclusions:** Simultaneous supplementation of dopamine and noradrenaline together with acetylcholine is beneficial for the treatment of patients with progressive supranuclear palsy in the early stages.

**Key Words:** progressive supranuclear palsy, treatment, noradrenergic, dopaminergic, cholinergic

1) 新さっぽろ脳神経外科病院神経内科

Shin-Sapporo Neurosurgery Hospital, Department of Neurology

2) 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科

Kamagaya General Hospital, Chiba Medical Center for Intractable Neurological Disease

## 1. はじめに

PSPは、姿勢障害・眼球運動障害・認知機能低下を主徴とする慢性進行性の神経変性疾患である<sup>1</sup>。これまでDA・NA・ACh系薬剤などによる臨床治験が行われてきたが、長期にわたり有効な治療法はこれまでに確立していない<sup>2</sup>。

PSPの神経病理学的変化としては、大脳皮質にもタウ蛋白の異常が認められるものの、主には大脳基底核から脳幹の多数の神経核に神経細胞脱落、神経原線維変化、グリア細胞内封入体の出現が認められる<sup>3</sup>。病理学的変化を来たす神経核の中には脳内DAの主な供給源である黒質、NAを中枢神経系全体に広汎に投射する青斑核、AChを大脳皮質や視床に投射するMynert基底核などが含まれている<sup>3</sup>。これらの神経核に存在する神経細胞は大脳皮質・大脳基底核をはじめ、中枢神経系の広汎な領域に軸索を長距離投射して、さまざまな脳神経機能に影響を与えている<sup>4</sup>。これらの脳幹から間脳に存在する広領域投射ニューロンからDA・NA・AChをバランスよく受け取ることが正常な中枢神経系局所機能の維持に必須である<sup>4</sup>。

PSP患者の脳内神経伝達を生化学的に検討した報告では、線条体と淡蒼球でのDAトランスポーターの減少<sup>5</sup>、線条体と脳幹でのDAトランスポーター結合能の低下<sup>6</sup>、 $\alpha$ 2NA受容体の前頭葉・海馬・線条体・淡蒼球・小脳など全検討領域での減少<sup>7</sup>、線条体と淡蒼球でのニコチン性ACh受容体の減少<sup>5</sup>、大脳皮質および皮質下でのコリンエステラーゼ (ChE)活性の低下などが明らかになっている<sup>8</sup>。PSP患者ではDA・NA・ACh作動性神経がいずれも障害されていると言えることができる。

これらの広領域投射ニューロンの間には相互作用が存在するという実験結果もいくつか報告されている。たとえば、青斑核へのACh直接投与はムスカリン性受容体を介してNA神経を興奮させる<sup>4</sup>。青斑核NA神経は腹側経路を經由してMynert基底核へ直接入力しており、NAによりACh作動性神経に興奮性反応が誘発される<sup>9</sup>。また、中脳腹側被蓋野DA神経も内側前脳束を經由して前脳基底部に入力している<sup>4</sup>。さらに、NAまたはDAのいずれか一方を抑制すると触覚刺激に対する前頭葉AChの追加放出が著明に抑制される<sup>10</sup>。このように、DA・NA・ACh作動性神経の間には協調的な相互作用があり、覚醒水準の維持、刺激に対する反応性、注意の集中、皮質の情報処理などのさまざまな大脳機能を支えるために緊密に連携している。すなわち、大脳機能はDA・NA・ACh作動性神経の3者の機能的協調により統合されている。

ところが、これまで行われてきたPSPへの治療研究はほとんどが単剤治療によるものであった。DA単独補充療法は一部の患者で一時的にしか効果を発揮できなかった<sup>11</sup>。DAアゴニストであるpramipexoleによる治療が試みられたが、効果は認められなかった<sup>12</sup>。DA放出促進薬であるamantadineも認知機能や歩行障害を改善する働きはなかった<sup>13</sup>。 $\alpha$ 2-NA受容体拮抗薬であるidazoxan投与により歩行やバランスを改善したとの報告があるものの続報がない状態である<sup>14</sup>。別のさらに強い $\alpha$ 2-NA受容体拮抗薬efaraxanによる治療は無効だったとの報告がある<sup>15</sup>。青斑核の神経細胞の変性が強いと $\alpha$ 2-NA受容体拮抗薬によるNA放出の増加は期待で

きないためかもしれない。しかし、NA前駆物質であるdroxidopaを単独で治療に用いても、治療効果は一時的かつ限定的だった<sup>16</sup>。donepezilによるACh単独補充療法では、日常生活動作の改善は認められないか悪化した<sup>17,18</sup>。神経伝達物質単独補充療法<sup>11-18</sup>以外の併用療法の報告は少ない。levodopaに他の薬剤、たとえばamitriptyline・imipramine・amantadine・selegilineなどをそれぞれ併用した87例の検討では、概して副作用が強く効果は得られなかった<sup>19</sup>。また、発症から早期にdonepezilとselegilineを併用し15ヶ月間姿勢障害の改善を維持できた1例の報告があるが、認知機能についての評価はない<sup>20</sup>。

私たちは、広領域投射ニューロン間の機能的協調を考えずにPSP患者に単独の神経伝達物質のみを補充してもかえって大脳皮質の機能のバランスを崩してしまうためこれまでの治療は有効ではなかったと考えた。そこで、2007年に初めて1例の患者にDA・NA・ACh段階的補充療法を行い症状の改善を認め、2008年第82回日本神経学会北海道地方会に報告した。その後、症例を積み重ね、これら3系統神経伝達物質段階的補充療法が有効であったPSP12例<sup>21</sup>、純粋無動症に有効であった4例を報告した<sup>22</sup>。一方で、治療開始後段階的に薬剤を補充する間にも症状が悪化してゆく患者が認められたため、新しい試みとして3剤同時投与開始によるDA・NA・ACh補充療法を施行したところ、同時投与開始しても副作用なく治療を継続できることを確認でき<sup>23</sup>、DA・NA・ACh同時補充療法により運動症状の改善が得られた6例を報告した<sup>24</sup>。このたび、発症から2年以内のPSP患者にDA・NA・ACh補充を同時に開始し、治療前後の認知機能と機能的自立

度の変化、運動機能を評価したので結果を報告する。

## 2. 対象と方法

### 2. 1 対象

発症から2年以内に所属施設を受診し、これまで未治療であり、National Institute of Neurological disorders and Stroke 診断基準<sup>25</sup>によりprobable PSPと診断した6名の患者を、患者の同意の下に本研究に参加登録した。

### 2. 2 治療方法

院内倫理委員会承認の下、6名のうち1名はlevodopa+droxidopa+rivastigmine、5名はlevodopa+droxidopa+galantamineを同時投与開始した。前者はcarbidopa/levodopa 15mg/150mg3x、droxidopa 300mg3x、rivastigmine 4.5mgを同時に開始し、1週間後にcarbidopa/levodopa 30mg/300mg3x、droxidopa 600mg3xへ増量し、2週間後carbidopa/levodopa 40mg/400mg4x、droxidopa 800mg4xとした。後者は、carbidopa/levodopa 15mg/150mg3x、droxidopa 300mg3x、galantamine 8mg2xを同時に開始し、前者と同様にcarbidopa/levodopa、droxidopaを増量し、4週間後にgalantamine 16mg2xへ増量した。

### 2. 3 評価方法

臨床所見、自覚症状、ADL、介護者の観察をモニターした。治療前と6週間後のMMSE<sup>26</sup>・HDS-R<sup>27</sup>・FIM<sup>28</sup>・歩行能力を計測し評価した。MMSEは国際的に普及している認知機能の簡易評価スケールであり、11の質問からなり、見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などを30点満点で評価する。HDS-Rは日本においてはMMSEと並んで広く用いられている簡易知能検査

であり、30点満点で評価する。いずれも対面法で検査した。FIMはリハビリと介護の分野で広く使用される日常生活での自立度・介護量を点数化する機能的自立度評価法で、セルフケア・移乗・排泄・移動に伴う13項目の運動機能と認知に関する5項目についてそれぞれ1点から7点で評価し、すべて全介助の18点からすべて自立の126点までの間で点数を算出する。治療前後の運動能力の評価としては、転倒せずに連続歩行可能な最大距離を見守り歩行にて計測したほか、10m歩行を2試行して所要時間と歩数を平均して結果とした。さらに、the timed “up and go” test (TUG)<sup>29</sup>を行った。高さ40cmの座面から起立して3m先の指標を回って着座するまでの所要時間を3回測定して平均値を結果とした。

### 3. 倫理的配慮

今回の報告に関して所属施設の倫理委員会の承認を受け患者本人から治療研究への同意を得た。発表に際しては個人が特定されないようプライバシーの保護に配慮した。

## 4. 結果

### 4. 1 対象者の属性

6名の患者の属性をTable 1に示す。男性3名、女性3名、平均年齢79.7歳で全例がRichardsonタイプのPSPであった。

Table 1 Patient Profile

患者	年齢	性別	発症から	頸部固縮	四肢固縮	眼球運動制限	歩行障害	易転倒性
1	82	M	2 years	+	±	+	+	+
2	78	M	2 years	+	+	+	+	+
3	81	F	2 years	+	±	±	+	+
4	69	M	2 years	+	+	+	+	+
5	85	F	2 years	+	±	+	+	+
6	83	F	2 years	+	±	+	+	+

Table 2 Dosage of drugs administered at the end of the observation period

Patient	Carbidopa/levodopa (mg/day)	Droxidopa (mg/day)	Galantamine (mg/day)	Rivastigmine (mg/day)
1	40/400	800	8	-
2	40/400	800	-	4.5
3	40/400	800	4	-
4	40/400	800	16	-
5	40/400	800	8	-
6	40/400	800	8	-

### 4. 2 治療経過

carbidopa / levodopaとdroxidopaの増量については全例で特に副作用なく行えたが、galantamineを内服した5名のうち4名で、16mgに増量後に落ち着きのなさが出現したため、3名は8mgまで、1名は4mgまで減量して継続したところ、以後は問題なく経過した。治療から脱落した患者はいなかった。6週間後の評価時の服薬量をTable 2に示す。

### 4. 3 MMSE

MMSEはFig.1に示すように患者2を除いて得点が上昇した。治療前平均21.2点（14～26点）から6週間後平均24.3点（20～29）と平均3.1点改善が認められた。患者1は治

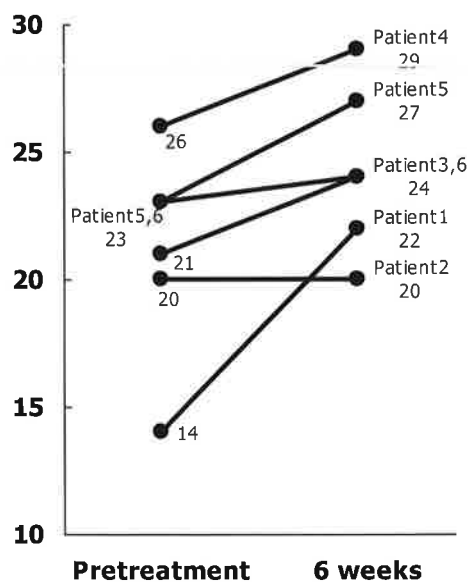


Fig.1 Changes in response to treatment assessed by MMSE

療前には指示理解不良で全般に失点していたが、治療後は時間的見当識と遅延再生以外の点数が上昇した。患者3と患者4では遅延再生で、患者5では時間的見当識・口頭指示・図形模写で、患者6では計算で改善が認められた。患者3、患者4、患者5では海馬機能に関連した見当識・遅延再生が改善し、患者1、患者5、患者6では前頭前野機能に関連した計算・口頭指示・図形模写が改善した結果となった。

#### 4. 4 HDS-R

HDS-RはFig.2に示すように患者6で治療前後同得点だった以外は得点が増加した。治療前平均20.2点（12～24点）から6週間後平均21.8点（13～27点）と平均1.6点改善が認められた。MMSEよりもHDS-Rでは平均改善幅が小さかった。HDS-Rではgalantamineを16mgで維持できた患者4が逆唱と遅延再生の改善により3点増加、rivastigmine 4.5mgを投与した患者2が計算と逆唱の改善により同じく3点増加と最も良い改善を認めた。MMSEで利得の大きかった患者1はHDS-R

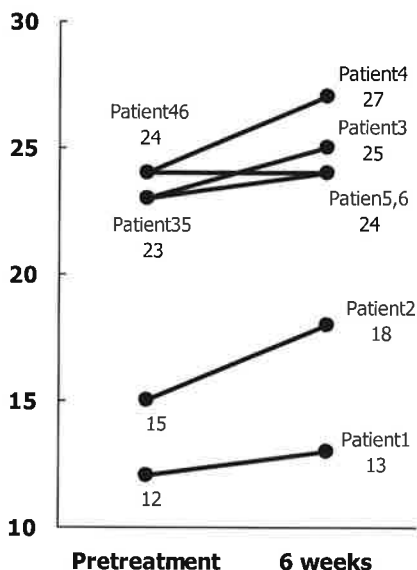


Fig.2 Changes in response to treatment assessed by HDS-R

の点数は病院名が言えるようになったための1点しか増えていなかった。MMSEとHDS-Rの結果は相関していなかった。今回の研究で登録した患者数は少なく、観察期間も短いため今後さらなる検討を要すると考えられる。

#### 4. 5 FIM

FIM評価結果をFig.3に示す。治療前平均80.8点（49～92点）、6週間後平均98.3点（86～108点）と平均17.5点改善した。そのうちFIM運動機能については治療前平均57.5点、後平均72.0点と平均14.5点の改善、認知機能については治療前平均23.3点、後平均26.3点と平均3.0点の改善であり、運動機能の自立度が上向いていることが示された。患者6のみ治療前後同得点であった。患者1は治療前には理解力・注意力ともに低下し、注意転導性亢進のため動作の持続自体が難しかったが、治療後は落ち着きがみられるようになり、入浴以外の日常生活動作は自立して可能となった。治療後のHDS-Rは13点と低めの数値にとどまったが、治療後のFIMは6名中2番目に高い点数となっていた。患者2は治療前後のMMSEに変化なく、治療

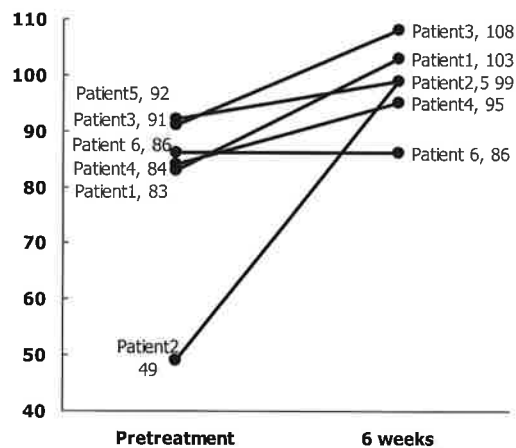


Fig.3 Changes in response to treatment assessed by FIM

後のHDS-Rも18点であったが、FIMは治療前後で50点も上昇した。患者2は治療開始時には介護に抵抗したり、介護者の抑止を振りほどいて歩行しようとしたりするなど周辺症状が強かったが、6週間後には危険の認識の上に介助を受け入れ、安全に行動できるようになっていた。患者3は治療開始時には作話的発言があったり、思い通りにいかないことがあると直裁に嫌悪感を表出したりすることがあったが、治療後は精神的にも安定して、認知機能・歩行能力が改善するとともに室内移動・セルフケア自立可能となった。

#### 4. 6 歩行耐久性

各患者について自分で危険を感じない範囲で休まず歩行可能な最大距離を治療前後で計測した(Fig.4)。

治療前平均72m、6週間後平均140mと平均68m延長した。患者5と患者6では距離は変化なかったが、前傾姿勢が改善し、歩容はより安定していた。歩行停止の判断は患者本人の自発性に任せたため、歩行に対す

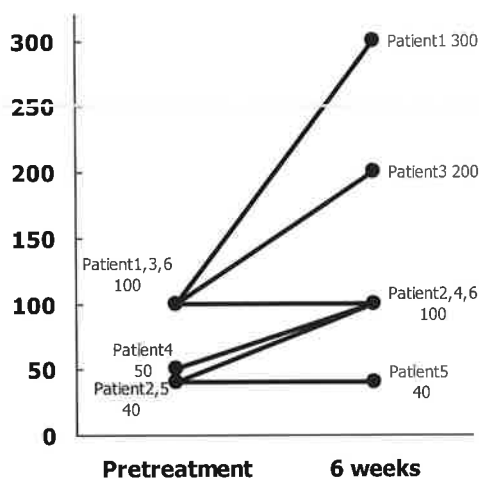


Fig.4 Changes in response to treatment assessed by fall-free walk distance (m)

る積極性が各患者で異なっており、真の最大連続歩行距離とはなっていないと考えられる。

#### 4. 7 10m歩行

10m歩行するのに要した時間(Fig.5)と歩数(Fig.6)を治療前後で計測した。10m歩行時間は治療前平均15.0秒、6週間後平均12.9秒と平均2.1秒短縮した。治療前の歩行時間が

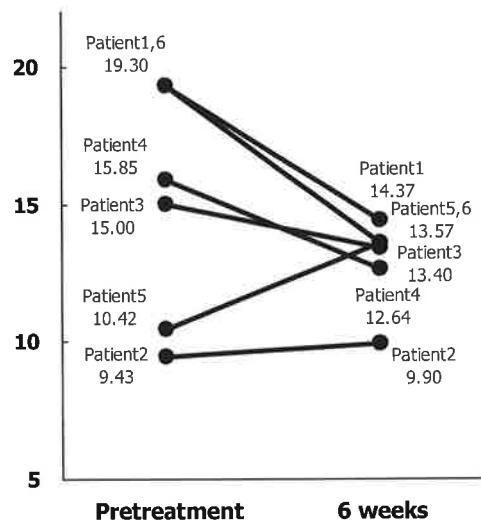


Fig.5 Changes in response to treatment assessed by 10m walking time (sec)

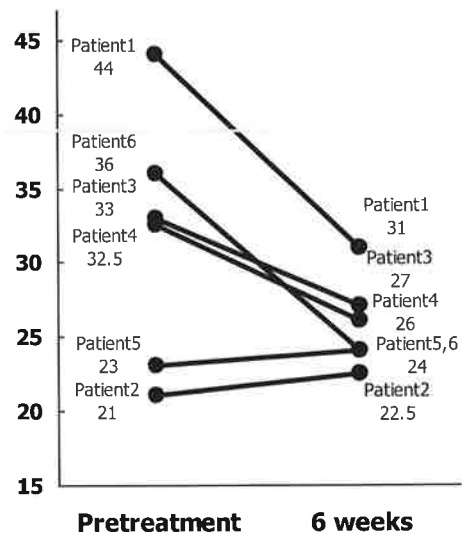
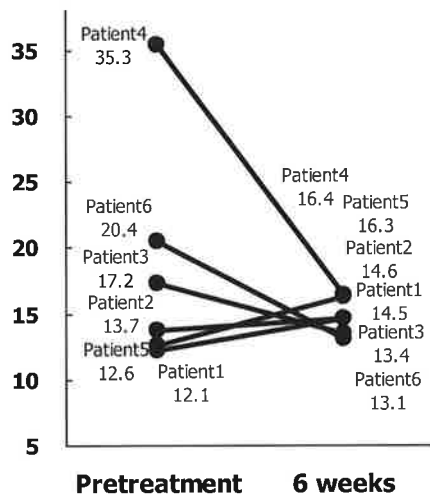


Fig.6 Changes in response to treatment assessed by 10m walking (steps)

短かった患者2と患者5では6週間後むしろ所要時間が延びていた。10m歩行の歩数は治療前平均31.7歩、6週間後平均25.8歩と平均5.9歩少なくなっていた。治療前の歩数が少なかった患者2と患者5では6週間後に歩数が微増していた。患者2と患者5では治療前にはやや突進歩行の傾向が認められ、治療後は歩行を安全にコントロールできるようになったためと考えられる。

#### 4. 8 TUG

治療前後のTUG結果をFig.7に示す。治療前平均18.5秒(12.1~35.3秒)から6週間後平均14.7秒(13.1~16.4点)と平均3.8秒改善が認められた。



**Fig.7 Changes in response to treatment assessed by the timed up and go test (sec)**

この平均値の改善は患者3、4、6の所要時間の短縮が大きく影響しており、患者1、患者2、患者5では6週間後むしろ所要時間が延長していた。6名の患者のTUG所要時間は治療後13.1秒から16.4秒の間の狭い範囲に収束しており、安全に配慮しながら歩行できるようになったことを示しているのではないかと考えられる。

#### 5. 考察

PSPでは起立歩行障害、核上性眼球運動障害、頸部体幹の固縮などの身体症状に加え、Albertら<sup>30</sup>により「皮質下性認知症」と名づけられた特有の精神症状が現れる。忘れ易さ、思考過程の遅滞、情動および人格変化、無欲状、うつ気分、時に易被刺激性、既存の知識を十分に利用する能力の低下などが特徴的で、失語・失行・失認などの皮質の巣症状は伴わない<sup>30</sup>。前頭葉の機能障害と関連付けられた統合能力の障害であり、思考処理の緩慢化を伴っている。病理学的変化に伴って、神経生化学的にはDA・NA・AChの3系統の神経伝達物質の低下が同時に存在していることが明らかになっている<sup>5-8</sup>。

「皮質下性認知症」の本体は間脳から脳幹に存在するDA・NA・ACh作動性広領域投射ニューロンの機能低下にあると推測される。

PSPの「皮質下性認知症」に対してAChを介して治療しようとする試みは古くからなされてきた。1990年、Kertzmanら<sup>31</sup>により短時間型ChE阻害薬physostigmineがPSPの視空間的認知および注意機能の改善に有効であるとの報告がなされたが、長時間型ChE阻害薬donepezil投与では日常生活動作の改善は認められないか悪化した<sup>17,18</sup>。AChムスカリン性受容体アゴニストRS-86をPSP患者に投与した報告でも認知機能には改善がなかった<sup>32</sup>。PSPで不足しているDA・NA・AChの3つの神経伝達物質を広領域に投射するニューロン間には機能的協調が存在している<sup>4,9,10</sup>。それにもかかわらず、それぞれの神経伝達物質の不足を同時にバランスよく補充して「皮質下性認知症」を改善しようと試みられたことはなかった。

本報告では、PSP患者に対し診断後早期か

らDA・NA・AChの3系統神経伝達物質を同時に補充開始することにより、MMSE (Fig.1)、HDS-R (Fig.2)で評価した認知機能も、歩行耐久性 (Fig.4)、10m歩行時間 (Fig.5)と歩数 (Fig.6)、TUG (Fig.7)で評価した運動機能をも同時に改善できることを示した。認知および運動機能両面の改善からセルフケアの自立度が上がり、FIM (Fig.3)の点数が改善した。本報告は6週間の短期評価であったが、報告した6名中5名の患者は1年以上経過観察中で、認知機能と身体機能のある程度維持し続けており、長期効果に関して期待できる経過を示している。

本研究でのDA・NA・ACh 3系統神経伝達物質補充の各薬剤の使用量はこれまでの治療経験から導かれた<sup>21-24</sup>。用量に関する注意点として、carbidopa/levodopaとdroxidopaは、1:2の比率を常に崩さないように調整した。なお、治療効果が検出できるまでには1ヶ月以上かかる場合が多かった。3剤同時服用に伴う特異的な副作用はなかった。ただし、ChE阻害薬に関しては、アルツハイマー型認知症の通常使用量まで増量すると落ち着きのなさなどの精神症状が副作用として出現する場合が多かった。これに関しては、適切な減量により症状の改善が得られた。droxidopaにおいて臥位性高血圧の副作用が指摘されているが、今回検討した例には出現しなかった。

PSPにおける神経伝達物質補充療法を試みた他の文献と比べて、今回の3系統同時補充療法が優れている理由として、以下ののような機序が考えられる。すなわち、DA・NA・ACh 3系統とも欠乏している病態で単独の神経伝達物質補充療法を行っても、他の系統が欠乏していれば、かえってDA・

NA・ACh作動性神経間の機能的協調を攪乱させてしまい、大脳機能をバランスよく統合することができなくなり、臨床症状を悪化させてしまう。対照的に、DA・NA・ACh 3系統のバランスをよく取りながら補充すると、記憶力、思考過程の速度、既存の知識を十分に利用する能力などが回復すると共に運動機能も向上するために、機能的自立度を総合的に改善させることができるものと考えられた。

したがって、DA・NA・ACh 3系統神経伝達物質補充を行う場合に薬剤を1剤ずつ段階的に追加するよりも同時に開始するほうが望ましい。なぜなら、1系統ないし2系統を補充する間にも大脳機能の維持が次第に困難となり、臨床症状が進行してしまうからである。つまり、1剤ずつの薬剤が発揮する効果の加算を期待して投与するのではなく、3剤が大脳機能を維持するために同時にバランスよく働くように治療を行うことが肝要である。

ただし、本治療法は3系統の神経システムのアンバランスに対処して均衡を維持するための補充療法であり、神経細胞やグリア細胞の変性という疾患の本態の進行を食い止める原因治療ではない。PSPの原因となる病態は進行し続けると考えられるため、早晩症状の再増悪を来すことは避けられない。より本質的な原因究明のための研究の発展が待たれる。

#### 参考文献

1. Golbe LI. Progressive Supranuclear Palsy. *Curr Treatment Options in Neurology*. 2001;3(6):473-477.
2. Burn DJ, Warren NM. Toward future therapies in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders* 2005;20 S12:S92-S98.



3. Lantos PL "The neuropathology of progressive supranuclear palsy." in *Progressive Supranuclear Palsy: Diagnosis, Pathology, and Therapy*. Wien: Springer-Verlag, 1994: 137-152.
4. 有田秀穂 脳内物質のシステム神経生理学.初版.東京:中外医学社:2006.
5. Warren NM, Piggott MA, Grealley E, et al. Basal ganglia cholinergic and dopaminergic function in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders* 2007;22(11):1594-1600.
6. Seppi K, Scherfler C, Donnemiller E, et al. Topography of dopamine transporter availability in progressive supranuclear palsy: a voxelwise [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT analysis. *Archives of Neurology* 2006;63(8):1154-1160.
7. Pascual J, Berciano J, González AM, et al. Autoradiographic demonstration of loss of alpha 2-adrenoceptors in progressive supranuclear palsy: preliminary report. *Journal of the Neurological Sciences* 1993;114(2): 165-169.
8. Gilman S, Koeppe RA, Nan B, et al. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology* 2010; 74(18):1416-1423.
9. Marien MR, Colpaert FC, Rosenquist AC. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Research Reviews* 2004;45(1):38-78.
10. Acquas E, Wilson C, Fibiger HC. Pharmacology of sensory stimulation-evoked increases in frontal cortical acetylcholine release. *Neuroscience* 1998;85(1):73-83.
11. Cole DG, Growdon JH. "Therapy for progressive supranuclear palsy: past and future." in *Progressive Supranuclear Palsy: Diagnosis, Pathology, and Therapy*. Wien, Springer-Verlag,1994:283-290.
12. Weiner WJ, Minagar A, Shulman LM. Pramipexole in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999; 52(4):873-874.
13. Rajrut AH, Uitti RJ, Fenton ME, et al. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism & Related Disorders* 1997; 3(4):211-214.
14. Ghika J, Tennis M, Hoffman E, et al. Idazoxan treatment in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991; 41(7):986-986.
15. Rascol O, Sieradzan K, Peyro-Saint-Paul H, et al. Efaroxan, an alpha-2 antagonist, in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders* 1998; 13(4):673-676.
16. Yamamoto M, Fujii S, Hatanaka Y. Result of long-term administration of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine in patients with pure akinesia as an early symptom of progressive supranuclear palsy. *Clinical Neuropharmacology* 1997; 20(4):371-373.
17. Fabbrini G, Barbanti P, Bonifati V, et al. Donepezil in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2001; 103(2):123-125.
18. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001; 57(3):467-473.
19. Nieforth KA, Golbe LI. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clinical Neuropharmacology* 1993; 16(4):338-346.
20. Pourcher E, McDonald J, Corbeil P. Donepezil and Selegiline to Improve Balance Control in Early Progressive Supranuclear Palsy. *J Neurol Disord* 2014; 2(153):2.
21. 濱田恭子、岸本利一郎、湯浅龍彦. 進行性核上性麻痺(PSP)12例に対する三剤療法: 症例集積研究. 第52回日本神経学会学術大会抄録集. 名古屋. 5.18-20. 2011.
22. 濱田恭子、岸本利一郎、湯浅龍彦. 純粋無動症4例に対する三系統神経伝達物質補充療法. 第53回日本神経学会学術大会抄録集. 東京. 5.22-25. 2012.
23. 濱田恭子. 進行性核上性麻痺に対する三系統神経伝達物質補充療法: 3剤同時開始例. 第54回日本神経学会学術大会抄録集. 東京. 5.29-6.1. 2013.
24. 濱田恭子、岸本利一郎、湯浅龍彦. 進行性核上性麻痺に対する3系統神経伝達物質補充療法による歩行・起居動作能力評価. 第55回日本神経学会学術大会抄録集. 福岡. 5.21-24. 2014.
25. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) Report of the NINDS-SPSP International

- Workshop\*. *Neurology* 1996; 47(1):1-9.
26. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12(3):189-198.
27. 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光. 老人の痴呆診査スケールの一検討. *精神医学* 1974;16:965-969
28. 千野直一, 園田 茂, 里宇明元・他: 脳卒中患者の機能評価—SIAS と FIM の実際. 東京: シュプリンガー・フェアラーク: 1997.
29. Podsiadlo D, and Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 1991; 39(2):142-148.
30. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1974; 37(2):121-130.
31. Kertzman C, Robinson DL, Litvan I. Effects of physostigmine on spatial attention in patients with progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology* 1990; 47(12):1346-1350.
32. Foster NL, Aldrich MS, Bluemlein L, et al. Failure of cholinergic agonist RS-86 to improve cognition and movement in PSP despite effects on sleep. *Neurology* 1989; 39(2):257-257.