

## 虚血性白質病変を有する患者の注意機能に及ぼす cilostazol の影響

井上 文<sup>1)</sup>      加藤 陽久<sup>1)</sup>      関 美雪<sup>1)</sup>  
 福田 友里愛<sup>1)</sup>      内海 裕也<sup>2)</sup>      相澤 仁志<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学神経内科

<sup>2)</sup>国際医療福祉大学塩谷病院神経内科

**【要旨】** Cilostazol が虚血性白質病変を有する患者の認知機能に及ぼす影響を明らかにするために Clinical Assessment for Attention (CAT と略す) をはじめとした認知機能検査を行った。当科通院中の虚血性大脳白質病変をもつ 32 例の患者を対象として、cilostazol の投与前および投与後 6 か月での CAT を含む神経心理検査を行い、それらの成績を評価した。認知症を呈した症例、すべての検査を行えなかった症例は除外し、16 例を解析に供した。その結果、CAT での Memory Updating Test と Continuous Performance Test の一部において投与後 6 か月での成績は有意に改善した。本研究の結果から、cilostazol は虚血性白質病変を有する患者において注意機能の一部を改善する可能性が示唆された。

### はじめに

認知は、注意、記憶、言語、学習、遂行機能など多様な脳機能を内包しており、これらは互いに影響しあっている。このなかで注意は、我々がある反応や行動をおこそうとするとき、その目的に適った手段で、我々の周囲にある外的刺激あるいは自らのなかに現れる内的刺激について、効率よく感受し、利用しようとする機能であり、我々が覚醒して存在するうえで不可欠なものである。William James は注意を以下のように定義している<sup>1)</sup>。「誰しも注意というものは知っている。自らのものであり、はっきりとしたかたちで、同時におきていることや連続している思考のうちの一部を把握する。注視すること、意識を集中させることが本質となる。そして、あるものから集中を逸らすことは他のものに集中することに有用である」<sup>2)</sup>。この表現には注意のいくつかの特徴が記載されている。すなわち、意識的に注意の焦点をコントロールすることは可能であること、

そして多くの事柄を同時に処理することは不可能であるため選択というプロセスが存在すること、である。

注意をもたらす神経機構は多様である。主軸を成すのは網様体賦活系、帯状回をはじめとした辺縁系、視床や線条体および大脳皮質（とくに劣位半球頭頂葉や前頭前野）である<sup>1)3)</sup>。Mesulam は注意を matrix function と vector function の 2 つのカテゴリーに分類し、matrix function は全般性注意を管理して網様体賦活系との関わりが深く、vector function は方向性注意を管理して大脳皮質との関わりが深いものと考えた<sup>1)</sup>。

Cilostazol は末梢動脈疾患や脳梗塞再発予防に対して使用されている抗血小板薬である<sup>4)</sup> が、近年、実験動物での cilostazol による認知機能の改善効果が示唆されてきており<sup>5-8)</sup>、白質病変に伴う認知機能障害についても、ラットを用いた虚血病巣動物モデルにおいて、その有用性が示唆されている<sup>7)</sup>。しかしながらヒトにおける cilostazol による認知機能

平成 26 年 11 月 17 日受付、平成 26 年 12 月 18 日受理

キーワード：注意、Clinical Assessment for Attention、虚血性白質病変、Cilostazol

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学 神経内科学分野)

TEL: 03-3342-6111 (内線 2156) FAX: 03-3342-6272

に対する報告<sup>9)</sup>は限られており、注意機能に対する評価はみられない。

ヒトにおいて、白質病変と認知機能との関わりについては *Leukoaraiosis and Disability in the Elderly study* をはじめとして検討がなされてきている<sup>10-12)</sup>。このなかで、白質病変が強いほど認知機能が低下することが明らかにされ、注意も認知機能の一部として評価されており、遂行機能とともに白質病変が強いほど低下していた。

このような背景を基礎として、今回、我々は、*cilostazol* が虚血性白質病変を有する患者の注意機能に対して及ぼす影響を検討するために、*Clinical Assessment for Attention*<sup>13-14)</sup> (CAT と略す) をはじめとした神経心理検査を行った。

研究材料および方法

1. 対象

東京医科大学病院・神経内科外来に通院歴のある虚血性白質病変を有する患者のうち、意識障害やせん妄、また失語を含めた明らかな皮質症状がなく、頭部 *Magnetic Resonance Imaging* (MRI と略す)・*Fluid Attenuated Inverted Recovery Image* (FLAIR と略す) において、大脳白質に虚血性病変をもつ 32 例 (男性 21 例・女性 11 例、年齢平均 69.4±7.8 歳) を登録した。症例は全例右利きであり、両利きや左利きの症例は除外した。また、あきらかに皮質にかかる脳梗塞が認められる症例、脳梗塞急性期の症例は除外した。教育歴は平均 12.9±2.7 年であった。大脳白質病変の程度は *Fazekas* らによる *deep white matter hyperintensity* (DWMH と略す) の分類<sup>15)</sup> で *grade 1~3* (平均 1.9±0.8) に亘っていた。

認知症を呈する患者の注意機能を検討することは不適当であると考えられることから、知的機能を評価するために *Mini-Mental State Examination* (MMSE と略す)<sup>16)</sup> を行い、認知症を合併していると考えられる MMSE 23 点以下の 10 症例は解析から除外した。さらに、全ての神経心理検査を完遂できなかった 6 症例も除外した (Figure 1)。以上より本研究の解析に供した症例は 16 例 (男性 11 例・女性 5 例)、年齢平均 67.2±6.9 歳となった。これらの教育歴は 13.8±2.3 年であり、*Fazekas* らによる DWMH 分類<sup>15)</sup> は *grade 1~3* (平均 1.9±0.7) であった。患者背景を Table 1 に示す。

また、各症例の虚血性病変の局在について、右大脳半球優位・左大脳半球優位、あるいは前頭葉優位・後頭葉優位別に、頭部 MRI・FLAIR を用いて視覚的・定性的に分類したところ、左大脳半球優位の病巣をもつ症例が 1 例 (Case 3) あったが、他の症例は左右大脳半球あるいは前頭・後頭の偏りなく病変が存在していた。

2. 方法

すべての症例について、下記の神経心理検査を施行した。

先述の MMSE に加え、視空間認知機能を評価するために *Clock Drawing Test*<sup>17)</sup> を、遂行機能をみるために *Trail Making Test*<sup>18)</sup>、*Frontal Assessment Battery* 日本語版<sup>19)20)</sup> (FAB と略す) を施行した。*Clock Drawing Test* は *Rouleau* らに準じて 10 点が最高点の試験を採用した。また、気分障害の程度を評価するために *Beck Depression Inventory*<sup>21)</sup> を、さらに脳卒中後のアパシーを評価するためにやる気スコア<sup>22-24)</sup> を行った。全ての神経心理検査は習熟したひとりの

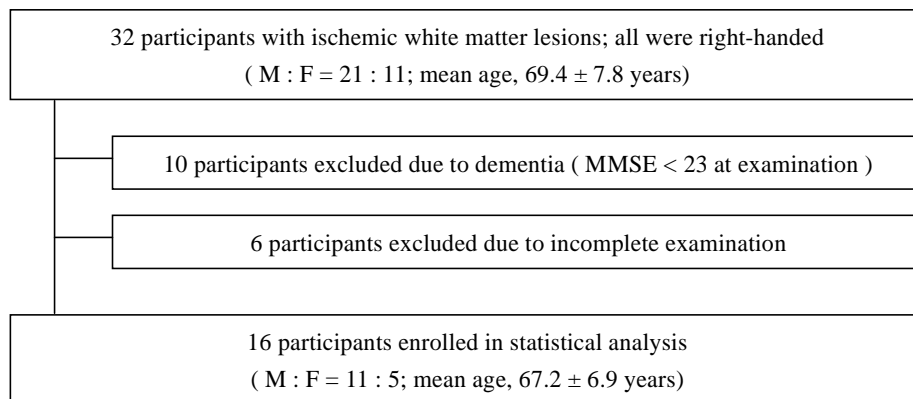


Figure 1. Sample selection

**Table 1.** Demographic characteristics of participants

	Age at baseline (years)	Male/Female	Educational background (years)	DWMH (Fazekas' classification)	Location of white matter lesion (right or left hemisphere)	Location of white matter lesion (frontal or occipital lobe)	MMSE at initial examination
Case 1	77	Female	9	1	Not clustered	Not clustered	30
Case 2	65	Male	16	1	Not clustered	Not clustered	30
Case 3	59	Male	12	2	Clustered on L	Not clustered	30
Case 4	60	Male	16	3	Not clustered	Not clustered	30
Case 5	69	Female	13	1	Not clustered	Not clustered	29
Case 6	74	Male	16	2	Not clustered	Not clustered	29
Case 7	61	Male	16	1	Not clustered	Not clustered	29
Case 8	75	Female	11	2	Not clustered	Not clustered	29
Case 9	70	Male	12	2	Not clustered	Not clustered	29
Case 10	64	Male	12	1	Not clustered	Not clustered	28
Case 11	54	Male	15	2	Not clustered	Not clustered	28
Case 12	60	Male	15	2	Not clustered	Not clustered	27
Case 13	72	Male	16	3	Not clustered	Not clustered	27
Case 14	74	Female	12	3	Not clustered	Not clustered	26
Case 15	72	Female	14	2	Not clustered	Not clustered	25
Case 16	69	Male	16	2	Not clustered	Not clustered	25

Ischemic white matter lesion located in left rather than right hemisphere in case 3 ; other cases showed no imbalance in location of ischemic lesion in either hemisphere or frontal or occipital lobe.

DWMH : deep white matter hyperintensity, L : left, MMSE : Mini-Mental State Examination

検者が行った。

CAT は7つの下位検査から成る。すなわち、① Span、② Cancellation and Detection Test、③ Symbol Digit Modalities Test、④ Memory Updating Test、⑤ Paced Auditory Serial Addition Test、⑥ Position Stroop Test、⑦ Continuous Performance Test、である。

① Span は Digit Span と Tapping Span の2つから成る。Digit Span は聴覚的に教示された数字を順唱 (forward) あるいは逆唱 (backward) する。Tapping Span は被験者が検査用紙に描かれた9個の正方形を順に指し示すのを見て覚え (すなわち視覚的に教示されて)、被験者は同じ順序で指し示す (forward) ことと、逆の順序で指し示す (backward) ことが求められる。

② Cancellation and Detection Test は Visual Cancellation Task と Auditory Detection Task の2つから成る。Visual Cancellation Task では検査用紙に提示された干渉刺激の中にある標的刺激をできるだけ早くかつ正確に抹消することが求められる。検査は4種類 (図形2種類と数字、平仮名) から成る。図形の検査では、検査用紙に刺激が6行26列 (計156個) 配置されている。そのなかに8種 (あるいは9種) の干渉刺激があり、1種の標的刺激を検出する。数

字と平仮名の検査では、検査用紙に刺激が6行52列 (計312個) 配置されている。数字では、標的刺激は「3」に設定され「3」以外の数字は干渉刺激となり、1~9の数字のなかから標的刺激を検出する。また平仮名では、標的刺激が「か」に設定され、「あ」・「か」・「さ」・「た」・「な」・「は」・「ま」・「や」のなかから標的刺激を検出することが求められる。Auditory Detection Task は聴覚的に標的刺激を検出する。検出は机をタッピングすることなどで判定する。計300個の「ト」・「ゴ」・「ド」・「ボ」・「コ」といった5つの刺激から標的刺激である「ト」を検出することが求められる。標的刺激は50回出現する。

③ Symbol Digit Modalities Test では、9種の記号に対して一つずつ数字が与えられ (例として、「(」であれば「1」、「+」であれば「7」である)、記号と数字の対応表を基に記号に対応した数字を書き込んでいく検査である。90秒間にいかに多くの数字を当て嵌めることができるかをみる。

④ Memory Updating Test は3スパン、4スパンの2課題から成る。さまざまな桁数のランダムな数字が1秒に一つずつ口頭で提示され、3スパンであれば末尾3桁を、4スパンであれば末尾4桁を復唱させる。たとえば、3スパンにおいて検者が「7」・「1」・

「3」・「2」・「0」と読みあげれば、被験者は「3」・「2」・「0」と回答することが求められる。被験者は何桁の数字が提示されるかを予め知らされていない。

⑤ Paced Auditory Serial Addition Test は2秒条件と1秒条件から構成される。連続的に2秒あるいは1秒間隔で聴覚提示された1桁の数字を順次、暗算で足し算をしていくことが求められる。たとえば検者が、「2」、「8」と言ったばあい「10」と答え、「8」を覚えつつ、次に「6」が提示されたばあい、「14」と返答する。このように直前の数字と与えられた数字とを順次合計する。

⑥ Position Stroop Test では「上」・「中」・「下」という漢字が上中下3段の高さで記載された検査用紙が提示される。その漢字の位置を「上」・「中」・「下」で答える。つまり文字刺激を抑制することが求められる。

⑦ Continuous Performance Test ではコンピュータ画面に提示された数字に反応することが求められる。反応時間 (simple reaction time) 課題では、数字の「7」のみが1~2秒の間のランダムな間隔で1秒間、画面に80回提示され、できるだけ早くコンピュータのキーを押すことが求められ、これによって反応時間が記録される。平均所要時間は約3分20秒である。X課題ではランダム数字が画面に400回提示され、その中で「7」のみにできる限り早く反応する。提示される数字の間隔と長さは Simple Reaction Time 課題と同じである。AX課題ではX課題と同様にランダム数字が画面に400回提示されるが、「3」が警告刺激で「7」が標的の刺激となり、「3」のあとに「7」が出現した時のみにできる限り早く反応する。提示される数字の間隔と長さは Simple

Reaction Time 課題と同じである。

本研究では、MMSE、Clock Drawing Test、Trail Making Test、FAB、Beck Depression Inventory、やる気スコア、およびCATをcilostazol投与前に行い、投与後約6か月に再検して、各神経心理検査の結果の変化を検討した。2回ともすべての検査を行えた患者を解析対象とした。なお、これら検査日間にあきらかな脳卒中をきたした症例はなかった。Cilostazol投与後に行った神経心理検査は、cilostazol投与前の検査から24週~33週(平均28.0±2.0週)後に行った。またcilostazol投与後に行った神経心理検査はcilostazolを開始してから23.3週~28.9週(平均26.9±1.5週)に行った。Cilostazolの投与量は、増量した一例(case 15)を除き100mg/日であった。Case 15ではcilostazolを100mg/日で開始し、35日目で200mg/日に増量した。統計計算にはSPSS Statistics version 22 for Mac OS (IBM, Inc., Chicago, IL, USA)を用い、有意水準は0.05%とし、Wilcoxonの符号付順位検定で検定を行った。

本研究の骨子は2009年12月の東京医科大学医学倫理委員会にて審査、承認された。また、被験者に対しては書面によって研究の趣旨を説明し、署名のうえ承諾を受けた。

### 結果 (成績)

神経心理検査の結果をTable 2および3A~Cに示す。

MMSE、Trail Making Test Part A、Part BおよびPart BとPart Aの比、FAB、Beck Depression Inventory、やる気スコアの各パラメータでは、cilostazolの投与前後で有意な変化はみられなかった。Clock

**Table 2.** Effect of cilostazol administration on various neuropsychological test results in participants with ischemic white matter lesions

	MMSE	CDT*	TMT			FAB	BDI	apathy scale
			Part A	Part B	Part B/ Part A			
Before administration of cilostazol	28.2 ± 1.7	9.4 ± 0.7	48.2 ± 21.7	124.4 ± 71.9	2.7 ± 1.1	14.9 ± 1.4	4.5 ± 3.7	8.2 ± 7.7
After administration of cilostazol	28.4 ± 1.5	9.9 ± 0.3	44.2 ± 9.6	120.4 ± 48.8	2.8 ± 1.2	15.1 ± 1.6	3.8 ± 3.9	8.6 ± 7.5

Wilcoxon signed rank test ; \*p < 0.05

A significant difference was observed between before and after administration of cilostazol on Clock Drawing Test. No significant differences were observed between before and after administration of cilostazol on MMSE, Trail Making Test, FAB, Beck Depression Inventory, or apathy scale.

BDI : Beck Depression Inventory, CDT : Clock Drawing Test, FAB : Frontal Assessment Battery, MMSE : Mini-Mental State Examination, TMT : Trail Making Test.

**Table 3A.** Effect of cilostazol administration on CAT results in participants with ischemic white matter lesions

	Span				Cancellation and Detection Test			
	Digit Span		Tapping Span		Visual Cancellation		Auditory Detection	
	Achieved number (forward)	Achieved number (backward)	Achieved number (forward)	Achieved number (backward)	Correct answers (%) (target : “3”)	Correct answers (%) (target : “カ”)*	Correct answers (%)	Hit ratio (%)
Before administration of cilostazol	5.8 ± 0.7	4.1 ± 0.9	5.8 ± 1.0	5.4 ± 1.4	98.1 ± 2.2	96.1 ± 2.5	94.5 ± 9.7	92.1 ± 12.5
After administration of cilostazol	6.0 ± 1.0	4.3 ± 1.0	6.0 ± 1.1	5.3 ± 1.3	98.7 ± 1.8	93.6 ± 4.6	92.3 ± 7.7	92.8 ± 8.4
Average in normal control <sup>14)</sup> (60~69 y.o. ; n=51)	5.8 ± 1.03	4.3 ± 0.85	5.6 ± 0.76	4.8 ± 1.52	99.1 ± 1.10	96.1 ± 3.19	96.7 ± 4.01	75.2 ± 23.38
Average in patients with brain damage <sup>14)</sup> (60~69 y.o. ; n=24)	5.0 ± 0.86	3.4 ± 0.98	4.7 ± 0.72	4.2 ± 1.37	94.5 ± 9.05	87.4 ± 12.53	86.2 ± 11.13	57.5 ± 25.41

**Table 3B.** Effect of cilostazol administration on CAT results in participants with ischemic white matter lesions

	SDMT	Memory Updating Test		PASAT		Position Stroop Test
	Achievement rate (%)	Correct answers (%) (3 digits)*	Correct answers (%) (4 digits)	Correct answers (%) (2 seconds interval)	Correct answers (%) (1 second interval)	Correct answers (%)
Before administration of cilostazol	37.5 ± 10.2	65.7 ± 13.5	44.6 ± 18.4	54.4 ± 15.7	36.4 ± 10.1	97.8 ± 1.6
After administration of cilostazol	40.0 ± 6.6	72.7 ± 16.0	50.2 ± 22.8	63.9 ± 22.1	39.2 ± 8.1	98.0 ± 1.4
Average in normal control <sup>14)</sup> (60~69 y.o. ; n=51)	45.8 ± 9.42	73.0 ± 16.55	57.0 ± 20.27	63.1 ± 24.70	40.3 ± 14.12	98.3 ± 1.83
Average in patients with brain damage <sup>14)</sup> (60~69 y.o. ; n=24)	18.8 ± 12.24	53.9 ± 20.21	29.2 ± 15.85	28.8 ± 15.81	18.2 ± 8.61	92.6 ± 8.83

**Table 3C.** Effect of cilostazol administration on CAT results in participants with ischemic white matter lesions

	CPT					
	SRT		X		AX	
	Average time for reaction (msec)*	Correct answers (%)	Average time for reaction (msec)	Correct answers (%)	Average time for reaction (msec)	Correct answers (%)
Before administration of cilostazol	360.5 ± 70.9	99.0 ± 1.4	512.9 ± 85.6	98.9 ± 2.4	556.7 ± 129.2	93.3 ± 11.2
After administration of cilostazol	331.0 ± 61.2	98.1 ± 2.4	514.5 ± 160.4	98.8 ± 2.9	559.2 ± 117.5	93.3 ± 13.9
Average in normal control <sup>14)</sup> (60~69 y.o. ; n=30)	334.3 ± 76.20	97.7 ± 3.51	489.1 ± 45.08	99.3 ± 1.86	510.3 ± 102.51	98.5 ± 2.19

Wilcoxon signed rank test ; \* $p < 0.05$ 

Significant improvements were observed in some parts of Memory Updating Test and Continuous Performance Test in CAT after administration of cilostazol.

CAT : Clinical Assessment for Attention, CPT : Continuous Performance Test, PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test, SDMT : Symbol Digit Modalities Test, SRT : Simple Reaction Time, y.o. : years old

Drawing Test では、cilostazol 投与前では  $9.4 \pm 0.7$  であったのに対して、投与後6か月では  $9.9 \pm 0.3$  と、有意な改善がみられた (Table 2)。また、CAT では、Memory Updating Test の3スパン正答率において、cilostazol 投与前で  $65.7 \pm 13.5\%$  であったのに対して投与後6か月では  $72.7 \pm 16.0\%$  となっており、また Continuous Performance Test の Simple Reaction Time 課題平均反応時間において、cilostazol 投与前で  $360.5 \pm 70.9$  msec であったのに対して投与後6か月では  $331.0 \pm 61.2$  msec となり、これら Memory Updating Test の3スパン正答率や Continuous Performance Test の Simple Reaction Time 課題平均反応時間は cilostazol 投与6か月後で有意に改善していた。一方、Cancellation and Detection Test において、Visual Cancellation Task の平仮名課題 (target が「か」の課題) では、正答率が cilostazol 投与前で  $96.1 \pm 2.5\%$  であったのに対して投与後6か月では  $93.6 \pm 4.6\%$  と、有意に低下していた (Table 3A~C)。

### 考 察

本研究の結果、総合的認知機能検査である MMSE、遂行機能を反映する Trail Making Test、FAB では cilostazol の投与前後で有意な変化はみられなかったが、視空間機能を含む認知機能をみる Clock Drawing Test、および CAT の Memory Updating Test と Continuous Performance Test の Simple Reaction Time 課題平均反応時間において cilostazol 投与後6か月で有意に改善していた。

Cilostazol は末梢動脈閉塞性疾患や脳梗塞再発予防において使用される抗血小板薬であり<sup>3)</sup>、その作用は主に血小板膜に存在する phosphodiesterase を阻害することによって細胞内 cyclic adenosine monophosphate を増加させることによるものと考えられている<sup>25)</sup>。Cilostazol は抗血小板剤としての機能のほか血管拡張作用も持ち合わせ<sup>26)</sup>、また近年、実験動物での cilostazol による認知機能の改善効果も示され<sup>5-8)</sup>、ヒトに対する効果も報告されるようになってきた<sup>9)</sup>。Cilostazol が認知機能に効果的である背景としては insulin-like growth factor 1 を介しての血管新生や神経再生が関与する可能性が示唆されている<sup>5)6)</sup>。

注意には多様な側面があるが、おおよそ次の4つのドメインに分類される。すなわち、「注意の容量 (attention capacity)」、「選択性注意 (selective atten-

tion)」、「反応と実行系 (response selection and executive control)」、「持続性注意 (sustained attention)」である<sup>1)</sup>。これらの要素は並列して存在し、互いに影響しあいながら、ひとつの作業を完遂する。我々は、ある限られた量でしか注意を向けることができないことから、注意には容量があることは理解できる。注意の容量は CAT では Span や Symbol Digit Modalities Test、Memory Updating Test を中心として検討することができる。選択性注意は、注意という単語を使用するとき、もっとも連想しやすい機能であろう。たとえば我々はパーティー会場での雑多な会話や雑音のなか、聞き出そうと注意をむけた人の言葉を意識的あるいは無意識的に選択して聞き出すことができる。これはカクテルパーティー現象<sup>27)</sup>といわれ、聴覚的な注意による選択として代表的なものである。CAT では Cancellation and Detection Test において、主にこの機能が反映される。注意の一部には遂行機能や作業記憶が反映されていることから、反応と実行系というドメインがあることが想定されている。CAT では Symbol Digit Modalities Test、Memory Updating Test、Paced Auditory Serial Addition Test、Position Stroop test、Continuous Performance Test の AX 課題などに反映される。持続性注意は、日常生活では、集中力が続く、続かない、という表現で用いられることが多い。Continuous Performance Test は長時間に亘って行う検査であるので、持続性注意をみることに適している。以上のように、おおよそ CAT の下位試験が注意のどのドメインを中心として反映しているかに分類できるが、CAT の各下位検査に1つのドメインのみが関わっているわけではなく、複数のドメインがさまざまな強度で関わっていると考えられる。本研究では CAT の Memory Updating Test と Continuous Performance Test の Simple Reaction Time 課題平均反応時間において cilostazol 投与後6か月で有意に改善していた。また Paced Auditory Serial Addition Test の2秒条件でも、cilostazol 投与前後で、有意な差ではないものの改善傾向を示した ( $p=0.08$ )。Memory Updating Test は注意の反応や実行系を反映し、ワーキングメモリに関わる。また同様のカテゴリーであり、より難度の高い課題である Paced Auditory Serial Addition Test でも改善傾向がみられ、今回の結果が得られた背景には共通要素があるものと考えられた。Continuous Performance Test の Simple Reaction Time 課題は、X

課題や AX 課題よりも単純な持続性注意を評価する。これらの結果から、cilostazol は一部の注意機能を改善する可能性が示唆された。

これまで cilostazol の注意に対する効果を検討した研究はみられないが、認知機能に対する効果についての研究は散見される<sup>5-9)</sup>。Zhao らは cilostazol をマウスに投与して空間認知機能が向上したという研究結果<sup>5)</sup>を報告し、また Omote らは aspirin, clopidogrel, cilostazol をラットに投与したところ cilostazol のみが認知機能を改善させたという研究結果<sup>6)</sup>を報告した。さらに Sakurai らは、ラクナ梗塞を有する 20 人アルツハイマー病の患者において cilostazol を投与した群と対照群とのあいだで神経心理検査を比較し、cilostazol 投与群では 6 か月後の認知機能の低下はなかったものの対照群では認知機能の低下がみられた、という結果<sup>9)</sup>を報告した。本研究においても視空間認知を含む認知機能を評価することができる Clock Drawing Test において、cilostazol 投与前後で有意な改善を示しており、既報告と同様の傾向であると考えられた。

本研究では Fazekas らによる DWMH 分類<sup>15)</sup>において grade 1~3 の虚血性白質病変をもつ患者を対象とした。大脳病変の局在と高次脳機能障害のあいだには、右大脳半球優位の症例と左大脳半球優位の症例、また前頭葉優位の症例と後頭葉優位の症例では、現れる高次脳機能障害のタイプや程度に違いがみられる可能性がある<sup>28)</sup>。しかしながら本研究では、Table 1 に示すように白質病変に偏りのある症例が乏しかったことから、病変局在と高次脳機能障害の関連については十分な検討が行えなかった。

本研究の限界として以下のものが挙げられる。第一に、神経心理検査では、繰り返し効果が結果に及ぼす影響を考慮しなくてはならない。本研究では 24 週~33 週 (平均 28.0±2.0 週) の間隔をあけて検査を行った。神経心理学的な検査を繰り返す場合、多くの研究では数か月の期間をあけて行われることが多いが、本研究での平均 28.0±2.0 週という間隔が適切であるか否かは不明である。本研究では対照群を設定しなかったが、繰り返し効果が結果に及ぼす影響を考慮し、対照群の繰り返し行った神経心理検査の結果と比較して変化を検討した研究もある<sup>9)</sup>。第二に、本研究は解析対象が 16 症例と比較的少数例を対象とした研究であり、これが本研究の結果の不確実性に繋がる可能性は否定できない。第三に、

CAT の下位試験は注意の各ドメインがさまざまな程度で関わっていることから、cilostazol によりどの注意のドメインが改善したかを判断することは困難である。第四に、今回の研究で得られた CAT の結果は、虚血性白質病変を有する患者であるにもかかわらず、ほぼ、同年代正常対象者から得られている結果<sup>14)</sup>の ±1SD 内の変動であり、加えて Cancellation and Detection Test における Visual Cancellation Task の平仮名課題では、cilostazol 投与後には有意な低下を示した。これは症例数が少ないことによるのか、あるいは cilostazol が注意機能に与えるインパクトが少ないことに因るのかは不明である。

このような限界は存在するが、本研究において cilostazol の投与前後で、簡便に視空間認知を含む認知機能を評価できる Clock Drawing Test や CAT での Memory Updating Test および Continuous Performance Test での Simple Reaction Time 課題の成績が改善したことから、cilostazol は虚血性白質病変を有する患者において、視空間認知を含む認知機能を改善する可能性があり、注意機能の一部にも良い影響を与える可能性が示唆された。

## 結 論

今回、我々は、cilostazol が慢性期虚血性白質病変を有する患者の認知・注意機能に及ぼす影響を明らかにするために CAT をはじめとした神経心理検査を行い、cilostazol の投与前後での結果を比較した。その結果、cilostazol の投与前よりも投与後 6 か月の時点で、視空間認知機能をみることができる Clock Drawing Test の成績が良好で、かつ CAT では、注意の制御をみることができる Memory Updating Test と持続性注意を評価することができる Continuous Performance Test での Simple Reaction Time 課題において、有意に成績が良好であった。このことから、cilostazol は虚血性白質病変を有する患者において、視空間認知を改善する可能性があり、注意機能の一部を改善する可能性が示唆された。

## 略 語

CAT : Clinical Assessment for Attention  
DWMH : deep white matter hyperintensity  
FAB : Frontal Assessment Battery  
FLAIR : Fluid Attenuated Inverted Recovery Image  
MMSE : Mini-Mental State Examination

## MRI : Magnetic Resonance Imaging

## 文 献

- 1) Cohen RA, Salloway S, Zawacki T : Neuropsychiatric aspects of disorders of attention. The American Psychiatric publishing Text book of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience. Fourth edition. (Eds) Yudofsky SC and Hales RE, American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, 489-524, 2002
- 2) Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR : Selective attention and orienting. Cognitive neuroscience. Second edition. (Eds) Gazzaniga MS, Ivry RB, and Mangun GR, W.W. Norton and Company, Inc., New York, 244-300, 2002
- 3) Heilman KM, Watson RT, Valenstein E : Neglect and related disorders. Clinical Neuropsychology. Fourth edition. (Eds) Heilman KM and Valenstein E, Oxford University Press, New York, 296-346, 2003
- 4) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Shinohara Y, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi Y : Cilostazol stroke prevention study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis **9** : 147-157, 2000
- 5) Zhao J, Harada N, Kurihara H, Nakagata N, Okajima K : Cilostazol improves cognitive function in mice by increasing the production of insulin-like growth factor-I in the hippocampus. J Neuropharm **58** : 774-783, 2010
- 6) Omote Y, Deguchi K, Tian F, Kawai H, Kurata T, Yamashita T, Ohta Y, Abe K : Clinical and pathological improvement in stroke-prone spontaneous hypertensive rats related to the pleiotropic effect of cilostazol. Stroke **43** : 1639-1646, 2012
- 7) Watanabe T, Zhang N, Liu M, Tanaka R, Mizuno Y, Urabe T : Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. Stroke **37** : 1539-1545, 2006
- 8) Lee JH, Park SY, Shin YW, Kim CD, Lee WS, Hong KW : Concurrent administration of cilostazol with donepezil effectively improves cognitive dysfunction with increased neuroprotection after chronic cerebral hypoperfusion in rats. Brain Res **1185** : 246-255, 2007
- 9) Sakurai H, Hanyu H, Sato T, Kume K, Hirao K, Kanetaka H, Iwamoto T : Effects of cilostazol on cognition and regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease : a pilot study. Geriatr Gerontol Int **13** : 90-97, 2013
- 10) Pantoni L, Poggesi A, Basile AM, Pracucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Schmidt R, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D ; LADIS Study Group : Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people : the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. J Am Geriatr Soc **54** : 1095-1101, 2006
- 11) Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Hennerici M, O'Brien J, Pantoni L, Salvadori E, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D ; LADIS Study. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry **78** : 1325-1330, 2007
- 12) Moser DJ, Kanz JE, Garrett KD : White matter hyperintensities and cognition. Vascular dementia. (Eds) Paul RH, Cohen R, Ott BR, Salloway S, Humana Press, New Jersey, 223-229, 2005
- 13) 加藤元一郎、注意・意欲評価法作製小委員会 : 標準注意検査法 (CAT) と標準意欲評価法 (CAS) の開発とその経過。高次脳機能研究 **26** : 310-319, 2006
- 14) 日本高次脳機能障害学会 Brain Function Test 委員会 : 標準注意検査法・標準意欲評価法。(日本高次脳機能障害学会編集) 13-118, 新興医学出版社 (東京) 2006
- 15) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA : MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. Am J Roentgenol **149** : 351-356, 1987
- 16) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res **12** : 189-198, 1975
- 17) Rouleau I, Salmon DP, Butters N, Kennedy C, McGuire K : Quantitative and qualitative analysis of clock drawing in Alzheimer's and Huntington's disease. Brain Cogn **18** : 70-87, 1992
- 18) Stuss DT, Bisschop SM, Alexander MP, Levine B, Katz D, Izukawa D : The Trail Making Test : a study in focal lesion patients. Psychol Assess **13** : 230-239, 2001
- 19) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B : The FAB : a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology **55** : 1621-1626, 2000
- 20) Kugo A, Terada S, Ata T, Ido Y, Kado Y, Ishihara T, Hikiji M, Fujisawa Y, Sasaki K, Kuroda S : Japanese version of the Frontal Assessment Battery for dementia. Psychiatry Res **153** : 69-75, 2007
- 21) Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. J Pers Assess **67** : 588-597, 1996
- 22) Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG : Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkin-



- son's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **4**: 134-139, 1992
- 23) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG: Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* **24**: 1625-1630, 1993
- 24) 岡田和悟、小林祥泰、青木耕、須山信夫、山口修平：やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価。脳卒中 **20**: 318-323, 1998
- 25) Umekawa H, Tanaka T, Kimura Y, Hidaka H: Purification of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase from human platelets using new-inhibitor Sepharose chromatography. *Biochem Pharmacol* **33**: 3339-3344, 1984
- 26) Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, Onoda K, Itoh H, Hidaka H: Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle. *Pharmacology* **36**: 313-320, 1988
- 27) Cherry EC: Some experiments on the recognition of speech, with one and with two ears. *J Acoustic Soc Am* **25**: 975-979, 1953
- 28) Martins IP, Caeiro L, Ferro JM: Right versus left hemisphere syndromes. The behavioral and cognitive neurology of stroke. (Eds) Godefroy O, Bogousslavsky J, Cambridge University Press, Cambridge, 617-636, 2007

## Effect of cilostazol on attention in patients with ischemic white matter lesions

Aya INOUE<sup>1)</sup>, Haruhisa KATO<sup>1)</sup>, Miyuki SEKI<sup>1)</sup>, Yurie FUKUDA<sup>1)</sup>, Hiroya UTSUMI<sup>2)</sup>,  
and Hitoshi AIZAWA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Tokyo Medical University

<sup>2)</sup>Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital

### Abstract

Cilostazol is an antiplatelet agent administered in patients with cerebral infarction and perivascular artery disease. Although previous studies have suggested that cilostazol also affects cognitive function, its effect on attention remains to be fully investigated. To clarify the effect of cilostazol on attention in patients with ischemic white matter lesions, participants in this study underwent neuropsychological tests, including the Clinical Assessment for Attention (CAT). Sixteen right-handed patients (11 men, 5 women;  $67.2 \pm 6.9$  years old) with ischemic white matter lesions were enrolled in the study. Patients with cortical cerebral infarction or dementia scoring below 23 points on the Mini-Mental State Examination were excluded. Visuospatial ability was examined with the Clock Drawing Test, mood state with the Beck Depression Inventory, apathy with the Japanese version of Starkstein's apathy scale, and executive function with the Trail Making Test and Frontal Assessment Battery. These neuropsychological tests were given to the participants before and after 6 months of cilostazol administration. The results showed significant improvements in subtests of the Memory Updating Test and Continuous Performance Test of CAT after 6 months of cilostazol administration, although the other tests did not show any differences. Moreover, the score on the Clock Drawing Test significantly improved after cilostazol administration.

Attention comprises various modalities, including attention capacity, selective attention, response selection, executive control, and sustained attention. Some studies reported that cilostazol may have a good effect on cognitive function, possibly via the insulin-like growth factor-1 receptor. Attention can be evaluated by CAT; the Memory Updating Test reflects attentional control, and the Continuous Performance Test reflects sustained attention. Our results suggest that cilostazol has positive effects on some aspects of attention in patients with ischemic white matter lesions.

---

**Key words** : Attention, Clinical Assessment for Attention, Ischemic white matter lesions, Cilostazol

---