

最近経験した Wernicke-Korsakoff 症候群の 3 例

ふく ま ひろ かず おか だ かず のり やま ぐち たく や
福 間 博 和¹⁾ 岡 田 和 悟¹⁾ 山 口 拓 也¹⁾
いわ た ゆう こ ふる や ひろ し
岩 田 裕 子¹⁾ 古 家 寛 司²⁾

キーワード : Wernicke's encephalopathy, Korsakoff syndrome,
Wernicke-Korsakoff syndrome, MRI, SPECT

要 旨

症例は、57歳、58歳、73歳のいずれもアルコール依存症のある男性であり、食事をとらず多量のアルコール摂取を続けたことを契機として Wernicke-Korsakoff 症候群を発症し、眼球運動障害、歩行障害、精神症状を認めた。画像所見では、MRI でビタミン剤を前投与されていた 1 例を除き、中脳水道、第 3・第 4 脳室周囲の高信号を、脳血流 SPECT では 3 例とも大脳半球の広範な脳血流低下を認めた。これらの画像所見と、Korsakoff 症候群の続発に関連が窺われた。Wernicke 脳症は、緊急治療を要する救急疾患であり、その診断と重症度、予後予測には MRI, SPECT 所見が有用であるが、高率に Korsakoff 症候群に移行するため発症予防が重要と考えられた。

はじめに

Wernicke 脳症（以下 WE と略す）は、1881 年に Carl Wernicke の記載した意識混濁と眼球運動障害、歩行障害を呈した 3 例の報告に始まる。一方、Korsakoff 症候群（以下 KS と略す）は、ロシアの精神科医であった Sergei Korsakoff の 20 例のアルコール中毒者における健忘症状に関する 1887 年からの一連の記載に始まる。両者は、

ビタミン B1 (thiamine) 欠乏に起因する一連の疾患と考えられ、Wernicke-Korsakoff 症候群（以下 WKS と略す）として表記される。最近我々は、WKS の 3 例を経験し、MRI および脳血流 SPECT との関連において若干の知見を得たので文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例 1 : 57 歳、男性。主訴 : 複視、幻覚、失見当識。現病歴 : 元々大酒家であったが 1 週間前より食事をとらずアルコール（日本酒 1 升/日）のみ摂取していた。入院 4 日前より複視、幻覚（亡

Hirokazu FUKUMA et al.

1) 大田市立病院神経内科 2) 同 内科

連絡先 : 〒694-0063 大田市大田町吉永1428-3

くなくなった人がいる), 失見当識 (発言内容が見当はずれ) が生じ, 精査加療のため入院となる。既往歴: 高血圧, 3年前上部消化管出血。入院時理学所見: 血圧 146/94 mmHg, 脈拍109整。SPO2 98%。意識: 傾眠傾向, 一般所見: 眼瞼・眼球結膜: 貧血・黄疸なし。胸部: 異常なし。腹部: 肝腫大あり。神経所見: 両眼球は左右へは動かず, 上下に1-2 mm 動くのみ。筋力ほぼ正常。全身の腱反射低下。病的反射なし。全身のミオクローヌス様の不随意運動を認めた。

血液検査では, 表に示すように肝障害と Vitamine B1 の低値 (16 ng/ml) を認め, 頭部 MRI では, 第4脳室・中脳水道周囲の T1 high, 視床腹内側核の DWI・T2 やや high な変化がみられた。(図1 矢印) 99 mTc-hexamethyl propyleneamine oxime (HMPAO) による脳血流 SPECT 定量画像では, 前頭側頭葉を中心に左優位の瀰漫性の血流低下を認めた (図2)。

症例2: 58歳, 男性。主訴: 複視, 幻覚, 歩行困難。現病歴: 約1ヶ月前よりあまり食事をとらず毎食耐ハイ200-400 ml を摂取する生活が続いていた。3週間前より, 複視が出現し, 眼科, 脳

表: 3例の入院時検査所見

項目	単位	症例1	症例2	症例3
WBC	$\times 10^2/\mu$	91.5	69.8	93.1
RBC	$\times 10^4/\mu$	492	287	486
Hb	g/dl	17.1	11.2	15.4
Ht	%	49.4	32	44.6
PLT	$\times 10^4/$	27.7	23.4	8.8
TP	g/dl	8.5	7.4	7.9
ALB	g/dl	4.7	4.6	4.2
T-BIL	mg/dl	2	1	3.1
AST	IU	45	27	283
ALT	IU	74	9	221
LDH	IU	222	245	362
ChE	IU	-	310	-
LAP	IU	-	189	-
ALP	IU	-	204	-
γ -GTP	IU	69	145	272
CPK	IU	41	83	399
BUN	mg/dl	45	12.7	19
CRE	mg/dl	0.89	0.67	0.72
Na	mEq/l	145	140	141
Cl	mEq/l	94	100	101
K	mEq/l	2.9	3.2	3.4
GLU	mg/dl	126	110	110
CRP	mg/dl	0.1	0.1	0
ビタミンB1	ng/ml	16	16	190
NH3	μ g/dl	43	18	18

神経外科受診するも診断つかず, 3日前より食事がとれなくなったとのことで当科紹介となる。幻覚 (子供がたくさんいる。水が流れ, 石が転がってくる), 歩行障害 (ふらつきがひどくあちこち

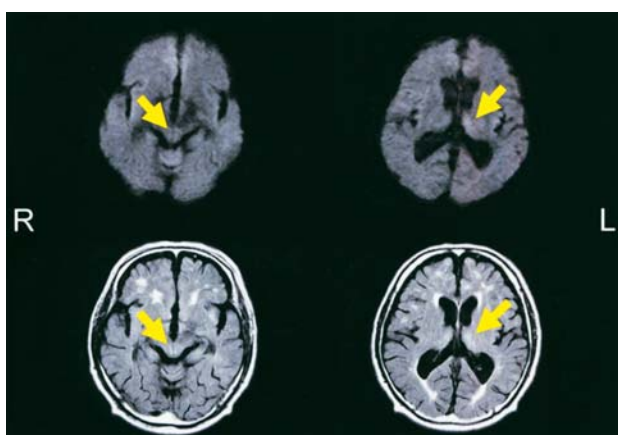


図1 症例1の頭部MRI画像

上段拡散強調画像, 下段FLAIR画像とも中脳水道周囲, 第三脳質周囲の高信号を認める。(矢印)

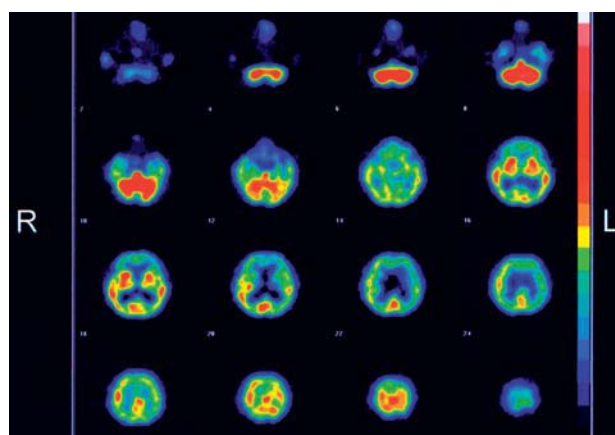


図2 症例1のHMPAO-SPECT定量画像

中脳および第三脳室, 第四脳室周囲, 両側前頭葉, 左優位の側頭頭頂葉で広汎な血流低下を認める。

にぶつかる) もあり, 精査加療目的で入院となる。既往歴: 38歳右肩・鎖骨骨折, 54歳肝疾患指摘あり。58歳左足首骨折。入院時理学所見: 血圧170/92 mmHg, 脈拍80整。体温36.0度。意識状態: 覚醒しているが, 受け答えは見当はずれであった。一般身体所見: 眼瞼・眼球結膜: 軽度貧血・黄疸なし。胸腹部: 異常なし。神経学的所見: 眼球運動で右への注視眼振, 体幹失調および左側失調症状, 失見当識, 幻覚を認めた。深部腱反射は全体的に低下, 病的反射なし。検査所見では, 表に示すように軽度貧血, 肝機能障害, B1低値 (16 ng/ml) を認めた。頭部 MRI では, DWI・FLAIR 画像で第三脳室周囲 (視床背内側核), 中脳水道周囲に高信号を認めた。(図3) 脳血流 SPECT 定量画像は, 左優位の前頭側頭葉の広汎な脳血流低下を認めた。(図4)

症例3: 73歳男性。主訴: 気分不良, 不穏行動。現病歴: 1週間前より食事とらず多量の飲酒 (3-4合/日) のみしていた。気分不良, 不穏行動あり近医受診し, ビタミン剤の処方受けるも症状持続するため救外受診となる。既往歴: 肝疾患で近医加療中。入院時所見: 血圧135/83 mmHg, 脈拍89整。意識状態: 酩酊状態。入院時理学所見: 眼瞼・眼球結膜: 貧血・黄疸なし。胸部: 異常なし。腹部: 右季肋部で肝臓を一横指触知。辺縁やや鈍。浮腫なし。神経学的所見: 眼球運動では, 上方注視麻痺と側方注視時の眼振あり。酩酊状態改善後にも失見当識, せん妄状態を認めた。項部硬直・四肢麻痺なし, 深部腱反射正常。病的反射なし。羽ばたき振戦なし。検査所見では, 表1に示すように肝機能障害, 血小板減少を認めたが, ビタミンB1値は近医よりの内服あり高値であった。MRIでは明らかな異常なし。脳血流 SPECTでは後頭葉を除く両側大脳皮質の広範な

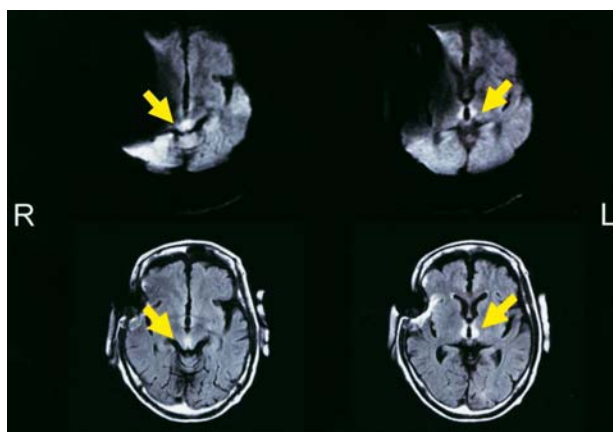


図3 症例2の頭部MRI画像

上段拡散強調画像, 下段FLAIR画像とも中脳水道周囲, 第三脳室周囲 (視床背内側核) の高信号を認める。(矢印) なお右側頭部に以前の眼窩外傷手術の金属片によるアーチファクトあり。

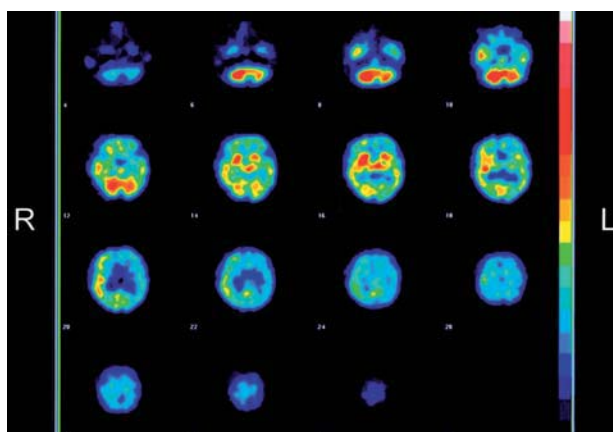


図4 症例2のHMPAO-SPECT定量画像

中脳および第三脳室周囲, 両側大脳半球で左優位の広汎な血流低下を認める。

脳血流低下を認めた。(図5)

臨床経過: 3例とも入院時の神経学的所見およびMRI所見より, WEを疑い採血後, 直ちにビタミンB1製剤150-200 mg/日の静脈投与を開始した。意識障害, 眼球運動障害, 眼振, 失調症, 歩行障害に関しては, 加療開始3日後から2週間の経過で改善が認められた。しかし3例とも失見当識・錯話が残存しKSを呈したため, 一般病棟での管理が困難となり精神科病院へ転院となった。

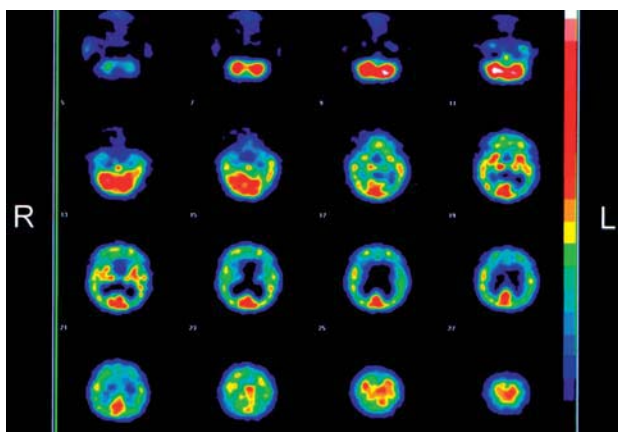


図5 症例3のHMPAO-SPECT定量画像

中脳および第三脳室周囲，両側大脳半球で後頭葉を除く広汎な血流低下を認める。

考 察

Wernicke 脳症 (WE) は，ビタミンB1 (thiamine) の相対的欠乏による眼球運動障害，運動失調，精神症状を3主徴とし緊急治療を要する急性脳症である。原因としてアルコール中毒を始めとして妊娠悪阻や全身の悪性腫瘍，胃切除後，透析，不適切な輸液，長期高カロリー輸液，過度のダイエット，AIDSなどに合併することが知られている。臨床症状としては，3主徴のほか，幻覚や低体温，起立性低血圧などの症状もみられる¹⁾。今回の症例では，典型的な症状に加えて症例1でミオクローヌス様の全身性の不随意運動が認められた。

本症で欠乏する thiamine は，体内ではチアミンピロリン酸 (thiamine diphosphate) の形でトランスケトラーゼ，ピルビン酸脱水素酵素， α -ケトグルタル酸脱水素酵素などの補酵素として働いており，その欠乏は大脳のブドウ糖代謝の広汎な減少を引き起こし，ミトコンドリアを障害する。これらの障害によりグルタミン酸の蓄積とエネルギー欠乏が起こり，興奮性細胞障害を惹起

する³⁾。様々な要因によるブドウ糖代謝の亢進は thiamine 欠乏を助長することが知られている。本症の病理学的所見として，急性期では乳頭体や中脳水道，第3・4脳室周囲の急性壊死，点状出血，毛細血管出血などが生じ，慢性期には同部のグリアの増生や髄鞘の淡明化が認められる。これらの部位が特異的に障害される原因については，thiamine 欠乏に対する部位的な脆弱性や遺伝的要因による感受性の高さが指摘されている。また病変が中脳水道のみに限局する症例では予後良好であるが，乳頭体，第3脳室周囲 (視床内側) に及ぶ場合は，記憶障害を生じ，認知症の一型であるKSを生じる¹⁻³⁾。

本症の急性期治療としては，ビタミンB1の50-100 mg/日の経静脈的な投与が行われるが，眼球運動障害は，水平性眼振を除いて速やかに，傾眠やアパシーなどの意識障害も数日から数週で回復するが，歩行障害はより緩徐な回復過程を示すとされる。今回経験した3例でも治療経過は従来の報告と同様であった。しかし，失見当識や錯話の症状は持続し，一般病棟での管理困難な状態を示した。これまでの報告でも，WEに引き続いて80%もの高率で，記憶学習障害を示すKSに移行することが知られている。またWKSの疫学に関する報告では，その死亡率は10-20%と報告されており，米国での剖検所見での検討から，死亡例のうちWKSが1-3%を占めることが報告され，生前診断のされていない症例が多いことが指摘されている⁴⁾。

WKSのMRI所見としては，本症の病理学的変化を反映して，第3脳室周囲 (視床内側)，中脳水道周囲，第4脳室，乳頭体などに，拡散強調画像 (DWI)，T2強調像，FLAIR画像で高信号を呈する^{5,6)}。

急性期には、乳頭体の造影効果のみが認められることもあるとされる。本症における MRI 所見と臨床症状を比較検討した Weidauer らの報告⁷⁾では、約 6 割の患者で典型的な画像所見を認め、乳頭体や視床の傍正中核を含む第三脳室周囲、中脳水道周囲の造影効果が特徴的な所見であり、第三脳室周囲や視床病変は精神機能の予後不良と関連すると報告している。原因別の検討では、非アルコール依存の症例に比べ、アルコール依存症で有意に MRI での乳頭体の造影効果を認めると報告されている⁸⁾。

WKS における脳血流に関する報告は散見されるのみであるが、Okino らは、胃十二指腸摘出後の WKS の一例について報告し⁹⁾、MRI で中脳水道周辺と両側視床背内側核の T2 高信号、SPECT で両側前頭葉の血流低下を認め、視床投射系の障害による皮質の機能低下 (diaschisis) がコルサコフ症候群における精神症状を説明するとしている。また Celik らは慢性アルコール中毒に起因する WKS の MRI では病変が認められないのにも関わらず、SPECT では右基底核と両側前頭、前頭頭頂葉での血流低下が認められたことを報告している¹⁰⁾。

これらの報告と今回経験した症例を比較すると症例 1, 2 では図に示したように DWI および

FLAIR 画像で中脳水道、第四脳室、第三脳室周囲の高信号域が認められたが、症例 3 では病変が認められなかった。さらに予後に関しては 3 例とも KS に移行した。この点は、Weidauer らの非典型例や Celik らの症例と同様に MRI で検出できないレベルの障害でも SPECT で示される脳血流異常が KS の病態を示していると考えられる。また、病変の首座に関して、これまでは乳頭体の障害により Papez 回路が障害され、KS が発症するとされていた。最近では SPECT などでの知見から、視床内側核障害により視床から皮質への投射系の機能低下がより重要であると指摘されており、今回の症例 3 の検査結果はまさにこの点を説明する具体例と考えられる。

本症は、一旦発症すると高率に後遺症を残すことから、発症予防が重要と考えられる。イギリスからの報告では、高リスク群に対する経口ビタミン B1 投与はその有効性が疑問視され、ビタミン B1 250 mg を含む総合ビタミン剤の筋注投与が推奨されている⁴⁾。今後、我が国においても WKS 発症予防の観点から高リスク群への対策が必要と考えられる。

本論文の要旨は第98回日本内科学会中国地方会 (2008年5月31日宇部) で発表した。

文 献

- 1) Wernicke Korsakoff syndrome. In 11th edition Merritt's Neurology edited by Rowland LP, Lippincott Williams & Wilkins, pp1154-1156, 2005.
- 2) 神宝知行：代謝性神経疾患：ビタミン欠乏症. 神経内科学書第2版, 豊倉康夫, 萬年 徹, 金澤一郎 編, 朝倉書店, 東京, 2004, pp590-593.
- 3) Critical care neurology; Wernicke's disease. In

- 16th edition Harrison's Principals of Internal Medicine edited by Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL and Jameson JL. Mc Graw Hill Medical, 1636-1636, 2005.
- 4) Thompson AD, Marshall EJ : The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. Alcohol and

- Alcoholism 41: 159-167, 2006.
- 5) 大場 洋 : Wernicke 脳症. Medical Practice. 6 : 1105-1107, 2007.
- 6) Halavaara J, Brander A, Lyytinenn J, et al: Wernicke's encephalopathy: is diffusionweighted MRI useful? Neuroradiology 45: 519-523, 2003.
- 7) Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, et al: Wernicke encephalopathy: MR findings and clinical presentation. Eur Radiol 13: 1001-1009, 2003.
- 8) Zuccoli G, Galliucci M, Capellades J, et al: Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and non-alcoholic patients. Am J Neuroradiol 28: 1328-1331, 2007.
- 9) 沖野惣一, 坂尻顕一, 福島功二 ほか : 胃空腸吻合術が誘因と考えられた Wernicke-Korsakoff syndrome の1例。臨床神経学 33 : 530-534, 1993.
- 10) Celik Y and Kaya M: Brain SPECT findings in Wernicke's encephalopathy. Neurol Sci 25: 23-26. 2004.