

Wernicke-Korsakoff 脳症をめぐる*

小阪憲司

Kenji Kosaka

はじめに

筆者ら¹⁴⁾は1974年に原著論文「アルコール性 Wernicke 病の臨床と病理——自験2臨床例と1剖検例を中心として」を本誌に報告した。それ以来33年も経ってしまったが、現在では Wernicke 病と Korsakoff 病(精神病)を合わせて Wernicke-Korsakoff 症候群 (Victor ら²³⁾, 1971) とか Wernicke-Korsakoff 脳症 (小阪・池田¹³⁾, 1984) と呼ばれるようになっていく。ここでは原則として筆者らの Wernicke-Korsakoff 脳症 (W-K 脳症と略) という名称を使用することにす。報告当時を振り返りながら、この機会にその歴史にも触れ、その後の発展状況について簡単に述べてみたい。

筆者らの論文の紹介と当時の Wernicke 病についての状況

この論文¹⁴⁾では、タイトルにあるように、アルコール性 Wernicke 病の2臨床例と1剖検例を報告したが、症例1は比較的早い時期に筆者のもとを受診し、早期に診断を受け、毎日外来通院して強力なビタミン B₁ 療法と患者・家族への働きかけを受けることにより、軽度の記憶力障害とごく軽度の眼振を残して約2ヶ月後には職場復帰可能となった。症例2は症状発現後4ヶ月もして内科に入院し、肝硬変の治療中にせん妄を起こしたため筆者のもとを受診し、入院により初めて

Wernicke 病の診断のもとにビタミン B₁ 治療を受け、神経症状とせん妄や作話の改善をみたが、記憶力障害や健忘が後遺し、長期の入院を余儀なくされた。症例3は単身者のため発見も遅れ、精神科入院時にはすでに症状が進展しており、しかも Wernicke 病の診断もなされないままに短期間で死亡し、剖検により初めて Wernicke 病が判明したものである。論文ではこれら3症例の経験と文献的考察により以下のことを強調した。

- W-K 脳症は日本でも決してまれではなく、早期に発見し、適切な治療を行えば救える疾患であること、
- 発見が遅れ、適切な治療がなされると重篤な後遺症を残したり、死に至ること、
- 予後を左右する因子として、患者の社会的および家庭的状況と治療の開始時期とその内容が重要であること、
- 本症の回復状況について、眼球運動障害、運動失調、構音障害は比較的早く回復し、眼振や Korsakoff 症候群は回復が遅いが、Korsakoff 症候群も徐々に回復し、おおまかには作話→失見当識(人→場所→時)→健忘の順で回復し、記憶力障害は多少とも後遺すること、
- 神経病理学的には、病変分布が違うが、質的には Wernicke 病と、Leigh 病、central pontine myelinolysis、Marchiafava-Bignami 病とは類似点があること。

*文献14) (本論文・参照文献とも学会会員ホームページに掲載します)

著者所属：ほうゆう病院、聖マリアンナ医学研究所

この論文でも引用したように、1971年に Victor ら²³⁾が Wernicke 病と Korsakoff 病を一緒にして Wernicke-Korsakoff 症候群と呼ぶことを提唱して間もない時期であり、しかも日本ではアルコール性 Wernicke 病の報告はきわめて少なく、臨床例が 4 例、剖検例が 8 例 (臨床病理学的な報告は安藤ら¹⁾の 1 例のみで、他の 7 例は木代⁷⁾による検察医務院でたまたま剖検で診断されたもので、臨床データはほとんどない) のみであり、まとまった臨床病理学的記載のある報告は筆者らのものが初めてであった。なお、非アルコール性 Wernicke 病の報告は 14 例 (1 臨床例と 13 剖検例) 認められていた。

Wernicke-Korsakoff 脳症の歴史

後述するように、筆者と池田¹³⁾は 1984 年に『ウエルニッケ・コルサコフ脳症』というモノグラフを発刊した。そこではそれまでの W-K 脳症に関するできるだけ多くの文献を参照し、その歴史についても詳述した。そこで、そのモノグラフを参考にして W-K 脳症の歴史を簡単に紹介する。

ドイツの Carl Wernicke²⁴⁾は 1881 年の教科書のなかで、彼が「急性出血性上灰白脳炎」と名づけた疾患の 3 症例を報告した。硫酸中毒性の幽門狭窄による持続性嘔吐の 1 例とアルコール中毒の 2 例において急性に起こり、眼筋麻痺・意識障害・失調性歩行を主症状とし、10~14 日で死亡する急性脳症を記載した。彼は、剖検によりその病理像を外眼筋神経核を含む第 3 脳室・中脳水道・第 4 脳室周囲の灰白質に分布する出血性脳炎と考えた。その後、Gudden (1896) と Bonhoeffer (1897~1904) はさらに乳頭体も侵されることを強調した。

一方、ロシアの Sergei Sergeivich Korsakoff^{8~12)} (ロシア語では Korsakov, ドイツ語では Korsakow または Korsakoff と記載されている) は、1887 年にアルコール性の多発神経炎にしばしば伴う精神症状に注目し、それに「多発神経炎性精神病」という名称を提唱した。さらに、1889 年には産褥熱・腸チフス・妊娠悪阻や頑固

な嘔吐を伴う腸閉塞などに伴って同様の症状を示すこと、多発神経炎の症状が非常に軽いためにもっぱら精神症状がめだつことがあることを指摘し、それを toxaemic なものと考え、cerebropathia psychica toxaemica (中毒性精神性大脳症) と名づけ一疾患であると考えた。また、その際にみられる追想錯誤についても記載した。彼はこれらをアルコール性・非アルコール性の 38 例に基づいて記載した。その後、これを Soukhaoff & Boutenko (1903) らが Korsakoff 病と名づけた。また、Chaslin (1895) や Jolly (1897) はその特有な健忘症状を Korsakoff 症候群と呼ぶことを提唱した。Korsakoff 自身は Wernicke の論文についてはなら記載しておらず、この 2 つが同じ疾患とは考えていなかった。なお、Wernicke が記載した脳所見が脳炎かどうかその後議論され、例えば Spatz (1929) は脳炎ではないことを指摘し、Wernicke 仮性脳炎と呼ぶことを提唱した。

ところで、この Wernicke 仮性脳炎と Korsakoff 病との関連についてはすでに臨床的観点から Gudden (1896) や Soreys (1900) や Bonhoeffer (1904) らが同じ疾患の異なる形であることを指摘していたが、ずっと後になって Gamper (1928) や Kant (1932~3) は Wernicke 病の急性期を過ぎるといつも Korsakoff 症候群が出現することを指摘し、臨床病理学的観点から両者は同じものであると結論づけた。その後も両者の関係については多くの人が指摘し、Victor ら²³⁾ (1971) が「Wernicke-Korsakoff 症候群」というタイトルのモノグラフを発刊した。なお、筆者ら¹³⁾は症候群ではなく、疾患であることを強調して 1984 年に「Wernicke-Korsakoff 脳症」というタイトルでモノグラフを発刊したことは前述した。

なお、Korsakoff 症候群と乳頭体との関係を最初に指摘したのは Gudden であり、両者の密接な関係を強調したのは Gamper (1928) であった。

次に、W-K 脳症の病因について歴史的にみてみよう。前述したように、Wernicke は炎症説を唱えたが、Korsakoff は toxaemic なものとみな

した。本症がアルコール中毒者に多いことから、アルコール中毒が胃腸障害者に多いことから胃腸の自己感染が考えられたこともあった。栄養障害説は早くから考慮されていたが、それが特に強調されるようになったのは Funk (1911) がビタミン欠乏の概念を記載してからである。その後、ビタミン欠乏説が優勢になり、Alexanderら (1938/40) がビタミン B₁ 欠乏鳩の脳病変がヒトの Wernicke 脳症の病変と同じであることを指摘し、Zimmerman (1940) も動物実験によりビタミン B₁ 欠乏説を強調した。そして、その頃に Bowman などが Wernicke 脳症に対するビタミン B₁ の治療効果を記載した。

このように、1940年代までに Wernicke 脳症や Korsakoff 病の臨床的・病理学および治療的基礎が確立されたといつてよい。そしてその後 Victorら (1971) によって両者は同じ病気の2つの facet であるという理解から Wernicke's disease with or without Korsakoff's psychosis または Wernicke-Korsakoff 症候群と呼ぶべきであることが指摘され、さらに筆者と池田 (1984) によってそれが症候群ではなく一疾患単位であるということから Wernicke-Korsakoff 脳症という総称が提唱されるようになり、この疾患がだんだん知られるようになった。

その後の状況

ここでは筆者らの報告以後の W-K 脳症の臨床や研究がどのように経過してきたかを簡単にみよ。

先述したように、W-K 脳症の詳細な臨床・病理所見は 245 臨床例と 82 剖検例に基づいた 1971 年の Victor らのモノグラフ²³⁾ にまとめられている。そして、わが国では 69 例のアルコール性の、27 例の非アルコール性の W-K 脳症の日本での報告例と自験例の経験から筆者と池田¹³⁾ によってモノグラフが発刊された。そのモノグラフでは歴史的事項、日本における W-K 脳症の研究報告、臨床的・病理学的事項、臨床と病理との関係、治療と予防、関連疾患、症例、実験的 thiamine 欠

乏脳症などが詳細に記載されている。

その後、W-K 脳症の論文は、調べたかぎりでは 300 編以上報告されている。それらのなかから主なものの概要を以下に紹介する。

疫学

疫学的調査はそれほど多くはないが、Harperら (1989) はシドニーでの剖検例の研究で W-K 脳症の頻度は 15 歳以上の成人の 2.1% であったと報告し、1995 年の報告でフランスでは 0.4% であるのに、オーストラリアでは 2.8% と高いことを強調した。

臨床的知見

Harperら (1996) は 131 例の剖検例の検討から、W-K 脳症の 80% が生存中には診断されておらず、16% しか 3 徴候を持たず、19% はなんら臨床徴候を示さなかったと報告した。相変わらず無知のために発症する症例が少なくない。Harper⁵⁾ は 2006 年の論文で、今もなお W-K 脳症は普通にみられる疾患であり、診断されないままで見逃されていることが少なくないことを強調している。

非アルコール性の W-K 脳症として、時代を反映して、摂食障害、妄想などの精神症状のための拒食、エイズ、白血病などの症例が報告されており、注意すべきものとして医原性の症例、すなわち thiamine を入れないで補液をしたために W-K 脳症を起こした症例がいまだに数多く報告されている。特殊なものとして、“grievous bodily harm” と呼ばれる γ -hydroxybutyrate の濫用後や肥満のための gastroplasty 後に W-K 脳症をきたした症例も報告されている。なお、高齢者の場合には特に thiamine 欠乏をきたしやすいので注意が必要である。

健忘は重要な後遺症であるが、Korsakoff 症候群といった記憶障害は thiamine 欠乏のみによって起こるのではなく、多くの要因が関与するのではないかという指摘もある。

脳画像

急性期の W 脳症の MRI では、T2 強調画像で中脳水道周囲や視床内側部の高信号域が認められるが、小脳虫部と乳頭体の萎縮と第 3 脳室の拡大がみられる症例もある。一方、慢性期の Korsakoff 脳症では、T2 高信号域は消失し、乳頭体や小脳虫部が萎縮し、第 3 脳室の拡大が明白となる。このように MRI は病理変化を反映している。また、Park ら²⁰⁾ (2001) は T2 高信号域は 2 日ほどで消失し、萎縮性変化は 1 週間ほどで現われるという。その他、Korsakoff 症者では前頭葉の萎縮も認められる。

Caulo ら²¹⁾ (2005) は、functional MRI による研究において、側頭葉内側病変がなくても間脳病変のみの W-K 脳症者では海馬-視床前核系の障害の結果として海馬性の memory encoding が失われることを報告した。Xe CT-CBF を検討した Hata ら (1987) によると、局所 CBF の最も著しい減少は視床下部と基底前脳核であるが、視床、基底核、辺縁系でもひどく減少しており、治療後は臨床像の改善とともにそれらの CBF は正常近くまで改善したという。

SPECT では、両側前頭葉の血流低下がみられるが、それは視床内側核病変による thalamo-cortical diaschisis によるものと考えられている。また、頭頂・側頭・後頭葉に血流低下が認められた症例も報告されている。FDG-PET 研究では、Korsakoff 症者は間脳や側頭葉内側や retrosplenium の低代謝を示すという。

失調を示したアルコール性 W-K 脳症の 2 患者について PET で 4 ヶ月と 6 ヶ月後にブドウ糖代謝をフォローした研究で、小脳の代謝亢進が失調の軽快とともに減少したことから、発症時の小脳のブドウ糖代謝の亢進は障害された運動機能の reorganization process を反映しており、小脳の plasticity を示しているかもしれないという。

臨床病理学的知見

健忘の責任病巣に関して乳頭体が以前から指摘されてきたが、剖検例でその萎縮を検討した結果、

健忘例では乳頭体の大きさが 60% まで減少していたという。また、間脳や視床前核の病変がエピソード記憶に関与し、前頭葉病変が実行機能障害に関与しているという。本症とヘルペス脳炎後の健忘の比較から、前頭葉は recency judgement には関与せず、間脳病変が recency judgement を行う能力に特に影響を与えており、これが間脳性健忘と側頭葉性健忘の基本的差異を示すことが示されたという。また、マイネルト基底核の神経細胞数の減少が Korsakoff 症候群と関連するという報告があり、Korsakoff 症候群は diencephalic amnesia というよりは basal forebrain amnesia というほうがより正確であろうという一方で、アルコール性 W-K 脳症の健忘例と非健忘例ではその病変にあまり差がなく、視床前核の神経細胞脱落が健忘例にのみ常に見られるという報告もある。また、視床内側核病変は乳頭体病変がなくても強い健忘症状を起こすという報告もある。一方、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリンの起始核や視床内側核の神経細胞脱落について検討し、青斑核には細胞脱落はなく、セロトニン系、コリン系、視床内側核系を含む累積的な病変が健忘に関係するという報告もある。なお、アルコール性 W-K 脳症とそれに関連する疾患については筆者の論文¹⁶⁾を参照していただきたい。また、Korsakoff 症候群から認知症へと移行する症例があり、それについてはよくアルコール性認知症と呼ばれるが、筆者は神経病理学的観点からアルコール性認知症というのはなく、認知症をきたした場合にはその他の病理変化がみられ、アルコールそのものの影響で認知症をきたすことはないという意見である^{15,16)}

生化学的知見

W-K 脳症では thiamine-dependent/thiamine-utilizing enzyme である transketolase の異常が赤血球や線維芽細胞や剖検脳で知られている。Transketolase に関する報告は多く、transketolase 遺伝子に関する研究もみられる。アルコール依存症者の 20% にこの transketolase が

異常に低く、thiamine 欠乏がアルコール症者では普通に存在し、transketolase の異常があると W-K 脳症が発症しやすいといわれている (Heap ら⁶⁾, 2002)。7 例の W-K 脳症剖検例において乳頭体の beta-endorphin の量がコントロールに比して有意に増加していたことから、W-K 脳症では endorphinergic system の障害があることが示唆されるという報告もある。その他、thiamine 利用の分子機構についての詳細な解説²²⁾ もみられる。

治療上の知見

急性期の Wernicke 脳症には thiamine の投与が必須であるが、意識障害が thiamine の静脈内投与後 30 秒で劇的に改善したという報告もある。また、10 例の W-K 脳症患者に 300 mg の thiamine 治療後、認知障害・神経徴候が軽減し、rCBF がそれに相応して大脳皮質・白質で増加し、脳萎縮も改善したという報告もある。治療や予防には、経口投与では充分吸収されないので parenteral supplements の使用が効果的である。しかし、Day ら³⁾ (2004) の Cochrane database レビューによると thiamine の量、期間、投与方法、頻度についての十分なエビデンスはないという。非アルコール性の W-K 脳症 7 例に cholinesterase inhibitor である donepezil を投与したが、めだつた効果はなかったという報告がある一方で、3 患者に donepezil を 6~8 ヶ月間投与した結果、ADAS-cog や MMSE が改善したという報告もある。同様に、galantamine の効果も報告されている。また、16 例の W-K 脳症患者の認知症に NMDA 拮抗薬である memantine を投与し、MMSE や ADCS-ADL にて効果がみられたという報告もある。

W-K 脳症ではセロトニン系が早期から障害され、そのための症状が観察され、fluvoxamine の効果が期待されるという報告¹⁹⁾ や、clonidine と fluvoxamine の組み合わせが効果的であったという報告もある。また、corticosteroid パルス療法が脳浮腫の軽減や障害された脳血液関門の緩和に

より精神症状に効果的であったという報告もある。

予 防

オーストラリアでは W-K 脳症の頻度の研究から、W-K 脳症の成因における thiamine 欠乏の役割が指摘され、アルコール乱用が W-K 脳症の主な predisposing factor であることから、これは公衆衛生上重要な問題であり、政策的な介入が指摘され (1986)、その後予防にかかる費用と治療・ケアにかかる費用を比較した場合、予防したほうがはるかに cost-benefit であるという理由から、1991 年以降パンや小麦粉やアルコール飲料に thiamine サプリメントを入れるという予防的方法がとられた。その結果、Ma と Truswell (1995) は、1978 年から 1993 年までシドニーの大きな 17 公立病院での W-K 脳症の患者数を調べ、1267 人の患者を見出したが、1991 年から 1993 年までの 2 年間の発症患者が 16 年間のうちで最も少なく、予防効果がみられたと報告しているし、Rolland と Truswell²¹⁾ (1998) はパンに thiamine を入れてから 6 年後には 40 % の減少があったと報告し、Harper らも剖検例でその予防効果を確認している。

分子生物学

アルコール依存症者が W-K 脳症に罹患する遺伝的リスクファクターに関する研究として、aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH-2) と alcohol dehydrogenase-2 (ADH-2) の genetic polymorphism の検討の結果、ADH2* 1/2* 1 genotype がそのリスクファクターである可能性が示唆されている (Matsushita ら¹⁸⁾, 2000)。ごく最近では、high affinity thiamine transporter (SLC19A2) 遺伝子の異常も指摘され (Guerrini ら⁴⁾, 2005)、また、W-K 脳症患者のなかには遺伝的な thiamine 利用障害があり、この場合にはより多くの thiamine が必要になる。そして、これが人生の早い時期に脳の異常を引き起こし、それが成人のアルコール依存を進展させ、特に家族性のアルコール依存の場合には W-K 脳症のリス

クを高めている可能性が指摘されている¹⁷⁾。

動物実験

ラットでの動物実験で、カテコールアミンのうちノルアドレナリンの欠損が健忘に関係するという報告がある。また、W-K 脳症の動物モデル(ラット)で、thiamine 欠乏が前頭前野でグルタメートの取り込みの有意な減少を引き起こし、それが water maze spatial memory を障害するという報告もある。また、ネコでの実験では、中脳水道周囲灰白質・下丘・乳頭体に病変がみられたが、視床背内側核の病変はごく軽度であったという。rhesus monkey での実験では、基底核・視床の parafascicular nucl や脳幹・小脳の諸核に病変がみられたが、乳頭体や視床の背内側核には異常はみられなかったという。

おわりに

W-K 脳症の報告をしてから 33 年が過ぎた。その後わかったことはたくさんあるが、依然として当時と同じような症例報告がある。特に医原性の W-K 脳症の症例は跡をたたない。ある大学病院で最近この問題で裁判沙汰にまで発展したこともある。さすが、アルコール症の治療施設ではこの問題はかなり浸透していて、急性期治療に thiamine 投与は普通に行われるようになっていようである。オーストラリアのように予防的にパンやアルコール飲料に thiamine を入れるという思い切ったことが実施され、発症率がかなり減少したという事実もある。これほど W-K 脳症が知られ、もう過去の病気になってもよいと思われるのに、依然減らないのはどうしたことであろうか。

文 献

- 1) 安藤 蒸, 水嶋節雄, 岡庭 武ほか: Wernicke 病の 1 剖検例. 精神経誌, 62; 1080, 1960
- 2) Caulo, M., Van Hecke, J., Toma, L., et al.: Functional MRI study of diencephalic amnesia in Wernicke-Korsakoff syndrome. Brain, 128; 1584-1594, 2005
- 3) Day, E., Bentham, P., Callaghan, R., et al.: Thiamine for Wernicke-Korsakoff syndrome in people at risk from alcohol abuse. Cochrane Database Syst Rev, 2004 (1); CD004033, 2004
- 4) Guerrini, I., Thomson, A.D., Cook, C.C., et al.: Direct genomic PCR sequencing of the high affinity thiamine transporter (SLC19A2) gene identifies three genetic variants in Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS). Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 137; 17-19, 2005
- 5) Harper, C: Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe. Eur J Neurology, 13; 1078-1082, 2006
- 6) Heap, L.C., Pratt, O.E., Ward, R.J., et al.: Individual susceptibility to Wernicke-Korsakoff syndrome and alcoholism-induced cognitive deficit: impaired thiamine utilization found in alcoholics and alcohol abusers. Psychiatr Genet, 12; 217-224, 2002
- 7) 木代 晃: 慢性酒精中毒症の脳病理組織学的研究. 東邦医学誌, 10: 48, 1963
- 8) Korsakoff, S.S.: Eine psychische Stoerung, combinirt mit multipler Neuritis. Allgm Zeitshc Psychiat Bd, 46, 1890
- 9) Korsakoff, S.S.: Ueber eine besondere Form psychischer Stoerung combinirt mit multipler Neuritis. Arch Psychiatr Bd, 21, 1880
- 10) Korsakoff, S.S.: Ueber Erinnerungstauschungen (Pseudormniscenzen) bei polyneuritischen Psychose. Allgem Zeitschr Psychiatr Bd, 47, 1891
- 11) Korsakoff, S.S., Serbski, W.: A case of polyneuritic psychosis with an autopsy. A collection of papers on neuropathology and psychiatry, dedicated to Professor Kojevnikoff. Moscow, 1890
- 12) Korsakoff, S.S., Serbski, W.: Ein Fall von polyneuritischer Psychos emit Autopsie. Arch Psychiat Nervenkr, 23; 112, 1892
- 13) 小阪憲司, 池田研二: ウエルニッケ・コルサコフ脳症. 星和書店, 東京, 1984
- 14) 小阪憲司, 小林 宏, 星野干城ほか: アルコール性 Wernicke 病の臨床と病理——自験 2 臨床例と 1 剖検例を中心として——. 精神経誌, 76; 367-387, 1974
- 15) 小阪憲司: アルコールによる痴呆. 臨床精神医学, 8; 1165-1173, 1985

16) 小阪憲司：アルコール性 Wernicke-Korsakoff 脳症とアルコール性痴呆——神経病理学的観点から。日本アルコール精神医学雑誌, 2; 57-61, 1995

17) Manzardo, A.M., Penick, E.C.: A theoretical argument for inherited thiamine insensitivity as on possible biological cause of familial alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 30; 1545-1550, 2006

18) Matsushita, S., Kato, M., Muramatsu, T., et al.: Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*, 24; 337-340, 2000

19) 村田篤信, 中川西修, 山寺文博ほか: ビタミン B1 欠乏マウスにおける 5-HT 神経系の障害——SSRI の作用に着目して——。日本神経精神薬理学雑誌, 24: 93-99, 2004

20) Park, S.H., Kim, M., Na, D.L., et al.: Magnetic resonance reflects the pathological evolution of Wer-

nicke encephalopathy. *J Neuroimag*, 11; 406-411, 2001

21) Rolland, S., Truswell, A.S.: Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney hospitals after 6 years of thiamin enrichment of bread. *Public Health Nutr*, 1; 117-122, 1998

22) Singlerton, C.K., Martin, P.R.: Molecular mechanism of thiamine utilization. *Curr Mol Med*, 1; 197-207, 2001

23) Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H.: *The Wernicke-Korsakoff syndrome*. Davis, Philadelphia, 1971

24) Wernicke, C.: *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten fuer Aerzte und Studirente*, Vol 2. p.229-242, Theoder Fischer, Kassel, 1881