

当院に入院した Wernicke 脳症 31 例の臨床的特徴

多根総合病院 脳神経内科

田中 なつき 白石 翔一 仲辻 有佑 國方 桃代
小玉 大地 江並 朋美 吉田 智子 柳原 武彦

要 旨

【目的】Wernicke 脳症 (Wernicke's encephalopathy: 以下, WE) はビタミン B₁ 欠乏により発症し, 眼球運動障害, 小脳失調, 意識障害の三徴が特徴とされる。アルコール依存症に多くみられるが, アルコール以外の誘因で発症することもあり, 特に後者では誘因や症状が非典型的であることから診断が遅れやすく, 神経学的予後が不良となる可能性が指摘されている。本研究では, 当院に入院した WE 患者をアルコール性と非アルコール性に分類し, その臨床的特徴を検討した。【方法】2015 年 1 月 1 日から 2024 年 9 月 30 日に当院脳神経内科へ入院した患者のうち, Caine らの診断基準において 4 項目中 2 項目以上を満たし, WE と診断した 31 例を対象とした。飲酒歴に基づきアルコール性 WE 群と非アルコール性 WE 群に分類し, 患者背景, 臨床症状, 頭部 MRI 所見, ビタミン B₁ 低値, 転帰について後方視的に検討した。【結果】アルコール性 WE は 20 例, 非アルコール性 WE は 11 例であった。非アルコール性 WE の誘因として, 経済的困窮, 食事準備が困難となるような生活環境の変化などの社会背景がみられ, アルコール性 WE の一部でも同様の背景がみられた。主な臨床像の頻度 (アルコール性 WE 群・非アルコール性 WE 群) は, 意識障害 (90%・100%), 小脳失調 (100%・73%), 眼球運動障害 (70%・64%), 頭部 MRI 異常 (74%・100%), ビタミン B₁ 低値 (71%・67%) であった。発症前の日常生活動作 (Activities of Daily Living: 以下, ADL) まで改善した割合は 15%・9% であった。【結論】本研究では, 非アルコール性 WE が全体の約 3 分の 1 を占め, いずれの群においても, 社会背景が発症に関与する症例が存在した。頭部 MRI やビタミン B₁ 低値は診断の補助となるが, 正常であっても WE を否定することはできなかった。多くの症例で改善は得られたが, 発症前 ADL まで回復した症例は少なかった。WE 診療では, 症状や誘因の典型性にとらわれず, 様々な病態や社会背景で発症しうることを念頭に置く必要がある。

Key words: Wernicke 脳症; 非アルコール性 Wernicke 脳症; ビタミン B₁ 欠乏

はじめに

Wernicke 脳症 (Wernicke's encephalopathy: 以下, WE) は, ビタミン B₁ 欠乏により発症する急性の中枢神経障害であり, 眼球運動障害, 小脳失調, 意識障害の古典的三徴が特徴とされる¹⁾。従来はアルコール摂取と関連して発症することが多いとされてきたが, 近年ではアルコール摂取以外の誘因による発症例も増加している。WE の生前診断率は約 20% にと

どまり²⁾, 特に飲酒歴が明らかでない場合には本症が想起されにくく, 診断の遅れや見逃しにつながる可能性がある。WE 診断においては頭部 MRI や全血総ビタミン B₁ 濃度が有用とされるものの, 異常を示さない症例もあり³⁾, 診断を困難にする要因となる。適切な治療が行われない場合, 不可逆的な記憶障害を呈する Korsakoff 症候群へ移行する割合は 84%, 死亡率は 17% と報告されており⁴⁾, 早期診断・治療介入が重要である。本研究では, 当院に入院した WE 症例



をアルコール性および非アルコール性に分類し、臨床的特徴を後方視的に比較検討した。

対象および方法

1. 対象

本研究は単施設後方視的観察研究であり、2015年1月1日から2024年9月30日までに当院脳神経内科へ入院し、Caineらの診断基準⁵⁾において4項目中2項目以上に該当したWE患者31例を対象とした。この診断基準は慢性アルコール依存症患者を対象とした剖検研究に基づくもので、①食事不足、②眼球運動障害、③小脳失調、④精神状態の変化または軽度記憶障害の4項目から構成され、2項目以上の該当で、感度85%、特異度100%の診断精度を有するとされる。この診断基準に非アルコール性WEは含まれていないが、本研究では非アルコール性WEに対しても同様に適用した。アルコール性と非アルコール性の分類は、病歴よりアルコール依存症、大酒家、常習飲酒家のいずれかに該当する場合をアルコール性とし、それ以外を非アルコール性と定義した。

2. 評価項目

患者背景として、年齢、性別、同居人の有無、既往歴（認知症、精神疾患、消化器疾患）、および社会的要因（経済的困窮、食事準備が困難となるような生活環境の変化）について評価した。また非アルコール性WEの誘因については、診療録の記載に基づき後方視的に評価した。臨床像については、古典的三徴（眼球運動障害、小脳失調、精神状態の変化または軽度記憶障害）の頻度を評価した。頭部MRIは30例に対して施行し、拡散強調画像またはFluid-Attenuated Inversion Recovery（以下、FLAIR）画像において、WEで認められる典型的部位（中脳水道周囲、視床内側、乳頭体、蓋板）および非典型的部位（小脳半球、小脳虫部、脳神経核、赤核、歯状核、尾状核、脳梁膨大部および大脳皮質）における高信号域の有無を評価した。全血総ビタミンB₁濃度は、ビタミンB₁投与前に採血が行われた26例を対象に評価した。測定は液体クロマトグラフィー質量分析法を用い、基準値（21.3~81.9 pg/mL）に基づき、21.3 pg/mL未満を低値と定義した。転帰として、臨床経過を示す指標である発症から来院までの日数、ビタミンB₁投与後の神経症状の改善度（発症前ADLまで回復、部分的改善、改善なし）、入院日数および退院先（自宅、回復期リハビリテーション病棟、地域包括ケア病棟、療養型病棟、介護施設、精神科病棟）を評価した。なおADLの評価は診療録の記載に基づき主観的に判断し

た。

3. 統計学的解析

連続変数は中央値（四分位範囲 [interquartile range: 以下, IQR]）で示し、群間の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。カテゴリ変数の比較にはFisherの正確確率検定を使用した。臨床像および検査所見については記述統計として示し、群間比較は行わなかった。統計解析にはR (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースであるEZR (Version 1.70, Jichi Medical University, Tochigi, Japan) を使用した。EZRはR Commanderを基に、医学統計で頻用される機能を追加した改良版である⁶⁾。統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

4. 倫理的配慮

本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した（受付番号：2024-31, 承認日：2024年11月22日）。

結 果

患者背景を表1に示す。対象31例のうち、アルコール性WEは20例（男性16例、年齢中央値64歳）、非アルコール性WEは11例（男性6例、年齢中央値73歳）であった。独居はアルコール性8例（40%）、非アルコール性で4例（36%）に認められた。既往歴としては、認知症がアルコール性で3例（15%）、非アルコール性で4例（36%）、精神疾患がアルコール性で2例（10%）、非アルコール性で2例（18%）、消化器疾患がアルコール性で3例（15%）、非アルコール性で3例（27%）に認められた。非アルコール性の誘因としては、消化管手術後が2例、嘔吐・下痢を繰り返す消化器疾患が1例、精神疾患・認知症の既往による偏食や食思不振が4例、経済的困窮による食事準備困難が2例、生活環境の変化（同居家族との離別、介護サービスの変更など）により食事準備が困難となった症例が2例であった。なお生活環境の変化により食事準備が困難となった症例はアルコール性でも4例（20%）に認められた。臨床像と検査所見を表2に示す。古典的三徴を全て認めた症例はアルコール性で12例（60%）、非アルコール性で6例（55%）であった。眼球運動障害はアルコール性で14例（70%）、非アルコール性で7例（64%）、小脳失調はアルコール性で20例（100%）、非アルコール性で8例（73%）、精神状態の変化または軽度記憶障害はアルコール性で18例（90%）、非アルコール性で11例（100%）に認められた。頭部MRIは30例で施行され、典型的部位に病変を認めた割合はアルコール性で12例（63%）、

表1 患者背景

	アルコール性 n=20	非アルコール性 n=11	p 値
年齢, 中央値 (IQR)	64 (53-73.5)	73 (53.7-79)	0.456
性別 (男性), n (%)	16 (80)	6 (55)	0.217
独居, n (%)	8 (40)	4 (36)	1.000
既往歴, n (%)			
- 認知症もしくは精神疾患	5 (25)	4 (36)	0.683
- 消化器疾患	3 (15)	3 (27)	0.638
社会的要因, n (%)			
- 経済的困窮*	0 (0)	2 (18)	0.118
- 生活環境の変化**	4 (20)	2 (18)	1.000

IQR : Interquartile range

* 経済的困窮 : 生活保護受給, 無職, 収入不安定等により食べ物を買うことができなかったと記載があった症例

** 生活環境の変化 : 家族との離別, 介護サービスの中断等により, 支援が受けられず食事準備が困難であった症例

表2 臨床像および検査所見

	全体	アルコール性	非アルコール性
古典的三徴を全て認めた症例, n (%)	18 (58)	12 (60)	6 (55)
眼球運動障害, n (%)	21 (68)	14 (70)	7 (64)
小脳失調, n (%)	28 (90)	20 (100)	8 (73)
精神状態の変化または軽度記憶障害, n (%)	29 (94)	18 (90)	11 (100)
頭部 MRI 所見*, n (%)			
異常所見あり	25 (83)	14 (74)	11 (100)
- 典型的病変	22 (73)	12 (63)	10 (91)
- 非典型的病変	4 (13)	3 (16)	1 (9)
全血総ビタミン B ₁ 濃度低値**, n (%)	18 (69)	12 (71)	6 (67)

* 頭部 MRI は 30 例 (アルコール性 19 例, 非アルコール性 11 例) に施行

** 全血総ビタミン B₁ 濃度はビタミン B₁ 投与前に採血された 26 例 (アルコール性 17 例, 非アルコール性 9 例) で評価

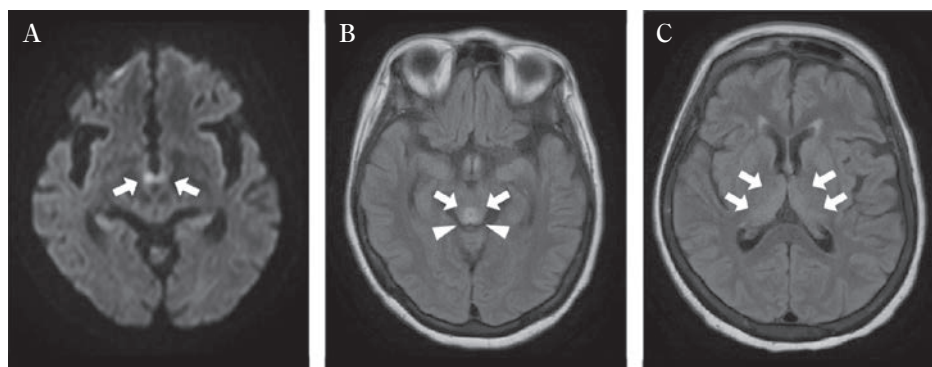


図 典型的病変を認めた Wernicke 脳症の自験例における頭部 MRI 所見

A : 拡散強調画像. 乳頭体(矢印)に高信号を認める.

B : FLAIR 画像. 中脳水道周囲(矢印)・蓋板(矢頭)に高信号を認める.

C : FLAIR 画像. 視床内側(矢印)に高信号を認める.

非アルコール性で 10 例 (91%) であった. 非典型的部位も含めると, アルコール性で 14 例 (74%), 非アルコール性で 11 例 (100%) に異常所見を認めた. 典型的部位に病変を認めた自験例を図に示す. 全血総ビタミン B₁ 濃度は 26 例で評価し, 低値を示した割合はアルコール性で 12 例 (71%), 非アルコール性で 6 例 (67%) であった. 転帰を表 3 に示す. 発症から来院

までの日数は, アルコール性で中央値 7 日 (IQR 2.8 ~ 18.0), 非アルコール性で 14 日 (IQR 8.5 ~ 30.0) であった. 治療反応性は, ビタミン B₁ 投与後に発症前 ADL まで回復した症例は, アルコール性で 3 例 (15%), 非アルコール性で 1 例 (9%) であった. 部分的改善は, アルコール性で 16 例 (80%), 非アルコール性で 9 例 (82%) に認められ, いずれも失調ま

表3 転帰

	アルコール性 n=20	非アルコール性 n=11	p 値
発症から来院までの日数, 中央値 (IQR)	7 (2.8-18)	14 (8.5-30)	0.280
治療反応性, n (%)			
- 発症前 ADL まで回復	3 (15)	1 (9)	—
- 部分的改善	16 (80)	9 (82)	—
- 改善なし	1 (5)	1 (9)	—
入院日数, 中央値 (IQR)	21.5 (13.8-30.3)	26 (13-33)	0.580
退院先, n (%)			
- 自宅	9 (45)	4 (36)	—
- 精神科病棟	3 (15)	0 (0)	—
- その他*	8 (40)	7 (64)	—

ADL: Activities of Daily Living

* その他: 回復期リハビリテーション病棟・地域包括ケア病棟・療養型病棟・介護施設へ退院した症例

たは記憶障害の残存を伴っていた。改善なしはアルコール性で1例(5%), 非アルコール性で1例(9%)であった。入院日数の中央値は, アルコール性で21.5日(IQR 13.8~30.3), 非アルコール性で26日(IQR 13~33)であった。退院先は, 自宅がアルコール性で9例(45%), 非アルコール性で4例(36%)であった。症状の残存や生活環境の問題により, 回復期リハビリテーション病棟・地域包括ケア病棟・療養型病棟・介護施設へ退院した症例は, アルコール性で8例(40%), 非アルコール性で7例(64%)であった。また入院継続が困難となり精神科病棟へ転院した症例がアルコール性で3例(15%), 非アルコール性で該当症例はなかった。

考 察

WEは1881年にCarl Wernickeによって初めて報告された, ビタミンB₁(チアミン)欠乏によって急性に発症する神経疾患である¹⁾。チアミンがリン酸化されたチアミンピロリン酸は, 炭水化物・脂質・アミノ酸代謝および神経伝達物質の産生に不可欠であり²⁾, 欠乏により, WEのほか乳酸アシドーシス, 脚気心, 末梢神経障害など多彩な病態が生じる⁸⁾。WEの古典的三徴は眼球運動障害, 小脳失調, 意識障害とされるが, 病理学的にWE病変が確認された症例のうち三徴が揃ったのは16%に過ぎず, 19%は臨床症状を欠いていた⁹⁾。

成人剖検研究においてWE病変頻度は0.4~2.8%とされる一方³⁾, 生前診断率は約20%と低く²⁾, 臨床現場における本疾患の認識不足が示唆されている。従来, WEはアルコール依存症患者に多い疾患と考えられてきたが⁴⁾, Lindboeらの剖検研究では, 6964例中52例にWE病変を認め, そのうち非アルコール性

WEは23%を占めており, 一定の頻度で存在することが示されていた。しかし, これらの症例はいずれも生前に診断されておらず¹⁰⁾, 非アルコール性WEでは, 診断がつかないまま死亡に至るリスクがより高いことが示されている。

非アルコール性WEの誘因は, 消化管手術後, 妊娠悪阻, 持続的な嘔吐・下痢, 悪性腫瘍, 化学療法, 腎疾患, 拒食症, 高カロリー輸液開始前のビタミンB₁未補充, ヒト免疫不全ウイルス感染症・後天性免疫不全症候群(HIV/AIDS)など多岐にわたる^{11, 12)}。そのため, 様々な病態でビタミンB₁欠乏が生じうることを想定することが, 非アルコール性WEの見逃しを防ぐ上で重要であると考えられる。

本研究では, 非アルコール性WEの割合が35.5%を占め, その背景には認知症・精神疾患に伴う偏食や食思不振, 経済的困窮, 家族との離別や介護サービスの変化により食事準備が困難となるなど, 社会的要因が複合的に関与していた症例が多く認められたことが特徴的であった。またアルコール性WEにおいても, 飲酒以外の誘因を有し, 一部の症例では社会的要因の関与が認められた。これらの結果から, WE診療においては, 医学的側面のみならず, 社会背景にも十分な配慮が求められることが示唆された。

臨床症状について, 本研究ではCaineらの診断基準を満たした症例を対象としたため, 古典的三徴を全て認めた割合は既報告⁹⁾より高かったが, それでも約半数にとどまった。非アルコール性WEでは意識障害や精神症状が前景となる症例が多いとされるが¹⁰⁾, 本研究では非アルコール性WEの全例で精神状態の変化または軽度記憶障害を認めた。WEの診断にあたり, 社会背景も含めた情報収集が重要であるが, 独居かつ意識障害を伴う症例では病歴聴取が困難であり,

このような状況でも、診断の遅れを最小限にとどめるためにも、WEを想定した診療を行うことが重要であると考えられた。

頭部MRIでは、中脳水道周囲、視床内側、乳頭体、蓋板が典型的病変部位とされ、非典型的病変部位として小脳半球、小脳虫部、脳神経核、赤核、歯状核、尾状核、脳梁膨大部および大脳皮質が知られている^{13,14)}。WE診断におけるMRIの感度は53%、特異度93%とされ¹⁵⁾、MRI所見が陰性でもWEを除外する根拠にはならない。本研究ではアルコール性WEの74%、非アルコール性WEの全例にMRI異常を認めたが、対象が入院症例であり重症例が多かったことに加え、意識障害により病歴聴取が困難でMRI所見が診断契機となった症例が多かったことが影響したと考えられる。

ビタミンB₁評価について、日常臨床で測定される全血総ビタミンB₁濃度は、血清・血球に含まれる遊離チアミン・チアミンーリン酸・チアミンピロリン酸・チアミン三リン酸の総和であり、中枢神経系のチアミンピロリン酸を必ずしも反映せず¹⁶⁾、直近の食事摂取やビタミン含有輸液の影響を受けやすい¹⁷⁾。本研究では測定症例の31%で基準値を下回らなかったことから、ビタミンB₁濃度単独でWEを除外すべきではないことが裏付けられた。

治療に関して、WEは疑われた段階で速やかにビタミンB₁を投与することが推奨される³⁾。早期のビタミンB₁投与により、眼球運動障害は数時間以内、運動失調は数日、精神症状は2~3週間で改善するとされるが、約60%で水平性眼振が残存し、一部の症例で失調の回復が不完全で、Korsakoff症候群へ移行することが報告されている⁷⁾。本研究では、ビタミンB₁投与によりアルコール性・非アルコール性WEのいずれにおいても90%以上の症例で何らかの改善が得られたが、発症前ADLまで回復した症例はアルコール性で15%、非アルコール性で9%にとどまり、自宅退院率もアルコール性で45%、非アルコール性で36%と低かった。なお本研究は症例数が少なく、発症から来院までの日数と治療反応性との関連について統計的検討は行っていないため、診断遅延が転帰に与える影響については今後の検討が必要である。

WE診療の課題は、「WEを想起すること」である。飲酒歴や消化器疾患の既往がなく、古典的三徴が揃わない場合でも、診断の遅れや見逃しを防ぐために、WEを疑った時点でビタミンB₁投与を開始することが重要である。頭部MRIや全血総ビタミンB₁濃度が正常であっても、診断を否定する根拠にならず、臨床

的判断が求められる。さらにWEが医学的側面だけでなく、社会背景とも密接に関連する疾患であり、これらを踏まえた包括的な医療介入が求められる。

結 語

本研究では、当院に入院したWE患者を後方視的に検討した。非アルコール性WEは全体の約3分の1を占め、生活環境の変化や支援の喪失など、社会的要因が関与していた症例が多かった。治療により多くの症例で改善は得られたが、発症前ADLまで回復した症例は少なく、自宅退院率も低かった。WEは早期診断・治療介入が重要であり、飲酒歴の有無にかかわらず、様々な病態や社会的要因が誘因となりうる。症状や誘因が非典型であっても、WEの可能性を常に念頭に置くことが、見逃しを防ぐ鍵となる。

文 献

- 1) Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, et al : Wernicke's encephalopathy revisited. Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke 'Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende' (1881) with a commentary. *Alcohol Alcohol*, 43 (2) : 174-179, 2008
- 2) Li S, Xing C : Wernicke encephalopathy : a mini review of the clinical spectrum, atypical manifestations, and diagnostic challenges. *Front Neurol*, 16 : 1566366, 2025
- 3) Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, et al : EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*, 17 (12) : 1408-1418, 2010
- 4) Victor M, Adams RD, Collins GH : The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*, 7 : 1-206, 1971
- 5) Caine D, Halliday GM, Kril JJ, et al : Operational criteria for the classification of chronic alcoholics : identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62 (1) : 51-60, 1997
- 6) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48 (3) : 452-458, 2013

- 7) Sechi G, Serra A : Wernicke's encephalopathy : new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 6 (5) : 442-455, 2007
- 8) Attaluri P, Castillo A, Edriss H, et al : Thiamine deficiency : an important consideration in critically ill patients. *Am J Med Sci*, 356 (4) : 382-390, 2018
- 9) Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R : Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex : a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49 (4) : 341-345, 1986
- 10) Lindboe CF, Løberg EM : Wernicke's encephalopathy in non-alcoholics. An autopsy study. *J Neurol Sci*, 90 (2) : 125-129, 1989
- 11) Netravathi M, Sinha S, Taly AB, et al : Hyperemesis-gravidarum-induced Wernicke's encephalopathy : serial clinical, electrophysiological and MR imaging observations. *J Neurol Sci*, 284 (1-2) : 214-216, 2009
- 12) Antunes AP, Dias MC, Verdelho A : Neuropsychiatric symptoms in reversible dementias. In Verdelho A, Gonçalves-Pereira M (eds), *Neuropsychiatric symptoms of cognitive impairment and dementia*, Springer, Cham, 93-139, 2017
- 13) Gallucci M, Bozzao A, Splendiani A, et al : Wernicke encephalopathy : MR findings in five patients. *AJR Am J Roentgenol*, 155 (6) : 1309-1314, 1990
- 14) Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, et al : Wernicke encephalopathy : MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28 (7) : 1328-1331, 2007
- 15) Antunez E, Estruch R, Cardenal C, et al : Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol*, 171 (4) : 1131-1137, 1998
- 16) 渭原 博, 柿木孝志, 森田嘉一, 他 : ビタミン B₁ 欠乏を疑った 602 例の全血総ビタミン B₁ 濃度の解析. *生物試料分析*, 33 (2) : 179-183, 2010
- 17) Thomson AD, Marshall EJ : The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol*, 41 (2) : 151-158, 2006