

## 非アルコール性ウェルニッケ・コルサコフ症候群の 1例における認知薬物療法

加藤元一郎<sup>1)</sup> 斎藤 文恵<sup>1)</sup> 三村 将<sup>1)</sup>  
川村 麻子<sup>2)</sup> 鹿島 晴雄<sup>3)</sup>

### 1. 非アルコール性ウェルニッケ・ コルサコフ症候群

以前より、アルコール依存症に伴わないウェルニッケ脳症ないしはコルサコフ症候群が報告されている (Doraiswamy ら, 1994; Ebels, 1974; Lindboe ら, 1989)。この病態は、消化管の摘出術後、消化吸收障害、重度の妊娠悪阻、尿毒症、胃ガン、飢餓、高カロリー輸液などによって引き起こされる。これらの症例では、激しい嘔吐、小腸での吸収障害、ビタミンの少ない栄養剤などによりビタミン B1 の欠乏が生じ、これによりウェルニッケ脳症が出現すると考えられており、これはアルコールコルサコフ症候群における栄養障害によるビタミン B1 欠乏と共通の成因である。この病態は、健忘症候群の神経心理学的研究、特にアルコールコルサコフ症候群の認知障害の原因や神経基盤の研究においても重要な意味を持っている。というのは、非アルコール性コルサコフ症候群では、アルコールの長期乱用による直接的神経毒性という要因を除外して、健忘やその他の認知障害の成因を考えることができるからである。すなわち、典型的なケースでは、人においてビタミン B1 の欠乏のみにより、どのような脳損傷や認知障害が生じるかを検討することができるわけである。

しかし、この病態の神経心理学的な所見に関する報告は非常に少ない。数少ない報告の中では、Beatty ら (1989) および Becker ら (1990) は、時間的傾斜を伴う広範な逆向性健忘を含みアルコールコルサコフ症候群に類似した健忘症候を示

す非アルコール性コルサコフ症候群の症例を報告している。しかし、かれらのケースでは、アルコールコルサコフ症候群に通常認められる前頭葉機能障害が認められず、この前頭葉障害の欠如がこの病態の特徴であるとされている。これらの報告は、アルコールコルサコフ症候群における前頭葉機能障害は、ビタミン B1 の欠乏により生じるのではなく、アルコールの直接的神経毒性により生じるという見解を支持している。一方、Parkin ら (1991) は、前頭葉機能障害を呈しアルコールコルサコフ症候群に非常に類似したケースを報告し、前頭葉機能障害を含んだコルサコフ症候群の本質的特徴は長期のアルコール摂取とは無関係に生じると主張している。このように、非アルコール性ウェルニッケ・コルサコフ症候群の持つ臨床的および研究上の意味は非常に重要であるが、コルサコフ症候群の認知障害、特に前頭葉機能障害の成因は、ビタミン B1 の欠乏かアルコールの直接的神経毒性かという問題はなおも解決されていない。

### 2. コルサコフ症候群に対する 認知薬物療法

コルサコフ症候群の記憶障害の治療として、薬物治療の可能性を追求する報告がある。これらの治療の背景には、コルサコフ症候群には脳内神経伝達物質の異常が存在することが仮定されている。そのシステムに異常があると報告されている系は、セロトニン系、ノルアドレナリン系、およ

びアセチルコリン系である。なお、これらの系は、ビタミンB1の欠乏によるTTP依存性酵素の活性低下により障害されるため、コルサコフ症候群でこれらの系の異常が存在することは不思議ではない。

例えば、Martinら(1989, 1995)は、セロトニンの再取込み阻害剤であるフルボキサミンが、ウェルニッケコルサコフ症候群の記憶障害を改善することを報告した。この所見の追試では、フルボキサミンによるウェクスラー記憶尺度の記憶指数の改善と髄液中の5HIAA濃度の減少とが関連し、またこの関連は注意機能やうつ症状への影響と独立して存在することが示されている。これらの結果から、彼らはセロトニン系の促進作用をもつ薬剤がエピソード記憶(固定化ないしは検索)の改善をもたらすことを主張している。また、これに対して、McEntee and Mair(1978, 1990)らは、コルサコフ症候群の記憶障害にはノルアドレナリン系の異常が関与することを示唆している。彼らは、コルサコフ症候群においてノルアドレナリンの代謝物であるMHPGの髄液中濃度が低下していることを示し、このMHPGレベルが記憶障害と相関することを示した。更に、 $\alpha$ 2-ノルアドレナリアゴニストであるクロニジンが、コルサコフ症候群においていくつかの記憶課題の成績を改善することを報告している。しかし、この所見に関しては、O'Carroll(1993)らは、18人のアルコールコルサコフ症候群のケースにおいて、クロニジンによりウェクスラー記憶尺度やリバーミード行動学的記憶検査などの記憶課題の改善は見られなかったことを報告している。さらに、アルツハイマー型痴呆におけるアセチルコリン系の機能低下、サイアミン欠乏に因るアセチルコリン合成の低下、更には、脳血管障害などに因る前脳基底部損傷で生じる健忘例などの報告に基づき、コルサコフ症候群における前脳基底部のアセチルコリン系異常仮説が提出されている。

以上のような報告を背景として、本報告では、非アルコール性ウェルニッケ・コルサコフ症候群の1例に対して、セロトニンの再取込み阻害剤であるフルボキサミンによる認知薬物療法を試み

た。

### 3. 症例KN

症例KN: 61歳, 女性, 主婦, 非飲酒者

主訴: 「手足がしびれる」「めまいがする」「ものわすれする」

経過: 1992年5月より, C型慢性肝炎に罹患する。1997年12月より, 食欲低下, 嘔吐, 下痢が続き, 体重が10kg減少。1998年4月20日, 四肢のしびれと意識障害を呈し, 某病院内科受診し入院。血中ビタミンB1の低下および血中transketolaseの低下(0.5IU/G HB2, 正常値: 0.75-1.03HB2)を認め, ウェルニッケ脳症および末梢神経障害と診断される。以後, 多発神経炎, 眼振, 失見当識および健忘を呈する。なお, 肝硬変, 小脳症状は認められない。

方法と評価: 本例に対する認知薬物療法として, マレイン酸フルボキサミン75mg/dayを最初の4週間服用し, その後4週間は150mg/dayに増量して服用してもらった。評価は, 薬物療法開始時と服用後8週に施行した。評価に用いた検査は, 短期記憶の検査, 長期記憶の検査, および遂行機能の検査である(表1, 2, 3参照)。また, 精神症状(不安抑うつ)状態の評価として, Hamilton Depression ScaleとHamilton Anxiety Scaleを用いた。

結果: 結果を表1, 2, 3に示す。digit spanとtapping spanの成績に変化はなかった。また, 学習障害に関する検査成績にも変化が認められなかった。WCSTの保続数は若干減少したが, 達成カテゴリー数は0のままであり, 変化はなかった。Word fluency, Trail making testおよびハノイの塔課題でも成績も低下したままであり, 改善は見られなかった。なお, これらの所見は, 非アルコール性ウェルニッケ・コルサコフ症候群において, 明らかな前頭葉機能障害がみられることを示唆している。また, 不安抑うつ状態にも変化が認められなかった。

表 1

	before treatment	after treatment
Short Term Memory		
Digit span forward	5	6
backward	4	4
Tapping span forward	5	5
backward	4	5
Long Term Memory		
Rey Auditory Verbal Learning Test		
immediate recall	2,3,3,4,5/15	1,3,3,2,3/15
delayed recall	2/15	2/15
recognition	10/15	9/15
Rey Osterrieth Complex Figure Test		
copy	34/36	30/36
delayed recall	Impossible	3/36

表 2

	before treatment	after treatment
Executive Functions		
Wisconsin Card Sorting Test		
category achieved	0	0
perseverative errors	30	19
Word Fluency : initial letter	8/3 min	8/3 min
: category	17/3 min	15/3 min
Trail Making T A	227 sec	295 sec
B	impossible	impossible
Tower of Hanoi correct res.	7/9	7/9

表 3

	before treatment	after treatment
Depressive symptoms and anxiety		
Hamilton Depression Scale : score	14	12
Hamilton Anxiety Scale : score	15	13

#### 4. 考 察

以上、非アルコール性ウェルニッケ・コルサコフ症候群の1例における記憶障害に対して、セロトニン系の薬剤であるマレイン酸フルボキサミンの効果を検討したトライアルの結果を報告した。まず、本例では、アルコールの神経毒性が考えら

れないにもかかわらず、重篤な逆行性健忘と前頭葉機能障害を示した。この所見は、ビタミンB1の欠乏のみにより、記憶障害と前頭葉機能障害が生じうることを示唆している。本例の健忘に対するセロトニンの選択的再取込み阻害剤による認知薬物治療は無効であった。今後、コルサコフ症候群の成因に関する神経伝達物質障害仮説を慎重に検討するとともに、認知薬物療法の可能性を探り

たい。

### 文 献

- 1) Beatty WW, Bailly RC, and Fisher L : Korsakoff-like amnesic syndrome in a patient with anorexia and vomiting. *International Journal of Clinical Neuropsychology* 11(2) : 55-65, 1989
- 2) Becker JT, Furman JMR, Panisset M, and Smith C : Characteristics of the memory loss of a patient with Wernicke-Korsakoff's syndrome without alcoholism. *Neuropsychologia* 28(2) : 171-179, 1990
- 3) Doraiswamy PM, Massey EW, Enright K, Palese VJ, Lamonica D, and Boyko O : Wernicke-Korsakoff syndrome caused by psychogenic food refusal : MR findings. *Am J Neuroradiol* 15 : 594-596, 1994
- 4) Ebels EJ : Underlying illness in Wernicke's encephalopathy. *Europ Neurol* 12 : 226-228, 1974.
- 5) Lindboe CF and Loberg EM : Wernicke's encephalopathy in non-alcoholics : An autopsy study. *J Neurol Sci* 90 : 125-129, 1989
- 6) Martin PR, Adinoff B, Eckardt J, Stapleton JM, Bone GAH, Rubinow DR, Lane EA, and Linnoila M : Effective pharmacotherapy of alcoholic amnesic disorder with fluvoxamine. preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 46 : 617-621, 1989
- 7) Martin PR, Adinoff B, Lane E, et al : Fluvoxamine treatment of alcoholic amnesic disorder. *European Neuropsychopharmacology* 5 : 27-33, 1995
- 8) McEntee WJ and Mair RG : Memory impairment in Korsakoff's psychosis : a correlation with brain noradrenergic activity. *Science* 202 : 905-907, 1978.
- 9) McEntee WJ and Mair RG : The Korsakoff syndrome : a neurochemical perspective. *Trends in Neuroscience* 13(8) : 340-344, 1990
- 10) O'Carroll RE, Moffoot APR, Ebmeier KP, Murray C, and Goodwin GM : Korsakoff's syndrome, cognition and clonidine. *Psychological medicine* 23 : 341-347, 1993
- 11) Parkin AJ, Blunden J, Rees JE, and Hunkin NM : Wernicke-Korsakoff syndrome of non-alcoholic origin. *Brain and Cognition* 15 : 69-82, 1991