原 著

側方注視方向性眼振を呈した Wernicke 脳症の 1 例

平澤 一浩・小川 恭生・大塚 康司・稲垣 太郎・鈴木 衛

A case of Wernicke's encephalopathy with lateral gaze-evoked nystagmus

Kazuhiro Hirasawa, Yasuo Ogawa, Koji Otsuka, Taro Inagaki, Mamoru Suzuki

Tokyo Medical University, Department of Otorhinolaryngology

A 53-year-old man with an esophageal ulcer, mediastinal emphysema, and diabetic ketoacidosis who was highly malnourished developed Wernicke's encephalopathy. He showed lateral gaze-evoked nystagmus and disturbance of gait. A caloric test showed bilateral canal paresis, but cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials (c-VEMP, o-VEMP) were present. The brain MRI demonstrated a high intensity signal in the bilateral medial thalamic region on T2 weighted images and diffusion weighted images. These findings suggest involvement of the medial vestibular nucleus and the medial thalamic region. Thiamine was administered, but the nystagmus remained. Persisted diet lacking thiamine possibly made the brain lesion irreversible.

Key words: Wernicke's encephalopathy, gaze-evoked nystagmus, thiamin

緒 言

Wernicke 脳症は1881年 Carl Wernicke により最初に報告された疾患で¹⁾, 後にビタミン B1 (チアミン) の欠乏による栄養障害性脳症であることが明らかにされた²⁾。意識障害, 眼球運動障害, 失調性歩行が3主徴であり診断に有用な指標であるが, 3徴すべて揃うのは16%にしか過ぎず³⁾, 臨床現場においては診断が遅れがちである。早期に治療を開始しなければ治療効果は少なく, 後遺症が残ることになるため, 早期診断, 早期治療がきわめて重要である。

今回我々は, 食道潰瘍, 縦隔気腫のため経口摂食中止期間が続き, 眼球運動障害, 歩行失調を来たし Wernicke 脳症と診断した一例を経験したので報告する。

東京医科大学耳鼻咽喉科学教室

症 例

症例: 53歳, 男性。

主訴: ふらつき, めまい。

既往歴: 糖尿病

生活歴: 飲酒: 30代半ばまで大酒家でその後は機会飲酒, 喫煙: 20本×33年

現病歴: 自宅トイレで倒れているのを偶然発見されたため, 東京医科大学病院救命センターに搬送された。意識レベルの低下があり, 経口気管挿管で呼吸管理された。諸検査で, 食道潰瘍による縦隔気腫, 糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。絶飲食で補液 (チアミン 100 mg/日含む) を行い, プロトンポンプ阻害剤, インスリンによる加療を行った。第7病日, 食事経口摂取を開始して補液を終了したが, 摂取量は不安定であった。第9病日, 動作時にめまい感を自覚し, 歩行時にふらつくようになった。第20病日, 精査目的

に当科を紹介受診した。

検査所見

純音聴力検査：右正常，左伝音難聴（学童期からの中耳炎あり）。

平衡機能検査：歩行障害があり，足踏み検査は行えず。指鼻試験は正常。左右側方視で注視方向性眼振があったが，明らかな頭位眼振，頭位変換眼振はなかった（図1）。エアーカロリックテスト（15℃，刺激時間60秒，6 L/min）では右耳は6度/sec.と反応不良で，左耳は全く反応がなかった。前庭誘発頸筋電位（Cervical Vestibular-Evoked Myogenic Potentials；c-VEMP）は表面電極を使用し，関電極は左右の胸鎖乳突筋の筋腹，不関電極は左右胸骨頭の上端，接地電極は前頭部に貼付した。刺激音はクリック音（105 dB nHL，0.5 msec.，5 Hz），帯域フィルターは20～2000 Hzで，100回加算とした。被験者は仰臥位で頭部を拳上させ，胸鎖乳突筋の緊張を持続させた。得られた反応（p 13，n 23）の左右の振幅の比が他側の1／2以下である場合を反応低下と判定した。結果は右は正常，左（中耳炎側）は不良であった。前庭誘発外眼筋電位（Ocular Vestibular-Evoked Myogenic Potentials；o-VEMP）は骨導刺激器を使用し，前額部正中より刺激を行った。記録には表面電極を使用し，関電極は下眼瞼直下，不関電極はその2 cm 下方，接地電極は前額傍正中に貼付した。被験者は仰臥位で頭の下に枕を入れて顎を胸に近づけ，記録の際は30°上方を注視するようにした。刺激強度は115 dB，頻度は500 Hz，帯域フィルターは20～2000 Hzとし，50回加算，解析時間は40 msecとした。結果の判定は振幅左右比（Asymmetry ratio：AR）により行った（AR＝（最大nI－最少nI）／（最大nI＋最少nI）×100）。正常上限は，Nagai et al.のデータ⁴⁾より設定し，49.7とした。結果は左右とも正常であった（図2）。ENG検査（図3）では，視標追跡検査（Eye Tracking Test；ETT）で階段状パターンを呈し，急速眼球運動検査（saccade）では水平眼球運動の速度に左右差はなかったが，注視方向性眼振を認めた。視運動性眼振パターン（Optokinetic Pattern；OKP）は左右とも解発不良であった。

画像検査（MRI）：T2強調画像FLAIR法，拡散強調画像で，両側視床内側部に高信号域が認め

図1 注視眼振，頭位・頭位変換眼振検査

側方視で注視方向性眼振が見られた。明らかな頭位・頭位変換眼振は見られなかった。

られた（図4）。

血液検査（※括弧内は基準値）：

血算：WBC 5600/ μ l（2700–8800），RBC 351万/ μ l（370万–540万），Hb 10.3 g/dl（11.0–17.0），Plt 5.9万/ μ l（14万–34万），生化学：TP 6.7 g/dl（6.6–8.2），Alb 3.6 g/dl（3.9–5.3），BUN 9.2 mg/dl（8.0–22.6），Cre 0.84 mg/dl（0.6–1.1），Na 142 mmol/l（138–148），K 3.9 mmol/l（3.6–5.2），Cl 105 mmol/l（98–108），T-Bil 0.35 mg/dl（0.2–1.2），AST 65 U/l（8–38），ALT 86 U/l（16–73），ALP 250 U/l（104–338），LDH 244 U/l（106–211），CRP<0.3 mg/dl（0.3以下），ビタミンB1 19 ng/ml（24–66），ビタミンB12 774 pg/ml（180–914）

経過

Wernicke脳症が疑われ，第26病日からチアミンの内服（75 mg／日）を開始した。めまい，ふらつきの改善が乏しく，第28病日からチアミンの点滴静注（100 mg／日）に切り替えたが改善見られず，注視方向性眼振も残存した。ふらつきが強く自宅への退院が難しい状態であったため，第55病日に療養型病院へ転院した。

考察

Wernicke脳症の本態はチアミンの欠乏であり，チアミンの血中濃度の測定により判明するが，検査結果が判明するまでに時間がかかるため，病歴，症状などから臨床診断されることが多い。本症例ではチアミンの低下も認められ，診断の裏付けとなった。

チアミンは細胞膜の浸透圧勾配の維持やミトコンドリアでの糖代謝の補酵素として働き，不足すると浸透圧勾配の破綻やエネルギー産生障害，酸化ストレスによる細胞障害を来す⁵⁾。体内でチアミンを長期大量に貯蔵することはできず，体内貯蔵量は成人でも30～50 mgとされ，これらは2～

図2 VEMP 検査

c-VEMP は、右は正常、左（中耳炎側）は不良であった。o-VEMP は左右とも正常であった。

図3 ENG 検査

視標追跡検査（ETT）で階段状パターンを呈し、急速眼球運動検査（saccade）では水平眼球運動の速度に左右差はなかった。視運動性眼振パターン（OKP）は左右とも解発不良であった。

3週間分ではない。そのため、2～3週間補充がされないとチアミン欠乏症状が発症する⁶⁾。チアミンが欠乏してからさらに2～3週間後、チアミン感受性部位における不可逆性の構造変化がおくとされている⁷⁾。

本症例は来院時から低栄養の状態であり、チアミンが慢性的に不足していた可能性がある。このような状態でチアミン無添加の糖単味の輸液を行うと、チアミンの必要量が上昇して急激に症状が発現する場合があるが⁵⁾、本症例ではチアミンは

図4 頭部 MRI 検査

T2 強調画像 FLAIR 法、拡散強調画像で、両側視床内側部に高信号域が認められた。

点滴で1日100 mg 投与されていた。

発熱性疾患に罹患すると消費エネルギーが増加し、チアミン必要量も増すため症状が悪化することが多いとされる⁸⁾。本症例も急性期疾患でストレス下にあったため、チアミンが消費されやすい状態にあったと考えられる。また、高血糖に対するインスリンの使用で血糖値が低下し、その際にチアミンが消費されていたと考えられる。こうした要因によりチアミンを投与していても欠乏状態に陥り、さらに補液を中止後に経口摂取量が不安定であったため Wernicke 脳症を発症したと考えられる。

チアミンに関連した糖代謝に強く依存する部位としては、中脳水道周囲、第四脳室底、視床内側、乳頭体、小脳虫部があり、Wernicke 脳症においてはこれらの部位に細胞性浮腫、細胞外性浮腫や細胞障害が強く認められる⁹⁾。MRI ではこれらの部位に一致して T2 強調画像や拡散強調画像

で高信号を呈することが典型的とされ、特異度53%、感度93%と報告されている¹⁰⁾。本症例でも両側視床内側に所見が認められた。

Wernicke 脳症における眼球運動障害は左右注視時の水平性眼振の出現率が高く、垂直性眼振もときに認められる。外眼筋麻痺の症状が回復する過程で眼振が出現することが多く、共同注視障害もみられるとされる¹¹⁾。本症例では側方注視眼振がみられた。急速眼球運動検査では速度に左右差はなく、左右側方への眼球運動障害はなかった。

側方共同注視は、前頭眼野が注視命令情報を発し、対側脳幹傍正中橋網様体 (paramedian pontine reticular formation: PPRF) を介して同側外転神経核と対側内直筋に信号を送ることにより行われる。注視状態を持続するためには持続発火による持続収縮が必要だが、その働きは前庭神経内側核、舌下神経前位核、前庭小脳が担っている。これらが破壊されると、側方注視した外眼筋はその位置を保持できず、いったん元の位置に戻るが注視命令により再度注視を行うことで眼振が生じる¹²⁾。サルをチアミン欠乏状態にしたところ、下丘、動眼神経核、外転神経核、前庭神経内側核のグリオーシス、神経脱落が見られたとの報告があり¹³⁾。本症例でも前庭神経内側核の障害により側方注視障害を来たした可能性を考えた。

温度刺激検査は前庭動眼反射を反映しており、外側半規管から上前庭神経を通り、前庭神経核を経由して外転神経核、動眼神経核へ投射する経路であるが、前庭神経核の中でも内側核が関与するとされる¹⁴⁾。c-VEMP は球形囊から下前庭神経、前庭神経核を経由し、内側脊髄路を通して頸部筋群へ連絡する経路を反映するとされるが、前庭神経核の中でも特に外側核が中心であるという¹⁵⁾。本症例では両側温度眼振反応は消失していたが、右側の c-VEMP はよく解発されていた。以上から、前庭神経内側核が障害されたが外側核は保たれていたと考えられる。

ETT では階段状パターンで、OKP は眼振解発不良であり、脳幹障害が考えられた。また、視床は平衡感覚を含む体性感覚の中継核であり、障害により平衡感覚障害を来す。以上から、本症例における機能障害の範囲としては、視床、および前庭神経内側核が中心であったと考えられる。

Wernicke 脳症と判断した際は、早急にチアミ

ンを投与する必要がある。英国 The Royal College of Physicians report の治療ガイドライン (2002)¹⁶⁾ では、500 mg のチアミンを 3 回/日、3 日間点滴静注後、250 mg/日を 5 日間あるいは症状改善が止まるまで継続投与するとある。初期のチアミンの 100 mg~250 mg 投与では死亡例があるためさらに大量の投与が必要であるという指摘もされており⁶⁾、250 mg/日以上以上の投与は必要であると考えられる。本症例での投与量は 75~100 mg であり、少なかったと考えられる。

また、本症例においてはチアミンの投与量の少なさに加え、めまい自覚から治療開始までの期間が長く不可逆性の障害を来たしたために、治療によっても眼振が消失しなかったと考えられる。

Wernicke 脳症の後遺症として、記憶力障害、逆行性健忘、作話の特徴とする Korsakoff 症候群を来すことがあるが、本症例ではもともと認知機能障害が強かったこともあり、評価が困難であった。

結 語

食道潰瘍、縦隔気腫のため経口摂食中止期間が続き、Wernicke 脳症を来たした症例を経験した。MRI、平衡機能検査は診断および障害部位の推定に有用であった。Wernicke 脳症は早急な対応が必要であり、早期に十分量のチアミンを投与することが必要である。

文 献

- 1) Wernicke C: Die akute haemorrhagische polioencephalitis superior. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende, Bd II. Kassel: Fisher Verlag: 229-242, 1881
- 2) 小阪憲司, 池田研二: ウェルニッケ・コルサコフ症候群第 1 版, 2-168 頁, 星和書店, 1984
- 3) 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: 341-345, 1986
- 4) Noriko N, Yasuo O, Mamoru S, et al.: Ocular vestibular evoked myogenic potentials induced by bone-conducted vibration in patients with unilateral inner ear disease. Acta Oto-Laryngologica 134: 151-158, 2014
- 5) Hazell AS, Butterworth RF: Update of cell

- damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol* 44: 141–147, 2009
- 6) Sechi G, Serra A: Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 6: 442–455, 2007
 - 7) Chan F, Butterworth RF, Hazell AS: Primary cultures of rat astrocytes respond to thiamine deficiency-induced swelling by downregulating aquaporin-4 levels. *Neurosci Lett* 366: 231–234, 2004
 - 8) Saeki K, Saito Y, Komaki H et al.: Thiamine-deficient encephalopathy due to excessive intake of isotonic drink or overstrict diet therapy in Japanese children. *Brain Dev.* Aug 32: 556–563, 2010
 - 9) 東 麻子, 大場 洋: 代謝性・薬剤性大脳白質脳症. *Clinical Neuroscience* 27: 1295–1296, 2009
 - 10) 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: 1131–1137, 1998
 - 11) 望月仁志: 各種疾患での眼球運動障害—Wernicke 脳症. *Clinical Neuroscience* 28: 92–93, 2010
 - 12) Fukushima K, Kaneko CR, Fuchs AF: The neuronal substrate of integration in the oculomotor system. *Prog Neurobiol* 39: 609–639, 1992
 - 13) Cogan DG, Witt ED, Goldman-Rakic PS: Ocular signs in thiamine-deficient monkeys and in Wernicke's disease in humans. *Arch Ophthalmol* 103: 1212–1220, 1985
 - 14) MA Fu-rong, LIU Jun xiu, LI Xue-pei, et al.: Effects of caloric vestibular stimulation on serotonergic system in the media vestibular nuclei of guinea pigs. *Chinese Medical Journal* 120: 120–124, 2007
 - 15) 室伏利久, 小崎寛子, 松崎真樹, 他: 音響刺激に対する前庭系ニューロンの反応に関する免疫組織化学的研究. 文部省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究成果報告: 2001
 - 16) Thomson AD, Cook CC, Touquet R, et al.: The Royal College of Physicians report on alcohol: guideline for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol* 37: 513–521, 2002
- 利益相反に該当する事項はない。